



Univerzitet u Nišu
Medicinski fakultet



Goran Z. Arandjelović

**Efekti tronedeljnog tretmana erektilne disfunkcije
ekstrakorporalnim udarnim talasima niskog inteziteta**

Doktorska disertacija

Niš, 2018



University of Niš
Faculty of Medicine



Goran Z. Arandjelović

**The effects of three-week low-intensity extracorporeal
shock wave therapy on erectile dysfunction**

Doctorial Dissertation

Niš, 2018

Подаци о докторској дисертацији

Ментор:

Др Иван Игњатовић, редовни професор, Универзитет у Нишу
Медицински факултет

Наслов:

Ефекти тронедељног третмана ерекtilне дисфункције
екстракорпоралним ударним таласима ниског интензитета

Резиме:

Инхибитори фосфодијастеразе типа 5 (PDE5 – Is) представљају златни стандард у медикаментозној терапији ерекtilне дисфункције. Упркос томе, медикаментозни третман не представља терапију којом се може трајно излечити ерекtilна дисфункција. Циљ наше студије је испитати скраћену тронедељну терапију екстракорпоралним ударним таласима ниског интензитета васкулогене ерекtilне дисфункције. Студија је укључила 32 пацијента са међународним индексом ерекtilне функције између 5 и 20 са потврђеном васкулогеном ерекtilном дисфункцијом на доплер ултразвуку пениса. Пацијенти су имали паузу у трајању од једног месеца од претходне терапије и били су сагласни да прекину терапију PDI 5 инхибиторима у периоду праћења након третмана. Применили смо екстракорпоралне ударне таласе ниског интензитета у трајању од три недеље, два пута недељно, без понављања. Пацијенти су оцењивани пре терапије, 1 месец, 3 и 6 месеци после терапије, међународним индексом ерекtilне функције, доплер ултразвуком и Бековим упитником за депресију.

Сви испитани параметри (Међународни индекс ерекtilне дисфункције, Беков упитник за депресију, параметри доплер ултразвука пениса) показали су позитивну статистички значајну промену само након једног месеца након терапије. Међународни индекс ерекtilне функције забележио је пораст после првог месеца након терапије и попео се са основних вредности од $12,75 \pm 4,62$ на $14,87 \pm 5,04$ ($p < 0.01$). Овај позитиван тренд се задржао како на Међународном индексу ерекtilне функције, тако и на свим тестираним параметрима и након 3 и 6 месеци праћења.

Скраћена, тронедељна терапија екстракорпоралним ударним таласима ниског интензитета примењена на васкулогену ерекtilну дисфункцију показала се клинички ефективном.

Научна област:

Медицина

Научна
дисциплина:

Урологија

Кључне речи:

Еректилна дисфункција, екстракорпорални ударни таласи ниског интензитета, међународни индекс еректилне функције, доплер ултразвук пениса, Беков упитник за депресију.

УДК:

616.69 – 008.14: 615.849

CERIF
класификација:

B560

Тип лиценце
Креативне
заједнице:

CC BY – NC - ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral
Supervisor:

Prof. dr Ivan Ignjatović, University of Niš, Medical Faculty

Title:

The effects of three-week low-intensity extracorporeal shock wave therapy on erectile dysfunction

Abstract:

Although phosphodiesterase 5 (PDE 5) inhibitors represent the gold standard for medical treatment of erectile dysfunction (ED), they are not curative. Over recent years, low-intensity extracorporeal shock wave therapy (LI-ESWT) has been proposed as a valid non-invasive therapy approach for erectile dysfunction. The aim of our work is to assess the shortened, three-week low-intensity extracorporeal shock wave treatment of vasculogenic erectile dysfunction.

The study involved a total of 32 patients with an International Index of Erectile Function (IIEF) score between 5 and 20, and whose vasculogenic ED had been proven through Doppler ultrasound. All patients had a washout period of 1 month after previous therapy and agreed to discontinue the PDE5-I therapy during the follow-up. The patients were evaluated at baseline, after 1, 3 and 6 months, with the IIEF, Doppler ultrasound and Beck Depression Inventory (BDI).

All investigated parameters (International Index of Erectile Function, Beck Depression Inventory and penile Doppler ultrasound parameters) showed statistically significant improvement just one month after the treatment, compared to pre-treatment values, in all investigated domains. The international index of erectile function passed from baseline values of 12.75 ± 4.62 to 14.87 ± 5.04 at one month after treatment ($p < 0.01$). This trend remained positive in IIEF and all the parameters tested at the 3-month and 6-month follow-up.

The shortened three-week low-intensity shock wave treatment of vasculogenic erectile dysfunction proved to be clinically effective.

Scientific
Field:

Medicine

Scientific
Discipline:

Urology

Key Words:

Erectile dysfunction; low-intensity extracorporeal shock wave therapy; international index of erectile function (IIEF); Penis Doppler ultrasound; Beck depression inventory (BDI).

UDC:

616.69 – 008.14 : 615.849

CERIF
Classification:

B560

Creative
Commons
License Type:

CC BY – NC - ND

Ovaj rad posvećujem svom ocu koji je ceo svoj akademski vek proveo u iznalaženju boljih naučno-praktičnih rešenja u ekonomsko-političkim pitanjima važnim za Republiku Srbiju.

Ovaj rad posvećujem i svojoj majci bez koje, sve što je on uradio, ne bi bilo moguće.

Rad posebno posvećujem svojoj ženi, bez čije naučne i porodične pomoći sigurno ne bi bio realizovan.

Na kraju, rad posvećujem svojoj i deci moga brata, kojima je pažnja mnogo puta bila uskraćena zarad moga naučnog napretka.

Sadržaj

Uvod	1
Poglavlje 1 Istorijske činjenice.....	2
Poglavlje 2 Anatomija penisa i fiziologija erekcije	7
Poglavlje 3 Faktori rizika i uzroci erektilne disfunkcije	13
Poglavlje 4 Epidemiologija	17
Poglavlje 5 Ekonomski aspekti erektilne disfunkcije	24
Poglavlje 6 Dijagnostička sredstva kod erektilne disfunkcije.....	28
Poglavlje 7 Terapija erektilne disfunkcije	35
Poglavlje 8 Ekstrakorporalni udarni talasi niskog intenziteta kao tretman za erektilnu disfunkciju	47
Poglavlje 9 Materijali i metode	51
Poglavlje 10 Rezultati.....	55
Poglavlje 11 Diskusija	68
Zaključak.....	83
Prilozi.....	84
Literatura	86
Biografija autora	102

Uvod

Erektilna disfunkcija (ED) predstavlja nemogućnost da se postigne ili održi erekcija koja omogućava zadovoljavajući seksualni čin. Ona tako ima veliki uticaj na kvalitet života, ne samo muskaraca nego i para u celini.

Epidemiološki podaci ukazali su na visoku prevalencu i incidencu erektilne disfunkcije širom sveta, koja postaje sve zastupljenija, pre svega sa starenjem. Neka istraživanja govore da će svetska prevalenca ED dostići 322 miliona ljudi do 2025. [1].

Inhibitori fosfodiesteraza tipa 5 predstavljaju zlatni standard u medikamentoznoj terapiji ED. Od njihovog uvođenja, znatno su porasli i troškovi koje ova terapija podrazumeva. Iako je, uporedo sa troškovima, poraslo i zadovoljstvo pacijenata terapijom, ovaj vid tretmana ne predstavlja terapiju kojom se može trajno izlečiti erektilna disfunkcija.

Poslednjih godina, svedoci smo revolucionarnih otkrića u lečenju ED i to ekstrakorporalnim udarnim talasima niskog inteziteta (LI-ESWT), koji su do sada dali vrlo ohrabrujuće rezultate.

U tom kontekstu, cilj našeg istraživanja je ispitati efekat skraćene tronedeljne terapije ekstrakorporalnim udarnim talasima niskog inteziteta na vaskulogenu erektilnu disfunkciju.

I Istorijske činjenice

Sposobnost da se održi erekcija jedinstvena je osobina ljudi. U najvećem delu životinjskog sveta seksualni odnos je brz i nema potrebe za održavanjem erekcije u dužem vremenskom trajanju. Voljno, duže trajanje seksualnog odnosa, predstavlja evolucionu karakteristiku ljudske vrste [2].

Hipokratove teorije o erekciji (400. g. pre.n.e) bile su dominantne sve do renesanse. On je smatrao da erekcija nastaje iz „pneume“ (vazduha) kao i iz „životnog duha, koji se zajedno ulivaju u penis. Svaka bolest ili promena kod četiri telesna soka (krv, flegma, žuta žuč i crna žuč) mogla je da bude uzročnik impotencije. Hipokrat je tvrdio da preterana seksualnost može da smanji potenciju i da su testisi povezani sa penisom erektilnim kanalima koji služe da olakšaju erekciju [2].

Tokom renesanse, Leonardo da Vinči je podvrgao ove klasične modele novom ispitivanju. On je primetio da bi ljudi pogubljeni vešanjem često imali refleksne erekcije. Nakon disekcije njihovih penisa, on je uvideo da su ovi puni krvi, a ne vazduha, kako je Hipokrat mislio [3].

Kako se znanje o erekciji povećavalo, tako su se kroz istoriju javljale i različite teorije erektilne disfunkcije.

U XIX veku razvile su se tri glavne teorije erektilne disfunkcije: endokrina, genitalna i psihološka.

Endokrina teorija: Veza između testisa, čovekovog ponašanja, potencije i plodnosti bila je poznata od doba kada su ljudi počeli da primenjuju kastraciju kao kaznu za preljubu, što nalazimo još u starom Vavilonu, 2000 godina pre.n.e [4]. Kroz istoriju, kastracija se koristila iz mnogo razloga, na primer kod sveštenika kako bi se olakšale njihove religijske obaveze, ili kod robova, kao sredstvo za kontrolu buntovništva. U Rimskom carstvu koristila se kako bi se stvorili “evnusi”, tj. neplodni muškarci koji su bili idealni za hareme, budući da nisu mogli da izazovu neželjene trudnoće. Ideja da će kastracija garantovati impotenciju bila je daleko od tačne, budući da su evnusi bili cenjeni kao

ljubavnici u haremima. Na isti način, dečaci su bili kastrirani kako bi im glas ostao u rasponu soprana.

U novije vreme, ponovo se ispituju efekti kastracije na potenciju. Praksa je još uvek živa u nekim delovima Indije, jugoistočne Azije i Kine. Kastracija kao vid kazne za seksualne zločine koristila se do nedavno. Hajm je izneo podatak da 31% kastriranih muškaraca ostaje potentno [5]. Nekih 19% muškaraca koji su kastrirani usled raka prostate zadržali su potentnost [6].

Premda je postalo jasno da kastracija, primenjena iz ma kog razloga, ne mora nužno da znači impotenciju, uloga testisa u seksualnom ponašanju je mnogo složenija. Oni vrše određenu vrstu kontrole ne samo tako što utiču na potenciju, nego i usled toga što kontrolišu libido.

U ranijim istraživanjima problem je bio dvostruk: metode koje su se primenjivale nisu bile egzaktna, a velika ljudska želja da se pronade rešenje za erektilnu disfunkciju dovela je do pogrešnih zaključaka i praksi. Tako su na primer Ansel (Ancel) i Buan (Bouin) 1904. godine izneli različite rezultate nekih ranijih eksperimenata, gde su tvrdili da je ligacija *vas deferens*-a možda povećala proizvodnju testosterona, što je imalo pozitivnog efekta na potenciju [7]. Nakon ovoga, mnogi lekari počeli su da koriste ovaj metod kao lek za impotenciju. Austrijski lekar, profesor Štajnah (Steinach), obavio je brojne ligacije *vas deferens*-a, najpre na životinjama, a onda i na ljudima, na osnovu pomenutih istraživanja [8]. Uz to, Voronoff u Francuskoj, kao i Lespinasse u Čikagu, obavili su transplantaciju testikularnog tkiva majmuna na ljude [9]. Ta procedura ipak nije dala večnu mladost niti je popravila erektilnu disfunkciju kod subjekata. Nakon oštre kritike ovih postupaka koju je 1934. izneo Hammond, a koja je objavljena u Britanskom urološkom časopisu (*British Journal of Urology*), pojavili su se noviji radovi koji su postepeno objasnili mušku genitourinarnu i reproduktivnu funkciju. Godine 1934. W.E. Lower pokazao je da su funkcije prostate, testisa i erekcija pod striktnom kontrolom hipofize [10].

Još jedno veliko otkriće u tom periodu načinili su Butenandt i Ruzicka, koji je uspeo da sintetiše testosteron iz holesterola, što mu je 1935. godine donelo Nobelovu nagradu za hemiju [11,12].

Industrijska proizvodnja i potrošnja steroida koje su usledile omogućile su nam da bolje shvatimo kako endokrine supstance utiču na erektilnu i seksualnu funkciju.

Organske i psihološke teorije: Krajem XIX i početkom XX veka postojao je veliki kontrast između predstavnika psiholoških i organskih teorija erektilne disfunkcije. Krajem XIX veka Sigmund Frojd je razvio psihoanalizu, a njegove pristalice tvrdile su da erektilna disfunkcija nastaje usled transfera nerazrešenog Edipovog kompleksa na seksualnog partnera. Onima koji su tražili medicinsku pomoć savetovano je da se tokom dužih vremenskih perioda uzdržavaju od seksualnog odnosa. Lekari toga vremena smatrali su da je preterana masturbacija glavni uzrok erektilne disfunkcije. Zbog ovoga, 1927. predstavnici psihoanalitičke škole tvrdili su da 95% impotencije nastaje usled potisnute seksualnosti [13]. Godine 1934. grupa psihijatara objavila je jedan dokument kojim su objavili rat urolozima toga vremena, tvrdeći da ovi leče pacijente na pogrešan način. Urolozi su se branili tako što su detaljno opisali različite patologije toga vremena koje su mogle da budu osnova za erektilnu disfunkciju.

Klasična publikacija Tomasa Karlinga iz 1878. kao uzroke erektilne disfunkcije opisala je različita patološka stanja, poput veneričnih bolesti, dijabetesa i Pejronijeve bolesti [14]. Glavni doprinos značajan i za današnje znanje bila je opservacija inflamatornih edema verumontanuma. Mnogi urolozi tvrdili su da su primetili inflamatorne edeme verumontanuma od impotentnih muškaraca [15]. Max Huhner podržao je ovu teoriju 1936., objasnivši da ovi edemi izazivaju konstantnu iritaciju prostate, koja je verovatno nastala usled čestog koitusa ili masturbacije, što na kraju dovodi do erektilne disfunkcije [16]. Stoga je kauterizacija prostatične uretre i uretralno usađivanje cantari cantrida bila uobičajena procedura u to vreme. Drugi su puštali električnu struju kroz penis, prostatičnu uretru ili kičmenu moždinu [17]. Bilo je i mnogo drugih hirurških pokušaja, kao što je ligatura dorsalne vene ili plikacija ishiokavernoznog mišića [18,19], no nijedna od tih procedura nije bila naročito uspešna.

Period neposredno nakon Drugog svetskog rata bio je značajan za razvoj rekonstruktivne plastične hirurgije penisa, imajući u vidu činjenicu da su mnogi vojnici i piloti izgubili genitalije. Bergman je 1948. rekonstruisao novi penis autotransplantacijom iz hrskavice rebra [20]. Ova tehnika kasnije je primenjena i na erektilnu disfunkciju, ali bez uspeha budući da je došlo da apsorpcije hrskavice. Kako bilo, ovaj pristup stvorio je osnovu za protetičke implante, tako da je Loeffler 1964. objavio da je ugradio akriličku protezu u penis kao terapiju erektilne disfunkcije [21].

Period nakon Drugog svetskog rata doneo je i promenu u načinu na koji se gledalo na erektilnu disfunkciju. Godine 1948. Kinsey je objavio svoj rad, koji je potvrdio veliku prevalencu ovoga problema [22]. Promene u načinu razmišljanja o erektilnoj disfunkciji bile su spore, ali vremenom je sve više ljudi pristalo da potraži pomoć lekara.

Šezdesete i sedamdesete godine XX veka obelezile su dolazak Mastersa i Džonsona i Helen Kaplana i sa njima nove seksualne terapije. Godine 1982. Virag i Brindaly predložili su da se papaverin i fentolamin ubrizgaju u kavernožno tkivo [23, 24].

Istorijski, erektilna disfunkcija uticala je na društvo na dva različita načina. Za razliku od najrazličitijih drugih patologija, ona je uvek bila praćena velikim osećajem poniženja, a uticala je i na pravnu valjanost brakova. U vreme kada je bilo praktično nemoguće razvesti se, optužba za erektilnu disfunkciju, koju je bilo teško dokazati, često se koristila kako bi se poništio brak. Poniženje je uvek bilo jako sredstvo društvene kontrole. Srednjovekovna crkva obilato se koristila ovom činjenicom, te su od XVI veka crkvena suđenja impotentnim muškarcima bila česta. Sudska veća, koja su činili lekari, teolozi i akušeri, tražila su od datih muškaraca da „dokažu“ svoju sposobnost tako što bi javno pokazali svoju erekciju i ejakulirali. Publika se jako zabavljala ovakvim voajerstvom, a strah muškaraca od optužbe bio je tako veliki da je crkva stekla ogromnu političku moć kroz jednu takvu praksu [25]. Nakon rata, usred borbe za vlast i dominaciju između crkve i države, vrhovni sud u Parizu ukinuo je ovakvu sudsku praksu 1677. [26].

Možemo, dakle, da zaključimo da je erektilna disfunkcija predstavljala konstantan problem u istoriji evolucije. Strategije za njeno lečenje verovatno su stare koliko i sam čovek. Danas lekari, psiholozi i hirurzi rade zajedno kako bi došli do najbolje moguće terapijske opcije za njeno lečenje. I pored toga, još uvek ne znamo sve o uzrocima erektilne disfunkcije, terapija i dalje nije optimalna, a pacijenti i lekari se nadaju da će današnje strategije biti zamenjene efikasnijim opcijama koje se ne odnose samo na simptomatsku terapiju.

II Anatomija penisa i fiziologija erekcije

U ovom poglavlju ukratko ćemo navesti najvažnije anatomske i fiziološke činjenice koje dozvoljavaju nastanak fenomena erekcije.

Penis se sastoji od tri erektilna tkiva, dva kavernoza koja su postavljena dorzolateralno i jednog spongioznog postavljenog ventralno i sadrži uretru. Ova tri cilindrična tela obavijena su spolja fascijalnom strukturom koja se zove tunica albuginea. Ona se oko kavernoza tela sastoji iz dva zida - unutrašnjeg, čiji snopovi sadrže i stabilizuju kavernoza tkivo, i spoljašnjeg koji su postavljeni longitudinalno i koji se pričvršćuju za donji deo pubične kosti. Kroz tunicu albugineu prolaze emisarne vene koje vode krv iz kavernoza tela. Kavernoza tela kao i spongiozno telo obavija Bukova fascija koja pričvršćuje penis za pubičnu simfizu. Bukova fascija je proksimalno spojena sa perinealnom membranom, a distalno sa bazom glans penisa na koronalnom sulkusu gde se spaja sa krajem kavernoza tela.

Duboke strukture penisa su snabdevene krvlju iz unutrašnje pudendalne arterije koja je terminalna grana hipogastrične arterije. Unutrašnja pudendalna arterija daje skrotalnu i bulbarnu granu i nastavlja se kao zajednička penilna arterija. Ona se deli u tri grane: bulbourteralna arterija, kavernoza arterija i dorzalna arterija penisa. Ova poslednja snabdeva krvlju krura i preko dorzolateralne strane penisa ide distalno prema glansu. Zajedno sa dorzalnom venom i nervom ona čini deo neurovaskularnog snopa. Ona daje i cirkumfleksne grane za spongiozno telo kao i arteriju za frenulum. Kavernoza tela se snabdevaju krvlju iz kavernoza arterije koja daje spoljašnje kapilare i unutrašnje arterije helicine koje ulaze direktno u kavernoza prostore.

Krv iz penisa se drenira preko dve grupe vena tj. preko površinskog i dubokog venskog sistema. Koža se drenira preko površinskog sistema koji se uliva u dorzalnu venu penisa, dok duboki sistem drenira kavernoza i spongiozno telo i uretru. Dorzalna vena penisa se prazni u spoljasnju ilijačnu

venu preko pudendalne, safene ili femoralne vene. Cirkumflesne vene se prazne u duboku dorzalnu venu koja ulazi u periprostaticni splet ili Santorini plexus i na kraju u unutrašnju ilijacnu venu. Proksimalni deo kavernoznih tela je dreniran preko kavernozne i kruralne vene koje ulaze u periprostaticni splet. Uretralna vena drenira spongiozno tkivo i uretru i uliva se u unutrašnju pudendalnu venu.

Penis je inervisan parasimpatičkim i simpatičkim nervnim vlaknima. Parasimpatička preganglijska vlakna potiču iz sakralnog dela kičmene moždine, u većini slučajeva iz S3. Ona formiraju erigentne nerve koji se spajaju sa vlaknima donjeg hipogastricnog nerva formirajući pelvični splet. Kavernoza tela su inervisana kavernoznim nervom koji se račva u manju granu koja inerviše spongiozno telo i penilnu uretru i veću granu koja inerviše kavernoza tela. Dajući zajedno sa prostatovezikalnom arterijom i venom neurovaskularni snop prostate, on prolazi na vrhu prostate i ulazi u krura penis. Simpatička preganglijska vlakna za penis dolaze iz torakalnog i lumbalnog dela kičmene moždine (Th10- L2). Iz paravertebralnog simpatičkog lanca jedan deo vlakana ide do pelvičnog spleta i kavernoznog nerva, dok se druga grupa vlakana spaja sa donjim hipogastričnim ili pelvičnim spletom. Post-ganglijska simpatička vlakna su sadržana u hipogastričnim nervima koji ih unose u pelvični pleksus [27, 28].

U anatomsko-fiziološkom smislu kavernoza tkiva omogućavaju kontrolu savitljivosti, rigiditeta i izduživanja penisa, dok spongiozno reguliše dijametar uretre u erekciji i ejakulaciji. Sva tri tela obavijena su tunikom albugineom i fibroelastičnom Bukovom fascijom. Kao što smo već opisali, kavernoze arterije penisa sa svojim nutritivnim kapilarima i arterijama helicinama predstavljaju glavne krvne sudove neophodne za postizanje erekcije. Arterije helicine direktno pune sinusoidne i veoma su izvijugane u stanju relaksacije, omogućavajući veliko izduženje penisa u erekciji tokom koje se izdužavaju ne gubeći pritom kapacitet protoka krvi. Sinusoidi su drenirani subtunikalnim venskim pleksusom odakle nastaju emisarne vene koje se dreniraju u cirkumfleksne vene, zatim u duboku dorzaknu venu penisa i periprostaticni venski pleksus.

Erekcija predstavlja složen psihofizički proces, koji uključuje psihološku, nervnu, hormonsku i vaskularnu komponentu. To je vaskularni proces koji nastaje zbog pojačanog dotoka arterijske krvi u kavernoza tela penisa, relaksacije glatkih mišića intrakavernoznih sinusa i usporene venske drenaže. Suprotno tome, kontrakcija glatkih mišića penisa održava početnu labavost [29].

Postoji tri tipa erekcije: - psihogena koja je posledica vizuelnih, olfaktivnih i drugih stimulusa, - refleksogena koja nastaje nakon taktilne stimulacije penisa putem sakralnog erektilnog centra i noćne erekcije koje nastaju u toku REM faze spavanja posle aktivacije holinergičkih neurona [30].

Erekcija nastaje refleksnim putem, na taj način što nadražajni impulsi iz penisa dolaze u autonomni centar za erekciju u kičmenoj moždini koji ima parasimpatički (S2-S4) i simpatički deo (Th12-L2). Odatle se impulsi šalju dalje ka centru u kori velikog mozga. Električni odgovor primljenog nadražaja dovodi do naglog priliva krvi u kavernoza tela, povećavajući njihovu zapreminu, što dovodi do njegovog ukrućivanja. Takođe, erekcioni centar u kičmenoj moždini može biti nadražen iz centra kore velikog mozga, sa istim efektom na penis (vizuelni, slušni, taktilni nadražaji i sl.).

Za penilnu erekciju je potrebno zajedničko i sinergističko dejstvo centralnog i perifernog nervnog sistema, arterijskih i venskih vaskularnih struktura i intaktnost glatkih mišića koji oblažu venske sinusoide [30].

Kada je penis van erekcije, dominira uticaj simpatikusa - venski sinusi imaju tonus i u njima ima malo krvi, sa protokom 3-5ml/min, što je dovoljno samo za nutritivne potrebe penisa. Posle stimulacije, kada počinje da dominira uticaj parasimpatičke inervacije, smanjuje se tonus glatkih mišića koji oblaže sinusoide, povećava se arterijski dotok i krv počinje da ulazi u sinusoide, sve dok se ne postigne maksimalni kapacitet, postižući pritisak u venskim sinusima blizu sistolnom krvnom pritisku [30].

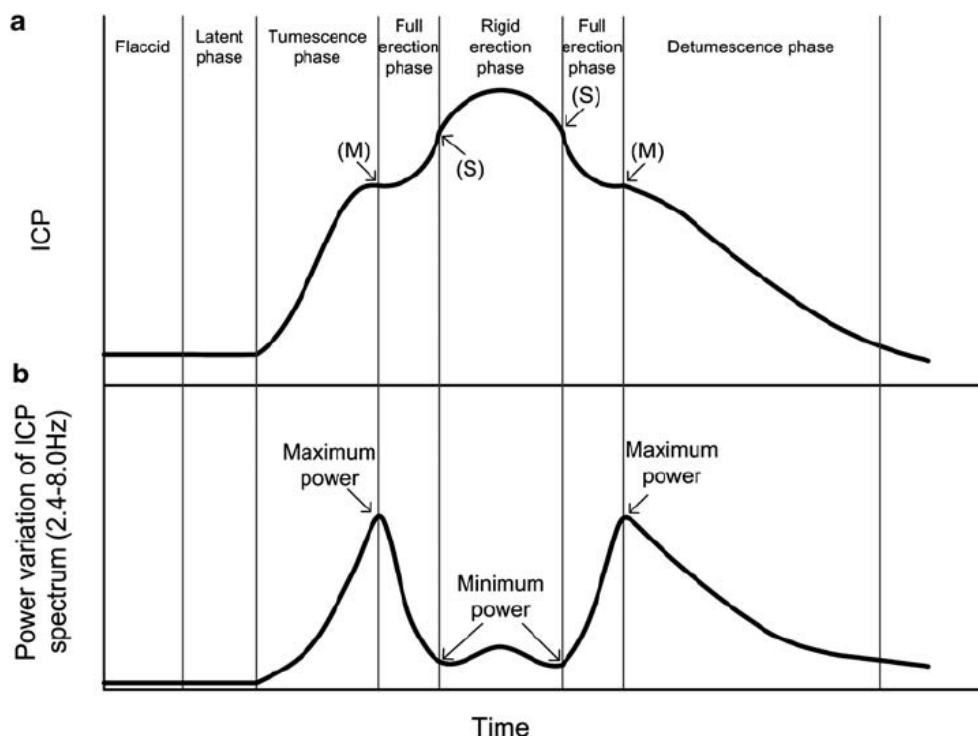
Kada nakon ejakulacije i prestanka erogene stimulacije počinje da dominira simpatička inervacija, venski sinusi se kontrahuju i krv se prazni u subtunikalne vene. One se sjedinjavaju čineći emisarne vene koje se dreniraju u dorzalnu venu penisa, a potom u periprostatični venski pleksus [31].

Erekcija penisa je fazni proces sa određenim redosledom: Flacidna faza - kada je arterijski i venski protok minimalan; Latentna faza – kada je povećan protok kroz unutrašnju pudendalnu arteriju uz malu elongaciju penisa; Faza tumescencije – kada dolazi do povećanja intrakavernoznog pritiska, do vrednosti dijastolnog pritiska što dovodi do potpune erekcije; Faza pune erekcije – kada intrakavernozni pritisak dostize 90% sistolnog pritiska; Faza rigidne erekcije (skeletna faza) – kada usled kontrahovanja iskokavernoznog mišića dolazi do skoka pritiska u intrakavernoznim telima iznad sistolnog, a venski protok skoro da ne postoji; Faza detumescencije - nakon ejakulacije ili prestanka dejstva erogenog stimulusa tonus simpatikusa raste, glatki mišići oko sinusoida se kontrahuju, istiskuju krv u venski sistem i penis se vraća u opušteno stanje.

Hipotetički odnos faza penilne erekcije i varijacija u snazi intrakavernoznog pritiska ispitanih kod majmuna može se videti u Grafikonu 0 [32].

Grafikon 0: Hipotetički odnos faza penilne erekcije i varijacije intrakavernoznog pritiska

kod majmuna



a = Faze penilne erekcije proučavane na majmunu; b = Varijacija u snazi intrakavernoznog pritiska u različitim fazama erekcije; ICP = intrakavernozni pritisak

Specifičnosti anatomije i vaskularnog sistema penisa su u tome da intrasinusni pritisak dilatira kavernoza tela do maksimalnih vrednosti bez porasta pritiska, zatim septalna fibrozna vlakna u sredini penisa omogućavaju anteriorno-posteriornu rigidnost penisa i zbog slabe komunikacije između levog i desnog kavernoznog tela postiže se adekvatna bočna stabilnost. I glans penisa također doživljava erekciju ali ne i rigiditet kao kavernoza tela, jer nema venookluzivni mehanizam, deluje kao arteriovenski šant koji omogućava da se erekcija održi u penisu bez ireverzibilnih strukturnih promena [30, 33].

Za našu studiju je vrlo važno i sta se dešava za vreme erekcije na ultrastrukturnom nivou. Glavni posrednik u erekciji penisa je azot-monoksid (NO) koji deluje kao neurotransmiter koji se oslobađa na krajevima neadrenergičkih, neholinergičkih nervnih vlakana penisa, dovodeći do relaksacije glatkih mišića u kavernoznim telima i kao vazodilatator koga stvaraju endotelne ćelije arterija i sinusoida u penisu. Bioraspoloživost NO rezultira proliferacijom glatkih mišićnih ćelija prostate, što doprinosi povećanju izlaznog uretralnog otpora. NO nastaje pod dejstvom enzima azot-monoksid sintetaze (NOS), koji procesom oksidacije pretvara aminokiselinu L-arginin u NO. Guanilat-ciklaza je receptor za NO u glatkim mišićima krvnih sudova, koja stvara ciklični guanozin monofosfat (cGMP), koji deluje kao sekundarni glasnik unutar mišićne ćelije. cGMP izaziva relaksaciju i vazodilataciju, što dovodi do ispunjavanja penisa krvlju i do erekcije. Na unutraćelijskom nivou ovo odgovara smanjenju koncentracije jona kalcijuma. Ovom procesu se suprotstavlja enzim fosfodiesteraza, koji razgrađuje cGMP, što dovodi do opuštanja penisa uslovljenim povećanjem intaćelijskog nivoa kalcijuma [34].

O ovim procesima biće više reči dalje u našem istraživanju.

III Faktori rizika i uzroci erektilne disfunkcije

Po podacima Ujedinjenih nacija, do 2025. godine u svetu će biti preko 356 miliona muškaraca starijih od 65 godina, što je porast od 197 miliona u odnosu na današnji broj. Godine 1995. globalni procenat muškaraca starijih od 65 godina bio je 4.2%; očekuje se da ovaj udeo poraste na 9.5% do 2025. Usled korelacije između ED i životnog doba, globalno starenje će u budućnosti dovesti do povećanja broja muškaraca sa ED. ED se često dovodi u vezu sa starenjem i zdravstvenim problemima u vezi sa starenjem, kao što su vaskularni, hormonalni, neurološki i psihogenički faktori, te neželjeni efekti lekova. Trenutno je prisutan veliki nedostatak podataka o ED u zdravoj populaciji - naročito u vezi sa fiziološkim i psihosocijalnim varijablama, i to bez obzira na prevalencu ED i njene implikacije za kvalitet života [35].

Sveukupno posmatrano, faktori rizika za ED mogu da se klasifikuju u tri grupe: zdravlje i životni stil, društveni status i seksualno iskustvo [36].

U vezi sa zdravljem, studije su pokazale da ED deli tipične faktore rizika sa kardiovaskularnim bolestima (CVD), kao što su gojaznost, *diabetes mellitus*, dislipidemija, metabolički sindrom, odsustvo vežbanja, te pušenje [37, 38, 39].

Baš kao što cerebrovaskularni ispadi, koronarni baj-pas, infarkt miokarda, hipertenzija, hiperlipidemija, ateroskleroza i periferne vaskularne bolesti predstavljaju faktore rizika za erektilnu disfunkciju, tako i erektilna disfunkcija može da bude indikator kardiovaskularnih bolesti.

Ukazano je da dijabetes melitus i njegovi efekti na male arterije ili na neurološku demijelinizaciju i sinusoidnu deterioraciju glatkih mišića mogu da budu etiološki faktori koji su u vezi sa erektilnom

disfunkcijom, 50% muškaraca obolelih od dijabetes melitusa patiće i od ED i to u ranijoj životnoj dobi nego oni koji nemaju dijabetes melitus [40].

I druge hronične bolesti koreliraju sa visokim rizikom od ED. Hronične neurološke bolesti kao što su cerebrovaskularni ispadi, epilepsija slepoočnog režnja, multipla skleroza, tumori, infekcije, Gilen-Barov sindrom, Alchajmerova bolest, ili Morbus Parkinson su sve dovedene u vezu sa ED i mogu predstavljati njen uzrok [41, 42].

Hronična insuficijencija bubrega u vezi je sa ED u do čak 40% obolelih. Ima podataka i da su hiperprolaktinemija, hipogonadizam, hiperparatiroidizam i nedostatak cinka takođe etiološki faktori kod bolesti bubrega [41].

Postoje indicije da je i hronična opstruktivna bolest pluća jedan od faktora rizika za ED, verovatno usled zavisnosti azot oksid desintaze od kiseonika [43].

Druge bolesti koje mogu da indukuju ED su Peronijeva bolest ili druge bolesti ili povrede koje dovode do stvaranja ožiljka ili fibroze tunike albuginea-a, te hronična bruceloza ili sklerodermija [41,44].

Ne manje važno, operacije u maloj karlici kao i traume predstavljaju značajne faktore za razvoj ED. Povrede glave, operacija mozga, povreda kičmene moždine, operacije lumbalnog diskusa, disekcija retroperitonealnih limfnih žlezdi bez očuvanja nerava i abdominalna aneurizmektomija su sve takođe faktori rizika za ED [41]. U urologiji, na erektilnu disfunkciju naročito utiče radikalna hirurgija u maloj karlici, kao recimo radikalna prostatektomija. Konstantni razvoj takozvanih "nerve sparing" hirurških tehnika rezultirao je sve boljim ishodom u pogledu očuvanja erektilne funkcije. Roterdamska grupa je objavila podatak da nakon bilateralne radikalne prostatektomije sa očuvanjem nerava, potencija ostaje očuvana u 31-86% svih aktivnih muškaraca sa bolešću

lokalizovanom samo u datom organu, gde je etiologija multifaktorska, no ipak sa glavnom ulogom neurogeničkih faktora [45].

Jedan od značajnih spoljašnjih faktora rizika za ED je svakako pušenje [46]. Dokazi iz opservacionih studija ukazuju na to da postoji pozitivna korelacija između količine pušenja i dužine pušačkoga staža i rizika od ED [47]. Ovi podaci potvrđeni su i u sistematskom pregledu koji je objavio Kao, uz zaključak da naročito trenutno pušenje može značajno povećati rizik od ED [48]. Polski i saradnici tvrde da su muškarci oboleli od ED dvaput verovatnije bivši pušači, te da je kumulativna količina popušanih cigareta, merena brojem popušanih paklica za godinu dana, ukazala na obrazac doze i odgovora koji stvara rizik za ED. Ukoliko je pacijent imao dijabetes, to je dupliralo rizik od ED, dok je povećano korišćenje alkohola izgleda takođe povećalo rizik [49].

Jedna zanimljiva činjenica koja proističe iz Derbijeve studije jeste da prestanak pušenja ili promena u konzumiranju alkohola u srednjoj životnoj dobi ne smanjuju značajno rizik od erektilne disfunkcije. Ovi autori su takođe analizirali i efekat sedentarnog ponašanja, što je bila jedina varijabla koji bi, ukoliko bi se promenila u srednjem dobu (u smislu povećanja fizičke aktivnosti), mogla da smanji rizik od ED [50].

Što se tiče životnog stila i psihosocijalnih faktora, izvesno je da oni predstavljaju jasne faktore rizika za seksualnu disfunkciju, premda određivanje preciznog uticaja socijalnih i kulturoloških faktora traži mnogo više istraživanja. Depresija i anksioznost te lekovi koji se koriste za lečenje ovih stanja predstavljaju faktore rizika za ED [51].

Shabsigh et al objavili su rezultat po kome ED stoji u vezi sa visokom incidencom depresivnih simptoma, bez obzira na godine starosti, bračno stanje ili komorbiditete [52].

U „intraprosihičkom“ okruženju, mnogi faktori mogu direktno da deluju na virilitet. Drugi deluju indirektno, kroz sociokulturne mehanizme. Kako je već pomenuto, depresija, strah od neuspeha,

profesionalni stres, traumatska iskustva, gubitak samopoštovanja, gubitak autonomije, te rigidno seksualno vaspitanje, mogu da budu uzroci ili kuzroci ED [53].

Pogoršanje ekonomske situacije usled smanjenja porodičnih prihoda udvostručuje verovatnoću za erektilnu disfunkciju. Tradicionalno seksualno obrazovanje često je neadekvatno, budući da se fokusira na reproduktivnu biologiju i perpetuaciju seksualnih mitova i kao takvo ne uspeva da otvori prostor za lični razvoj i interakciju, te time i predstavlja značajan psihološki faktor rizika. Problemi u odnosima, kao što su hronični konflikti, prepuštanje parova rutini, gubitak seksualne privlačnosti i disparitet u zaradama partnera nisu ništa manje u vezi sa ED [54].

Konačno, različiti aspekti seksualnog iskustva, kao kod muških žrtava kontakata između odraslog i deteta ili nasilnog seksualnog kontakta, daju veću verovatnoću za erektilnu disfunkciju. Ti traumatični seksualni činovi nastavljaju da imaju veliki uticaj na seksualno funkcionisanje, pri čemu neki efekti traju mnogo godina nakon takvog događaja [55].

IV Epidemiologija

Značajnu ulogu u izgradnji slike o opštem uticaju nekog medicinskog stanja igraju epidemiološki podaci. Epidemiološke studije ED koje su se koristile modernim tehnikama pojavile su se 1980. [56, 57,58]. Ipak, teško je uporediti ove studije jer je terminologija koja se koristi da se opiše ED neujednačena. Ovo je dovelo do konceptualne konfuzije i teškoća pri poređenju objavljenih rezultata.

Epidemiološki podaci ukazali su na visoku prevalencu i incidencu ED širom sveta. Nekoliko studija bavilo se prevalencom ED. Studija muškog starenja iz Masačusesta (The Massachusetts Male Aging Study) [59] iznela je prevalencu od 52%. Ova studija pokazala je da ED postaje sve zastupljenija sa starenjem. U četrdesetoj godini, pogođeno je otprilike 40% muškaraca. Stopa raste do gotovo 70% kod muškaraca starih 70 godina. Prevalenca potpune ED povećava se sa 5% na 15% kako starost raste od 40 do 70 godina. Starost je, dakle, varijabla u najvećoj korelaciji sa ED. Nakon što se filtrirala dob, veća verovatnoća je primećena kod pacijenata sa srčanom bolešću, hipertenzijom, dijabetesom, kao i kod onih koji uzimaju lekove u vezi sa ovim bolestima [59].

Prins i saradnici su 2002. obavili sistematski pregled studija baziranih na velikim populacijama. Oni su izneli podatak da je kod muškaraca starih 18 do 29 godina prevalenca 7%, kod onih od 30 do 39 godina 9%, kod muškaraca između 40 i 49 godina starosti 11%, kod onih od 50 do 59 godina 18%, kod muškaraca starosti 60 do 69 godina 34%, te kod muškaraca između 70 i 80 godina - 53% [60].

Velike varijacije u objavljenim prevalencama potiču od razlika u metodologiji, od različitih definicija ED, regionalne i kulturološke percepcije ED, godina starosti, te prisustva pratećih medicinskih stanja [60, 61].

Premda postoji puno podataka o prevalenci ED, imamo malo informacija o incidenci napuštanja terapijskih programa ili prestanka sa dolascima na kontrole. U jednoj studiji obavljenoj u Kelnu, od 4489 učesnika, njih 46.2% bilo je voljno da finansijski učestvuje u delu troškova redovne terapije za ED. Sa druge strane, 9 do 25% korisnika sildenafil prekinulo je uspešnu terapiju usled visoke cene leka [62, 63].

Procene o incidenci takođe su publikovane na osnovu podataka iz studije muškog starenja iz Masačusetsa (Massachusetts Male Aging Study) [64]. Podaci o incidenci neophodni su kako bi se procenio rizik, napravio plan terapije, te osmislile strategije za prevenciju. Podaci iz masačusetske studije ukazali su da bi se godišnje moglo očekivati oko 17.781 novih slučajeva ED u državi Masačusets, a 617.715 u celim Sjedinjenim Državama.

Jedna veća studija obavljena na teritoriji celih SAD, Nacionalna anketa o zdravlju i društvenom životu (the National Health and Social Life Survey), ispitala je seksualnu funkciju muškaraca i žena [55]. U ovom istraživanju anketirano je 1.410 muškaraca starih 18 do 59 godina - takođe je zabeležen porast ED sa godinama starosti. Uz to, studija je ukazala i na smanjenje seksualne želje sa godinama. Muškarci u najstarijoj grupi (stari 50 do 59 godina) preko tri puta češće su mogli da iskuse probleme sa erekcijom i požale se na nisku seksualnu želju u odnosu na muškarce stare 18 do 29 godina. Pokazalo se i da je verovatnije da kroz iskustvo seksualne disfunkcije prođu muškarci sa slabijim fizičkim i emocionalnim zdravljem. Takođe je iznesen zaključak da je seksualna disfunkcija važan problem u oblasti javnoga zdravlja i da emocionalne teškoće verovatno doprinose problemu.

Prevalenca ED nije ista u različitim zemljama, na različitim kontinentima, niti kod različitih etničkih grupa.

U grupi od 741 danskog muškarca starosti 18 do 88 godina, Ventegodt je izneo da je 5.4% muškaraca istaklo smanjenu mogućnost da postigne erekciju [65]. Prevalenca je bila relativno

stabilna na nivou od oko 2% u svim starosnim grupama do ispitanika u srednjim četrdesetim, ali je iznosila gotovo 18% kod ispitanika starih između 58 i 88 godina. Dok ED ima značajno negativan efekat na kvalitet života kod mlađih starosnih grupa, ovaj efekat smanjuje se na gotovo nulu u grupi starijoj 58 i više godina. Ova studija nije postavila pitanja u vezi sa teškoćama da se održi erekcija te je stoga možda potcenila ukupnu prevalencu.

U velikoj nacionalnoj finskoj studiji, koja je kombinovala upitnike i intervjuje licem u lice, 996 muških ispitanika (starosti 18 do 74 godine) ukazalo je na opštu prevalencu od 6% teškoća sa erekcijom relativno često, dok je 49% imalo problema sa erekcijom bilo kog stepena u toku prethodne godine. Muška erektilna sposobnost izgledala je najbolja oko tridesete godine života, gde je samo 1% muškaraca prijavilo relativno česte erektilne probleme. Ovaj procenat povećao se na 32% kod muškaraca između 65. i 74. godine života. Slično tome, u tridesetoj godini, 65% muškaraca nije imalo nikakvih erektilnih teškoća, ovaj procenat se smanjio na 40% u pedesetoj godini, te 20% u sedamdesetoj. Ukupno 15% muškaraca imalo je teškoća sa erekcijom tokom dužeg perioda u toku života. Kod muškaraca od 70 i više godina, ova prevalenca tokom dužeg perioda iznosila je preko 50%. Anketa je takođe pitala žene za probleme muškaraca sa erekcijom. One su ukazale na nešto češću ED kod svojih partnera, gde je opšta prevalenca bila 9% [66].

Slična prevalenca objavljena je i u jednoj švedskoj nacionalnoj studiji, koja je obuhvatila muškarce starosti 18 do 74 godine, a koristila je metod vrlo sličan finskom [69]. Dok je manje od 0.5% od 1475 muških ispitanika imalo potpuni erektilni neuspeh pri (pokušanom) snošaju tokom poslednjih 12 meseci, približno 5% je reklo da ima probleme sa erekcijom makar relativno često, 9% sasvim retko, 21% gotovo nikad i 66% nikad. Kod muškaraca sa ED, oko dve trećine smatralo je da im ova nesposobnost izaziva emocionalni bol, a od njih je 75% imalo nizak nivo seksualnog zadovoljstva. Kod žena iz istih starosnih stratuma, 4% smatralo je da njihov partner ima ED, 74% iz te grupe izjavilo je da im ovo izaziva emocionalni bol, dok je 82% imalo nizak nivo seksualnog zadovoljstva [67].

U jednoj drugoj studiji iz Švedske, Malmsten *et al* uključili su pitanja vezana za impotenciju u upitnik koji su poslali na adrese 10.000 slučajno izabranih muškaraca starih 45 ili više godina. ED je prijavilo 8% ispitanika, a nađeno je i da se problem linearno povećava sa godinama, do osamdesete godine života. Dok je 2% muškaraca starih 45 godina izjavilo da pati od ovog poremećaja, procenat se povećao na 18% kod osamdesetogodišnjaka. Udeo muškaraca koji su ostali seksualno aktivni linearno je opao sa 76% u 45. godini do oko 17% u 80. Godini [68].

Jedna nemačka regionalna studija upotrebila je upitnik koji je koreliran sa merenjima rigiditeta u jednoj validacionoj studiji [69, 70]. Opšta prevalenca ED u najmanje jednoj polovini seksualnih pokušaja, kod 4.900 ispitanika starih 30 do 80 godina, bila je 19%. Muškarce su pitali da li su nezadovoljni svojim trenutnim seksualnim životom, gde je samo 7% pacijenata izjavilo i da pati od ED i da je nezadovoljno seksualnim životom. Ova korelacija pokazala je silazni trend, gde je 61% muškaraca sa ED starih 30 do 39 godina bilo nezadovoljno, ali je isto tako nezadovoljno bilo samo 14% muškaraca između 70 i 79 godina [69, 70].

U jednoj regionalnoj holandskoj studiji, od 1.233 muškarca starih 40 do 79 godina, 13% potvrdilo je da ima teškoća da postigne erekciju. Prevalenca se povećavala sa godinama sa 6, na 9, 22 i 38% kod muškaraca u starosnim grupama od 40-49 g., 50-59 g, 60-69 g i 70-79 g, tim redosledom [71]. Ipak, kada je za procenu prevalencije iskorišćen Inventar seksualnih funkcija (Sexual Function Inventory) [72], procenti su se sukcesivno povećali sa 3 na 12, 33 i 64% u odgovarajućim starosnim grupama. Dok su svi muškarci sa ED u grupi od 40 do 49 godina smatrali da je ovo problem, samo 16% muškaraca starih 70 do 79 godina videlo je ED kao uznemiravajuću. Muškarci sa ED takođe su isticali značajno niži kvalitet života nego njihovi parnjaci bez ED.

U jednoj drugoj regionalnoj holandskoj studiji, koja je obavljena na 1.960 muškaraca starosti 50 do 78 godina, prevalenca jake ED bila je 3% kod muškaraca starih 50 do 54 godine i 26% kod muškaraca između 70 i 78 godina života. Ma kakav nivo erektilne nesposobnosti prijavilo je 22%,

odnosno 55% učesnika studije iz dve pomenute starosne grupe. Kod muškaraca sa blagom ED, 8% videlo je ovo kao problem, dok je 38% muškaraca sa srednjom ili jakom ED smatralo situaciju problematičnom. Procenat muškaraca sa srednjom ili jakom ED koji su smatrali svoje stanje problemom ostao je relativno konstantan kod muškaraca starih 50 do 69 godina, ali se smanjio na 21% kod muškaraca u najstarijoj starosnoj grupi [73].

U Francuskoj, 11% iz grupe od 1.037 muških ispitanika starih 18 do 70 godina, odgovorilo je u upitniku koji su sami popunjavali da pate od ED u bar 50% seksualnih susreta, dok je dodatnih 28% ukazalo da makar povremeno ima teškoća sa erekcijom. Prevalenca je bila relativno konstantna do 40. godine, nakon čega se značajno povećala - sve do 67% ma kakvog stepena ED u najstarijoj grupi [74].

Béjin je u jednoj nacionalno reprezentativnoj studiji koristio telefonske intervjuje na velikom uzorku francuskih ispitanika starih od 18 do 69 godina. On je došao do podatka da je opšta prevalenca ED 47%. Od svih muškaraca, 7% je tvrdilo da ima česte probleme sa erekcijom, 12% ih je imalo ponekad, a dodatnih 28% imalo je erektilnih tekoba posve retko. Ponovo, i ova studija je potvrdila jaku korelaciju između ED i starosti, gde je 73% muškaraca starih 18 i 19 godina tvrdilo da nikad nije imali bilo kakvu ED, dok je ova prevalenca bila 62% kod muškaraca starih 25 do 34 godine, 44% kod muškaraca starih 45 do 54 godine, te 34% kod muškaraca starih 55 do 69 godina [75].

U španskoj studiji reprezentativnoj za celu populaciju, 1857 muškaraca starih 25 do 70 godina učestvovalo je u intervjuima i odgovorilo na pitanja iz upitnika, koji su sami popunjavali. Prevalenca ED procenjivala se na dva načina, putem jednog pitanja ispitaniku da li je ikada imao ma kakvu erektilnu nesposobnost, kao i putem Međunarodnog indeksa erektilne funkcije. Kod pojedinačnog pitanja, opšta prevalenca bilo kog stepena ED bila je 12%, gde je 5% ukazalo na minimalnu ED, 5% na umerenu ED, a 2% na snažnu/potpuno ED. Po definicijama iz IIEF, prevalence su bile 19, 16, 2 i 0.6%, tim redosledom. Prevalenca bilo kog stupnja ED porasla je sa

8% kod muškaraca starih 25 do 39 godina na 48% kod muškaraca između 60. i 70. godine života, dok su prevalencije umerene/jake ED bile 4, odnosno 32% [76].

Kada je reč o severnoj americi, već smo videli značaj studije starenja kod muškaraca iz Masačusetsa (The Massachusetts Male Aging Study - MMAS) [59].

U jednoj drugoj američkoj studiji obavljenoj u samo jednom okrugu, koja je okupila 2.115 ispitanika starih od 40 do 79 godina, muškarci su upitani o sposobnosti da postignu erekciju kada su seksualno stimulirani. ED je definisana kao postizanje erekcije veoma retko ili nikad pri stimulaciji. Dok je u najmlađoj grupi samo 1% ispitanika imalo tako jaku ED, procenat se povećao na 25% u najstarijoj starosnoj grupi. Opšta prevalenca ED bila je 11.6% [77].

U jednom turskom ispitivanju putem intervjua, rađenom na slučajno stratifikovanom uzorku muškaraca starijih od 40 godina ($n=1.982$), preliminarni izveštaj pokazao je da je opšta prevalenca ED koja se javlja često ili stalno, prilagođena starosti, bila 36%. I ovde je pronađen jak efekat godina starosti. Tako je kod ispitanika starih od 40 do 45 godina prevalenca umerene i jake ED bila 8%, no kod starijih od 70 godina ona je iznosila čak 90% [78].

Kao što se može primetiti, veliki broj epidemioloških studija koje možemo nazvati reprezentativnim, dogodile su se krajem dvadesetog i početkom dvadeset prvog veka.

U najnovijoj studiji Colson-a iz 2018. navodi se zaključak da su i najnovije epidemiološke studije o erektilnoj disfunkciji potvrdile istraživanja sa kraja dvadesetog veka, ali i da postoji ozbiljan nedostatak ozbiljnih i metodološki ispravnih studija o ovom problemu za većinu svetske populacije [79].

Martin i saradnici su 2014. ustanovili incidencu na ispitivanu grupu australijanskih pacijenata između 35 i 80 godina od 31.7% [80].

Hsu je 2016. godine objavio istraživanje na 1705 muškaraca starijih od 70 godina i ustanovio incidencu erektilne disfunkcije između 64 % i 80 % [81].

Kada je reč o poslednjim podacima o prevalenci, Laumann i Nicolosi su 2004. godine objavili prvu studiju koja je obuhvatila 29 zemalja na 5 kontinenta i koja je iznedrila podatak da je prevalenca erektilne disfunkcije u svim uzrastima bila 12.9 % u južnoj Evropi, a 20.6 % u svim zemljama sa engleskim govornim poreklom [82]. Vecina izvedenih studija je uzimala u obzir specifične delove populacije, kao na primer one sa različitim komorbiditetima, dok je malo onih studija koje su se bavile opštom populacijom. Quilter je tako 2017 godine, svojom studijom 2000 muškaraca između 40 i 70 godina potvrdio prevalencu dobijenu iz prvih studija od 42 % [83].

Možemo da zaključimo da godine starosti, naročito relativno duboka starost, imaju značajan efekat na prevalencu ED, premda se opšta prevalenca umerene do jake ED veoma razlikuje, od niskog stepena od oko 5% (u severnoj Evropi) do visokog procenta od 35% (Masačusets). Ove razlike mogu delimično da se objasne različitim pragovima u definicijama umerene-do-jake ED. Drugo moguće objašnjenje je različita distribucija populacija po godinama. Razlike dalje mogu da se opravdaju ispitivačkom tehnikom koja se koristila (formulacija pitanja, izbor da se obave intervjui ili popune upitnici, a možda i time da li je ispitivanje bilo pristrasno kada su se odgovori pisali kod kuće, u odnosu na one koji su davani pod kontrolisanim uslovima).

V Ekonomski aspekti erektilne disfunkcije

Kao što smo videli, na osnovu prethodnih epidemioloških studija kao, na primer, one o globalnim seksualnim navikama iz 2005. godine, erektilna disfunkcija pogađa 13% do 28% muškaraca starih od 40 do 80 godina [82]. Jedna studija iz 1999. iznela je projekciju da će svetska prevalenca ED dostići 322 miliona ljudi do 2025. [1].

Imajući u vidu ove cifre, postavlja se pitanje koliko su zapravo značajni troškovi postavljanja dijagnoze i terapije te kakav je stvarni teret koji ovo medicinsko stanje donosi različitim sistemima zdravstvenog osiguranja.

Poslednjih godina bilo je malo istraživača koji su pokušali da shvate koliki je finansijski namet koji ED donosi onome koji plaća medicinsku uslugu, ili pak društvu u celini.

Sa uvođenjem oralne terapije, inhibitora PDI-5, troškovi terapije ED značajno su se promenili.

Pre pronalaska Sildenafilila, druge prepisivane terapije uglavnom su se svodile na lekove koji se ne unose orlano. U Sjedinjenim Državama, na primer, glavne alternative bile su proteze penisa, vakuumski aparati za učvršćivanje, terapija penilnim inekcijama, transuretralne supozitorije i profesionalno savetovanje.

Glavni indikator ekonomske vrednosti neke inovacije, kojim se otkriva najviše o njenom uspehu, jeste odgovor tržišta. Po ovom parametru vijagra predstavlja upečatljiv primer. Nakon što je prvi put puštena u prodaju, 1998. u SAD, u toku prvog meseca prodato je vijagre u vrednosti od preko 400 miliona dolara. Nakon što je ovaj lek počeo da se koristi, tržište terapija za ED (u dolarima) u Sjedinjenim Državama učtverostručilo se za osam meseci [84].

Sedam godina nakon pojavljivanja na tržištu, preko 750.000 lekara je prepisalo sildenafil za ukupno preko 23 miliona muškaraca širom sveta [85].

Pronalazak Sildenafilila kao terapije ED i sve veća javna svest o ED dovela je do povećanja od 84% u broju američkih muškaraca koji su tražili i koristili terapiju za ED od 1998. do 2002. [86]. Tokom dve godine od uvođenja Sildenafilila, broj poseta lekaru u kojima su se pacijenti požalili na ED povećao se u Meksiku (279%), Sjedinjenim Državama (250%), Ujedinjenom Kraljevstvu (103%), Španiji (90%) i Nemačkoj (55%). [87]. Vilson i saradnici pripisali su porast troškova terapije ED u Ujedinjenom Kraljevstvu tome što je došlo do trostrukog povećanja broja muškaraca koji su posetili svog lekara opšte prakse zbog ED, od kojih su mnogi dobili dalji uput za specijalistu [88]. Pošto je bilo jasno da će usled ED na koju su se muškarci sami požalili potencijalno veliki broj pacijenata potražiti Sildenafilil, postojala je očigledna bojazan oko toga koliko će upotreba Sildenafilila uticati na planiranje budžeta za zdravstveno osiguranje [89,90].

Godine 2000. Tan je upotrebio model baziran na analizi donošenja odluka i predvideo da će plan zdravstvenog osiguranja koji pokriva troškove lečenja ED sa 100.000 osiguranika da košta 3.204.792 dolara u trogodišnjem period [91].

Kasnije, 2005, Sun i kolege pokušali su da potvrde ovu Tanovu tvrdnju, gde su došli do zaključka da su prosečni empirijski troškovi za sve usluge vezane za ED u trogodišnjem periodu od 1999. do 2001. bili oko deset puta manji od onih koje je Tan predvideo, pri čemu su inhibitori PDE-5 predstavljali najjeftiniju terapiju od sedam najčešćih vidova tretmana ED [92].

Premda su Stolk i saradnici izneli tvrdnju da je prosečan povećavajući odnos troškova i koristi od sildenafilila u poređenju sa papaverinom-fentolaminom bio 3.639 britanskih funti po godini kvalitetnog života (quality adjusted life year, QALY) u prvoj godini, te da će udvostručenje upotrebe sildenafilila gotovo duplirati troškove po godini kvalitetnog života, zaključili su da se klinička efikasnost sildenafilila bazira na razumnim troškovima [93].

Upotreba drugih inhibitora PDE-5 dovela je do pitanja o njihovoj isplativosti.

U jednoj studiji iz 2011. grupa iz Pitsburga je pokušala da ponudi neke odgovore o odnosu troškova i efikasnosti kod obezbeđivanja različitih mesečnih količina vardenafila. Oni su došli do zaključka da je najisplativija strategija davanje četiri doze vardenafila mesečno za terapiju ED [94].

Aspekti iz novijih studija postaju značajni ukoliko znamo da je godišnja potrošnja na ED u Sjedinjenim Državama u 2000. dostigla skoro 330 miliona dolara, što je značajan porast od 185 miliona u 1994. godini. Ovo je tim ekonomski značajnije jer ovi poslednji troškovi nisu uključivali trošak na lekove, koji danas predstavljaju glavnu stavku kod terapije ED [95]. Na nacionalnom nivou u SAD je u 2005. vijagra prodana u vrednosti od 1,6 milijardi dolara. Prodaja cijalisa ukupno je iznosila 747 miliona dolara, a levitre 327 miliona dolara. Godine 2010. sildenafil je širom sveta prodat u vrednosti od gotovo 2 milijarde dolara, od čega je jedna polovina potrošena u SAD [96].

Bez obzira na velike troškove, nekoliko istraživanja u SAD i Velikoj Britaniji pokazalo je da su pacijenti voljni da plate deo ili celokupan iznos za prepisan sildenafil ukoliko im njega ne pokriva lično osiguranje. Ovo jasno ukazuje na vrednost terapije [97, 98, 99].

Premda su troškovi ogromni, primećeno je da i kod dijabetičara i pacijenata sa visokim pritiskom koji pate od ED preovlađuju sve terapije ED (sildenafil 50 mg i 100 mg, tadalafil 20 mg i vardenafil 10 mg i 20 mg) u odnosu na nepostojanje terapije, dok je sildenafil od 100 mg bio najisplativiji terapijski izbor u poređenju sa svim drugim terapijama za ED i to u različitim dozama [100].

Sistematski prikaz Martina i saradnika objavljen 2013, koji se ticao ekonomskog efekta terapije sildenafilom na pacijente sa ED, zaključio je da su troškovi za terapiju erektilne disfunkcije sildenafilom po godini kvalitetnog života manji nego troškovi za lečenje drugih čestih hroničnih stanja kod muškaraca u srednjim godinama, kao što su dijabetes i insuficijencija bubrega. [96] Jedan posebni model za računanje troškova i rezultata kod depresivnih pacijenata kojim je erektilna disfunkcija nastala usled upotrebe SSRI predvideo je da se dodatna terapija sildenafilom više isplati nego prestanak terapije SSRI. [101].

Farmakološka terapija postala je standardni izbor za tretman ED. Moglo bi se zaključiti da, uprkos visokim troškovima, ovi lekovi predstavljaju značajno sredstvo za smanjenje tegoba i emotivne patnje pacijenata.

VI Dijagnostička sredstva kod erektilne disfunkcije

Početna evaluacija je ugaoni kamen kliničke procene kod svih muškaraca sa erektilnom disfunkcijom. Osnovni dijagnostički algoritam obuhvata anamnezu, fizički pregled i laboratorijske testove.

Prvi korak u dijagnostifikovanju ED uvek predstavlja utvrđivanje detaljne medicinske i seksualne istorije pacijenta kao i njihovih partnera, kada su dostupni. U ovom kontekstu, uzimanje detaljne istorije bolesti može da otkrije lekaru postojanje jednog od mnogobrojnih čestih poremećaja koji stoje u vezi sa ED [102, 103]. U anamnezi, lekar zeli da sazna koje je bolesti pacijent preležao, da li uzima bilo kakvu terapiju i da li je prethodno imao hirurške intervencije. Znacajni faktori rizika mogu biti i alkoholizam, pušenje, uzimanje narkotika. Postavljaju se pitanja o početku i trajanju erektilne disfunkcije o njenoj prirodi i jačini, dobijaju se informacije o seksualnoj orijentaciji, prethodnim i sadašnjim seksualnim odnosima, trenutnom emocionalnom statusu, te prethodnim konsultacijama i terapijama. Stanje seksualnog zdravlja partnera takođe može biti korisno, s obzirom da razgovor sa partnerom može promeniti dijagnozu i moguću terapiju u velikom broju slučajeva.

Potrebno je da se da detaljan opis čvrstine i trajanja kako seksualno stimulisanih tako i jutarnjih erekcija kao i problema sa seksualnom željom, uzbuđenjem, ejakulacijom i orgazmom. [103,104]. Standardizovani psihometrijski upitnici, kao što je Međunarodni indeks erektilne funkcije (International Index for Erectile Function, IIEF) ili njegova kraća verzija, Inventar seksualnog zdravlja za muškarce (Sexual Health Inventory for Men, SHIM) pomažu da se procene različiti domeni seksualne funkcije (npr. seksualna želja, erektilna funkcija, orgazam, snošaj, kao i sveukupno zadovoljstvo), te da se predvidi potencijalna uspešnost specifične vrste terapije. [105].

Psihometrijske analize takođe omogućavaju određivanje skora čvrstine erekcije kako bi se procenila rigidnost penisa u praksi i u kliničkim ispitivanjima [106]. U slučaju kliničke depresije, u svakodnevnoj kliničkoj praksi preporučuje se korišćenje skale za depresiju koja se sastoji od pitanja koja imaju za cilj da ustanove pacijentov emotivni i psihički status [107]. Kod pacijenata uvek treba proveriti simptome potencijalnog hipogonadizma (tj. nedostatka testosterona), kao što su smanjena energija, spušten libido, umor, kognitivni poremećaj, kao i simptome donjeg urinarnog trakta. Za ovu konkretnu svrhu mogu se iskoristiti dijagnostički upitnici, kao što je Međunarodni skor za simptome prostate (International Prostate Symptom Score) [108].

Svaki pacijent mora da se fizički pregleda, gde pregled treba da se usmeri na genitourinarni, endokrini, vaskularni i neurološki sistem. Fizički pregled može da dovede do dijagnoze na koju se nije sumnjalo, kao što je Pejronijeva bolest, premaligne i maligne genitalne lezije, uvećanje ili neregularnost prostate. Kao što smo već naveli, fizički pregled može ukazati i na znakove i simptome hipogonadizma (mali testisi, promene u sekundarnim polnim karakteristikama, itd.). Treba izmeriti i krvni pritisak i broj otkucaja ukoliko nisu mereni u prethodnih 3 do 6 meseci [109, 110].

Laboratorijsko testiranje mora da se uskladi sa pacijentovim tegobama i faktorima rizika. Najaosnovniji laboratorijski testovi su kompletna krvna slika, glikemija i lipidni profil. Hormonalni testovi treba da uključe ukupan nivo testosterona rano ujutru. Ukoliko je to indikovano, možda će biti neophodno da se proveru i nivo bio-dostupnog ili slobodnog testosterona kako bi se potvrdile ukupne vrednosti ovog hormona. Ipak, prag testosterona neophodnog da se postigne erekcija je nizak tako da je ED obično simptom ozbiljnijih slučajeva hipogonadizma. Za vrednosti veće od 8 nml/l, veza između nivoa testosterona u krvi i seksualne funkcije je jako slaba [111, 112, 113, 114]. Ako postoje sumnje na poremećaj funkcije hipofize, doziraju se folikulstimulirajući (FSH) i luteotropni hormon (LH). I funkcija tiroidne zlezde i jetre mogu biti i te kako bitni za ED [115].

Kod određenih pacijenata, mogu da se razmotre i dodatni laboratorijski testovi (npr. antigen specifičan za prostatu (prostate-specific antigen, PSA) [116]. Premda fizički i laboratorijski pregled većine muškaraca ED neće dovesti do tačne dijagnoze, ovi pregledi daju mogućnost da se identifikuju kritični komorbiditeti koji ne bi trebalo da se promaše [110].

Jedna od bitnih stavki kod anamneze kao i kod fizičkog pregleda pacijenta je da treba imati u vidu da pacijenti koji traže pomoć lekara usled seksualne disfunkcije imaju visoku prevalencu kardiovaskularnih bolesti. Epidemiološke ankete ističu vezu između kardiovaskularnih i metaboličkih faktora rizika i seksualne disfunkcije kod muškaraca [117, 118]. Generalno gledano, ED može da preciznije ukaže na asimptomatske kardiovaskularne bolesti kod muškaraca sa dijabetesom [119]. ED značajno povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti, koronarne srčane bolesti i šloga, koje sve izazivaju mortalitet. Ovaj povećani rizik verovatno je nezavisan od konvencionalnih kardiovaskularnih faktora rizika [120]. Zato je vrlo važno, pri dijagnozi ED, odrediti i stepen rizika pacijenta za kardiovaskularna oboljenja.

Prema nalazima konferencije pristonskog konsenzusa, pacijenti sa ED mogu se svrstati u tri kategorije na osnovu nivoa kardiovaskularnog rizika [121, 122, 123]. Ovo može da se koristi kao osnova za terapijski algoritam koji će dovesti do početka ili obnavljanja seksualne aktivnosti. Lekar takođe može da proceni rizik od seksualne aktivnosti kod većine pacijenata na osnovu rezultata testa opterećenja koji može da se odredi kada se uzima pacijentova istorija bolesti [124].

Pacijenti koji su obično u stanju da odrade vezbe srednjeg inteziteta spadaju u grupu niskog rizika i njima nije neophodan pregled srca ili testiranje srčane aktivnosti pre započinjanja ili ponovnog uspostavljanja seksualne aktivnosti ili terapije za seksualnu disfunkciju.

Kategorija srednjeg ili neodređenog rizika okuplja pacijente koji imaju nejasno stanje srčanog mišića ili pacijente čiji profil rizika zahteva testiranje ili procenu pre povratka seksualnim aktivnostima. Na osnovu rezultata testova, ovi pacijenti mogu da se premeste bilo u grupu visokog

bilo u grupu niskog rizika. Kod nekih pacijenata može da bude neophodna i konsultacija sa kardiologom pre odluke primarnog lekara o tome da li je bezbedno da se nastavi sa seksualnom aktivnošću.

Pacijenti sa visokim rizikom imaju stanje srčanog mišića koje je dovoljno teško i/ili nestabilno da se seksualna aktivnost smatra značajnim rizikom. Većina pacijenata sa visokim rizikom pati od umerene do jake simptomatske bolesti srca. Pojedinci pod visokim rizikom treba da se upute na pregled i procenu kod kardiologa. Seksualna aktivnost treba da se prekine dok se pacijentovo srčano stanje terapijski ne stabilizuje, ili dok kardiolog i/ili internista ne donese odluku da je bezbedno da pacijent nastavi sa seksualnom aktivnošću [121-123].

Pored osnovne dijagnostike, koja, kako smo videli, može dati odličan uvid o uzroku erektilne disfunkcije i samim tim već u ovoj fazi dati terapijsku orijentaciju, za neke pacijente biće neophodni specifični dijagnostički testovi. Ovde spadaju test noćnog penilnog rigiditeta, neinvazivni neurovaskularni testovi, intrakavernozna injekcija, dopler ultrazvuk penisa, arteriografija i kavernosometrija dinamičkom infuzijom ili kavernosografija i psihijatrijski pregled.

Test noćnog penilnog rigiditeta

Zavisno od godina starosti, svi zdravi ljudi dobijaju spontanu erekciju za vreme sna, uglavnom od jedno do pet tokom noći, u trajanju od 27 do 38 minuta. Evaluacija noćne erekcije pomaže da se napravi diferencijalna dijagnoza između psihološke i organske erektilne disfunkcije, s obzirom na to da prisustvo nekih od organskih faktora koji dovodi do ED, može dovesti do odsustva ili smanjenja inteziteta noćnih erekcija. Procena noćne penilne otečenosti i čvrstine treba da se izvrši tokom najmanje dve odvojene noći. Funkcionalni erektilni mehanizam indikovano je erektilnim događajem od najmanje 60% čvrstine zabeleženim na vrhu penisa koji traje više od 10 minuta. [125].

Neinvazivni neurovaskularni testovi

U ovu grupu ispitivanja spadaju određivanje penobrahijalnog indeksa (PBI), kao i određivanje penilnog krvnog protoka pletizmografijom i neurološka ispitivanja. PBI predstavlja odnos između izmerenog penilnog i brahijalnog sistolnog pritiska. Srednja vrednost PBI-a kod muškaraca mlađih od 40 godina iznosi 0.99, dok je kod starijih muškaraca bez erektilne disfunkcije prosečna vrednost 0.74. Vrednost PBI od preko 0.80, sugeriše da je penilni arterijski dotok adekvatan te da je vaskulogena impotencija u tom slučaju ekstremno retka [126].

Neurološko ispitivanje obuhvata merenje evociranih potencijala pudendalnog nerva i brzine bulbokavernoznog refleksa, pre svega kod muškaraca sa ranijom povredom kičme ili diskopatijom u anamnezi. S obzirom na to da ovi testovi zahtevaju specijalnu opremu i tehnologiju i budući da mnogi pacijenti sa sumnjom na neurogenu ED imaju već dijagnostikovano neko neurološko oboljenje koje se predstavlja kao prediktor patoloških rezultata na neurološkom testu, oni ne spadaju u deo rutinskog neurološkog ispitivanja [126].

Test intrakavernoznom injekcijom

Test intrakavernoznom injekcijom vazoaktivnim agensom je korisna za razlikovanje vaskulogene od psihogene impotencije. Ako je posle injekcije 10-40 ug prostaglandina E1 rezultat rigidna erekcija (nemogućnost da se penis savije) koji se javlja u roku od 10 minuta nakon intrakavernozne injekcije i traje 30 minuta, može se isključiti erektilna disfunkcija na vaskulogenoj bazi [127]. Opšte uzev, ova dijagnostička procedura daje ograničene informacije o vaskularnom statusu i trebalo bi da se dopuni dopler ultrazvukom penisa, ukoliko je ovo klinički opravdano.

Dopler ultrazvuk penisa

Devedesetih godina prošlog veka, dopler ultrazvuk penisa je postao esencijalna metoda u identifikovanju i klasifikaciji organskih uzroka erektilne disfunkcije. Iako se u prvi mah činilo da je važnost ove dijagnostičke metode opala posle uvođenja oralne terapije (inhibitora fosfodijasteraze 5; PDE5-I), ponovo je počela da dobija na znacaju. Dopler ultrazvuk penisa je sigurno zadržao na značaju kod pacijenata koji ne reaguju na oralnu terapiju [128, 129]. To je tačno i u njegovoj primeni u postoperativnoj erektilnoj disfunkciji kod pacijenata operisanih od kancera prostate, mokracne bešike ili rektuma [130]. S druge strane, s obzirom na to da je ED danas prepoznata kao glavni rani pokazatelj endotelijalne disfunkcije i perifernih vaskularnih oboljenja [131], dopler ultrazvuk penisa može biti korišćen za određivanje dalje potrebe kardiološke obrade pacijenta iz srednje ili visoke grupe rizika.

Najnovija studija Junga sa univerziteta u Seulu dala je osveženi presek normalnih vrednosti dopler ultrazvuka penisa. Najviša maksimalna brzina arterijskog sistolnog protoka kavernozne arterije veća od 35 cm/s i krajnja dijastolna brzina manja od 3 cm/s obično se smatraju normalnim. Indeks otpora dijametar kavernozne arterije, iako podležni širokim varijacijama (RI ide od 0.75 do 0.9), mogu biti korisćeni u razlikovanju izmedju tipova ED [132].

Dalji vaskularni testovi nisu neophodni ukoliko pregled doplerom daje normalne rezultate [133, 134].

Arteriografija i kavernosometrija dinamićkom infuzijom ili kavernosografija

Arteriografija ili kavernosografija dinamićkom infuzijom treba da se obave samo kod pacijenata koji su kandidati za vaskularnu rekonstruktivnu operaciju [135, 136]. Specijalno, kod planiranja mikrovaskularnih hirurških procedura, arteriografija pudendalne arterije predstavlja “zlatni standard” medju dijagnostičkim procedurama [126].

Psihijatrijski pregled

Kad god je to klinički indikovano, pacijente sa psihijatrijskim poremećajima treba uputiti psihijatru koji se naročito bavi seksualnim zdravljem. Kod mlađih pacijenata (ispod 40 godina) sa dugoročnom primarnom ED, psihijatrijski pregled može da pomogne pre nego što se pređe na organski pregled [137].

VII Terapija erektilne disfunkcije

Kao što je još na početku pomenuto, strategije lečenja erektilne disfunkcije stare su kao sam čovek. Iako su napravljeni veliki pomaci, kompletni uzroci erektilne disfunkcije nisu u potpunosti poznati, pa tako je i terapija do skora bila samo simptomatska, iako je i to napravilo pravu revoluciju u lečenju erektilne disfunkcije.

Terapija prvog izbora

U terapiju prvog izbora spada oralna farmakoterapija, vakumski aparati ili ekstrakorporalni udarni talasi niskog inteziteta, koji predstavljaju pravu novinu u lečenju erektilne disfunkcije.

Oralna farmakoterapija

O kliničkoj važnosti terapije za pacijente širom sveta kao i ekonomskim efektima proizvedenim uvođenjem inhibitora fosfodijasteraze tipa 5 (PDE5-I) bilo je reči u poglavlju ekonomski aspekti erektilne disfunkcije. Oni danas predstavljaju terapiju prvog izbora kod pacijenata sa psihogenom i vaskularnom erektilnom disfunkcijom, iako je ona samo simptomatska i ne podrazumeva trajno rešenje.

PDE5-I hidrolizuju ciklični guanozin monofosfat (cGMP) u kavernoznom tkivu. Inhibicija PDE5 izaziva opuštanje glatkih mišića uz povećani arterijski protok krvi, što dovodi do kompresije suptuničnog venskog plexusa, a samim tim i do erekcije penisa [138]. Evropska agencija za lekove (EMA) odobrila je četiri inhibitora fosfodijasteraze za terapiju ED [139]. One same po sebi ne

iniciraju erekciju tako da je neophodna seksualna stimulacija kako bi se erekcija olakšala. Efikasnost se definiše kao erekcija sa dovoljnom čvrstinom za penetraciju [140].

Sildenafil je predstavljen 1998. i bio je prvi inhibitor PDE5 dostupan na tržištu [141]. Daje se u dozama od 25, 50 i 100 mg sa preporučenom početnom dozom od je 50 mg, koja treba da se prilagodi pacijentovoj reakciji na terapiju i neželjenim dejstvima. Sildenafil deluje u periodu od 30 do 60 minuta nakon upotrebe. Efikasnost mu se smanjuje nakon jakog, masnog obroka zbog usporene apsorpcije i može da se održi u periodu do 12 sati [142]. Neželjene pojave su obično blage i smanjuju se pri dugotrajnoj upotrebi [143, 144]. U jednoj studiji koja je pratila odgovor na različite doze, nakon 24 nedelje poboljšanu erekciju je potvrdilo 56%, 77% i 84% opšte populacije muškaraca koji su patili od ED, koji su uzimali, tim redom, 25, 50 i 100 mg sildenafil, u odnosu na 25% popravljene erekcije kod muškaraca koji su uzimali placebo [141]. Efikasnost sildenafil je potvrđena kod gotovo svake podgrupe pacijenata obolelih od ED bez obzira na godine. Nedavno je razvijena oralna disperzibilna tableta (ODT) sildenafil citrata u dozi od 50 mg uglavnom kako bi se pomoglo pacijentima kod kojih je komplajans u primeni normalnih tableta bio nizak.

Tadalafil je odobren za lečenje ED februara 2003. i deluje počev od 30 minuta nakon uzimanja, sa najvećom efikasnošću nakon otprilike dva sata. Efikasnost se održava u periodu do 36 sati, a na nju ne utiče hrana. Daje se po potrebi u dozama od 10 do 20 mg, kao i alternativno u dnevnim dozama od 5 mg. Preporučena početna doza po potrebi je 10 mg i treba da se prilagodi reakciji pacijenta i neželjenim dejstvima. Neželjeni efekti generalno su blagi i smanjuju se pri trajnijoj upotrebi. U studijama obavljenim pre izlaska na tržište, u jednom istraživanju kojim se ispitivao odgovor na različite doze, nakon 12 nedelja poboljšanu reakciju imalo je 67% i 81% opšte populacije pogođene ED-om, koja je uzimala 10, odnosno 20 mg tadalafil, u poređenju sa 35% muškaraca u kontrolnoj grupi koja je dobijala placebo. Efikasnost tadalafil je potvrđena je u gotovo svakoj podgrupi pacijenata sa ED, uključujući i pacijente teže za tretman (npr. oboleli od dijabetes melitusa). Dnevni tadalafil takođe je odobren za tretman sindroma donjeg urinarnog trakta (LUTS), nastalog sekundarno

nakon benigne hiperplazije prostate. Stoga je ovaj lek koristan kod pacijenata koji imaju ED i LUTS u komorbiditetu [145].

Vardenafil je postao komercijalno dostupan marta 2003. i deluje od 30 minuta nakon uzimanja [146]. Za terapiju ED po potrebi odobrene su doze od 5, 10 i 20 mg. Preporučena početna doza je 10 mg, što treba da se prilagodi odgovoru pacijenta na terapiju i neželjenim dejstvima. Neželjeni efekti generalno su blagi i smanjuju se sa produženom upotrebom [147]. U jednoj studiji koja je ispitivala odgovor na različite doze, nakon 12 nedelja poboljšanu erekciju je konstatovalo 66%, 76% i 80% opšte ED populacije koja je uzimala 5, 10 i 20 mg vardenafila, tim redosledom, u odnosu na 30% poboljšanja kod muškaraca koji su uzimali placebo. [147,148] Efikasnost vardenafila potvrđena je u gotovo svakoj podgrupi pacijenata sa ED, uključujući i pacijente teške za tretman (npr. oboleli od dijabetes melitusa). Nedavno je pušten u prodaju i vardenafil u obliku ODT [151], kod kojeg apsorpcija nije u vezi sa unosom hrane, i koji je karakterisan boljom biodostupnošću. Efikasnost vardenafila ODT dokazana je u nekoliko randomizovanih kontrolnih studija (RCT) i ne deluje da se ona razlikuje od uobičajenog oblika leka [149,150].

Avanafil je visoko selektivan inhibitor PDE5 koji je postao komercijalno dostupan 2013 [151]. Avanafil ima visok udeo inhibišućeg PDE5 u poređenju sa drugim podtipovima PDE, što omogućava njegovu primenu uz minimalne nuspojave [152]. Za terapiju ED po potrebi odobrene su doze od 50, 100 i 200 mg. Preporučena početna doza je 100 mg, uzima se po potrebi 15 do 30 minuta pre seksualne aktivnosti, a doza može da se prilagodi u zavisnosti od efikasnosti i tolerancije na lek [151, 153, 154]. Kod opšte populacije pogođene ED, prosečan procenat pokušaja koji su rezultirali uspešnim snošajem bio je približno 47%, 58% i 59% za grupe koje su uzimale 50 mg, 100 mg i 200 mg avanafila, tim redosledom, u poređenju sa 28% uspešnosti kod grupe koja je uzimala placebo. Podaci o pokušajima seksualnog odnosa učinjenih do 15 minuta nakon uzimanja leka ukazuju na uspešne pokušaje u 64%, 67% i 71% slučajeva, gde je doza avanofila redom bila 50, 100 i 200 mg. Neželjena dejstva su generalno blaga [151,153]. Efikasnost avanafila je potvrđena

kod mnogih podgrupa pacijenata sa ED, uključujući i pacijente teške za tretman (npr. dijabetes melitus).

Do danas nema podataka o studijama koje bi poredile efikasnost i/ili prednost koju pacijenti daju sildenafilu, tadalafilu, vardenofilu ili avanafilu. Izbor leka zavisice od učestalosti odnosa (povremena upotreba ili redovna terapija, 3-4 puta nedeljno), kao i od ličnog iskustva pacijenta. Pacijenti treba da znaju da li lek ima kratkoročno ili dugoročno dejstvo, njegove potencijalne nedostatke, te kako da ga koriste [147,151].

Kada govorimo o kontinuiranoj upotrebi inhibitora fosfodiesteraze, klinički je dokazano da se terapija tadalafilom u dozi od 5 mg jednom dnevno, kod muškaraca koji se žale na ED različitog intenziteta, dobro podnosi i da je efikasna [155]. Skorašnja analiza pokazala je da nijedan klinička grupa pacijenata sa ED nije previše beneficirala od upotrebe tadalafila jednom dnevno prema upotrebi leka po potrebi i obrnuto. Opšte uzev, 5 mg tadalafila jednom dnevno predstavlja alternativu uzimanju tadalafila po potrebi za parove koji više vole spontanu u odnosu na planiranu seksualnu aktivnost ili koji očekuju čestu seksualnu aktivnost, pri čemu je prednost u tome da doziranje i seksualna aktivnost ne moraju više da budu vremenski povezane [156]. Kontinuirana upotreba moguća je i kod pacijenata sa urinarnim opstruktivnim simptomima donjeg urinarnog trakta i ED.

Kada je reč o kardiovaskularnom riziku i primeni PDI5-I, rezultati kliničkih istraživanja četiri inhibitora PDE5 pokazali su da nema povećane učestalosti infarkta miokarda kod pacijenata koji su uzimali inhibitor PDE5, bilo kao deo randomizovanih kontrolnih studija bilo kao deo studija otvorenog tipa, u kojima su i pacijenti i lekari znali kakvu terapiju uzimaju. Takođe, nije bilo veće učestalosti u poređenju sa očekivanim stopama kod opšte muške populacije ujednačene po godinama starosti. Svi inhibitori PDE5 su kontraindikovani kod pacijenata koji su pretrpeli infarkt miokarda, šlog, ili aritmiju opasnu po život u poslednjih šest meseci, pacijenata sa hipotenzijom

(krvni pritisak < 90/50 mmHg) ili hipertenzijom (krvni pritisak > 170/100 mmHg) u stanju mirovanja; pacijenata sa nestabilnom anginom, anginom tokom seksualnog odnosa, ili kongestivnim srčanim zastojem kategorisanim kao Klasa IV na osnovu klasifikacije Njujorške asocijacije za srce.

Upotrebu inhibitora PDE5 apsolutno je kontraindikovana kod pacijenata koji koriste bilo koju vrstu organskih nitrata (npr. nitroglicerina, izosorbida mononitrat i izosorbida dinitrat). Njihova istovremena upotreba dovodi do akumulacije cGMP i nepredvidljivog pada krvnog pritiska te simptoma hipotenzije [157].

Upotreba inhibitora PDE5 istovremena upotreba sa antihipertenzivnim lekovima može da dovede do malog dodatnog smanjenja krvnog pritiska, koji je obično bezazlen [121]. Uopšteno gledano, skup neželjenih dejstava inhibitora PDE5 ne pogoršava se sa istorijom upotrebe antihipertenzivnih lekova, čak ni kada pacijent uzima nekoliko takvih lekova [158].

Svi inhibitori PDE5 pokazuju neki stepen interakcije sa alfa blokatorima, što u nekim slučajevima može da dovede do ortostatske hipotenzije.

Postoje pacijenti koji ne odgovaraju pozitivno na terapiju PDE5 inhibitorima. Dva glavna razloga neadekvatnog odgovora su ili nepravilna upotreba ili sama neefikasnost leka. Tretman pacijenata koji ne reaguju na terapiju zavisi od identifikacije uzroka koji leži u osnovi takve situacije.

Treba proveriti da li je doza leka adekvatno prepisana i da li se on pravilno koristi. Glavni razlog zašto pacijenti ne koriste svoje lekove pravilno je to što im njihov lekar ne daje odgovarajuće instrukcije. Najčešći uzroci nepravilnog korišćenja leka su što se ne koristi adekvatna seksualna stimulacija, ne uzima adekvatna doza ili ne sačeka dovoljno dugo između uzimanja leka i pokušaja da se stupi u seksualni odnos.

Postoji mogućnost i da se čeka predugo nakon uzimanja leka pre nego što se pokuša seksualni odnos [141, 144, 149, 150, 159 do 161].

Aparati za vakuumsku erekciju (VED)

Prva primena aparata za vakuumsku erekciju penisa datira još iz XIX veka. Prvi patent vakuum aparata registrovao je 1917 Oto Lederer. Moderna verzija vakuum aparata koja je i danas prihvaćena razvijena je i registrovana 1974. Oni se sastoje od tri komponente: plastičnog cilindra koji se navlači preko penisa i prislanja na pubis, pumpe (manuelne ili električne) koja izvlači vazduh iz cilindra i stvara vakuum i gumenog konstitutivnog prstena koji se postavlja na bazu penisa i na taj način održava erekciju. Ove pumpe ostvaruju rigiditet penisa uspostavljanjem negativnog pritiska i zarobljavanjem krvi u kavernoznim telima. Kod većine pacijenata, pritisak potreban da se izazove erekcija je iznad 100 mmHg. Postavljanje gumenog prstena na bazu penisa sprečava oticanje krvi čime se postiže održavanje erekcije dovoljne za penetraciju i seksualnu aktivnost [162].

Objavljene studije ukazuju da je efikasnost, u smislu erekcija dovoljnih za odnos, čak 90% i više, bez obzira na uzrok ED, pri čemu nivo zadovoljstva kod pacijenata iznosi od 27% do 94% [163, 164]. Većina muškaraca koja prekine upotrebu ovih aparata to učini u toku prva tri meseca. Najčešći neželjeni efekti su bol, anejakulacija, petehije, modrice i utrnulost, koji se javljaju kod manje od 30% pacijenata [167]. Ozbiljne nuspojave (nekroza kože) mogu da se izbegnu ukoliko pacijenti uklone konstrikcioni prsten u roku od 30 minuta nakon odnosa. VED sprave kontraindikovane su kod pacijenata sa poremećajima koji uključuju krvarenja ili kod onih na antikoagulantnoj terapiji. Pacijenti sa kavernoznom fibrozom nastalom nakon prijavizma ili infekcije nakon ugradnje penilne proteze, ne mogu postići potpunu erekciju ovom metodom [162]. Aparati za vakuumsku erekciju mogu da predstavljaju terapiju izbora kod dobro informisanih

starijih pacijenata koji nemaju česte seksualne odnose, a koji pate od komorbiditeta koji zahtevaju neinvazivan, nefarmakološki tretman ED [163,164].

Terapija ekstrakorporalnim udarnim talasima niskog inteziteta

Vardi i saradnici su 2010. godine prvi put predložili ekstrakorporalne udarne talase niskog inteziteta u terapiji erektilne disfunkcije kao novi vid tretmana [165]. Najveći broj kasnije izvedenih studija pokazao je ekstremno ohrabrujuće rezultate u poboljšanju IIEF-a i drugih kliničkih parametara erektilne funkcije [166].

O ovoj terapiji, će, naravno, mnogo više i opširnije biti reči kasnije u ovom radu.

Terapija drugog izbora

Pacijentima koji ne reaguju na oralne lekove može biti ponudjena terapija drugog izbora, koja se sastoji u intrakavernoznim injekcijama jednim ili kombinovanim agensima koji su pokazali visok stepen uspešnosti (85%) [167,168]. Intrakavernozno ubrizgavanje vazoaktivnih lekova predstavljalo je prvu medicinsku terapiju za ED, uvedenu pre više od 20 godina [169, 170].

Alprostadi

Prvi lek odobren za intrakavernoznu terapiju ED bio je Alprostadi (Caverject™, Edex/Viridal™) [169, 170]. On je najefikasniji kao monoterapija u dozi od 5 do 40 µg (uz primedbu da doza od 40 nije registrovana u svakoj evropskoj zemlji). Erekcija se javlja nakon 4 do 15 minuta i traje u

zavisnosti od ubrizgane doze. Kako bi pacijent naučio da sebi ubrizga injekciju, neophodno je da prođe kroz program obuke u lekarskoj ordinaciji. U slučaju ograničene manuelne sposobnosti, tehniku mogu da nauče i njihovi partneri. Upotrebom specijalnog automatizovanog “pera” kojim se izbegava gledanje u iglu, može da se prevaziđe strah od uboda u penis, a njime se i pojednostavljuje tehnika. Studije pokazuju stopu efikasnosti terapije kod intrakavernoznog alprostadila od preko 70% kod opšte populacije obolele od ED, kao i kod podgrupa pacijenata (npr. sa dijabetesom ili kardiovaskularnim bolestima), gde su pacijenti potvrdili da su imali seksualnu aktivnost nakon 94% injekcija, uz procenat zadovoljnih terapijom od 87-93.5% pacijenata i 86-90.3% njihovih partnera [169, 170]. Komplikacije usled primene intrakavernoznog alprostadila uključuju bol u penisu (50% pacijenata požalilo se na bol, no samo nakon ukupno 11% ubrizganih injekcija), produžene erekcije (5%), prijavizam (1%) i fibrozu (2%) [171]. Bol se obično smanjuje nakon produžene upotrebe i može da se umani dodatkom natrijum bikarbonata ili lokalne anestezije [169, 170, 172]. Kavernoza fibroza (nastala od malog hematoma) obično se povlaci u roku od nekoliko meseci nakon prestanka davanja injekcija. Fibroza tunike ukazuje na rani stadijum Pejronijeve bolesti i može da bude indikacija za trajni prestanak davanja injekcija. Sistemska neželjena dejstva su retka. Najčešća je blaga hipotenzija, naročito kad se koriste veće doze. Kontraindikacije tiču se muškaraca sa istorijom preosetljivosti na alprostadil, muškaraca sa rizikom od prijavizma, i muškaraca sa poremećajima koji uključuju krvarenje. Bez obzira na ovako povoljne podatke, objavljeno je da od intrakavernozne farmakoterapije odustaje 41-68% pacijenata [169, 170, 173, 174], od čega najveći broj odustane u toku prva dva ili tri meseca. Jedna komparativna studija pokazala je da su razlozi za prekid terapije bili želja da se pronađe stalni terapijski modalitet (29%), nepostojanje odgovarajućeg partnera (26%), slab odgovor na tretman (23%) (naročito kod pacijenata koji su rano odustali), strah od igala (23%), strah od komplikacija (22%) i nedostatak spontanosti (21%). Kako bi se uticalo na smanjenje stopa odustajanja od programa intrakavernoznih injekcija, neophodno je pažljivo savetovati pacijente tokom faze obuke u lekarskoj ordinaciji, a takođe i obavljati detaljne kontrole [175].

Kombinovana terapija

Kombinovana terapija omogućava pacijentu da iskoristi različite mehanizme dejstva svakog od lekova koje koristi, a da istovremeno ublaži neželjena dejstva tako što će upotrebiti manju dozu svakog leka.

Papaverin (20-80 mg) je bio prvi oralni lek koji se koristio za intrakavernozne injekcije. Najčešće se upotrebljava u kombinovanoj terapiji zato što ima visoku učestalost neželjenih efekata ako se koristi sam. Trenutno papaverin nije odobren za terapiju ED.

Fenotalamin se koristi u kombinovanoj terapiji sa ciljem da poboljša njenu efikasnost. Kao monoterapeutsko sredstvo, on daje slab erektilni odgovor [176,177].

Papaverin (7.5-45 mg) plus fenotalamin (0.25-1.5 mg), kao i papaverin (8-16 mg) plus fenotalamin (0.2-0.4 mg) plus alprostadil (10-20 µg), u širokoj su upotrebi, gde postoje izveštaji o povećanoj efikasnosti takvih kombinacija, premda oni nikada nisu odobreni za terapiju ED [178]. Trostruka kombinacija papaverina, fentolamina i alprostadila daje najviši stepen efikasnosti, čak do 92%; ova kombinacija izaziva slične neželjene efekte kao i monoterapija alprostadilom, ali i nižu incidencu bola u penisu usled nižih doza alprostadila. Ipak, fibroza se javlja nešto češće (5-10%) kada se koristi papaverin (zavisno od njegove ukupne doze).

U Skandinavskim zemljama je trenutno odobren vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) koji u dozi od 25 µg kombinovan sa fentolamin mezilatom (1-2 mg) (Invicorp™), predstavlja kombinaciju dve aktivne komponente sa komplementarnim dejstvom. Kliničke studije pokazale su da ova kombinacija data u vidu intrakavernoznih injekcija predstavlja uspešnu terapiju za preko 80% muškaraca sa ED, uključujući tu i one koji nisu uspeli da odreaguju na druge terapije. Isto tako, za razliku od postojećih intrakavernoznih terapija, ova kombinacija daje jako nisku incidencu bola u penisu i praktično zanemarljiv rizik od prijavizma [179].

Uprkos visokom nivou uspešnosti, kod 5 do 10% pacijenata nema odgovarajućeg odgovora na kombinovane intrakavernozne injekcije. Kombinacija sildenafil sa intrakavernoznom injekcijom u trostrukom kombinovanom režimu može da spase i do 31% pacijenata koji nisu dali odgovor na samu trostruku kombinovanu terapiju [180]. No, kombinovana terapija dovodi se u vezu i sa višom incidencijom neželjenih efekata kod 33% pacijenata, uključujući tu i vrtoglavice kod 20% pacijenata. Ova strategija može da se uzme u razmatranje kod pažljivo odabranih pacijenata pre nego što se pređe na ugradnju penilne proteze.

Terapija trećeg izbora (penilne proteze)

Iako je u moderno doba, otkrićem oralnih preparata, ugradnja penilnih proteza znatno smanjena, one predstavljaju odlično i trajno, krajnje rešenje, u lečenju erektilne disfunkcije kod pacijenata rezistentnih na oralnu, intrakavernoznu ili terapiju ekstrakorporalnim udarnim talasima niskog inteziteta. Dve trenutno dostupne klase penilnih implantata sastoje se od inflatibilnih i semirigidnih proteza (od 2 ili 3 dela). Većina pacijenata bira trodelne inflatibilne proteze zbog "prirodnijih" erekcija koje se njima dobijaju. Takođe, trodelni aparati daju najbolju tvrdoću i najbolju flacidnost budući da popunjavaju svaki deo korporealnog tela. Dvodelna inflatibilna proteza može da bude prihvatljiva opcija kod pacijenata koji su pod visokim rizikom od komplikacija u vezi sa ugradnjama rezervoara. Semirigidna proteza rezultira čvrstim penisom, koji može ručno da se stavi u erektivno ili opuštano stanje [181 do 184].

Hirurški pristup za ugradnju penilne proteze može biti skrotalni, penoskrotalni, peno-pubicni, intrapubicni ili subkronalni [183-186]. Najčešće korišćen je penoskrotalni pristup koji omogućava odličnu izloženost, izbegava povredu dorzalnog nerva i pruža direktnu vizuelizaciju ugradnje pumpe. Ovim pristupom, medjutim, rezervoar se naslepo postavlja u retropubični prostor, što može da bude problem kod pacijenata sa istorijom pelvičke hirurgije (uglavnom sa radikalnom cistektomijom). Intrapubično postavljanje ima tu prednost da se postavljanje rezervoara odvija

potpuno vizuelno, no ugradnja same pumpe može da predstavlja veći izazov, a pacijenti su pod nešto većim rizikom od povrede dorzalnog nerva penisa. Ponovljena operacija sa ciljem popravljanja implantata ima nižu stopu uspešnosti i može da bude mnogo veći izazov. Bez obzira na indikacije, ugradnja proteze daje jednu od najviših stopa zadovoljstva učinkom (92-100% kod pacijenata i 91-95% kod partnera) od svih vidova terapije ED, baziranih na odgovarajućim konsultacijama [181-183, 187-193]. Kod pacijenata sa povoljnom onkološkom prognozom posle radikalne prostatektomije kod raka prostate kombinovana operacija za tretman ED, sa ugradnjom penilne proteze, i stres urinarne inkontinencije ("sling" ili veštački urinarni sfinkter) visoko je efikasna, trajna, te predstavlja potvrđen, definitivan način da se reši dati problem [181,182,194-196].

Intraoperativne komplikacije kod ugradnji penilnih proteza ogledaju se uglavnom u perforaciji kavernoznih tela pri njihovoj dilataciji ili u perforaciji uretre. Perforacija kavernoznih tela najčešće se javlja u slučaju fibroze kavernoznih tela. U slučaju nepravilnog uvođenja dilatatora može doći i do perforacije uretre, koja može zahtevati prekid operacije i postavljanje uretralnog ili suprapubičnog katetera, dok ne zaraste uretralna povreda. Tipična komplikacija kod ugradnje rezervoara je njegovo pozicioniranje iznad fascije ako ona nije potpuno otvorena ili otvaranje peritoneuma. Ako se mokraćna bešika ne održava u praznom stanju preko uretralnog katetera može doći i do njene perforacije, što se proverava cistoskopijom. U ovim slučajevima, obično je uretralni kateter na nekoliko dana dovoljan da povreda zaraste [197].

Post-operativne komplikacije kod ugradnje penilne proteze su mehanički kvar i infekcija. Poslednje tehničke modifikacije izvršene na najčešće korišćenim trodelnim protezama rezultiralo je mehaničkim kvarom kod manje od 5% proteza nakon pet godina njihovog korišćenja [182, 198, 199]. Odgovarajuća antibiotska profilaksa protiv gram pozitivnih i gram negativnih bakterija smanjuju stope infekcija na 2-3% kod primarne implantacije kod pacijenata niskog rizika i u centrima sa velikim brojem obavljenih zahvata. Populacije pod većim rizikom su pacijenti koji se

izlažu ponovljenom hirurškom zahvatu sa ciljem da se popravi učinak prethodnog, oni sa oslabljenim prirodnim imunitetom (imunosupresija, dijabetes melitus, povreda kičmene moždine) ili oni sa fibrozom penilnih kavernoznih tela [182, 183, 200 do 203]. Pojava infekcije zahteva uklanjanje proteze i terapiju antibioticima. Alternativno, opisan je postupak otklanjanja inficirane proteze i njena zamena novom uz protokol ispiranja, što je bilo uspešno u preko 80% slučajeva [201, 203, 204] Najveći broj ponovljenih operacija vrši se usled mehaničkog kvara i zbog kombinovane erozije ili infekcije. Po zadnjim studijama revizija je uspešna u devedeset tri posto slučajeva [203 do 207].

Dali smo kratki presek terapije erektilne disunkcije i videli da urolog današnjice ima dosta široku paletu mogućnosti u terapiji ED. Moramo naglasiti da bez obzira na to koji se vid terapije primenjuje, uvek je neophodno pratiti pacijenta kako bi se procenila njena efikasnost i bezbednost kao i zadovoljstvo samog pacijenta. Vrlo često, jedna terapija ne može biti primenjena na sve vrste pacijenata u svim situacijama.

VIII Ekstrakorporalni udarni talasi niskog intenziteta kao tretman za erektilnu disfunkciju

Prve kliničke podatke o pozitivnom uticaju terapijskog ultrazvuka na angiogenezu dali su Jang i Dajson [208]. Oni su otkrili da terapijski ultrazvuk podstiče angiogenezu tako što pojačava ekspresiju faktora rasta vaskularnog endotela (vascular endothelial growth factor, VEGF).

Godine 1999. Guterson i kolege takođe su naveli da postoji efekat terapije ekstrakorporalnim udarnim talasima niskog inteziteta (LI-ESWT) na intracelularne nivoe VEGF u ćelijama endotela pupčane vene kod ljudi. Oni su otkrili da su nivoi VEGF glasničke RNK (mRNA) u ćelijama izloženim LI-ESWT značajno viši nego kod kontrolne grupe u kojoj pacijenti nisu tretirani [209].

Kasniji *in vitro* i *in vivo* rezultati takođe su potvrdili da LI-ESWT indukuje neovaskularizaciju [210, 211].

Vang i kolege ispitali su ovaj efekat na ligamente zečeva tako što su odredili ekspresiju faktora rasta vaskularnog endotela (VEGF), endotelijalne azot oksid sintaze (eNOS) i proliferativni ćelijski nuklearni antigen (PCNA). Zaključili su da se pomoću LI-ESWT značajno poboljšala ekspresija ovih faktora kao i da se broj novih krvnih sudova značajno povećao [212].

Ove i druge studije navele su lekare na zaključak da terapija pomoću LI-ESWT može da se ispita i u drugim oblastima, na primer u domenu srčanih bolesti. Postojala je potreba da se razvije neinvazivna terapija za ishemijsku srčanu bolest, naročito kod pacijenata koji nisu bili indikovani za koronarnu intervenciju ili bajpas srčane arterije, imajući u vidu da bi za njih ovakva terapija dala slabu prognozu.

Godine 2004. Nišida (Nishida) i saradnici primenili su LI-ESWT na srca obolela od hronične ishemijske kod 28 pitomih svinja. Rezultati su bili ohrabrujući pošto su popravili regionalni

miokardijalni protok krvi, kao i frakciju zadebljanja zida, a zatim je čak došlo i do potpunog oporavka leve ventrikularne ejičkione frakcije [213].

U jednoj sličnoj studiji, Uvatomu (Uwatoku) i saradnici potvrdili su pozitivan uticaj LI-ESWT na remodeliranje leve ventrikularne ejičkione frakcije kod svinja nakon akutnog infarkta miokarda [214].

Ajher i kolege, u jednoj studiji sa “nude” pacovima, pokazali su da pretretiranje ciljanoga tkiva terapijom udarnim talasima niskog intenziteta olakšava ulazak progenitorskih ćelija u neishemično tkivo, ali naročito u hronično ishemično tkivo. Oni su tretirali mišić primicač zadnje desne noge pacova putem LI-ESWT i otkrili značajno veći broj cirkulišućih progenitorskih ćelija u mišiću primicaču koji je bio tretiran udarnim talasima u odnosu na isti mišić koji nije bio tretiran [215].

Kasnije su Nurzinska i saradnici pokazali da ekstrakorporalni udarni talasi niskog inteziteta imaju pozitivan uticaj na proliferaciju i diferencijaciju kardiomiocita, prekursora ćelija glatkih mišića i endotelijuma [216].

Ovo je potvrđeno u drugim studijama koje su pružile osnovu za upotrebu LI-EWS u terapiji erektilne disfunkcije.

Druge aplikacije LI-ESWT videli smo kod poremećaja pri zarastanju rana nakon konvencionalnog vađenja otvorene vene, što se dešava kod 24% pacijenata, povećava troškove u vezi sa morbiditetom i terapiju, te smanjuje zadovoljstvo pacijenata učinkom. Osim hirurške preciznosti i najbolje nege, ne postoji prihvaćen profilaktički tretman koji poboljšava proces zarastanja rana. Dumfart i saradnici su 2008. pokazali da profilaktička terapija udarnim talasima niskog intenziteta poboljšava zarastanje rane nakon konvencionalne operacije vađenja vene zbog operacije koronarnog bajpasa. Oni su primenili LI-ESWT na ranu nakon zatvaranja rane na kraju operacije, u sterilnim uslovima [217].

Klinički efekat LI-ESWT na srce ispitivao je Kikuči. On je primetio da terapija udarnim talasima niskog intenziteta poboljšava stanje kod ishemije miokarda, kako na svinjskom modelu tako i kod pacijenata sa jakom anginom pektoris, tako što smanjuje simptome bola u grudima, povećava distancu za šestominutni hod i smanjuje količinu upotrebljenog nitroglicerina. Značajno, ovi istraživači su zaključili da je terapija LI-ESWT bezbedna, bez komplikacija ili neželjenih efekata [221].

Slične rezultate su dobili Jang i kolege, koji su ispitali efekat LI-ESWT na 25 pacijenata sa ishemijskom bolešću srca [218].

Druge oblasti u kojima je primenjena LI-ESWT su terapija hroničnih oštećenja kože i ulceracije na stopalu nastale usled hroničnog dijabetesa. Rezultati različitih terapijskih režima za dijabetičke ulcere stopala, bilo hirurških bilo konvencionalnih, nekonzistentni su i većina istraživanja ukazuje na ograničeni uspeh kod pojedinih pacijenata [220-224].

Vang i njegova grupa uporedili su učinak LI-ESWT u terapiji hroničnih ulceracija dijabetičkih stopala sa terapijom hiperbaričnim kiseonikom (hyperbaric oxygen therapy, HBO). Zaključak je da je LI-ESWT efikasnija nego HBO u terapiji dijabetičkih stopala, uključujući i to što je neinvazivna i bezbedna [225].

Ista grupa je 2014. dobila dugoročne rezultate u istoj oblasti. Primenjivali su terapiju LI-ESWT dva puta nedeljno u toku tri nedelje kod pacijenata sa dijabetičkim i nedijabetičkim ulceracijama stopala. Stopa perfuzije protoka krvi značajno se povećala nakon ESWT sve do kraja prve godine, no smanjila se između navršene prve i pete godine u obe grupe. Opet, izgleda da je LI-ESWT bila efikasna kako kod dijabetičkih tako i kod nedijabetičkih ulceracija stopala, uz smanjenje efekta između prve i pete godine nakon terapije [226].

Nije slučajno da se nakon svih istraživanja o terapiji ekstrakorporalnim udarnim talasima niskog intenziteta i prvih pozitivnih efekata u različitim oblastima, pojavila ideja da se ova terapija primeni

i na erektilnu disfunkciju (ED). Prvo istraživanje obavili su Vardi i kolege 2010. Oni su lečili 20 pacijenata sa vaskulogenom ED i izložili ih dvama sesijama LI-ESWT nedeljno u toku tri nedelje, a zatim su ponovili terapiju nakon dodatne tri nedelje pauze (u kojima nije bilo terapije). Nakon mesec dana, značajno su se popravili i rezultat na međunarodnom indeksu erektilne funkcije (IIEF-ED), i parametri noćne rigidnosti penisa (nocturnal penile tumescence - NPT), kao i sistemski testovi endotelijalne funkcije. Na kontroli nakon tri i šest meseci, popravljani parametri su se održali. Kao zaključak, ovi autori su konstatovali da su ovi rezultati izuzetno ohrabrujući [165].

Nakon ove pilot studije, koja je uključila pacijente koji su prethodno dobro reagovali na terapiju inhibitorima fosfodiesteraze tip 5 (PDE5i), Grinvald i isti istraživač - Vardi, primenili su LI-ESWT na pacijente koji su slabo reagovali na inhibitore PDE5. Primenili su isti protokol na 29 ovakvih pacijenata i zaključili da je LI-ESWT ponovo dala dobre rezultate i sa ovom grupom pacijenata, budući da je imala fiziološki efekat na mehanizam erekcije [227].

Veliko ograničenje ovih studija (premda su bila u pitanju pilot istraživanja), bio je nedostatak kontrole sa placebo terapijom. Veoma brzo, isti autori objavili su prvu randomizovanu, dvostruko slepu studiju sa placebo kontrolom, koja je još jednom pokazala efikasnost LI-ESWT, budući da je ovom metodom ponovo popravljena penilna hemodinamika [228].

Nakon ovih preliminarnih studija, i drugi autori ispitali su efekat terapije ekstrakorporalnim udarnim talasima niskog intenziteta na erektilnu disfunkciju. Komentar na te, kao i na ostale studije daćemo kasnije u ovom radu, u diskusiji.

Cilj studije

Cilj ove pilot studije je da se proveri efekat terapije ekstrakorporalnim šokovima niskog intenziteta na vaskulogenu erektilnu disfunkciju u kohorti pacijenta sa severoistoka Italije, kao i da se proceni njena efikasnost tako što će terapija da se primeni u kraćem modalitetu - dva puta nedeljno u toku samo tri nedelje, bez ponavljanja tretmana.

IX Materijali i metode

Kriterijumi za isključivanje pacijenata bili su psihogena ED (normalne vrednosti sonografije doplerom), bilo kakva neurološka patologija, dokumentovan hipogonadizam (ukupan nivo testosterona u serumu ispod 10nmol/L), prethodna radikalna prostatektomija, kao i period oporavka od bilo kog tipa karcinoma u poslednjih 5 godina. Ovo je bila prospektivna pilot studija sa jednom grupom otvorenog tipa (gde su i istraživači i pacijenti znali da učestvuju). Svi pacijenti su se pismeno saglasili sa učešćem pre početka studije. Uključili smo pacijente čija je istorija ED trajala bar 6 meseci, sa rezultatom na Međunarodnom indeksu erektilne funkcije ED (IIEF-ED) između 5 i 20, koji su pozitivno reagovali na terapiju inhibitorima PDE5 (mogli su da penetriraju tokom seksualnog odnosa u periodu u kome su bili na terapiji inhibitorom PDE5 uzimanim po potrebi), te sa prethodnim rezultatima na dinamičkom dopler ultrazvuku koji je potvrdio vaskulogenu ED (maksimalna brzina kavernožnog arterijskog protoka - PSV- od 35 cm u sekundi ili manja). Pacijenti su imali terapijsku pauzu (washout period) od jednog meseca i složili su se da prestanu sa upotrebom inhibitora PDE5 u periodu praćenja.

Terapijski protokol

Ekstrakorporalni udarni talasi davani su putem specijalne sonde koja je priključena na kompaktnu elektrohidrauličnu jedinicu sa izvorom usmerenih udarnih talasa (Omnisepc ED1000, Medispec Ltd, Germantown, MD, USA).



Omnisepc ED1000, Medispec Ltd, Germantown, MD, USA

Aplicirali smo standardni gel za ultrazvuk bez bilo kakvog lokalnog anestetskog dejstva na penis i kruralnu regiju. Penis bismo manuelno rastegli, a prepucijum povukli; udarni talasi se primenjuju na distalnu, srednju, i proksimalnu penalnu osovinu, kao i na levu i desnu kruru. Trajanje svake sesije LI-ESWT terapije je bilo 20 minuta, a svaka sesija obuhvatila je 300 šokova po terapijskoj tački (1,500 po sesiji) pri gustini energije od 0.09 mJ/mm² i frekvenciji od 120/min. Zapremina penilnog

tkiva koje se izlagalo ekstrakorporalnim šokovima na svakoj tački bila je cilindrična (prečnik: 18 mm, visina: 100 mm). Terapijski protokol sastojao se od dve terapijske sesije nedeljno tokom tri nedelje bez ponavljanja tretmana nakon tronedeljne pauze, što je glavna razlika u odnosu na protokole iz prethodnih studija. Tokom terapijskog perioda, nije bilo dodatne psihološke intervencije ili podrške, a od pacijenata se tražilo da nastave sa svojim normalnim seksualnim navikama.

Istraživački protokol

Nakon uključivanja u studiju, posle perioda nekorišćenja inhibitora PDE5 od četiri nedelje, svaki učesnik u studiji popunio je validirane upitnike o seksualnoj funkciji i Bekov inventar za depresiju (Beck Depression Inventory - BDI). Zatim je bio podvrgnut kliničkoj evaluaciji gde se radio ultrazvuk u longitudinalnom i transverzalnom preseku kako bi se ustanovilo postojanje eventualnog plaka ili drugih abnormalnosti. Nakon ovoga urađen je dinamički penilni ultrazvuk - dopler praćen intrakavernoznom injekcijom Alrpostadila od 10mcg. Merile su se najviše sistolne i krajnje dijastolne brzine u svakoj kavernoznoj arteriji svakih 5 minuta u ukupnom trajanju od 30 minuta. Najviša sistolna brzina manja od 35 cm/s uzeta je za granicu arterijske insuficijencije. Krajnja dijastolna brzina veća od 5 cm/sec smatrana je za vrednost kojom se konstatuje venska inkompetencija. Za učešće u studiji uzeli smo u obzir sve pacijente sa maksimalnom brzinom kavernoznog arterijskog protoka (PSV) manjom od 35 cm/sek. Uz to, procenili smo indeks otpora (RI), koji smo smatrali patološki smanjenim ukoliko je bio niži od 0.75.

Kontrolna, post-terapijska evaluacija pacijenata izvršena je nakon 1, 3 i 6 meseci po završetku terapije, putem ponovo popunjenih upitnika IIEF-5 i BDI, kao i kroz promene u parametrima

doplerske sonografije. Promena u rezultatu na upitniku IIEF-ED >5 poena predstavljala je glavni indikator uspešnosti terapije.

Statistička analiza obavljena je putem analize varijanse sa ponovljenim merenjima (repeated measures ANOVA), koju smo koristili da ispitamo opšte efekte terapije. Ovo je učinjeno tako što smo uporedili efekat LI-ESWT terapije na ispitivane parametre pri prvoj poseti lekaru (pre terapije) sa onima nakon jednog meseca od primene terapije, kao i sa onima nakon 3 i 6 meseci nakon terapije. Rezultati na ANOVA testu prikazani su kao srednja vrednost najmanjih kvadrata +/- skup standardnih grešaka srednje vrednosti najmanjih kvadrata. Primenjena je i prosta i višestruka linearna regresiona analiza u cilju ispitivanja korelacije izmedju varijabli.

X Rezultati

Primenili smo eksperimentalni protokol na 32 sredovečna muškarca (prosečna starost 57.62 ± 7.98 godina, opseg 38-68 godina) koji su patili od vaskulogenske ED u prosečnom trajanju od 35.2 meseci. Grupa pacijenata bila je uglavnom homogena u pogledu kardiovaskularnih faktora rizika. Dva muškarca imala su arterijsku hipertenziju za koju su primali terapiju, jedan je imao insulin-zavisni dijabetes melitus, dok je kod jednog pacijenta erektilna disfunkcija nastala usled prethodne pelvične traume.

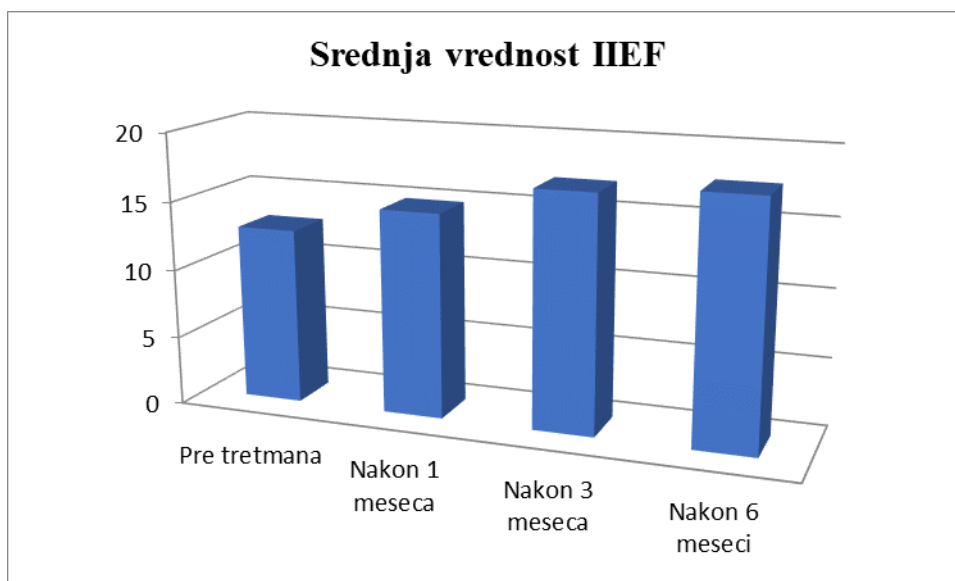
Prosečne vrednosti međunarodnog indeksa erektilne funkcije (IIEF), Bekovog upitnika za depresiju i parametara dopler ultrazvuka penisa (PSV i RI) pre terapije i 1, 3, i 6 meseci nakon terapije date su u Tabeli 1 i separatno za svaku varijablu u graficima od 1 do 4.

Tabela 1: Prosečne vrednosti ispitanih parametara pre tretmana i 1,3, i 6 meseci nakon terapije

Varijable	Aritmetička sredina \pm SD			
	Osnovne vrednosti	Vrednosti nakon jednog meseca	Vrednosti nakon tri meseca	Vrednosti nakon šest meseca
PSV	27.59 ± 12.55	37.39 ± 17.81	39.43 ± 17.22	39.71 ± 17.74
RI	0.67 ± 0.08	0.76 ± 0.08	0.79 ± 0.06	0.79 ± 0.05
BDI	6.59 ± 5.70	4.59 ± 0.57	4.06 ± 4.56	2.96 ± 3.58
IIEF	12.75 ± 4.62	14.87 ± 5.04	17.06 ± 4.04	17.64 ± 4.34

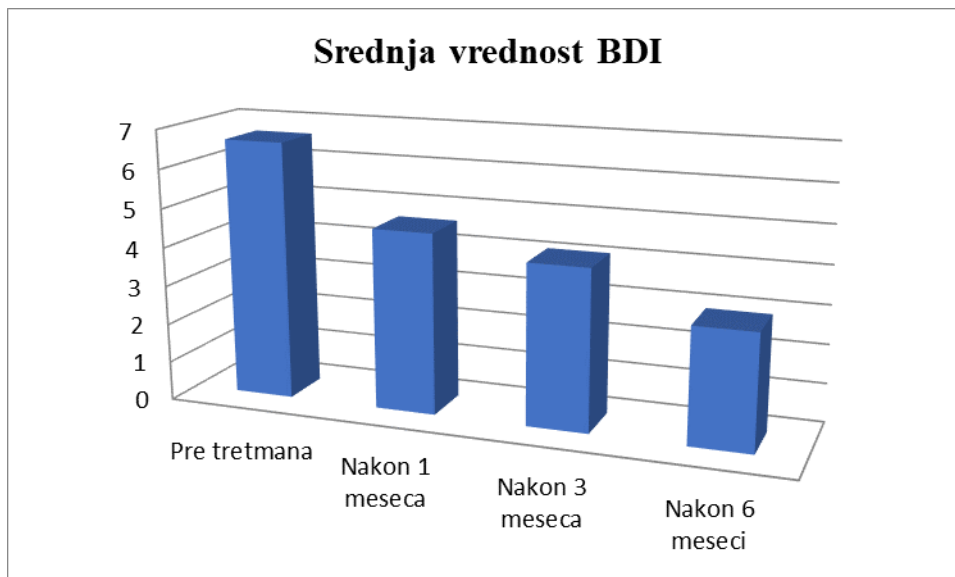
PSV = maksimalni brzina kavernoznog arterijskog protoka; RI = Indeks otpora; BDI = Bekovom upitnik za depresiju (Beck's Depression Inventory score; IIEF = Međunarodni indeks erektilne funkcije (International Index of Erectile Function)

Grafik 1: Prosečne vrednosti IIEF pre tretmana i 1,3, i 6 meseci nakon terapije



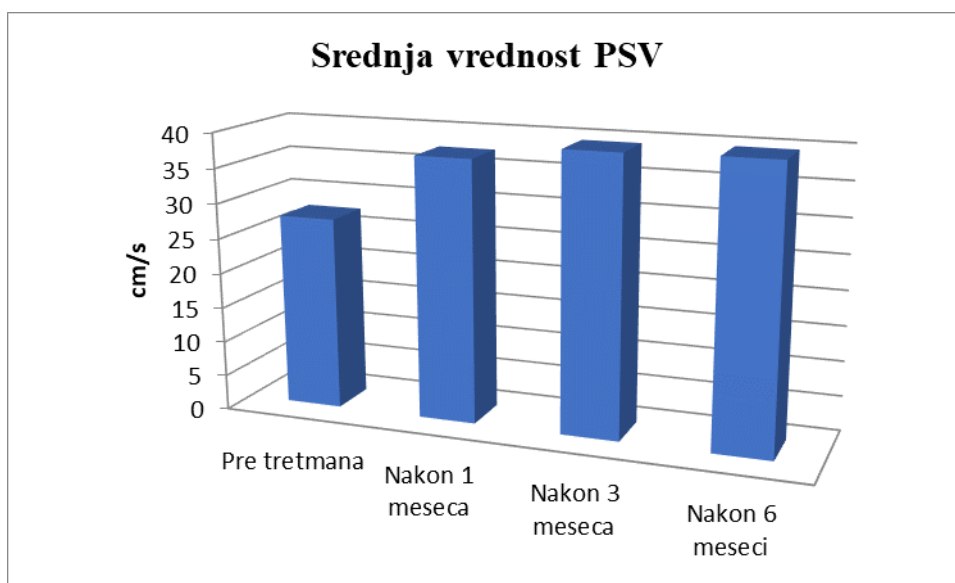
IIEF = Međunarodni indeks erektilne funkcije (International Index of Erectile Function)

Grafik 2: Prosečne vrednosti BDI pre tretmana i 1,3 i 6 meseci nakon terapije



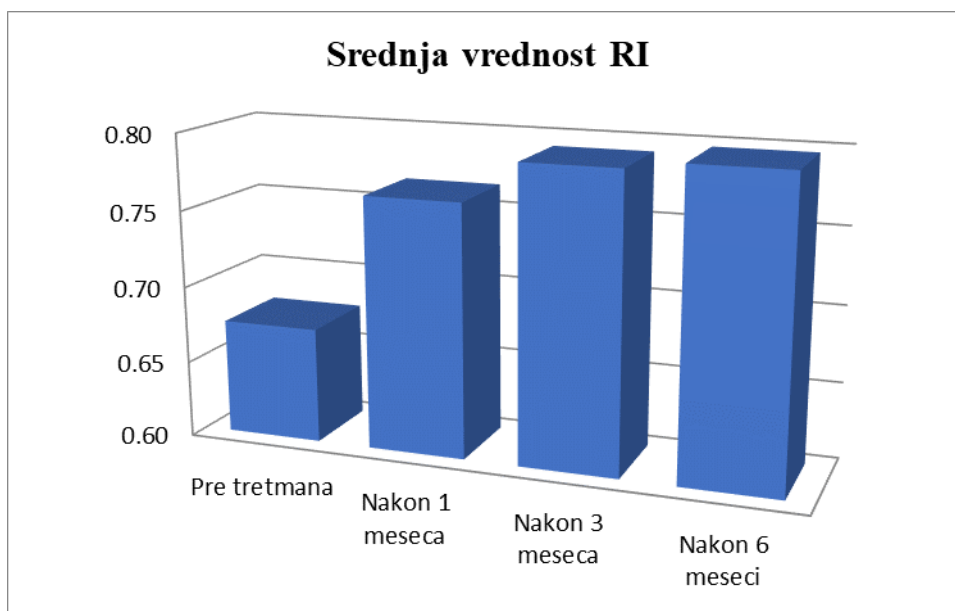
BDI = Bekov upitnik za depresiju (Beck's Depression Inventory score)

Grafik 3: Prosečna vrednost PSV pre tretmana i 1,3 i 6 meseci nakon terapije



PSV = maksimalni brzina kavernoznog arterijskog protoka

Grafik 4: Presečna vrednost RI pre tretmana i 1,3 i 6 meseci nakon terapije



RI = Indeks otpora

Svi ispitani parametri pokazali su statistički značajno poboljšanje samo mesec dana nakon tretmana (Tabela 2).

Tabela 2: Srednje vrednosti svih ispitanih parametara mesec dana nakon terapije i statistička značajnost

Varijable	Osnovna srednja vrednost i SD	Srednja vrednost i SD nakon jednog meseca	% promene	Značajnost
PSV	27.59 ± 12.55	37.39 ± 17.81	35.5	<0.001
RI	0.67 ± 0.08	0.76 ± 0.08	13.4	<0.001
BDI	6.59 ± 5.70	4.59 ± 0.57	-43.5	<0.003
IIEF	12.75 ± 4.62	14.87 ± 5.04	16.6	<0.004

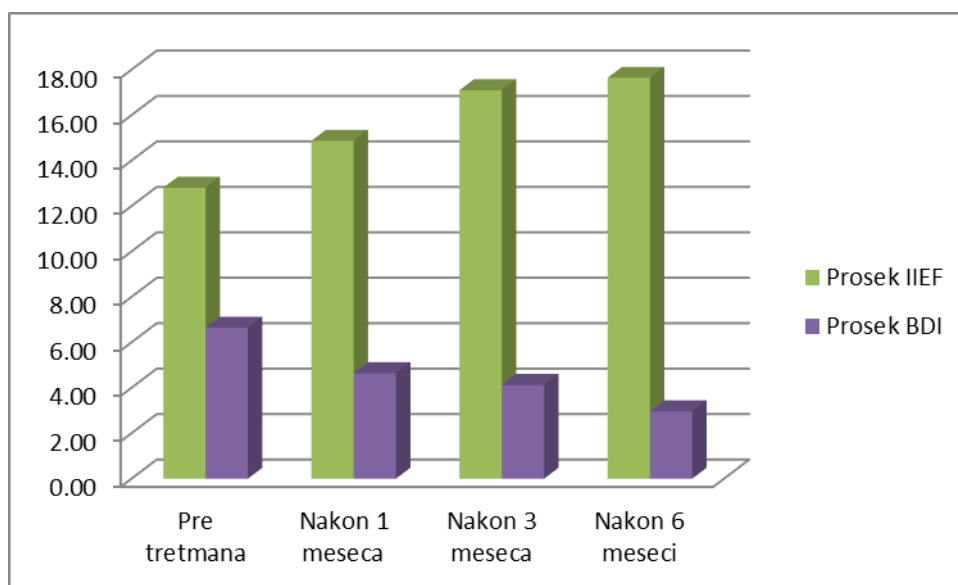
PSV = maksimalni brzina kavernoznog arterijskog protoka; RI = Indeks otpora; BDI = Bekov upitnik za depresiju (Beck's Depression Inventory score); IIEF = Međunarodni indeks erektilne funkcije (International Index of Erectile Function)

Na kontrolnom pregledu nakon mesec dana, prosečni rezultati na IIEF upitniku značajno su se povećali sa 12.75 ± 4.62 na 14.87 ± 5.04 ($p > 0.001$). Rezultati sedmorice muškaraca povećali su se za >5 poena, a četvorice za >4 poena.

Rezultat na Bekovom upitniku za depresiju (BDI) značajno se smanjio nakon kontrole posle mesec dana sa 6.59 ± 5.70 na 4.59 ± 0.57 ($p < 0.01$). Maksimalna brzina kavernoznog arterijskog protoka (PSV) i indeks otpora (RI) takodje su pokazali statisticki znacajno povećanje samo nakon jednog meseca od terapije ($p < 0.01$).

Na kontrolnim pregledima nakon 3 i 6 meseci, rezultat na IIEF-ED upitniku značajno se povećao ($p < 0.001$). Rezultat na upitniku BDI značajno se snizio na kontrolnim pregledima nakon šest meseci. Predstava rezultata srednjih vrednosti na IIEF i BDI može se videti u Grafiku 5.

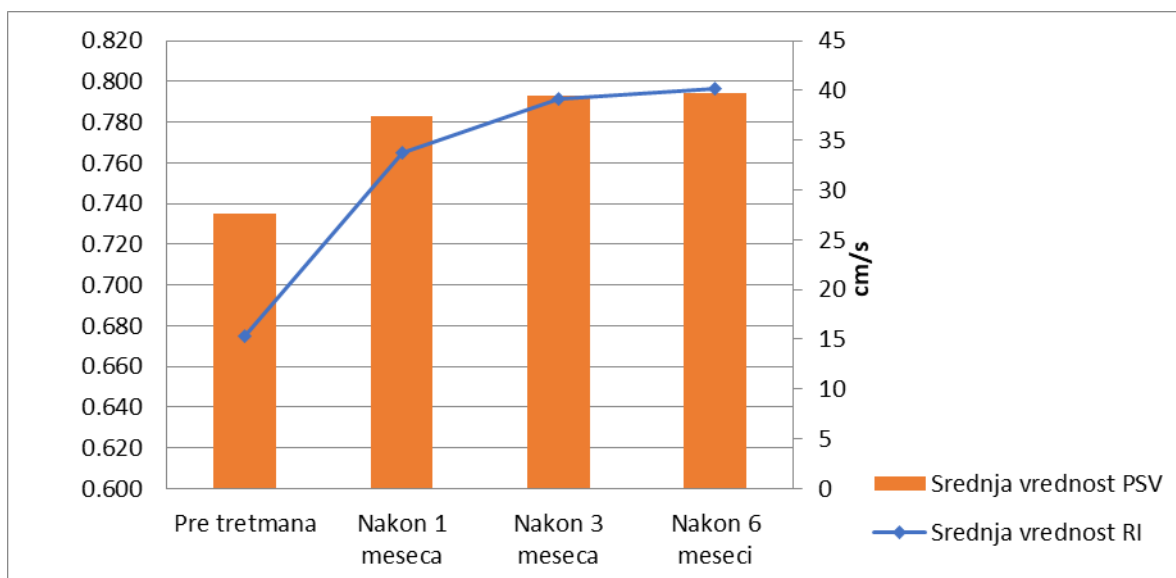
Grafik 5: Srednje vrednosti IIEF i BDI pre tretmana i nakon 1, 3 i 6 meseci



IIEF = Međunarodni indeks erektilne funkcije (International Index of Erectile Function) BDI = Bekov upitnik za depresiju (Beck's Depression Inventory score)

Trend promene srednjih vrednosti maksimalne brzine kavernoznog arterijskog protoka (PSV) i indeksa otpora (RI) pre tretmana i nakon 1, 3 i 6 meseci posle prikazan je na Grafiku 6.

Grafik 6: Srednje vrednosti PSV i RI pre tretmana i nakon 1, 3 i 6 meseci



PSV = maksimalni brzina kavernoznog arterijskog protoka; RI = Indeks otpora

Statistička relevantnost u promenama vrednosti svih ispitanih parametara pre tretmana i nakon 3 i 6 meseci predstavljena je u Tabelama 3 i 4.

Tabela 3: Statistička relevantnost promena vrednosti svih parametara nakon tri meseca posle tretmana u odnosu na osnovne vrednosti

Varijable	Osnovna srednja vrednost i SD	Srednja vrednosti i SD nakon tri meseca	% promene	Značajnost
PSV	27.59 ± 12.55	39.43 ± 17.22	42.9	<0.001
RI	0.67 ± 0.08	0.79 ± 0.06	17.9	<0.001
BDI	6.59 ± 5.70	4.06 ± 4.56	-62.3	<0.001
IIEF	12.75 ± 4.62	17.06 ± 4.04	33.8	<0.001

PSV = maksimalni brzina kavernožnog arterijskog protoka; RI = Indeks otpora; BDI = Bekov upitnik za depresiju (Beck's Depression Inventory score; IIEF = Međunarodni indeks erektilne funkcije (International Index of Erectile Function)

Tabela 4: Statistička relevantnost promena vrednosti svih parametara nakon 6 meseci posle tretmana u odnosu na osnovne vrednosti

Varijable	Osnovna srednja vrednost i SD	Srednja vrednosti i SD nakon šest meseci	% promene	Značajnost
PSV	27.59 ± 12.55	39.71 ± 17.74	43.9	<0.001
RI	0.67 ± 0.08	0.79 ± 0.05	17.9	<0.001
BDI	6.59 ± 5.70	2.96 ± 3.58	-122.6	<0.001
IIEF	12.75 ± 4.62	17.64 ± 4.34	38.3	<0.001

PSV = maksimalni brzina kavernožnog arterijskog protoka; RI = Indeks otpora; BDI = Bekov upitnik za depresiju (Beck's Depression Inventory score; IIEF = Međunarodni indeks erektilne funkcije (International Index of Erectile Function)

Srednje vrednosti i statističke značajnosti svih ispitanih parametara između prvog i trećeg meseca i između prvog i šestog meseca u toku tretmana predstavljene su u Tabeli 5 i 6.

Tabela 5: Statistička relevantnost promena vrednosti svih parametara između prvog i trećeg meseca u toku tretmana

Varijable	Srednja vrednost i SD nakon jednog meseca	Srednja vrednost i SD nakon tri meseca	% promene	Značajnost
PSV	37.39 ± 17.81	39.43 ± 17.22	5.45	<0.001
RI	0.76 ± 0.08	0.79 ± 0.06	3.94	<0.003
BDI	4.59 ± 0.57	4.06 ± 4.56	-30.54	<0.048
IIEF	14.87 ± 5.04	17.06 ± 4.04	14.72	<0.000

PSV = maksimalni brzina kavernoznog arterijskog protoka; RI = Indeks otpora; BDI = Bekov upitnik za depresiju (Beck's Depression Inventory score; IIEF = Međunarodni indeks erektilne funkcije (International Index of Erectile Function)

Tabela 6: Statistička relevantnost promena vrednosti svih parametara između prvog i šestog meseca u toku tretmana

Varijable	Srednja vrednost i SD nakon jednog meseca	Srednja vrednost i SD nakon šest meseci	% promene	Značajnost
PSV	37.39 ± 17.81	39.71 ± 17.74	6.20	<0.000
RI	0.76 ± 0.08	0.79 ± 0.05	3.94	<0.002
BDI	4.59 ± 0.57	2.96 ± 3.58	-55.06	<0.000
IIEF	14.87 ± 5.04	17.64 ± 4.34	18.63	<0.001

PSV = maksimalni brzina kavernoznog arterijskog protoka; RI = Indeks otpora; BDI = Bekov upitnik za depresiju (Beck's Depression Inventory score; IIEF = Međunarodni indeks erektilne funkcije (International Index of Erectile Function)

Između trećeg i šestog meseca tretmana, jedina statistički značajna promena primećuje se kod BDI.

Tabela 7 pokazuje skup srednjih vrednosti sa statističkim promenama svih ispitanih vrednosti izmedju trećeg i šestog meseca u toku tretmana.

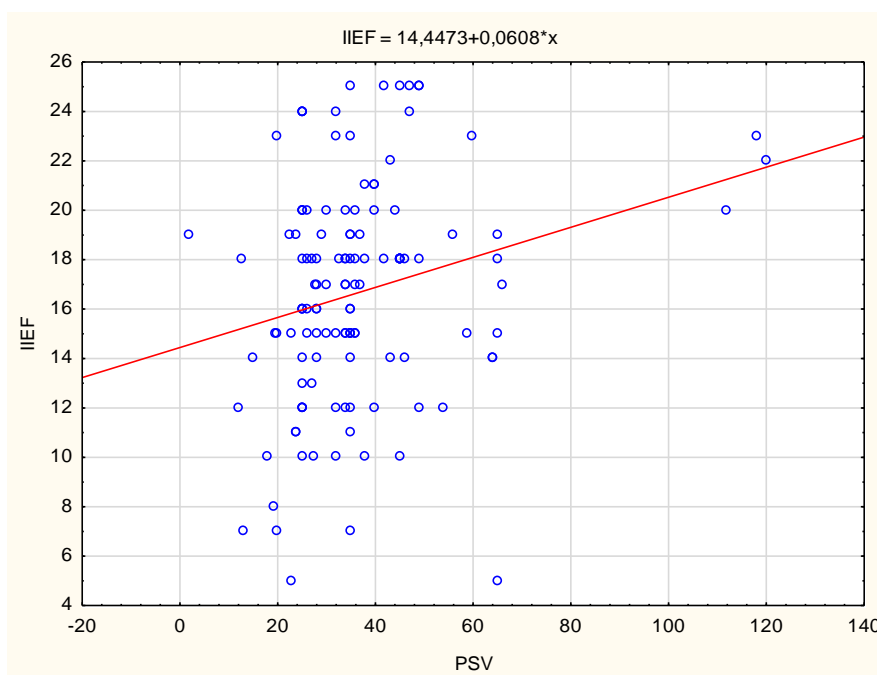
Tabela 7: Statistička relevantnost promena vrednosti svih parametara izmedju trećeg i šestog meseca u toku tretmana

Varijable	Srednja vrednost i SD nakon tri meseca	Srednja vrednosti i SD nakon šest meseci	% promene	Značajnost
PSV	39.43 ± 17.22	39.71 ± 17.74	0.71	<0.703
RI	0.79 ± 0.06	0.79 ± 0.05	0.00	<0.222
BDI	4.06 ± 4.56	2.96 ± 3.58	-37.16	<0.000
IIEF	17.06 ± 4.04	17.64 ± 4.34	3.39	<0.351

PSV = maksimalni brzina kavernoznog arterijskog protoka; RI = Indeks otpora; BDI = Bekov upitnik za depresiju (Beck's Depression Inventory score; IIEF = Međunarodni indeks erektilne funkcije (International Index of Erectile Function)

Prosta linearna regresiona analiza pokazala je pozitivnu direktnu korelaciju izmedju povećanja IIEF-a i PSV – a (Grafik 7).

Grafik 7: Korelacija izmedju IIEF i PSV

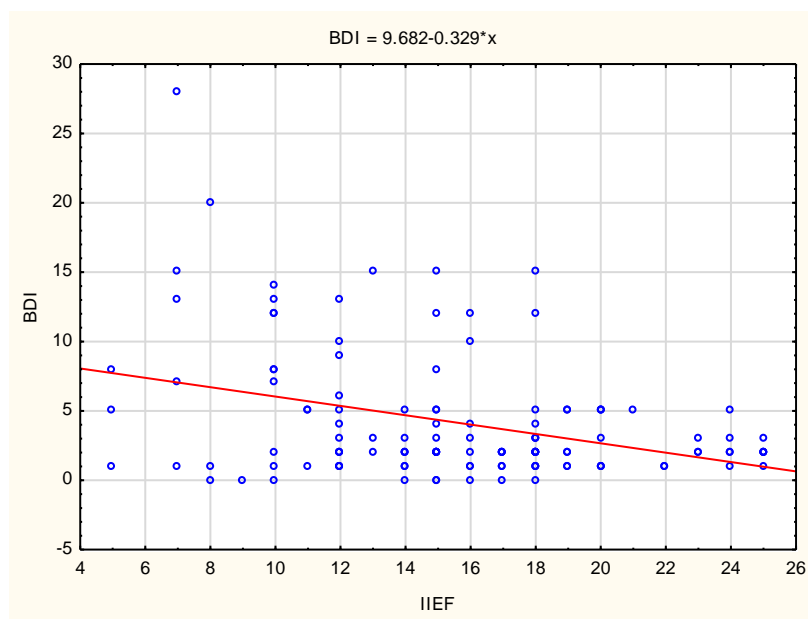


IIEF = Međunarodni indeks erektilne funkcije (International Index of Erectile Function); PSV = maksimalni brzina kavernoznog arterijskog protok

Na osnovu disperzije rezultata može se zaključiti da se tačke grupišu od donjeg levog ka gornjem desnom uglu koordinantnog sistema, što ukazuje na rast IIEF (kao zavisne varijable) u zavisnosti od povećanja PSV (nezavisna varijabla). Može se uočiti da je korelaciona veza značajna jer se tačke u dijagramu rasturanja grupišu oko zamišljene prave linije koja je interpolisana između tačaka u dijagramu rasturanja. Nezavisna varijabla PSV ima statističku značajnost.

Regresiona analiza na celom uzorku pokazala je negativnu korelaciju između IIEF i BDI (Grafik 8)

Grafik 8: Korelacije između BDI i IIEF



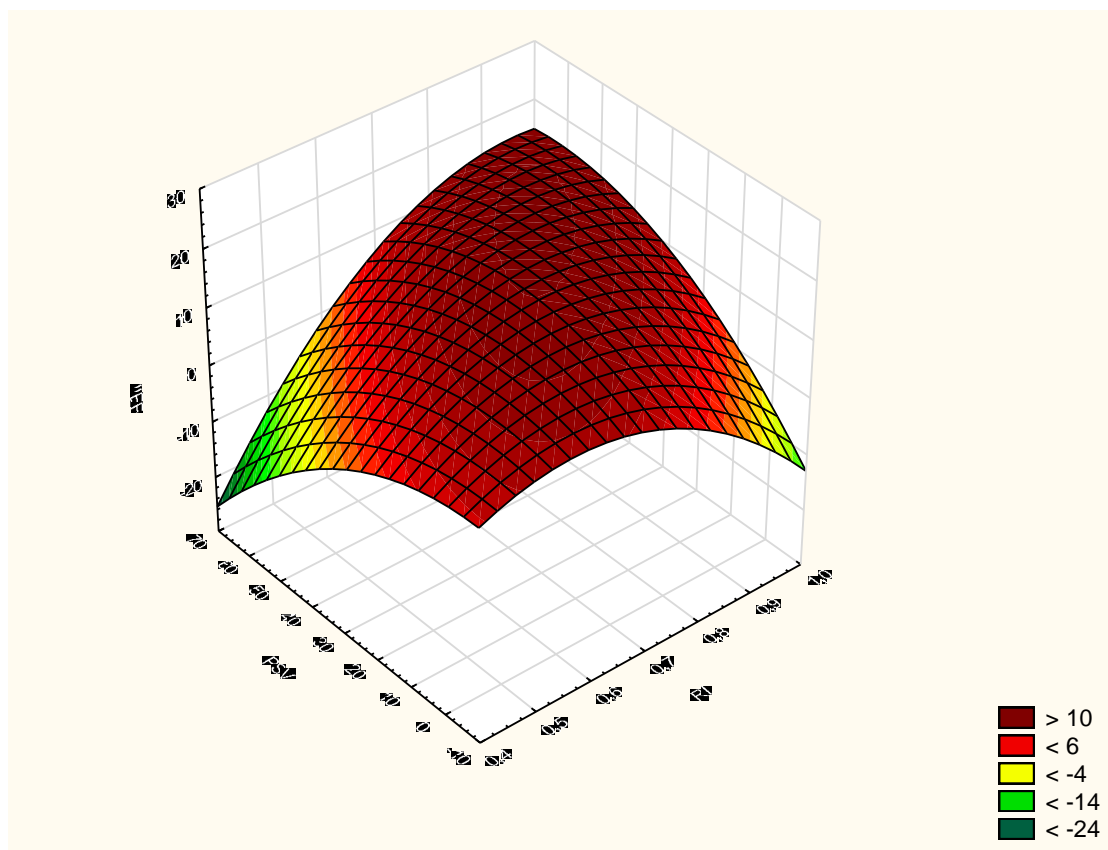
BDI = Bekovom upitnik za depresiju (Beck's Depression Inventory score); IIEF = Međunarodni indeks erektilne funkcije (International Index of Erectile Function)

Na osnovu disperzije rezultata može se zaključiti da se tačke grupišu od gornjeg levog ka donjem desnom uglu koordinantnog sistema što ukazuje na pad BDI (kao zavisne varijable) u zavisnosti od IIEF (nezavisna varijabla). Može se uočiti da je korelaciona veza značajna jer se tačke u grupišu oko zamišljene prave linije koja je interpolisana između tačaka u dijagramu rasturanja. Nezavisna

varijabla IIEF ima statističku značajnost.

Primenom višestruke linearne regresije na IIEF kao zavisne promenljive i na parametre kolor doplera (PSV i RI) kao nezavisnih promenljivih, dobijamo da je povećanje IIEF direktno proporcijonalno povećanju PSV-a i RI-a. Ova zavisnost se grafički može prikazati u trodimenzionalnom prostoru i predstavljena je u Grafiku 9.

Grafik 9: Višestruka linearna regresija primenjena na IIEF, PSV i RI



IIEF = Međunarodni indeks erektilne funkcije (International Index of Erectile Function); PSV = maksimalni brzina kavernoznog arterijskog protoka; RI = Indeks otpora

Jednačina proste višestruke regresije za zavisnost IIEF od PSV i RI glasi:

$$Y = 11.070 + 0.016 \text{ PSV} + 5,23 \text{ RI}$$

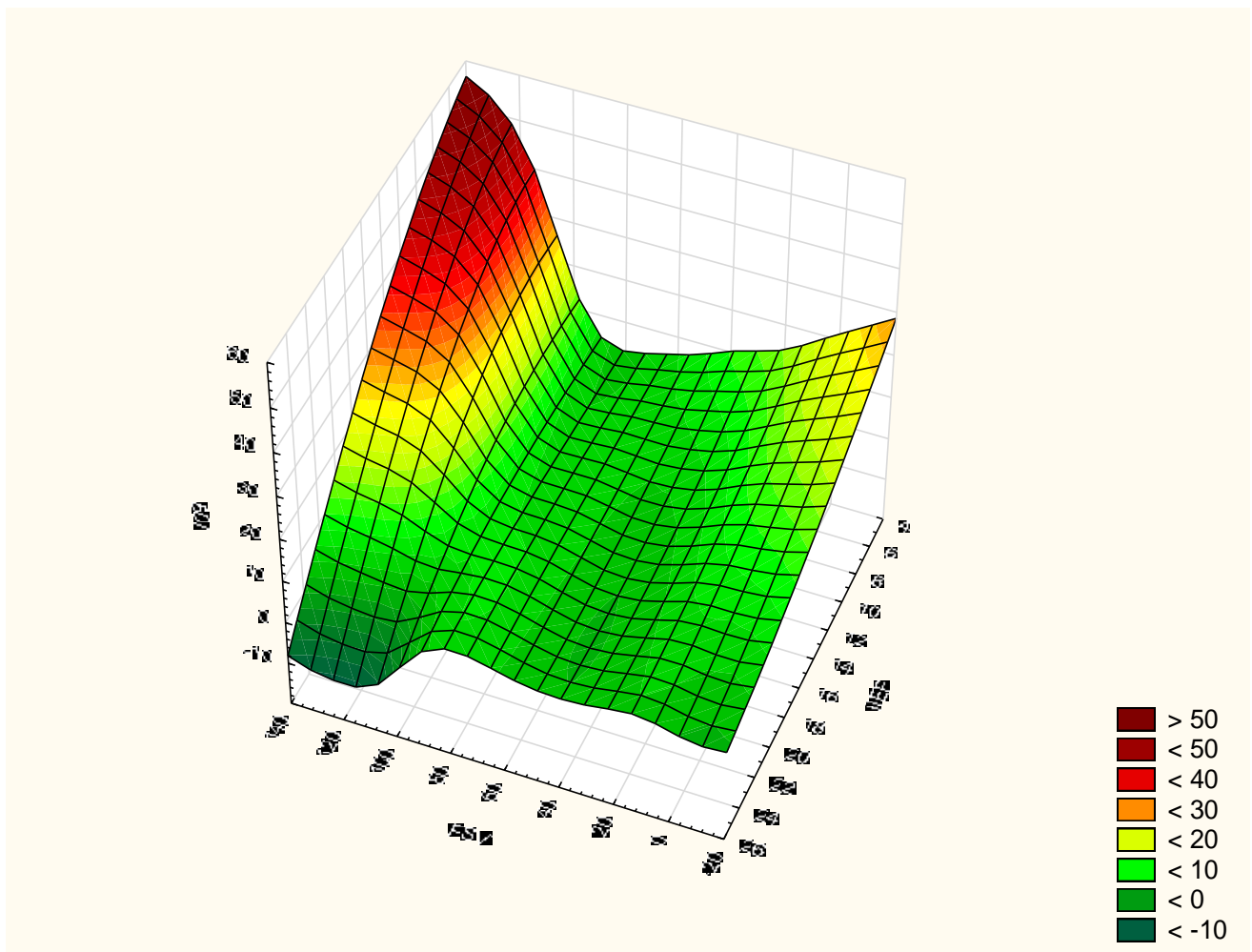
Parametar $a_{1,23}$ = 11.07 ili slobodan član, pokazuje teorijsku, odnosno očekivanu vrednost zavisne promenljive IIEF u slučaju da su vrednosti nezavisnih promenljivih PSV i RI jednake nuli.

Parametar $b_{12,3}$ = 0.016 ili parcijalni regresioni koeficijent, pokazuje da se pri svakom povećanju vrednosti nezavisne promenljive PSV za jednu jedinicu vrednost zavisne promenljive IIEF se u proseku povećava za vrednost ovog parametra.

Parametar $b_{13,2}$ = 5.23 ili parcijalni regresioni koeficijent, pokazuje da se pri svakom povećanju vrednosti nezavisne promenljive RI za jednu jedinicu vrednost zavisne promenljive IIEF se u proseku povećava za vrednost ovog parametra.

Primenom višestruke linearne regresije na BDI kao zavisnu promenljivu u odnosu na PSV i IIEF kao nezavisne promenljive, dobijamo da minimalna vrednost BDI-a odgovara maksimalnim vrednostima PSV i IIEF što ukazuje na indirektnu proporcionalnost BDI-a sa ovim parametrima (Grafik 10).

Grafik 10: Višestruka linearna regresija primenjena na BDI, PSV i IIEF



BDI = Bekov upitnik za depresiju (Beck's Depression Inventory score); PSV = maksimalna brzina kavernoznog arterijskog protoka; IIEF = Međunarodni indeks erektilne disfunkcije (International Index of Erectile Dysfunction)

Jednačina proste višestruke regresije za zavisnost BDI od PSV i IIEF glasi:

$$Y = 11.859 - 0.028 \text{ PSV} - 0,377 \text{ IIEF}$$

Parametar $a_{1,23}$ = 11.859 ili slobodan član, pokazuje teorijsku, odnosno očekivanu vrednost zavisne promenljive BDI u slučaju da su vrednosti nezavisnih promenljivih PSV i IIEF jednake nuli.

Parametar $b_{12,3}$ = -0.028 ili parcijalni regresioni koeficijent, pokazuje da se pri svakom povećanju vrednosti nezavisne promenljive Q_{max} za jednu jedinicu vrednost zavisne promenljive BDI se u proseku smanjuje za vrednost ovog parametra

Parametar $b_{13,2}$ = 0.377 ili parcijalni regresioni koeficijent, pokazuje da se pri svakom povećanju vrednosti nezavisne promenljive IIEF za jednu jedinicu vrednost zavisne promenljive BDI se u proseku smanjuje za vrednost ovog parametra. Ova varijabla ima statističku značajnost

XI Diskusija

Kako bismo bolje razumeli naše rezultate i diskutovali o njima, morali bismo pokušati da razumemo način funkcionisanja kao i realne efekte terapije ekstrakorporalnim udarnim talasima niskog intenziteta (LI-ESWT) na unutarćelijskom nivou. Već smo pomenuli da se, na osnovu podataka drugih autora, ova terapija čini jako efikasnom u poboljšanju erektilne funkcije zahvaljujući pospešivanju penilne hemodinamike [229, 230]. Tako što oslobađa neo-angiogenske faktore i time dovodi do posledične neovaskularizacije tretiranog tkiva, LI-ESWT rezultira regeneracijom tkiva [231]. Naime, pokazalo se da ova energija niskog intenziteta utiče na vaskularizaciju tako što indukuje ne-enzimsku proizvodnju fizioloških količina azot oksida [232]. Azot oksid (NO), najmanji poznati signalizirajući molekul, proizvodi se kroz tri izoforme NO sintaze. Neuronski NOS (nNOS, NOS I) je konstitutivno izražen u centralnim i perifernim neuronima, kao i nekim drugim vrstama ćelija. U njegove funkcije spadaju sinaptički plasticitet u centralnom nervnom sistemu (CNS), centralna regulacija krvnog pritiska, opuštanje glatkih mišića, kao i vazodilatacija preko perifernih nitrergičkih nerava. Nitrergički nervi su od posebnog značaja kod relaksacije kavernoznog tela i erekcije [233]. U kavernoznom telu nNos-deriviran NO aktivira guanilatnu ciklazu koja sintetiše ciklični GMP (cGMP) iz GTP-a, što dalje predstavlja osnovu za pro-erektilnu funkciju inhibitora 5 fosodijasteraze (PDE 5) [234]. Najznačajniji izoform je eNOS, koji održava krvne sudove proširenim, kontroliše krvni pritisak, a ima i mnoge druge vazoprotektivne i anti-aterosklerotske efekte tako što inhibiše sintezu DANN, mitogenezu i proliferaciju ćelija glatkih vaskularnih mišića, kao i migraciju ćelija glatkih mišića. eNOS je uglavnom izražen u endotelijalnim ćelijama i on pulsatilno sintetiše NO [235]. Izgleda da eNOS vrši homeostatsku regulaciju različitih esencijalnih kardiovaskularnih funkcija: zapravo, eNOS-derivirani NO izaziva vazodilataciju u svim tipovima krvnih sudova tako što stimuliše rastvorljivu

guanilatnu ciklazu i povećava ciklični GMP u ćelijama glatkih mišića, koji opet reguliše aktivnost kalcijumskih kanala kao i unutarćelijskih kontraktilnih proteina koji utiču na relaksaciju glatkog mišića kavernoznog tkiva [236].

Qiu i sar. objavili su da LISW terapija može delimično da ublaži erektilnu disfunkciju povezanu sa dijabetes melitusom na modelu pacova, promovišući regeneraciju nNOS-pozitivnih nerava, endotela i glatkog mišića penisa. Izgleda da se ovi blagotvorni efekti ostvaruju putem regrutovanja endogenih mezenhimalnih matičnih ćelija (MSCs) [237]. Wang i saradnici otkrili su da LISWT stimuliše ekspresiju faktora rasta koji su u vezi sa angiogenezom, kao što su endotelijalna sintaza azot oksida (eNOS) i vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF), te endotelijalnih faktora proliferacije ćelija, kao što je proliferišući ćelijski nuklearni antigen (PCNA). Novi eNOS i VEGF počeli su da rastu već nakon nedelju dana i ostali su visoki tokom 8 nedelja, a zatim su se smanjili na osnovni nivo nakon 12 nedelja; istovremeno, povećanje PCNA i neo-sudova počelo je u prvoj nedelji i održalo se tokom 12 nedelja ili duže [238]. Efekat LI-ESWT na nivoe unutarćelijskog VEGF u ljudskim endotelijalnim ćelijama pupčane vene (HUVECs) takođe su dokumentovali Nishida i saradnici [213]. Oni su otkrili da LISW značajno povećava ekspresiju VEGF mRNA i njenog receptora, Flt-1. Njihove studije o efektima LI-ESWT na svinjski model hronične ishemije miokarda takođe su pokazale da se ekspresija VEGF značajno ushodno regulisala u ishemijskim ćelijama miokarda nakon terapije kojom se indukovala neovaskularizacija i popravila perfuzija miokarda. Uz to, dokazano je da terapija ekstrakorporalnim udarnim talasima niskog intenziteta popravljja simptome i perfuziju miokarda kod pacijenata sa teškom bolešću koronarnih arterija, bez bilo kakvih komplikacija ili neželjenih dejstava [165, 218, 239].

Što se tiče erektilne disfunkcije, Vardi i sar. bili su prvi koji su verovali u primenu LI-ESWT u svrhe poboljšanja muške seksualne funkcije [228]. U prvoj randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji, sa placebo kontrolom, ovi autori pokazali su pozitivni kratkoročni klinički i fiziološki efekat na erektilnu funkciju kod muškaraca koji reaguju na inhibitore PDE5. U jednoj drugoj studiji, ovi autori su ukazali na popravljenu penilnu hemodinamiku i endotelijalnu funkciju, kao i povišen skor

na IIEF-EF kod pacijenata sa teškom erektilnom disfunkcijom koji su slabo reagovali na inhibitore PDE5 [227].

Sa tehničke tačke gledišta, udarni talasi niskog intenziteta predstavljaju vrstu kontinualno prenesenog soničnog talasa sa frekvencom od 16 do 20 MHz. Postoji četiri principa za generisanje udarnih talasa: preko elektrohidrauličkih izvora, elektrokonduktivnim sistemima, elektromagnetskim izvorima i piezoelektričnim izvorima [240].

Udarni talas koji proizvodi većina aparata ima fokalnu zonu koja se nalazi nekoliko centimetara ispred generatora. Zapravo, većina soničnih talasa skuplja se u fokalnoj zoni, tako da ona predstavlja akcionu tačku na kojoj se javlja većina terapijskih efekata. Udarni talas se prenosi kroz vodeni jastuk i kuplant za transfer energije u tkivo ciljanog organa sa neznatnim gubicima i time stvara fokalnu zonu. Neophodno je da budemo sigurni da je ciljani organ ili ciljani kamen u fokalnoj zoni tokom terapije udarnim talasima. Trajanje svakog talasa često je kraće od 10 μ s i može da se podeli na kompresivnu fazu sa akustičkim vrhom od 30 do 100 MPa, nakon koje kreće zatezna faza negativnog pritiska [240]. Na osnovu vrste pritiska mogu da se izračunaju mnogi fizički parametri, uključujući tu i akustičku energiju i gustinu energetskega fluksa (EFD). Akustička energija (ili efektivna energija) može da se definiše kao energija koja se doprema do odgovarajućeg poprečnog preseka, i računa se tako što se gustina energetskega fluksa integriše sa datim presekom preko površine koja odgovara vremenskom integralu pritiskog pulsa praćenog integralom površine. EFD u sebi sadrži temporalni pritisak udarnog talasa u fokalnoj ravni, što može da se smatra prenesenom energijom udarnog talasa na specifičnoj lokaciji na fokalnoj ravni [240]. Pritisak u medijumu dramatično se menja kako se udarni talas širi. Oslobođanje energije i promena pritiska izazivaju mehaničke i termalne efekte te time dovode do mnogih bioloških promena kod različitih bolesti. Klinička primena uradnih talasa sedamdesetih godina prošlog veka započela je novu eru fizikalne medicine. No, daleko od toga da i danas potpuno razumemo mehanizam koji leži u osnovi

terapije udarnim talasima; stoga je neophodno vršiti dalja osnovna istraživanja i optimizaciju terapijskog režima.

U jednom svom novom modalitetu, LI-ESWT ima za cilj da obnovi prirodnu ili spontanu erektilnu sposobnost. Ovo čini LI-ESWT jedinstvenom terapijom u odnosu na ostale pristupe lečenju erektilne disfunkcije, koji svi imaju za cilj da ublaže simptome [229].

Nasuprot aparatu za LI-ESWT koju su koristili Vardi i sar., (*Omnispec ED1000* Medispec Ltd, Yehud, Israel) koji koristi elektrohidraulički princip, neke studije koristile su elektromagnetne izvore da prenesu talase niskog intenziteta do kavernoznog tkiva. Elektromagnetni talas može da se emituje uz maksimalnu gustinu energije od 1.25 mJ/mm² pri dubini penetracije od 65 mm, a on obezbeđuje konstantnu energiju kroz sve dubine penetracije. U ovom trenutku ne postoji studija koja direktno poredi efikasnost ova dva modaliteta tehnologije ekstrakorporalnih udarnih talasa niskog intenziteta. Pa ipak, bezbednost kao i tolerabilnost pri upotrebi ove dve mašine trebalo bi da bude slična na osnovu terapijskog efekta talasa.

Opšta karakteristika gotovo svih relevantnijih studija koje se bave upotrebom ekstrakorporalnih udarnih talasa niskog intenziteta u terapiji erektilne disfunkcije bila je isto trajanje terapije i upotreba istih doza po tretmanu. Terapijski protokol uglavnom je podrazumevao primenu LI-ESWT dva puta nedeljno tokom tri nedelje kao i ponovljenu terapiju u trajanju od još tri nedelje, nakon tri nedelje pauze. Broj upotrebljenih šokova je gotovo uvek bio 300 po terapijskoj tački (1500 po sesiji).

Godine 2013. Liu i sar. [241] ispitali su terapijski efekat LI-ESWT u različitim dozama za terapiju erektilne disfunkcije kod streptozotocinom indukovanih dijabetičnih pacova. Pacovi soja SD randomizovano su podeljeni u pet grupa (normalna kontrola, dijabetična kontrola i tri različite terapijske doze LI-ESWT za dijabetičke grupe). Korišćene su različite doze aplikacije LI-ESWT na penis (100, 200 i 300 šokova po tački) pri 7.33 MPa tri puta nedeljno tokom dve nedelje. Eretilna funkcija procenjena je snimanjem intrakavernoznog pritiska nakon jedne nedelje perioda čišćenja, a

zatim su penisi prikupljeni radi histološkog izučavanja. Rezultati su pokazali da LI-ESWT može značajno da popravi erektilnu funkciju pacova obolelih od dijabetesa. Masa glatkog mišića kao i endotelni sadržaj kavernoznog tkiva povećali su se nakon terapije LI-ESWT. Takođe su primećene i ushodna regulacija α -SMA, vWF, nNOS i VEGF, te nishodna regulacija ekspresije receptora finalnih proizvoda napredne glikacije (RAGE). Premda najnovija istraživanja pokazuju da ushodna regulacija VEGF možda nastaje usled endogenih mezenhimalnih matičnih ćelija (MSC's) [236], Liu i saradnici nisu mogli da odrede da li se ekspresija VEGF ushodno regulisala direktno usled LI-ESWT ili kroz aktivaciju MSC. Još jedna značajna činjenica koja proishodi iz ove studije je uloga RAGE u erektilnoj disfunkciji. RAGE igra vitalnu ulogu u razvoju dijabetes melitusa. Vezivanje finalnog proizvoda napredne glikacije (AGE) i RAGE aktivira nuklearni faktor κ B (NF- κ B) i druge signalne puteve koji izazivaju patološke promene i dovode do komplikacija dijabetesa [242]. Premda mehanizam uticaja LI-ESWT terapije na nishodnu regulaciju RAGE ostaje nerazjašnjen, smanjenje nivoa RAGE moglo bi da pomogne da se popravi mikrookruženje u penisu.

Terapijski efekti bili su u korelaciji sa dozom, a maksimalni terapijski efekat primećen je u grupi koja je primala visoku dozu, tj. 300 šokova po tretiranoj tački [241].

Jedna sasvim nova studija obavljena na Klinici Mejo primenila je terapiju ekstrakorporalnim udarnim talasima niskog intenziteta kako bi se ublažila bubrežna disfunkcija kod renovaskularnih bolesti. Istraživači su tretirali bubrege svinja sa stenozom bubrežne arterije udarnim talasima niskog intenziteta dva puta nedeljno u toku tri uzastopne nedelje bez ponavljanja. Dvadeset šest svinja nasumično je podeljeno u grupu sa aterosklerotičnom stenozom bubrežne arterije (ARAS) i normalnu kontrolnu grupu, koje su primale ili nisu primale LI-ESWT. Rezultati su bili zapanjujuće dobri. Tronedeljna terapija ekstrakorporalnim šokovima niskog intenziteta ublažila je renovaskularnu hipertenziju, normalizovala mikrovaskularnu gustinu i oksigenaciju bubrega sa stenozom arterije, stabilizovala bubrežnu funkciju i ublažila fibrozu. Ovo je bilo u vezi sa ushodnom regulacijom ekspresije VEGF koja je bila smanjena usled stenoze (ARAS), uz povišeni angiopoetin-1 i nishodnu regulaciju hipoksijom-indukovanog faktora (HIF-1). Uz to, LI-ESWT je

popravila ekspresiju azot oksid sintaze endotelijuma (eNOS) koja je bila smanjena usled stenozе (ARAS). Nije primećeno nikakvo oštećenje bubrega [243].

Ohrabrujući rezultati iz ove i svih prethodnih studija naveli su nas da sprovedemo prospektivnu pilot studiju tako što smo primenili tronedeljnu terapiju ekstrakorporalnim udarnim talasima niskog intenziteta na pacijente sa erektilnom disfunkcijom kako bismo ispitali da li i skraćena terapija može da ima isti efekat kao i ponovljena tronedeljna terapija.

Naša ispitivana grupa pacijenata bila je uglavnom homogena u pogledu kardiovaskularnih faktora rizika. Dva muškarca imala su arterijsku hipertenziju za koju su uzimali terapiju, jedan je imao insulin-zavisni dijabetes melitus, a jedan pacijent imao je erektilnu disfunkciju usled prethodne povrede karlice. Uključili smo u studiju pacijente koji su odgovorili, delimično odgovorili, ili nisu uopšte odgovorili na prethodnu terapiju inhibitorima PDE-5. Trojica pacijenata nikada nisu bili pod terapijom. Ova odluka bazira se na prethodnim studijama, koje su pokazale da terapija ekstrakorporalnim udarnim talasima niskog intenziteta može da ima blagotvorne efekte kako na pacijente koji reaguju na inhibitore PDE-5, tako i na one koji na njih ne reaguju [165, 227].

Naši primarni ciljevi pri terapiji bili su da se ispita promena rezultata na upitniku IIEF-5, promena hemodinamičkih vrednosti penisa (primenom ultrazvucnog doplera), kao i promena na Bekovom upitniku za depresiju (BDI).

Upitnik IIEF-5 ne treba šire opisivati s obzirom na to da je široko prihvaćen instrument sa visokim stepenom senzitivnosti i specifičnosti pri detekciji promena u erektilnom mehanizmu izazvanih nekom terapijom [244, 245]. Treba reći da neophodna validacija upitnika kroz dvosmerni prevod, u našem slučaju, postoji za italijanski jezik (Prilog 1) [246].

Bekov inventar depresivnosti (BDI) jedan je od najčešće korišćenih psihometrijskih testova kojim se meri jačina depresije. On je izvorno razvijen kako bi dao kvantitativnu procenu intenziteta depresije. Pošto je dizajniran tako da odslika dubinu depresije, on može da prati promene sa protokom vremena i tako ponudi objektivnu vrednost preko koje se može proceniti da li je bilo poboljšanja, odnosno da li su naše izabrane terapijske metode efikasne ili ne [247]. Jedan sistematski pregled koji je obavio McCabe pokazao je kako erektilna disfunkcija vodi do slabih seksualnih odnosa i niskog seksualnog zadovoljstva, do smanjenog samopouzdanja, niskog samovrednovanja, te do simptoma depresije. Nakon bilo kog vida terapije dolazilo je do značajnog poboljšanja u odnosu na početne vrednosti kod većine skala, osim kod opšteg zadovoljstva životom i opšteg zadovoljstva partnerskim odnosom [248]. Premda BDI ima svojih ograničenja, kao uostalom i svaki upitnik, na primer u pogledu preterano visokih ili niskih ocena koje ispitanici umeju da daju, smatrali smo da rezultat na BDI pruža jedan značajan aspekt uspešnosti terapije.

Po našim saznanjima ovo je do danas prva studija koja koristi BDI pri proceni rezultata terapije erektilne disfunkcije ekstrakorporalnim udarnim talasima niskog intenziteta.

Organski faktori koji utiču na erekciju penisa tiču se parasimpatičkih i vaskularnih funkcija. Ovi poslednji sastoje se od dva značajna dela, miogenskog i endotelijalnog. Kako bi se uspostavila i održala erekcija, od kritičnog značaja je da endotelijalna funkcija bude očuvana [249, 250]. Stoga je procena endotelijalne funkcije penisa (EnF) značajna za dijagnozu i praćenje pacijenata sa erektilnom disfunkcijom. Funkcija endotela može biti određena doplerskim ultrazvukom ili pletizmografijom.

Penilni dopler ultrazvuk (PDDU) prvi put je opisan 1985. kao sredstvo za procenu vaskulogene impotencije [251]. Danas kliničari koriste ovu tehnologiju širom sveta jer ona predstavlja široko dostupan, jeftin i minimalno invazivan pristup merenju objektivnih vaskularnih parametara pri karakterizaciji ED. Prečnik kavernozne arterije, najviša sistolna brzina (peak systolic velocity - PSV), krajnja sistolna brzina (end systolic velocity - EDV) i indeks rezistencije (resistence index -

RI) predstavljaju četiri parametra koji se tipično mere u standardnim studijama putem PDDU. Da bi dijagnoza konstatovala normalan vaskularni status, neophodno je da PSV bude veći od 35 cm/s, a RI 0.7 ili viši.

Dayan i sar. prvi su opisali upotrebu dilatacije posredovane protokom sa venookluzivnom pletizmografijom u svrhe procene funkcije endotelijuma penisa. Oni su izneli rezultat da je osnovni penilni protok krvi bio tri puta veći nego osnovni protok krvi kroz podlakticu kod zdravih muškaraca koji nisu patili od ED [252]. U svojoj sledećoj studiji objavljenoj 2009. ovi autori primenili su istu tehniku, samo i na pacijente sa ED. Njihovi rezultati ukazuju na to da je lokalna vaskularna popustljivost smanjena kod muškaraca sa erektilnom disfunkcijom, a takođe daju dokaze i za oštećenu funkciju endotela penisa, bez značajne sistemske vaskulopatije [253].

Ovi autori su, dakle, upotrebili ovu tehniku kako bi izmerili odgovor – funkciju endotela penisa nakon terapije ekstrakorporalnim udarnim talasima niskog intenziteta. Ovaj metod koristi pletizmografiju venookluzivnim meračem otpora kako bi izmerio protok krvi u penisu i podlaktici nakon petominutnog ishemijskog perioda [165].

Premda se venookluzivna pletizmografija pokazala kao validno sredstvo za procenu funkcije endotela pre i posle terapije, mi smo, kako bismo ustanovili promene u penilnoj hemodinamici, koristili dopler ultrazvuk, budući da je jednostavniji za korišćenje, neinvazivan, široko dostupan i jeftin. On je stoga odličan test kojim možemo da procenimo vaskularni status penisa. Premda zavisi od operatera, ukoliko ga vrši ekspert, što je bio slučaj u našoj studiji (operater je imao iskustva sa više od hiljadu dopler ultrazvucnih pregleda penisa), on nam nudi vrlo dobar uvid u penilnu hemodinamiku.

U našoj studiji, promptna, pozitivno statistički značajna promena na svim ispitanim parametrima posle jednog meseca praćenja, pokazala je da je skraćeni terapijski protokol i te kako uspešan u poboljšanju erektilne funkcije i da efekti angiogeneze mogu biti klinički značajni i posle tronedeljne terapije bez ponavljanja.

IIEF je nakon prvog meseca praćenja porastao sa 12.75 ± 4.62 na 14.87 ± 5.04 što se pokazalo statistički značajno ($p < 0.004$). Taj trend se održao u trećem i šestom mesecu praćenja. Tako je srednja vrednost IIEF-a u trećem mesecu nakon terapija porasla na 17.06 ± 4.04 , a u šestom na 17.64 ± 4.34 . Nakon prvog meseca rezultati sedmorice muškaraca povećali su se za >5 poena, a petorice za >4 poena. Nakon trećeg meseca 17 pacijenata je imalo poboljšanje IIEF veće od 5 poena, a četiri veće za 4 poena. U šestom mesecu praćenja 22 pacijenta je prijavilo poboljšanje IIEF-a za više od 5 poena, a 2 za više od 4 poena. Ovo je bitan podatak, s obzirom na to da je IIEF subjektivno orudje za ispitivanje erektilne funkcije i da njegovo povećanje ne mora biti praćeno i značajnim kliničkim poboljšanjem. Rosen i saradnici su prvi definisali minimalnu klinički važnu razliku (minimally clinical important difference – MCID) u domenu IIEF-a. Oni si ustanovili da MCID za IIEF iznosi 4 sa senzitivitetom od 0.74 i specifičnošću od 0.73 [254].

Tako je MCID postao validno orudje za ispitivanje prave kliničke ekifasnosti terapije u domenu IIEF-a, koja se sve više upotrebljava u studijama koje se bave terapijom erektilne disfunkcije ekstrakorporalnim udarnim talasima niskog inteziteta.

U našoj studiji, velika većina pacijenata je na kraju ispitivanja pokazala porast IIEF za više od pet poena, cime je u potpunosti i ispravno dokazana klinička efikasnost terapije u domenu IIEF-a. Primećujemo da je najveći broj pacijenata sa povećanjem u IIEF-u za više od pet poena bilo prisutno posle 6 meseci praćenja. Iako su laboratorijski testovi pokazali da se maksimalni efekat udarnih talasa niskog inteziteta, u pogledu angiogeneze pojavljuje prvog meseca od tretmana i da se održava do trećeg meseca [212, 255], činjenica da je najveći broj pacijenata prijavio najbolji IIEF posle šest meseci može se ogledati u vremenu potrebnom da se postigne klinički efekat.

Kao što smo već napomenuli, u ovoj studiji je po našim saznanjima, Bekov upitnik za depresiju (Beck Depression Inventory – BDI) prvi put korišćen u ispitivanju efikasnosti terapije erektilne disfunkcije ekstrakorporalnim udarnim talasima niskog inteziteta. BDI je sa osnovnih vrednosi pre terapije pao sa 6.59 ± 5.70 na 4.59 ± 0.57 posle prvog meseca praćenja. U trećem mesecu srednja

vrednost iznosila je 4.06 ± 4.56 , a u šestom mesecu praćenja 2.96 ± 3.58 . Poboljšanje parametara nakon jednog, tri i šest meseci, u odnosu na pre-terapijske vrednosti je bilo statistički značajno ($p < 0.01$).

Ukupan skor Bekovog upitnika za depresiju ide od nule do 39. Normalne vrednosti ovog parametra su do 10. Naše bazalne vrednosti pre terapije bile su 6.59 ± 5.70 , što govori da je BDI pre tretmana bio u granicama normale. Ovo je važna činjenica, koja automatski isključuje da je erektilna disfunkcija kod naših pacijenata bila psihogene prirode ili imala takve elemente. To je isključilo mogući placebo efekat koji bi se mogao očekivati u ovakvim vrstama tretmana.

Jedinu promenu bez statističke značajnosti uočili smo između prvog i trećeg meseca praćenja iako su apsolutne vrednosti BDI bile u porastu. To bi se moglo objasniti postizanjem platoa u terminima zadovoljstva tretmanom i potom malim protokom vremena između prvog i drugog praćenja. Promena srednjih vrednosti između trećeg i šestog meseca praćenja je jedino u BDI bila statistički značajna od svih ispitanih parametara.

Nekada je pacijentima potrebno određeno vreme da razviju samopouzdanje i poboljšaju opšte zadovoljstvo, koje je sigurno bilo narušeno pre terapije. To može biti specijalno tačno za one pacijente koji nisu odgovarali pozitivno ili koji su prestali da odgovaraju na terapiju inhibitorima 5 fosfodijasteraze pre terapije udarnim talasima i koji su izgubili nadu u kliničko poboljšanje, imajući pre svega u vidu da medikamentozna terapija, do danas, predstavlja zlatni standard u tretmanu erektilne disfunkcije. Naši rezultati su pokazali neposredan pozitivan efekat na BDI u prvom mesecu nakon praćenja, koji se zadržao i šestom mesecu praćenja, bez ikakve dodatne aktivne intervencije.

U prilog odličnih prethodno navedenih rezultata kao deo fiziološkog dokaza naše teze, govore i vrednosti dobijene na kolor dopleru. Pozitivan efekat naše terapije na kavernožno tkivo je dokazan dobijenim hemodinamickim vrednostima.

Rezultati dopler ultrazvuka pokazali su da je, naša i skraćena terapija pomogla da se poveća maksimalna brzina kavernoznog arterijskog protoka (PSV) kao i indeks optora (RI), već od prvog meseca nakon terapije. Naime, PSV je skočio sa srednjih vrednosti od 27.59 ± 12.55 cm/s pre

terapije na vrednosti 37.39 ± 17.81 cm/sec u prvom mesecu praćenja, što je bilo statistički značajno ($p < 0.001$). Trend poboljšanja se zadržao i nakon tri i šest meseci praćenja sa porastom vrednosti od 39.43 ± 17.22 cm/sec nakon trećeg i 39.71 ± 17.74 cm/sec nakon šestog meseca praćenja. Poboljšanja između prvog i trećeg i prvog i šestog meseca praćenja su bila statistički relevantna. Iako su apsolutne vrednosti PSV rasle i između trećeg i šestog meseca praćenja, taj rast je bio blag i nije imao statističku značajnost ($p < 0.703$). To je u potpunosti u skladu sa rezultatima prethodnih istraživanja koje govore o maksimalnom efektu angiogeneze terapijom udarnim talasima niskog intenziteta nakon 6 do 8 nedelja od terapije. [212, 255]

Vrlo sličan trend kretanja je imao i indeks otpora (RI). Sa osnovnih srednjih vrednosti od 0.67 ± 0.08 primećeno je statistički značajno povećanje ($p < 0.001$) već u prvom mesecu praćenja do vrednosti od 0.76 ± 0.08 . U trećem mesecu praćenja srednje vrednosti RI su iznosile 0.79 ± 0.06 , a u šestom 0.79 ± 0.05 . I ovde je jedina ne statistički značajna razlika u poboljšanju mogla da se primeti između trećeg i šestog meseca praćenja ($p < 0.222$).

Ovakvo poboljšanje u parametrima na kolor dopleru je možda i najvažniji klinički direktan dokaz da skraćena terapija ekstrakorporalnim udarnim talasima niskog intenziteta popravlja hemodinamičke vrednosti penisa, kao i da ovaj efekat može da se uoči sasvim brzo nakon terapije. Te vrednosti su ostale u blagom porastu i u šestom mesecu praćenja, što ukazuje i na trajnost skraćene terapije.

Pored različitih protokola u tretmanima koji na različite načine mogu da utiču na efikasnost terapije, opšti uspeh u primeni udarnih talasa niskog intenziteta, doveo je do razvoja u tehnologiji i različitih aparata primenjivanih u terapiji.

Zato treba pomenuti da se odnedavno, osim našeg nelinearnog litotriptera, koristi još jedan aparat za skraćenu terapiju erektilne disfunkcije. Naime, reč je o linearnoj fokusnoj terapiji ekstrakorporalnim udarnim talasima, koja predstavlja tehnologiju druge generacije. Od 2013. neke grupe lekara pokušale su da procene rezultate terapije linearnim fokusiranim ekstrakorporalnim udarnim talasima (sistem RENOVA). Glavna razlika kod sistema Renova u poređenju sa

konvencionalnim litotripterom je da on ne usmerava šok talas prema jednoj fokalnoj tački, već se talasi fokalizuju duž linije od 70 mm, uz dubinu od 40 mm.

Godine 2013. jedna palestniska grupa, kao i multi-centarska studija grupa iz Palestine, Holandije i Češke Republike, primenila je ovu terapiju tokom četiri nedeljne sesije, gde je 900 udarnih talasa aplicirano na sledeće zone: desni krus, levi krus, desni korpus kavernozum, levi korpus kavernozum. Njihovi rezultati ukazali su na značajno poboljšanje erektilne funkcije nakon 1 i 3 meseca, uz prosečno povećanje rezultata na upitniku IIEF-EF od 13.25 za 20.92%, odnosno 14.7 za 21.93 % [256, 257]. Jedna španska grupa iz Malage objavila je da je dostigla uspešnost terapije od 79% koristeći isti aparat, uz osnovno povećanje na upitniku IIEF od 6.8 poena, na uzorku od 46 pacijenata [258]. I druge grupe su procenjivale uspešnost upotrebe linearnog fokusnog litotriptera. Ruffo i sar. dobili su značajno povećanje rezultata na upitniku IIEF kao i na upitniku profila seksualnog odnosa nakon terapije [259]. Jedna češka grupa lečila je 22 muškarca sa vaskulogenom erektilnom disfunkcijom, gde su dobili 82% uspešnosti terapije i povećanje osnovnog skora na upitniku IIEF od 6.8 [260].

Imajući u vidu da su sve ove studije iznedrile odlične rezultate čak i tokom kraćeg perioda terapije, postavlja se pitanje zašto smo mi koristili dužu tronedeljnu terapiju ne linearnim litotripterom. Na ovo nije teško odgovoriti budući da su sve gore pomenute studije koristile samo upitnike da provere efikasnost terapije, dok ni jedna nije ispitala efekte terapije na hemodinamiku penisa, na način koji smo već opisali. Takođe, sve ove studije nisu imale grupu koja je podvrgnuta placebo terapiji (sham control), a i period praćenja bio je previše kratak. Ovo nas navodi na zaključak da u ovom trenutku ne možemo da tvrdimo da linearni fokusni litotripter ima isti učinak kao nelinearni i da nedvosmisleno podstiče penilnu hemodinamiku. Čak i ako takav efekat postoji, neophodno je da se njegova trajnost i stvarni učinak dalje ispituju.

Mi smo koristili naučno ispitani litotripter, koji je već pokazao na placebo kontrolisanim studijama da ima sigurne pozitivne efekte na hemodinamiku penisa tokom dužeg perioda praćenja.

Jedna od poslednjih studija koja ide u prilog našoj, iako je koristila linearni litotriper u lečenju vaskulogene erektilne disfunkcije, je studija Fojeckog i njegove danske grupe istraživača. Oni su u ispitivanju efekta linearnog litotriperera koristili internacionalni index erektilne funkcije (IIEF), skor erektilne čvrstoće (Erectile Hardness Score - EHS) i upitnik za kvalitet seksualnog života kod muškaraca (Sexual Quality of Life in Men), ispitavši da li je efekat produžene dvo-ciklične terapije superioran u odnosu na skraćenu jednociklicnu terapiju [261].

Iako su i ovde korišćeni samo upitnici a ne i dopler ultrazvuk ili pletizmografija koje jedine mogu dati pravi status hemodinamike penisa, o čemu smo već govorili, period praćenja je bio duži (12 meseci), sa zaključkom da produžena terapija nije bila efikasnija u odnosu na skraćeni tretman. To govori u prilog naše studije, uzimajući, naravno, uvek u obzir da je u pomenutoj studiji korišćen linearni litotriper i da je dužina tretmana bila drugačija. Ova studija tako zaključuje da budući cilj istraživanja može biti fokusiran na povećanju dubine penetracije i broja udarnih talasa.

To je parcijalno u kontrastu sa jednom od poslednjih meta-analiza objavljenih od Lu-a i urologa sa Kalifornijskog univerziteta. Naime, ova meta-analiza je ustanovila da je poboljšanje u IIEF-u bilo bolje posle tretmana energijom od 0.09 mJ/mm² nego posle tretmana većom energijom i dubinom penetracije od 0.1 do 0.2 mJ/mm² [262].

Sa druge strane, ista meta-analiza je utvrdila da su protokoli koji su koristili veći broj udarnih talasa pozitivnije uticali na poboljšanje IIEF-a nego oni sa manjim. Možda najvažniji podatak iz ove meta-analize za našu studiju ogleda se u činjenici da su protokoli u trajanju manjim od 6 nedelja pokazali znatnije poboljšanje u promeni IIEF-a što se podudara sa našim istraživanjem. Još jedan interesantan podatak dobijen ovom meta analizom je da aplikacija udarnih talasia niskog inteziteta na više tačaka na penisu verovatno donosi bolje rezultate kao i da je poboljšanje erektilne čvrstine penisa maksimalno posle 1 meseca od tretmana i da se taj efekat zadržava najmanje 3 meseca. Kalyvianakis i grčka grupa je ispitala uticaj većeg broja tretmana u vremenskom roku od šest nedelja, zaključivši da 12 tretmana u toku šest nedelja bolje utiču na erektilnu funkciju i hemodinamiku penisa nego 6 tretmana u istom vremenskom okviru [263].

Svi ovi podaci sugerišu da različiti parametri i protokoli imaju rezolutni uticaj na efikasnost terapije. Nepobitno je da udarni talasi niskog inteziteta imaju izuzetno pozitivan efekat na lečenje vaskulogene erektilne disfunkcije. Medjutim, pronaći najbolji terapijski protokol je jedan od prioriteta trenutnih istraživanja, upravo kako je zaključio i Rizk u svom poslednjem radu [264]. Kao što smo videli, skraćena tronedeljna terapije pokazala se jako efikasnom. Važno je napomenuti da najveći broj studija do sada nije uzimao u obzir potencijalni uticaj drugih faktora koji utiču na erektilnu disfunkciju, kao starost pacijenta, gojaznost, dijabetes, hipertenziju, hiperlipidemiju ili koronarna oboljenja, na krajnji ishod ili uticaj na terapiju. Samo je Ruan sa kolegama istražio efekat udarnih talasa niskog inteziteta na gojaznim miševima, ustanovivši da gojaznost izaziva atrofiju glatkih misica, endotelijalnu disfunkciju i akumulaciju lipida u kavernoaznom tkivu. LI-ESWT je bila u stanju da oporavi hemodinamiku penisa, opravljajući glatki mišić i endotelijum i smanjujući akumulaciju masti [265]. Poslednja studija Kitrey-a i Vardija na 156 pacijenata pokazala je da se efikasnost tretmana ekstrakorporalnim udarnim talasima niskog inteziteta zadržava i posle dve godine kod pacijenata koji su imali blaži oblik erektilne disfunkcije i koji nisu bolovali od dijabetesa. Naime, ovi pacijenti si imali 76% šansi da zadrže pozitivan efekat terapije naspram pacijenata sa težim oblikom erektilne disfunkcije i koji su imali dijabetes, kod kojih je efekat terapije potpuno nestao nakon dve godine [266].

Na kraju, moramo napomenuti da i pored, možemo slobodno reći, dokazane efikasnosti udarnih talasa niskog inteziteta u lečenju vaskulogene erektilne disfunkcije, iako najoptimalniji terapijski protokol još nije utvrđen, ideja o primeni ove terapije na druge oblike ED je i te kako prisutna. Tretman erektilne disfunkcije kao kolateralnog efekta radikalne prostatektomije predstavlja veliki izazov za danasnju urologiju, s obzirom na to da je erektilna disfunkcija posle radikalne prostatektomije bila isključena iz skoro svih dosadašnjih studija.

Uradjeno ja samo nekoliko studija sa malim brojem pacijenata i bez kontrolne grupe, od koji su neke još uvek u toku.

Li i saradnici su 2016. uvideli efekat LI-ESW terapije na aktivaciju endogenih progenitornih ćelija i Svanovih ćelija u cilju poboljšanja angiogeneze i regeneracije tkiva i nerava kod modela miševa sa neurovaskularnom pelvičnom povredom [267]. S druge strane, Jeon i saradnici dobili su suprotne rezultate tvrdeći da LI-ESWT ne doprinosi oporavku kavernoznog nerva, da ne postoji promena u ekspresiji nervno-specifičnog b-III tubulina, iako je količina nNOS u dorsalnem penilnom nervu bila povišena [268]. U najnovijoj analizi prekliničkih studija, Zou je pokušao da da presek rezultata ovih malobrojnih studija [269]. Jedina studija koja se specijalno bavila efektom LI-ESWT na erektilnu disfunkciju post-radikalne prostatektomije, bila je studija Frey-a iz 2016. godine. Ova studija je uzela u obzir 16 pacijenata sa istorijom ED posle radikalne prostatektomije u trajanju od jedne godine. Zaključak je bio da LI-ESWT može da poboljša erektilnu funkciju, srednjim poboljšanjem IIEF-a od 3.5 posle jednog meseca i godinu dana nakon tretmana [270]. Ovaj tip erektilne disfunkcije i terapija udarnim talasima niskog inteziteta predstavljaju sigurno polje koje će biti predmet budućih ispitivanja.

Glavna ograničenja naše studije tiču se malog broja pacijenata i nedostatka kontrolne placebo grupe. Premda je ispitivana populacija okupila 32 muškarca, ovo je bilo dovoljno da utvrdimo da li naša kraća terapija može da ima pozitivan fiziološki efekat na kavernožno tkivo ili ne. Imajući u vidu činjenicu da je ovo bila pilot studija, te da je prva Vardijeva studija urađena na manjem broju pacijenata, takođe bez placebo kontrole, ova ograničenja treba posmatrati kao relativna. Ova studija je važna ne samo zato što je pokazala pozitivni fiziološki efekat skraćene terapije ekstrakorporalnim udarnim talasima niskog inteziteta na kavernožno tkivo, već i zbog budućeg poboljšanja privrženosti pacijenata samoj terapiji s obzirom na kraće trajanje. Želeli bismo i da istaknemo da je najupečatljivija klinička opservacija bila da je gotovo svaki učesnik u studiji dao vrlo pozitivnu povratnu informaciju o terapiji.

Zaključak

U ovoj studiji, dokazali smo efikasnost skraćene, tronedeljne terapije, ekstrakorporalnim udarnim talasima niskog intenziteta kao inovativnog tretmana vaskulogene erektilne disfunkcije. Glavni cilj bio je da procenimo fiziološke efekte skraćene terapije LI-ESWT koji su, kao što smo videli, imali jako pozitivan trend posle tretmana. To je dokazano:

1. statistički značajnim pozitivnim promenama na parametrima doplera penisa;
2. statistički značajnim povećanjem vrednosti na upitniku IIEF;
3. statistički značajnim smanjenjem vrednosti na upitniku BDI koji je tako smanjen i nakon šest meseci posle terapije ukazao da se i ovaj pozitivni psihološki efekat održao.

Ovaj vid terapije predstavlja značajan pomak u lečenju organske erektilne disfunkcije, pre svega zbog svojih potencijalno pozitivnih efekata na duži vremenski period, što ga čini prvim pravim, a ne simptomatskim tretmanom. Sigurno je da su dalja ispitivanja neophodna i to na većem broju pacijenata, radi boljeg razumevanja fizioloskog mehanizma udarnih talasa niskog inteziteta, koje može doprineti optimizaciji modaliteta i trajanja samog tretmana. Ovaj revolucionarni tretman može predstavljati i veliki potencijal u lečenju erektilne disfunkcije izazvane hirurskim terapijama kod onkoloških oboljenja.

Prilog 1

International Index of Erectile Function Questionnaire - IIEF 5 Questionario dell'Indice Internazionale di Funzione Eretille

Premessa: Il seguente questionario è composto da cinque domande per valutare in modo semplice e specifico la tua funzione erettile negli ultimi sei mesi. Cerca di rispondere il più onestamente e chiaramente possibile per poter valutare correttamente una eventuale disfunzione erettile. Ogni domanda ha cinque possibili risposte, segnate da punteggi da 0 fino a 5. Devi scegliere e cerchiare una sola risposta, mettendo il punteggio nel box ai lati. La risposta zero significa che non hai avuto attività sessuale. Quanto più basso è il punteggio della risposta, tanto più importante è l'eventuale problema. Prima di iniziare guarda le seguenti definizioni:

L'*attività sessuale* include il rapporto sessuale, le carezze, i preliminari e la masturbazione.

Il *rapporto sessuale* è definito come la penetrazione vaginale della partner.

La *stimolazione sessuale* include situazioni come i preliminari con la partner, guardare immagini erotiche, ecc.

Eiaculazione è definita come l'espulsione di sperma dal pene (o la sensazione di questo).

Nome Soggetto: ! ! ! ! **Data:**

1) Negli ultimi sei mesi come è stata la sua capacità di raggiungere e mantenere l'erezione?

- 0- nessuna attività sessuale
- 1- quasi mai o mai
- 2- poche volte (molto meno della metà delle volte)
- 3- qualche volta (circa la metà delle volte)
- 4- la maggior parte delle volte (molto meno della metà delle volte)
- 5- Quasi sempre o sempre

2) Negli ultimi sei mesi dopo la stimolazione sessuale quanto spesso hai raggiunto un'erezione sufficiente alla penetrazione?

- 0- nessuna attività sessuale
- 1- quasi mai o mai
- 2- poche volte (molto meno della metà delle volte)
- 3- qualche volta (circa la metà delle volte)
- 4- la maggior parte delle volte (molto meno della metà delle volte)
- 5- Quasi sempre o sempre

3) Negli ultimi sei mesi durante il rapporto sessuale quanto spesso sei riuscito a mantenere l'erezione dopo la penetrazione?

- 0- nessuna attività sessuale
- 1- quasi mai o mai

- 2- poche volte (molto meno della metà delle volte)
- 3- qualche volta (circa la metà delle volte)
- 4- la maggior parte delle volte (molto meno della metà delle volte)
- 5- Quasi sempre o sempre

www.weburology.eu by I. Kartalas - Goumas

4) Negli ultimi sei mesi durante il rapporto sessuale quanto è stato difficile mantenere l'erezione fino alla fine del rapporto?

- 0- non ho tentato di avere rapporti sessuali
- 1- estremamente difficile
- 2- molto difficile
- 3- difficile
- 4- abbastanza difficile
- 5- facile

5) Negli ultimi sei mesi quando ha avuto un rapporto sessuale quanto spesso ha provato piacere?

- 0- non ho tentato di avere rapporti sessuali
- 1- quasi mai o mai
- 2- poche volte (molto meno della metà delle volte)
- 3- qualche volta (circa la metà delle volte)
- 4- la maggior parte delle volte (più della metà delle volte)
- 5- quasi sempre o sempre

Il Tuo Punteggio Totale

PUNTEGGIO IIEF - 5

- 22-25: Nessuna** disfunzione erettile
- 17-21:** Disfunzione erettile **lieve**
- 12-16:** Disfunzione erettile **da lieve a moderata**
- 8-11:** Disfunzione erettile **moderata**
- 5-7:** Disfunzione erettile **severa**

Riferimenti: Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF) a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology. 1997 Jun; 49(6):822-30. Copyright 1997 by Elsevier Science, Inc.

Literatura

1. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. *The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences.* *BJU Int.* 1999; 84(1):50-6
2. Hippocrates. *Airs, waters and places* In: Chadwick AJ, Mann WN, eds. *Hippocratic writings*, London: Penguin 1987:47-64
3. Van Driel MF, Van de Wiel HBM, Mensink HJA. *Some Mythologic religious and cultural aspects of impotence before the present modern era.* *Int J Impot Res.* 1994; 6(3):163-9
4. Newerla GJ. *The history of discovery and isolation of the male hormone.* *N engl J Med.* 1943; 228:39-47
5. Heim N. *Sexual behaviour of castrated sex offenders.* *Arch Sex Behav* 1981; 10(1):11-9]
6. Rousseau I, Dupont A, Labrie F, Couture M. *Sexuality changes in prostate cancer patients receiving antihormonal therapy combining the anti-androgen flutamide with medical (LHRH agonist) or surgical castration.* *Arch Sex Behav.* 1988; 17(1):87-98
7. Bouin P, Ancel P. *Tractus genital et testicule chez le pore cryptorchide.* Paris: CR Soc Biol. 1904; 56:281-2
8. Thorek M. *Steinach's vasoligation experiments and so-called rejuvenation operation.* In: *The human testis.* Philadelphia:Lippincott. 1942:285-97
9. Lespinasse VD. *Impotency: its treatment by transplantation of the testicle.* *Surg Clin Chicago.* 1918; 2:281-8
10. Lower WE. *The exocrine and endocrine functions of the testis.* *J Urol.* 1934; 31:391-6
11. Butenandt A, Tscherning K. *Uber Androsteron, ein Krystallisiertes Mannliches Sexualhormon I. Isoliereng und Reindarstellung aus Mannerharn.* *Z. Physiol Chem.* 1934; 229:167-84
12. Ruzicka L, Wettstein A. *Uber die Krystalliche Herstellung des Testikelhormons, Testeron (Androsten-3-on-17-ol).* *Helv Chim Acta.* 1935; 18:986-94
13. Stekel W. *Impotence in the male.* New York: Liveright. 1927:100-25
14. Curling TB. *Functional disorders of the testicle impotency.* In: *Diseases of the testis, spermatic cord and scrotum.* London:Churchill. 1878:429-65
15. Wolharst AL. *Urological aspects of sexual impotence.* *J Urol.* 1933; 29:77-82
16. Huhner M. *Masturbation and impotence from urological stand-point.* *J Urol.* 1936; 36:770-84
17. Curling TB. *Functional disorders of the testicle: impotency.* In: Meyer M. *Electricity in its relation to medical practice.* New York: Appleton. 1874: 91-108
18. Wooten JS. *Ligation of the dorsal vein of the penis as a cure for atonic impotence.* *Tex State Med J.* 1902; 18:325-7
19. Lowsley OS, Bray JL. *The surgical relief of impotenece: further experiences with a new operative procedure.* *JAMA.* 1936; 107:2029-35
20. Bergman RT, Howard AH, Barnes RW. *Plastic reconstruction of the penis.* *JAMA.* 1948; 59:1174-80
21. Loeffler RA, Sayegh ES, Lash H. *The artificial os penis.* *Plast Reconstr Surg.* 1964; 34:71-4

22. Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE, Gebhard PH. *Sexual behaviour in the human male*. Philadelphia: Saunders. 1948:120-67
23. Virag R. Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. *Lancet*. 1982; 2:938
24. Brindley GS. Cavernosal alpha-blockade: a new technique for investigating and treating erectile impotence. *Br J Psychiatry*. 1938; 143:332-7
25. Darmon P. *Damning the innocent. A history of the persecution of the impotent in pre-revolutionary France*. New York: Viking Penguin. 1986; 1-234]
26. Kaplan H. *The new sex therapy*. New York: Brunner/Mazel. 1974;10-27
27. Kirby RS. *An Atlas of Erectile Dysfunction: An Illustrated Textbook and Reference for Clinicians*. New York: The Parthenon Publishing Group. 1999
28. Hadzi-Djokic JB. Normalna anatomija i fiziologija penisa. In: Basic D, Hadzi-Dzokic JB, Austoni E. *Muska seksualna funkcija i poremećaji*. Nis: Medicinski fakultet Univerziteta; 2012; 1:17-20
29. PeniMazur DJ, Helfand BT, McVary KT. Influences of neuroregulatory factors on the development of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction in aging men. *Urol Clin North Am*. 2012; 39(1):77–88
30. Ignjatović I. Fiziološki mehanizmi penilne erekcije i detumescencije. In: Bašić D, HadziDjokić J, Austoni E. *Muška seksualna funkcija i poremećaji*, editors. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu. 2012; 2:23-28
31. Gurkan L, DeRosa A, Hellstrom WJG. Ejaculatory physiology. In: Carson CC, Kirby R, Goldstein I, Wyllie GM. *Textbook of male erectile dysfunction*, editors. Informa Healthcare USA. 2009; 54-59
32. Han WR, Chuang CY, Li PC et al. Intracavernosal pressure characteristics analyzed by power spectral density for identifying the phase of penile erection. *Int J. Impot Res*. 2009; 21(6): 336-42
33. Romanelli F, Sansone A, Lenzi A. Erectile dysfunction in aging male. *Acta Biomed*. 2010; 81(suppl 1):89-94
34. Uckert S, Waldkirch ES, Merseburger AS, Kuczyk MA, Oelke M, Hedlund P. Phosphodiesterase type 5 is co-localized with key proteins of the nitric oxide/cyclic GMP signaling in the human prostate. *World J Urol*. 2013; 31(3):609-14
35. Shabsigh R. Economical aspects of sexual dysfunction. In: Lue TF, Rosen R, Giuliano F, Khouri S, Montorsi F: *Sexual Medicine: Sexual Dysfunction in Men and Women*, 2nd International Consultation on Sexual and Erectile Dysfunction co-sponsored by the World Health Organization (WHO), International Society of Sexual and Impotence Research (ISIR) and Societe Internationale d'Urologie (SIU). 2004. Health Publications Ltd, Paris.
36. Jardin A, Wagner G, Khoury S, Giuliano F, Padma-Nathan H, Rosen R: *Erectile Dysfunction*. Health Publication Ltd 2000. Birmingham, United Kingdom.
37. Salonia A, Castagna G, Saccà A, Ferrari M, Capitanio U, Castiglione F et al. Is erectile dysfunction a reliable proxy of general male health status? The case for the International Index of Erectile Function – Erectile Function domain. *J Sex Med*. 2012; 9(10):2708-15
38. Buvat J, Maggi M, Gooren L, Guay AT, Kaufman J, Morgentaler A et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *J Sex Med*, 2010; 7(4 Pt 2):1627-56
39. Jackson G, Montorsi P, Adams MA, Anis T, El-Sakka A, Miner M et al. Cardiovascular aspects of sexual medicine. *J Sex Med*. 2010; 7(4 Pt 2):1608-26

40. Metro MJ, Broderick GA. *Diabetes and Vascular Impotence: Does Insulin Dependence Decrease the Relative Severity?* *Int J Impotence Res.* 1999; 11(2):87-9
41. Benet AE, Melman A. *The Epidemiology of erectile dysfunction.* *Urol Clinic N Am.* 1995; 22(4):699-709
42. Whitehead ED, Klude BJ. *Diabetes-related impotence in the elderly.* *Clin Geriatric Med.* 1990; 6(4):771-795
43. Fletcher EC, Martin RJ. *Sexual dysfunction and erectile impotence in chronic obstructive pulmonary disease.* *Chest.* 1982; 81(4):413-421
44. Nehra A, Hall SJ, Basile G, Bertero EB, Moreland R, Toselli P et al. *Systemic sclerosis and impotence: A clinicopathologic correlation.* *J Urol.* 1995; 153(4):1140-1146
45. Dubbelman YD, Dohle GR, Schröder FH. *Sexual function before and after radical retropubic prostatectomy: A systematic review of prognostic indicators for a successful outcome.* *Eur Urol.* 2006; 50 (4):711-8
46. Tengs TO, Osgood ND. *The link between smoking and impotence: two decades of evidence.* *PrevMed.* 2001; 32(6):447-52
47. Cao S, Gan Y, Dong X, Liu J, Lu Z. *Association of quantity and duration of smoking with erectile dysfunction: a dose-response meta-analysis.* *J Sex Med.* 2014; 11(10):2376-84
48. Cao S, Yin X, Wang Y, Zhou H, Song F, Lu Z. *Smoking and risk of erectile dysfunction: systematic review of observational studies with meta-analysis.* *PLoSOne.* 2013; 8(4):e60443
49. Polsky JY, Aronson KJ, Heaton JP, Adams MA. *Smoking and other life style factors in relation to erectile dysfunction.* *BJU Int.* 2005; 96(9):1355-9
50. Derby CA, Mohr B, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB. *Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk?.* *Urology.* 2000; 56(2):302-6
51. McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R, Atalla E, Balon R, Fisher AD, et al. *Risk Factors for sexual dysfunction among women and men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015.* *J Sex Med.* 2016; 13(2):153-67
52. Shabsigh R, Klein LT, Seidman S, Kaplan SA, Lehrhoff BJ, Ritter JS. *Increased incidence of depressive symptoms in men with erectile dysfunction.* *Urology.* 1998; 52(5):848-852
53. Bjoerndahl L, Giwercman A, Tournaye H, Weidner W. *Clinical Andrology.* 2010; 354
54. Corona G, Petrone L, Mannucci E, Magini A, Lotti F, Ricca V et al. *Assessment of relational factor in male patients consulting for sexual dysfunction: the concept of couple sexual dysfunction.* *J Androl.* 2006; 27(6):795-801
55. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. *Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors.* *JAMA.* 1999; 281(6):537-44
56. Lewis R, Hatzichristou D, Lauman E, McKinley J. *Epidemiological and natural history of erectile dysfunction; risk factors including iatrogenic and aging.* In: Jardin A, Wagner G, Khoury S, Giuliano F, Padma-Nathan H, Rosen R (eds). *Erectile Dysfunction.* Plymbridge Distributors Ltd, Plymouth PL 6 7PY, United Kingdom, 2000, pp 19–51
57. Simons JS, Carey MP. *Prevalence of sexual dysfunctions: results from a decade of research.* *Arch Sex Behav.* 2001; 30(2):177–219
58. Spector IP, Carey MP. *Incidence and prevalence of the sexual dysfunctions: a critical review of the empirical literature.* *Arch Sex Behav.* 1990; 19(4):389–408

59. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay. *Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol.* 1994; 151(81):54–61
60. Prins J, Blanker MH, Bohnen AM, Thomas S, Bosch JL. *Prevalence of erectile dysfunction: a systematic review of population-based studies. Int J Impot Res.* 2002; 14(6):422–432
61. Kubin M, Wagner G, Fugl-Meyer AR. *Epidemiology of erectile dysfunction. Int J Impot Res.* 2003; 15(1):63–71
62. Hackett GI, Milledge DA. *A 12-month follow up of 260 patients taking sildenafil. NHS clinical experience. In: Fourth Congress of the European Society for Sexual and Impotence Research (ESSIR), Rome, September 30–October 3. 2001*
63. Casabe A, Cobreros C, Bechara A, Roletto L, Cheliz G, Hochman S et al. *Drop out reason in responders to sildenafil. Int J Impot Res.* 2001; 13(Suppl 2): S5
64. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay LB. *Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: Longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. J Urol.* 2000; 163(2):460–463
65. Ventegodt S. *Sex and the quality of life in Denmark. Arch Sex Behav.* 1998; 2(3)7:295–307
66. Kontula O, Haavio-Mannila E. *Sexual Pleasures. Enhancement of Sex Life in Finland, 1971–1992. Dartmouth Publishing Company: Aldershot.* 1995
67. Fugl-Meyer KS. *Chapter 12 Sex in Sweden: On the Swedish Sexual Life. The National Institute of Public Health. Stockholm.* 1998; 218–234
68. Malmsten UG, Milson I, Molander U, Norlen LJ. *Urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: an epidemiological study of men aged 45 to 99 years. J Urol* 1997; 158(5):1733–1737
69. Braun M et al. *KEED-erster deutschsprachig validierter Fragebogen zur Erfassung der männlichen sexuellen Funktion. Aktuel Urol* 1998; 29(6):300–305
70. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. [Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'](#). *Int J Impot Res.* 2000; 12(6):305-11
71. Meuleman EJ, Donkers LH, Robertson C, Keech M, Boyle P, Kiemeny LA. *Erectile dysfunction: prevalence and effect on the quality of life; Boxmeer study. Ned Tijdschr Geneesk.* 2001; 145(12):576-81
72. O'Leary MP, Fowler FJ, Lenderking WR, Barber B, Sagnier PP, Guess HA, et al. *A brief male sexual function inventory for urology. Urology.* 1995; 46(5):697-706
73. [Blanker MH](#), [Bosch JL](#), [Groeneveld FP](#), [Bohnen AM](#), [Prins A](#), [Thomas S](#) et al. *Erectile and ejaculatory dysfunction in a community-based sample of men 50 to 78 years old: prevalence, concern, and relation to sexual activity. Urology.* 2001; 57(4):763-8
74. Virag R, Beck-Ardilly L. *Nosology, epidemiology, clinical quantification of erectile dysfunction. La Revue Med Interne.* 1997; 18 (Suppl 1):10s–13s
75. Béjin A. *The epidemiology of premature ejaculation and of its association with erectile dysfunction. Andrologie.* 1999; 9(2):211–225
76. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. *Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. J Urol.* 2001; 166(2):569-74]

77. Panser LA, Rhodes T, Girman CJ, Guess HA, Chute CG, Oesterling JE, et al. Sexual function of men ages 40 to 79 years: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. *J Am Geriatr Soc.* 1995; 43(10):1107-11
78. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, Doran S, Ergen A, Anafarta K, et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. *Eur Urol.* 2002; 41(3):298-304
79. Colson MH, Cuzin B, Faix A, Grellet L, Huyghes E. Current epidemiology of erectile dysfunction, an update. *Sexologies.* 2018; 27(1):7-13
80. Martin SA, Atlantis E, Lange K, Taylor AW, O'Loughlin P, Wittert GA. Predictors of sexual dysfunction incidence and remission in men. *J Sex Med.* 2014; 11(5):1136-47
81. Hsu, V. Hirani, V. Naganathan, F.M. Blyth, D.G. Le Couteur, M.J. Seibel. Sexual function and mortality in older men: the concord health and ageing in men project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016; 72(4):520-527
82. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res.* 2005; 17(1):39-57
83. Quilter M, Hodges L, von Hurst P, Borman B, Coad J. Male sexual function in New Zealand: a population-based cross-sectional survey of the prevalence of erectile dysfunction in men aged 40–70 years. *J Sex Med.* 2017; 14(7):928-936
84. Keith A: *The Economics of Viagra.* *Health Affairs.* 2000; 19(2):147-57
85. Jackson G, Gillies H, Osterloh I. Past, present and Future: A 7-year update of Viagra (sildenafil citrate). *Int J Clin Pract.* 2005; 59(6):680-91
86. Delate T, Simmons VA, Motheral BR. Patterns of use of sildenafil among commercially insured adults in the United States:1998-2002. *Int J Impot Res.* 2004; 16(4):313-18
87. Anastasiadis AG, Ghafar MA, Burchardt M, Shabsigh R: Economic aspects of medical erectile dysfunction therapies, *Expert Opin Pharmacother.* 2002; 3(3):257-63
88. Wilson EC, McKeen ES, Scuffham PA, Brown MC, Wylie K, Hackett G. The cost to the United Kingdom national health service of managing erectile dysfunction: the impact of sildenafil and prescribing restrictions. *Pharmacoeconomics.* 2002; 20(13):879-89
89. Klein R, Sturm H. Viagra: a success story for rationing?. *Health Aff (Millwood).* 2002; 21(6):177-87
90. Titlow K, Randel L, Clancy CM, Emanuel EJ. Drug coverage decisions: the role of dollars and values. *Health Aff (Millwood).* 2000; 19(2):240-47
91. Tan HL. Economic cost of male erectile dysfunction using a decision analytic model: for a hypothetical managed-care plan of 100.000 members. *Pharmacoeconomics.* 2000; 17(1):77-107
92. Sun P, Seftel A, Swindle R, Ye W, Pohl G. The costs of caring for erectile dysfunction in a managed care setting: evidence from a large national claims database. *The Journal of Urology.* 2005; 174(5):1948-52
93. Stolk EA, Busschbach JJV, Caffa M, Meuleman EJH, Rutten FFH. Cost utility analysis of sildenafil compared with papaverine-phentolamine injections. *BMJ.* 2000; 320(7243):1165-8
94. Aspinall SL, Smith KJ, Cunningham FE, Good CB. Incremental cost-effectiveness of various monthly doses of vardenafil. *Value in Health.* 2011; 14(1):97-101
95. Wessells H, Joyce GF, Wise M, Wilt TJ. *Erectile Dysfunction.* 2007; 177(5):1657-81

96. Martin AL, Huelin R, Wilson D, Foster TS, Mould JF. A Systematic Review Assessing the Economic Impact of Sildenafil Citrate (Viagra) in the Treatment of Erectile Dysfunction. *J Sex med.* 2013; 10(5):1389-1400
97. Cook CE, Wong W, Lee H. Utilization and cost of sildenafil in a large managed care organization with quantity limit on sildenafil. *J Manag Care Pharm.* 2005; 11(8):647-80
98. Sairam K, Kulinskaya E, Hanbury D, Boustead G, McNicholas T. Oral sildenafil in male erectile dysfunction: Use, efficacy and safety profile in an unselected cohort presenting to a British district general hospital. *BMC Urol.* 2002; 2:4
99. Yu EI, Glassman PA, Asch SM, Paige NM, Passman LJ, Shekelle PG. Cost sharing for prescriptions of sildenafil and finasteride: A case study in veteran patients. *Am J Manag Care.* 2001; 7(4):345-53
100. Arreola-Ornelas H, Garcia-Mollinedo L, Rosado Buzzo A, Mould-Quevedo J, Davila-Loaiza G. Savings through sildenafil use as a coadjuvant in pharmacological treatment adherence in hypertension and type 2 diabetes in Mexico. *Rev Mex Urol.* 2008; 68(1):21-35
101. Nurnberg HG, Duttagupta S. Economic analysis of sildenafil citrate (Viagra) add-on to treat erectile dysfunction associated with selective serotonin reuptake inhibitor use. *Am J Ther.* 2004; 11(1):9-12
102. Hatzichristou D, Kirana PS, Banner L, Althof SE, Lonnee-Hoffmann RA, Dennerstein L, et al. Diagnosing Sexual Dysfunction in Men and Women: Sexual History Taking and the Role of Symptom Scales and Questionnaires. *J Sex Med.* 2016; 13(8):1166-82
103. Rosen RC. The Process of Care Consensus Panel. The process of care model for evaluation and treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1999; 11(2):59-70
104. Althof, SE, Rosen RC, Perelman MA, Rubio-Aurioles E. Standard operating procedures for taking a sexual history. *J Sex Med.* 2013; 10(1):26-35
105. Rosen, RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1999; 11(6):319-26
106. Mulhall, JP, Goldstein I, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Hvidsten K. Validation of the erection hardness score. *J Sex Med.* 2007; 4(6):1626-34
107. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med.* 1997; 12(7):439-45
108. Khera, M, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K et al. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med.* 2016; 13(12): 1787-1804
109. Davis-Joseph B, Tiefer L, Melman A. Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. *Urology.* 1995; 45(3):498-502
110. Ghanem HM, Salonia A, Martin-Morales A. SOP: physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2013; 10(1):108-10
111. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the "Cologne Male Survey". *Int J Impot Res.* 2000; 12(6):305-11
112. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(6):2536-59

113. Isidori AM, Buvat J, Corona G, Goldstein I, Jannini EA, Lenzi A et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review. *Eur Urol.* 2014; 65(1):99-112
114. O'Connor DB, Lee DM, Corona G, Forti G, Tajar A, O'Neill TW et al. The relationships between sex hormones and sexual function in middle-aged and older European men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(10):E1577-87
115. Maggi M, Buvat J, Corona G, Guay A, Torres LO. Hormonal causes of male sexual dysfunctions and their management (hyperprolactinemia, thyroid disorders, GH disorders, and DHEA). *J Sex Med.* 2013; 10(3): 661-77
116. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* 2014; 65(1):124-37
117. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. The epidemiology of erectile dysfunction: results from the National Health and Social Life Survey. *Int J Impot Res.* 1999; 11(Suppl 1):S60-40
118. Miner M, Esposito K, Guay A, Montorsi P, Goldstein I. Cardiometabolic risk and female sexual health: the Princeton III summary. *J Sex Med.* 2012; 9(3):641-51
119. Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T, Valenti C, Garzaniti A, Pelisero G et al. Erectile dysfunction can improve the effectiveness of the current guidelines for the screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. *Endocrine.* 2011; 40(2):273-9
120. Fang SC, Rosen RC, Vita JA, Ganz P, Kupelian V. Changes in erectile dysfunction over time in relation to Framingham cardiovascular risk in the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *J Sex Med.* 2015; 12(1):100-108
121. Nehra A, Jackson G, Miner M, Billups KL, Burnett AL, Buvat J et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(8):766-78
122. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, Jackson G, Kaul S, Kimmel SE et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol.* 2000; 86(2):175-81
123. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, Barrett-Connor E, Billups K, Burnet AL et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol.* 2005; 96(2):313-21
124. Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, Montorsi P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J.* 2013; 34(27):2034-46
125. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Ioannidis E, Yannakoyorgos K, Dimitriadis G, Kalinderis A. Nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring in young potent volunteers: reproducibility, evaluation criteria and the effect of sexual intercourse. *J Urol.* 1998; 159(6):1921-6
126. Radak Dj, Gajin P. Specijalna dijagnostika erektilne disfunkcije: ispitivanje vaskularne funkcije penisa. In: Basic D, Hadzi-Dzokic JB, Austoni E. Muska seksualna funkcija i poremecaji. Nis: Medicinski fakultet Univerziteta; 2012; 17:171-175
127. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Apostolidis A, Ioannidis E, Yannakoyorgos K, Kalinderis A. Arterial and corporeal veno-occlusive function in patients with a positive intracavernosal injection test. *Eur Urol.* 1999; 36(1):60-7

128. Huang ST, Hsieh ML. Different hemodynamic responses by color Doppler ultrasonography studies between sildenafil non-responders and responders. *Asian J Androl.* 2007; 9(1):129-133
129. Kim SH. Doppler ultrasonographic evaluation of erectile dysfunction. In: Kim SH, ed. *Radiology illustrated: urology. 2th ed.* Berlin: Springer, 2012; 1001-1004
130. Dubbelman YD, Wildhagen MF, Dohle GR.. Penile vascular evaluation and sexual function before and after radical retropubic prostatectomy: 5-year follow-up. *Int J Androl.* 2008; (5):483-9
131. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, Kloner RA, Montorsi F, Montorsi P, et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol.* 2014; 65(5):968-978
132. Jung DC, Park SY, Lee YJ. Penile doppler ultrasound revisited. *Ultrasonography.* 2018; 37(1):16-24
133. Sikka SC, Hellstrom WJ, Brock G, Morales AM. Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound. *J Sex Med.* 2013; 10(1):120-9
134. Pathak RA, Rawal B, Li Z, Broderick GA. Novel Evidence-Based Classification of Cavernous Venous Occlusive Disease. *J Urol.* 2016; 196(4):1223-7
135. Glina S, Ghanem H. SOP: corpus cavernosum assessment (cavernosography/cavernosometry). *J Sex Med.* 2013; 10(1):111-4
136. Wang TD, Lee WJ, Yang SC, Lin PC, Tai HC, Liu SP. 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. *J Endovasc Ther.* 2016; 23(6):867-877
137. Capogrosso P, Colicchia M, Ventimiglia E, Castagna G, Clementi MC, Suardi N et al. One patient out of four with newly diagnosed erectile dysfunction is a young men-worrisome picture from the everyday practice. *J Sex Med.* 2013; 10(7):1833-41
138. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med.* 2000; 342(24):1802-13
139. Yuan J, Zhang R, Yang Z, Lee J, Liu Y, Tian J et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol.* 2013; 63(5): 902-12
140. Hatzimouratidis K, Salonia A, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A. Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med.* 2016; 13(4):465-88
141. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. *J Urol.* 2002; 167(2 Pt 2):1197-203
142. Moncada, I, Jara J, Subirá D, Castaño I, Hernández C. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window. *Eur Urol.* 2004; 46(3):357-60
143. Giuliano, F, Jackson G, Montorsi F, Martin-Morales A, Raillard P. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. *Int J Clin Pract.* 2010; 64(2):240-55
144. Tsertsvadze A, Yazdi F, Fink HA, MacDonald R, Wilt TJ, Bella AJ, et al. Oral sildenafil citrate (viagra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of harms. *Urology.* 2009; 74(4):831-36

145. Curran M, Keating G. Tadalafil. *Drugs*. 2003; 63(20):2203-12
146. Keating GM, Scott LJ. Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs*. 2003; 63(23):2673-703
147. Chung E, Broc GB. A state of art review on vardenafil in men with erectile dysfunction and associated underlying diseases. *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12(8):1341-48
148. Sanford M. Vardenafil orodispersible tablet. *Drugs*. 2012; 72(1):87-98
149. Debruyne FM, Gittelman M, Sperling H, Börner M, Beneke M. Time to onset of action of vardenafil: a retrospective analysis of the pivotal trials for the orodispersible and film-coated tablet formulations. *J Sex Med*. 2011; 8(10):2912-23
150. Wang H, Yuan J, Hu X, Tao K, Liu J, Hu. The effectiveness and safety of avanafil for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2014; 30(8):1565-71
151. Wang R, Burnett AL, Heller WH, Omori K, Kotera J, Kikkawa K et al. Selectivity of avanafil, a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction: implications for clinical safety and improved tolerability. *J Sex Med*. 2012; 9(8):2122-9
152. Kyle JA, Brown DA, Hill JK. Avanafil for erectile dysfunction. *Ann Pharmacother*. 2013; 47(10):1312-20
153. Goldstein I, McCullough AR, Jones LA, Hellstrom WJ, Bowden CH, Didonato K et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2012; 9(4):1122-33
154. Hellstrom WJ, Kaminetsky J, Belkoff LH, Goldstein I, Tursi JP, Uy J et al. Efficacy of Avanafil 15 Minutes after Dosing in Men with Erectile Dysfunction: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study. *J Urol*. 2015; 194(2):485-92
155. Porst H, Gacci M, Büttner H, Hennes C, Boess F. Tadalafil once daily in men with erectile dysfunction: an integrated analysis of data obtained from 1913 patients from six randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical studies. *Eur Urol*. 2014; 65(2):455-64
156. Brock G, Ni X, Oelke M, Mulhall J, Rosenberg M, Seftel A. 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(5):860-75
157. Swearingen D, Nehra A, Morelos S, Peterson CA. Hemodynamic effect of avanafil and glyceryl trinitrate coadministration. *Drugs Context*. 2013; 2013:212248
158. Pickering TG, Shepherd AM, Puddey I, Glasser DB, Orazem J, Sherman N et al. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens*. 2004; 17(12):1135-42
159. Forgue ST, Patterson BE, Bedding AW, Payne CD, Phillips DL, Wrishko RE. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 61(3):280-8
160. Nichols DJ, Muirhead GJ, Harness JA. Pharmacokinetics of sildenafil after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 53(Suppl 1):5S-12S
161. Rosen RC, Padma-Nathan H, Shabsigh R, Saikali K, Watkins V, Pullman W. Determining the earliest time within 30 minutes to erectogenic effect after tadalafil 10 and 20 mg: a

- multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, at-home study. J Sex Med. 2004; 1(2):193-200*
162. Djinovic R, Stanojevic N. Aparati za vakuumsku erekciju penisa u terpiji erektilne disfunkcije. In: Basic D, Hadzi-Dzokic JB, Austoni E. *Muska seksualna funkcija i poremećaji*. Nis: Medicinski fakultet Univerziteta; 2012; 27:251-256
163. Levine LA, Dimitriou RJ. Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am. 2001; 28(2): 335-41*
164. Yuan J, Hoang AN, Romero CA, Lin H, Dai Y, Wang R. Vacuum therapy in erectile dysfunction--science and clinical evidence. *Int J Impot Res. 2010; 22(4): 211-9*
165. Vardi Y, Appel B, Jacob G, Massarwi O, Gruenwald I. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. *Eur Urol. 2010; 58(2):243-8*
166. Clavijo RI, Kohn TP, Kohn JR, Ramasamy R. Effects of Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med. 2017; 14(1):27-35*
167. Coombs PG, Heck M, Guhring P, Narus J, Mulhall JP. A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. *BJU Int. 2012; 110(11):1787-91*
168. Shabsigh, R., Padma-Nathan H, Gittleman M, McMurray J, Kaufman J, Goldstein I. Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicenter study. *Urology. 2000; 55(1):109-13*
169. Eardley I, Donatucci C, Corbin J, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, McVary K et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med. 2010; 7(1 Pt 2):524-40*
170. Porst H, Burnett A, Brock G, Ghanem H, Giuliano F, Glina S et al. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med. 2013; 10(1): 130-71*
171. Lakin, MM, Montague DK, VanderBrug Medendorp S, Tesar L, Schover LR. Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications. *J Urol. 1990; 143:1138-41*
172. Moriel EZ, Rajfer J. Sodium bicarbonate alleviates penile pain induced by intracavernous injections for erectile dysfunction. *J Urol. 1993; 149(5 Pt 2):1299-300*
173. Gupta, R, Kirschen J, Barrow RC 2nd, Eid JF. et al. Predictors of success and risk factors for attrition in the use of intracavernous injection. *J Urol. 1997; 157(5):1681-6*
174. Sundaram CP, Thomas W, Pryor LE, Sidi AA, Billups K, Pryor JL. Long-term follow-up of patients receiving injection therapy for erectile dysfunction. *Urology. 1997; 49(6):932-5*
175. Vardi Y, Sprecher E, Gruenwald I. Logistic regression and survival analysis of 450 impotent patients treated with injection therapy: long-term dropout parameters. *J Urol. 2000; 163(2):467-70*
176. Buvat J, Costa P, Morlier D, Lecocq B, Stegmann B, Albrecht D. Double-blind multicenter study comparing alprostadil alpha-cyclodextrin with moxislyte chlorhydrate in patients with chronic erectile dysfunction. *J Urol. 1998; 159(1):116-9*
177. Mulhall JP, Daller M, Traish AM, Gupta S, Park K, Salimpour P et al. Intracavernosal forskolin: role in management of vasculogenic impotence resistant to standard 3-agent pharmacotherapy. *J Urol. 1997; 158(5):1752-8*

178. Bechara, A, Casabé A, Chéliz G, Romano S, Rey H, Fredotovich N. et al. Comparative study of papaverine plus phentolamine versus prostaglandin E1 in erectile dysfunction. *J Urol.* 1997; 157(6):2132-4
179. Dinsmore WW, Wyllie MG. Vasoactive intestinal polypeptide/phentolamine for intracavernosal injection in erectile dysfunction. *BJU Int.* 2008; 102(8):933-7
180. McMahon CG, Samali R, Johnson H. et al. Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy. *J Urol.* 1999; 162(6):1992-7
181. Salonia A, Burnett AL, Graefen M, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Mulhall JP et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. *Eur Urol.* 2012; 62(2):273-86
182. Hellstrom WJ, Montague DK, Moncada I, Carson C, Minhas S, Faria G et al. Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010; 7(1 Pt 2):501-23
183. Martinez-Salamanca JI, Mueller A, Moncada I, Carballido J, Mulhall JP. Penile prosthesis surgery in patients with corporal fibrosis: a state of the art review. *J Sex Med.* 2011; 8(7):1880-9
184. Montague DK. Penile prosthesis implantation in the era of medical treatment for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2011; 38(2):217-25
185. Montague DK, Angermeier KW. Penile prosthesis implantation. *Urol Clin North Am.* 2001; 28(2):355-61
186. Mulcahy JJ, Austoni E, Barada JH, Choi HK, Hellstrom WJ, Krishnamurti S, et al. The penile implant for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2004; 1(1):98-109
187. Bettocchi C, Palumbo F, Spilotros M, Lucarelli G, Palazzo S, Battaglia M et al. Patient and partner satisfaction after AMS inflatable penile prosthesis implant. *J Sex Med.* 2010; 7(1 Pt 1):304-9
188. Chung E, Van CT, Wilson I, Cartmill RA. Penile prosthesis implantation for the treatment for male erectile dysfunction: clinical outcomes and lessons learnt after 955 procedures. *World J Urol.* 2013; 31(3): 591-5
189. Falcone M, Rolle L, Ceruti C, Timpano M, Sedigh O, Preto M et al. Prospective analysis of the surgical outcomes and patients' satisfaction rate after the AMS Spectra penile prosthesis implantation. *Urology.* 2013; 82(2):373-6
190. Henry GD, Brinkman MJ, Mead SF, Delk JR 2nd, Cleves MA, Jennermann C et al. A survey of patients with inflatable penile prostheses: assessment of timing and frequency of intercourse and analysis of implant durability. *J Sex Med.* 2012; 9(6):1715-21
191. Kim DS, Yang KM, Chung HJ, Choi HM, Choi YD, Choi HK. AMS 700CX/CXM inflatable penile prosthesis has high mechanical reliability at long-term follow-up. *J Sex Med.* 2010; 7(7):2602-7
192. Lux M, Reyes-Vallejo L, Morgentaler A, Levine LA. Outcomes and satisfaction rates for the redesigned 2-piece penile prosthesis. *J Urol.* 2007; 177(1):262-6
193. Natali A, Olianias R, Fisch M. Penile implantation in Europe: successes and complications with 253 implants in Italy and Germany. *J Sex Med.* 2008; 5(6):1503-12

194. Lee D, Romero C, Alba F, Westney OL, Wang R. Simultaneous penile prosthesis and male sling/artificial urinary sphincter. *Asian J Androl.* 2013; 15(1):10-5
195. Lee D, Westney OL, Wang R. Combination surgery for erectile dysfunction and male incontinence. *Curr Urol Rep.* 2011; 12(6):461-9
196. Segal RL, Cabrini MR, Harris ED, Mostwin JL, Bivalacqua TJ, Burnett AL. Combined inflatable penile prosthesis-artificial urinary sphincter implantation: no increased risk of adverse events compared to single or staged device implantation. *J Urol.* 2013; 190(6):2183-8
197. Djinovic R. Penilne proteze. In: Basic D, Hadzi-Dzokic JB, Austoni E. *Muska seksualna funkcija i poremećaji.* Nis: Medicinski fakultet Univerziteta; 2012; 31:283-291
198. Carson CC, Mulcahy JJ, Govier FE. Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 700CX inflatable penile prosthesis: results of a long-term multicenter study. AMS 700CX Study Group. *J Urol.* 2000; 164(2):376-80
199. Wilson SK, Cleves MA, Delk JR 2nd. et al. Comparison of mechanical reliability of original and enhanced Mentor Alpha I penile prosthesis. *J Urol.* 1999; 162(3 Pt 1):715-8
200. Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Moncada I, Salonia A et al. EAU guidelines on penile curvature. *Eur Urol.* 2012; 62(3):543-52
201. Henry GD, Donatucci CF, Connors W, Greenfield JM, Carson CC, Wilson SK et al. An outcomes analysis of over 200 revision surgeries for penile prosthesis implantation: a multicenter study. *J Sex Med.* 2012; 9(1):309-15
202. Levin, LA, Burnett AL. Standard operating procedures for Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2013; 10(1):230-44
203. Trost LW, McCaslin R, Linder B, Hellstrom WJ. Long-term outcomes of penile prostheses for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Rev Med Devices.* 2013; 10(3):353-66
204. Mulcahy JJ. Long-term experience with salvage of infected penile implants. *J Urol.* 2000; 163(2):481-2
205. Mandava SH, Serefoglu EC, Freier MT, Wilson SK, Hellstrom WJ. Infection retardant coated inflatable penile prostheses decrease the incidence of infection: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2012; 188(5):1855-6
206. Habous M, Farag M, Williamson B, Laban O, Mahmoud S, Abdelwahab O, Elkhoully M et al. Conservative Therapy is an Effective Option in Patients With Localized Infection After Penile Implant Surgery. *J Sex Med.* 2016; 13(6):972-6
207. Levine LA, Becher EF, Bella AJ, Brant WO, Kohler TS, Martinez-Salamanca JI et al. Penile Prosthesis Surgery: Current Recommendations From the International Consultation on Sexual Medicine. *J Sex Med.* 2016; 13(4):489-518
208. Young SR and Dyson M. The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis. *Ultrasound Med Biol.* 1990; 16(3):261-269
209. Gutersohn A, Caspari G, Vopahl M, Erbel R: Upregulation of VEGF mRNA in HUVEC via shock waves. In: *Proceedings of the International Conference From Genes to Therapy in Ischemic and Heart Muscle Disease.* 1999. Marburg, Germany, 9-10 October
210. Fisher AB, Chien S, Barakat AI, Nerem RM: Endothelial cellular response to altered shear stress. *Am J Physiol Lung cell Mol Physiol.* 2001; 281(3):L529-33

211. *Maisonhaute E, Prado C, White PC, Compton RG. Surface acoustic cavitation understood via nanosecond electrochemistry. Part III: Shear test in ultrasonic cleaning, Ultrason Sonochem. 2002; 9(6):297-301*
212. *Wang C, Wang F, Yang K, Wenig L, Hsu C, Huang C et al. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits. J Orthop Res. 2003; 2(6)1:984-989*
213. *Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. Circulation. 2004; 110(19):3055-3061*
214. *Uwatoku T, Ito K, Abe K, Oi K, Hizume T, Sunagawa K. Extracorporeal cardiac shock wave therapy improves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs. Coron Artery Dis. 2007; 18(5):397-404*
215. *Aicher A, Heeschen C, Sasaki K, Urbich C, Zeicher AM, Dimmeler S. Low energy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells. Circulation. 2006; 114(25):2823-30*
216. *Nurzynska D, Di Meglio F, Castaldo C, Arcucci A, Marlinghaus E, Russo S et al. Shock waves activate in vitro cultured progenitors and precursors of cardiac cell lineages from the human heart. Ultrasound Med Biol. 2008; 34(2):334-342*
217. *Dumfarth J, Zimpfer D, Vögele-Kadletz M, Holfeld J, Sihorsch F, Schaden W et al. Prophylactic low-energy shock wave therapy improves wound healing after vein harvesting for coronary artery bypass graft surgery: a prospective, randomized trial. Ann Thorac Surg. 2008;86(6):1909–13*
218. *Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, Shioto T, Tsuburaya R, Aizawa K et al. Double-Blind and Placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. Circ J. 2010; 74(3): 589 – 591*
219. *Yang P, Guo T, Wang W, Peng Y, Wang Y, Zhou P et al. Randomized and double-blind controlled clinical trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for coronary heart disease. Heart Vessels. 2013; 28(3):284-91*
220. *Kranke P, Bennett M, Roeckl-Wiedmann I, Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. Cochrane Database System Rev. 2004; (2):CD004123*
221. *Londahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C, Sellman A, Wykman A et al. A prospective study: Hyperbaric oxygen therapy in diabetics with chronic foot ulcers. J Wound Care. 2006; 15(10):457-9*
222. *Muellner T, Mrkonjic L, Kwasny O, Vécsei V. The use of negative pressure to promote the healing of tissue defects: A clinical trial using vacuum sealing technique. Br J Plast Surg. 1997; 50(3):194-9*
223. *Robson MC, Phillips LG, Thomason A, Altrock BW, Pence PC, Heggors JP et al. Recombinant human platelet-derived growth factor-BB for the treatment of chronic pressure ulcers. Ann Plast Surg. 1992; 29(3):193-201*
224. *Berendt AR. Counterpoint: Hyperbaric oxygen for diabetic foot wounds is not effective. Clin Infect Dis. 2006; 43(2):193-8*
225. *Wang CJ, Kuo YR, Wu RW, Liu RT, Hsu CS, Wang FS et al. Extracorporeal Shockwave Treatment for Chronic Diabetic Foot Ulcers. Journal of Surgical Research. 2009; 152(1):96–103*

226. Wang CJ, Wu CT, Yang YJ, Liu RT, Kuo YR. Long-term outcomes of extracorporeal shockwave therapy for chronic foot ulcers. *J surg Res.* 2014; 189(2):366-72
227. Gruenwald I, Appel B, Vardi Y. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy - A novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. *J Sex Med.* 2012; 9(1):259-264
228. Vardi Y, Appel B, Kilchevsky A, Gruenwald I. Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study. *J Urol.* 2012; 187(5):1769-1775
229. Gruenwald I, Appel B, Kitrey ND, Vardi Y. Shockwave treatment of erectile dysfunction. *Ther Adv Urol.* 2013; 5(2):95-9
230. Lei H, Liu J, Li H, Wang L, Xu Y, Tian W, et al. Low intensity shock wave therapy and its application to erectile dysfunction. *World J Mens Health.* 2013; 31(3):208-14
231. Romeo P, Lavanga V, Pagani D, Sansone V. Extracorporeal shock wave therapy in musculoskeletal disorders: a review. *Med Princ Pract.* 2014; 23(1):7-13
232. Mariotto S, Cavalieri E, Amelio E, Ciampa AR, de Prati AC, Marlinghaus E, et al. Extracorporeal shock waves: from lithotripsy to anti-inflammatory action by NO production. *Nitric Oxide* 2005; 12(2):89-96
233. Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Nitric oxide and penile erectile function. *Pharmacol Ther.* 2005; 106(2):233-66
234. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, Gepi-Attee S, Muirhead GJ, Naylor AM, et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1996; 8(2):47-52
235. Burnett AL. The role of nitric oxide in erectile dysfunction: implications for medical therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006; 8(12 suppl 4):53-62
236. Qiu X, Lin G, Xin Z, Ferretti L, Zhang H, Lue TF, et al. Effects of low-energy shockwave therapy on the erectile function and tissue of a diabetic rat model. *J Sex Med.* 2013; 10(3):738-46
237. Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy as a new and non-invasive angiogenic strategy. *Tohoku J Exp Med.* 2009; 219(1):1-9
238. Wang CJ, Wang FS, Yang KD, Weng LH, Hsu CC, Huang CS, et al. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits. *J Orthop Res.* 2003; 21(6):984-9
239. Vasyuk YA, Hadzegova AB, Shkolnik EL, Kopeleva MV, Krikunova OV, Iouchtchouk EN, et al. Initial clinical experience with extracorporeal shock wave therapy in treatment of ischemic heart failure. *Congest Heart Fail.* 2010; 16(5):226-30
240. Rassweiler JJ, Knoll T, Köhrmann KU, McAteer JA, Lingeman JE, Cleveland RO et al.. Shock wave technology and application: an update. *Eur Urol.* 2011; 59(5):784-96
241. Liu J, Zhou F, Li GY, Wang L, Li HX, Bai GY, et al. Evaluation of the effect of different doses of low energy shock wave therapy on the erectile function of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *Int J Mol Sci* 2013; 14(5):10661-73
242. Ramasamy, R.; Yan, S.F.; Schmidt, A.M. Receptor for AGE (RAGE): Signaling mechanisms in the pathogenesis of diabetes and its complications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2011; 1243:88–102

243. Zhang X, Krier JD, Amador Carrascal C, Greenleaf JF, Ebrahimi B, Hedayat AF, et al. *Low-Energy Shockwave Therapy Improves Ischemic Kidney Microcirculation. J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(12):3715-3724
244. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. *The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assesment of erectile dysfunction. Urology.* 1997; 49(6):822-30
245. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N 3rd. *The internantion Index of Erectile Function (IIEF): a state of the science review. Int J Impot Res.* 2002; 14(4):226-44
246. WebUrology. *HomeWeburology [Internet]. Milano: Ioannis Kartalas-Goumas; 1999 [updated 2017 March]. Available from: http://www.weburology.eu/Resources/IIEF_Italiano.pdf*
247. Beck AT, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. *"Beck Depression Inventory (BDI)". Arch Gen Psychiatry.* 1961; 4(6):561–571
248. Mc Cabe MP, Althof SE. *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(2):347-63
249. Solomon H, Man JW, Jackson G. *Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. Heart.* 2003; 89: (3):251-3
250. Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, Bertone G, Falcone C, Geroldi D, et al. *Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. Circulation* 2004, 110(1):22-6
251. Lue TF, Hricak H, Marich KW, Tanagho EA. *Vasculogenic impotence evaluated by high-resolution ultrasonography and pulsed Doppler spectrum analysis. Radiology.* 1985; 155(3):777–81
252. Dayan L, Greunwald I, Vardi Y, Jacob G. *A new clinical method for the assessment of penile endothelial function using the flow mediated dilation with plethysmography technique. J Urol.* 2005; 173(4):1268-72
253. Vardi Y, Dayan L, Apple B, Gruenwald I, Ofer Y, Jacob G. *Penile and systemic endothelial function in men with and without erectile dysfunction. Eur Urol.* 2009; 55(4):979-85
254. Rosen RC, Allen KR, Ni X, Araujo AB. *Minimal clinically important differences in the erectile function domain of the International Index of Erectile Function scale. Eur Urol.* 2011; 60(5):1010-6
255. Wang CJ, Huang HY, Yang K, Wang FS, Wong M. *Pathomechanism of shock wave injuries on femoral artery, vein and nerve. An experimental study in dogs. Injury.* 2002; 33(5):439-46
256. Hind A, Saleh Y, Asbeh A. *Line focused shockwave for erectile dysfunction – a different technological approach. 5th Pan Arab Congress of Sexual Health. April 2013; Dubai.*
257. Reisman Y, Hond A, Varaneckas A, Motil I. *Initial experience with linear focused shockwave treatment for erectile dysfunction: a 6-month follow-up pilot study. Int J Impot Res.* 2015; 27(3):108-12
258. Cruz N, Morales A. *Initial clinical experience of linear focused, low intensity shockwave for treatment of ED patients with different severity symptoms. 16th World Meeting on Sexual Medicine. October 2014; Sao-Paulo, Brazil*

259. Ruffo A, Capece M, Prezioso D, Romeo G, Illiano E, Romis L et al. Safety and efficacy of low intensity shockwave (LISW) treatment in patients with erectile dysfunction. *Int Braz J Urol.* 2015; 41(5): 967–974
260. Motil, Sramkova T. Linear low intensity shockwave treatment of vasculogenic ED – first results. 102th Annual Meeting of the Japanese Urological Association. April 2014; Kobe, Japan
261. Fojecki GL, Tiessen S, Osther PJS. Effect of Linear Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction-12-Month Follow-Up of a Randomized, Double-Blinded, Sham-Controlled Study; *Sex Med.* 2018; 6(1):1-7
262. Lu Z, Lin G, Reed-Maldonado A, Wang C, Lee YC, Lue TF. Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Treatment Improves Erectile Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2017; 71(2):223-233
263. Kalyvianakis D, Memmos E, Mykoniatis I, Kapoteli P, Memmos D, Hatzichristou D. Low-Intensity Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction: A Randomized Clinical Trial Comparing 2 Treatment Protocols and the Impact of Repeating Treatment. *J Sex Med.* 2018; 15(3):334-345
264. Rizk PJ, Krieger JR, Kohn TP, Pastuszak AW. Low-Intensity Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction. *Sex Med Rev.* 2018; pii:S2050-0521(18)30011-8
265. Ruan Y, Zhou J, Kang N, Reed-Maldonado AB, Tamaddon A, Wang B et al. The effect of low-intensity extracorporeal shockwave therapy in an obesity-associated erectile dysfunction rat model. *BJU Int.* 2018; 122(1):133-142
266. Kitrey ND, Vardi Y, Appel B, Shechter A, Massarwi O, Abu-Ghanem Y et al. Low Intensity Shock Wave Treatment for Erectile Dysfunction-How Long Does the Effect Last? *J Urol.* 2018; 200(1):167-170
267. Li H, Matheu MP, Sun F, Wang L, Sanford MT, Ning H et al. Low-energy Shock Wave Therapy Ameliorates Erectile Dysfunction in a Pelvic Neurovascular Injuries Rat Model. *J Sex Med.* 2016; 13(1):22-32
268. Jeon SH, Shrestha KR, Kim RY, Jung AR, Park YH, Kwon O, et al. Combination therapy using human adipose-derived stem cells on the cavernous nerve and low-energy shockwaves on the corpus cavernosum in a rat model of post-prostatectomy erectile dysfunction. *Urology.* 2016; 88:226.e1–9
269. Zou ZJ, Liang JY, Liu ZH, Gao R, Lu YP. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy for erectile dysfunction after radical prostatectomy: a review of preclinical studies. *Int J Impot Res.* 2018; 30(1):1–7
270. Frey A, Sønksen J, Fode M. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy in the treatment of postprostatectomy erectile dysfunction: a pilot study. *Scand J Urol.* 2016; 50(2):123–7

Biografija Autora

Goran Arandjelović rođen je u Nišu 13. aprila 1977 godine. Posle završene osnovne i dela srednje škole, 1994. godine odlazi u Italiju, gde kao stipendista Republike Srbije, završava zadnje dve godine srednje škole u internacionalnom koledžu u Duinu (Italija, United World College of Adriatic). Po završenom koledžu i dobijenoj IB (Internantional Baccalaureate) diplomu, 1997. godine dobija punu stipendiju Republike Italije i upisuje studije medicine na renomiranom Univerzitetu u Padovi (Italija). Za vreme studija, u sklopu Erasmus programa, u dva navrata, od po godinu dana, pohađa medicinski fakultet u Aachen-u (Nemačka). Po povratku iz Nemačke volontira na univerzitetskoj urološkoj klinici u Padovi, gde pod vodjstvom prof. dr Francesca Pagana diplomira 2004. godine. 2005. godine postaje specijalizant na univerzitetskoj urološkoj klinici u Padovi, a 2007. godine odlazi na nastavak specijalizacije u Nemačku, tačnije na urološku kliniku u Munsteru. Tamo, preko dijagnostike i terapije uroloških oboljenja prelazi put do najkompleksnijih uroloških operacija. 2010. godine postaje Fellow of European Board of Urology i iste godine s uspehom polaže specijalistički ispit u Nemačkoj i postaje specijalista urologije.

Naredne godine dr. Arandjelović radi kao specijalista na klinici u Munsteru i produbljuje hirurške sposobnosti u lečenju, pre svega, onkoloških uroloških oboljenja.

2011. godine se vraća u Italiju, gde na urološkoj klinici u Isola della Scala (Verona) kao specijalista učestvuje u laparoskopskim operacijama tumora prostate.

2012. godine dr. Arandjelović postaje član ekipe na urološkoj klinici u Veneciji pod vodjstvom dr. Milani-a. Između 2016. i 2017, odlazi na usavršavanje na urološku kliniku univerziteta u Gracu, gde po prvi put na ovoj klinici uvodi i obavlja operacije stenoze uretre graftom bukalne mukoze.

U svojoj raznovrsnoj karijeri, dr. Arandjelović ima preko 5000 hiljada manjih i većih uroloških hirurških zahvata. Učestvovao je na mnogim međunarodim kongresima i objavljivao radove u prestižnim časopisima.

Pored maternjeg srpskog, dr. Arandjelović govori tečno italijanski, engleski, nemački i francuski jezik. Oženjen je i ima dvoje dece. Trenutno živi i radi u Veneciji.

Изјава 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом:

„Ефекти тронедељног третмана еректилне дисфункције екстракорпоралним ударним таласима ниског интензитета“

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:


Горан З. Аранђеловић

Изјава 2.

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације:

„Ефекти тронедељног третмана еректилне дисфункције екстракорпоралним ударним таласима ниског интензитета“

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

Горан З. Аранђеловић 

(Име, средње слово и презиме)

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

„Ефекти тронедељног третмана еректилне дисфункције екстракорпоралним ударним таласима ниског интензитета“

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство **(CC BY)**
2. Ауторство – некомерцијално **(CC BY-NC)**
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде **(CC BY-NC-ND)**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима **(CC BY-NC-SA)**
5. Ауторство – без прераде **(CC BY-ND)**
6. Ауторство – делити под истим условима **(CC BY-SA)¹**

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:


Горан З. Аранђеловић

¹ Аутор дисертације обавезан је да изабере и означи (заокружи) само једну од шест понуђених лиценци; опис лиценци дат је у наставку текста