

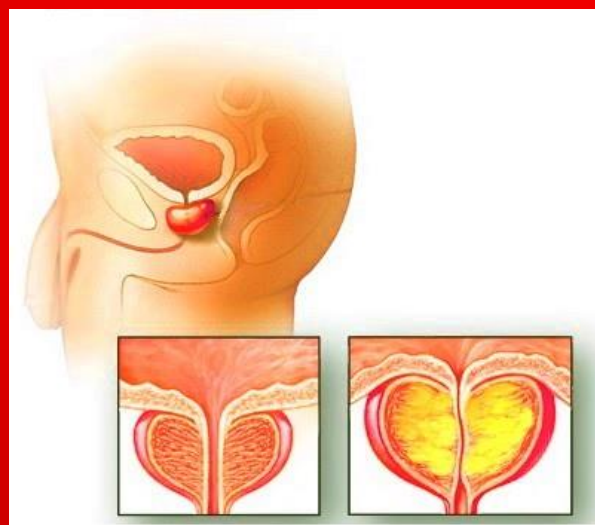


**UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET**

Nebojša A. Stojanović

**UTICAJ MEDIKAMENTNE TERAPIJE
BENIGNE HIPERPLAZIJE PROSTATE NA
SEKSUALNI ŽIVOT, FUNKCIJU I SIMPTOME
DONJEG URINARNOG TRAKTA**

doktorska disertacija



Niš, 2014.

**UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET**

Nebojša A. Stojanović

**UTICAJ MEDIKAMENTNE TERAPIJE
BENIGNE HIPERPLAZIJE PROSTATE NA
SEKSUALNI ŽIVOT, FUNKCIJU I SIMPTOME
DONJEG URINARNOG TRAKTA**

doktorska disertacija

**Mentor:
Prof. dr Ivan Ignjatović**

Niš, 2014.

**UNIVERSITY OF NIS
FACULTY OF MEDICINE**

Nebojša A. Stojanović

**THE IMPACT OF MEDICAL TREATMENT OF
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA ON
SEXUAL LIFE, FUNCTION AND LOWER
URINARY TRACT SYMPTOMS**

PhD thesis

**Mentor:
Prof. dr Ivan Ignjatović**

Niš, 2014.

*Prof. dr Ivanu Ignjatoviću, mom mentoru, iskrenu zahvalnost na pomoći,
sugestijama i neprocenjivim savetima tokom izrade disertacije*

Rad posvećujem mojim roditeljima

ČLANOVI KOMISIJE ZA OCENU I ODBRANU DOKTORSKE DISERTACIJE:

- 1. Prof. dr Nebojša Đorđević – predsednik, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet**
- 2. Prof. dr Ivan Ignjatović – mentor i član, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet**
- 3. Prof. dr Miroslav Stojanović – član, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet**
- 4. Doc. dr Predrag Aleksić – član, Univerzitet Odbrane u Beogradu, Medicinski fakultet Vojno Medicinske Akademije**
- 5. Doc. dr Dragoslav Bašić – član, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet**

Datum odbrane: _____

I Autor	
Ime i prezime	Nebojša Stojanović
Datum i mesto rođenja	23.12.1959., Sarajevo
Sadašnje zaposlenje	Vojna bolnica Niš, Odsek za urologiju
II Doktorska disertacija	
Naslov	Uticaj medikamentne terapije benigne hiperplazije prostate na seksualni život, funkciju i simptome donjeg urinarnog trakta
Broj stranica:	109
Broj šema/slika:	8/12
Broj tabela:	17
Broj grafikona:	30
Broj bibliografskih podataka:	193
Ustanova i mesto gde je rad izrađen	Odsek za urologiju, Odeljenje za radiologiju i Odeljenje za kliničku biohemiju Vojne bolnice u Nišu; Odeljenje za funkcionalnu dijagnostiku Klinike za urologiju VMA Beograd; Poliklinika za laboratorijsku dijagnostiku "Neolab" i Poliklinika "Varnava" u Nišu.
Naučna oblast:	Klinička Medicina UNO urologija
Mentor:	Prof. dr Ivan Ignjatović
III Ocena i odbrana	
Datum prijave teme:	27.09.2011
Broj odluke i datum prihvatanja doktorske disertacije	04-KM-34/07 14.03.2012.
Komisija za ocenu podobnosti teme i kandidata:	1. Prof. dr Ivica Stojković – predsednik, 2. Prof. dr Ivan Ignjatović – mentor i član 3. Doc. dr Dragoslav Bašić – član
Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije:	1. Prof. dr Nebojša Đorđević – predsednik 2. Prof. dr Ivan Ignjatović – mentor i član 3. Prof. dr Miroslav Stojanović – član 4. Doc. dr Predrag Aleksić – član, VMA Beograd 5. Doc. dr Dragoslav Bašić – član

UTICAJ MEDIKAMENTNE TERAPIJE BENIGNE HIPERPLAZIJE PROSTATE NA SEKSUALNI ŽIVOT, FUNKCIJU I SIMPTOME DONJEG URINARNOG TRAKTA

Sažetak

Uvod. Benigna hiperplazija prostate (BHP) prouzrokuje poremećaje mokrenja i seksualne funkcije. Medikamentna terapija smanjuje tegobe sa mokrenjem, pri čemu utiče na seksualnu funkciju.

Cilj rada. Utvrditi status seksualnog života kod muškaraca sa BHP pre i posle korišćenja medikamentne terapije, prilagođene postizanju zadovoljavajuće seksualne funkcije, kao i uticaj te terapije na funkciju i simptome donjeg urinarnog trakta.

Metode rada. Ispitivano je 156 pacijenata koji ranije nisu lečeni zbog BHP, seksualno aktivnih. Nakon kliničkog ispitivanja, simptomi mokrenja, seksualne i ejakulatorne funkcije mereni su popunjavanjem standardizovanih upitnika IPSS, IIEF i MSHQ-EjD. Nakon lične ocene pacijenata o važnosti svog seksualnog života, terapija je određivana uz objašnjavanje mogućih sporednih efekata. Formirane su 4 grupe sa po 39 ispitanika. Jedna grupa je u terapiji koristila alfa-blokator, tamsulosin, druga inhibitor 5-alfa reduktaze, finasterid, treća kombinovanu terapiju i četvrta kontrolna grupa bez terapije. Kompletan postupak ispitivanja je ponavljan nakon 3 i 6 meseci terapije.

Rezultati. Prosečna starost pacijenata je $61,16 \pm 2,97$ godina. U terapijskim grupama 87% se izjasnilo da im je seksualni život u nekom stepenu važan. Pre terapije, 47% pacijenata, a nakon šest meseci terapije 67% je bilo zadovoljno svojom seksualnom funkcijom. Po rezultatima upitnika, seksualna funkcija u celini (IIEF) poboljšana je u svim grupama, ali statistički značajno u odnosu na početak lečenja jedino u grupi sa alfa-blokatorom ($2,95 \pm 7,81$; $p=0,028$). Ukupno zadovoljstvo seksualnim životom u odnosu na početak lečenja značajno je poboljšano jedino u grupi sa kombinovanom terapijom.

Zaključak. Pre početka terapije BHP, oceniti seksualnu funkciju. Prilagoditi terapiju očekivanjima pacijenta. Predočiti sporedne efekte lekova, pogotovu onima koji potenciraju važnost seksualnog života. Tako se može poboljšati seksualni život.

Ključne reči: prostata; seksualni život; tamsulosin; finasterid

Naučna oblast: Klinička Medicina

Uža naučna oblast: Urologija

UDK: 616.65

THE IMPACT OF MEDICAL TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA ON SEXUAL LIFE, FUNCTION AND LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS

Summary

Introduction. Benign prostatic hyperplasia (BPH) causes disorders of voiding and sexual function. Pharmacologic therapy reduces symptoms of voiding thus impacting sexual function.

Objective. Determining sex life status in men with BPH before and after pharmacologic treatment adapted to achieve satisfactory sexual function, and the impact this treatment on the function and lower urinary tract symptoms.

Methods. 156 sexually active patients not previously treated for BPH were studied. After clinical examinations, symptoms of voiding, sexual and ejaculatory function were measured using standardized IPSS, IIEF and MSHQ-EjD questionnaires. After obtaining patients' opinion about the importance of their sex life, the therapy was chosen and possible side effects explained. Four groups each of 39 respondents were formed. One group used alpha-blockers, tamsulosin, the second 5-alpha reductase inhibitor, finasteride, the third was administered combination therapy and the fourth control group without therapy. The complete examination procedure was repeated after 3 and 6 months of therapy.

Results. The mean age of patients was 61.16 ± 2.97 . In the therapy groups 87% reported their sex life was important to some degree. Satisfaction with their sex life was reported by 47% of patients before treatment and 67% 6 months after treatment. Questionnaire indicated general improvement of sexual function (IIEF) in all groups statistically significant compared to baseline only in the group on alpha-blockers (2.95 ± 7.81 ; $p=0.028$). Overall satisfaction with sex life compared to the beginning of treatment is significantly improved only in the group with combined therapy.

Conclusion. Before treatment BHP, should be evaluated sexual function. Customize therapy to patient's expectations. Present side effects of drugs, especially to those emphasizing the importance of sex life in order to improve it.

Keywords: prostate; sexual life; tamsulosin; finasterid

Scientific field: Clinical Medicine

Field of Academic Expertise: Urology

UDC: 616.65

POPIS SKRAĆENICA

ARI	alfa reduktaza inhibitor
AB	alfa blokator
BOO	subvezikalna opstrukcija (<i>engl.</i> Bladder Outlet Obstruction)
BPE	benigno uvećanje prostate (<i>engl.</i> Benign Prostatic Enlargement)
BHP	benigna hiperplazija prostate (<i>engl.</i> Benign Prostatic Hyperplasia)
BPO	benigna prostatična opstrukcija (<i>engl.</i> Benign Prostatic Obstruction)
cGMP	ciklični guanozin monofosfat
DHT	dihidrotestosteron
DRE	digito rektalni pregled (<i>engl.</i> Digital Rectal Examination)
ED	erektilna disfunkcija
HSD	hipoaktivna seksualna želja (<i>engl.</i> Hypoactive Sexual Desire)
IPSS	Internacionalni prostata simptom skor
IIEF	Internacionalni indeks erektilne funkcije
LUTS	simptomi donjeg urinarnog trakta (<i>engl.</i> Lower Urinary Tract Symptoms)
MSHQ-EjD	Upitnik seksualnog zdravlja muškarca za ejakulatornu disfunkciju (<i>engl.</i> Male Sexual Health Questionnaire-Ejaculatory Dysfunction)
NO	azot monoksid
NOS	azot oksid sintetaza
PDE	fosfodiesteraza
PSA	prostata specifični antigen
PVR	rezidualni urin posle mokrenja (<i>engl.</i> Post-Void Residual volume)
Qav	prosečni protok (<i>engl.</i> average flow)
Qmax	maksimalni protok (<i>engl.</i> maximum flow)
QoL	kvalitet života (<i>engl.</i> Quality of Life)
SD	seksualna disfunkcija
SHBG	seks hormon vezujući globulin (<i>engl.</i> Sexual Hormone Binding Globulin)
TRUS	transrektalna ultrasonografija
WW	oprezno čekanje (<i>engl.</i> Watchful Waiting)

SADRŽAJ

UVOD

1. PROSTATA.....	2
2. BENIGNA HIPERPLAZIJA PROSTATE.....	4
2.1. Epidemiologija LUTS/BHP.....	5
2.1.1. Faktori rizika za LUTS/BHP.....	6
2.2. Etiologija BHP.....	9
2.3. Klinički razvoj BHP.....	11
2.3.1. Androgeni hormoni i uloga testosterona.....	11
2.3.2. Alfa adrenergički receptori.....	14
2.4. Uticaj BHP na funkciju donjeg urinarnog trakta.....	15
2.4.1. Patofiziologija i tipovi opstrukcije zbog BHP.....	17
2.5. Uticaj BHP na simptome donjeg urinarnog trakta.....	19
2.6. Uticaj BHP na seksualni život.....	20
2.6.1. Seksualna disfunkcija i kliničke forme.....	24
2.6.2. Epidemiologija seksualne disfunkcije.....	24
2.6.3. Etiologija i faktori rizika seksualne disfunkcije.....	26
2.6.4. Patofiziologija seksualne disfunkcije prouzrokovane BHP.....	27
2.6.5. Eretilna disfunkcija.....	30
2.6.6. Poremećaji ejakulacije.....	31
2.6.7. Poremećaji orgazma.....	32
2.6.8. Poremećaji seksualne želje.....	33
2.6.9. Andropauza i uticaj starenja na seksualnu funkciju muškaraca.....	34
2.7. Uticaj seksualne disfunkcije na kvalitet života.....	36
2.8. Dijagnoza BHP.....	38
2.8.1. Klinička dijagnostika.....	38
2.8.2. Funkcionalna dijagnostika.....	41
2.9. Ocena stepena subjektivnih smetnji.....	43
2.9.1. Ocena simptoma mokrenja.....	44
2.9.1.1. IPSS - Internacionalni prostata simptom skor.....	44
2.9.2. Ocena stepena seksualne disfunkcije.....	45
2.9.2.1. IIEF - Internacionalni indeks erektile funkcije.....	45

2.9.2.2. MSHQ-EjD - Upitnik seksualnog zdravlja muškarca za ejakulatornu disfunkciju	47
2.10. Lečenje BHP.....	47
2.10.1. Higijensko-dijetetski režim (Watchful Waiting).....	49
2.11. Medikamentna terapija.....	50
2.11.1. Nehormonski medikamentni tretman	50
2.11.2. Hormonski medikamentni tretman	52
2.11.3. Ostali oblici medikamentne terapije	55
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	58
4. MATERIJAL I METODE.....	59
4.1. Metode.....	59
4.2. Statistička analiza	62
5. REZULTATI.....	63
5.1. Starosna struktura ispitanika.....	63
5.2. Uticaj medikamentne terapije BHP na funkciju donjeg urinarnog trakta.....	63
5.3. Uticaj medikamentne terapije BHP na simptome donjeg urinarnog trakta.....	70
5.4. Uticaj medikamentne terapije BHP na seksualni život.....	72
5.5. Mogućnost poboljšanja seksualne funkcije medikamentnom terapijom BHP.....	77
6. DISKUSIJA.....	81
7. ZAKLJUČAK.....	91
8. LITERATURA.....	92
BIOGRAFIJA.....	108
IZJAVE AUTORA.....	109

UVOD

Benigna hiperplazija prostate (BHP) i posledični simptomi donjeg urinarnog trakta (*Lower Urinary Tract Symptoms - LUTS*) su čest problem starijih muškaraca sa značajnim uticajem na njihov kvalitet života (QoL).

BHP je prouzrokovana rastom novih ćelija prostate i prisutna je kod preko 50% muškaraca starijih od pedeset godina. Visoka prevalenca BHP čini je jednom od najčešćih i najvažnijih stanja kod starijih muškaraca sa velikim uticajem na njihov svakodnevni život, često se negativno odražavajući i na društvene i na porodične odnose, pri čemu često narušava zdravlje pojedinaca u celini.

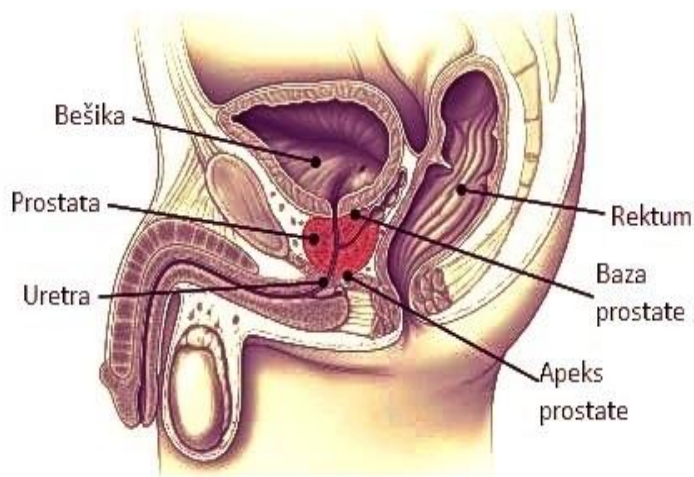
Sve veći udeo starijeg stanovništva u opštoj populaciji, dovodi do toga da ti njihovi problemi imaju veliki značaj za zdravstveni sistem zemlje zbog povećanih troškova tretmana tih stanja kao i zbog posledično smanjene radne sposobnosti.

Zato se u današnje vreme traže novi načini i pristupi u lečenju BHP koji će odgovoriti zahtevima savremenog društva i pojedincima. Muškarci u životnoj dobi kada su uglavnom rešili svoje osnovne životne probleme, kroz postupke lečenja očekuju da ostvare i odgovarajući kvalitet života shodno svom životnom statusu, odnosno mogućnostima i željama.

1. PROSTATA

Prostata je muška polna egzokrina žlezda, oblika kestena i sastavni je deo muškog reproduktivnog sistema. Svojim položajem ostvaruje kontinuitet urinarnog sistema, obezbeđujući vezu između mokraćne bešike i penilne uretre.

Zbog svoje pozicije ispod mokraćne bešike i ispred rektuma, dobila je i naziv od grčke reči *prostata* (*προστάτης*), što znači „stajati ispred ili zaštitnik“ (slika 1). Napred je u odnosu sa simfizom pubičnih kostiju, dole sa urogenitalnom dijafragmom, bočno sa prostatičnim venskim spletovima. Obavlja početni deo uretre sa ejakulatornim kanalima koji se otvaraju na bočnim stranama verumontanuma, izbočenju na zadnjoj strani uretre.



Prosečna težina prostate kod odraslog muškarca je oko 20 gr., dimenzija: visine 3-4 cm, širine 4-5 cm i debljine 2-2,5 cm. Sačinjena je od fibromuskularne strome, koju čine glatka mišićna i elastična vlakna, unutar koje se nalazi žlezdano tkivo prostate ¹.

Slika 1. Lokalizacija prostate

Prostata je hormonski zavistan organ, sa dvostrukom ulogom:

- Mišićno tkivo prostate kontroliše svojim kontrakcijama izlazni mlaz mokraćne.
- Kanali njenih žlezda luče mlečnobeli sekret, alkalne reakcije, koji čini oko 30 % semene tečnosti (ostatak čini sekret semenih kesica). Ima ulogu da neutrališe kiselu sredinu uretre i vaginalnog sekreta, čime štiti pokretljivost spermatozoida, a time i fertilitet i mogućnost oplodjenja. Semena tečnost između ostalog štiti od infekcija i sadrži fruktozu, cink, citrate, enzime (najznačajniji su prostata specifični antigen i prostatična kiselina fosfataza), ugljene hidrate, proteine, elektrolite, prostaglandine ².

Po svojoj funkcionalnosti u prostati se opisuju tri vrste ćelija:

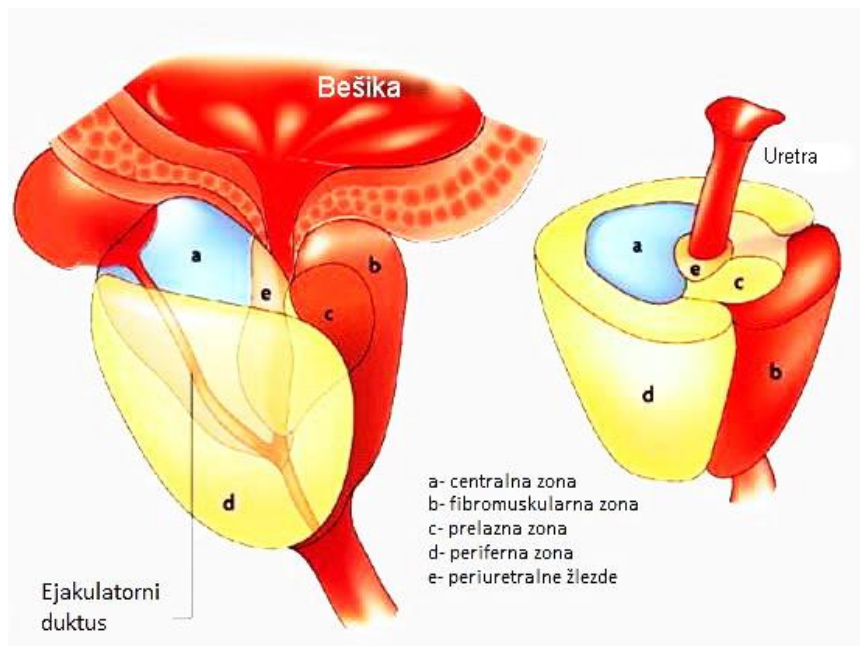
- sekretorne ćelije (luče supstance u sastavu semene tečnosti), koje leže na sloju
- bazalnih ćelija (iz kojih nastaju zrele sekretorne ćelije) i

- neuroendokrine ćelije (reaguju na nervne stimuluse i utiču na sekretorne proseece u prostati).

Zonalnu anatomiju prostate je objavio McNeal 1972 g. i deli prostatu na zone (slika 2):

- periferna zona - čini oko 70% žlezdanog dela prostate, oblika je levka, obuhvata bočne delove i zadnji deo prostate,
- centralna zona - oko 25 % žlezdanog dela prostate i ovde prolaze ejakulatorni kanali,
- prelazna (tranziciona) zona - 5-10% žlezdanog dela prostate, koju čine dva odvojena mala lobusa, čiji se duktusi ulivaju u uretru,
- prednja fibromuskularna stroma - čini oko 30 % cele mase prostate, sastoji se od glatkih mišića bez žlezdanih elemenata.

Sve zajedno obmotano je spolja čvrstom, fibroznom kapsulom. BHP potiče iz prelazne zone, koja okružuje uretru³.



Slika 2. Zone prostate (De Marzo, 2007)

Prostata ima dvostruku autonomnu inervaciju iz pelvičnog pleksusa:

- preko parasimpatičkih (holinergičnih) nerava - zaduženi za sekretornu funkciju i
- simpatičkih (noradrenergičnih nerava) - zaduženi za mišićne kontrakcije prostate.

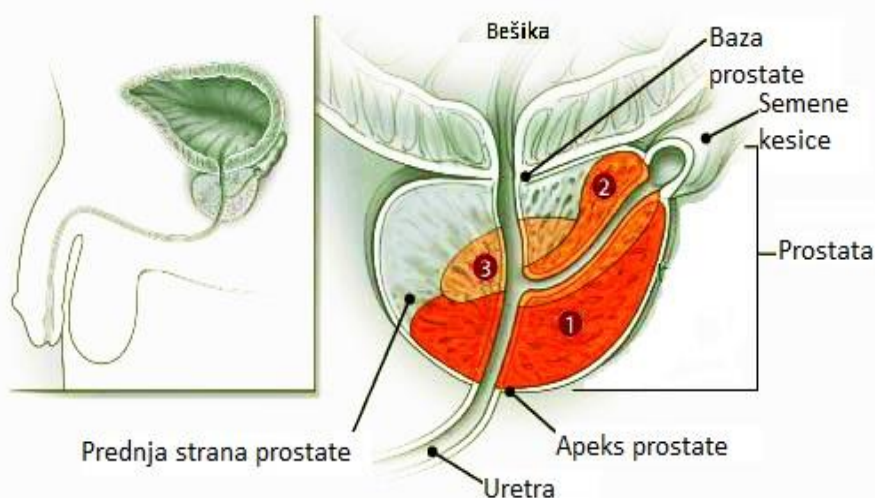
Za oba dela vegetativnog sistema u prostati se nalaze receptori. U mišićnim vlaknima strome dominiraju simpatički alfa-1 adrenergički receptori, dok se alfa-2 receptori više nalaze u krvnim sudovima. Parasimpatički receptori se nalaze u žlezdanom tkivu.

2. BENIGNA HIPERPLAZIJA PROSTATE

BHP je histološka dijagnoza koja podrazumeva proliferaciju glatkih mišićnih i epitelnih ćelija prelazne zone prostate, dovodeći do anatomskog uvećanja prostate i subvezikalne opstrukcije ⁴. Posledica su karakteristični simptomi donjeg urinarnog trakta, praćeni često poremećajima seksualne funkcije. Sve promene zajedno u nekoj meri narušavaju QoL ⁵.

Opisuju se tri vrste BHP sa neznatnim međusobnim razlikama:

- **Mikroskopska BHP**, koja predstavlja patološku hiperplazija stromalnih i epitelnih elemenata prostate.
- **Makroskopska BHP**, koja podrazumeva ukupno povećanje prostate, pri čemu se 25 gr. smatra gornjom granicom normale, mada nema oštro definisanih granica. Uvećanje kod makroskopske BHP nije ujednačeno, već se dominantno javlja u periuretralnoj i tranzicionoj zoni (slika 3).
- **Klinička BHP**, koja podrazumeva simptome donjeg urinarnog trakta (LUTS) ili druge značajne opstruktivne posledice, koje se pripisuju makroskopskoj BHP ⁶.



Slika 3. Položaj prostate i zonalna anatomija na preseku. 1 - periferna zona, 2 - prelazna zona, 3 - centralna zona.

Uvećanje prostate doprinosi ukupnom LUTS-u dvostrukim putem:

- a) statičkim, koji direktno dovodi do subvezikalne opstrukcije zbog uvećanog tkiva prostate,
- b) dinamičkim, zbog povećanja tonusa glatkih mišića i otpora unutar uvećane žlezde ⁷.

Dugotrajna subvezikalna opstrukcija i prekomerna bešična distenzija su uzroci fibroznih promena u zidu bešike dovodeći do promena u detruzorskoj funkciji i na taj način doprinosi

iritativnim simptomima u LUTS-u ⁸. Zbog individualnih razlika u statičkoj i dinamičkoj komponenti, uvećanje prostate treba procenjivati pojedinačno u određivanju koji su muškarci pogođeni LUTS-om i stepen izraženosti simptoma.

LUTS je skup simptoma koji se odnose na razne simptome mokrenja, koji obično nastaju kao rezultat abnormalnosti u funkcionisanju prostate, uretre, mokraćne bešike, sfinktera ili kombinacije istih. Važno je da nisu svi LUTS povezani sa BHP, tako da prisustvo LUTS ne znači uvek da je u pitanju klinička BHP. Zato je i uveden termin LUTS nezavisno od BHP ⁹.

Ovi simptomi nisu specifični isključivo za određene bolesti i razni patofiziološki mehanizmi mogu da ih prouzrokuju. Kod muškaraca, povećanje prostate zbog hiperplazije može uzrokovati subvezikalnu opstrukciju i biti glavni uzrok LUTS-a ali može biti imitiran i drugim faktorima koji nisu urološke prirode ¹⁰.

2.1. Epidemiologija LUTS/BHP

Epidemiologija BHP i LUTS je znatno evoluirala tokom proteklih godina. BHP i LUTS su povezani sa značajnim medicinskim morbiditetima i smanjenjem kvaliteta života. Postupci dijagnostikovanja i lečenja ovih stanja stvaraju ogromne troškove u sistemu zdravstvene zaštite.

Podaci o prevalenci variraju zbog više postojećih definicija BHP i konfuzije koja nastaje zbog toga. Važno je znati koji tip BHP je posmatran, mikroskopski, makroskopski ili klinički. Varijacije su takođe izražene zbog kulturološki različitih sredina i korišćenja različitih metoda za utvrđivanje prisutnosti i težine bolesti.

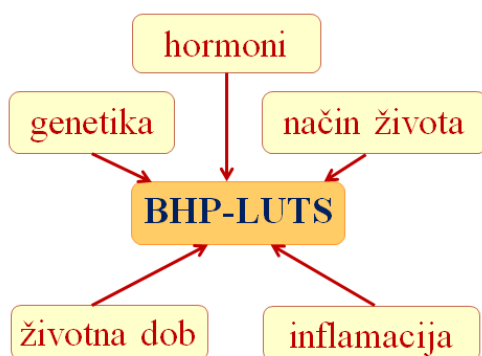
Podaci o mikroskopskoj BHP sa autopsijskih studija pokazuju porast prevalencije BHP u starijoj životnoj dobi. Kod 45-90% muškaraca starosti 50 - 80 godina nađeni su histološki znaci BHP. Mikroskopska BHP nije pronađena u dobi ispod 30 godina, a nakon toga, incidenca naglo raste od 8% kod muškaraca od 31-40 godina, 50% kod muškaraca od 51-60 godina, na preko 80% kod muškaraca starijih od 80 godina, što nije jednako prevalenciji kliničke BHP, ali trend povećanja prevalencije sa godinama je isti ¹¹. Sumirani rezultati studija su takvi da pokazuju povećanje prevalencije sa godinama i histološke BHP kao i veličine prostate i izraženosti simptoma ¹⁰. To opravdava uzrečicu da će “..svi muškarci dobiti benignu hiperplaziju prostate ako požive dovoljno dugo..”

LUTS predstavljaju skup hroničnih urinarnih poremećaja koji utiču na prostatu i mokraćnu bešiku i koji imaju zajedničke kliničke manifestacije. Javljaju se kod 15% do 60% muškaraca starijih od 40 godina ¹². Najčešći etiološki uzrok za LUTS je BHP.

U prošlosti, svi hronični urinarni simptomi kod starijih muškaraca su jedinstveno definisani kao BHP ¹¹. Međutim, u današnje vreme BHP pored mnogo različitih definicija, ne isključuje druge potencijalne uzroke urinarnih simptoma u starijih ljudi.

Najčešće korišćen metod u merenju LUTS-a u epidemiološkim studijama i osnovni instrument kojima se BHP dijagnostikuje u kliničkoj praksi je skor simptoma mokrenja - *American Urological Association Symptom Index (AUASI)* ili njegova evropska paralela *International Prostate Symptom Score (IPSS)*.

2.1.1. Faktori rizika za LUTS/BHP



Na nivou cele populacije, postoji pet širih kategorija faktora rizika za LUTS/BHP (šema 1). Osim životne dobi, to su genetika (nasledni faktor), polni hormoni, izmenjeni način života i upalni procesi ¹³.

Šema 1. Faktori rizika za LUTS/BHP

Životna dob

Najnovija studija Fonda za stanovništvo Ujedinjenih Nacija (*United Nations Population Fund-UNFPA*) pokazuje da svetska populacija ubrzano stari. Do 2050 godine broj starijih od 60 godina nadmašiće broj mlađih od 15 godina. Stanovništvo sveta povećaće se sa 7,2 milijarde u 2012 g. na 9,6 milijardi u 2050. U isto vreme broj starijih ljudi preko 60 god. sa 810 miliona povećaće se do 2050 g. na 2 milijarde ¹⁴.

Povećanje BHP i LUTS prevalencije i incidence se javlja u kontekstu bržeg starenja stanovništva. Po podacima za USA, BHP ima 70% muškaraca u dobi 60-69 godina i 80% onih preko 70 godina.

Studija *Boston Area Community Health Survey*, pokazuje da LUTS prevalenca raste od 8% kod muškaraca starosti 30-39 godina do 35% kod muškaraca 60-69 godina ¹⁵.

U najnovijoj *Rancho Bernardo* studiji, LUTS ima 56% muškaraca starosti 50-79 godina, 70% muškaraca 80-89 godina i 90% muškaraca sa 90 godina ili stariji ¹⁶.

U *Olmsted County* studiji, 14% muškaraca bez LUTS na početku ispitivanja, naknadno su prijavljivali umerene ili teške simptome u roku od 18 meseci praćenja, dok je 22% prijavilo umerene ili teške simptome nakon 42 meseca praćenja. Trenutna procena je da će se broj osoba sa 80 godina i starijih u USA povećati sa 9,3 miliona u 2000 g. na 19,5 miliona u 2030, što je povećanje za preko 100% ¹⁷.

Značajne su negativne posledice LUTS i BHP na globalno zdravlje starijih ljudi ¹⁸. Muškarci sa teškim LUTS - om imaju 63% veći rizik od raznih vrsta padova najmanje dva puta u roku od 1 godine u odnosu na muškarce bez simptoma ¹⁹. LUTS/BHP je takođe povezan sa značajno smanjenim kvalitetom života, povećanjem depresije i umanjnjem svakodnevnih životnih aktivnosti.

Za ceo zdravstveni sistem odnosno za celo društvo je važno i značajno povećanje troškova povezano sa dijagnostikom i lečenjem. Godišnji troškovi lečenja BHP u USA za 2005 g. su skoro 4 milijardi dolara ¹³.

Visoka prevalenca LUTS-a u starijih muškaraca, njen štetan uticaj na zdravlje, kao i znatni troškovi vezani za dijagnostiku i lečenje naglašavaju značaj ovog problema, posebno u eri rapidnog povećanja muške dugovečnosti.

Genetika (nasledni faktor)

Postoje genetski uzroci za BHP i LUTS. Studija sa muškarcima mlađim od 64 godina, koji su operisani zbog BHP, pokazuje 4-6 puta povećan rizik za hirurško lečenje BHP njihovih muških rođaka. Istraživanja procenjuju da je 50% muškaraca operisanih zbog BHP, mlađih od 60 godina imalo naslednu formu bolesti. Ovi nalazi ukazuju na autosomno dominantni obrazac nasleđivanja. Muškarci sa naslednom formom BHP imaju tendenciju da imaju veće prostate i mlađeg su uzrasta nego ostali muškarci sa BHP ²⁰.

Polni hormoni

Nema dokaza o povećanom riziku za BHP ili LUTS sa povećanim nivoom serumskog testosterona. Ali se smatra da postoji povećana mogućnost da se pogorša BHP i LUTS prilikom terapije nadoknade testosterona. Nekoliko studija opisuju povećan rizik za BHP sa povećanim koncentracijama dihidrotestosterona (DHT) i njegovih metabolita.

U *Rancho Bernardo* prospektivnoj studiji, kod muškaraca sa najvišim nivoom DHT, tri puta je veći rizik od naknadnog BHP u odnosu na one sa najnižim nivoom ¹⁶. Inhibitori 5-alfa reduktaze (finasterid i dutasterid) smanjuju serumsku koncentracije DHT i sprečavaju progresiju kliničke BHP. Međutim, ne zna se da li će finasterid ili dutasterid sprečiti incidentalnu BHP ²¹.

Ostali polni hormoni nisu pokazali značajnu povezanost sa LUTS-om ili BHP.

Način života

Značajan razvoj u epidemiologiji BHP i LUTS-a je saznanje da izmenjeni način života značajno utiče na prirodni tok ovih stanja, za šta je značajna veza metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih obolenja ²².

Metabolički sindrom je klinički skup metaboličkih abnormalnosti: gojaznosti, intolerancije na glukozu, dislipidemije i hipertenzije - što sve povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti i rezultat je prvenstveno nepravilne ishrane i izmenjenog načina života što je inače postala endemska pojava u zapadnim društvima ²³. Muškarci sa najmanje tri potvrđene komponente metaboličkog sindroma imaju 80% povećanu prevalencu LUTS-a u poređenju sa onima bez komponenti. Osim toga ljudi sa srčanim obolenjima imaju značajno povećan rizik od kliničke BHP i LUTS ²⁴.

Izmenjeni način života doveo je i do značajnog povećana gojaznosti. Dosadašnja istraživanja pokazuju da je povećana gojaznost pozitivno povezana sa volumenom prostate, odnosno što je veća gojaznost, veći je i volumen prostate. Stanja dijabetesa ili poremećaji u homeostazi glukoze, neregulisanim na više različitih nivoa, takođe su povezani sa većim rizikom za BHP i LUTS ²⁵.

Nepravilna ishrana sa povećanim unosom proteina, crvenog mesa, masti, mleka i mlečnih proizvoda, žitarica, hleba, živinskog mesa i skroba potencijalno povećavaju rizik od kliničke BHP. Povrće, voće, nezasićene masne kiseline, linolinska kiselina i vitamin D potencijalno smanjuju rizik od BHP i LUTS ²⁶.

Povećana fizička aktivnost je povezana sa smanjenim rizicima od BHP i LUTS ²⁷.

Upalni procesi

Većina studija pokazuje da su upalni procesi blisko povezani sa razvojem BHP i LUTS. Mehanizam za ovu vezu je nejasan. Jedno od objašnjenja je da metabolički sindrom, koji potencira sistemske upale i oksidativni stres, posreduje i u vezi između njih ²³.

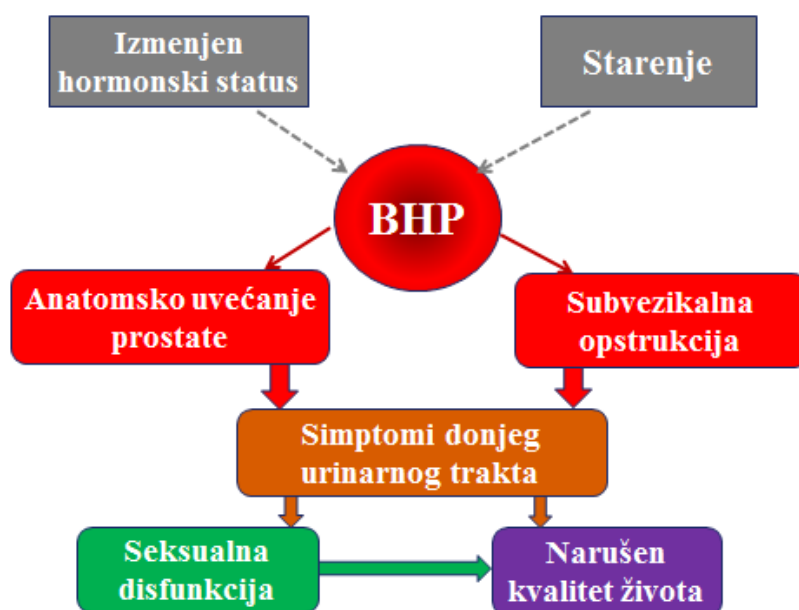
Muškarci sa LUTS-om češće imaju veći serumski C-reaktivni protein, snažan marker sistemske upale, dok prethodne infekcije sa gonorejom ili prostatitisom povećavaju rizik za izraženu BHP i LUTS.

Povećan rizik za povišenu PSA su i prethodne infekcije gonokokom, klamidijom ili trihomonasom. Visoki serumski titar IgG antitela na citomegalovirus, herpes virus, humani papiloma virus, hepatitis takođe su povezani sa većim rizikom za LUTS ²⁸.

Nasuprot tome, inhibicija puteva upalnih procesa potencijalno smanjuje BHP rizik. Ljudi koji su svakodnevno koristili nesteroidne antiinflamatorne lekove su značajno smanjili rizik od LUTS i BHP ²⁹.

2.2. Etiologija BHP

Etiologija BHP je još u velikoj meri nepoznata. Sigurno je da su za nastanak i razvoj BHP neophodni: funkcionalni testisi, tj. androgeni hormoni i starije životno doba (šema 2). Kao faktor rizika važna je i porodična opterećenost.



Šema 2. BHP: uzročno – posledični odnosi

Skoro svi muškarci koji dožive duboku starost imaju mikroskopske promene u prostati karakteristične za BHP. U osamdesetim godinama taj procenat je i više od 80%, od kojih više od polovine ima jasan klinički nalaz za BHP ³⁰. Iako epidemiološke studije pokazuju povećane u prevalenci BHP sa godinama života, mehanizam nije još razjašnjen.

Uloge androgena i estrogena isto tako ne pokazuju jasan mehanizam patogeneze. Poznato je da su androgeni potrebni za razvoj i održavanje BHP, jer muškarci kastrirani pre puberteta ne razvijaju BHP, kao i da povlačenje ili supresija androgena dovodi do smanjenja volumena prostate. Ovo smanjenje se odnosi na smanjenje samo epitelnih elemenata, dok stromalni elementi nisu pogođeni i brz povratak na originalnu veličinu se dešava nakon nadoknade androgena ³¹.

Estrogeni su takođe uključeni u BHP razvoj, jer volumen prostate korelira pozitivno s nivoom estrogena kod muškaraca više nego nivo testosterona. U starijoj dobi, plazma androgeni nivo se smanjuje postepeno, dok nivo estrogena ostaju konstantan ili se malo smanjuje, čime se povećava razlika u međuodnosu estrogena i androgena u plazmi³². Iako nivo estrogena ostaje prilično konstantan u epitelu, u starijoj životnoj dobi on se više akumulira u stromi. Studije na životinjama su pokazale razvoj BHP uz stimulaciju prostate estrogenima kao i da estrogeni mogu imati sinergijski efekt sa androgenima u izazivanju hiperplazije prostate putem dejstva na receptore estrogena ili estrogeni metabolizam³³.

Treći faktor rizika, porodična anamneza, ukazuje na genetski koren za pojavu BHP. Genetski model sugerise autosomno dominantni obrazac nasleđivanja, ali gen odgovoran za nasledni oblik BHP još nije identifikovan.

Više teorija objašnjavaju nastanak i razvoj BHP, pri čemu se one u svom objašnjavanju baziraju na uticaju hormona i promenama u samoj prostati⁴.

Epitelne ćelije prostate pod uticajem androgena ne proliferišu već je zato potrebno prisustvo više faktora rasta. Najvažniji su epidermalni faktora rasta (EFG) koji stimuliše rast i deobu ćelija i beta-transforming faktor rasta (TGF-beta) koji deluje inhibitory na rast i smanjuje intenzitet apoptoze.

Najzastupljenije su tri teorije o nastanku i razvoju BHP:

1. *DHT (dihidrotestosteron) teorija* – DHT je aktivni oblik testosterona i glavni androgen u ćelijama prostate, odgovoran za sintezu proteina. Po ovoj teoriji, DHT pokreće faktore rasta i prouzrokuje proliferaciju ćelija prostate.

2. *"Stem cell" teorija (teorija osnovne ćelije)* – po kojoj prostata odraslog muškarca predstavlja stalno obnavljajuće tkivo, za šta su potrebne ćelije sposobne za samoobnavljanje (stem ćelije ili osnovne ćelije). One dovode do brzog umnožavanja ćelija prostate, pri čemu je istovremeno smanjena programirana smrt ćelija prostate (apoptoza).

3. *Teorija o interakciji stroma – epitel*, zasniva se na pretpostavkama da postoje nodusi u prostati, neposredno uz uretru koji indukuju BHP.

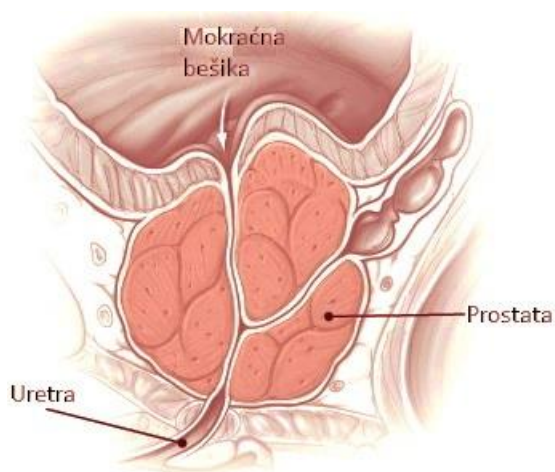
Postoji i *teorija sinteze*, koja uzima u obzir sve tri navedene teorije i kombinacijom njihovih objašnjenja daje tumačenje nastanka BHP.

Znanje o etiologiji BHP je ograničeno na znanje da jedan oblik BHP ima genetsku osnovu i da su polni hormoni uključeni u razvoj BHP, iako su tačne uloge nepoznate. Dva glavna pitanja etiologije, kako je proces nastanka BHP pokrenut i koji je mehanizam odgovaran za kontinuirani razvoj BHP, nemaju još adekvatne odgovore.

2.3. Klinički razvoj BHP

BHP u svom razvoju prolazi kroz nekoliko faza. Najpre se javljaju mikroskopske promene, a zatim dolazi i do makroskopskog uvećanja prostate, koje može biti asimptomatsko ili simptomatsko (slika 4) ³⁴. Klinički razvoj BHP deli se u tri stadijuma:

- I stadijum - Karakterišu poremećaji mokrenja: nokturija, polakiurija, čekanje na mlaz, slab mlaz i urgentne mikcije. Rezidualni urin nije veći od 50-100 ml.
- II stadijum - Mokraćna bešika ne može efikasno da eliminiše mokraću, rezidualni urin iznosi preko 100 ml. Subjektivni i objektivni znaci su izraženiji, posebno opstruktivni simptomi.
- III stadijum - Faza „asistolije bešike“. Posle faze naprežanja i hipertrofije detruzora, bešika je distendirana. Rezidualni urin prevazilazi fiziološki kapacitet mokraćne bešike (300 ml). Opstruktivne smetnje su izraženije, može doći do mokrenja u kapima ili nekontrolisanog mokrenja u toku noći („ischiuria paradoxa“) ³⁵.



U težim slučajevima zbog dilatacije kanalnog sistema bubrega može se javiti i renalna insuficijencija (reverzibilna ili ireverzibilna).

U svakom od ovih stadijuma mogu se javiti komplikacije: kompletna urinarna retencija, hematurija, kalkuloza mokraćne bešike, bubrežna insuficijencija, urinarne infekcije. BHP retko menja karakter u maligni, jer je to tumor žlezdanog tkiva, dok se kancerozne promene obično javljaju na periferiji žlezde ³⁶.

Slika 4. Unutrašnjost uvećane prostate i subvezikalna opstrukcija

2.3.1. Androgeni hormoni i uloga testosterona

Muški polni hormoni (androgeni) su neophodni za rast i razvoj prostate kao i za seksualno funkcionisanje muškarca. Tu spadaju testosteron, dihidroepiandrosteron (DHEA) i androstenedion ³⁷.

Testosteron sintetišu Lajdigove ćelije testisa i najaktivniji je od svih androgenih hormona. Androgena aktivnost testosterona je 10 puta veća od androstenediona, a 20 puta veća od DHEA ³⁸. Lučenje testosterona je pod uticajem gonadotropnih hormona (GnRH)

adenohipofize: LH (luteinizirajući hormon) i FSH (folikulostimulišući hormon). Hipofiza je pod nadzorom hipotalamusa.

Postoji negativna povratna sprega između koncentracije polnih hormona i lučenja hipofiznih i hipotalamičkih hormona. Ako je koncentracija testosterona u krvi prevelika tada se smanjuje lučenje LH i FSH iz hipofize, hormona koji podstiču lučenje polnih hormona iz testisa i obrnuto, ukoliko se koncentracija testosterona ili estrogena smanji ispod kritičnog nivoa dolazi do povećanog lučenja LH i FSH, koji krvlju dospevaju do Lajdigovih ćelija intersticijalnog tkiva testisa ³⁹.

Prema hemijskoj prirodi testosteron pripada steroidima i sintetise se iz holesterola. Sintetise se u manjoj količini i u jajnicima i kori nadbubrežne žlezde, ali u obrnutoj koncentraciji u odnosu na estrogen. Lako se resorbuje preko kože, sluzokože usta i iz digestivnog trakta. 98% je vezan za proteine plazme, a glavno mesto za razlaganje je jetra.

Muškarac ima 10 - 15 puta više testosterona nego estrogena, dok je kod žene obrnuto. Testisi muškarca dnevno izluče 4-9 mg testosterona, koji se u krvnoj plazmi nalazi u koncentraciji 260 - 1000 ng/100 ml, a kod žena 15 - 70 ng ⁴⁰. Njegov biološki ritam pokazuje veće vrednosti u jutarnjem periodu, s najvišim nivoom između 6 – 8h ujutro i nižim vrednostima u popodnevnom i večernjim satima (30% niže od jutarnje). Testosteron se metaboliše u dihidrotestosteron (DHT), koji deluje dva do tri puta jače od samog testosterona.

Fizička aktivnost ima veliki značaj u kontroli proizvodnje testosterona. Mehanizam je u direktnoj vezi sa odnosom testosterona i kortizola (kortikosteroid). Ova dva hormona imaju potpuno suprotno dejstvo na mišićno-koštani sistem i metabolizam. Kortizol se oslobađa u većim količinama tokom stresa, kakav je na primer sportski trening, prilikom čega zaustavlja proizvodnju testosterona u testisima i dovodi do njegovog smanjenja. Kontinuirano vežbanje u fiziološkim granicama direktno snižava koncentraciju kortizola u krvi i uspostavlja ravnotežu između ova dva hormona, odnosno njihovih dejstava ⁴¹.

Glavni simptomi koji se javljaju kod poremećaja lučenja testosterona jesu: slabiji polni nagon (libido), erektilna disfunkcija (ED), osećaj depresije i neraspoloženja, hronični umor, povećanje telesne težine, smanjenje mišićne mase dok se udeo telesne masti povećava, poremećaji sna, razdražljivost, napetost ⁴².

Testosteron ima dvostruko dejstvo:

- androgeno – odgovoran za postojanje libida, erekcije, formiranje sekundarnih seksualnih karakteristika, održavanje i rast volumena prostate, održavanje spermatogeneze i aktivaciju spermatozoida.

- anaboličko – ima glavnu ulogu u procesu diferencijacije i rasta, pomaže anabolizam proteina i smanjuje izlučivanje azota, natrijuma, kalijuma, hlora, sumpora i fosfora putem mokraće, održava gustinu skeleta, mišićnu masu, distribuciju masti muškog tipa, opšti tonus i stanje organizma.

Forme testosterona i njihov značaj

Testosteron je u plazmi prisutan u dva oblika:

- kao *slobodan* - oko 1-3% ukupnog testosterona, dolazi u dodir sa različitim ćelijama u telu: mišićnim, moždanim, ćelijama kože i kose, prostate i ostalih polnih organa.
- kao *vezan* - najveći deo je slabo vezan za albumine plazme ili snažno za beta globulin, steroid-vezujući globulin (*sex hormone binding globulin*– *SHBG*) i cirkuliše u krvi 30 do 60 minuta. Vezući proteini su neophodni za fiziološko delovanje testosterona. Oni štite steroide od brzog metabolizma, osiguravajući stabilan nivo hormona u krvi i njihovu distribuciju u razne organe i periferna tkiva ili degradiraju u inaktivne produkte koji se odmah izlučuju ⁴³.

Za maskulinizaciju je naročito važan slobodni i bioraspoloživi testosteron. Efikasnu količinu testosterona u organizmu čini ukupni testosteron. Njegovim padom oslobađa se deo testosterona vezan za proteine koji u cirkulaciju potom ulazi kao slobodan. Ako se taj mehanizam poremeti, odnosno ako u totalnom počne da opada i slobodni testosteron, javiće se simptomi andropauze – slabljenje libida i smanjenje seksualne aktivnosti, lošiji san, pojava depresije ⁴⁴.

Muški hormoni počinju da opadaju već od dvadesete godine života, ravnomernim tempom, ali i u krvi najstarijih muškaraca nivo testosterona dovoljno je veliki da održi libido i spermatogenezu. S godinama dolazi do postepenog opadanja testosterona u organizmu: slobodnog testosterona u krvi za 1,2% godišnje i ukupnog testosterona za 0,4% godišnje. Razlog je promena u broju Lajdigovih ćelija koje luče testosteron. Muškarac počinje život sa približno 700 miliona Lajdigovih ćelija i posle 20-te godine gubi ih prosečno 6 miliona godišnje ⁴⁵.

Takodje opada nivo DHT i tiroksina, povećava se nivo globulina koji vezuje testosteron, što sve dovodi do lagane feminizacije organizma, počinje da slabi libido, opada sposobnost erekcije, što sve negativno utiče na psihološki status muškarca.

Pojedini muškarci već u tridesetoj mogu da osećaju pad testosterona, najčešće kroz promenu raspoloženja. Nedostatak testosterona ne znači potpuno odsustvo erekcije, jer ona može u nekoj formi da postoji i posle audiovizuelnih stimulacija. Hiperprolaktinemija je takođe

značajna za smanjenje testosterona. Određen psihički status je također važan za nastajanje i održanje erekcije.

Značaj procenjivanja vrednosti testosterona je nesiguran. Vrednosti totalnog testosterona prate dnevni ritam i preporučuju se merenja u ranim jutarnjim satima, iako se ovaj dnevni ritam izgubio sa starenjem i jutarnja procena možda i nije toliko važna kao inače.

S obzirom da je samo nevezan testosteron aktivan i SHBG raste sa godinama, procena ukupnog testosterona danas se smatra nepouzdanim. Preporučuje se procena biorasploživog i slobodnog testosterona. Ova preporuka je ugrađena u osnovnoj proceni bolesnika sa ED u svim aktuelnim vodičima ⁴⁶.

Razlika između slobodnog (free) i biorasploživog testosterona

Veza između albumina i testosterona nije jaka i lako se raskida, tako da biorasploživi testosteron podrazumeva ukupan iznos slobodnog testosterona plus albumin vezan testosteron, odnosno to je frakcija cirkulišućeg testosterona koja nije vezana za SHBG. To znači da biorasploživi testosteron predstavlja frakciju cirkulišućeg testosterona koja lako ulazi u ćelije i bolje odražava bioaktivnost testosterona nego što to čini prosto merenje serumskog ukupnog testosterona ⁴⁷.

Takođe, različit nivo SHBG može rezultirati netačnim merenjima biorasploživog testosterona. Smanjen nivo SHBG može se videti i u gojaznosti, hipotiroidizmu, kod upotrebe androgena i kod bubrežnog sindroma. Povećan nivo se vidi kod ciroze, hipertireoze i kod upotrebe estrogena. U tim situacijama, merenje slobodnog testosterona je korisnije ⁴⁸.

2.3.2. Alfa adrenergički receptori

Simptomi BHP rezultat su dejstva dve glavne komponente rasta prostate: statičke i dinamičke. Dinamička komponenta povezana je s povećanjem tonusa glatkih mišića uz posredovanje autonomnog nervnog sistema.

Pod uticajem impulsa noradrenergičkih simpatičkih nerava na alfa adrenergičke receptore, ćelije glatkih mišića prostate se skupljaju, potom stežu i sužavaju uretru i smanjuju protok urina. Adrenergički receptori posreduju i pri pojavi LUTS-a njihovim aktiviranjem unutar centralnog nervnog sistema i bešike ⁴⁹.

Vrste i distribucija alfa receptora

Dva različita osnovna podtipa alfa receptora (alfa-1 i alfa-2) distribuirana su po celom ljudskom telu. Prostata sadrži visok nivo alfa-1 i alfa-2 adrenergičkih receptora.

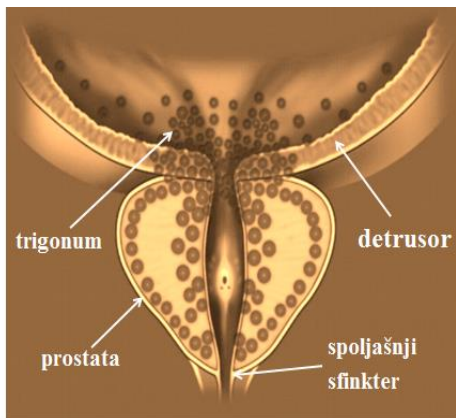
Alfa-2 receptori su locirani presinaptički i prouzrokuju smanjeno delovanje norepinefrina koji se oslobadja putem povratnog feedback mehanizma.

Alfa-1 receptori su locirani postsinaptički i značajni su za ciljano lečenje BHP. Na osnovu molekularnih karakteristika i različitih vezujućih afiniteta, identifikovano je više podtipova alfa-1 adrenoreceptora. Te podvrste su razvrstane u 3 grupe: alfa-1A, alfa-1B i alfa-1D⁵⁰.

U prostati, vratu mokraćne bešike i prostatičnoj uretri dominiraju alfa-1A adrenergični receptori, dok se u mišićnom sloju krvnih sudova nalaze alfa-1A i alfa-1B receptori.

Većina (~98%) alfa-1 adrenoreceptora je povezana sa stromalnim elementima prostate i zato imaju veći uticaj na tonus uretre (slika 5). Zato blokadom alfa-1 adrenergičkih receptora dolazi do relaksacije glatke muskulature prostate, vrata mokraćne bešike i prostatične uretre i popuštanja tonusa subvezikalne opstrukcije i poboljšanja urinarnog protoka odnosno dinamičkog aspekta mokrenja⁵¹.

Alfa-1B subtip receptora nalazi se u glatkoj muskulaturi arterija i vena, uključujući mikrovaskulaturu unutar prostatične žlezde. Blokada ovih receptora u kardiovaskularnom sistemu pruzrokuje vrtoglavicu i hipotenziju smanjenjem ukupne periferne otpornosti preko venske i arterijske dilatacije.



Slika 5. Raspored alfa receptora urotrakta

Hipotenzija je ozbiljna nuspojava zato što mnogi pacijenti sa BHP imaju i prateće komorbiditete, kao što su bolesti koronarnih arterija⁵².

Alfa-1D subtip adrenoreceptora uglavnom se nalazi u telu bešike i u kičmenoj moždini gde verovatno ima ulogu u simpatičkoj modulaciji parasimpatičke aktivnosti.

2.4. Uticaj BHP na funkciju donjeg urinarnog trakta

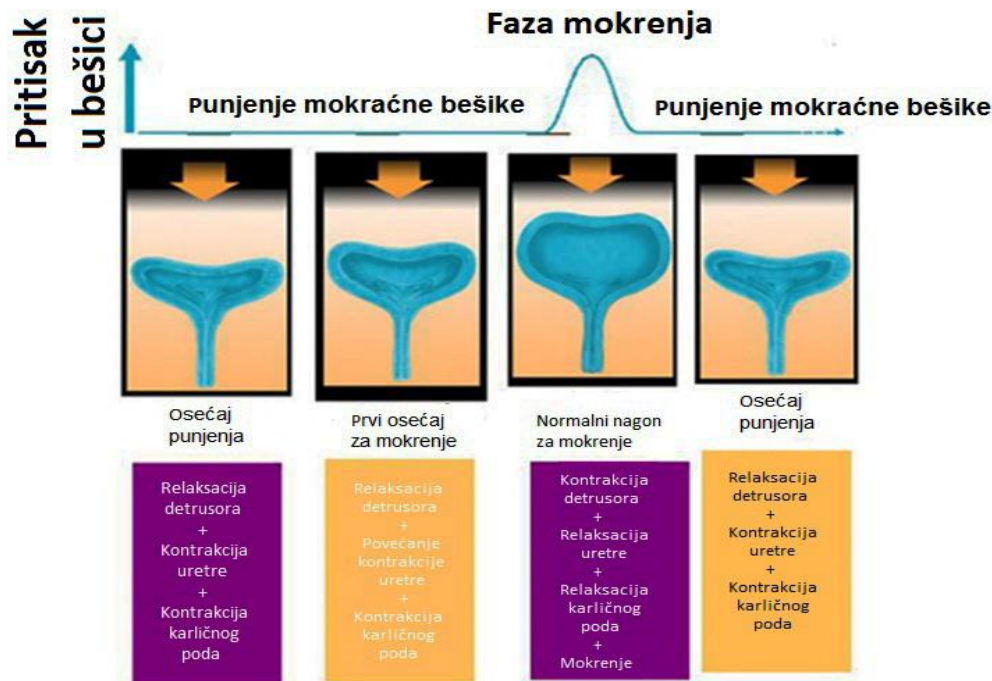
Donji urinarni trakt čine: mokraćna bešika, sfinkteri (poprečno-prugasti i glatko-mišićni), mišići, fascije i ligamenti karličnog poda i uretra.

Spoljašnji sfinkter (poprečno-prugasti ili voljni) je potkovičasti snop poprečno prugaste muskulature oko uretre koji sprečava nevoljno gubljenje ili oticanje mokraće iz bešike.

Unutrašnji sfinkter (glatko-mišićni, nevoljni) je smešten na vratu mokraćne beške, uloga mu je u zatvaranju uretre i vrata beške tokom faze punjenja.

Funkcija struktura karličnog poda (mišići, fascije i ligamenti) je u podršci i održavanju karličnih organa u pravilnom položaju.

Sam protok urina predstavlja rezultantu aktivnosti mišića mokraćne beške u savladavanju izlaznog otpora koji čine: vrat mokraćne beške, prostata, voljni sfinkter i uretra.



Slika 6. Ciklus mokrenja

Normalne vrednosti protoka urina su:

- oko 15 ml/sec za prosečan,
- 25 ml/sec za maksimalan protok,
- dok su vrednosti ispod 10 ml/sec siguran dokaz opstrukcije.

Vrednosti zavise od kontraktilnosti detruzora, abdominalnog napinjanja i od izlaznog otpora⁴. Sam izlazni otpor zavisi od:

1. funkcionalnih faktora:

- hiperaktivnosti glatko-mišićnog sfinktera,
- hiperaktivnosti poprečno-prugastog sfinktera (prouzrokovana neuropatijama, iritativnim i hemijskim agensima, infekcijama, hormonalnim uticajima i najčešće psihološkim razlozima).

2. mehaničkih faktora: kod muškaraca to su obolenja prostate i uretre.

U normalnom stanju mikcija se odvija u tri faze (slika 6):

1. Faza punjenja urinom - baza mokraćne bešike je u horizontalnom stanju;
2. Premikciona faza - sa uspravljenom bazom mokraćne bešike i formiranjem vratnog levka;
3. Faza mikcije - sa relaksacijom sfinktera uretre i kontrakcijom detrusora.

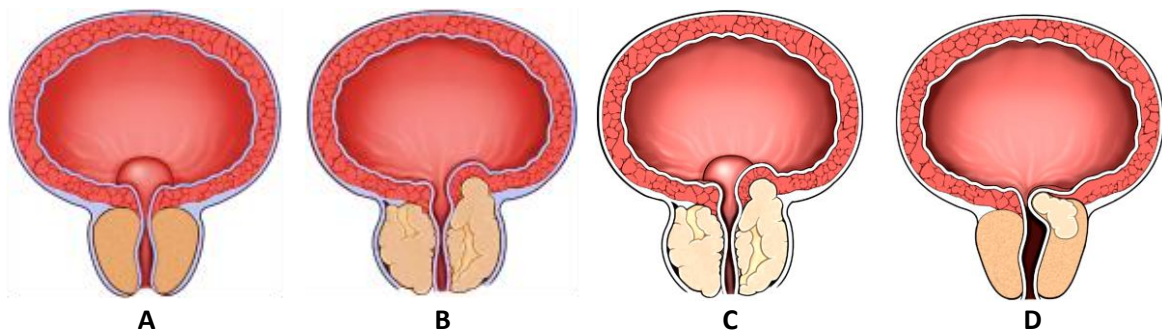
Simptomi poremećaja funkcije donjeg urinarnog trakta su: inkontinencija, učestalo mokrenje (dnevno ili noćno), otežano mokrenje, tanak mlaz, nepotpuno pražnjenje mokraćne bešike, kompletna retencija urina, bolno mokrenje.

2.4.1. Patofiziologija i tipovi opstrukcije zbog BHP

Uvećanje prostate dovodi do dva tipa opstrukcije: dinamičke i statičke (mehaničke).

Dinamička opstrukcija nastaje zato jer uvećana prostata podiže bazu bešike što ometa stvaranje levka vrata bešike i dovodi do slabijeg otvaranja vrata u trenutku mikcije. Zategnuta mišićna vlakna gube mogućnost efikasne kontrakcije zbog čega nastaju dinamičke smetnje.

Statička (mehanička) opstrukcija udružena je sa dinamičkom. Uslovljena je deformacijom zadnje uretre koju pritiska uvećana prostata. Sva zapaljenska stanja u prostati i uretri, kao i kongestija karlice i prostate utiču na mehaničke, a indirektno i na dinamičke poremećaje. Stepenn mehaničke opstrukcije nije u direktnoj korelaciji sa veličinom prostate, već je bitan odnos prostate sa vratom bešike i zadnjom uretrom.



Slika 7. Hiperplastično prostatično tkivo formiranjem lobusa opstruira prostatičnu uretru
A - Izolovano uvećanje srednjeg lobusa; B - Izolovano uvećanje lateralnog lobusa; C - Uvećanje srednjeg i lateralnog lobusa; D - Hiperplazija zadnje komisure (Roehrborn CG, 2008).

Velike prostate, koje rastu prema rektumu, uzrokujuće male smetnje, za razliku od manjih prostata sa endouretralnim i endovezikalnim rastom (slika 7). Mehanička komponenta zavisi i od histološke građe (konzistencije) prostate. Kada dominira vezivno i mišićno tkivo, prostata je čvrsta, obično manja, ali su smetnje veće u odnosu na prostatu u kojoj dominiraju žlezdani elementi ⁶.

Kliničke posledice makroskopske BHP rezultat su opstrukcije i bešične disfunkcije kao posledice opstrukcije. Opstruktivni efekti BHP su prouzrokovani zbog uvećanja prostate i zbog hiperplazije glatkih mišića prostate.

Ukupna veličina uvećane prostate ne korelira direktno sa stepenom opstrukcije ili sa izraženošću simptoma. Kod pojedinaca, to jeste u korelaciji. Kod jednog čoveka velika prostata može i da ne izaziva simptome, dok kod drugog može prouzrokovati ozbiljne simptome. Međutim, kod istog čoveka, smanjenje veličine prostate obično rezultira u smanjenju simptoma - iako to može biti posledica i drugih razloga.

Klinički značaj ovoga je da digito-rektalni pregled, koji ocenjuje kvalitet periferne zone i ukupnu veličinu žlezde, ne predviđa dovoljno ozbiljnost simptoma, dok obim tranzicione zone korelira bolje sa ozbiljnošću simptoma⁵³. Precizniji načini merenja su korišćenje transrektalnog ultrazvuka (TRUS) i magnetne rezonance (MRI), koji procenjuju veličinu tranzicione zone, mada je njihovo korišćenje u kliničkoj praksi ograničeno.

Osim mase tkiva, intaktna kapsula prostate je neophodna za razvoj opstruktivnih simptoma BHP. Samo dve vrste su poznate da razvijaju mikro i makroskopsku BHP - psi i čovek. Psi, međutim, ne razvijaju kliničku BHP a razlog za to je što psi nemaju kapsulu prostate, koja je inače prisutna kod ljudske prostate⁵⁴.

Hiperplazija glatkih mišića takođe igra veliku ulogu u opstrukciji zbog BHP. Alfa - adrenergički antagonisti, tj. alfa-blokatori, poznati su po smanjenju opstruktivnih simptoma zbog BHP, zbog svog učinka na glatke mišiće prostate, kao i vrata mokraćne bešike.

Pored toga, stimulacija kroz alfa-adrenergičke receptore menja ekspresiju kontraktilnih proteina u glatkim mišićima prostate⁵⁵. To može biti razlog za dugotrajno poboljšanje LUTS nakon prekida davanja alfa-blokatora.

Dugotrajna subvezikalna opstrukcija izaziva dodatne promene u detruzornom mišiću koji čine značajan deo simptoma i posledica zbog BHP. Zid bešike postaje zadebljan, trabekuliran i osetljiv što dovodi do hipertrofije i povećanja njegove kontraktilne snage. Ova povećana osetljivost (hiperaktivni detruzor), čak i uz male količine urina u bešici, doprinosi učestalijem mokrenju i LUTS-u. Bešika postepeno slabi i gubi sposobnost da se potpuno isprazni, što dovodi do povećanja volumena rezidualnog urina i hronične ili akutne urinarne retencije⁴.

U bešici, opstrukcija dovodi do hipertrofije glatko-mišićnih ćelija. Biopsija trabekulizirane bešike pokazuje prisustvo glatkih mišićnih vlakana sa povećanjem kolagena koji ograničavaju rastegljivost, što dovodi do povećanja bešičnog pritiska prilikom punjenja.

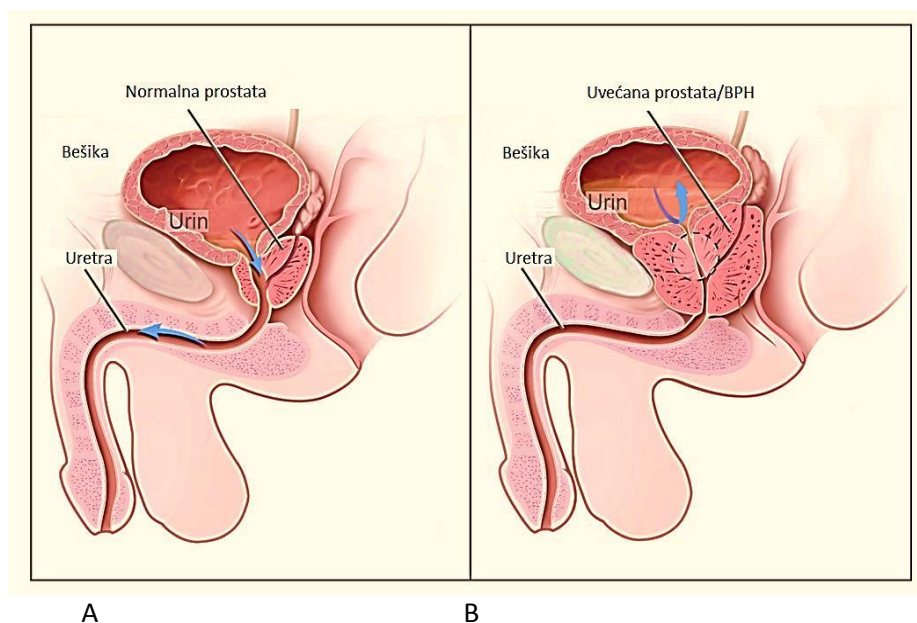
Prisustvo kolagena smanjuje prostor između glatkih mišićnih ćelija, što dovodi do smanjenja pražnjenja i razvoja rezidualnog urina.

Značajno je i da detruzorna hipertrofija zbog subvezikalne opstrukcije ne dovodi do povećanje glatkih mišića izolovano.

Osim hipertrofije glatko mišićnih ćelija detruzora na povećanje opterećenja, javljaju se i intraćelijske promene u funkciji mitohondrija, ekspresiji kontraktilnih proteina i mehanizmu ćelijske signalizacije⁵¹. Sve ovo doprinosi pogoršanju detruzorne kontraktilnosti u BHP.

2.5. Uticaj BHP na simptome donjeg urinarnog trakta

Simptomi manifestne BHP su karakteristični. Opisuju se kao simptomi donjeg urinarnog trakta, za koje je ranije korišćen termin sindrom prostatizma. Podrazumevaju sve subjektivne i objektivne smetnje u toku mokrenja, uzrokovane promenama na vratu mokraćne bešike i u prostati.



Slika 8. A. Normalna prostata i normalan protok urina.
B. Uvećana prostata vrši opstrukciju protoka urina.

Međutim, klinički sindrom simptoma donjeg urinarnog trakta može biti izazvan i drugim oboljenjima prostate. Simptomi se obično javljaju krajem pete i početkom šeste decenije života i kod najvećeg broja pacijenata pokazuju progresiju¹⁰.

Manji procenat pacijenata ima opstrukciju bez simptoma – ranije nazvan tihi prostatizam. Bolesnici različito doživljavaju smetnje pri mokrenju, neki izrazite smetnje doživljavaju kao

normalno stanje za svoje godine, dok drugi reaguju i na minimalne promene vezane za mokrenje.

Simptomi donjeg urotrakta prouzrokovanih BHP dele se na:

- 1. Opstruktivne simptome** - posledica su mehaničkih ili dinamičkih smetnji na vratu mokraćne bešike ili u prostatičnoj uretri. Manifestuju se čekanjem na početak mlaza, slabim urinarnim mlazom, prekidom mokrenja, mokrenjem u kapima, kapanjem na kraju mokrenja i utiskom neispražnjenosti mokraćne bešike (slika 8).
- 2. Iritativne simptome** - uslovljeni su nestabilnošću detrusora i manifestuju se polakiurijom, nokturijom, inkontinencijom i imperativnim (urgentnim) mikcijama⁵⁶.

Nije dovoljno poznato koji aspekt ovih simptoma je bliže povezan sa erektilnom, odnosno uopšte seksualnom funkcijom. Kada bi se simptomi usmereni ka poboljšanju seksualne funkcije tačnije identifikovali uspešniji bi tretman bio i u toj oblasti⁵⁷.

2.6. Uticaj BHP na seksualni život

Važan negativan aspekt i posledica simptoma BHP je i negativan uticaj na seksualni život. Produžavanjem životnog veka povećava se broj ljudi sa povezanim problemima simptoma donjeg urotrakta i seksualne funkcije.

Uprkos mišljenju da kod starijih muškaraca seksualna funkcija opada, većina njih ostaje seksualno aktivna i želi da sačuva tu aktivnost u koliko god je mogućem obimu⁵⁸. Nivo tog funkcionisanja značajno utiče i formira kvalitet života.

Normalna seksualna funkcija

Normalni seksualni akt je fazni proces koga sačinjava jedan sukcesivni redosled dešavanja koji obuhvata: libido, erekciju, orgazam sa emisijom i ejakulacijom i rezoluciju (detumescenciju)⁵⁹.

Libido – podrazumeva seksualnu motivaciju ili želju i predstavlja biološku potrebu za seksualnom aktivnošću. Varira po intenzitetu medju pojedincima.

Erekcija – predstavlja efektivno vazokongestivno uzbuđenje kao odgovor na raznovrsne stimulse: psihogene, vizuelne, auditivne, olfaktorne, gustativne, taktilne, genitalne, koji posledično proizvode penilnu tumescenciju i rigiditet dovoljan za vaginalnu penetraciju.

Orgazam – podrazumeva osećaj udružen sa emisijom i ejakulacijom. Emisija je izazvana kontrakcijom prostate, vezikula i uretre dovodeći do osećaja nadolazeće ejakulacije, tj. izbacivanja semene tečnosti u zadnju uretru. Dalja generalizovana mišićna tenzija i perinealne kontrakcije dovode do ekspulzije semene tečnosti iz spoljašnjeg meatusa uretre.

Rezolucija (detumescencija) - proces koja vraća penis u flacidno stanje i obezbeđuje osećaj zadovoljstva i mišićne relaksacije.

Fiziologija erekcije

Erekcija predstavlja složen psihofizički proces, koji uključuje psihološku, nervnu, hormonsku i vaskularnu komponentu. To je vaskularni događaj 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 labavost⁶⁰.

Penis se sastoji od tri erektilna tkiva, dva kavernoza i jednog spongioznog, spolja obmotani fascijalnom strukturom tunicom albugineom. Kavernoza tkiva omogućavaju kontrolu rigiditeta i opuštenosti penisa, dok spongiozno reguliše dijametar uretre u erekciji i ejakulaciji. Tipovi erekcije su:

- psihogena (posledica vizuelnih, olfaktivnih i drugih stimulusa),
- refleksogena (nakon taktilne stimulacije penisa),
- noćne erekcije (u toku REM faze spavanja).

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 sinusoide⁶¹.

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. Kada počinje da dominira uticaj parasimpatičke inervacije, tonus glatkih mišića koji oblaže sinusoide se smanjuje, povećava se arterijski dotok i krv počinje da ulazi u sinusoide, sve dok se ne postigne maksimalni kapacitet, postizući pritisak u venskim sinusima blizu sistolnom krvnom pritisku.

Kada nakon ejakulacije i prestanka erogene stimulacije počinje da dominira simpatička inervacija, kontrahuju se venski sinusi 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 pleksus⁶².

Penilna erekcija je fazni proces sa određenim redosledom:

- Flacidna faza - kada je arterijski i venski protok minimalan;
- Latentna faza (punjenje) - povećan protok kroz unutrašnju pudendalnu arteriju;
- Faza tumescencije - povećanje intrakavernoznog pritiska dovodi do potpune erekcije, pritisak raste do dijastolnog pritiska i do novog dotoka krvi dolazi samo u sistoli;
- Faza pune erekcije - intrakavernozni pritisak je dostigao 90% sistolnog pritiska;
- Faza rigidne erekcije (skeletalna faza) - kontrahuje se išiokavernozni mišić, sa skokom pritiska u intrakavernoznim telima iznad sistolnog, 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.

Specifičnosti anatomije i vaskularnog sistema penisa su u tome da intrasinusni pritisak dilatira kavernozna 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. Glans penisa također doživljava erekciju ali ne i rigiditet kao kavernozna tela, jer nema venookluzivni mehanizam, deluje kao arteriovenski šant koji omogućava da se erekcija održi u penisu bez ireverzibilnih strukturnih promena⁶³.

Glavni posrednik u erekciji penisa je azot-monoksid (NO) koji deluje:

- kao neurotransmiter koji se oslobađa na krajevima nonadrenergičkih, nonholinergičkih nervnih vlakana penisa, dovodeći do relaksacije glatkih mišića u kavernoznim telima,
- 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 erekcije. Ovom procesu se suprotstavlja enzim fosfodiesteraza, koji razgrađuje cGMP, što dovodi do opuštanja penisa⁶⁴.

Fiziologija ejakulacije

Ejakulacija je spinalni refleks koji se zasniva na koordinaciji simpatičke i parasimpatičke inervacije. Počinje senzornim nadražajem na penisu, putuje dorzalnim nervom do kičmene moždine, do ejakulatornog refleksnog centra, koji je sačinjen od više interneurona koji ostvaruju vezu sa spinotalamičkim traktom, Onufovim nukleusom i presinaptičkim vlaknima simpatikusa.

Po dolasku senzorne stimulacije do CNS (talamusa), važne su tri grupe jedara koja imaju ekscitatornu ulogu:

- medijalna preoptička regija (MPOA),
- *nucleus paraventricularis*(NPV) i
- *nucleus paragigantocentralis* (NPGC)⁶⁵.

Normalni put ejakulacije je anterogradni i sastoji se iz:

- emisione faze – posledica je simpatičkih spinalnih refleksa iniciranih genitalnim ili cerebralnim erotskim nadražajem. Ta simpatička stimulacija hipogastričnim nervom na kraju nervnih završetaka oslobadja epinefrin, koji dovodi do kontrakcija duktusa deferensa i potiskivanja semene tečnosti iz njegovog distalnog u ampularni deo, koji postaje dilatiran zbog zatvorenog vrata mokraćne bešike i spoljašnjeg sfinktera i refleksno izbacuje semenu tečnost u zadnju uretru.

- ekspulzione faze (ejekcija) - voljna kontrola ejakulacije se gubi, vrat mokraćne bešike ostaje zatvoren, dolazi do ritmičkih kontrakcija bulbokavernoznog, bulbospongioznog i ostalih mišića karličnog dna i relaksacije rabdosfinktera uretre, čime se omogućava evakuacija semene tečnosti iz uretre u spoljašnju sredinu⁶².

Kontrakcije se ponavljaju na pola sekunde, ima ih 10-15 i praćene su orgazmom, osećajem intenzivnog zadovoljstva, koji nastaje kao posledica cerebralne obrade senzornih nadražaja iz oblasti zadnje uretre i verumontanuma i kontrakcija akcesornih polnih organa.

Neposredno pre orgazma pritisak u uretri proksimalno od verumontanuma je najveći, pa je zato put semene tečnosti ka mestu nižeg pritiska tj. prema spoljašnjem orificijumu uretre. Korišćenje alfa blokatora smanjuje pritisak proksimalno od verumontanuma pa zato dolazi do retrogradne ejakulacije⁵¹.

Ejakulatorni volumen semene tečnosti iznosi prosečno 1,5-5ml. Od toga 50-70% potiče iz semenih kesica, 15-30% iz prostate, dok ostatak potiče iz testisa, ampule vas deferensa, periuretralnih i Kuperovih kanala⁶⁶.

2.6.1. Seksualna disfunkcija i kliničke forme

Seksualna disfunkcija (SD) podrazumeva nemogućnost postizanja zadovoljavajuće seksualne veze u bilo kojoj od njenih faza.

Kliničke forme SD su:

- Eretilna disfunkcija (ED)
- Poremećaji emisije i ejakulacije
- Poremećaji orgazma
- Poremećaji seksualne želje

Poremećaji seksualnog odgovora mogu da obuhvataju jednu ili više faza ciklusa.

Po obimu mogu biti kompletni ili inkompletni (ograničeni na određene situacije ili partnere).

U odnosu na period trajanja, mogu biti: privremeni ili trajni.

U odnosu na početak javljanja, SD može biti:

- primarna (postoji celog života) i
- sekundarna (razvija se u toku života, nakon prethodne normalne funkcije).

Smatra se da period od 3 meseca trajanja poremećaja predstavlja dovoljan period za početak kliničkog ispitivanja ⁶⁷.

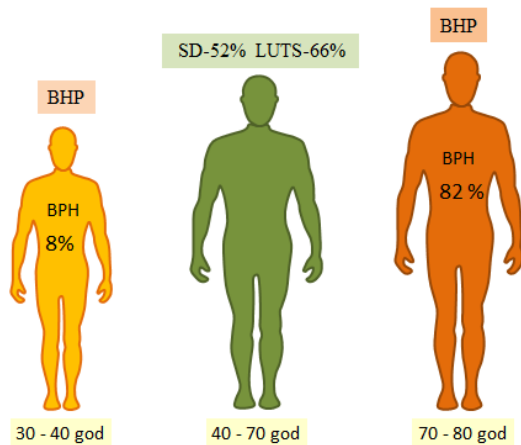
2.6.2. Epidemiologija seksualne disfunkcije

Populacija starijih osoba u razvijenim i srednje razvijenim zemljama se značajno povećava. Prosečna dužina života, za poslednjih 100 godina se duplirala. Početkom XIX veka u Nemačkoj i SAD prosečan život muškaraca je bio 44 godine, krajem istog veka je dostigao 74 do 76 godina.

To je dovelo do toga da i aktuelni epidemiološki podaci pokazuju rastući trend incidence i prevalencije ED. Prisustvo same ED raste od 6,5% kod muškaraca između 20-39 godine starosti do 77,5% u osmoj deceniji života ⁶⁸.

Multinational Survey of the Ageing Male (MSAM-7), jedna od najvećih studija starijih muškaraca, ispitivala je povezanost između godina starosti, LUTS-a, komorbidnih stanja i SD na više od 12.000 muškaraca u USA i Evropi. Ukupna prevalenca za LUTS-a je bila 90%, za ED - 49 % i za EjD - 46%. Zajednička prevalenca za ED i EjD je signifikantno zavisila od godina starosti i korelirala je visoko sa izraženošću LUTS-a. Sličan izveštaj je i za seksualnu želju. Ova povezanost je bila nezavisna od drugih komorbiditeta. LUTS je bila jači prediktor za seksualnu disfunkciju nego dijabet, srčana obolenja ili hipertenzija. Ova studija pokazuje

da su stariji ljudi i dalje seksualno aktivni, njih 83% u dobi od 50-80 g. Pri tome u 6-oj deceniji 92% je seksualno aktivno; u 7-oj 83%; i u 8-oj 65% ⁶⁹.



Slika 9. Zastupljenost BHP i SD (MMAS, 2000)

European Male Ageing Study (EMAS), studija na 3369 muškaraca starosti 40–79 godina takodje pokazuje da je SD stanje povezano sa godinama, sa izveštajem da je umerena do izražena ED zastupljena sa 6% u 4-oj deceniji do 64% u dobi preko 70 g. ⁷¹.

Cologne Male Survey studija na 4489 starijih muškaraca sa upitnicima za ED i simptome mokrenja (IPSS), pokazuje da je ukupna prevalenca za ED - 19,2% i za LUTS - 31,2%. Dok je prevalenca LUTS kod muškaraca sa ED 72,2% u poredjenju sa 37,7% kod muškaraca sa normalnom erektilnom funkcijom ⁶⁸.

Massachusetts Male Aging Study (MMAS), studija na 1290 muškaraca, starosti 40-70 g, ispitivala je prevalencu i efekat starenja na ED. Rezultat je da 52% ima simptome ED, sa prevalencom koja raste uporedo sa godinama starosti, tako da 40% starosti 40 g. i 67% starosti 75 g. ima simptome ED. Preko 70% muškaraca starijih od 65 g. je seksualno aktivno, ali čak 40% nije zadovoljno kvalitetom svog seksualnog života. Incidenca ED u ovoj studiji je 25,9/1000 muškaraca. Pri tome broj novih slučajeva godišnje na 1000 muškaraca raste sa svakom decenijom starenja: 12,4 za 5-tu deceniju, 29,8 za 6-tu i 46,4 za 7 deceniju ⁷⁰.

National Health and Social Life Survey – studija na ispitanicima oba pola, starosti 18-59 g. pokazuje prosečnu incidencu ED od 5%. Prevalenca je 7% za uzrast 18-29 g; 9% za 30-39 g.; 11% za 40-49 g., 18% za 50-59 g. Zaključak je, da se veoma malo muškaraca sa simptomima ED obraća lekaru, zbog uverenja da će se problem ED rešiti sam i da je ED normalna posledica starenja. Studija pokazuje da 19% opšte populacije muškaraca ima simptome ED ⁷³.

Demografske promene, u smislu povećanog broja starijeg stanovništva, dovode do povećanog broja kandidata sa faktorima rizika za SD.

Sva epidemiološka istraživanja ističu da je prevalenca SD u direktnoj korelaciji sa starenjem. Izvestan stepen SD ima 52% muškaraca starosti između 40 i 70 godine, od toga dve trećine ima određen stepen tegoba sa mokrenjem (slika 9) ⁷⁰.

Prevalenca ED pokazuje varijacije u odnosu na geografsku i etničku pripadnost: 11% u Španiji, 12% u Francuskoj, 21% u Italiji, 26% u Finskoj i 35% u USA ⁷⁴. Smatra se da se opšta stopa prevalencije ED u svetu kreće od 2% za mladjie od 40 g i da raste do 86 % za starije od 80 g.

U uslovima ubrzanog starenja svetske populacije i rastuće prevalencije ED kod muškaraca preko 50 g, očekuje se da će 2025. godine 322 miliona muškaraca imati taj problem ⁷⁵.

2.6.3. Etiologija i faktori rizika seksualne disfunkcije

Postoji više grupa potencijalnih uzroka seksualne disfunkcije:

1. Kardiovaskularni uzroci - hipertenzija, dislipidemija, koronarna bolest, periferna okluzivna bolest. U osnovi veze ED i obolenja KVS postoji endotelna disfunkcija koja smanjuje stepen glatkomišićne relaksacije remeteći sintezu ili oslobađanje NO.

2. Simptomi donjeg urinarnog trakta (LUTS) - zbog BHP i ostalih obolenja donjeg urinarnog trakta. Postoji snažna veza između starosne dobi, ED i stepena izraženosti LUTS. 77% pacijenata sa ED ima i LUTS ⁷⁶. Uporedo sa starenjem dolazi do porasta prevalencije ED i smanjenja učestalosti seksualnih aktivnosti, opadanja kvaliteta erekcije i ejakulata ⁷⁷.

3. Psihogeni - zbog neadekvatnih uslova života i narušenog zdravstvenog stanja, zatim pasivni način života, pušenje, alkoholizam, korišćenje opojnih droga, gojaznost, nesаница, starost ⁷⁸.

4. Endokrinološki uzroci - diabetes mellitus (u MMAS studiji ED je tri puta češća kod muškaraca sa dijabetom zbog oslabljenog protoka kroz kavernoze arterije i ugrožene glatkomišićne relaksacije), hipogonadizam, hipoprolaktinemija, poremaćaji štitne žlezde ⁷⁹.

5. Jatrogeni uzroci:

- medikamentni - u odnosu na ukupan broj pacijenata sa ED, 25% je izazvano lekovima: antihipertenzivi, antidepresivi, neuroleptici, antiaritmiци, anabolički steroidi, antikonvulzivi, diuretici, antiandrogeni, endokrinološki preparati, antiholinergici ⁸⁰.

- postoperativni - dovode do poremećaja inervacije, vaskularizacije i hormonskog statusa.

- postiradijacioni - 20% - 75% pacijenata nakon zračne terapije razvije ED.

6. Trauma - povrede penisa, perineuma, karlice, uretre i kičmenog stuba dovode do neuroloških i vaskularnih lezija; bavljenje biciklizmom (tri puta povećava rizik za ED, zbog kompresije i smanjenog protoka kroz penilne arterije) ⁸¹.

7. Kavernozi - kavernoza venookluzivna disfunkcija, kavernoza miopatija, kavernoza fibroza, Pejronijeva bolest.

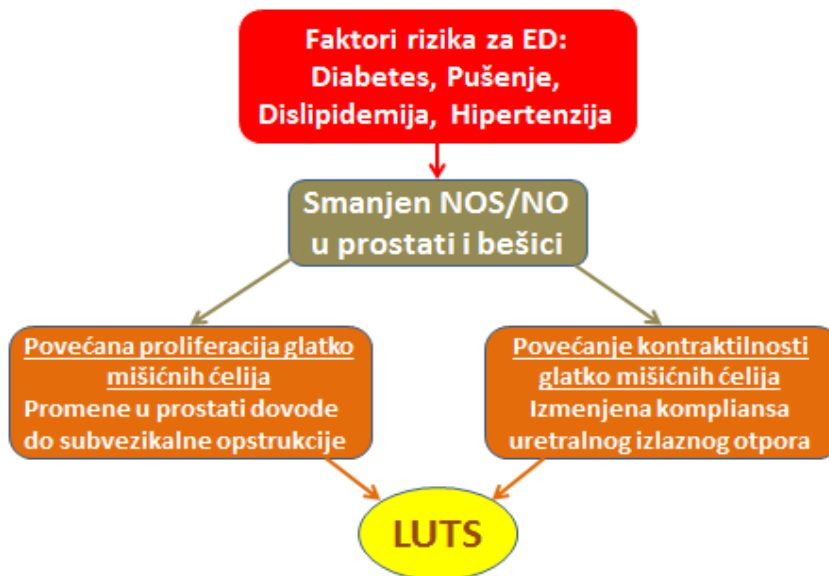
8. Ostali uzroci - hepatična insuficijencija, bubrežna insuficijencija, respiratorni poremećaji, neurološki poremećaji (multipla skleroza, Parkinsonova bolest, šlog), *sleep apnea*.

2.6.4. Patofiziologija seksualne disfunkcije prouzrokovane BHP

Patofiziološki mehanizmi nastanka SD kao posledice LUTS-a zbog BHP objašnjavaju svoju međusobnu vezu kao rezultat smanjenja relaksacije glatkih mišićnih vlakana donjeg urinarnog trakta i erektilnih tkiva. Sva objašnjenja su biološki prihvatljiva ali ni za jednu nije dokazan direktan uzrok. Predložene su četiri teorije koje se uglavnom zasnivaju na dokazima laboratorijskih studija:

1. Teorija karlične redukcije azot-monoksida/cikličnog guanozin-monofosfata (NO/cGMP)

NO je glavni posrednik za penilnu erekciju i nastaje pod dejstvom enzima azot-monoksid sintetaze (NOS). U glatkim mišićima krvnih sudova NO stvara ciklični guanozin-monofosfat (cGMP) koji izaziva relaksaciju i vazodilataciju, odnosno ispunjavanje penisa krvlju i erekciju.



Šema 3. Teorija karlične redukcije NOS/NO

Teorija NO/cGMP smatra da je proizvodnja NOS i NO u karlici (uključujući penis, prostatu i mokraćnu bešiku) smanjena u prisustvu raznih sistemskih faktora koji su faktori rizika i za ED (dijabetes, pušenje, dislipidemija i hipertenzija), što posledično dovodi do smanjenja proizvodnje cGMP (šema 3) ⁸².

NOS se nalazi u normalnoj prostati u dve izoforme: endotelna NOS i neuronska NOS. Ekspresija NOS, a time i proizvodnja NO, u prostati je smanjena u tranzicionoj zoni prostate kod BHP, u poređenju sa normalnim tkivom prostate. Pretpostavlja se da smanjenje ekspresije izoformi NOS rezultira povećanjem tonusa i kontraktilne snage glatkih mišićnih ćelija vrata mokraćne bešike, prostatične uretre i tkiva penisa.

Ta redukcija NOS i NO sa druge strane dovodi do proliferacije ćelija glatkih mišića prostate i povećanja izlaznog uretralnog otpora što sve rezultira povećanjem subvezikalne opstrukcije. Sve zajedno dovodi do pogoršanja LUTS-a i pogoduje razvoju ED ⁸³.

2. Teorija uloge Rho kinaze i aktivnosti Endotelina-1

Delovanje Rho-kinaze reguliše senzitivnost kalcijuma (a time i kontrakcije) glatkih mišića, dok je Endotelin-1 (ET-1) snažan vazokonstriktor koji utiče na Rho-kinazu i važan je faktor u povećanju glatke mišićne aktivnosti u LUTS i ED.

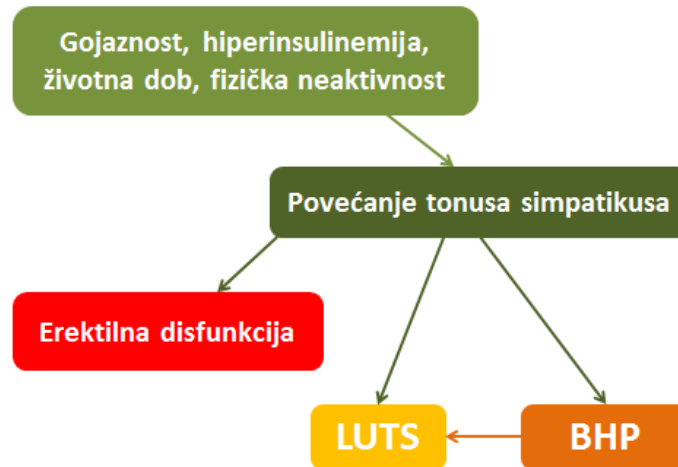
Uloga Rho-kinaze i ET-1 u razvoju BHP/LUTS i ED podrazumeva povećanje nivoa Rho-kinaze, time i kalcijumske osetljivosti glatkih mišića. Promene na nivou interakcija miozinskih filamenata dovode do hiperkontraktilnosti glatkih mišića. Kontrakcije glatkih mišića su stimulisane inhibicijom miozin-fosfataze enzimom Rho-kinazom, obezbeđujući kalcijum-nezavisni mehanizam za kontrakcije glatkih mišića. Zato nenormalna ekspresija Rho-kinaze može doprineti smanjenju relaksacije glatkih mišića, promeni bešične kompliance i posledičnoj pojavi LUTS-a ⁸⁴.

3. Teorija hiperaktivnosti autonomnog nervnog sistema i metabolički sindrom

LUTS zbog BHP može biti deo metaboličkog sindroma, stanja koje uključuje iste faktore rizika kao i za ED (npr. gojaznost, hiperinsulinemiju, životna dob, dislipidemija, hipertenzija, fizička neaktivnost) ⁸⁵. Moguća veza između LUTS/BPH i metaboličkog sindroma je hiperaktivnost autonomnog nervnog sistema ⁸⁶. Promene nivoa ekspresije adrenergičkih receptora i povećanje tonusa simpatikusa delovanjem faktora rizika dovode do BHP, LUTS-a i pojačanja vazokonstrukcije koja prozrokuje ED (šema 4).

Penilna erekcija i flacidnost zavise od ravnoteže između kontrakcije i relaksacije glatkih mišića kavernoznih tela. U različitim oblicima ED, taj balans favorizuje kontrakcije glatkih mišića a ne relaksaciju. Noradrenalin je uključen u kontrakcije glatkih mišića penisa aktiviranjem α 1-adrenergičkih receptora u vaskulaturi penisa i glatkih mišića kavernoznih tela, sa androgenom regulacijom odgovora tih receptora.

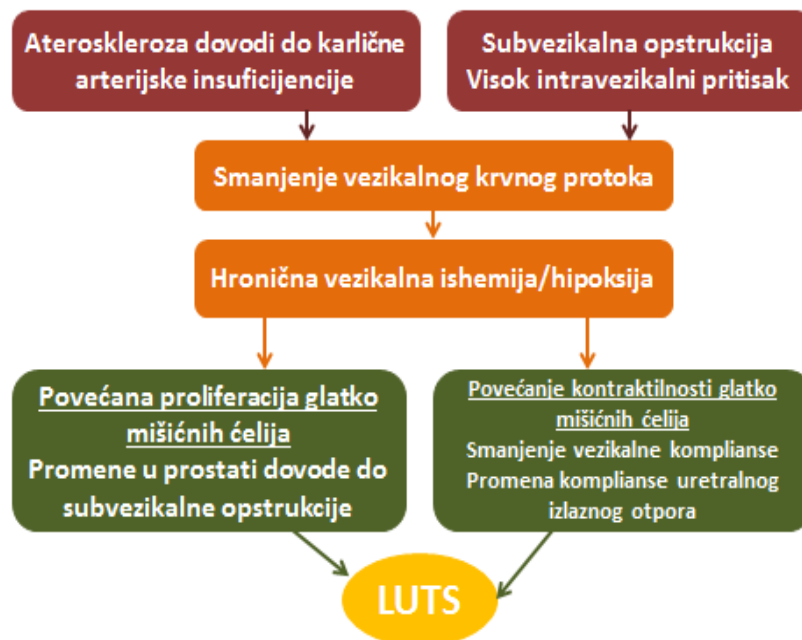
Povećana ekspresija α 1-adrenergičkih receptora kod bolesnika sa LUTS/BHP, rezultira povećanjem tonusa glatkih mišića u prostatičnoj kapsuli i vratu mokraćne bešike ⁸⁷.



Šema 4. Teorija o hiperaktivnosti autonomnog nervnog sistema

4. Teorija ateroskleroze karličnih organa

Faktori rizika za vaskularna obolenja karličnih organa su takođe faktori rizika za ED (hipertenzija, pušenje, dijabetes i hiperholesterolemija).



Šema 5. Teorija ateroskleroze - karlične ishemije

Ovi faktori rizika doprinose LUTS-u smanjenjem protoka arterijske krvi u karlici, što dovodi do slabljenja glatkih mišića mokraćne bešike i gubitka bešične kompliance, dolazi do fibroze prostate i povećanja uretralnog otpora⁸⁸.

Sličan proces se javlja u penisu dovodeći do slabljenja glatkih mišića penisa sa posledičnom ED. Karlična ateroskleroza može takođe izazvati hiperaktivnost autonomnog nervnog sistema, smanjiti ekspresiju NOS i pojačati aktivnost Rho-kinaze (šema 5).

2.6.5. Eretilna disfunkcija

Najveći deo promena u okviru seksualne disfunkcije pripada erektilnoj disfunkciji (ED), pod kojom se podrazumeva nemogućnost da se razvije ili održi erekcija dovoljna za penetracioni seksualni odnos.

Utiče na fizičko i psihosocijalno zdravlje i ima veliki uticaj na kvalitet života muškarca, partnerke kao i cele porodice ⁸⁹.

Internacionalno udruženje za istraživanje impotencije (*International Society of Impotence Research -ISIR*), deli ED na 3 osnovna tipa: psihogenu, organsku i mešovitu, dok Evropska urološka asocijacija (EAU) razlikuje sledeće forme ED:

1. Psihogeni - uzrok su razna psihološka stanja (depresija, anksioznost, šizofrenija),
2. Vaskulogeni - za samu penilnu erekciju važna su 2 vaskularna faktora: dovoljan priliv arterijske krvi u kavernoza arterije i kompetentan veno-okluzivni mehanizam, pa se razlikuju 2 vrste vaskulogene ED: arterijska i venska ⁹⁰.
 - arterijska - javlja se kao posledica hipoperfuzije penisa u okviru generalizovane ili lokalizovane ateroskleroze. Smanjen arterijski priliv u kavernoza arterije uz povećan odliv venske krvi dovodi do smanjena rigiditeta ili potpunog odsustva erekcije.
 - venska - retko se javlja izolovano već u sklopu arterijske zbog smanjenog priliva arterijske krvi i ishemije. Venska drenaža kavernoza tela je povećana zbog kongenitalnog povećanja venskog kalibra, degenerativnih promena tunike albugineje, nemogućnosti adekvatne kavernoza glatkomišićne relaksacije, neadekvatnog oslobađanja neurotransmitera i vaskularne komunikacije kavernoza tela, spongioznog tela i glansa.
3. Hormonska - hipogonadizam, hiperprolaktinemija (prolaktin smanjuje sekreciju GnRh, što smanjuje LH, FSH i testosteron), hipotireoidizam, hipertireoidizam, dijabetes.
4. Neurogeni - uzroci mogu biti centralni i periferni ⁹¹.
5. Anatomska (organska) - penilni uzroci (kongenitalne anomalije, obolenja penisa).
6. Medikamentna

Ostali sistemski faktori kao uzročnici ED:

- Starenje - sa promenama koje u celini umanjuju i slabe sve elemente seksualne funkcije. Smanjuje se količina ukupnog i slobodnog testosterona, dolazi do aterosklerotičnih promena

na krvnim sudovima, denervacije kavernoznih tela i smanjuje se nivo neurotransmitera. U samom kavernoynom telu nastaju fibrozne promene koje smanjuju elasticitet penisa.

- Sistemske bolesti - hronična obolenja jetre, hronična burežna insuficijencija, karcinomi, hronična opstruktivna bolest pluća⁹².

- Pušenje - faktor rizika koji pojačava dejstvo ostalih faktora rizika. Incidenca ED kod pušača je znatno veća, svaka decenija pušenja povećava rizik za ED za 30%. Kod pušenja nastaje akutni vazospazam penilnih arterija⁹³.

- Alkohol - u manjim količinama popravlja erekciju i povećava libido, zbog vazodilatatornog efekta i supresije anksioznosti. U većim količinama izaziva centralnu sedaciju, smanjuje libido i izaziva prolaznu ED.

2.6.6. Poremećaji ejakulacije

Ejakulacija je refleksna akcija koja potiče iz nižih partija kičmenog stuba i rezultira ejakcijom semene tečnosti. Poremećaji ejakulacije mogu biti: prevremena ejakulacija, odložena, retrogradna, bolna i anejakulacija⁹⁴.

Prevremena ejakulacija (PE) je sindrom koji se pojavljuje u 4 forme: trajna, stečena, prirodna varijabilna i ejakulatorna disfunkcija koja nalikuje PE. Za PE ne postoji jedinstvena i opšte prihvaćena definicija, već se uglavnom naglašava nedostatak ejakulatorne kontrole⁹⁵.

Po definiciji Svetske Zdravstvene Organizacije to je nesposobnost da se odloži ejakulacija dovoljno dugo da bi se uživalo u vođenju ljubavi, dok po Američkom Urološkom Udruženju to je ejakulacija koja se dešava brže nego što to muškarac želi, bilo pre ili posle penetracije što izaziva obostrano nezadovoljstvo partnera.

Učestalost PE u populaciji seksualno aktivnih muškaraca je 5-40%, sa razlikama prema geografskom području. Najveća učestalost je u Istočnoj Aziji, potom u Evropi i najmanje na Srednjem Istoku i u Africi⁹⁶.

Dijagnostički postupci podrazumevaju medicinsku i psihosocijalnu anamnezu, sa naglaskom na kvalitetu erekcije, trajanju odnosa do ejakulacije, periodu života u kome se javlja, učestalosti i komorbidnim stanjima⁹⁷.

Inhibirana ejakulacija (zakasnela, odložena, usporena) predstavlja neumereno odlaganje dostizanja vrhunca tokom seksualne aktivnosti.

Anejakulacija je odsustvo ejakulacije tokom orgazma. Etiološki faktori uključuju retrogradnu ejakulaciju (ejekcija semene tečnosti u mokraćnu bešiku), neadekvatnu produkciju semene tečnosti i opstrukciju vas deferensa. Za razlikovanje od retrogradne

ejakulacije radi se pregled urina nakon masturbacije ili odnosa na prisustvo fruktoze ili spermatozoida. Ukoliko se u uzorku urina nadju navedeni elementi u pitanju je retrogradna ejakulacija.

Bolna ejakulacija (odinorgazmija), je bolni sindrom koga odlikuje stalni ili povremeni bol u genitalnoj regiji u toku ejakulacije ili neposredno posle toga. Često je udružena sa LUTS zbog BHP ⁹⁸.

2.6.7. Poremećaji orgazma

Normalni orgazam kod muškarca je vrhunac emocionalnog i fizičkog doživljaja u toku emisije sa ejakulacijom, praćeno periodom rezolucije koji se odlikuje osećajem blagostanja i opštom mišićnom relaksacijom.

Ejakulacija može postojati i bez orgazma. Postoje razlike u ličnom doživljaju orgazma, dok su zajedničke karakteristike: ritmičke kontrakcije tela i karlice, ubrzanje srčanog rada, sistemska hipertenzija, hiperventilacija, mišićna tenzija i na kraju opšta relaksacija ⁹⁹.

U odnosu na ostale tipove SD, poremećaji orgazma imaju najmanju učestalost - do 10%, i tu spadaju: anorgazmija i inhibirani orgazam ¹⁰⁰.

Anorgazmija ili odsustvo orgazma je podeljena u 3 kategorije: muškarci koji nikad nisu doživeli orgazam, oni koji ne mogu doživeti orgazam iako su ranije mogli i muškarci koji imaju zakasneli orgazam ili orgazam slabog intenziteta.

Orgazmička disfunkcija može biti:

- situaciona (u određenim okolnostima ili samo sa određenom partnerkom),
- opšta (javlja se u svakoj situaciji).

Uzroci mogu biti:

- organski – endokrinološki, neurološki, posledica hirurških intervencija, oboljenja genitalnih organa, posledica delovanja lekova, droga, alkohola.
- psihološki - unutrašnjeg porekla (depresija, anksioznost, bes, nedostatak samopouzdanja, strah) i spoljašnjeg porekla (stres, nezadovoljstvo partnerom, neprijatna seksualna iskustva).

Da bi se postavila dijagnoza orgazmičke disfunkcije mora biti ispunjen uslov da je prisutno stalno ili povremeno kašnjenje ili odsustvo orgazma koji prati normalnu fazu seksualnog uzbuđenja tokom seksualne aktivnosti. To izaziva zabrinutost i obostrano nezadovoljstvo kod partnera.

Često je udružena sa još nekim elementom SD: ED, poremećajem seksualne želje i poremećajem ejakulacije ¹⁰¹.

2.6.8. Poremećaji seksualne želje

Seksualna želja kao kategorija muškog seksualnog ciklusa ima 3 komponente⁸⁰:

- nagonsku - biološku, koja je u vezi sa neurohemijskim mehanizmima;
- motivacionu - individualnu, koja proizilazi iz interakcija sa partnerkom;
- želja kao kulturološka odredba, koju određuju postojeći stavovi o tome kako bi trebalo da izgleda muškarac u određenim socio-kulturološkim sredinama da bi bio pravi muškarac.

Za razliku od drugih oblika SD, kliničke osobine poremećaja seksualne želje nisu dovoljno jasne. Opisuju se 2 forme: hipoaktivna i hiperaktivna seksualna želja¹⁰².

Hipoaktivna seksualna želja (*Hypoactive Sexual Desire - HSD*) je stanje odsustva ili značajno smanjene želje za seksualnom aktivnošću, što izaziva značajnu zabrinutost ili interpersonalne probleme. Od 1980 god. priznata je kao klinička dijagnoza¹⁰³.

Zbog nejasne kliničke prezentacije, HSD je uglavnom neprepoznata ili pogrešno dijagnostikovana, s obzirom na različite načine ispoljavanja seksualne želje.

U studiji *National Health and Social Life Survey* (na 1749 žena i 1410 muškaraca, starosti 18-59 godina), prevalenca HSD je iznosila 5%, što je slično ED⁷⁸.

Multinacionalna studija *Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors (GSSAB)*, sprovedena u 29 zemalja, pokazuje prevalencu HSD od 12,5 do 28%, zavisno od regiona¹⁰⁴.

Smatra se da preko 15% odraslih muškaraca ima HSD. Da bi se potvrdilo da je reč o primarnoj HSD treba eliminisati eventualne druge faktore koji utiču na seksualnu funkciju: hronične bolesti, pojedine lekove i psihološke poremećaje.

Etiološki faktori za HSD su: endokrini (manjak androgena, hiperprolaktinemija), medikamentni (antidepresivi), psihogeni (anksioznost, depresija, konflikti sa partnerkom), neurološki (CVI, epilepsija), hronične bolesti.

HSD može biti izolovana ili udružena sa ostalim vrstama SD. HSD je prisutna kod 43,3% muškaraca sa ED, pri čemu učestalost HSD nije u korelaciji sa starošću niti sa stepenom hipogonadizma¹⁰⁵.

Za normalnu seksualnu želju i to u delu nagonске komponente, potreban je određeni minimalni nivo androgena u krvi. Povećanje nivoa androgena nije povezano sa daljim rastom seksualne želje, za razliku od procesa spermatogeneze i funkcije prostate i semenih vezikula, za šta su potrebne veće koncentracije androgena¹⁰⁶.

Hiperaktivna seksualna želja (kompulzivno seksualno ponašanje) je posebna grupa poremećaja seksualne želje sa fiziološkom osnovom. Odlikuje se nasilnošću i seksualnom

impulsivnošću , tj. nemogućnošću inhibicije seksualnog nagona koji vode postupcima štetnim za sebe i za druge (egzibicionizam, silovanje, seksualno zlostavljanje).

2.6.9. Andropauza i uticaj starenja na seksualnu funkciju muškaraca

Andropauza ili androgena deficijencija starijih muškaraca (*Androgen Deficiency in the Aging Male-ADAM*) podrazumeva određene promene u funkcionalnoj i organskoj sposobnosti starijih muškaraca prouzrokovane smanjenjem muških polnih hormona ¹⁰⁷. Najznačajnija promena u ovom stanju je češća pojava hipogonadizma, odnosno smanjenje koncentracije hormona testosterona, koji određuje osobine muškarca od rođenja do smrti. Ovo smanjenje se otkriva sve češće, zbog dužeg prosečnog života i promena u kvalitetu života u tom dobu na čemu se sve više insistira.

Simptomi i tegobe koje se dešavaju u andropauzi obuhvataju:

- Promene seksualne funkcije: smanjenje seksualne želje i interesa za seksualnu aktivnost, nedostatak spontanih ili noćnih erekcija, smanjenje zadovoljstva prilikom ejakulacije i postizanja orgazma ¹⁰⁸.
- Fizičke promene: osteoporoza, povećan rizik od kardiovaskularnih obolenja, smanjenje mišićne mase muškarca i smanjenje energije, smanjenje dlakavosti i nastajanje gojaznosti.
- Vazomotorne promene: znojenje, rumenilo, palpitacije.
- Mentalne promene: osećanje nezadovoljstva, promene raspoloženja, česta pojava umora, depresije, smanjenje intelektualnog kapaciteta.
- Psihološke promene: poremećaj sna, anksioznost.

Uz ove promene, LUTS/BHP je jedno od karakterističnih obolenja vezanih za andropauzu.

Deficit androgena i endokrini poremećaji u toku starenja

Hormonske promene u toku starenja (MMAS studija) obuhvataju smanjenje nivoa slobodnog testosterona za 1-2% godišnje nakon 40. godine, uz smanjenje DHEA, porast FSH, LH i SHBG.

I kada je serumski testosteron normalan ili povišen, njegova bioraspoloživost prema tkivima se smanjuje u periodu od 40-70 godine života i kod zdravih i kod bolesnih muškaraca. Nivo DHT raste sa starenjem nakon 40. godine života usled nesposobnosti perifernih tkiva da iskoriste slobodni testosteron, pa on ostaje u serumu u vidu DHT.

Smanjenje testosterona dovodi do:

- redukcije testikularne funkcije - posledica je smanjenja prokrvljenosti tokom starenja, smanjenog broja Lajdigovih ćelija i smanjenog odgovora testisa na LH;

- redukcije hipotalamo-hipofizne funkcije - smanjuje se frekvencija i amplituda sekrecije gonadotropina;
- porasta vezujućeg globulina za polne hormone (SHBG) - redukuje nivo slobodnog testosterona i smanjuje njegovu raspoloživost prema tkivima;

Niski nivo testosterona dovodi do smanjenja spontanih seksualnih razmišljanja, seksualne želje, jutarnjih i noćnih erekcija, kao i kasnog orgazma i male zapremine ejakulata.

Obolenja u andropauzi sa uticajem na seksualni život

Mnoga stanja koja pogodjaju starije imaju uticaja na seksualnu aktivnost. Hronične bolesti remete seksualnu aktivnost ne samo direktno već i indirektnim mehanizmima (najčešće kroz anksioznost i depresiju) ¹⁰⁹.

SD nije vezana isključivo za proces starenja, već može imati i organske uzroke postojanjem neke od bolesti koje su češće u starosti, ili kao posledica korišćenja lekova za te bolesti a koji mogu imati negativan efekat na seksualnu funkciju ¹¹⁰. Tu spadaju:

- *Kardiovaskularni poremećaji* - tu postoji endotelna disfunkcija i ateroskleroza, koja dovodi do promena u strukturi tkiva penisa i remeti vaskularno snabdevanje. ED može biti prisutna kod 44-65% starijih muškaraca sa KVS obolenjima ¹¹¹. Nekada je ED prvi znak neispoljenog KVS obolenja. Stopa incidence i starost bolesnika pri pojavi koronarne bolesti i ED su identični. Zajednički faktori rizika su hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje, diabetes mellitus i gojaznost.

Patološki nalaz penilne vaskularizacije značajno raste sa porastom broja faktora rizika za ateroskleroza i ED. Lekovi koji se koriste za lečenje KVS, beta blokatori i tiazidni diuretici, takodje dovode do SD ¹¹². Terapiju ED ne treba započinjati pre stabilizacije KVS obolenja. Bolesnici koji uzimaju nitrate ne smeju biti lečeni sa PDE-5 inhibitorima, a treba biti oprezan i u terapiji sa alfa blokatorima.

- *Hipertenzija* - za uspešnost erekcije ključan je adekvatan dotok krvi, tako da svaki poremećaj koji remeti tok krvi ima efekat na ED. Lekovi koji se koriste u lečenju hipertenzije mogu pogoršati ED svojim sporednim efektom.

- *Diabetes mellitus* - ovde je endotelna disfunkcija 3 puta češća nego u opštoj populaciji i kreće se od 20-85%. Niski NO, koji je ključni faktor u relaksaciji glatkih mišića penisa, čest je nalaz kod starijih muškaraca sa dijabetes melitusom ¹¹³.

- *Urološki poremećaji* - obolenja donjeg urinarnog sistema mogu dovesti do povećanja tonusa glatkih mišića, redukcije NO u lokalnim krvnim sudovima i fibroze tkiva penisa. To mogu biti razlozi za ED i poremećaje sa ejakulacijom.

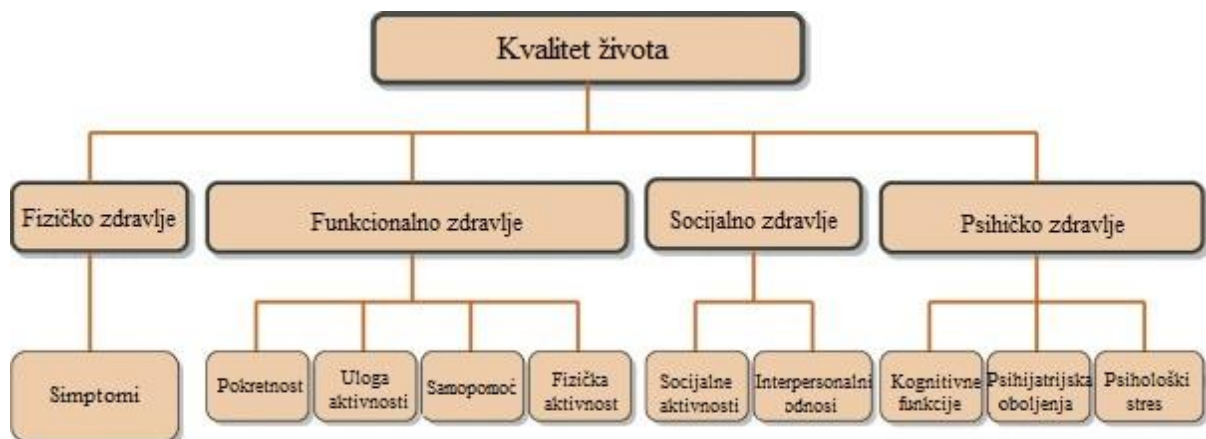
- *Depresija* - često dovodi do ED, gašenja seksualne želje i kasne ejakulacije. Tome doprinose i lekovi za lečenje depresije. Kod mnogih starijih muškaraca lečenje ED dovodi do popravljavanja depresije i opšteg mentalnog stanja¹¹⁴.

- *Neurološka obolenja* - imaju negativan efekat na seksualnost, najčešće zbog moždanog udara i Parkinsonove bolesti.

2.7. Uticaj seksualne disfunkcije na kvalitet života

Seksualna aktivnost je jedna od ključnih komponenti ljudskog života i značajan pokazatelj njegovog kvaliteta. Za muškarca od ključne važnosti je i za potvrdu samoidentiteta.

I starijim ljudima, posebno u okolnostima kada nemaju partnera, seksualnost je jedna od glavnih osobina kvaliteta života. Pri tome nije samo koitus merilo normalnih seksualnih odnosa, jer su mnogi stariji muškarci uključeni u druge forme seksualne aktivnosti kao što su dodirivanje i maženje¹¹⁵. Često prisutna pretpostavka da se starije osobe ne angažuju u seksualnim aktivnostima i da im je seksualnost manje važna, dovodi do toga da stariji muškarci nerado razgovaraju o svom seksualnom životu.



Šema 6. – Šematska prezentacija definicije kvaliteta života. (MacDonagh R., 1996).

Seksualno zdravlje je sastavna komponenta opšteg zdravlja i značajno utiče na kvalitet života muškarca (šema 6)¹¹⁶. Profil seksualnog zdravlja muškarca posledično ima uticaj i na odnos sa partnerkom. S obzirom na rastuću prevalencu tipova SD, postaje izraženiji i problem narušenog kvaliteta života kao posledice seksualne disfunkcije.

Postoji direktna pozitivna veza između urednog seksualnog života i opšteg stanja zdravlja, stabilnosti veze sa partnerom, osećajem blagostanja, intimnosti, smanjenje depresije i unapredjenje kvaliteta života¹¹⁷.

Problem se uvećava i time što i sami medicinski radnici uglavnom ne postavljaju direktna pitanja o seksualnim problemima, pa je uzimanje anamnestičkih podataka nepotpuno i neadekvatno, delom i zato što su nedovoljno upoznati sa značajem seksualne funkcije za stariju životnu dob i mogućim terapijskim postupcima.

Važno je utvrditi koliki je uticaj određenih tipova SD pojedinačno na kvalitet života. Dokazano je da je osećaj sreće i zadovoljstva kod pacijenata sa ED značajno narušen, dok kod onih sa EjD nije. Smanjena seksualna želja je tip SD koji u najmanjoj meri ugrožava kvalitet života, s obzirom da se to manifestuje samo u sferi interpersonalnih odnosa. U odnosu na pojedine tipove SD, ED i EjD imaju veći uticaj nego hipoaktivna seksualna želja, gde muškarci bolje kompenzuju taj poremećaj i retko traže stručnu pomoć ¹¹⁸.

Istraživanja koja su se bavila efektom medikamentne terapije organske ED sa 5-PDE na kvalitet života, utvrdila su da je uspešnost terapije udružena sa značajnim poboljšanjem kvaliteta života i muškarca i njegove partnerke ¹¹⁹.

Seksualno zadovoljstvo predstavlja glavni pokazatelj opšteg životnog zadovoljstva. U studiji *Perelmana* muškarci starosti 50-70 g, ocenili su značaj svog seksualnog života: kod 17% je vitalno značajan, kod 13% izrazito značajan, kod 29% značajan i kod 41% relativno značajan ¹²⁰. Većina ispitanika je saglasna da SD izaziva i kod njih i kod partnerki nezadovoljstvo i da bi sve učinili kako bi se izlečili.

Studija *Gralla* je utvrdila da su indikatori kvaliteta života lošiji ukoliko je izraženija ED. Pri tome je hipoaktivna seksualna želja značajno zastupljenija kod starijih muškaraca i da oni u odnosu na mlađe pokazuju veći stepen seksualnog zadovoljstva ¹²¹.

Efekti muške SD se negativno odražavaju i na partnerku, izazivajući pojedine vrste ženske SD. *Weiss* pokazuje da je skor IIEF-5 u direktnoj korelaciji sa vrednostima upitnika za kvalitet života i kod muškaraca i kod njihovi partnerki ¹²². Pozitivni terapijski efekti u smislu poboljšanja kvaliteta života kod muškaraca lečenih od SD se manifestuju i na poboljšanje kvaliteta života njihovih partnerki. To poboljšanje podrazumeva učestalost seksualnih odnosa, seksualno uzbudjenje i ukupno seksualno zadovoljstvo.

Važno je da seksualni partneri budu svesni činjenice da su psihološki efekti muške SD raznovrsni, od osećaja nemoći i poniženosti do uznemirenosti, depresije i da ti psihološki efekti imaju veliki negativan uticaj na socijalni, profesionalni i porodični život. SD je vodeći razlog za bračne probleme. ED ima direktan uticaj na kvalitet ljubavne veze, izazivajući frustraciju kod oba partnera. Zbog tendencije širenja tog uticaja i na ostale oblasti života važno je da partneri usaglašeno deluju na otklanjanju uzroka.

Faktori komorbiditeta koji utiču na pojavu SD, negativno deluju i na kvalitet života. Ublažavanjem efekata tih faktora, dolazi do poboljšanja seksualne funkcije i kvaliteta života.

SD izrazito utiče na mentalno i fizičko zdravlje i sopstvenu percepciju muškarca o svojoj muškosti. Ona predstavlja faktor rizika za anksioznost i depresiju. Značajno je da je psihološko dejstvo muške SD reverzibilno i da se rešavanjem osnovnog uzroka ublažavaju ili otklanjaju posledice. Depresija je udružena sa hipoaktivnom seksualnom željom i smanjenjem libida i kod muškaraca i kod žena. Često je teško utvrditi šta je primarni uzrok a šta posledica između depresije i SD ¹²³.

Razmatranje etiologije, međuticaja pojedinih faktora, uticaj na partnera, zatim motivisanost pacijenata i prevazilaženje verovanja da je SD normalna pojava u određenoj životnoj dobi, sa aktivnim uključenjem partnera u ciljano lečenje su važni faktori u ostvarenju konačnog cilja postizanja većeg životnog zadovoljstva.

2.8. Dijagnoza BHP

Pacijenti obično potraže pomoć zbog tegoba sa mokrenjem zbog BHP kada počnu da narušavaju kvalitet njihovog života, pogotovu otežano mokrenje zbog opstrukcije urina, što je ponekad bolno i može prouzrokovati nagon na urgentne mikcije ili kontrakcije iritativne bešike ¹²⁴.

2.8.1. Klinička dijagnostika

Anamneza

Bolesnik treba da opiše mokrenje i druge tegobe koje se eventualno javljaju. U anamnezi treba isključiti druge uzroke i upoznati se sa eventualnim prethodnim problemima sa urinarnim traktom. Dijabetes, neurološki poremećaji (moždani udar, Parkinsonova bolest) mogu na sličan način oslabiti funkciju bešike, kao i prostatitis, infekcije urinarnog trakta, neoplazme bešike ili prostate, strikture uretre, povrede, neurogena bešika.

Treba obratiti pažnju na elemente seksualne disfunkcije (erektilnu, ejakulatornu, libido). Imati uvid i u lekove koje pacijent eventualno koristi a koji mogu uticati na bešičnu funkciju, pogotovu oni koji smanjuju kontraktilnost bešike (antiholinergici, antihistaminici) ili pojačavaju subvezikalnu opstrukciju (simptomimetici, dekongestivi).

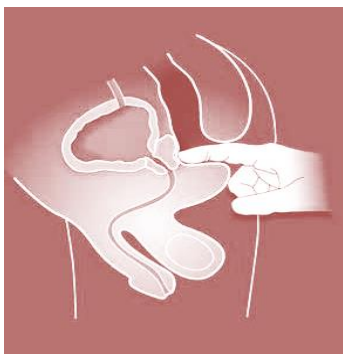
IPSS upitnik omogućava pouzdano ocenjivanje BHP simptoma kao i odgovor na lečenje. Ovaj upitnik ne dijagnostikuje LUTS, već ocenjuje izraženost simptoma. Test se može koristiti za pomoć u proceni BHP simptoma i to pre početka lečenja, kao i u praćenju

rezultata različitih načina lečenja i pre eventualnog invazivnog lečenja. S obzirom da LUTS ponekad može biti prisutan bez tegoba, važno je proceniti pacijentovu osetljivost za LUTS korišćenjem ovog upitnika.

Pored toga mogu se kvantitativno proceniti promene i u seksualnoj funkciji koje prate LUTS (bilo da već postoje ili su rezultat LUTS/BHP terapije), korišćenjem odgovarajućih upitnika IIEF i MSHQ, čime se dobija detaljnija anamneza¹²⁵.

Fizikalni pregled

Digito-rektalni pregled prostate omogućava procenu tonusa analnog sfinktera, procenu veličine prostate, njene konzistencije, homogenosti, ograničenosti i osetljivosti (slika 10).



Ovaj pregled pokazuje eventualnu pojavu ekprimata i važan je u otkrivanju drugih potencijalnih uzroka simptoma. Normalna prostata je veličine kestena, zaobljena, dok je žlezda sa hiperplazijom simetrično uvećana, glatka, homogeno elastična i prominira u lumen rektuma. Nalaz tvrdina, nodularnosti ili asimetrije treba dalje ispitivati zbog mogućnosti karcinoma prostate.

Slika 10. Digito-rektalni pregled

Fizikalni pregled treba da obuhvati donje ekstremitete, zbog eventualnog postojanja edema, zatim pregled perifernih pulseva i ispitivanje neuroloških refleksa. Palpacija bešike može pokazati retenciju urina.

Laboratorijske analize

Analiza urina. Ovo je obavezan pregled za svakog pacijenta sa LUTS-om. Može otkriti hematuriju (potreban nastavak ispitivanja i otkrivanje uzroka), glikozuriju (ukazuje na neotkriven dijabetes), proteinuriju (mogući nefritis) ili signifikantnu bakteriuriju (kulturom urina se izoluje uzročnik i utvrđuje infekcija u urinu).

Analiza krvi. Podrazumeva određivanje SE, krvne slike, kreatinina, ureje, PSA. Po potrebi se rade dodatne biohemijske analize: jonogram, glikemija, klirens kreatinina.

Određivanje serumskog PSA (prostata specifični antigen) je obavezni deo u ispitivanju muškaraca sa prisutnim LUTS-om kao važan skrining test u otkrivanju karcinoma prostate kao i za određivanje volumena prostate i vrste terapije.

PSA je glikoprotein koji sintetišu epitelne ćelije žlezdanog tkiva i izvodnih kanala prostate, pripada grupi proteaza i vrši likvefakciju semenog ugruška, čime omogućava pokretljivost

spermatozoida u spermi. PSA je organ specifičan, može biti povišen kod BHP, karcinoma prostate, posle ejakulacije, instrumentalnih procedura kao i upalnih stanja. Gornja granica normale je 4 ng/ml ¹²⁶. Povećanje PSA je pogotovu izraženo kod karcinoma prostate.

U diferencijalnoj dijagnozi BHP i karcinoma prostate važne su sledeće vrednosti PSA:

- za vrednosti PSA > 4 ng/ml - verovatnoća za prisustvo karcinoma prostate je oko 20%,
- za PSA >10 ng/ml - verovatnoća za nastanak karcinoma je 50%,
- za PSA > 20 ng/ml - verovatnoća za nastanak karcinoma je 80% ¹²⁷.

Određivanje PSA je efikasno sredstvo i u odlučivanju o korisnosti davanja lekova koji smanjuju volumen prostate i smanjuju rizik od progresije BHP. Povišen PSA kod BHP je povezan sa povećanom incidencom za akutnu urinarnu retenciju i hirurško lečenje.

Tabela 1. Korelacija serumskog PSA i volumena prostate

Životna dob	30 ml	40 ml
50 - 59	> 1,3	> 1,6
60 - 69	> 1,5	> 2,0
70 -79	> 1,7	> 2,4

Prediktivna vrednost PSA u proceni volumena prostate, pokazuje da je progresija BHP proporcionalna volumenu hiperplastičnog tkiva. Klinički preporučene vrednosti serumskog PSA za određena životna doba, pokazuju očekivane vrednosti volumena prostate (tabela 1) ¹²⁸.

Povećan PSA u početnom ispitivanju zbog BHP je povezan sa izraženijim tegobama zbog LUTS-a, sa bržim razvojem simptomatologije, sa većim smanjenjem urinarnog protoka i većim pogoršanjem kvaliteta života. Vrednosti PSA veće od 1,3 ng/ml povezane su sa izraženijom BHP progresijom.

U serumu se nalazi u slobodnoj i vezanoj formi, pri čemu se taj odnos menja kod karcinoma prostate.

- Slobodna forma PSA (fPSA) je u količini od oko 5% od ukupnog serumskog PSA
- Forma vezana za neki inhibitor proteazu u količini od 95% od ukupnog PSA.

fPSA je enzimski neaktivan i ne reaguje na inhibitore serumskih proteaza. Značajno veći deo vezanog PSA, inače enzimski aktivnog PSA oslobadjaju ćelije karcinoma. Zato je i fPSA veći kod BHP a manji kod karcinoma.

Prosečan odnos slobodnog i ukupnog PSA ili F/T index (free/total ratio) značajno je niži kod karcinoma prostate nego kod BHP. Proporcija fPSA veća od 0,18 ide u prilog BHP. Smatra se da pacijent nema karcinom prostate ako je F/T odnos veći od 25% ¹²⁹.

Odredjivanje vrednosti serumskog kreatinina i ureje preporučuje se kod sumnje na oštećenje funkcije gornjeg dela urinarnog trakta, povećanja rezidualnog urina ili zbog određenih obolenja koja imaju uticaj na celokupnu bubrežnu funkciju.

Ehosonografija urinarnog sistema

Podrazumeva pregled bubrega, mokraćne bešike i prostate i merenje rezidualnog urina. Ovim pregledom može se pouzdano odrediti težina bolesti na osnovu određivanja tri dijametra prostate (anteroposteriorni, transverzalni i kraniokaudalni).

Može se odrediti tačan položaj uvećane prostate u odnosu na vrat mokraćne bešike, njena forma, ali i promene na urinarnom sistemu koje su u vezi sa BHP (ureterohidronefroza, divertikulumi, zadebljan zid bešike, promene bubrežnog parenhima, postojanje i količina rezidualnog urina)¹³⁰.

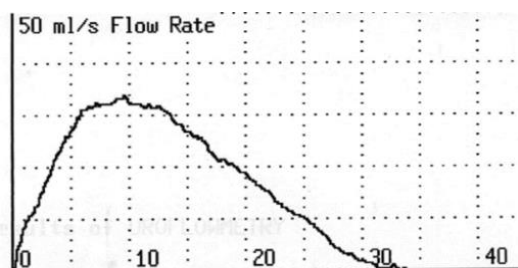
2.8.2. Funkcionalna dijagnostika

Merenje protoka mokraće – Urofloumetrija

Za procenu funkcionalnog stanja donjeg urinarnog trakta koristi se urofloumetrija, urodinamsko ispitivanje koje podrazumeva ispitivanje protoka urina.

Mere se sledeći parametri (grafikon 1):

Grafikon 1. Normalna krivulja protoka



Voiding Time	T100	33	s
Flow Time	TQ	32	s
Time to max Flow	TQmax	9	s
Max Flow Rate	Qmax	33.8	ml/s
Average Flow Rate	Qave	18.6	ml/s
Voided Volume	Vcomp	602	ml

Maksimalni stepen protoka (Qmax) se smatra najvažnijim parametrom. Zavisno od životne dobi, normalne vrednosti Qmax kod muškaraca su:

- do 40 g.: >21 mL/sec;
- 40-60 g.: >18mL/sec;
- preko 60 g.: >13 mL/sec.

- Izmokrena količina - Vcomp (*Voided volume*): ukupna količina izmokrenog urina kroz uretru u jednoj epizodi mokrenja (ml);
- Maksimalni stepen protoka - Qmax (*Maximum flow rate*): maksimum izmerenog stepena protoka urina (mL/s);
- Vreme do maksimalnog protoka - Tqmax (*Time to maximum flow*): vreme od početka mokrenja do maksimuma postignutog protoka (s);

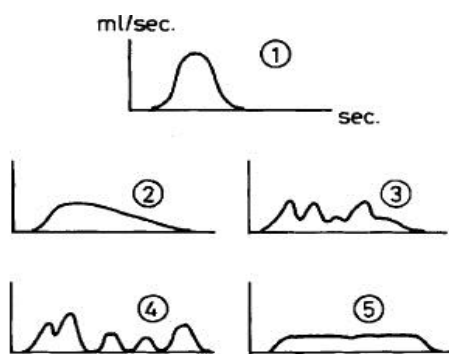
- Vreme protoka - (*Flow time*): vreme merljivog protoka (s);
- Prosečni stepen protoka - Q_{ave} (*Average flow rate*): količina izmokrenog urina podeljena sa vremenom protoka (ml/s);
- Vreme mokrenja - (*Voiding time*): vreme od početka do kraja mokrenja (s);

Verovatnoća prisustva subvezikalne opstrukcije kod starijih muškaraca je sa sledećim vrednostima Q_{max} :

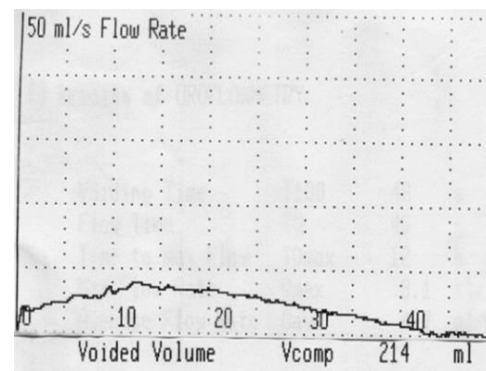
- <10 mL/sec - 90%;
- 10–14 mL/sec - 67%;
- >15 mL/sec - 30%¹³¹.

Oblik krivulje protoka važan je kao i numeričko merenje, jer različita stanja prouzrokuju različite tipove krivulja (grafikon 2):

Grafikon 2. Tipovi krivulja protoka



Grafikon 3. Subvezikalna opstrukcija zbog BPH



1 - *Normalna krivulja protoka* – neisprekidana, u obliku “zvona” sa blagom do umerenom asimetrijom krivulje. Normalno mokrenje se javlja kada se detrusor kontrahuje naspram relaksiranog vrata bešike.

2 - *Prostatična krivulja* – neisprekidana, sa izraženom asimetrijom i izduženim spljoštenim delom od Q_{max} do kraja protoka. Tipično kod kompresivne dinamičke opstrukcije sa povećanim uretralnim pritiskom otvaranja kao kod benigne prostatične opstrukcije. Slična krivulja je posledica slabe detrusorske kontrakcije kod starijih muškaraca.

3 - *Fluktuirajuća (talasasta) krivulja protoka* – neisprekidana, se većim oscilacijama ali se ne spušta do osnovne linije.

4 - *Frakcionisana krivulja protoka* – diskontinuitet protoka urina sa jednom ili više epizoda prekidanja (protok se spušta do osnovne linije). Terminalno kapljanje ne spada u ovu kategoriju.

5 - *Aplatirana krivulja protoka* – neisprekidana i zaravnjena sa skoro konstantnim Qmax. To je obično rezultat konstriktivne adinamičke opstrukcije sa redukovanom veličinom lumena kao kod uretralnih striktura.

Kod pacijenata sa subvezikalnom opstrukcijom zbog BHP kriva protoka pokazuje nizak maksimalni i prosečan protok, sa prolongiranim vremenom mokrenja i prosečnim protokom većim od polovine maksimalnog urinarnog protoka (grafikon 3). Maksimalni urinarni protok se postiže relativno rano, često se završavajući sa terminalnim kapanjem.

Izgled krivulje u opstrukciji zbog BHP se opisuje kao “kompresivna” za razliku od “konstriktivne” kod striktura. Međutim, izraženije redukovani protok kod prostatične opstrukcije se ponekad ne razlikuje od striktura uretre¹³².

Prethodni opisi nisu dijagnostički za subvezikalnu opstrukciju i teško je razlikovanje od detrusorske hipokontraktilnosti. Za veoma malu količinu mokraće u bešici (<150 cc), uroflou rezultat se smatra netačnim i rezultate takvih epizoda mokrenja treba uzeti sa dosta rezerve. Osim toga normalni parametri protoka variraju zavisno od ukupne količine mokraće i od godina starosti. Progresivan pad u Qmax sa godinama života ne poklapa se sa povećanjem incidence subvezikalne opstrukcije.

Rezidualni urin nakon mokrenja se meri kateterizacijom ili ultrazvukom. Ultrazvuk je manje invazivan, češće korišćen ali i manje tačan.

Ostale dijagnostičke analize za BHP

Druge dijagnostičke analize za BHP su opcione, zavisno od dodatnih indikacija: uretrocistoskopija, dodatna urodinamska ispitivanja (cistometrija, videourodinamika), nativna radiografija urotrakta i intravenska urografija, dnevnik mokrenja, kompjuterizovana tomografija, nuklearna magnetna rezonanca.

Diferencijalna dijagnoza BHP

Za diferencijalnu dijagnozu BHP uzima se u obzir: karcinom prostate, tumori i kalkuloza bešike, infekcije urinarnog trakta, prostatitisi, cistitisi, strikture uretre, neurogena bešika.

2.9. Ocena stepena subjektivnih smetnji

Većina simptoma BHP je subjektivno interpretirana i ozbiljnost simptoma ne korelira dobro sa rizikom od urinarnih komplikacija.

Stepen tegoba zbog tih simptoma je značajan u odabiru načina lečenja. Jedan deo pacijenata se dobro adaptira ne izražene tegobe, dok se drugi sa minimalnim simptomima značajno uznemire i traže aktivno lečenje.

S obzirom da dosta starijih muškaraca nevoljno traži pomoć, važno je u razgovoru informisati se osim o simptomima mokrenja i o seksualnim simptomima ¹³³.

Standardizivani upitnici mogu da pomognu u proceni simptoma ¹³⁴ :

- IPSS za simptome mokrenja,
- IIEF za seksualnu funkciju,
- MSHQ za ejakulatornu disfunkciju.

U cilju kompletnog i pravilnog sagledavanja pacijenata u postupku sa SD, od strane Mironea 2011 god. predložen je odgovarajući algoritam za lečenje i praćenje SD kod LUTS/BHP ¹³⁵ (šema 7).



Šema 7. Predloženi algoritam za SD kod LUTS/BHP (Mirone, 2011)

2.9.1. Ocena simptoma mokrenja

2.9.1.1. IPSS - Internacionalni prostata simptom skor

Od 1992 god. IPSS - Internacionalni prostata simptom skor (*International Prostate Symptom Score*) je upitnik koji se koristi kao precizno sredstvo u praćenju rezultata lečenja BHP ocenjujući simptome mokrenja ¹³⁶.

Skor čine sedam pitanja u vezi sa tegobama pri mokrenju u poslednjih mesec dana (tabela 2). Četiri pitanja se odnose na opstruktivne i tri na iritativne simptome:

- opstruktivni simptomi - neispražnjena bešika, prekidanje mokrenja, naprezanje pri mokrenju, oslabljen mlaz urina;

- iritativni simptomi - učestalo mokrenje, nagon na urgentno mokrenje, nokturia.

Tabela 2. IPSS upitnik – pitanja, ocene i interpretacija nalaza

1. Koliko često ste imali osećaj da se niste potpuno ispraznili nakon mokrenja?
2. Koliko često ste morali da mokrite ponovo, manje od 2h posle prethodnog mokrenja?
3. Koliko puta ste imali isprekidan mlaz mokrenja?
4. Koliko puta Vam je bilo da teško da odložite mokrenje?
5. Koliko puta Vam je mlaz mokrenja bio slab?
6. Koliko puta ste morali da se napinjete da bi započeli mokrenje?
7. Koliko puta ste morali da ustajete noću radi mokrenja?

Opstruktivni simptomi - pitanja: 1, 3, 5, 6. **Iritativni simptomi** - pitanja: 2, 4, 7.

Ocene odgovora: 0- nikada; 1- manje od 1 u 5 mokr.; 2- manje od 50 %; 3- oko 50 %;

4- više od 50 %; 5- skoro uvek.

Ocena za 7. pitanje: 0- nijednom; 1- 1 put; 2- 2 puta; 3- 3 puta; 4- 4 puta; 5- preko 5 puta.

Pitanje za **kvalitet života kao posledica urinarnih simptoma (QoL)**:

Kako biste se osećali kada bi Vaši sadašnji problemi sa mokrenjem ostali isti do kraja života?

Ocene odgovora: 0- odlično; 1- zadovoljno; 2- uglavnom zadovoljno; 3- sredina;

4- uglavnom nezadovoljno; 5- nesrećno; 6- užasno.

Odgovori se ocenjuju od 0-5, maksimalan zbir ocena je 35, pri čemu se rezultati interpretiraju na sledeći način:

- (0-7) - blagi simptomi,
- (8-19) - umereni simptomi,
- (20-35) - teški simptomi.

Dodatno pitanje o kvalitetu života (QoL) određuje stepen subjektivnog doživljaja tegoba od strane pacijenta, što određuje njegov kvalitet života, sa ocenama odgovora od 0 (odlično) do 6 (užasno).

2.9.2. Ocena stepena seksualne disfunkcije

2.9.2.1. IIEF - Internacionalni index erektilne funkcije

IIEF - Internacionalni index erektilne funkcije (*International Index of Erectile Function*) je upitnik za procenu seksualne funkcije.

Razvijen je 1996 g. Od 1999 g. od strane Svetske zdravstvene organizacije (WHO) preporučen kao efikasan način u merenju rezultata lečenja seksualne disfunkcije¹³⁷.

Upitnik čine 15 pitanja za procenu seksualne funkcije sa ocenama 0-5, maksimalan zbir ocena je 75 (tabela 3)¹³⁸.

Upitnik obuhvata pet oblasti:

1. erektilnu funkciju,
2. funkciju orgazma,
3. seksualnu želju,
4. zadovoljstvo seksualnim odnosom,
5. ukupno zadovoljstvo seksualnim životom.

Tabela 3. IIEF upitnik – pitanja, ocene i interpretacija zbira

1. koliko često ste mogli da <i>postignete</i> erekciju tokom seksualne aktivnosti?
2. koliko je često erekcija bila <i>dovoljno snažna</i> za penetraciju?
3. kada ste pokušali seksualni odnos, <i>koliko često ste mogli da penetrirate</i> ?
4. tokom seksualnog odnosa, koliko često ste mogli da <i>održite</i> erekciju?
5. koliko vam je <i>teško da održite</i> erekciju do kraja odnosa?
6. koliko puta ste <i>pokušali seksualni odnos</i> ?
7. koliko je često seksualni odnos bio <i>zadovoljavajući</i> za vas?
8. koliko ste <i>uživali</i> u seksualnom odnosu?
9. kada ste imali seksualnu aktivnost, koliko često ste <i>ejakulirali</i> ?
10. u seksualnoj aktivnosti, koliko često ste <i>doživeli orgazam</i> (sa ili bez ejakulacije)?
11. koliko često ste <i>osetili seksualnu želju</i> ?
12. kako ocenjujete vaš <i>nivo seksualne želje</i> ?
13. koliko ste <i>zadovoljni</i> sa vašim <i>celokupnim</i> seksualnim životom?
14. koliko ste <i>zadovoljni</i> sa <i>seksualnom vezom</i> sa vašim partnerom?
15. kako ocenjujete vaše <i>samopouzdanje</i> u pogledu postizanja i održavanja erekcije?

Ocene odgovora za pitanja: 1-11, 13-14: (0) - nije bilo seksualne aktivnosti; (1) - skoro nikad; (2) - nekoliko puta; (3) - ponekad; (4) - većinu puta; (5) - skoro uvek.

Ocena za pitanje br. 6: (0) - nijedanput; (1) - 1 put; (2) - 3 do 4 puta; (3) - 5 do 6 puta; (4) - 7 do 10 puta; (5) - preko 10 puta.

Ocene za pitanja 12 i 15: (0) - 0; (1) - veoma nisko; (2) - nisko; (3) - srednje; (4) - visoko; (5) - veoma visoko.

Oblasti IIEF skora i klinička interpretacija zbira: (ocene 0-5, maksimalno 75 bodova):

1. **Eretilna funkcija** (pitanja 1, 2, 3, 4, 5 i 15 - maks. 30 bodova): (0-6) - izrazito otežana; (7-12) - otežana; (13-18) - osrednja; (19-24) - povremeno otežana; (25-30) - normalna.
2. **Funkcija orgazma** (pitanja 9 i 10 - maks. 10 bodova): (0-2) - izrazito teška; (3-4) - otežana; (5-6) - osrednja; (7-8) - blaga disfunkcija; (9-10) - normalna.
3. **Seksualna želja** (pitanja 11 i 12 - maks. 10 bodova): (0-2) - skoro potpuno odsustvo; (3-4) - povremena; (5-6) - osrednja; (7-8) - uglavnom prisutna; (9-10) - uvek prisutna.
4. **Zadovoljstvo seksualnim odnosom** (pitanja 6, 7 i 8 - maks. 15 bodova): (0-3) - skoro nikad zadovoljan; (4-6) - retko zadovoljan; (7-9) - osrednje zadovoljan; (10-12) - uglavnom zadovoljan; (13-15) - potpuno zadovoljan.
5. **Ukupno zadovoljstvo seksualnim životom** (pitanja 13 i 14 - maks. 10 bodova): (0-2) - skoro nikad zadovoljan; (3-4) - retko zadovoljan; (5-6) - srednje zadovoljan; (7-8) - uglavnom zadovoljan; (9-10) - potpuno zadovoljan.

Pitanja su u vezi sa uticajem erektilnih problema na seksualni život u poslednjih mesec dana, pri čemu se najpre određene definicije pojašnjavaju pacijentu:

- Seksualna aktivnost podrazumeva seksualni odnos, predigru i masturbaciju.
- Seksualni odnos podrazumeva vaginalnu penetraciju.
- Seksualna stimulacija podrazumeva situacije kao što su predigra, posmatranje raznih erotskih sadržaja.
- Ejakulacija podrazumeva emisiju semene tečnosti iz penisa (ili osećaj toga).

2.9.2.2. MSHQ-EjD-Upitnik seksualnog zdravlja muškarca za ejakulatornu disfunkciju

S obzirom da IIEF ne pruža dovoljno podataka za EjD, za to je pogodan upitnik sa 4 pitanja MSHQ-EjD - Upitnik seksualnog zdravlja muškarca za Ejakulatornu Disfunkciju (*Male Sexual Health Questionnaire-Ejaculatory Dysfunction*) i ocenama od 0-5¹³⁹.

Tabela 4. MSHQ-EjD upitnik – pitanja, ocene i interpretacija nalaza

1. Koliko često ste ejakulirali pri seksualnoj aktivnosti?
2. Kako ocenjujete snagu vaše ejakulacije?
3. Kako ocenjujete količinu sperme kad ejakulirate?
4. Ako ste imali teškoće ili niste ejakulirali, da li ste bili zabrinuti?

Ejakulatorna funkcija - pitanja: 1, 2, 3. **Zabrinutost/zadovoljstvo** - pitanje br. 4.

Ocene odgovora:

1. pitanje: 1- nijedanput; 2- manje od 50 %; 3- oko 50 %; 4- više od 50 %; 5- uvek.
2. pitanje: 0- bez ejakulacije; 1- jedva ejakuliram; 2- prilično slabija; 3- slabija; 4- neznatno slabija; 5- snažna kao uvek.
3. pitanje: 0- bez ejakulacije; 1- minimalna; 2- prilično manja; 3- manja; 4- neznatno manja; 5- ista kao uvek.
4. pitanje: 0- bez problema; 1- neznatno zabrinut; 2- malo zabrinut; 3- srednje zabrinut; 4- veoma zabrinut; 5- izuzetno zabrinut.

Tri pitanja ocenjuju osobine ejakulacije:

- frekvenciju (od potpunog odsustva do uvek prisutne),
- jačinu ejakulacije (od potpunog odsustva do normalne jačine),
- volumen ejakulacije (od potpunog odsustva do normalne količine).

Četvrto pitanje je o zabrinutosti za svoje stanje sa ejakulacijom (od stanja bez problema do izrazite zabrinutosti) (tabela 4).

2.10. Lečenje BHP

Kliničke manifestacije BHP su posledica subvezikalne opstrukcije (BOO) putem dva mehanizma:

1. *statički* (mehanička i fizička kompresija vrši pritisak na prostatičnu uretru masom uvećane prostate);

2. *dinamički* (povećan otpor i tonus glatke muskulature prostate prouzrokuje proliferaciju glatkih mišićnih ćelija).

Lečenje kliničke BHP ranije je bilo obično usmereno ka ublažavanju tegoba LUTS-a. U današnje vreme cilj lečenja je:

- ublažavanje simptoma donjeg urinarnog trakta,
- sprečavanje progresije bolesti,
- poboljšanje kvaliteta života.

Poslednjih godina pažnja je usmerena ka prevenciji komplikacija i povezanih komorbidnih stanja: urinarne retencije, dilatacije gornjeg urinarnog trakta, detrusorne disfunkcije, kalkuloze u mokraćnoj bešici, progresivnog pogoršanja LUTS, urinarne inkontinencije i rekurentnih urinarnih infekcija¹⁴⁰.

Glavni princip lečenja BHP se takođe značajno promenio poslednjih decenija, od stava koji se oslanjao isključivo na operaciju, na način usmeren na lečenje medikamentima¹⁴¹. Podaci iz USA pokazuju da je broj prostatektomija smanjen od sredine 1980-ih godina sa 250.000 na 88.000 u 2000g⁶⁸. Razlog za ovo smanjenje broja prostatektomija, uprkos većem broj muškaraca sa dijagnostikovanom kliničkom BHP svake godine je kompleksan.



Slika 11. Prostate odstranjene otvorenom operativnom metodom (težine 137 gr, 92 gr, 84 gr)

Oko 10% bolesnika sa BHP se podvrgava operativnom lečenju, što ukazuje da većina zahteva drugi tretman sa ciljem da se ublaže ili otklone subjektivne smetnje i objektivno poboljša pražnjenje mokraćne bešike.

Glavni razlog u promeni principa lečenja je razvoj efikasne medikamentne terapije usmerene ka rešavanju dinamičke i statičke komponente u prostati i vratu bešike kao i promena u fiziologiji bešike.

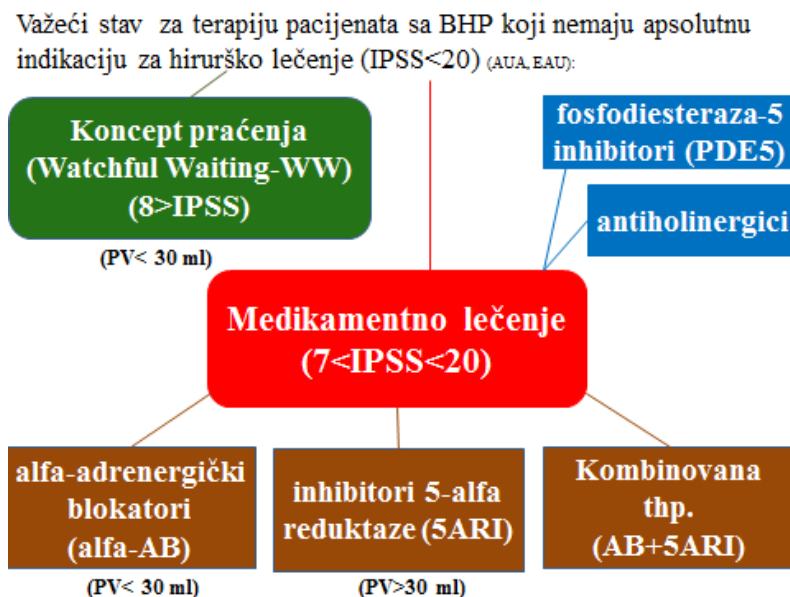
S druge strane serije randomizovanih studija iz 90-tih godina (MTOPI, PLESS) su pokazale pored poboljšanja urinarnih simptoma i sporedne efekte medikamentne terapije BHP u smislu pojave elemenata SD: smanjenja libida, pojavu ED i EjD¹⁴².

Lečenje BHP može biti:

1. konzervativno i
2. operativno (slika 11).

Konzervativno lečenje BHP podrazumeva (šema 8):

- Higijensko-dijetetski režim - aktivno praćenje bolesnika (“Watchful Waiting”).
- Medikamentni tretman



Šema 8. Konzervativni tretman BHP (PV-volumen prostate)

2.10.1. Higijensko-dijetetski režim (“Watchful Waiting”)

Ekspektativan stav „oprezno čekanje“ (Watchful Waiting) ili koncept praćenja, preporučuje se kod pacijenata bez klinički izražene opstrukcije, odnosno sa uvećanjem prostate i blagim simptomima (IPSS<8) ^{143, 144}.

Koncept praćenja podrazumeva režim promene ponašanja i pojačane samokontrole, u smislu selektivnijeg unosa tečnosti (bez alkohola, kofeina, izbegavanje unosa tečnosti uveče). Savetuje se umeren način života i ishrane. Ishrana mora biti raznolika, bogata vitaminima, umereno slana i začinjena. Izbegavati dugotrajno sedenje i ležanje, naporno hodanje i vožnju biciklom. Stolica treba da budu redovne, nije poželjno uzdržavanje od mokrenja.

Pacijent se upozorava da su zbog moguće progresije bolesti potrebne češće kontrole, do 2 puta godišnje, koje podrazumevaju: analize krvi i mokraće, rektalni i ehosonografski pregled prostate sa merenjem rezidualnog volumena i izradu IPSS skora ¹⁴⁵.

2.11. Medikamentna terapija

To je prva linija u lečenju pacijenata koji nemaju apsolutnu indikaciju za operaciju, kod kojih je kliničkim metodama ustanovljena BHP sa umerenim skorom ($7 < \text{IPSS} < 20$) ili izraženim simptomima prostatizma, ali bez značajne opstrukcije i bez komplikacija.

Medikamentnom terapijom je moguće popraviti urinarni protok, umanjiti simptome BHP, pozitivno uticati na seksualnu funkciju i tako poboljšati kvalitet života u celini.

Prilikom određivanja terapije, treba imati u vidu: starost bolesnika, rizik od progresije bolesti, pridružena obolenja, kvalitet života, seksualni život, želje bolesnika, dostupnost lečenja⁵.

Tabela 5. Vrste medikamentne terapije za BHP

Alfa-adrenergički antagonisti
5-Alfa Reduktaza inhibitori
Kombinovana terapija
Antiholinergička terapija
Fosfodiesteraza-5 inhibitori
Fitoterapija

Stav važećih vodiča Evropske (EAU) i Američke Urološke Asocijacije (AUA) za terapiju pacijenata sa BHP koji nemaju apsolutnu indikaciju za hirurško lečenje je medikamentno lečenje alfa-adrenergičkim blokatorima (alfa-AB) i inhibitorima 5-alfa reduktaze (5ARI), samostalno ili u kombinaciji^{143, 144}.

Različite vrste medikamentne terapije su trenutno raspoložive za lečenje BHP pri čemu se razlikuje (tabela 5) :

- nehormonska i
- hormonska medikamentna terapija.

2.11.1. Nehormonski medikamentni tretman

Alfa blokatori (AB)

Smatraju se prvom terapijskom linijom zbog dobrog terapijskog odgovora. U prostati, vratu mokraćne bešike i prostatičnoj uretri dominiraju alfa-1A adrenergički receptori, dok se u mišićnom sloju krvnih sudova nalaze alfa-1A i alfa-1B receptori.

Alfa-1 blokatori se vežu za postsinaptičke alfa-1 receptore, opuštaju glatke mišiće prostate i vrata mokraćne bešike, bez uticaja na detruzor bešike, povećavaju protok urina, olakšavaju mokrenje, čime smanjuju dinamičku komponentu subvezikalne opstrukcije⁵¹.

AB su slične kliničke efikasnosti i ne dovode do redukcije veličine prostate i ne sprečavaju progresiju bolesti. Preporučuju se kao monoterapija za BHP/LUTS kod pacijenata sa manjom

prostatom (PSA <1,5 ng/mL; težine prostate <30 grama). AB mogu da smanje LUTS/BHP u roku 7-10 dana sa dugoročnom efikasnošću u smislu olakšanja tegoba sa mokrenjem ^{143, 144}.

U AB spadaju: terazosin, doxazosin, alfuzosin, tamsulosin, silodosin.

Razlikuju se po uroselektivnosti i razlikom u izazivanju neželjenih efekata (tabela 6). Sporedni efekti su: hipotenzija, tahikardija, palpitacije, umor, malaksalost, vrtoglavica, suvoća u ustima, smetnje u vidu i akomodaciji, ejakulatorna disfunkcija (EjD) ¹⁴⁶.

Terazosin, Doksazosin i Alfuzosin su alfa-AB druge generacije, neselektivni, podjednako deluju i na alfa receptore u prostatičkom tkivu i na one u glatkim mišićima krvnih sudova, pa često dovode do ortostatske hipotenzije. Zato treba postepeno povećavati dozu ovih lekova. Neselektivna alfa blokada manje remeti ejakulatornu funkciju ⁵⁰.

Tabela 6. Sporedni efekti alfa-adrenergičkih blokatora

Sporedni efekti %	Terazosin	Doxazosin	Tamsulosin	Alfuzosin
Hipotenzija	2-8	1-2	<1	<1
Vrtoglavica	7-14	10-15	15	6-9
Glavobolja	4-10	9-10	19	8-14
Seksualna disfunkcija	2-7	-	8	1-2
Umor	4-8	1-2	8	1-7
Sinkopa	<1	<1	<1	<1
Nazalna kongestija	2	-	13	5-6

Tamsulosin je alfa-AB treće generacije, sa većim afinitetom za prostatične receptore (alfa-1A) nego za receptore u glatkim mišićima krvnih sudova (alfa-1B) i retko izaziva hipotenziju. Od sporednih efekata, dovodi do EjD, ali može da poboljša erektilnu funkciju ¹⁴⁷.

Silodosin je novi selektivni alfa-AB koji se vezuje za alpha-1A adrenoreceptore u prostati, uretri i bešičnom trigonumu i njegovi sporedni efekti su prvenstveno u izostanku ejakulacije i smanjenoj emisiji sperme ¹⁴⁸.

Tačan mehanizam dejstva AB na pojavu EjD nije poznat. Postoje 2 hipoteze:

1. Utiču na prvu fazu procesa ejakulacije perifernim efektom, posebno selektivni za alfa-1 adrenoreceptore (nalaze se u organima uključenim u emisionu fazu ejakulacije - vesiculae seminalis i vas deferens) i mehanički utiču na ekspulziju ejakulata ¹⁴⁹.

2. Efekat AB na CNS se postiže vezivanjem za serotonin i/ili dopaminske receptore, blokirajući signale za kontrolu ejakulacije ¹⁵⁰.

Po rezultatima studija, efekat pojedinih AB na EjD je sledeći:

- selektivni AB: Tamsulosin - 4 do 26% (zavisno od doze); Silodosin - 28% .
- neselektivni AB: Doxazosin, Terazosin i Alfuzosin < 1.5% ¹⁵¹.

Kod primene alfa blokatora, kontrolni pregled treba izvršiti nakon šest nedelja od početka terapije, da bi se odredili pozitivni efekti terapije. U slučaju pozitivnog kliničkog odgovora, terapiju treba nastaviti, a kontrole vršiti svakih šest meseci. Od kontrolnih pregleda treba odrediti PSA, ehosonografiju urotrakta i količinu rezidualnog urina, IPSS skor i po mogućstvu urofloumetriju.

2.11.2. Hormonski medikamentni tretman

Inhibitori 5-alfa reduktaze (5ARI)

Deluju na hormonski status inhibicijom istoimenog enzima i blokadom pretvaranja neaktivnog oblika testosterona u aktivni dihidrotestosteron (DHT). DHT formira kompleks sa androgenim receptorima koji se potom transportuje u nukleus. Unutar nukleusa, ovaj kompleks ispoljava svoje efekte na transkripciju DNK. Ovi efekti su neophodni za razvoj prostate, dalji anatomski rast i hiperplaziju žlezdane komponente prostate.

Smanjivanjem nivoa DHT, smanjuje se i veličina prostate, što rezultira smanjenjem statičke komponente opstrukcije ¹⁵².

Postoje 3 forme enzima 5-AR:

- tip 1 (u centralnom i perifernom nervnom sistemu, uključujući srednji mozak, pons, kičmenu moždinu, kao i u koži, jetri i u manjoj meri u prostati),
- tip 2 (u folikulima dlake, u jetri, epididimisu, prostati, semenim vezikulama, penisu, uretri i testisima),
- tip 3 (u koži, bubrezima, jetri, skeletnim mišićima, zidu materice i pankreasu, manje u testisima, mozgu, dojka, debelom crevi i želucu) ¹⁵³.

U tkivu prostate enzim tip 2 je dominantiji ².

Postoje 2 oblika inhibitora 5-AR (slika 12):

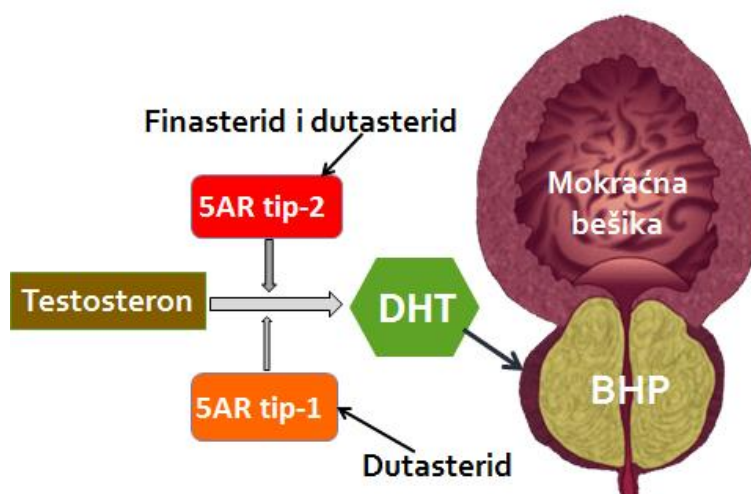
1. Finasterid je 5ARI, selektivan za tip 2 enzima 5AR, koji može da redukuje tkivo prostate u proseku za 18-28%, čime poboljšava urinarni protok. Preporuka je da se koristi kod muškaraca sa prostatom većom od 40 gr i povećanim PSA (> 1,4 -1,6 µg/L). Maksimalno dejstvo postiže posle 6 meseci ¹⁵⁴.

2. Dutasterid je 5ARI, selektivan za tip 1 i tip 2 enzima 5AR.

Razlika u aktivnosti finasterida i dutasterida je u redukciji serumskog nivoa DHT:

- 70% sa finasteridom
- 95% sa dutasteridom.

Međutim, redukcija prostatičnog DHT je slična 85-90%. To dovodi do povećanja u lokalnoj koncentraciji testosterona u prostati za 56%, bez značajnih promena u ukupnoj serumskoj koncentraciji testosterona ¹⁵⁵.



Slika 12. Dejstvo 5ARI na tip-1 i tip-2 enzima 5AR

Kompletna supresija podrazumeva blokadu oba tipa 5AR. Dvostruka inhibicija bi trebalo da bude bolja od jednostruke, međutim klinički nema značajne razlike i nema praktičnih prednosti dvostruke nad jednostrukom inhibicijom ¹⁵⁶.

5ARI kod muškaraca sa BHP dovode do smanjenja volumena prostate, poboljšanja IPSS skora, poboljšanja urinarnog protoka, smanjuju rizik od akutne urinarne retencije kao i potrebu za hirurškim lečenjem BHP.

Osim korisnih efekata, 5ARI dovode do sporednih efekata: seksualne disfunkcije, neplodnosti, psihološke disfunkcije, ginekomastije. Patofiziološki razlog povećane SD sa 5ARI je nepoznat ¹⁵⁷.

Finasterid i dutasterid su povezani sa smanjenjem libida i ED najverovatnije preko smanjenja dihidrotestosterona, kao i sa EjD preko smanjenja proizvodnje semene tečnosti ¹⁵⁸.

EPICS studija (*Enlarged Prostate International Comparator Study, 2011*) - Prospektivna, dvostruko slepa studija, sprovedena je za upoređenje efikasnosti dutasterida i finasterida kod muškaraca sa simptomatskom BHP ¹⁵⁹. Rezultati u toku jedne godine, pokazuju da su oba

leka na sličan način efikasni u smanjenju volumena prostate, poboljšanju Qmax i LUTS. Sličnu incidencu pokazuju i za SD (tabela 7).

Tabela 7. Sporedni efekti 5ARI (EPICS,2011)

Sporedni efekti	Finasterid %	Dutasterid %
Erektilna disfunkcija	7	8
Smanjenje libida	5	6
Ejakulatorna disfunkcija	1	1
Ginekomastija	1	1

Finasterid i Dutasterid imaju sličnu incidencu za sporedne efekte na seksualnu funkciju, pri čemu sporedni efekti opadaju sa dužim trajanjem terapije ¹⁶⁰.

Po Američkoj Urološkoj Asocijaciji (AUA) za Finasterid – incidenca: za ED je 8%, za smanjenje libida - 5% i za EjD - 4% ¹⁴⁴.

5ARI dovode do snižavanja vrednosti ukupnog PSA za skoro 50% za 4-6 meseci, čak i u slučaju da postoji karcinom prostate. Zato je obavezno određivanje nivoa ukupnog PSA pre početka terapije sa 5ARI i pri tumačenju rezultata PSA preporučuje se udvostručavanje vrednosti serumskog PSA kod bolesnika koji koriste finasterid, u odnosu na nelečene muškarce ¹⁶¹. Svako povećanje nivoa PSA u toku lečenja finasteridom treba proveriti biopsijom prostate.

Kod primene 5ARI kontrolni pregled treba izvršiti nakon 12 nedelja od početka terapije. U slučaju povoljnog kliničkog odgovora terapiju nastaviti, kontrole vršiti svakih 6 meseci, pri čemu treba odrediti PSA, ehosonografiju urotrakta i količinu rezidualnog urina, IPSS skor, po mogućstvu i urofloumetriju ¹⁶².

Kombinovana terapija

Kombinacija alfa-AB i 5ARI je treća preporučena opcija lečenja. Obezbedjuje zajedničko delovanje obe komponente, pri čemu su i sporedni efekti kombinacija sporednih efekata obe vrste lekova ¹⁶³.

Prema AUA izraženost pojedinih elemenata SD je u zavisnosti od kombinacije lekova:

- Za ED: alfuzosin/finasteride - 8%;
doxazosin/finasteride - 10%.
- Za EjD: alfuzosin/finasteride -1%;
terazosin/finasteride - 7%.
- Za smanjen libido: alfuzosin/finasteride - 2%;
terazosin/finasteride - 5% ¹⁴⁴.

2.11.3. Ostali oblici medikamentne terapije

Antiholinergička terapija

Antagonisti muskarinskih receptora mogu se koristiti kod manjih prostata i nižih vrednosti PSA. Antiholinergici (antimuskarinski lekovi), Solifenacin, Tolterodin, Trospium hlorid, koriste se za lečenje simptoma hiperaktivne bešike (OAB), posebno kod žena, ali se razmatra njihova uloga i u lečenju LUTS/BHP ¹⁶⁴.

Razlog za njihovo korišćenje u lečenju BHP je zbog činjenice da LUTS uključuje i simptome hiperaktivne bešike, frekvenciju, urgentnost i inkontinenciju, koji su obično najizraženiji i glavni cilj u lečenju BHP. Ovi simptomi se pripisuju hiperaktivnom detruzoru, koji mogu biti izazvani subvezikalnom opstrukcijom.

Kontraksije bešike su stimulisane delovanjem acetilholina na muskarinske receptore u glatkim mišićima bešike. Uspostavljanje ravnoteže između relaksacije glatkih mišića mokraćne bešike i ublažavanja simptoma hitnosti, učestalosti i inkontinencije i potpune inhibicije kontrakcija bešike dovodi do nuspojava u vidu urinarne retencije. Nokturija, urgencija i IPSS skor se takođe smanjuju, ali bez statističke značajnosti. Neželjeni efekti su i suvoća usta, konstipacija, vrtoglavice, nazofaringitis ¹⁶⁵.

Inhibitori fosfodiesteraze-5 (PDE5)

Inhibitori PDE5 danas predstavljaju prvu liniju terapije za muškarce sa ED. Imaju pozitivno dejstvo i u lečenju BHP/LUTS ¹⁶⁶.

Otkriće azot-monoksida (NO) i cGMP kao glavnih medijatora u opuštanju glatkih mišića penisa dovela je do razvoja lekova koji mogu povećati intracelularni nivo cGMP. Pod uticajem NO stvara se cGMP i izaziva relaksaciju glatkih mišića i vazodilataciju krvnih sudova. Saznanje da enzim PDE5 razgrađuje cGMP, izazivajući vazokonstrikciju glatkih mišića, što dovodi do opuštanja penisa, dovelo je do revolucije u istraživanju ED i razvoju PDE5 inhibitora ¹⁶⁷.

Enzimi PDE5 su prisutni u prostati, uretri i mokraćnoj bešici. Smatra se da PDE5 inhibitori deluju tako što:

- povećavaju aktivnost NO,
- smanjuju aktivnosti Rho-kinaze,
- menjaju hiperaktivnost autonomnog nervnog sistema i aktivnost aferentnih živaca mokraćne bešike i prostate,
- povećavaju perfuziju karličnih organa i
- smanjuju upalne procese ¹⁶⁸.

Za delovanje PDE5 inhibitora potrebna je normalna inervacija erektilnih tkiva, kao i neoštećen endotel kavernoznih struktura¹⁶⁹.

Najčešće nuspojave zbog upotrebe PDE5 inhibitora su:

- glavobolja (18%),
- crvenilo (11%) i
- dispepsija (7%).

Ove nuspojave su posledica prisutnosti PDE5, osim u kavernoznim telima i u drugim tkivima ljudskog tela¹⁷⁰.

Sigurnost i efikasnost PDE5 inhibitora u lečenju LUTS/BHP su potvrđeni u studijama sa trajanjem između 8 i 12 nedelja, u kojima je korišćenje PDE5 inhibitora dovodilo do erekcija dovoljnih za polni odnos češće nego kod onih koji su dobili placebo.

Glavni rezultati studija su poboljšanje IPSS skora, QoL, maksimalnog mokraćnog protoka (Qmax), prosečne brzine protoka (Qave) i smanjenje rezidualnog urina. Pacijenti sa teškim LUTS su imali veće poboljšanje u IPSS skor u od onih sa umerenim simptomima¹⁷¹.

Značajno smanjenje subvezikalne opstrukcije i iritativnih simptoma je takođe izraženo tokom lečenja sa PDE5 inhibitorima¹⁷².

U upotrebi su: Sildenafil (*Viagra*), Tadalafil (*Cialis*), Vardenafil (*Levitra*)¹⁷³. Novi PDE5 inhibitori koji su za sada prisutni samo u pojedinim zemljama: Udenafil (*Zydena*) – Južna Koreja, Velika Britanija; Avanafil (*Stendra*) – USA; Mirodenafil (*Mvix*) - Južna Koreja; Lodenafil – Brazil^{174, 175}.

Kontraindikovana je upotreba PDE5 inhibitora sa nitratima zbog hipotenzije. PDE5 inhibitori interreaguju sa AB jer uzrokuju ortostatsku hipotenziju, jedino kombinacija sa Tamsulosinom nije vezana za značajnu hipotenziju^{176, 177}.

Rezultati kliničkih studija o korištenju PDE5 inhibitora u lečenju LUTS/BHP su pozitivni, ali su potrebna dalja istraživanja kako bi se dodatno razjasnili mehanizmi delovanja ovih lekova i uspostavila dugoročna efikasnost, kao i za potvrdu kliničke efikasnosti kombinacije PDE5 inhibitora i AB ili antimuskularnih lekova^{178, 179}.

Fitoterapija

Pojedini ekstrakti biljaka koriste se u lečenju BHP. S obzirom da se ovi lekovi sastoje od mešavine biljnih ekstrakta, vitamina i određenih antiinflamatornih komponenti, nije poznato koja tačno komponenta ima efikasnost u lečenju BHP.

Najpoznatiji su ekstrakti *Pygeum africanum* i *Serenoa repens*. Zbog nedostatka dokaza o terapijskom efektu nije zvanično preporučena u lečenju BHP^{143, 144}.

Terapija Testosteronom

Primena testosterona kod starijih muškaraca sa ciljem podizanja nivoa testosterona u srednji raspon normalnih vrednosti (1,3 - 8,9 ng/ml), pokazuje popravljjanje elemenata seksualne disfunkcije, pojačava seksualnu zainteresovanost, povećava učestalost seksualnih odnosa i noćnih erekcija, ali ima malo efekta na erekcije izazvane maštanjem ili vizuelno.

Količina testosterona dovoljna za normalno dešavanje noćnih erekcija kod muškarca je 2,0 ng/ml. Osim toga, podizanja nivoa testosterona dovodi do porasta mišićne mase, snage i gustine lumbalnih pršljenova ¹⁸⁰.

Hormonska supstituciona terapija testosteronom može se primeniti u stanjima niskog testosterona nakon jutarnjih laboratorijskih testova, sa niskim bioraspoloživim testosteronom proračunatim na osnovu koncentracije slobodnog testosterona, albumina i SHBG ¹⁸¹.

Testosteron može biti primenjen kod većine bolesnika osim onih sa karcinom prostate, karcinomom dojke, eritrocitozom, nekontrolisanom srčanom insuficijencijom.

Aplikuje se u obliku flastera, gela i injekciono. Njegova primena zahteva redovnu kontrolu PSA, LUTS-a, digito-rektalni pregled prostate, laboratorijske analize krvi.

Najznačajniji neželjeni efekti su pojava eritrocitoze, bolne osetljivosti i uvećanja grudi, depresije, *sleep apnea* i LUTS/BHP. Za procenu vrednosti terapije nakon 6 meseci meri se serumski LH, hemoglobin, hematokrit, PSA, testosteron.

Rezultati studija pokazuju da je broj pacijenata sa karcinomom prostate, vrednostima PSA>4ng/ml i biopsijama prostate veći kod muškaraca na terapiji testosteronom u odnosu na placebo, ali bez statističke razlike. Bolesnici tretirani testosteronom imaju 4 puta veće šanse da imaju hematokrit >50%, što je i najčešći neželjeni efekat terapije. Terapija testosteronom povećava PSA kod muškaraca sa androgenom deficijencijom. Zato su kod njih češće biopsije pa je i češće dijagnostikovanje poremećaja prostate u odnosu na placebo grupu ¹⁸².

Parenteralna terapija testosteronom može popraviti simptome depresije, starenja i seksualne funkcije kod hipogonadalnih muškaraca sa ED, a efekti su najizraženiji kod onih sa najnižim nivoom totalnog testosterona ⁶³.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Benigna hiperplazija prostate je klinički entitet koga karakterišu anatomske uvećanje prostate, subvezikalna opstrukcija i karakteristični simptomi. Svi ovi elementi zastupljeni su bez jasnih međusobnih korelacija. Manje je poznato kada simptomi BHP postaju patološki i koliki se stepen poboljšanja simptoma i funkcije donjeg urinarnog trakta može očekivati nakon primene medikamentnog lečenja uz poboljšanje seksualne funkcije. Zahtevi savremenog društva podrazumevaju insistiranje na kvalitetu života, čija je važna stavka zadovoljavajuća seksualna funkcija.

Poslednjih decenija došlo je do pojave medikamenata za BHP koji deluju na hormonski status ili dovode do relaksacije glatkih mišića. Na osnovu postojećih saznanja o uticaju medikamentne terapije BHP na funkciju i simptome donjeg urinarnog trakta i uticaju na sve aspekte seksualnog života, ciljevi istraživanja su:

1. utvrditi uticaj aktuelne medikamentne terapije BHP na funkciju i simptome donjeg urinarnog trakta,
2. utvrditi uticaj BHP na seksualni život i stepen seksualne disfunkcije,
3. utvrditi status seksualnog života kod muškaraca sa BHP posle korišćenja medikamentne terapije,
4. utvrditi mogućnost poboljšanja seksualne funkcije medikamentnom terapijom BHP prilagođene postizanju zadovoljavajuće seksualne funkcije uz smanjivanje tegoba sa mokrenjem i sprečavanja dalje progresije bolesti.

RADNA HIPOTEZA

Dugotrajna subvezikalna smetnja dovodi do funkcionalnih promena na donjem urotaktu uz pojavu karakterističnih simptoma praćenih promenama u seksualnom životu, što sve narušava kvalitet života bolesnika sa BHP.

Osnovna postavka od koje se polazi u ispitivanju je da je primenom različitih vrsta medikamentne terapije moguće popraviti simptome BHP, urinarni protok i pozitivno uticati na seksualnu funkciju.

Potrebno je zato utvrditi koliki je stepen seksualne disfunkcije prisutan i da li se može poboljšati seksualni život primenom medikamentne terapije.

4. MATERIJAL I METODE

Sprovedena je klinička prospektivna studija u kojoj je učestvovalo 156 pacijenata, starosti 55-65g ($61,16 \pm 2,97$), podeljenih u 4 grupe sa po 39 ispitanika, sa različitim terapijskim tretmanima, koji ranije nisu lečeni zbog BHP, seksualno aktivni. Svi su sličnog socio-ekonomskog i obrazovnog nivoa, u dobrom opštem stanju. Svi rezultati su komparirani između ispitivanih grupa i u okviru svake pojedinačne grupe.

Ispitivanje je sprovedeno na Odseku za urologiju, Odeljenju za radiologiju i Odeljenju za kliničku biohemiju Vojne bolnice u Nišu; Odeljenju za funkcionalnu dijagnostiku Klinike za urologiju VMA Beograd; Poliklinici za laboratorijsku dijagnostiku "Neolab" i Poliklinici "Varnava" u Nišu.

Svi ispitanici su bili informisani o ciljevima istraživanja i potpisali su pristanak za učešće u istraživanju. Etički odbor Vojne bolnice u Nišu dao je saglasnost za sprovođenje istraživanja.

4.1. Metode

Dijagnostički protokol korišćen u istraživanju podrazumevao je:

1. klinički pregled,
2. laboratorijske analize,
3. radiološki pregled,
4. urofloumetriju i
5. popunjavanje standardizovanih upitnika.

Osnovni kriterijumi za uključivanje u studiju su:

- prisustvo umerenih simptoma donjeg urotrakta (IPSS<20),
- težina tkiva prostate preko 30 g,
- PSA < 4 ng/mL,
- ispitanici imaju aktivan seksualni život,
- ispitanici ranije nisu lečeni zbog BHP,
- prisutna komorbidna stanja ne remete značajno funkciju donjeg urinarnog sistema.

Iz studije su isključeni pacijenti sa komplikacijama BHP:

- postojanje sumnje na malignitet,
- izmereni rezidualni urin veći od 200 ml,
- postojanje infekcije, divertikuloze ili kalkuloze mokraćne bešike,
- prisutne zastojne promene na bubrezima.

Klinički pregled

Klinička obrada je podrazumevala:

- uzimanje detaljne istorije bolesti,
- fizikalni pregled sa digito-rektalnim pregledom prostate na kome se verifikuje uvećana prostata bez sumnje na malignitet.

Laboratorijsko ispitivanje

Podrazumeva biohemijske analize krvi i urina, urinokulturu sa antibiogramom, određivanje vrednosti markera PSA i fPSA.

Za određivanje androgenog statusa određivani su hormoni Testosteron i free Testosteron, kao i procentualni odnos freeTestosteron/Testosteron (radi merenja bioaktivnosti ukupnog testosterona, odnosno ako u totalnom počne da opada i slobodni testosteron, javiće se simptomi andropauze – slabljenje libida i smanjenje seksualne aktivnosti, s obzirom da je samo nevezan testosteron aktivan).

Uzorci krvi dobijeni su venepunkcijom, zatvorenim vakum sistemom. Centrifugiranjem 10 minuta na 3500 rpm izdvojen je serum. Za biohemijske parametre korišćene su epruvete bez antikoagulansa.

- Ispitivanje koncentracije PSA rađeno je ECLIA metodom na analajzeru Cobas e 411 reagensima firme Roche.
- Ispitivanje koncentracije Free PSA rađeno je ELISA metodom na aparatu Stat Fax 303 reagensima firme Fujirebio.
- Ispitivanje koncentracije Testosterona rađeno je ECLIA metodom na analajzeru Cobas e 411 reagensima firme Roche.
- Ispitivanje koncentracije Free Testosterona rađeno je ELISA metodom na aparatu Stat Fax 303 reagensima firme DRG.

Jedinice i referentne vrednosti:

- Urea: 3,4 - 7,5 mmol/L; Cre: 50,0 - 125,0 umol/L;
- PSA: < 4 ng/ml; Free PSA: 0,0 - 0,7 ng/ml ;

Za muškarce >50 god.:

- Testosteron: 1,3 - 8,9 ng/ml;
- Free Testosteron: 4,5 - 42 pg/ml;
- FreeTestosteron/Testosteron: 0,26 - 0,74 %;

Radiološki pregled

Rađena je transabdominalna ultrasonografija urotrakta sa merenjem volumena prostate (po formuli širina x visina x dužina x 0,52) i određivanjem rezidualnog urina postmikciono.

Pregledi su rađeni na aparatu "Agilent hx" sa sektorskom sondom od 3,5 MHz - "agilent technologies c3540" sa instaliranim softverom za dobijanje gotovih vrednosti volumena prostate po navedenoj formuli. Pregledi su rađeni od strane jednog lekara.

Urofloumetrija

Za merenje funkcionalnosti donjeg urinarnog trakta korišćena je urofloumetrija. Rađena je na uređaju Flowstar mms PO BOX 580 system Holandija.

Izvodi se tako što pacijent mokri u fiziološkom položaju, bez napinjanja, sa normalnim osećajem pune mokraćne bešike (ne manje od 150 ml).

Mokri se kroz levak u plastičnu posudu koja stoji na elektronskoj vagi, odakle se podaci o brzini mokrenja šalju u kompjuter, nakon čije obrade dobijamo dijagram mokrenja.

Mereni su sledeći parametri:

- izmokrena količina - Vcomp (Voided volume),
- maksimalni stepen protoka - Qmax (Maximum flow rate),
- vreme do maksimalnog protoka - Tqmax (Time to maximum flow),
- vreme protoka - (Flow time),
- prosečni stepen protoka - Qave (Average flow rate),
- vreme mokrenja - (Voiding time).

Po završetku testa, ultrazvučnim pregledom se meri količina zaostale mokraće.

Upitnici korišćeni u istraživanju

Subjektivna simptomatologija je ocenjivana korišćenjem odgovarajućih standardizovanih upitnika:

- Internacionalni prostata simptom skor (IPSS-QoL) - za intenzitet simptoma mokrenja.
- Internacionalni indeks erektilne funkcije (IIEF), kompletan upitnik sa 15 pitanja - za stepen seksualne disfunkcije.
- Upitnik seksualnog zdravlja muškarca - za ejakulatornu disfunkciju (MSHQ-EjD).

Bolesnici su pre početka lečenja sami popunjavali upitnike, u prisustvu i uz pomoć stručnih lica na zahtev bolesnika.

Kontrolni pregledi

Posle tri i šest meseci terapije, radili su se zakazani kontrolni pregledi koji su po formi, sadržaju i načinu popunjavanja upitnika identični kao pri ulasku u studiju.

4.2. Statistička analiza

Statistička analiza je vršena korišćenjem računarskog programa R u verziji 2.2.1. (*R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*).

Kao granica statističke značajnosti podrazumevana je greška procene manja od 5% ($p < 0,05$).

Vrednosti svih skorova kao i svih varijabli su prikazane kao srednja vrednost \pm standardna devijacija. Po 2 ispitanika iz grupa sa alfa-AB i kombinovanom terapijom nisu iz objektivnih razloga uradili treći pregled što je uzeto u obzir prilikom statističke obrade.

Testiranje razlika između vrednosti skorova i vrednosti varijabli na početku ispitivanja, tri i šest meseca nakon korišćenja terapije, vršeno je analizom varijanse za ponovljena merenja (*analysis of variance for repeated measures – RM ANOVA*).

Poređenje nastalih promena u vrednostima skorova i vrednostima varijabli tokom ispitivanja između tri terapijske grupe, kao i starosti ispitanika sve četiri grupe, vršeno je jednostranom analizom varijanse (*one-way analysis of variance – One-way ANOVA*) i naknadnim Tukijevim testom (*Tukey post-hoc test*).

Poređenje vrednosti skorova i vrednosti varijabli na početku ispitivanja i nakon šest meseca kod ispitanika iz kontrolne grupe vršeno je t-testom za zavisne uzorke (*related samples t-test*).

5. REZULTATI

5.1. Starosna struktura ispitanika

Na osnovu kliničkih pregleda, dobijenih nalaza i težine simptoma, formirane su 4 grupe sa po 39 ispitanika. Tri grupe su tretirane terapijski:

- jedna grupa je dobijala alfa-AB (tamsulosin 0,4 mg/dnevno),
- druga grupa je dobijala 5ARI (finasterid 5 mg/dnevno),
- treća grupa kombinovanu terapiju (tamsulosin 0,4 mg/dnevno i finasterid 5 mg/dnevno).

Kontrolnu grupu (WW) su činili pacijenti sa blagim simptomima (IPSS<8), bez terapije, uz preporuku o odredjenom načinu života.

Prosečna starost svih ispitanika je $61,16 \pm 2,97$ god.:

- u grupi sa alfa blokatorom (AB) je $60,69 \pm 3,22$ godina,
- sa 5ARI je $61,56 \pm 3,30$,
- sa kombinovanom terapijom $61,76 \pm 2,51$,
- u kontrolnoj grupi (WW) $60,64 \pm 2,70$ godina.

Između poređenih grupa nije bilo statistički značajnih razlika u starosti.

Ispitanici u terapijskim grupama imaju izraženije smetnje sa mokrenjem ($7 < \text{IPSS} < 20$) nego pripadnici kontrolne grupe (IPSS<8). Prosečne vrednosti intenziteta simptoma se ne razlikuju značajno unutar ispitivanih grupa.

Seksualna funkcija je pre početka lečenja slabija u terapijskim grupama nego u kontrolnoj grupi. Kontrolna grupa pokazuje prirodnu varijabilnost simptoma i prosečan nivo seksualne funkcije osoba u toj grupi.

5.2. Uticaj medikamentne terapije BHP na funkciju donjeg urinarnog trakta

Za merenje funkcionalnosti urinarnog trakta korišćeni su sledeći parametri: Ureja, Kreatinin (radi praćenja funkcionalnosti gornjeg urinarnog trakta), markeri: PSA, Free PSA, hormoni: Testosteron, Free Testosteron, odnos Free Testosteron/Testosteron (%), EHO prostate (težina) sa merenjem količine postmikcionog rezidualnog urina, kao i urofloumetrijski parametri: izmokrena količina - Vcomp (Voided volume), maksimalni protok - Qmax (Maximum flow rate), vreme do maksimalnog protoka - Tqmax (Time to maximum flow), vreme protoka - (Flow time), prosečni stepen protoka - Qave (Average flow rate), vreme mokrenja - (Voiding time) i rezidualni urin.

Uticaj alfa-blokatora

Kod ispitanika koji su dobijali AB od početka do kraja ispitivanja došlo je do značajnih promena vrednosti PSA, EHO-RU, Voiding Time, Flow Time, Max Flow Rate, Average Flow Rate i Residual Urine. Do značajnih promena vrednosti PSA, Max Flow Rate, Average Flow Rate i Residual Urine došlo je već 3 meseca posle započinjanja terapije (tabela 8).

Tabela 8. Kretanje vrednosti varijabli u toku ispitivanja u grupama sa AB i 5ARI

Grupa i skor	Testiranje (Mean ± SD)			Poređenje između testiranja (p)		
	Na početku	Posle 3 mes.	Posle 6 mes.	I vs II	II vs III	I vs III
ALFA BLOKATOR						
Urea (mmol/L)	5,65±0,95	6,05±1,00	5,68±1,17	0,032*	0,079	0,842
Creatinin (umol/L)	91,46±15,32	94,64±16,43	93,08±17,39	0,258	0,458	0,447
PSA (ng/ml)	1,08±0,45	0,97±0,48	0,87±0,48	0,031*	0,097	<0,001*
Free PSA (ng/ml)	0,32±0,19	0,28±0,18	0,31±0,15	0,134	0,109	0,450
Testosteron (ng/ml)	5,21±1,83	5,44±2,02	5,08±1,96	0,531	0,169	0,704
Free Testosteron (pg/ml)	14,94±7,18	13,37±4,09	13,4±6,19	0,137	0,874	0,215
Ftestost./Testoster. (%)	0,30±0,14	0,28±0,13	0,29±0,14	0,498	0,549	0,843
EHO prostate (gr)	36,13±4,29	36,64±4,02	35,97±3,70	0,168	0,327	0,434
EHO – RU (ml)	39,03±25,02	37,44±18,08	29,43±18,04	0,607	0,011*	0,041*
Voided Volume (ml)	379,67±130,90	375,26±124,84	373,49±127,01	0,824	0,742	0,673
Voiding Time (s)	49,61±21,89	45,00±18,82	41,19±14,58	0,128	0,133	0,010*
Flow Time (s)	46,97±20,73	42,97±18,44	39,35±13,79	0,147	0,133	0,014*
Time to max Flow (s)	11,88±6,72	11,80±8,71	11,21±6,01	0,911	0,511	0,316
Max Flow Rate (ml/s)	13,66±3,19	15,54±3,26	16,49±3,19	<0,001*	0,007*	<0,001*
Average Flow Rate(ml/s)	8,69±2,41	9,36±2,44	9,84±2,66	0,022*	0,063	0,003*
Residual Urine (ml)	40,44±29,00	30,10±21,29	23,30±17,83	0,006*	0,043*	<0,001*
5ARI						
Urea (mmol/L)	5,73±1,04	6,09±1,27	5,95±1,03	0,028*	0,399	0,154
Creatinin (umol/L)	83,86±16,04	93,24±14,44	85,69±15,36	<0,001*	0,003*	0,487
PSA (ng/ml)	1,94±0,79	1,25±0,56	1,01±0,48	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Free PSA (ng/ml)	0,45±0,22	0,25±0,20	0,23±0,14	<0,001*	0,255	<0,001*
Testosteron (ng/ml)	5,05±1,97	6,35±2,48	6,40±3,41	<0,001*	0,896	0,002*
Free Testosteron (pg/ml)	12,89±4,27	11,94±6,17	8,66±5,57	0,243	0,001*	<0,001*
Ftestost./Testoster. (%)	0,26±0,08	0,19±0,09	0,14±0,09	<0,001*	<0,001*	<0,001*
EHO prostate (gr)	46,41±6,70	42,54±6,64	39,74±6,71	<0,001*	<0,001*	<0,001*
EHO – RU (ml)	66,38±26,85	37,77±19,61	21,79±13,54	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Voided Volume (ml)	367,41±127,37	344,74±99,17	367,33±95,50	0,292	0,158	0,997
Voiding Time (s)	53,03±19,70	43,55±17,73	41,26±14,77	0,002*	0,328	<0,001*
Flow Time (s)	48,85±19,48	41,12±16,66	38,81±13,99	0,010*	0,286	0,001*
Time to max Flow (s)	11,09±4,83	9,88±4,99	10,42±4,83	0,035*	0,401	0,227
Max Flow Rate (ml/s)	12,85±2,59	14,54±2,43	16,52±2,71	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Average Flow Rate(ml/s)	7,93±2,39	9,13±2,84	10,14±2,82	<0,001*	0,004*	<0,001*
Residual Urine (ml)	52,03±26,32	33,54±19,24	18,54±12,09	<0,001*	<0,001*	<0,001*

* p<0,05; SD - standardna devijacija;

Uticaj 5-ARI

Kod ispitanika koji su koristili 5ARI, posle šest meseci došlo je do značajnih promena vrednosti gotovo svih praćenih karakteristika, osim Ureje, Kreatinina, Voided Volume i Time to max Flow. Sve promene su bile značajne već 3 meseca posle započinjanja terapije (tabela 8).

Tabela 9. Kretanje vrednosti varijabli u toku ispitivanja u grupama sa kombinovanom terapijom i WW

Grupa i skor	Testiranje (Mean ± SD)			Poređenje između testiranja (p)		
	Na početku	Posle 3 mes.	Posle 6 mes.	I vs II	II vs III	I vs III
KOMBINOVANA TERAPIJA						
Urea (mmol/L)	5,73±1,12	5,89±1,13	5,73±1,36	0,320	0,330	0,759
Creatinin (umol/L)	88,24±16,59	94,47±16,43	90,96±15,55	0,028*	0,118	0,401
PSA (ng/ml)	2,31±0,95	1,53±0,91	1,22±0,71	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Free PSA (ng/ml)	0,54±0,24	0,30±0,20	0,28±0,16	<0,001*	0,333	<0,001*
Testosteron (ng/ml)	5,61±1,85	6,33±2,65	6,46±2,67	0,018*	0,784	0,051
Free Testosteron (pg/ml)	13,83±5,91	12,43±6,62	11,17±7,18	0,203	0,080	0,047*
Ftestost./Testoster. (%)	0,26±0,11	0,20±0,08	0,17±0,10	0,002*	0,013*	<0,001*
EHO prostate (gr)	49,00±7,35	44,31±7,40	42,35±7,11	<0,001*	<0,001*	<0,001*
EHO – RU (ml)	67,38±21,41	40,51±18,29	27,57±12,15	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Voided Volume (ml)	358,15±110,78	384,13±114,59	344,57±106,09	0,118	0,037*	0,279
Voiding Time (s)	58,09±22,34	51,75±17,02	40,93±12,43	0,033*	<0,001*	<0,001*
Flow Time (s)	54,49±21,6	48,21±16,40	38,25±11,61	0,025*	<0,001*	<0,001*
Time to max Flow (s)	10,32±4,68	8,99±2,98	9,27±2,64	0,053	0,720	0,054
Max Flow Rate (ml/s)	12,18±2,60	14,44±3,00	16,05±2,92	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Average Flow Rate(ml/s)	7,11±2,23	8,41±2,46	9,42±2,80	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Residual Urine (ml)	64,51±26,23	34,77±21,73	21,03±14,52	<0,001*	<0,001*	<0,001*
WW						
Urea (mmol/L)	5,34±1,22		5,86±1,18			0,019*
Creatinin (umol/L)	84,01±16,2		92,02±15,49			0,007*
PSA (ng/ml)	1,09±0,48		0,97±0,75			0,240
Free PSA (ng/ml)	0,29±0,15		0,27±0,15			0,302
Testosteron (ng/ml)	4,40±1,60		4,59±1,82			0,505
Free Testosteron (pg/ml)	12,31±4,57		13,19±5,40			0,181
Ftestost./Testoster. (%)	0,66±2,28		1,00±3,09			0,302
EHO prostate (gr)	32,81±6,16		32,38±8,16			0,647
EHO – RU (ml)	24,95±14,85		23,15±11,21			0,286
Voided Volume (ml)	388,78±114,88		407,69±106,44			0,351
Voiding Time (s)	39,80±12,40		41,13±12,08			0,468
Flow Time (s)	37,74±11,85		39,73±11,60			0,257
Time to max Flow (s)	11,01±4,30		10,43±3,54			0,222
Max Flow Rate (ml/s)	18,40±4,01		19,65±4,68			0,002*
Average Flow Rate(ml/s)	10,62±2,98		10,62±2,41			0,989
Residual Urine (ml)	20,28±17,44		19,59±15,97			0,780

* p<0,05; SD - standardna devijacija;

Uticaj kombinovane terapije

Kod ispitanika koji su koristili kombinovanu terapiju do kraja ispitivanja došlo je do značajnih promena vrednosti većine praćenih karakteristika, osim Ureje, Kreatinina, Testosterona, Voided Volume i Time to max Flow, a gotovo sve promene su bile značajne već 3 meseca posle započinjanja terapije (tabela 9).

Tabela 10. Poređenje promena vrednosti varijabli koje su nastale u periodu između prvog i trećeg testiranja između terapijskih grupa

Skor	Grupa (Mean ± SD)			Poređenje između grupa (p)		
	AB	5ARI	Komb. thp	I vs II	I vs III	II vs III
Urea (mmol/L)	-0,04±1,15	0,22±0,94	-0,06±1,17	0,564	0,996	0,509
Creatinin (umol/L)	2,14±16,88	1,82±16,22	2,58±18,47	0,997	0,993	0,980
PSA (ng/ml)	-0,21±0,31	-0,93±0,64	-1,15±0,51	<0,001*	<0,001*	0,152
Free PSA (ng/ml)	-0,02±0,13	-0,22±0,14	-0,27±0,15	<0,001*	<0,001*	0,291
Testosteron (ng/ml)	-0,13±2,09	1,34±2,49	0,84±2,52	0,021*	0,191	0,622
Free Testosteron (pg/ml)	-1,64±7,92	-4,23±5,20	-2,64±7,81	0,251	0,818	0,587
FTestost./Testosteron (%)	-0,01±0,20	-0,12±0,08	-0,09±0,13	0,002*	0,036*	0,648
EHO prostate (gr)	0,27±2,08	-6,67±3,35	-6,95±2,00	<0,001*	<0,001*	0,884
EHO – RU (ml)	-8,49±24,41	-44,59±24,09	-40,22±17,77	<0,001*	<0,001*	0,671
Voided Volume (ml)	-8,84±126,22	-0,08±111,84	-17,22±95,23	0,938	0,944	0,783
Voiding Time (s)	-8,61±19,14	-11,77±16,58	-18,51±17,77	0,720	0,049*	0,231
Flow Time (s)	-7,87±18,50	-10,04±16,58	-17,54±17,00	0,849	0,048*	0,149
Time to max Flow (s)	-0,90±5,40	-0,66±3,38	-1,27±3,86	0,968	0,930	0,814
Max Flow Rate (ml/s)	2,81±2,61	3,67±1,84	4,06±1,75	0,176	0,031*	0,704
Average Flow Rate (ml/s)	1,16±2,21	2,21±2,12	2,47±1,84	0,071	0,020*	0,851
Residual Urine (ml)	-16,08±25,22	-33,49±26,06	-44,22±26,02	0,011*	<0,001*	0,170

* p<0,05

Kod ispitanika iz kontrolne grupe (WW) došlo je do značajnih povećanja vrednosti Ureje, Kreatinina i Max Flow Rate od početka do kraja ispitivanja (tabela 9).

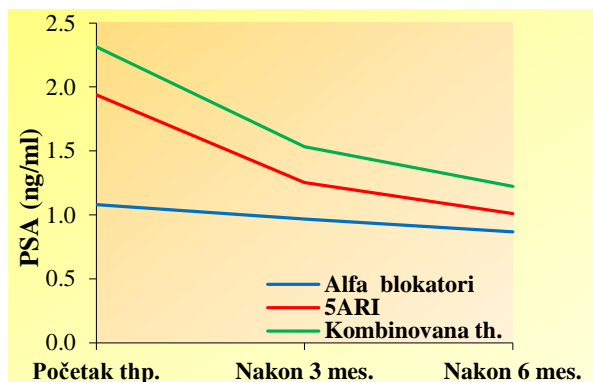
Vrednosti **Ureje** (mmol/L) i **Kreatinina** (umol/L) se nisu značajno menjale u terapijskim grupama nakon 6 meseci. Ali kod ispitanika iz kontrolne grupe (WW) došlo je do značajnih povećanja vrednosti ureje (p=0,019) i kreatinina (p=0,007) od početka do kraja ispitivanja ali sa vrednostima u referentnim granicama.

PSA (ng/ml) je opao značajno u svim terapijskim grupama nakon 6 meseci (grafikon 4). Najviše u grupi ispitanika koji su dobijali kombinovanu terapiju (-1,15 ± 0,51 ng/ml) potom u grupi sa 5ARI (-0,93 ± 0,64) i te promene su značajno veće u poređenju sa pacijentima koji su koristili samo AB (-0,21 ± 0,31; p<0,001) (tabela 10). WW grupa je bez promena.

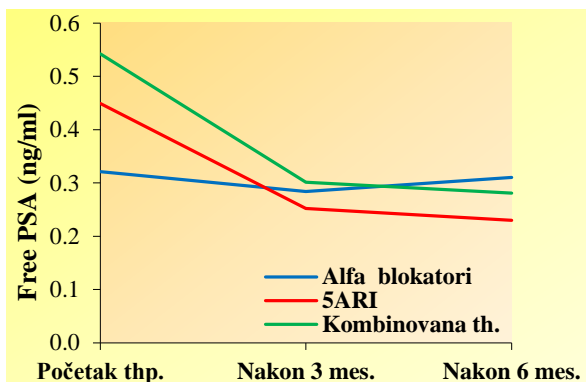
Free PSA (ng/ml) nakon 6 meseci značajno je opao u grupama sa kombinovanom terapijom i sa 5ARI. Najviše sa kombinovanom terapijom (-0,27 ± 0,15), potom sa 5ARI

($-0,22 \pm 0,14$). Te promene su značajno veće u poređenju sa pacijentima koji su koristili samo AB ($-0,02 \pm 0,13$; $p < 0,001$) (grafikon 5). WW grupa je bez značajnijih promena.

Grafikon 4. PSA tokom ispitivanja u terapijskim grupama



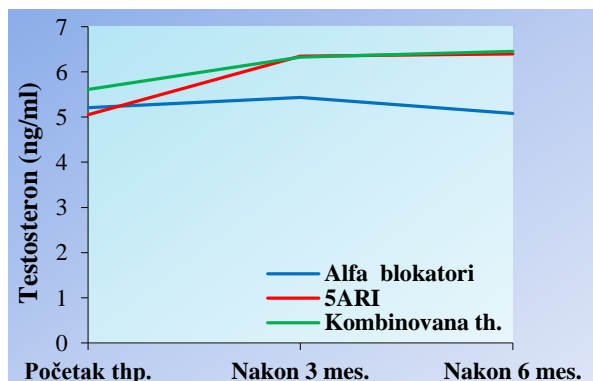
Grafikon 5. fPSA tokom ispitivanja u terapijskim grupama



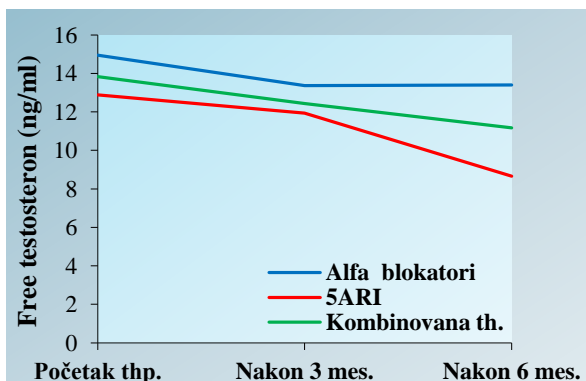
Testosteron (ng/ml) od početka ispitivanja značajnu promenu ima jedino u grupi sa 5ARI. U grupi ispitanika koji su dobijali 5ARI je porastao ($1,34 \pm 2,49$), dok je u grupi sa AB opao ($-0,13 \pm 2,09$) i razlika između ovih promena je statistički značajna ($p < 0,05$), dok je u grupi sa kombinovanom terapijom ($0,84 \pm 2,52$) porast bez značajnosti u odnosu na ostale dve grupe (grafikon 6).

Free Testosteron (pg/ml) od početka ispitivanja je opao u svim grupama (grafikon 7). Najviše u grupi sa 5ARI ($-4,23 \pm 5,20$), potom sa kombinovanom terapijom ($-2,64 \pm 7,81$) i najmanje sa AB ($-1,64 \pm 7,92$), ali su vrednosti promena međusobno bez statističke značajnosti.

Grafikon 6. Testosteron tokom ispitivanja u terapijskim grupama

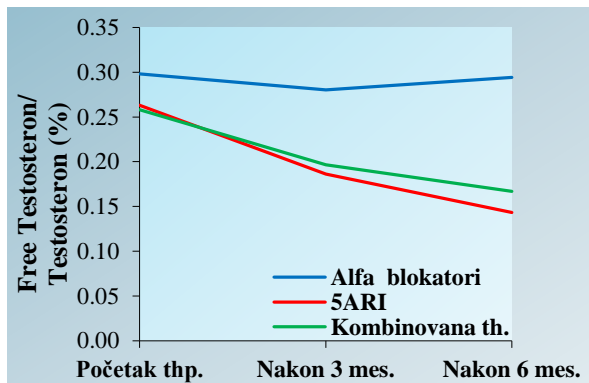


Grafikon 7. Free Testosteron tokom ispitivanja u terapijskim grupama

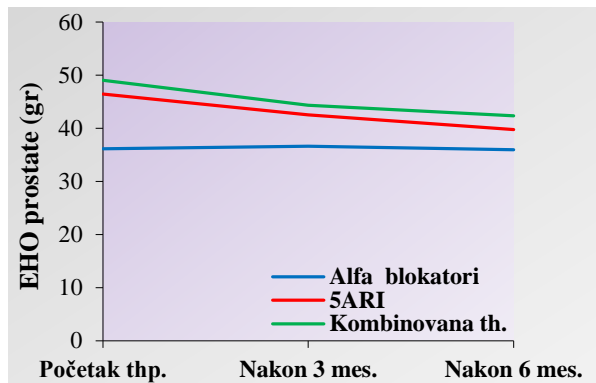


Odnos **Free Testosteron/Testosteron** (%), kao pokazatelj androgene bioaktivnosti ukupnog testosterona je opao u svim grupama nakon 6 meseci terapije, statistički značajno u grupama sa 5ARI i kombinovanom terapijom (grafikon 8). U grupi sa 5ARI ($-0,12 \pm 0,08\%$) i sa kombinovanom terapijom ($-0,09 \pm 0,13\%$), značajnije su promene u poređenju sa pacijentima koji su koristili samo AB ($-0,01 \pm 0,20\%$; $p < 0,01$ i $p < 0,05$).

Grafikon 8. Odnos FreeTestosteron/Testosteron tokom ispitivanja



Grafikon 9. Volumen prostate (EHO) tokom ispitivanja u terapijskim grupama



EHO prostate (gr), odnosno volumen prostate od početka do kraja ispitivanja značajno je opao u grupama sa kombinovanom terapijom ($-6,95 \pm 2,00$) i to je smanjenje volumena za 14,2% i sa 5ARI ($-6,67 \pm 3,35$), to je smanjenje volumena za 14,4%, što je skoro identičan terapijski efekat. Dok je kod pacijenata koji su koristili AB ($0,27 \pm 2,08$) promena bez značajnosti (grafikon 9). Razlika između promene u grupi sa AB u odnosu na promene u grupama sa 5ARI i kombinovanom terapijom su statistički značajne ($p < 0,001$).

EHO-RU (ml) značajno je opao u svim grupama od početka ispitivanja. U grupi sa 5ARI ($-44,59 \pm 24,09$) i grupi sa kombinovanom terapijom ($-40,22 \pm 17,77$), što je značajnije u poređenju sa pacijentima koji su koristili samo AB ($-8,49 \pm 24,41$; $p < 0,001$).

Analiza Urofloumetrijskih parametara:

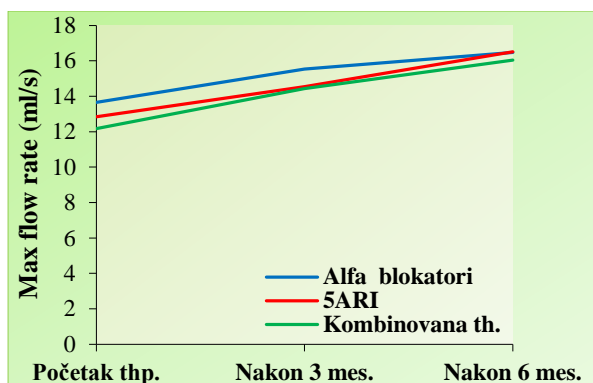
Izmokrena količina urina (Voided Volumen - ml) u svim grupama je bez značajnijih promena i od početka ispitivanja i u odnosu medju grupama (tabela 10).

Vreme mokrenja (Voiding Time - s) značajno je smanjeno u svim grupama od početka ispitivanja. Najviše sa kombinovanom terapijom ($-18,51 \pm 17,77$), potom u grupi sa 5ARI ($-11,77 \pm 16,58$) i sa AB ($-8,61 \pm 19,14$).

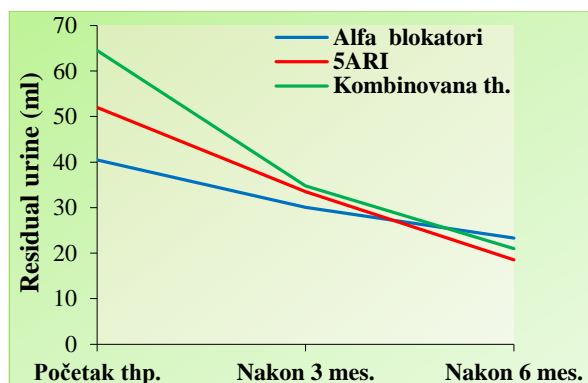
U grupi sa kombinovanom terapijom značajno je veća promena u odnosu na grupu sa AB ($p < 0,05$), ali ne i u odnosu na grupu sa 5ARI.

Vreme protoka (Flow Time - s) značajno je smanjeno u svim grupama. U grupi ispitanika sa kombinovanom terapijom ($-17,54 \pm 17,00$) značajno je veće smanjenje u poređenju sa pacijentima sa AB ($-7,87 \pm 18,50$; $p < 0,05$), dok u odnosu sa 5ARI ($-11,77 \pm 16,58$) razlika nije značajna.

Grafikon 10. Maksimalni protok tokom ispitivanja (Qmax)



Grafikon 11. Volumen rezidualnog urina nakon urofloumetrije tokom ispitivanja



Vreme do maksimalnog protoka (Time to max Flow - s) je bez značajnijih promena i od početka ispitivanja i u odnosu između grupa.

Maksimalan protok (Max Flow Rate - ml/s), najznačajniji urofloumetrijski parametar, značajno je povećan u svim grupama (grafikon 10). Najviše u grupi sa kombinovanom terapijom ($4,06 \pm 1,75$), potom sa 5ARI ($3,67 \pm 1,84$) i sa AB ($2,81 \pm 2,61$). Kod ispitanika koji su dobijali kombinovanu terapiju značajno je veća promena u poređenju sa onima koji su koristili samo AB ($p < 0,05$), ali ne i u odnosu sa 5ARI.

Prosečni protok (Average Flow Rate - ml/s) takođe je značajno povećan u svim grupama. Kod ispitanika koji su dobijali kombinovanu terapiju ($2,47 \pm 1,84$), značajno je veća promena u poređenju sa onima koji su koristili samo AB ($1,16 \pm 2,21$; $p < 0,05$), ali ne i u odnosu sa 5ARI ($2,21 \pm 2,12$).

Rezidualni urin (ml), nakon 6 meseci terapije značajno je smanjen u svim grupama (grafikon 11). Najveće smanjenje je u grupi ispitanika koji su koristili kombinovanu terapiju ($-44,22 \pm 26,02$), potom 5ARI ($-33,49 \pm 26,06$), što su značajno veće promene u poređenju sa pacijentima koji su koristili samo AB ($-16,08 \pm 25,22$; $p < 0,05$ i $p < 0,001$).

Promene vrednosti svih ispitivanih varijabli nisu se značajno razlikovale između ispitanika koji su dobijali 5ARI i onih koji su koristili kombinovanu terapiju.

5.3. Uticaj medikamentne terapije BHP na simptome donjeg urinarnog trakta

Korišćen je upitnik IPSS - Internacionalni prostata simptom skor (*International Prostate Symptom Score*) sa pitanjem za kvalitet života kao posledice urinarnih simptoma (QoL).

Tabela 11. Kretanje vrednosti skorova za simptome mokrenja u toku ispitivanja u terapijskim i u kontrolnoj grupi

Grupa i skor	Testiranje (Mean ± SD)			Poređenje između testiranja (p)		
	Na početku	Posle 3 mes.	Posle 6 mes.	I vs II	II vs III	I vs III
ALFA BLOKATOR						
IPSS skor - ukupno (max 35)	13,64±3,35	9,21±2,66	7,51±2,66	<0,001*	0,001*	<0,001*
Opstruktivni simpt. (max 20)	7,79±2,65	4,74±2,06	3,70±2,22	<0,001*	0,010*	<0,001*
Iritativni simptomi (max 15)	6,10±1,67	4,51±1,17	3,81±1,29	<0,001*	0,001*	<0,001*
QoLife (0-6)	3,74±0,75	1,79±0,89	1,32±0,85	<0,001*	0,006*	<0,001*
5ARI						
IPSS skor - ukupno (max 35)	16,69±2,91	10,97±2,45	7,69±2,62	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Opstruktivni simpt. (max 20)	9,21±2,33	6,03±1,94	3,69±1,78	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Iritativni simptomi (max 15)	7,49±1,71	4,95±1,45	3,97±1,46	<0,001*	<0,001*	<0,001*
QoLife (0-6)	4,10±0,64	1,97±0,84	1,26±0,79	<0,001*	<0,001*	<0,001*
KOMBINOVANA TERAPIJA						
IPSS skor - ukupno (max 35)	19,82±3,09	12,05±2,65	8,89±2,60	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Opstruktivni simpt. (max 20)	10,82±2,48	6,41±2,06	4,03±1,91	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Iritativni simptomi (max 15)	9,26±2,57	5,62±1,63	4,84±1,68	<0,001*	<0,001*	<0,001*
QoLife (0-6)	4,33±0,70	2,10±1,02	1,41±0,86	<0,001*	<0,001*	<0,001*
WW						
IPSS skor - ukupno (max 35)	7,21±1,28		7,05±1,39			0,509
Opstruktivni simpt. (max 20)	3,49±1,50		3,36±1,44			0,463
Iritativni simptomi (max 15)	3,72±1,17		3,69±1,08			0,875
QoLife (0-6)	1,95±0,94		1,56±0,79			0,017*

* p<0,05; SD - standardna devijacija; IPSS - Internacionalni Prostata Simptom Skor; QoLife - kvalitet života; 5ARI - inhibitor 5-alpha reduktaze;

U sve tri terapijske grupe do kraja ispitivanja došlo je do značajnog poboljšanja skora IPSS u celini, posebnih skorova opstruktivnih i iritativnih simptoma, kao i QoL (tabela 11). Do značajnih promena vrednosti svih skorova, došlo je već posle 3 meseca korišćenja terapije.

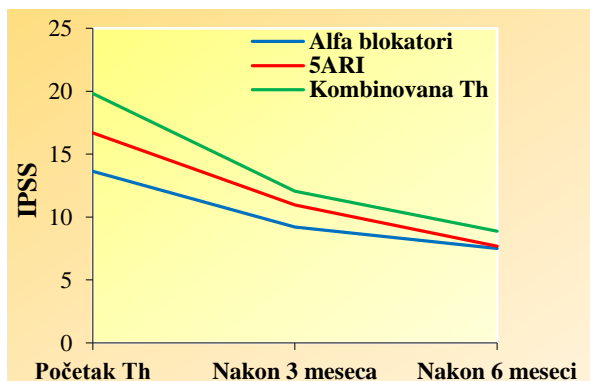
Tabela 12. Poređenje promena vrednosti skorova u periodu između prvog i trećeg testiranja između terapijskih grupa

Skor	Grupa (Mean ± SD)			Poređenje između grupa (p)		
	AB	5ARI	Kombinov. thp	I vs II	I vs III	II vs III
IPSS skor - ukupno (max 35)	-5,84±3,08	-9,00±2,84	-10,95±3,19	<0,001*	<0,001*	0,017*
Opstruktivni simpt. (max 20)	-3,95±2,17	-5,51±2,30	-6,86±2,85	0,017*	<0,001*	0,047*
Iritativni simptomi (max 15)	-2,16±1,57	-3,51±1,50	-4,38±2,47	0,007*	<0,001*	0,118
QoLife (0-6)	-2,32±1,00	-2,85±1,01	-2,95±0,97	0,062	0,023*	0,900

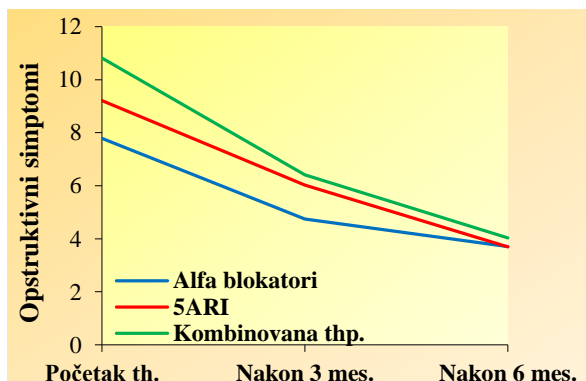
* p<0,05

Skor **IPSS**, nakon 6 meseci u proseku je poboljššan (pad vrednosti skora) najviše u grupi sa kombinovanom terapijom ($-10,95 \pm 3,19$), gde je značajno veća promena u poređenju sa pacijentima koji su koristili samo AB ($-5,84 \pm 3,08$; $p < 0,001$), kao i u poređenju sa pacijentima sa 5ARI ($-9,00 \pm 2,84$; $p = 0,017$). Poboljšanje IPSS skora kod ispitanika koji su koristili samo 5ARI bio je značajno veći nego kod pacijenata sa AB ($p < 0,001$) (grafikon 12).

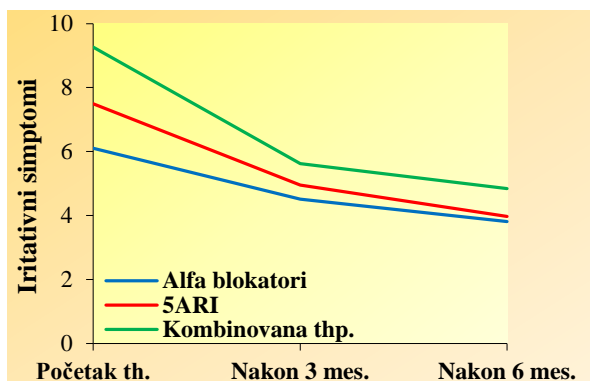
Grafikon 12. IPSS skor tokom ispitivanja



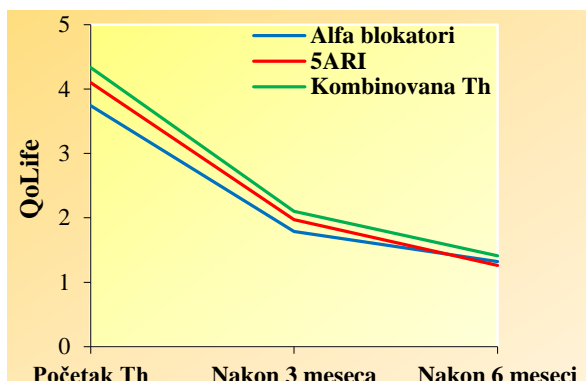
Grafikon 13. Skor Opstruktivnih simptoma



Grafikon 14. Skor Iritativnih simptoma



Grafikon 15. QoLife skor



Vrednost skora **opstruktivnih simptoma** u grupi sa kombinovanom terapijom je opao, tj. poboljšano je stanje ($-6,86 \pm 2,85$), što je značajno više u poređenju sa pacijentima koji su koristili samo AB ($-3,95 \pm 2,17$; $p < 0,001$), kao i u poređenju sa pacijentima koji su koristili samo 5ARI ($-5,51 \pm 2,30$; $p = 0,047$). Pad vrednosti skora opstruktivnih simptoma je bio značajno veći kod ispitanika koji su koristili samo 5ARI nego kod onih koji su dobijali samo AB ($p = 0,017$) (grafikon 13).

Skor **iritativnih simptoma** takođe je najviše poboljššan sa kombinovanom terapijom ($-4,38 \pm 2,47$) (pad skora) što je značajno veća promena u poređenju sa pacijentima koji su koristili

samo AB ($-2,16 \pm 1,57$; $p < 0,001$), ali ne i u poređenju sa pacijentima sa 5ARI ($-3,51 \pm 1,50$) (grafikon 14). Poboljšanje iritativnih simptoma je bilo značajno veće kod ispitanika koji su koristili samo 5ARI nego kod onih koji su dobijali samo AB ($p = 0,007$).

Kvalitet života (QoL) značajno je poboljšán (pad skora) u sve tri grupe. Poboljšanje u grupi sa kombinovanom terapijom ($-2,95 \pm 0,97$) značajno je više u poređenju sa grupom sa AB ($-2,32 \pm 1,00$; $p = 0,023$) (grafikon 15), ali ne i u poređenju sa pacijentima koji su koristili samo 5ARI ($-2,85 \pm 1,01$).

U kontrolnoj grupi (WW) prirodna varijabilnost simptoma posle 6 meseci, nakon usvojenih preporuka o preporučenom načinu života pokazuje poboljšanje QoL ($p = 0,017$). Vrednosti ostalih skorova se nisu značajnije menjali.

5.4. Uticaj medikamentne terapije BHP na seksualni život

Korišćeni su upitnici IIEF - Internacionalni indeks erektilne funkcije (*International Index of Erectile Function*) i MSHQ-EjD - Upitnik seksualnog zdravlja muškarca za Ejakulatornu Disfunkciju (*Male Sexual Health Questionnaire - Ejaculatory Dysfunction*).

Uticaj Alfa-Blokatora

Kod ispitanika koji su dobijali AB došlo je do značajnog poboljšanja IIEF skora u celini do kraja ispitivanja (tabela 13).

U okviru IIEF skora, značajno je poboljšana *erektilna funkcija*, *seksualna želja* kao i *zadovoljstvo seksualnim odnosom*, dok je značajno pogoršanje *funkcije orgazma*. Skor za *ukupno zadovoljstvo seksualnim životom* je poboljšán ali ne statistički značajno.

U okviru MSHQ upitnika došlo je do značajnih pogoršanja kod *EjD* (pad vrednosti skora) kao i *stanja zabrinutosti* (porast vrednosti skora).

Do značajnih promena vrednosti svih skorova, osim skora za *ukupno zadovoljstvo seksualnim životom*, došlo je već 3 meseca posle započinjanja terapije.

Uticaj 5ARI

Kod ispitanika koji su koristili 5ARI, do kraja ispitivanja došlo je do značajnog poboljšanja *erektilne funkcije*, dok je pogoršana *EjD* i *stanje zabrinutosti*.

IIEF skor u celini kao i njegovi elementi, *funkcija orgazma*, *seksualne želja*, *zadovoljstvo seksualnim odnosom* i *ukupno zadovoljstvo seksualnim životom* se nisu značajnije menjali do kraja ispitivanja. Već 3 meseca posle započinjanja terapije značajna promena je nastupila za skor *EjD* (tabela 13).

Tabela 13. Kretanje vrednosti skorova za elemente seksualne funkcije u toku ispitivanja u tri terapijske i u kontrolnoj grupi

Grupa i skor	Testiranje (Mean ± SD)			Poređenje između testiranja (p)		
	Na početku	Posle 3 mes.	Posle 6 mes.	I vs II	II vs III	I vs III
ALFA BLOKATOR						
IEEF skor-ukupno (max 75)	51,46±11,25	53,77±10,43	54,73±11,14	0,025*	0,667	0,028*
Eretilna funkcija (max 30)	20,82±5,38	22,64±5,14	23,41±5,41	0,001*	0,294	<0,001*
Funkcija orgazma (max 10)	8,36±1,88	7,67±1,84	7,35±1,72	0,043*	0,066	0,003*
Seksualna želja (max 10)	6,69±1,49	7,31±1,47	7,46±1,41	0,005*	0,554	<0,001*
Zadovoljstvo seksualnim odnosom (max 15)	9,00±2,53	9,62±2,52	9,86±2,31	0,042*	0,581	0,018*
Ukupno zadovoljstvo seks. životom (max 10)	6,36±1,81	6,54±1,47	6,70±1,71	0,747	0,603	0,436
EjD - ukupno (max 15)	10,49±2,43	7,46±2,67	6,22±2,31	<0,001*	0,001*	<0,001*
Zabrinutost (0-5)	1,51±1,14	2,74±1,09	3,30±0,97	<0,001*	0,013*	<0,001*
5ARI						
IEEF skor-ukupno (max 75)	47,85±11,95	49,49±10,04	48,49±10,68	0,217	0,443	0,698
Eretilna funkcija (max 30)	18,82±5,87	20,08±5,21	20,46±5,24	0,051	0,528	0,046*
Funkcija orgazma (max 10)	7,92±2,02	8,00±1,45	7,38±2,07	0,760	0,010	0,053
Seksualna želja (max 10)	6,56±1,52	6,41±1,50	6,03±1,46	0,504	0,141	0,053
Zadovoljstvo seksualnim odnosom (max 15)	8,64±2,36	8,74±1,97	8,51±2,00	0,775	0,373	0,725
Ukupno zadovoljstvo seks. životom (max 10)	5,90±1,89	6,23±1,66	6,10±1,31	0,217	0,585	0,440
EjD - ukupno (max 15)	9,26±2,68	8,49±2,13	7,77±2,50	0,004*	0,035*	0,001*
Zabrinutost (0-5)	1,97±1,25	2,26±1,02	2,54±0,97	0,070	0,155	0,018*
KOMBINOVANA TERAPIJA						
IEEF skor-ukupno (max 75)	41,46±12,90	42,41±11,94	44,35±12,76	0,347	0,192	0,089
Eretilna funkcija (max 30)	16,74±6,30	17,51±5,64	18,70±5,99	0,167	0,063	0,014*
Funkcija orgazma (max 10)	6,79±2,25	6,10±2,09	5,97±2,32	0,048*	0,650	0,033*
Seksualna želja (max 10)	5,92±1,68	6,10±1,55	6,19±1,60	0,382	0,918	0,368
Zadovoljstvo seksualnim odnosom (max 15)	7,10±2,36	7,38±2,36	7,81±2,40	0,268	0,306	0,074
Ukupno zadovoljstvo seks. životom (max 10)	4,87±1,72	5,21±1,79	5,65±1,80	0,218	0,016*	0,012*
EjD - ukupno (max 15)	8,56±3,08	5,77±2,75	4,59±2,50	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Zabrinutost (0-5)	1,85±1,25	2,92±0,93	3,32±1,08	<0,001*	0,023*	<0,001*
WW						
IEEF skor-ukupno (max 75)	55,15±12,08		55,44±11,32			0,770
Eretilna funkcija (max 30)	23,23±5,75		23,26±5,46			0,952
Funkcija orgazma (max 10)	8,62±1,52		8,90±2,01			0,371
Seksualna želja (max 10)	6,92±1,94		7,56±1,60			0,005*
Zadovoljstvo seksualnim odnosom (max 15)	10,10±2,67		9,82±2,61			0,293
Ukupno zadovoljstvo seks. životom (max 10)	6,26±1,98		6,31±1,79			0,809
EjD - ukupno (max 15)	10,90±2,86		10,15±2,56			0,001*
Zabrinutost (0-5)	1,36±1,35		1,64±1,09			0,032*

* p<0,05; SD - standardna devijacija; IIEF - Internacionalni Indeks Eretilne Funkcije; EjD - Ejakulatorna Disfunkcija; 5ARI - inhibitor 5-alfa reduktaze;

Uticaj kombinovane terapije

U grupi koja je koristila kombinovanu terapiju do kraja ispitivanja značajno je poboljšanje *erektilne funkcije* i *ukupnog zadovoljstva seksualnim životom* ali i pogoršanje *funkcije orgazma*, *EjD* i *stanja zabrinutosti*.

IIEF skor u celini kao i njegovi elementi, *seksualna želja* i *zadovoljstvo seksualnim odnosom* su poboljšani, ali ne statistički značajno do kraja ispitivanja.

Već 3 meseca posle terapije značajne promene su nastupile za skorove *funkcije orgazma*, *EjD* i *stanja zabrinutosti* (tabela 13).

Ukupna seksualna funkcija (**IIEF**) prema rezultatima upitnika, najviše je poboljšana kod pacijenata sa kombinovanom terapijom ($3,24 \pm 11,3$), zatim u grupi sa AB ($2,95 \pm 7,81$), a najmanje kod ispitanika koji su dobijali samo 5ARI ($0,64 \pm 10,23$) (grafikon 16).

Statistički značajno poboljšanje IIEF skora u celini, unutar grupa u odnosu na početak terapije, jedino je u grupi sa AB ($p=0,028$) (tabela 14).

Tabela 14. Poređenje promena vrednosti skorova u periodu između prvog i trećeg testiranja između terapijskih grupa

Skor	Grupa (Mean \pm SD)			Poređenje između grupa (p)		
	AB	5ARI	Komb. thp	I vs II	I vs III	II vs III
IIEF skor - ukupno (max 75)	2,95 \pm 7,81	0,64 \pm 10,23	3,24 \pm 11,30	0,569	0,997	0,488
Erektilna funkcija (max 30)	2,46 \pm 3,73	1,64 \pm 4,96	2,19 \pm 5,14	0,725	0,966	0,865
Funkcija orgazma (max 10)	-1,03 \pm 1,94	-0,54 \pm 1,68	-0,76 \pm 2,07	0,504	0,814	0,871
Seksualna želja (max 10)	0,78 \pm 1,00	-0,54 \pm 1,68	0,27 \pm 1,81	0,001*	0,328	0,062
Zadovoljstvo seksualnim odnosom (max 15)	0,81 \pm 1,98	-0,13 \pm 2,26	0,76 \pm 2,50	0,170	0,994	0,207
Ukupno zadovoljstvo seks. životom (max 10)	0,22 \pm 1,67	0,21 \pm 1,64	0,78 \pm 1,81	0,999	0,329	0,306
EjD - ukupno (max 15)	-4,38 \pm 2,55	-1,49 \pm 2,52	-3,89 \pm 2,84	<0,001*	0,708	<0,001*
Zabrinutost (0-5)	1,86 \pm 1,62	0,56 \pm 1,43	1,41 \pm 1,61	0,001*	0,430	0,052

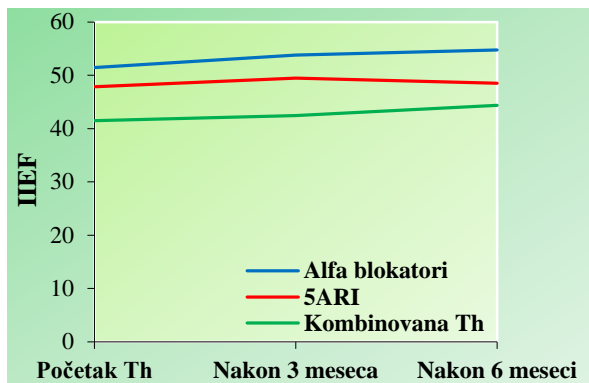
* $p < 0,05$

U odnosu na pojedine elemente seksualne funkcije, u okviru IIEF upitnika rezultati su:

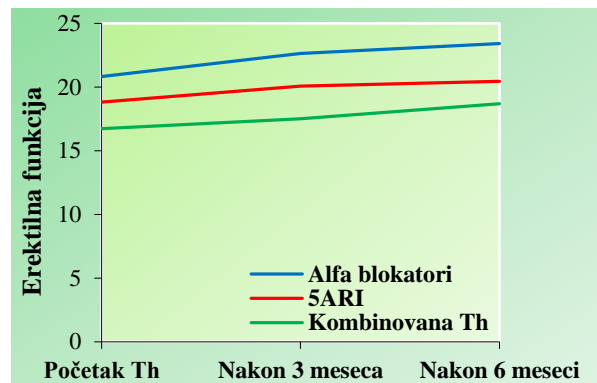
Erektilna funkcija je do kraja ispitivanja statistički značajno poboljšana u sve tri grupe. Najviše je poboljšana kod pacijenata koji su koristili samo AB ($2,46 \pm 3,73$; $p < 0,001$) zatim kod onih sa kombinovanom terapijom ($2,19 \pm 5,14$; $p = 0,014$), najmanje kod ispitanika sa 5ARI ($1,64 \pm 4,96$; $p = 0,046$) (grafikon 17).

Funkcija orgazma je pogoršana u svim grupama. Najviše u grupi sa AB ($-1,03 \pm 1,94$; $p = 0,003$), zatim u grupi sa kombinovanom terapijom ($-0,76 \pm 2,07$; $p = 0,033$), za obe grupe statistički značajno, najmanje pogoršanje je kod ispitanika koji su dobijali 5ARI ($-0,54 \pm 1,68$) (grafikon 18).

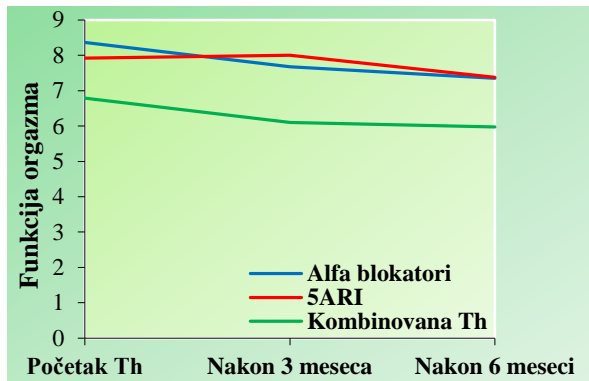
Grafikon 16. IIEF skor



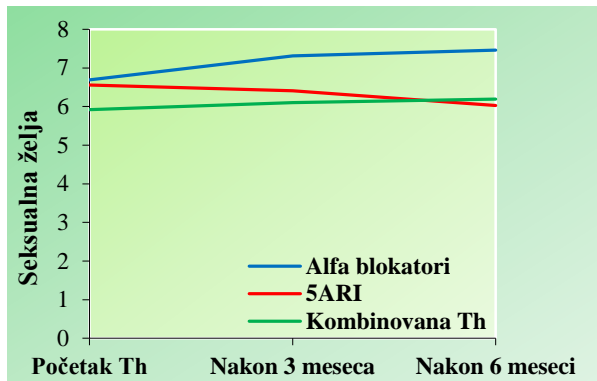
Grafikon 17. Skor Eretilne funkcije



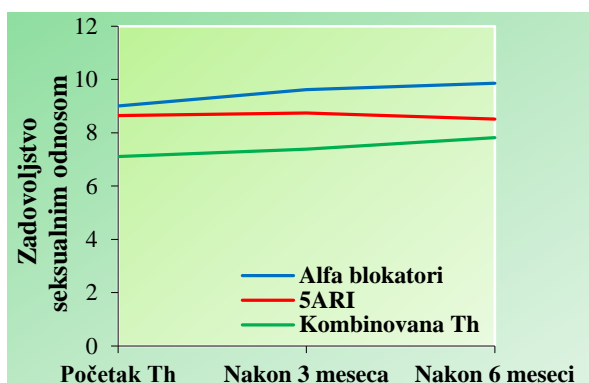
Grafikon 18. Skor Funkcije orgazma



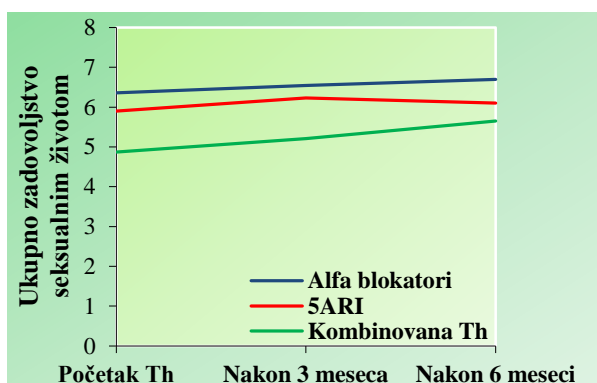
Grafikon 19. Skor Seksualne želje



Grafikon 20. Skor Zadovoljstva seksualnim odnosom



Grafikon 21. Skor Ukupnog zadovoljstva seksualnim životom



Seksualna želja kod pacijenata sa AB tokom ispitivanja je poboljšana ($0,78 \pm 1,00$) dok je kod onih koji su dobijali samo 5ARI pogoršana ($-0,54 \pm 1,68$). Između ovih promena postoji statistički značajna razlika ($p=0,001$) (grafikon 19).

Kod pacijenata sa kombinovanom terapijom blago je poboljšanje ($0,27 \pm 1,81$) koje se ne razlikuje značajno od promena u ostale dve terapijske grupe. Unutar grupa jedino je u grupi sa AB statistički značajno poboljšanje u odnosu na početak lečenja ($p < 0,001$).

Zadovoljstvo seksualnim odnosom poboljšano je kod pacijenta koji su koristili AB ($0,81 \pm 1,98$) i kombinovanu terapiju ($0,76 \pm 2,50$), dok je kod pacijenata sa 5ARI pogoršano ($-0,13 \pm 2,26$). I ovde jedino u grupi sa AB značajno je poboljšanje u odnosu na početak lečenja ($p = 0,018$) (grafikon 20).

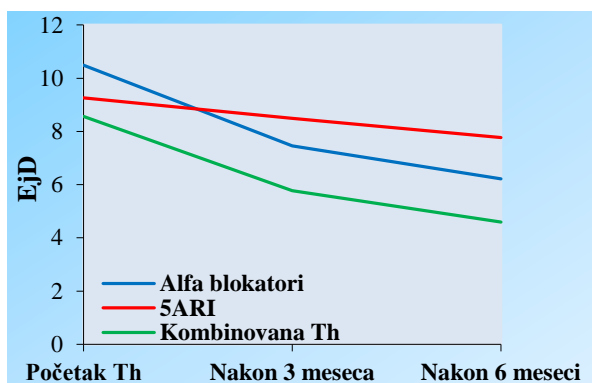
Ukupno zadovoljstvo seksualnim životom poboljšano je u svim grupama (grafikon 21). Sa AB ($0,22 \pm 1,67$), sa 5ARI ($0,21 \pm 1,64$) ali jedino je u grupi sa kombinovanom terapijom značajno poboljšanje u odnosu na početak lečenja ($0,78 \pm 1,81$; $p = 0,012$).

U kontrolnoj grupi (WW) prirodna varijabilnost simptoma posle 6 meseci, nakon usvojenih preporuka o preporučenom načinu života pokazuje poboljšanje seksualne želje ($p = 0,05$) i manje pogoršanje kod EjD i stanja zabrinutosti. Vrednosti ostalih skorova se nisu značajnije menjali.

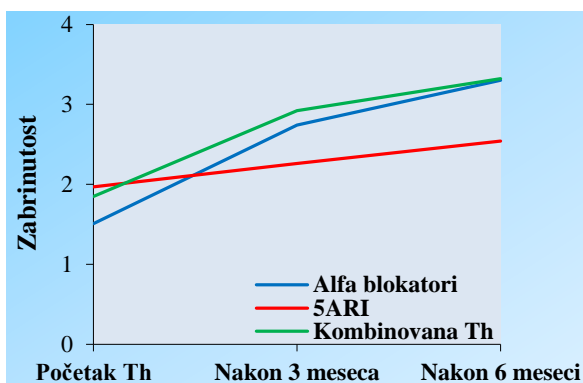
Rezultati **MSHQ-EjD** upitnika su:

Ejakulatorna disfunkcija pogoršana je u svim grupama. Najviše kod ispitanika sa AB ($-4,38 \pm 2,55$), potom kod kombinovane terapije ($-3,89 \pm 2,84$) i između ovih promena nema značajne razlike, ali su one statistički značajno veće ($p < 0,001$) nego kod ispitanika sa 5ARI ($-1,49 \pm 2,52$) (grafikon 22).

Grafikon 22. Skor Ejakulatorne disfunkcije



Grafikon 23. Skor Zabrinutosti



Skor **Zabrinutosti** kao posledica stanja sa ejakulacijom pogoršan je u sve tri grupe. Najveće pogoršanje (porast vrednosti skora) je u grupi sa AB ($1,86 \pm 1,62$). Ova promena značajno je veća u poređenju sa grupom sa 5ARI ($0,56 \pm 1,43$; $p = 0,001$), ali ne i u poređenju sa grupom sa kombinovanom terapijom ($1,41 \pm 1,61$) (grafikon 23).

Porast vrednosti ovog skora veći je kod ispitanika sa kombinovanom terapijom nego kod 5ARI, ali bez statističke značajnosti.

5.5. Mogućnost poboljšanja seksualne funkcije medikamentnom terapijom BHP

Primarni cilj ispitivanja je da se vidi kolika je mogućnost poboljšanja seksualne funkcije raspoloživom terapijom. U skladu sa tom idejom terapija je prilagođavana zavisno od dobijenih nalaza i želja pacijenata.

Karakteristika istraživanja je da se prilikom određivanja terapije posebno vodilo računa o pacijentima koji su potencirali važnost seksualnog funkcionisanja.

Individualnu ličnu ocenu za važnost i stepen interesovanja za svoj seksualni život smo podelili na sledeće kategorije:

- 1) *veoma važan*, 2) *važan*,
- 3) *povremeno važan*, 4) *nije važan*.

Pacijenti su sami ocenjivali važnost svog seksualnog života. Prilikom određivanja terapije svim pacijentima su objašnjeni eventualni mogući sporedni efekti terapije.

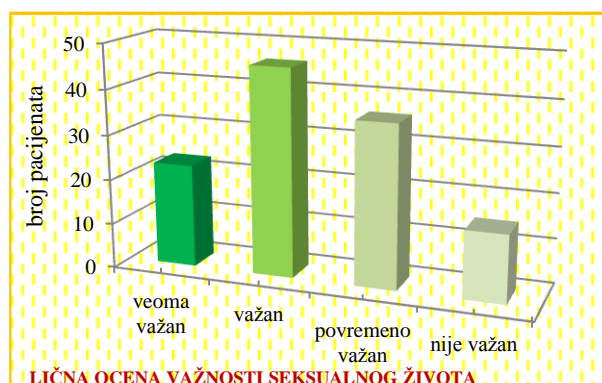
Od 156 ispitanika u studiji, 89% (139 pacijenata) se izjasnilo da im je seksualni život u nekoj meri važan. Pri tome 24% se izjasnilo da im je seksualni život veoma važan, 37% da je važan, 28% da je povremeno važan, dok kod 11% (17 pacijenata) seksualni život nije važan.

Od 117 pacijenata pod terapijom, 87% (102 pacijenata) se izjasnilo da im je seksualni život u nekom stepenu važan. 19% se izjasnilo da im je seksualni život veoma važan, kod 38% je važan, povremeno važan kod 30% i nije važan kod 13% (15 pacijenata), ali ga upražnjavaju (tabela 15, grafikon 24).

Tabela 15. Broj pacijenata prema važnosti seksualnog života u tri terapijske grupe

veoma važan	22 (19%)
važan	45 (38%)
povremeno važan	35 (30%)
nije važan	15 (13%)
ukupno	117 (100%)

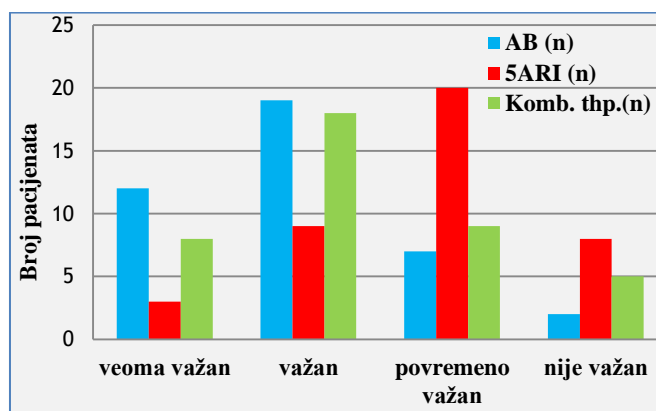
Grafikon 24. Pacijenti prema oceni svog seksualnog života u terapijskim grupama



Terapija je određivana po sledećim kriterijumima:

- AB su dobili pacijenti sa manjom homogenom prostatom (do 40 gr), sa umerenim ka izraženijim simptomima mokrenja, *većinom oni koji su potencirali važnost seksualnog života.*
- 5ARI su dobili pacijenti sa većom prostatom (preko 40 gr), većim PSA (>1,5 µg/L), sa umerenim ka blagim simptomima mokrenja, *uglavnom oni koji nisu potencirali važnost seksualnog života.*
- Kombinovana terapija je data pacijentima sa umerenim ka izraženijim simptomima sa većom prostatom (oko 50 gr, veći PSA) i najvećim rizikom ka progresiji bolesti, *sa različitim stepenom interesovanja za seksualni život (grafikon 25).*

Grafikon 25. Terapijske grupe prema važnosti seksualnog života



Na osnovu navedenih kriterijuma, u isto vreme ocenjujući i važnost seksualnog života u grupi bez terapije (WW) dobijen je broj pacijenta po grupama prikazan u tabeli 16.

Tabela 16. Broj ispitanika po grupama prema ličnoj oceni važnosti seksualnog života

Seksualni život	WW (n)	AB (n)	5ARI (n)	Komb.thp. (n)	Ukupno (n)
veoma važan	16 (41%)	11 (28%)	3 (8%)	8 (20%)	38 (24%)
važan	13 (33%)	19 (49%)	9 (23%)	17 (44%)	58 (37%)
povremeno važan	8 (21%)	7 (18%)	19 (49%)	9 (23%)	43 (28%)
nije važan	2 (5%)	2 (5%)	8 (20%)	5 (13%)	17 (11%)
ukupno	39 (100%)	39 (100%)	39 (100%)	39 (100%)	156 (100%)

n - broj pacijenata (%); AB - alfa-blokator; 5ARI - inhibitor 5-alfa reduktaze;

Dobijena je lična ocena svakog pacijenta nakon završenih svih pregleda sa popunjavanjem upitnika.

Na usmeno pitanje lekara: *Da li su zadovoljni ili ne svojim seksualnim funkcionisanjem?*

Pacijenti su se izjašnjavali kao zadovoljni ili nezadovoljni. Posebna grupa pacijenta su oni bez posebnog stava prema svom seksualnom životu, koji su se izjašnjavali da im je sve jedno, pa smo takav njihov stav ocenjivali kao ravnodušnim prema svom stanju.

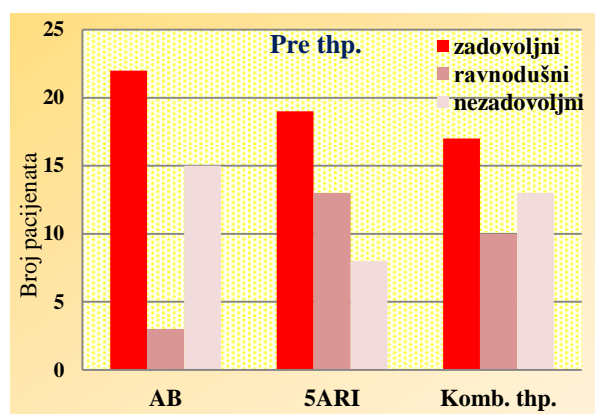
Pre početka i nakon 6 meseci terapije, ispitanici su se izjasnili na način prikazan u tabeli 17:

Tabela 17. Zadovoljstvo seksualnim životom po terapijskim grupama pre i posle terapije (usmeno pitanje)

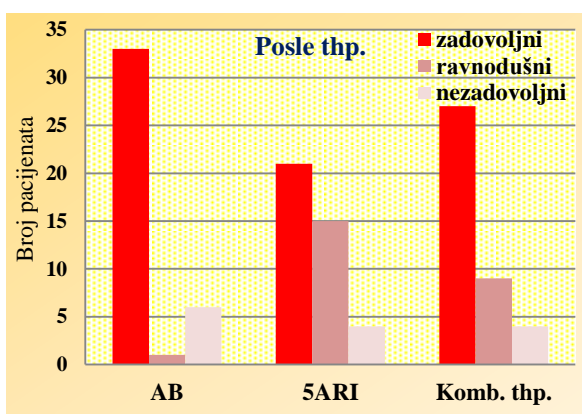
Terapijske grupe	Broj ispitanika	zadovoljni		ravnodušni		nezadovoljni	
		Pre thp	Posle thp	Pre thp	Posle thp	Pre thp	Posle thp
AB	39	21	32 (+52,3%)	3	1	15	6 (-60%)
5ARI	39	18	20 (+11,1%)	13	15	8	4 (-50%)
Komb. thp.	39	16	26 (+62,5%)	10	9	13	4 (-69,2%)
ukupno	117 (100%)	55 (47%)	78 (67%)	26 (22%)	25 (21%)	36 (31%)	14 (12%)

Ocena od zadovoljstva do nezadovoljstva svojim seksualnim životom po terapijskim grupama pre i posle 6 meseci terapije u odgovoru na isto usmeno pitanje se značajno menjalo (grafikoni 26 i 27).

Grafikon 26. Zadovoljstvo seksualnim životom pre terapije

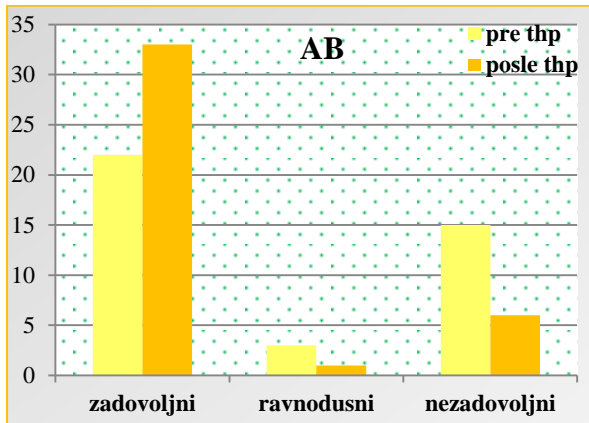


Grafikon 27. Zadovoljstvo seksualnim životom posle 6 meseci terapije

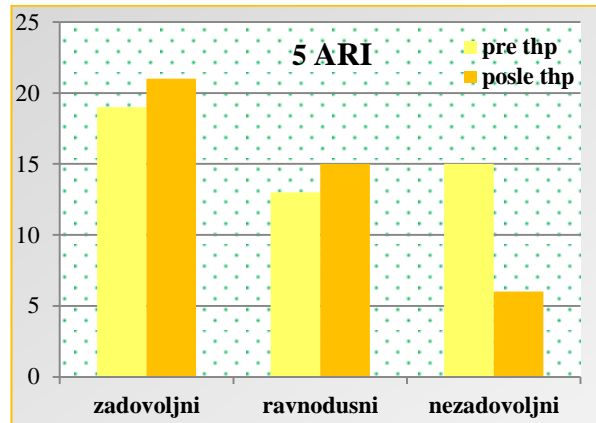


Značajne su promene istih ocena posebno prikazanih po terapijskim grupama pre i posle 6 meseci terapije (grafikoni 28, 29 i 30).

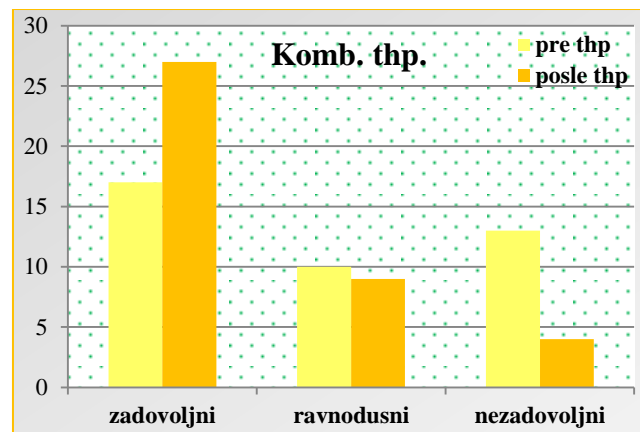
Grafikon 28. Zadovoljstvo seksualnim životom sa AB



Grafikon 29. Zadovoljstvo seksualnim životom sa 5ARI



Grafikon 30. Zadovoljstvo seksualnim životom sa Kombinovanom terapijom



6. DISKUSIJA

BHP je hronično i progresivno stanje, veoma rasprostranjeno i često nedovoljno dijagnostikovano. U velikoj meri dovodi do funkcionalnih poremećaja donjeg urinarnog trakta i umanjuje kvalitet života. Simptomi negativno utiču na svakodnevne aktivnosti, umanjuju kvalitet sna, povećavaju brigu o ukupnom zdravlju i ometaju seksualne odnose.

Zbog prirode oboljenja da se razvija u atacima, sa periodima spontanog poboljšanja, teško je ponekad proceniti pravi efekat pojedinih konzervativnih terapijskih postupaka, odnosno razdvojiti stvarni efekat leka od spontane remisije bolesti.

Uticaj medikamentne terapije BHP na simptome donjeg urinarnog trakta

Simptomi donjeg urinarnog trakta u sve tri terapijske grupe do kraja ispitivanja manifestovali su se značajnim poboljšanjem IPSS skora u celini, kao i posebnih skorova za opstruktivne simptome, iritativne simptome i za QoL. Do značajnih promena vrednosti svih skorova, došlo je već 3 meseca posle započinjanja terapije.

Skor **IPSS** je nakon 6 meseci u proseku poboljšan najviše u grupi sa kombinovanom terapijom, gde je značajno veća promena u poređenju sa pacijentima koji su koristili samo 5ARI ili samo AB. Poboljšanje IPSS skora kod ispitanika koji su koristili samo 5ARI bilo je značajno veće nego kod pacijenata sa AB.

Skor **opstruktivnih simptoma** (neispražnjena bešika, isprekidan mlaz, slab mlaz, naprezanje pri mokrenju) u grupi sa kombinovanom terapijom je poboljšan značajno više u poređenju sa pacijentima koji su koristili samo 5ARI ili samo AB. Udružen terapijski efekat uticaja na dinamičku i statičku komponentu opstrukcije korišćenjem kombinovane terapije najbolje se pokazao u rezultatima skora opstruktivnih simptoma. Poboljšanje opstruktivnih simptoma je bilo značajno veće kod ispitanika koji su koristili samo 5ARI nego kod onih koji su dobijali samo AB.

Skor **iritativnih simptoma** (učestalo mokrenje, urgentnost na mokrenje, noćno mokrenje) takođe je najviše poboljšan u grupi sa kombinovanom terapijom, značajno više u poređenju sa pacijentima koji su koristili samo AB, ali ne i u poređenju sa pacijentima sa 5ARI. Poboljšanje iritativnih simptoma je bilo značajno više kod ispitanika koji su koristili samo 5ARI nego kod onih koji su dobijali samo AB.

Kvalitet života (**QoL**) je značajno poboljšan u sve tri grupe, najviše u grupama sa kombinovanom terapijom i sa 5ARI. Subjektivna procena bolesnika svog stanja nije pokazala

značajnu razliku između efekata kombinovane i terapije sa 5ARI. Ali je zato terapijski efekat u ove dve grupe značajno bolji u odnosu na grupu sa AB.

U WW grupi prirodna varijabilnost simptoma posle šest meseci, nakon usvojenih preporuka o preporučenom načinu života pokazuje poboljšanje QoL, dok se vrednosti ostalih skorova nisu značajnije menjali.

Uticaj medikamentne terapije BHP na funkciju donjeg urinarnog trakta

Opšti parametri funkcionalnosti urinarnog trakta **Ureja** i **Kreatinin** i pored manjih varijacija u grupi sa 5ARI i kombinovanom terapijom nakon 3 meseca terapije, nisu se značajno menjali u svim terapijskim grupama nakon 6 meseci.

Kod ispitanika iz kontrolne grupe (WW), vrednosti ureje i kreatinina od početka do kraja ispitivanja su i dalje u granicama normale.

Najveći pad vrednosti **PSA** i proporcionalno vrednosti **Free PSA** je u grupi sa kombinovanom terapijom i sa 5ARI. To je i očekivano s obzirom da je volumen prostate u tim grupama značajno smanjen. Značajno smanjenje PSA ali manje je i u grupi sa AB, gde terapijski efekat nema uticaja na smanjenje tkiva prostate. To se može objasniti olakšanjem čina mokrenja pa verovatno i manjom iritacijom tkiva prostate smanjenim intravezikalnim pritiskom kao i pritiskom u prostatičnoj uretri u toku mokrenja, odnosno zbog uticaja na dinamičku komponentu mokrenja.

WW grupa je sa manjim poboljšanjem ali ne značajnim promenama vrednosti, što ipak govori o pozitivnom učinku promena u režimu života⁵.

Androgeni efekat medikamentne terapije i uticaj na rast volumena prostate se prikazuje u određivanju hormonskog statusa. Značaj procenjivanja vrednosti testosterona je nesiguran, važnija je procena slobodnog testosterona kao frakcije cirkulišućeg testosterona, jer je samo on aktivan, lako ulazi u ćelije i preciznije odražava bioaktivnost testosterona⁴⁶.

Vrednost **Testosterona** od početka ispitivanja značajnu promenu i to u vidu rasta ima jedino u grupi sa 5ARI. Međutim realnu sliku daje vrednost **Free Testosterona** koja je od početka ispitivanja značajno opala u grupi sa 5ARI i sa kombinovanom terapijom. Zato je i odnos **Free Testosteron/Testosteron**, kao pokazatelj androgene bioaktivnosti ukupnog testosterona, opao statistički značajno u grupama sa 5ARI i kombinovanom terapijom, što znači da je u ovom slučaju finasterid kao 5ARI značajno oslabio androgeni status ispitanika. Hormonski status u grupi WW se nije značajno menjao do kraja ispitivanja.

Volumen prostate meren na **EHO** pregledu, od početka do kraja ispitivanja je značajno opao u grupama sa kombinovanom terapijom (za 14,2%) i sa 5ARI (14,4%), što je skoro

identičan terapijski efekat. Rezultati drugih studija pokazuju smanjenje volumena prostate za 18-25% nakon 6 -12 meseci terapije^{183, 184}.

Kod pacijenata koji su koristili AB nije bilo značajnijih promena s obzirom da AB deluju samo na dinamičku komponentu opstrukcije, smanjuju tonus u kapsuli prostate, ne utičući na razvoj žlezdanog prostatičnog tkiva⁵¹.

U WW grupi nije došlo do značajnijeg povećanja volumena prostate nakon 6 meseci.

Postmikcioni rezidualni urin (**EHO-RU**) je značajno opao u svim grupama od početka ispitivanja. Više u grupi sa 5ARI i sa kombinovanom terapijom, u poređenju sa pacijentima koji su koristili samo AB.

Smanjenje volumena prostate pod uticajem 5ARI, bilo kao monoterapije ili u okviru kombinovane terapije, dovelo je do značajnog smanjenja statičke komponente opstrukcije. Ublažavanje subvezikalne opstrukcije dovelo je do većeg smanjenja rezidualnog urina u odnosu na efekat AB na dinamičku komponentu opstrukcije putem popuštanja tonusa glatkih mišića vrata mokraćne bešike i prostatične uretre.

Urofloumetrija je pokazala značajno poboljšanje funkcije donjeg urinarnog trakta nakon 6 meseci korišćenja medikamentne terapije. Značajno je poboljšanje maksimalnog protoka (Qmax) i prosečnog protoka; značajno je smanjenje vremena mokrenja, vremena protoka i rezidualnog urina u svim grupama do kraja ispitivanja.

Najizraženije poboljšanje je u grupi sa kombinovanom terapijom, potom sa 5ARI i najmanje sa AB. Pozitivan udružen efekat na dinamičku i statičku komponentu opstrukcije se ispoljio u delovanju kombinovane terapije, gde je značajno veća promena u poređenju sa onima koji su koristili samo AB, ali ne i u odnosu sa 5ARI. Izmokrena količina urina i vreme do maksimalnog protoka u svim grupama se nisu značajnije menjali do kraja ispitivanja.

U WW grupi, promenjen način ponašanja doveo je do poboljšanja Qmax, dok se ostali parametri nisu značajnije promenili.

Uticaj medikamentne terapije BHP na seksualnu funkciju

Epidemiološke studije pokazuju povezanost BHP i SD kod starijih ljudi nezavisno od godina starosti, drugih komorbidnih stanja i uslova života¹³. Zbog mišljenja da simptomi SD predstavljaju prirodne posledice procesa starenja, većina starijih muškaraca ne traži pomoć za svoje seksualne probleme. S druge strane, uprkos smanjenom celokupnom seksualnom funkcionisanju, većina starijih ljudi smatra svoj seksualni život važnom stavkom svog kvaliteta života¹⁸. U isto vreme i sami medicinski radnici ne prepoznaju dovoljno simptome SD kod muškaraca sa BHP¹⁸⁵.

Savremeni stav u kliničkoj praksi za terapiju SD kod BHP naglašava potrebu da se poboljša svest o vezi između simptoma donjeg urotrakta zbog BHP i SD i važnost da se sagleda kompletna seksualna funkcija¹³⁰. To je posebno važno za pacijente koji dobijaju medikamentnu terapiju za BHP, radi pravilne procene da li je eventualna SD povezana sa lekovima⁷⁶.

Nekoliko elemenata se uzimaju u obzir prilikom razmatranja seksualne disfunkcije kod muškaraca na lečenju zbog BHP, bez obzira na to da li su seksualni problemi komorbidna stanja ili su negativan sporedni efekat lekova za BHP. Važno je razumeti uticaj bilo koje SD na pacijenta i njegovog partnera, a uticaj će verovatno biti manji kod muškaraca koji nisu seksualno aktivni i kod muškaraca sa izraženijim tegobama⁶⁷.

Važno je da se dobiju informacije o komorbiditetima i pratećim lekovima i uticaju tih lekova na funkciju erekcije. Mnogi muškarci sa ED imaju hipertenziju, a neki antihipertenzivni lekovi imaju ED kao potencijalnu nuspojavu⁹². U takvim slučajevima, promena sa lekovima koji manje izazivaju ED može pomoći u ublažavanju problema. Drugi lekovi koji mogu ometati mušku seksualnu funkciju uključuju antihistaminike, psihoterapeutike, lekove za Parkinsonovu bolest i za opuštanje mišića, kao i alkohol.

Jedan mogući protokol za poboljšanje SD kod muškaraca, kojima je potrebna medikamentna terapija za BHP predložen je od strane Mironea (šema 7)¹³⁵. Seksualnu funkciju treba oceniti pre pokretanja terapije za BHP.

Ako je seksualna disfunkcija identifikovana, treba razmotriti najpre nefarmakološke postupke kao što je promena u načinu života. ED je često povezana sa faktorima rizika kao što su gojaznost, fizička neaktivnost i metabolički sindrom, koji se mogu rešiti kroz promene u načinu života⁸¹.

Ako seksualna disfunkcija nastaje nakon započetog lečenja za BHP, opcije su dostupne zavisno od vrste SD i vrste terapije. Novije studije pokazuju da PDE5 inhibitori mogu poboljšati LUTS zbog BHP bez obzira na prisustvo komorbidnih ED, mada ovi lekovi još nisu odobreni za ovu indikaciju^{186, 187}. EjD je teža za lečenje nego ED. Ako medicinska terapija za BHP doprinosi EjD, zamena sa alternativnim lekovima (kao što je 5ARI ili alternativni AB) može biti opcija¹³⁵.

Adekvatno i primereno savetovanje je ključni element upravljanja seksualnom disfunkcijom kod muškaraca sa BHP i takve razgovore treba obaviti pre početka lečenja. Pacijentima treba predočiti mogući uticaj seksualnih sporednih efekata na njihovo seksualno

zadovoljstvo kao što su moguće promene u ejakulaciji (smanjenje snage, smanjenje volumena, pojavu retrogradne ejakulacije).

U našem ispitivanju ukupna seksualna funkcija (IIEF) najviše je poboljšana kod pacijenata sa kombinovanom terapijom, zatim u grupi sa AB, a najmanje kod ispitanika koji su dobijali samo 5ARI. U odnosu na pojedine elemente seksualne funkcije značajne promene nakon šest meseci terapije su:

- *Eretilna funkcija* je poboljšana u sve tri grupe. Najviše kod pacijenata koji su koristili samo AB zatim kod onih sa kombinovanom terapijom.
- *Funkcija orgazma* je pogoršana u svim grupama, najviše u grupi sa AB, zatim u grupi koja je koristila kombinovanu terapiju.
- *Seksualna želja* i *Zadovoljstvo seksualnim odnosom* su jedino u grupi sa AB značajno poboljšani u odnosu na početak lečenja.
- *Ukupno zadovoljstvo seksualnim životom* značajno je poboljšano u odnosu na početak lečenja jedino u grupi koja je koristila kombinovanu terapiju.
- *Ejakulatorna funkcija* i stanje *zabrinutosti* je pogoršano u svim grupama. Najviše kod ispitanika sa AB, potom kod kombinovane terapije.

Unutar grupa, nakon primene medikamentne terapije došlo je do statistički značajnog poboljšanja simptoma ukupne seksualne funkcije (IIEF) jedino u grupi sa AB u odnosu na stanje pre početka lečenja. U istoj grupi u okviru IIEF skora, značajno je poboljšana erektilna funkcija, seksualna želja kao i zadovoljstvo seksualnim odnosom, dok je značajno pogoršanje funkcije orgazma, ejakulatorne funkcije kao i stanja zabrinutosti zbog toga. Ukupno zadovoljstvo seksualnim životom se nije značajno povećavalo.

Uticao AB može da se objasni najbržim odgovorom na terapiju, s obzirom da se poboljšanje simptoma mokrenja javlja već nakon par dana korišćenja. Relaksacija glatke muskulature vrata mokraćne bešike i tkiva prostate, rezultira i boljom prokrvljenošću tkiva penisa, što poboljšava erektilnu funkciju i podiže nivo seksualne želje^{52, 151}. Uprkos pogoršanju funkcije orgazma i pojavi smanjene ili odsutne ejakulacije, pacijent zbog poboljšane erekcije ima značajno poboljšanje u zadovoljstvu seksualnim odnosom.

Značajno je da se smanjena ejakulacija ne doživljava u toj meri negativno kao ED, što konačno rezultira i poboljšanjem kvaliteta života¹⁸⁸.

Orabi H i sar. ističe da su različita mišljenja o tome da li AB terapija može da dovede do poboljšanja seksualne funkcije, jer je teško odrediti da li to lečenje poboljšava LUTS i posledično ED ili lečenje nezavisno utiče na oba procesa⁸².

Kumar R i sar. i Van Dijk MM i sar. potvrđuju poboljšanje seksualne funkcije korišćenjem AB^{151, 189}.

Kobayashi K i sar. ističu da je zabrinutost zbog sporednih efekata terapije AB mala jer je orgazam sačuvan uprkos smanjenoj ejakulaciji¹⁹⁰.

Dejstvo 5ARI, uprkos značajnom poboljšanju simptoma mokrenja (IPSS) što je poboljšalo značajno kvalitet života, nije dovelo do značajnih promena u ukupnoj seksualnoj funkciji (IIEF). Po našim rezultatima, za razliku od nekih drugih studija poboljšala se jedino erektilna funkcija. Međutim, taj rezultat treba uzeti uslovno, s obzirom da smo 5ARI uglavnom davali pacijentima kojima je seksualni život povremeno važan ili nije važan. Oni su uglavnom bili preokupirani svojim opstruktivnim simptomima mokrenja, tako da je poboljšanje statičke komponente opstrukcije kod njih rezultiralo poboljšanjem prethodno veoma slabe erekcije.

Međutim zbog smanjene seksualne želje, posledično smanjene učestalosti seksualnih odnosa, pogoršane ejakulatorne funkcije kao i stanja zabrinutosti, u ovoj grupi nije došlo do promena u zadovoljstvu seksualnim odnosom kao ni značajnih promena u funkciji orgazma i u ukupnom zadovoljstvu seksualnim životom.

Pad odnosa Free Testosteron/Testosteron i vrednosti Free Testosterona od početka do kraja ispitivanja, pokazuje da je finasterid kao 5ARI značajno oslabio androgeni status ispitanika.

Hellstrom WJG i sar. ističu da nije poznat tačan mehanizam dejstva 5ARI koji dovodi do seksualne disfunkcije pri čemu učestalost sporednih seksualnih efekata opada sa dužim trajanjem terapije¹⁵⁰.

Uprkos eventualnim neželjenim efektima po seksualnu funkciju, najnovija studija *Parsons JK i sar.* preporučuje korišćenje finasterida u prevenciji kliničke BHP i karcinoma prostate kod starijih muškaraca¹⁶¹.

PLESS studija (*PROSCAR Long-Term Efficacy and Safety Trial*) multicentrična, duplo slepa, placebo-kontrolisana studija, na preko 3.000 muškaraca sa umerenim do izraženih LUTS sa uvećanom prostatom, istraživala je efekte finasterida u toku 4 god. Rezultati pokazuju da muškarci tretirani sa finasteridom imaju značajno poboljšanje urinarnog protoka i smanjenje volumena prostate sa smanjenjem rizika od hirurškog lečenja za 55% sa učestalijim sporednim seksualnim efektima tokom prve godine terapije¹⁸³.

PROSPECT studija (*PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study*), u analizi sporednih efekata finasterida nakon 2 godine praćenja, navodi da se ED javlja u 3 -16%, smanjenje libida u 2 - 10% i EjD u 0 - 8%¹⁸⁴.

Mondaini N i sar., u studiji na 120 seksualno aktivnih muškaraca sa BHP, posle godinu dana korišćenja finasterida, izveštava o Nocebo efektu (sporednom efektu koji nije direktni rezultat specifičnog farmakološkog dejstva leka) i pojavi elemenata SD (ED, smanjen libido, EjD) kod ljudi koji su unapred obavešteni o seksualnim neželjenim efektima. Elementi SD se javljaju u 15,3 % pacijenata koji nisu unapred obavešteni dok se kod unapred obaveštenih pacijenata javljaju u 43,6 % ¹⁹¹.

Kombinovana terapija u odnosu na monoterapijske grupe pokazuje poboljšanje ukupne seksualne funkcije (IIEF) i značajno poboljšanje simptoma mokrenja (IPSS). Obezbedjuje zajedničko delovanje obe komponente, 5ARI i AB, pri čemu su i sporedni efekti kombinacija sporednih efekata obe vrste lekova ¹⁹².

U grupi sa kombinovanom terapijom u odnosu na početak lečenja značajno su poboljšane erektilna funkcija i ukupno zadovoljstvo seksualnim životom. Bez obzira na značajno smanjenu funkciju orgazma, pogoršanu ejakulatornu funkciju kao i stanja zabrinutosti, prevladjujući pozitivan efekat ostalih elemenata seksualne funkcije, seksualne želje i zadovoljstva seksualnim odnosom, uz značajno poboljšanje simptoma mokrenja, doveli su do značajnog poboljšanja kvaliteta života.

CombAT studija (*Combination of Avodart and Tamsulosin study*), sa tamsulosinom i dutasteridom, u trajanju od 4 god., multicentrična, na 4.844 muškarca, pokazuje da je stepen ED posle 24 meseca 3,8% sa tamsulosinom, 6,0% sa dutasteridom i 7,4% sa kombinovanom terapijom. U isto vreme retrogradna ejakulacija, izostanak ejakulacije i slabljenje seksualne želje se javlja u 1,1%, 0,8% i 1,7% pacijenata posle tamsulosina; u 0,6%, 0,5% i 2,8% posle dutasterida; i u 4,2%, 2,4% i 3,4% posle kombinovane terapije.

Rezultati pokazuju da su ukupni sporedni efekti značajno učestaliji tokom kombinovane terapije nego tokom monoterapija, pri čemu nema značajne razlike u učestalosti sporednih seksualnih efekata između dva raspoloživa 5ARI, finasterida i dutasterida. U isto vreme upoređujući rezultate monoterapije sa AB i 5ARI, kombinovana terapija ima veće poboljšanje LUTS i bolju prevenciju progresije obolenja. Sporedni efekti su kombinacija sporednih efekata oba leka AB i 5ARI ¹⁵⁶.

MTOPS studija (*Medical Therapy of Prostatic Symptoms*) na 3.047 muškaraca u toku 4,5 godine praćenja (doxazosin, finasterid, kombinovano), pokazuje smanjenje rizika od hirurškog lečenja sa kombinovanom terapijom za 67%, sa finasteridom za 64% i sa doxazosinom za 3%. Takodje pokazuje da je incidenca SD sa kombinovanom terapijom veća

nego sa monoterapijom, pri tome za EjD stopa javljanja je veća nego zbir stopa sa monoterapijom ¹⁹³.

Obe studije ističu da nema klinički značajnog razloga za odustajanje od lečenja kombinovanom terapijom s obzirom na prednosti koje nadmašuju negativan efekat seksualnih sporednih efekata.

U kontrolnoj grupi (WW) prirodna varijabilnost simptoma posle šest meseci, nakon usvojenih preporuka o preporučenom načinu života pokazuje poboljšanje seksualne želje i manje pogoršanje kod EjD i stanja zabrinutosti.

Gacci i sar. ističe da je efekat aktivnog praćenja (*Watchful Waiting*) varijabilan, pri čemu neki muškarci navode da im se seksualna funkcija poboljšava dok drugi smatraju da se pogoršava ⁵.

Među svim učesnicima u studiji, po svojoj ličnoj oceni 89% se izjasnilo da im je seksualni život u nekoj meri važan, dok 11% smatra da im seksualni život nije važan.

Među pacijentima pod nekom vrstom terapije, 87% se izjasnilo da im je seksualni život u nekom stepenu važan, dok 13% smatra da im nije toliko važan u životu, ali ga upražnjavaju.

S druge strane imamo jednu jedinstvenu ličnu ocenu svakog pacijenta dobijenu nakon završenih svih pregleda sa popunjavanjem upitnika. U otvorenom razgovoru, na usmeno pitanje lekara:

Da li su zadovoljni ili ne svojim seksualnim funkcionisanjem?

Pre početka terapije, ispitanici su se izjasnili (tabela 17):

- 47 % (55 ispitanika) – bilo je zadovoljno svojim seksualni životom;
- 22 % (26 ispitanika) – bilo je ravnodušno, bez nekog posebnog stava prema svom seksualnom životu;
- 31 % (36 ispitanika) – bilo je nezadovoljno svojim seksualnim životom.

Na isto pitanje nakon 6 meseci terapije došlo je do značajnih promena:

- 67% (78 ispitanika) - bilo je zadovoljno;
- 21% (25 ispitanika) – smatralo je svoje stanje nepromenjenim, bez primedbi, uglavnom oni kojima seksualni život nije važan ili je povremeno važan;
- 12% (14 ispitanika) – osećalo se nezadovoljno ili zabrinuto, prevashodno zbog smanjene seksualne želje ili EjD.

To pitanje postavljeno u otvorenom razgovoru sa pacijentima nakon njihovog popunjavanja upitnika, po smislu je slično oblasti iz IIEF upitnika za *Ukupno zadovoljstvo seksualnim životom*, koja sadrži 2 pitanja (pitanja br. 13 i 14) (tabela 3):

- Koliko ste zadovoljni sa vašim celokupnim seksualnim životom?
- Koliko ste zadovoljni sa seksualnom vezom sa vašim partnerom?

Kao što se vidi u rezultatima ispitivanja skor *Ukupnog zadovoljstva seksualnim životom* u okviru IIEF upitnika je statistički značajno poboljšan do kraja ispitivanja u grupi sa kombinovanom terapijom.

Taj rezultat je sličan sa rezultatima dobijenim na osnovu odgovora na jedno usmeno pitanje, nakon popunjavanja upitnika, gde se vidi da je najveće poboljšanje broja zadovoljnih pacijenata (za 62,5 %), kao i u smanjenom broju nezadovoljnih pacijenata (za 69,2%) takodje u grupi sa kombinovanom terapijom, dok je u grupi sa AB poboljšanje u broju zadovoljnih pacijenata za 52,3% i smanjenje broja nezadovoljnih pacijenata za 60%.

Najmanje promena je u grupi sa 5ARI, gde je broj zadovoljnih poboljšan za 11,1%, a broj nezadovoljnih je smanjen za 50%.

Usmeno pitanje kao i dva pismena pitanja za skor *Ukupnog zadovoljstva seksualnim životom* u okviru IIEF upitnika najbolje odražavaju celokupan seksualni život pacijenata jer time objedinjavaju sve segmente seksualnog funkcionisanja i predstavljaju najbolju procenu ličnog mišljenja pacijenta prema svom seksualnom životu i smatramo da je to ustvari najmerodavniji deo ocene seksualnog života pacijenta.

Kod jednog manjeg broja pacijenata u terapijskim grupama kojima je seks važan ili veoma važan vidno je bilo uznemirenje zbog smanjene seksualne želje ili pojave ED, uprkos značajnom poboljšanju simptoma mokrenja.

Zaključili smo da prilikom određivanja terapije, unapred pažljivo objašnjen mogući sporedni efekat lekova na seksualnu funkciju, sa odmerenom pozitivnom sugestijom, pacijenti lakše prihvataju i ne doživljavaju te efekte kao nešto loše.

Treba uključivati pacijente u odluku o procesu lečenja, imajući u vidu da je rizik značajniji ukoliko je muškarac mlađji. Uskladjivanjem terapije sa očekivanjima pacijenta može da se sačuva i eventualno poboljša seksualna funkcija, čime se poboljšava i QoL.

Treba sprečiti nocebo efekat kod pacijenata koji se sami neadekvatno informišu, koji pogoršava rezultate¹⁹¹.

Ponekad se značajno poboljšanje mokrenja poistovećuje sa boljim seksualnim životom, dok rezultati upitnika ne pokazuju promene ili čak pokazuju pogoršanje.

Jedna generalna ocena, na pitanje da li je neko zadovoljan ili ne svojim seksualnim životom nakon terapije, može da bude značajno bolja nego rezultati upitnika, odnosno ona pokazuje realno stanje odnosa pacijenta prema svom seksualnom životu. S druge strane

upitnici konkretnim pitanjima detaljno analiziraju sve segmente seksualnog života i daju precizniji rezultat trenutnog stanja.

Međutim, u isto vreme treba uvažiti i lični stav o tome šta nekoga čini zadovoljnim a drugoga ne. I oni kojima je seksualni život povremeno važan ili nije toliko važan, bili su zadovoljni dobijenom terapijom. U meri u kojoj oni funkcionišu dobro obavljen povremeni seksualni odnos njih čini izuzetno zadovoljnim.

Selekcijom pacijenata po kriterijumima o važnosti seksualnog života uz uvažavanje kliničkih nalaza i sporednih efekata postigli smo ukupno poboljšanje seksualnog života kod većine pacijenata uz poboljšanje simptoma mokrenja i podizanje QoL. Standardizovanim upitnicima o seksualnoj funkciji može da se meri intenzitet simptoma, vrši odabir pacijenata za odgovarajući medikamentni tretman i potom vrši procena rezultata lečenja.

Kod pacijenata sa većim rizikom ka progresiji bolesti, koji ističu važnost seksualnog života kombinovana terapija se pokazala kao najbolja opcija u lečenju.

Seksualni život se može značajno poboljšati i lekovima iz grupe PDE5 inhibitora. U ovoj studiji nisu korišćeni, s obzirom da su to lekovi koji se koriste za lečenje erektilne disfunkcije ali još nisu zvanično registrovani za tretman BHP, osim tadalafila koji se predlaže u terapiji BHP¹⁸⁶. S druge strane, cena i nepokrivenost od strane zdravstvenog fonda čini ih trenutno teže dostupnim širem krugu pacijenta.

Glavni problem u lečenju simptoma mokrenja zbog BHP je ejakulatorna disfunkcija, pad seksualne želje kao i postizanje zadovoljavajuće erektilne funkcije. Za sada ne postoji adekvatna medikamentna terapija koja može da poboljša ejakulatornu funkciju kao simptome donjeg urotrakta uzrokovanih BHP.

PDE5 inhibitori, na osnovu pomenutih patofizioloških mehanizama, su trenutno aktuelni u istraživanjima za poboljšanje erektilne funkcije kao i urinarnih simptoma zbog BHP.

Boljim razumevanjem mehanizama kojim terapija BHP može da prouzrokuje seksualnu disfunkciju, mogu da se stvore dodatne mogućnosti za razvijanje preventivnih postupaka.

7. ZAKLJUČAK

Svi tretmani BHP potencijalno utiču na seksualnu funkciju.

Na osnovu dobijenih rezultata mogu se izvesti sledeći zaključci:

- Svaki početni pregled treba da definiše pacijentov stepen urinarnih simptoma i simptoma seksualne funkcije, prateće poremećaje i uvid u kvalitet života korišćenjem standardizovanih upitnika.
- U pažljivom razgovoru sa pacijentom, po mogućstvu prema pacijentovim željama, u skladu sa nalazima, treba odrediti terapiju, objašnjavajući moguće sporedne efekte.
- Medikamentna terapija BHP može značajno da smanji simptome donjeg urinarnog trakta.
- Medikamentno terapija BHP sprečavanjem progresije bolesti poboljšava funkciju donjeg urinarnog trakta.
- Rezultati medikamentnog lečenja BHP su kompletniji i kvalitet života je veći, ukoliko se postigne i poboljšanje seksualne funkcije.
- Najbolja medikamentna opcija u lečenju BHP, kod pacijenata sa izraženijom simptomatologijom i većim rizikom ka progresiji bolesti, koji žele da sačuvaju ili unaprede svoj seksualni život, je kombinovana terapija AB i 5ARI (aktuelne terapijske opcije tamsulosin/silodosin i finasterid/dutasterid).

8. LITERATURA

1. *Walz J, Graefen M, Huland H.* Basic principles of anatomy for optimal surgical treatment of prostate cancer. *World J Urol* 2007; 25: 31-8.
2. *Meyers RP.* Structure of the Adult Prostate From a Clinician's Standpoint. *Clinical Anatomy* 2000; 13: 214-15.
3. *De Marzo AM, et al.* Zones of the prostate. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 256-69.
4. *Roehrborn CG.* Benign Prostate Hiperplasia. In: *Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors.* Campbell-Walsh Urology. 10th edition. Philadelphia: WB Saunders. 2012; p. 2570-2610.
5. *Gacci M, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Kaplan SA, Maggi M, et al.* Critical Analysis of the Relationship Between Sexual Dysfunctions and Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol* 2011; 60: 809-825.
6. *Roehrborn CG.* Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res* 2008; 20 (Suppl. 3): 11-8.
7. *Roehrborn CG.* Male lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). *Medical Clin N Am* 2011; 95: 87-100.
8. *Mullins C, Kaplan S.* A new vision for the study of benign prostate disease: the NIDDK prostate research strategic plan. *J Urol* 2009; 181: 963.
9. *Abrams P, Chapple C, Houry S, et al.* Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. *J Urol* 2009; 181: 1779.
10. *Parsons JK.* Lifestyle factors, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol* 2011; 21(1): 1-4.
11. *Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB.* Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 2000; 163: 460-3.
12. *Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ.* Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005, 173: 1256-1261.
13. *Parsons JK.* Benign Prostatic Hyperplasia and Male Lower Urinary Tract Symptoms: Epidemiology and Risk Factors. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2010; 5: 212-218.
14. *United Nations Population Fund (UNFPA).* Ageing in the Twenty-First Century: A Celebration and A Challenge. New York: United Nations Population Fund (UNFPA). 2012; 1: 19-27.

15. *Kupelian V, Wei JT, O'Leary MP, et al.* Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) survey. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2381-2387.
16. *Parsons JK, Palazzi-Churas K, Bergstrom J, Barrett-Connor E.* A prospective study of serum dihydrotestosterone and subsequent risk of benign prostatic hyperplasia in community dwelling men: the Rancho Bernardo study. *J Urol* 2010; 184(3): 1040-4.
17. *Taylor BC, Wilt TJ, Fink HA, et al.* Prevalence, severity, and health correlates of lower urinary tract symptoms among older men: the MrOS study. *Urology* 2006; 68: 804-809.
18. *Seftel AD, Rosette J, Birt J, Porter V, Zarotsky V, Viktrup L.* Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data. *Int J Clin Pract* 2013; 67(1): 32-45.
19. *Parsons JK, Mougey J, Lambert L, et al.* Lower urinary tract symptoms increase the risk of falls in older men. *BJU Int* 2009; 104: 63-68.
20. *Pearson JD, Lei HH, Beaty TH, et al.* Familial aggregation of bothersome benign prostatic hyperplasia symptoms. *Urology* 2003; 61: 781-785.
21. *Amory JK, Wang C, Swerdloff RS, et al.* The effect of 5 alpha reductase inhibition with dutasteride and finasteride on semen parameters and serum hormones in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1659-1665.
22. *Hammarsten J, Peeker R.* Urological aspects of the metabolic syndrome. *Nat Rev Urol* 2011; 8: 483-494.
23. *Lee RK, Chughtai B, Te AE, Kaplan SA.* Sexual function in men with metabolic syndrome. *Urol Clin North Am* 2012; 39: 53-62.
24. *Gorbachinsky I, Akpınar H, Assimos DG.* Metabolic syndrome and urologic disease. *Rev Urol* 2010; 12(4): 157-80.
25. *Wespes E.* Metabolic Syndrome and Hypogonadism. *Eur Urol* 2013; (Suppl.)12(2) : 2-6.
26. *Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, et al.* Dietary patterns, supplement use, and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 925-934.
27. *Parsons JK, Kashefi C.* Physical activity, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 2008; 53: 1228-1235.
28. *Sutcliffe S, Rohrmann S, Giovannucci E, et al.* Viral infections and lower urinary tract symptoms in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Urol* 2007; 178: 2181-2185.

29. *St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, et al.* Protective association between nonsteroidal antiinflammatory drug use and measures of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 760–768.
30. *Bushman W.* Etiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2009; 36(4): 403-15.
31. *Ho CK, Habib FK.* Estrogen and androgen signaling in the pathogenesis of BPH. *Nat Rev Urol* 2011; 8: 29-41.
32. *Garg M, Dalela D, Goel A, Kumar M, Gupta G, Sankhwar S.* Selective Estrogen Receptor Modulators for BPH. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013; 16(3): 226-232.
33. *Nicholson TM, Ricke WA.* Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Differentiation* 2011; 82: 184-199.
34. *Weight CJ, Kim SP, Jacobson DJ, et al.* The effect of benign lower urinary tract symptoms on subsequent prostate cancer testing and diagnosis. *Eur Urol* 2013; 63: 1021–7.
35. *Tang J, Yang J.* Etiopathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2009; 25: 312–331.
36. *Moyer VA.* Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157: 120–34.
37. *Buvat J, Maggi M, Gooren L, et al.* Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *J Sex Med* 2010; 7: 1627–1656.
38. *Corona G, Maggi M.* The role of testosterone in erectile dysfunction. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 46-56.
39. *Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO.* Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med* 2013; 10: 245–284.
40. *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: 661–677.
41. *Corona G, Monami M, Rastrelli G, et al.* Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med* 2011; 8: 272–283.
42. *Corona G, et al.* Male sexuality and cardiovascular risk. A cohort study in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010; 7: 1918-27.

43. *Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, Emmelot-Vonk MH, van der Schouw YT.* Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 189–207.
44. *Hatzimouratidis K, Hatzichristou D.* Testosterone and Erectile Function: An Unresolved Enigma. *Eur Urol* 2007; 52: 26–28.
45. *Favilla V, Cimino S, Castelli T, Madonia M, Barbagallo I, Morgia G.* Relationship between lower urinary tract symptoms and serum levels of sex hormones in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2010; 106(11): 1700-3.
46. *Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al.* Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol* 2010; 57: 804–814.
47. *Salonia A.* Diagnostic Evaluation of a Man Presenting with Erectile Dysfunction. *Eur Urol* 2013; (Suppl.) 12(2): 7-12.
48. *Ghanem HM, Salonia A, Martin-Morales A.* SOP: Physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013; 10: 108–110.
49. *Yokoyama T, Watanabe T, Saika T, et al.* Natural course of lower urinary tract symptoms following discontinuation of alpha-1-adrenergic blockers in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2007; 14(7): 598-601.
50. *Yokoyama T, et al.* Effects of three types of alpha-1 adrenoceptor blocker on lower urinary tract symptoms and sexual function in males with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2011; 18(3): 225-30.
51. *Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, et al.* Do α_1 -adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourol Urodyn* 2008; 27(3): 226-30.
52. *Nickel JC, Sander S, Moon TD.* A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of α -adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract* 2008; 62(10): 1547-59.
53. *Terris MK, Afzal N, Kabalin JN.* Correlation of transrectal ultrasound measurements of prostate and transition zone size with symptom score, bother score, urinary flow rate, and post-void residual volume. *Urology* 1998; 52(3): 462-6.
54. *Caine M, Schuger L.* The "capsule" in benign prostatic hypertrophy. *US Department of Health and Human Services* 1987; 221: 2881.
55. *Lin VK, Benaim EA, McConnell JD.* Alpha-blockade downregulates myosin heavy chain gene expression in human benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 57(1): 170-5.

56. *Bal K, Ayik S, Issi Y, Bolukbasi A, Akhan G.* Sleep Analysis of Patients With Nocturia and Benign Prostatic Obstruction. *Urology* 2012; 80(2): 383-388.
57. *Jung JH, Jae SU, Kam SC, Hyun JS.* Correlation between Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) and sexual function in benign prostatic hyperplasia: impact of treatment of LUTS on sexual function. *J Sex Med* 2009; 6(8): 2299-304.
58. *Bella AJ, Lue TF.* Male Sexual Dysfunction. In: Tanagho EA, McAninch JW, editors. *Smith's General Urology 17th Edition*, New York: Lange/McGraw Hill, 2008; 594.
59. *Kandeel FR, Koussa V.* Disorders of the Male Sexual Response Cycle. In: Kendel, F.R., editors. *Male Sexual Dysfunction-Pathophysiology and Treatment*; Informa Healthcare USA. 2007; 113-15.
60. *Mazur 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: 77-88.
61. *Ignjatović I.* Fiziološki mehanizmi penilne erekcije i detumescencije. In: Bašić D, Hadži-Djokić J, Austoni E. *Muška seksualna funkcija i poremećaji*, editors. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu. 2012; 2: 23-28.
62. *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.
63. *Romanelli F, Sansone A, Lenzi A.* Erectile dysfunction in aging male. *Acta Biomed* 2010; 89-94.
64. *Uckert S, Waldkirch ES, Kuczyk MA, Hedlund P.* Phosphodiesterase type 5 is co-localized with key proteins of the nitric oxide/cyclic GMP signaling in the human prostate. *Eur Urol* 2011(Suppl); 10: 182.
65. *Gratzke C, Angulo J, Chitale K, et al.* Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010; 7: 445-475.
66. *McMahon CG.* Ejaculatory Disorders. In: Mulcahy JJ, editor. *Male sexual function: A guide to clinical management*, second edition. Totowa: Human Press Inc. 2006; 447-466.
67. *Wespes E.* Erectile Dysfunction: The Medical Treatment. *Eur Urol* 2013; (Suppl.) 12(2): 13-17.
68. *Travison TG, Sand MS, Rosen RC, Shabsigh R, Eardley I, McKinlay JB.* The natural progression and regression of erectile dysfunction: Follow-up results from the MMAS and MALES studies. *J Sex Med* 2011; 8:1917-24.

69. *Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al.* Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003; 44: 637–49.
70. *Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB.* Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *JUrol* 2000; 163: 460–3.
71. *Corona G, Lee DM, Forti G, et al.* Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study (EMAS). *J Sex Med* 2010; 7: 1362–80.
72. *Braun MH, Sommer F, Haupt G, Mathers MJ, Reifenrath B, Engelmann UH.* Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical 'Aging Male' symptoms? Results of the Cologne Male Survey. *Eur Urol* 2003; 44: 588–94.
73. *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): 60-4.
74. *Porst H, Sharlip ID.* History and Epidemiology of Male Sexual Dysfunction. In: Porst H, Buvat J. The Standards Committee of the International Society for Sexual Medicine, editors. *Standard Practise in Sexual Medicine*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2006; 45.
75. *Bašić D.* Epidemiologija muške seksualne disfunkcije i faktori rizika. In: Bašić D, Hadži-Djokić J, Austoni E. *Muška seksualna funkcija i poremećaji*, editors. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu. 2012; 4: 33-41.
76. *Shoskes DA.* The challenge of erectile dysfunction in the man with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Curr Urol Rep* 2012;13: 263–267.
77. *Eardley I.* The incidence, prevalence, and natural history of erectile dysfunction. *Sex Med Rev* 2013; 1: 3-16.
78. *Perelman MA.* Erectile dysfunction and depression: screening and treatment. *Urol Clin North Am* 2011; 38: 125–139.
79. *Sandner P, Neuser D, Bischoff E.* Erectile dysfunction and lower urinary tract. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 191: 507-31.
80. *Scranton RE, Goldstein I, Stecher VJ.* Erectile dysfunction diagnosis and treatment as a means to improve medication adherence and optimize comorbidity management. *J Sex Med* 2013; 10: 551–561.

81. *Pohjantahti-Maaroos H, Palomaki A, Hartikainen J.* Erectile dysfunction, physical activity and metabolic syndrome: differences in markers of atherosclerosis. *BMC Cardiovasc Disord* 2011; 11: 36.
82. *Orabi H, Albersen M, Lue TF.* Association of Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction. Pathophysiological Aspects and Implications for Clinical Management. *Int J Impot Res* 2011; 23(3): 99-108.
83. *McVary KT.* Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *Eur Urol* 2005; 47: 838-45.
84. *Gur S, Kadowitz PJ, Hellstrom WJG.* Guide to drug therapy for lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic obstruction. Implications for sexual function. *Drugs* 2008; 68: 209-29.
85. *Alberti KG, Zimmet P, Shaw J.* The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–62.
86. *McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL, Gann P.* Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2005; 174: 1327–33.
87. *Lee YC, et al.* The impact of metabolic syndrome on the responsiveness to α 1-blocker in men with BPH/LUTS. *Int J Clin Pract* 2013; 67(4): 356-62.
88. *Kirby MG, Wagg A, Cardozo L et al.* Overactive bladder: is there a link to the metabolic syndrome in men? *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 1360–4.
89. *Glina S, Sharlip ID, Hellstrom WJ.* Modifying risk factors to prevent and treat erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013; 10: 115–119.
90. *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: 120–129.
91. *Fode M, Krogh-Jespersen S, Brackett NL, Ohl DA, Lynne CM, Sønksen J.* Male sexual dysfunction and infertility associated with neurological disorders. *Asian J Androl* 2012; 14: 61–68.
92. *Nunes KP, Labazi H, Webb RC.* New insights into hypertension-associated erectile dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21: 163–170.
93. *Shabsigh R, Fishman IJ, Schum C, et al.* Cigarette smoking and other vascular risk factors in vasculogenic impotence. *Urology* 1991; 38(3): 227-231.

94. *Levin RJ*. The mechanisms of human ejaculation - a critical analysis. *Sex Rel Ther* 2005; 20: 123-131.
95. *Waldinger MD*. Premature ejaculation: different pathophysiologies and etiologies determine its treatment. *J Sex Marital Ther* 2008; 34: 1-13.
96. *Richardson D, Goldmeier D*. Premature ejaculation-does country of origin tell us anything about etiology? *J Sex Med* 2005; 2(4): 508-512.
97. *Bašić D*. Poremećaji emisije, ejakulacije i orgazma. In: Bašić D, Hadži-Djokić J, Austoni E. Muška seksualna funkcija i poremećaji, editors. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu. 2012; 33: 303-315.
98. *Nickel JC, Elhilali M, Vallancien G*. Benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostatitis: prevalence of painful ejaculation in men with clinical BPH. *BJU Int* 2005; 95(4): 571-574.
99. *Giuliano F, Clement P*. Physiology of ejaculation: emphasis on serotonergic control. *Eur Urol* 2005; 48(3): 408-417.
100. *Sotomayer M*. The burden of premature ejaculation: the patient's perspective. *J Sex Med* 2005; 2(suppl): 110-114.
101. *Ralph DJ, Wylie KR*. Ejaculatory disorders and sexual function. *BJU Int* 2005; 95(9): 1181-1186.
102. *Mauleman EJ, Van Lankveld J*. Hypoactive sexual desire disorder: an underestimated condition in men. *BJU Int* 2005; 201-296.
103. *Bašić D*. Poremećaji seksualne želje muškarca. In: Bašić D, Hadži-Djokić J, Austoni E. Muška seksualna funkcija i poremećaji, editors. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu. 2012; 32: 295-299.
104. *Laumann EO, et al*. Sexual problems among women and men aged 40-80 yrs: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Imp Res* 2005; 17: 39-57.
105. *Morales A, et al*. Endocrine Aspects of Men Sexual Dysfunction. In: Lue TF, et al. editors. *Sexual Medicine: Sexual Dysfunction in Men and Women: 2nd International Consultation on Sexual Dysfunction*. Paris: Health Publications, 2004.
106. *Rubio-Aurioles H*. Hypoactive Sexual Desire in Men. In: Porst H, Buvat J, The Standards Committee of the International Society for Sexual Medicine, editors. *Standard Practise in Sexual Medicine*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd. 2006; 149-157.

107. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment and monitoring of late onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur Urol* 2009; 55: 121-30.
108. Tan HM, Tong SF, Ho CC. Men's health: sexual dysfunction, physical, and psychological health-is there a link? *J Sex Med* 2012; 9: 663–671.
109. Basson R, Schultz W. Sexual sequelae of general medical disorders. *The Lancet* 2007; 369: 409-24.
110. Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, et al. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. *The Lancet* 2007; 369 (9561): 597- 611.
111. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1378–1385.
112. Karavitakis M, Komninos C, Theodorakis PN, et al. Evaluation of sexual function in hypertensive men receiving treatment: a review of current guidelines recommendation. *J Sex Med* 2011; 8: 2405–2414.
113. Zheng H, Bidasee K, Mayhan W, et al. Lack of central nitric oxide triggers erectile dysfunction in diabetes. *Am J Physiol* 2007; 292:1158-64.
114. Kennedy S, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharm* 2009; 29: 157-64.
115. Antić S, Dindić B. Uticaj starenja i sistemskih bolesti na seksualnu funkciju muškarca. In: Bašić D, Hadži-Djokić J, Austoni E. Muška seksualna funkcija i poremećaji, editors. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu. 2012; 14: 137-145.
116. MacDonagh R. Quality of life and its assessment in urology. *Br J Urol* 1996; 78: 485–96.
117. Bašić D. Uticaj poremećaja muške seksualne funkcije na kvalitet života. In: Bašić D, Hadži-Djokić J, Austoni E. Muška seksualna funkcija i poremećaji, editors. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu. 2012; 34: 323-326.
118. Montorsi F, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2010; 7(11): 3572-88.
119. Rubio-Aurioles E, et al. Impact on erectile function and sexual quality of life of couples: a double blind, randomized, placebo-controlled trial of tadalafil taken once daily. *J Sex Med* 2009; 6: 1314-1323.
120. Perelman M, et al. Attitudes of men with erectile dysfunction: a cross-national survey. *J Sex Med* 2005; 2: 397-406.

121. *Gralla O, et al.* Worry, desire and sexual satisfaction and their association with severity of ED and age. *J Sex Med* 2008; 5: 2646-2655.
122. *Weiss P, Brody S.* International Index of Erectile Funktion (IIEF) scores generated by men or female partners correlate equally well with own satisfaction (sexual, partnership, life, and mental health). *J Sex Med* 2011; 8: 1404-1410.
123. *Korfage IJ, et al.* Erectile dysfunction and mental health in a general population of older men. *J Sex Med* 2009; 6: 505-512.
124. *Ozayar A, Zumrutbas AE, Yaman O.* The relationship between lower urinary tract symptoms (LUTS), diagnostic indicators of benign prostatic hyperplasia (BPH), and erectile dysfunction in patients with moderate to severely symptomatic BPH. *Int Urol Nephrol* 2008; 40(4): 933-9.
125. *Maruschke M, Protzel C, Hakenberg OW.* How to Make the Diagnosis of Benign Prostatic Disease. *Eur Urol* 2009; (Suppl. 8): 490-495.
126. *Ørsted DD, Bojesen SE, Nielsen SF, Nordestgaard BG.* Association of clinical benign prostate hyperplasia with prostate cancer incidence and mortality revisited: a nationwide cohort study of 3,009,258 men. *Eur Urol* 2011; 60: 691-8.
127. *Schenk JM, Kristal AR, Arnold KB, et al.* Association of symptomatic benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 1419-28.
128. *Mochtar CA, et al.* Prostate specific antigen as an estimator of the prostate volume in the management of patients with symptomatic benign prostatic hiperplasia. *Eur Urol* 2003; 44: 695-700.
129. *Slev PR, La'ulu SL, Roberts WL.* Intermethod differences in results for total PSA, free PSA, and percentage of free PSA. *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 952.
130. *Bapat SS, Purnapatre SS, Pai KV, Yadav P, Padhye A, Bodhe YG.* Does estimation of prostate volume by abdominal ultrasonography vary with bladder volume: A prospective study with transrectal ultrasonography as a reference. *Indian J Urol* 2006; 22: 322-5.
131. *Madersbacher S, Klingler HC, Schatzl G, Stulnig T, Schmidbauer CP, Marberger M.* Age related urodynamic changes in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1996; 156(5): 1662-7.
132. *Siroky MB, Olsson CA, Krane RJ.* The flow rate nomogram: II. Clinical correlation. *J Urol* 1980, 123(2): 208-10.

133. *Hatzichristou D, Rosen RC, Derogatis LR, et al.* Recommendations for the clinical evaluation of men and women with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2010; 7: 337–348.
134. *Althof SE, Rosen RC, Perelman MA, Rubio-Aurioles E.* Standard operating procedures for taking a sexual history. *J Sex Med* 2013; 10: 26–35.
135. *Mirone V, Sessa A, Giuliano F, Berges R, Kirby M, Moncada I.* Current Benign Prostatic Hyperplasia Treatment Impact on Sexual Function and Management of Related Sexual Adverse Events. *Int J Clin Pract* 2011; 65(9): 1005-1013.
136. *Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al.* The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992; 148(5): 1549–57.
137. *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; 49: 822–30.
138. *Salonia A, Castagna G, Saccà A, 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: 2708–2715.
139. *Rosen RC, Catania JA, Althof SE, et al.* Development and validation of four-item version of the Male Sexual Health Questionnaire to assess ejaculatory dysfunction. *Urology* 2007; 69: 805–9.
140. *Fourcade RO, Théret N, Taïeb C.* Profile and management of patients treated for the first time for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia in four European Countries. *BJU Int* 2008; 101: 1111-8.
141. *Cornu JN, Cussenot O, Haab F, Lukacs B.* A Widespread Population Study of Actual Medical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia Across Europe and Beyond Official Clinical Guidelines. *Eur Urol* 2010; 58: 450-456.
142. *Wiser HJ, Köhler TS.* Sexual impact of treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep* 2010; 11(4): 228-35.
143. *European Association of Urology.* Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) 2012; 4: 8-40.
144. *American Urological Association.* American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) 2010; 1: 2-27.

145. *Yap TL, Brown C, Cromwell DA, et al.* The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures. *BJU Int* 2009; 104(8): 1104-8.
146. *Giuliano F.* Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU Int* 2006; 97(Suppl. 2): 34–8.
147. *Song SH, Son H, Kim KT, Kim SW, Moon du G, Moon KH, Park K, Park JK, Lee SW, Hyun JS, Park NC.* Effect of tamsulosin on ejaculatory function in BPH/LUTS. *Asian J Androl* 2011; 13(6): 846-50.
148. *Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G.* Rapid efficacy of the highly selective alpha1A adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol* 2009; 181: 2634–40.
149. *Kobayashi K, Masumori N, Hisasue S, Kato R, Hashimoto K, Itoh N, et al.* Inhibition of Seminal emission is the main cause of anejaculation induced by a new highly selective alpha1A-blocker in normal volunteers. *J Sex Med* 2008; 5: 2185–2190.
150. *Hellstrom WJG, Giuliano F, Rosen RC.* Ejaculatory dysfunction and its association with lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia and BPH treatment. *Urology* 2009; 74: 15-21.
151. *Kumar R, Nehra A, Jacobson DJ, et al.* Alpha blocker use is associated with decreased risk of sexual dysfunction. *Urology* 2009; 74: 82-88.
152. *Hamilton RJ, Andriole GL, Freedland SJ.* 5a-Reductase Inhibitors: Preventing the Treatable. *Eur Urol* 2012; 62: 242-245.
153. *Godoy A, Kawinski E, Li Y, et al.* 5alpha-reductase type 3 expression in human benign and malignant tissues: A comparative analysis during prostate cancer progression. *Prostate* 2011; 71: 1033-46.
154. *Nickel JC, Barkin J, Koch C, et al.* Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha blockers. *Can Urol Assoc J* 2008; 2(1): 16-21.
155. *Tacklind J, Fink HA, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ.* Finasteride for benign prostatic hyperplasia (Review). *The Cochrane Library* 2011; Issue 2.
156. *Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. CombAT Study Group.* The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombATstudy. *Eur Urol* 2010; 57(1): 123-31.

157. *Trost L, Saitz TR, Hellstrom WJG.* Side effects of 5-alpha reductase inhibitors: A comprehensive review. *Sex Med Rev* 2013; 1: 24-41.
158. *Traish AM, Hassani J, Guay AT, Zitzmann M, Hansen ML.* Adverse side effects of 5 α -reductase inhibitors therapy: persistent diminished libido and erectile dysfunction and depression in a subset of patients. *J Sex Med* 2011; 8(3): 872-84.
159. *Nickel et al.* Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int* 2011; 108: 388-394.
160. *Kaplan SA, Chung DE, Lee RK, et al.* A 5-year retrospective analysis of 5alpha-reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: Finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 1052-5.
161. *Parsons JK, Schenk JM, Arnold KB, Messer K, Till C, Thompson IM, et al.* Finasteride Reduces the Risk of Incident Clinical Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol* 2012; 62: 234-241.
162. *Irwig MS.* Persistent sexual side effects of finasteride: Could they be permanent? *J Sex Med* 2012; 9: 2927-32.
163. *Greco KA, McVary KT.* The role of combination medical therapy in benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res* 2008; 20(Suppl 3): S33-43.
164. *Gallegos PJ, Frazee LA.* Anticholinergic therapy for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Pharmacotherapy* 2008, 28(3): 356-65.
165. *Blake-James BT, Rashidian A, Ikeda Y, Emberton M.* The role of anticholinergics in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2007; 99(1): 85-96.
166. *Laydner HK, Oliveira P, Oliveira CR, et al.* Phosphodiesterase 5 inhibitors for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU Int* 2011;107: 1104-9.
167. *Giuliano F, Uckert S, Maggi M, Birder L, Kissel J, Viktrup L.* The Mechanism of Action of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol* 2013; 63: 506-516.
168. *Kedia G, Kuczyk M, Hedlund P, Uckert S.* Expression and distribution of phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human urethra. *J Urol* 2011; 185: e91.

169. *Martinez-Salamanca JJ, Carballido J, Eardley I, et al.* Phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms: critical analysis of current evidence. *Eur Urol* 2011; 60: 527–35.
170. *Liu L, Zheng S, Han P, Wei Q.* Phosphodiesterase-5 inhibitors for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Urology* 2011; 77: 123–9.
171. *Laydner HK, Oliveira P, Oliveira CR, et al.* Phosphodiesterase 5 inhibitors for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU Int* 2011; 107: 1104–9.
172. *Uckert S, Oelke M.* Phosphodiesterase (PDE) inhibitors in the treatment of lower urinary tract dysfunction. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72(2): 197-204.
173. *Yuan J, Zhang R, Yang Z, Lee J, Liu Y, Tian J, Qin X, Ren Z, Ding H, Chen Q, Maa C, Tang J.* Comparative Effectiveness and Safety of Oral Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol* 2013; 63: 902-912.
174. *Zhao C, Kim SW, Yang DY et al.* Efficacy and safety of once-daily dosing of udenafil in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011; 60(2): 380–387.
175. *Segal R, Burnett AL.* Avanafil for the treatment of erectile dysfunction. *Drugs Today* 2012; 48(1): 7–15.
176. *Gacci M, Corona G, Salvi M, et al.* A systematic review and metaanalysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with a-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2012; 61: 994–1003.
177. *Gacci M, Vittori G, Tosi N et al.* A randomized, placebo-controlled study to assess safety and efficacy of vardenafil 10 mg and tamsulosin 0.4 mg vs tamsulosin 0.4 mg alone in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Sex Med* 2012; 9(6): 1624–1633.
178. *Lowe G, Costabile RA.* 10-year analysis of adverse event reports to the Food and Drug Administration for phosphodiesterase type-5 inhibitors. *J Sex Med* 2012; 9(1): 265–270.
179. *Miller MS.* Role of phosphodiesterase type 5 inhibitors for lower urinary tract symptoms. *Ann Pharmacother* 2013; 47(2): 278-83.
180. *Traish AM, Guay AT.* Are androgens critical for penile erections in humans? Examining the clinical and preclinical evidence. *J Sex Med* 2006; 3: 382-407.

181. *Bhasin S, Basaria S.* Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(2): 251-70.
182. *Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.* Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360: 11320-8.
183. *Paick SH, Meehan A, Lee M, Penson DF, Wessells H.* The relationship among lower urinary tract symptoms, prostate specific antigen and erectile dysfunction in men with benign prostatic hyperplasia: results from the PROSCAR long-term efficacy and safety study. *The Journal of Urology* 2005; 173: 903-7.
184. *Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, et al.* Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomised controlled trial (the PROSPECT study). PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *CMAJ* 1996; 155: 1251-9.
185. *Seftel S, Rosen R, Kuritzky L.* Physician perceptions of sexual dysfunction related to benign prostatic hyperplasia (BPH) symptoms and sexual side effects related to BPH medications. *Int J Impot Res* 2007; 19: 386-92.
186. *Donatucci CF, Brock GB, Goldfischer ER, et al.* Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study. *BJU Int* 2011; 107: 1110-6.
187. *Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L.* Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* 2012; 61: 917-25.
188. *Rosen RC, Fitzpatrick JM.* ALF-LIFE Study Group. Ejaculatory dysfunction in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2009; 104(7): 974-83.
189. *van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC.* Effects of α 1-adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs* 2006; 66(3): 287-301.
190. *Kobayashi K, Masumori N, Kato R, Hisasue S, Furuya R, Tsukamoto T.* Orgasm is preserved regardless of ejaculatory dysfunction with selective α 1A-blocker administration. *Int J Imp Res* 2009; 21: 306-10.
191. *Mondaini N, Gontero P, Giubilei G et al.* Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *J SexMed* 2007; 4(6): 1708-12.

192. *Roehrborn CG, Heaton JP.* Medical Management for BPH: The Role of Combination Therapy. *Eur Urol* 2006; Suppl 5: 716-721.
193. *McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, et al.* Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349(25): 2387-98.

BIOGRAFIJA

Stojanović dr Nebojša rođen je 23.12.1959. godine u Sarajevu. Osnovnu školu završio u Beogradu i Gimnaziju u Pirotu. Medicinski fakultet u Nišu upisao je školske 1978/79. god. i diplomirao u roku 02.1985. god. U aktivnu vojnu službu u svojstvu sanitetskog oficira primljen je 1986. god. Nakon obaveznog lekarskog staža do 1991 god. radio je četiri godine u Vojnomedicinskom Centru u Nišu. Specijalizaciju iz urologije završio je 1995. godine na Klinici za Urologiju VMA u Beogradu. Deo specijalizacije proveo na Urološkoj klinici Kliničkog Centra u Beogradu. Od septembra 1995. godine radi kao specijalista urolog na mestu Načelnika Odseka za urologiju u Vojnoj bolnici u Nišu.

Na Medicinskom fakultetu u Nišu, školske 2007/2008 god., upisao Doktorske Akademske Studije – smer Klinička Medicina. Saradnik u praktičnoj nastavi na Medicinskom fakultetu u Nišu, predmet Hirurgija. Član Urološke sekcije SLD, Udruženja Urologa Srbije, Srpskog Urološkog Društva i Evropskog Udruženja Urologa. Učesnik je brojnih kongresa, simpozijuma i drugih stručnih skupova iz oblasti urologije. Za uspešan rad u struci rešenjem Ministarstva zdravlja Republike Srbije 2013. godine dodeljeno mu je stručno priznanje Primarijusa. Publikovao je više stručnih radova iz oblasti kliničke urologije. Govori engleski jezik. Oženjen je, otac troje dece.



Прилог 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

УТИЦАЈ МЕДИКАМЕНТНЕ ТЕРАПИЈЕ БЕНИГНЕ ХИПЕРПЛАЗИЈЕ
ПРОСТАТЕ НА СЕКСУАЛНИ ЖИВОТ, ФУНКЦИЈУ И СИМПТОМЕ ДОНЈЕГ УРИНАРНОГ
ТРАКТА

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација, ни у целини, ни у деловима, није била предложена за добијање било које дипломе, према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

У Нишу, 25.11.2013

Аутор дисертације: Небојша А. Стојановић

Потпис докторанда:

Стојановић Небојша



Прилог 2.

ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Име и презиме аутора: Невојша А. Стојановић

Студијски програм: DAS - Клиничка медицина

Наслов рада: УТИЦАЈ МЕДИКАМЕНТНЕ ТЕРАПИЈЕ БЕНИГНЕ ХИПЕРПЛАЗИЈЕ ПРОСТАТЕ
НА СЕКСУАЛНИ ЖИВОТ, ФУНКЦИЈУ И СИМПТОМЕ ДОЊЕГ УРИНАРНОГ ТРАКТА

Ментор: PROF. DR IVAN IGJATOVIĆ

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације истоветна електронској верзији, коју сам предао/ла за уношење у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са 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, 25.11.2013

Аутор дисертације: Невојша Стојановић

Потпис докторанда:

Igjatovic Nebojsa



Прилог 3.

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

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

УТИСАЈ МЕДИКАМЕНТНЕ ТЕРАПИЈЕ БЕНИГНЕ ХИПЕРПЛАЗИЈЕ ПРОСТАТЕ НА СЕКСУАЛНИ ЖИВОТ, ФУНКЦИЈУ И СИМПТОМЕ ДОНЈЕГ УРИНАРНОГ ТРАКТА

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату, 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
2. Ауторство – некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да подвучете само једну од шест понуђених лиценци; кратак опис лиценци је у наставку текста).

У Нишу, 25. 11. 2013

Аутор дисертације: Невојша А. Стојановић

Потпис докторанда:

Стојановић Невојша