

Eretilna disfunkcija

Erectile Dysfunction

Goran Štimac

KBC "Sestre milosrdnice"

Klinika za urologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29

Sažetak Eretilna je disfunkcija (ED) nemogućnost postizanja i održavanja erekcije dostatne za zadovoljavajući odnos. Zbog starenja populacije i komorbiditeta ED postaje sve važniji zdravstveni problem, koji smanjuje kvalitetu života i narušava odnose među partnerima. Smatra se da od ED-a boluje više od polovice muškaraca u dobi od 40 do 70 godina. Danas se smatra da ED nije bolest nego jedan od najranijih simptoma endotelne disfunkcije i bolesti krvnih žila te jedan od najvažnijih prediktora razvoja teže KV bolesti. S napretkom peroralne terapije i slabim rezultatima rekonstruktivne kirurgije danas se pacijenti sve brže i ranije podvrgavaju terapiji, a komplicirana, invazivna dijagnostika provodi se samo u rijetkim slučajevima. Terapija prvog izbora u liječenju ED-a, neovisno o etiologiji, jesu inhibitori fosfodiesteraze 5. Članak prikazuje etiologiju, patogenezu, dijagnostiku i aktualne preporuke za terapiju ED-a.

Ključne riječi: eretilna disfunkcija, patofiziologija, dijagnoza, terapija, inhibitori fosfodiesteraze 5

Summary Erectile dysfunction (ED) has been defined as the persistent inability to attain and maintain an erection sufficient to permit satisfactory sexual performance. Although ED is a benign disorder, it affects physical and psychosocial health and has a significant impact on the quality of life of sufferers and their partners. Recent epidemiological data have shown a high prevalence and incidence of ED worldwide and it is assumed that ED is bothering more than half of men aged 40-70 years. Today, ED is not considered a disease but one of the very early symptoms of cardiovascular disease, and it is in most cases caused by organic changes. New oral therapies have completely changed the diagnostic and therapeutic approach to ED. Phosphodiesterase-5 inhibitors are considered to be the first line treatment for all types of ED, regardless of its cause. The article presents the etiology, pathogenesis, diagnosis, and current recommendations for ED treatment.

Key words: erectile dysfunction, pathophysiology, diagnosis, therapy, phosphodiesterase-5 inhibitors

Eretilna disfunkcija (ED, impotencija) i prerana ejakulacija danas su najčešći simptomi koji dovode muškarca na pregled u andrološku ambulantu. Nove oralne terapije danas su potpuno promijenile dijagnostički i terapijski pristup bolesniku s eretilnom i seksualnom disfunkcijom. Eretilna disfunkcija rastući je zdravstveni problem, koji negativno utječe na fizičko i psihičko zdravlje pojedinca, kvalitetu njegova života i narušava odnose među partnerima.

Definicija

Erekcija je hormonski i psihički kontroliran neurovaskularni fenomen. Fiziološki mehanizmi koji dovode do erekcije uključuju kompleksne senzorne, neurološke i psihičke podražaje, dilataciju arterija, relaksaciju glatke muskulature i aktivaciju venookluzivnih mehanizama kavernoznih tijela penisa (1). Prema definiciji Američkog instituta za zdravlje (NIH - National Institutes of Health) ED je nemogućnost postizanja i održavanja erekcije dostatne za zadovoljavajući odnos (2). Nekada je bila poznata kao "impoten-

cija", ali ovaj termin danas se rijetko rabi. Muškaraca s ED-om ne može imati normalan seksualni odnos. Povremene smetnje s erekcijom pojavljuju se u gotovo svih muškarca različite životne dobi, no da bi se smatrale patološkima, moraju trajati mjesecima i s vremenom se pogoršavati.

Epidemiologija

Informiranje šire javnosti, brojne kampanje, mogućnosti liječenja i novija saznanja o bolesti nisu povećali samo broj posjeta liječniku nego i broj novopostavljenih dijagnoza ED-a. Novije epidemiološke studije pokazale su porast incidencije i prevalencije ED-a. Prema procjenama stručnjaka danas u Europskoj Uniji od ED-a boluje oko 40 milijuna muškaraca, a predviđa se da će se do 2025. taj broj udvostručiti (3). Smatra se da od ED-a stalno ili povremeno boluje više od 50% muškaraca u dobi od 40 do 70 godina (3). Rezultati studije MMA (Massachusetts Male Aging), do sada najveće studije seksualnih disfunkcija (koja uzima u obzir dob, socijalne i antropometrijske faktore, životne navi-

ke i zdravstvene faktore) navode da 10% svih muškaraca boluje od teškog ED-a, 25% njih ima umjerene, a 17% blage smetnje (3). Stope prevalencije u rasponu su od 40% u dobi do 40 godina do 67% muškaraca u dobi od 70 godina i više (3). Stope incidencije ED-a (novi slučajevi na 1.000 muškaraca na godinu) bile su 26 u studiji MMS (4), 65,6 u jednoj brazilskoj studiji (5) te 19,2 u studiji provedenoj u Nizozemskoj (6).

Faktori rizika i patogeneza

Za postizanje normalne erekcije potrebno je nekoliko preduvjeta: odgovarajuće psihičko zdravlje, normalne hormonalne funkcije, neoštećen mozak i živčani sustav te dotok odgovarajuće količine krvi u penis. Ako postoji bolest bilo kojeg od ovih organskih sustava, simptom može biti ED.

Tijekom proteklih desetljeća mišljenje o uzrocima ED-a se promijenilo. Opći je stav bio da je većina uzroka psihološke prirode. U recentnim studijama kao najprominentniji faktor rizika od nastanka ED-a identificirana je dob, a utvrđeno je da ED dijeli iste faktore rizika s kardiovaskularnim (KV) bolestima (manjak fizičke aktivnosti, hipertenzija, debljina, pušenje, hiperkolesterolemija) (7). Utvrđena je izrazita povezanost simptoma ED-a s koronarnom bolešću i faktorima rizika od nastanka KV bolesti (2, 3). Također je utvrđeno da pušenje podvostručuje rizik od nastanka ED-a (8).

Danas se smatra da je 70-80% slučajeva ED-a organskog uzroka: ateroskleroza je na prvome mjestu, a slijede komplikacije dijabetesa, prostatektomija i lijekovi (gotovo sve skupine antihipertenziva, antidepresivi, antipsihotici, antihistaminici) (3, 9, 10). Osim vaskularnih postoje i drugi uzroci organskog ED-a, uključujući neurološke bolesti, endokrinopatije, traum, strukturne abnormalnosti, no u muškaraca starijih od 40 godina najvažniji etiološki čimbenik je bolest krvnih žila.

Psihogeni uzroci ED-a rezultat su negativnog odnosa prema spolnosti tijekom odgoja, partnerova pritiska, problematičnog obiteljskog okruženja, tjeskobe, stresa, straha od neuspjeha, otežanog kontroliranja stimulacije itd. Sredstva koja izazivaju ovisnost (organsku ili psihogenu) mogu također uzrokovati poremećaje erekcije: alkohol, amfetamini, narkotici, kanabis i kokain.

Organski ili psihogeni ED?

Najprominentniji simptom ED-a je promjena u karakteristikama, odnosno kvaliteti erekcije, bilo u tvrdoći penisa, sposobnosti održanja erekcije ili oboje. Tijekom dijagnostike svakog muškarca s ED-om treba razlikovati organske od psihogenih smetnja. U prilog organskom ED-u govori činjenica da muškarac nema noćnih i jutarnjih spontanijih erekcija. Kod organskih smetnja oslabljena je erekcija i prilikom masturbacije, a smetnje se redovito pojavljuju u različitim situacijama i sa svakom partnericom. Kad je riječ o psihogenom ED-u, muškarac može postići erekciju masturbacijom i može imati spontane erekcije i kada ne

planira seksualnu aktivnost. Psihogeni ED nastupa naglo i najčešće je reakcija na nedavni stresni događaj. Organski ED razvija se postupno, ali kontinuirano, tijekom određenog perioda.

ED kao endotelna disfunkcija i rani simptom KV bolesti

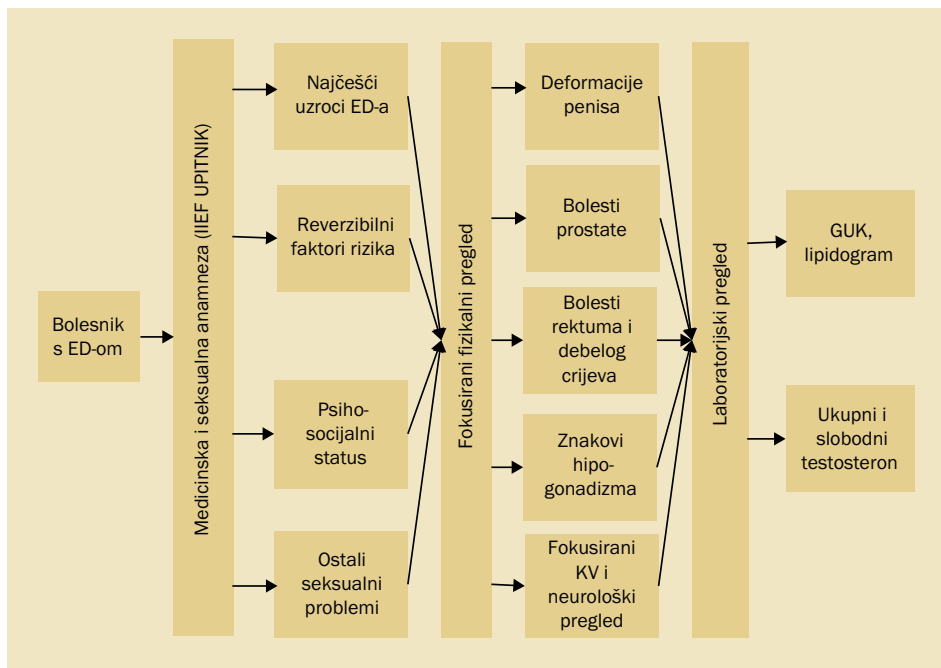
Više od dva desetljeća poznato je da je ED direktno povezan s kroničnim bolestima poput dijabetesa, hipertenzije, koronarne bolesti i hiperkolesterolemije u kojih je kompromitirana funkcija KV sistema (3, 7). Smatra se da ED i KV bolesti na staničnoj razini dijele istu etiologiju, odnosno patogenezu, a to je oksidativno oštećenje endotela krvnih žila (7). Vaskularna oštećenja i disfunkcija endotela događaju se i prije formiranja aterosklerotskih plakova i otkrivena su u kavernozi arterijama penisa i njihovim malenim ograncima. Ovakva minimalna oštećenja na staničnoj razini koja znače prvi korak u nastanku ateroskleroze onemogućuju normalnu vazodilataciju malenih arterija penisa i uzrokuju ED i prije formiranja plakova koji svojim volumenom smanjuju protok u arterijama (7). Tako je u recentnim studijama utvrđeno da bolesnici s ED-om češće obolijevaju od KV bolesti i akutnog infarkta miokarda (8-10). Otkriveno je da je rizik znatno veći u bolesnika s izraženijim smetnjama ED-a (11). U svojoj studiji Thompson i sur. (11) utvrdili su da je rizik od nastanka KV incidenta tijekom sedam godina praćenja u muškaraca s ED-om veći od 15% u odnosu prema muškarcima bez ED-a. Blumentals i sur. (12) utvrdili su da muškarci s ED-om imaju dvostruko veći rizik od kasnijeg razvoja akutnog infarkta miokarda. Danas se smatra da je ED jedan od najranijih simptoma endotelne disfunkcije i bolesti krvnih žila te jedan od najvažnijih prediktora razvoja teže KV bolesti. Za bolesnike s ED-om preventivne mjere i kontrola faktora rizika (fizička aktivnost, dijeta, redukcija tjelesne težine, prestanak pušenja itd.) jednaki su onima bolesnika koji boluju od KV bolesti (11, 12).

Dijagnoza ED-a

Danas se smatra da ED nije bolest nego jedan od najranijih simptoma mnoštva bolesti više organskih sustava. Upravo zbog toga dijagnostika ED-a zahtijeva detaljnu povijest bolesti, opsežan klinički pregled, hormonska i biokemijska ispitivanja te utvrđivanje psihološkog profila. U skladu s time nuždan je multidiscipliniran pristup i nerijetko istodobna suradnja više specijalista (urologa, endokrinologa, kardiologa, infektologa, neurologa itd.).

Osnovna dijagnostička obrada

Na slici 1. prikazan je algoritam osnovne dijagnostičke obrade bolesnika sa simptomima ED-a. Tijekom uzimanja anamneze od iznimne je važnosti otvoreni razgovor u kojem se od pacijenta traži iskrenost. Etiologija i patofiziolo-



Slika 1. Osnovna dijagnostička obrada bolesnika sa simptomima ED-a

gija ED-a može biti vaskulogena, neurogena, hormonska, anatomska, uzrokovana lijekovima ili psihogena i tijekom uzimanja detaljne anamneze nerijetko se otkriva predležea kronična bolest (dijabetes, hipertenzija itd.). Osim podataka o prethodnim i postojećim zdravstvenim problemima, od pacijenta se traže informacije o uzimanju lijekova te psihološkim problemima uključujući stres, nemir ili depresiju. Traži se i povijest spolnog života koja uključuje prirodu početka disfunkcije, njezinu učestalost, kvalitetu i trajanje erekcije, eventualni izostanak ejakulacije, mogućnost postizanja orgazma itd. Da bi se kvantificirala subjektivna percepcija bolesnika o smetnjama erekcije i procijenila uspješnost terapije, formiran je upitnik nazvan Internacionalni indeks erektilne funkcije (IIEF - *International Index of Erectile Function*) (slika 2) (13). Formiran je i jednostavan model koji palpacijom omogućuje stupnjevanje tvrdoće erekcije nazvan *Erection Hardness Score* (EHS) (14).

Detaljan klinički pregled nakon anamneze uključuje fizikalni pregled genitalnog područja (spolovila i testisa) i digito-rectalni pregled radi utvrđivanja bolesti prostate i tonusa analnog sfinktera. Fizikalni pregled može otkriti neočekivane bolesti poput raka prostate, Peyroniejeve bolesti, kriptorhizma, znakove hipogonadizma ili spolno prenosivih bolesti. Rektalni pregled potrebno je učiniti u svih bolesnika starijih od 50 godina. Obavljaju se i pretrage koje pomažu u dijagnostici najčešćih kroničnih bolesti koje mogu izazvati ED, posebno visoki tlak, dijabetes, ateroskleroza i neurološka oštećenja.

Za ispitivanje erekcije rabi se pokus s jednim od inhibitora fosfodieseteraze 5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil) koji je često zamjena za invazivnije i skuplje papaverin i prostaglandin E1 (PGE-1) intrakavernozne injekcije. Deset do petnaest minuta nakon injekcije u pacijenta s normalnom erektilnom funkcijom ili psihogenim ED-om pojavljuje se erekcija.

Laboratorijskim testovima određuje se lipidogram i profil GUK-a, razina testosterona i u starijih od 50 godina antigen specifičan za prostatu (PSA). Opsežniji hormonski profil (određivanje prolaktina, LH i FSH) preporučuje se bolesnicima sa znakovima hipogonadizma i sniženim razinama testosterona.

Specijalizirana dijagnostička obrada

U većine bolesnika s ED-om dostatna je osnovna obrada, no u određenim slučajevima potrebno je provesti i dodatna testiranja. Ovoj skupini pripadaju bolesnici s primarnim poremećajem erekcije, mladi bolesnici koji su preboljeli traumu i oni s deformacijama spolovila u kojih je moguće izvesti vaskularni rekonstruktivni zahvat, bolesnici s kompleksnim psihijatrijskim ili psihosocijalnim poremećajima te oni u kojih se planira ugradnja penilne proteze (15).

Testiranje noćne tumescencije/rigidnosti služi za praćenje sposobnosti postizanja erekcije u snu. Test je vrlo jednostavan, no zbog nepouzdanosti danas se rijetko primjenjuje. Prije odlaska na spavanje muškarac veže trake oko korijena penisa. Pucanje jedne ili više njih tijekom noći dokazuje postojanje erekcije. U tom slučaju moguća je psihološka osnova ED-a. Savršeniji uređaj je *RigiScan* monitor koji uzastopno mjeri krutost korijena i vrha penisa. Ovaj je test prilično točan, ali obično ne pomaže u detekciji blagih slučajeva ED-a.

Color doppler penilnih arterija izvodi se uz istodobnu primjenu PGE-1 u kavernozno tijelo 10 minuta nakon aplikacije. Daje najbolje podatke o penilnoj mikrocirkulaciji i može razlučiti radi li se o arterijskoj ili venookluzivnoj bolesti. U slučaju urednog nalaza nije indicirana dalja radiološka dijagnostika.

1. Kako ocjenjujete svoju sigurnost da ćete uspjeti postići i održati erekciju?	
<input type="radio"/> Vrlo slabom	1 bod
<input type="radio"/> Slabom	2 boda
<input type="radio"/> Umjerenom	3 boda
<input type="radio"/> Visokom	4 boda
<input type="radio"/> Vrlo visokom	5 bodova
2. Kada ste imali erekciju uz seksualni poticaj, kako je često erekcija bila dovoljno čvrsta za prodiranje?	
<input type="radio"/> Gotovo nikada ili nikada	1 bod
<input type="radio"/> Nekoliko puta	2 boda
<input type="radio"/> Katkad	3 boda
<input type="radio"/> Većinu puta	4 boda
<input type="radio"/> Gotovo uvijek ili uvijek	5 bodova
3. Tijekom spolnog odnosa, koliko ste često mogli održati erekciju nakon prodiranja?	
<input type="radio"/> Gotovo nikada ili nikada	1 bod
<input type="radio"/> Nekoliko puta	2 boda
<input type="radio"/> Katkad	3 boda
<input type="radio"/> Većinu puta	4 boda
<input type="radio"/> Gotovo uvijek ili uvijek	5 bodova
4. Tijekom spolnog odnosa, koliko vam je teško bilo održati erekciju do uspješnog svršetka odnosa?	
<input type="radio"/> Iznimno teško	1 bod
<input type="radio"/> Vrlo teško	2 boda
<input type="radio"/> Teško	3 boda
<input type="radio"/> Ne baš teško	4 boda
<input type="radio"/> Jednostavno	5 bodova
5. Kada ste imali spolni odnos, koliko je često on bio zadovoljavajući za vas?	
<input type="radio"/> Gotovo nikada ili nikada	1 bod
<input type="radio"/> Nekoliko puta	2 boda
<input type="radio"/> Katkad	3 boda
<input type="radio"/> Većinu puta	4 boda
<input type="radio"/> Gotovo uvijek ili uvijek	5 bodova
<ul style="list-style-type: none"> • 22 – 25 = Normalna erektilna funkcija • 17 – 21 = Blaga erektilna disfunkcija • 12 – 16 = Blaga do umjerena erektilna disfunkcija • 8 – 11 = Umjerena erektilna disfunkcija • 1 – 7 = Teška erektilna disfunkcija (5 – 7, ako muškarac nije imao priliku upustiti se u seksualnu aktivnost) 	

Slika 2. Internacionalni indeks erektilne funkcije (IIEF - International Index of Erectile Function)

Kavernozometrijska i kavernozografijska dinamička infuzija (DICC) četverostruki je test koji se obično primjenjuje samo u bolesnika u kojih se planira vaskularni rekonstruktivni zahvat. Nakon izazivanja erekcije preparatom, određuje se brahijalni indeks penisa, mjeri njegov kapacitet, provodi ultrazvučna pretraga arterija penisa i radiološko snimanje penisa u erekciji. Nažalost ovaj test i ostale slične tehnike snimanja primjenjivane radi određivanja protoka krvi u penisu još nisu dovoljno efikasne i točne za postavljanje dijagnoze i izbora načina liječenja. Provođenje ovih testova i analizu dobivenih podataka treba prepustiti specijaliziranoj ustanovi koja ima stručnjake s iskustvom u vaskularnoj, rekonstruktivnoj i plastičnoj kirurgiji (16).

Specijalizirana psihijatrijska obrada indicirana je u mladih

bolesnika s dugotrajnim primarnim ED-om i onih u kojih su zbog kongenitalnih anomalija ili traume učinjeni plastični rekonstruktivni zahvati na spolovilu (epispadije, hipospadije, deformacije, ožiljci, keloidi itd.).

Terapija ED-a

U posljednjih dvadesetak godina bazična i klinička istraživanja dovela su do razvoja novih terapijskih opcija za liječenje bolesnika s ED-om, uključujući intrakavernozne, intrauretralne i nedavno peroralne lijekove (17-19). Izuzetan napredak i uspjeh u razvoju moderne farmakoterapije posljedica je i činjenice da većina do sada implementiranih plastičnih i vaskularnih rekonstruktivnih zahvata nije postigla zadovoljavajući uspjeh u liječenju ED-a (16, 20).

Danas je simptomatska terapija ED-a izrazito učinkovita, no za sada još uvijek nema lijeka koji ED može izliječiti. S obzirom na to da je ED simptom, a ne bolest, progresija ED-a može se usporiti ili zaustaviti prevencijom i liječenjem bolesti koje ga uzrokuju (hipertenzija, dijabetes, neurološka bolest, endokrinopatija itd.). Izliječiti se može samo primarni psihogeni ED i u slučaju kada je uzrokovan hormonskim poremećajima (hipogonadizam, hiperprolaktinemija). Samo u vrlo rijetkim slučajevima organski ED moguće je izliječiti specifičnim terapijskim postupcima (npr. posttraumatski vaskulogeni ED u mladih muškaraca). S napretkom peroralne terapije i vrlo slabim rezultatima vaskularne kirurgije danas se pacijenti sve brže i ranije podvrgavaju terapiji, a komplicirana, invazivna dijagnostika provodi se samo u rijetkim slučajevima.

Prva linija terapije

Prvu liniju terapije, prema preporukama EAU-a (*European Association of Urology* – Europsko udruženje urologa) čine: bihevioralna terapija, peroralna farmakoterapija i uređaji za vakuumsku erekciju (21).

Bihevioralna terapija

Bihevioralna terapija pretpostavlja promjenu životnih navika i smanjenje, odnosno izbjegavanje faktora rizika (pušenje, alkohol, dijetni režim itd.). Ovo je posebno važno u bolesnika s KV i metaboličkim bolestima. Prvi korak u liječenju ED-a je bolesnikovo prihvaćanje problema. Specifični problem koji uzrokuje impotenciju diktira i način liječenja. Ako je uzrok psihogeni, potreban je psihoseksualni tretman kod psihijatra i/ili seksologa. Liječenje se može provoditi u paru ili individualno.

Inhibitori fosfodiesteraze 5 (PDE-5)

Danas su na tržištu prisutna tri vrlo potentna PDE-5-inhibitora. Tijekom seksualne stimulacije okrajci kavernoznih živaca oslobađaju dušični monoksid (NO), koji potom uzrokuje oslobađanje gvanilat ciklaze koja katalizira formiranje

cikličkoga gvanozin monofosfata (cGMP). Ciklički GMP potom uzrokuje vazodilataciju i erekciju. Enzim PDE-5 hidrolizira ciklički gvanozin monofosfat (cGMP) u kavernožnim tijelima penisa, uzrokuje smanjen protok u kavernožnim tijelima penisa i detumescenciju. Inhibitori PDE-5 djeluju tako da kompetitivno sprečavaju razgradnju cGMP koji uzrokuje relaksaciju glatkog mišića krvnih žila penisa s posljedičnim povećanim protokom krvi u kavernožna tijela i prolongiranom erekcijom (15). Ovi lijekovi nisu inicijatori erekcije i za njihovo djelovanje potrebna je seksualna stimulacija i anatomski očuvanost kavernožnog živca. Terapija prvog izbora za liječenje ED-a prema preporukama EAU-a i AUA (*American Urological Association* – Američko udruženje urologa) danas su inhibitori fosfodiesteraze 5: sildenafil, vardenafil i tadalafil. Svi ovi lijekovi pokazali su dobru učinkovitost u liječenju umjerenog vaskulogenog, neurogenog i/ili miješanog ED-a. Učinkovitost se definira kao rigidnost penisa dostatna za penetraciju u rodnicu.

U novijim publikacijama puno je pažnje posvećeno sigurnosti i nuspojavama ovih lijekova u bolesnika s KV bolešću. Iako svi ovi lijekovi uzrokuju blagu hipotenziju, do sada nije dokazano da je njihova uporaba direktno povezana s povećanim rizikom od KV incidenta (22-24). Dokazano je da svi PDE-5-inhibitori potenciraju vazodilatatorni i hipotenzivni učinak organskih nitrata u bolesnika s težom KV bolesti te je njihovo uzimanje istodobno s nitratima apsolutno kontraindicirano (25, 26). Ostale kontraindikacije su teška srčana bolest, nestabilna angina pectoris, recentno preboljeli moždani ili srčani udar, jetreno ili bubrežno zatajenje (25, 26).

Sildenafil je prvi PDE-5-inhibitor s najviše provedenih kliničkih ispitivanja i najdužim kliničkim iskustvom. Pojavio se na tržištu 1998. godine i izazvao revoluciju u modernom liječenju seksualne disfunkcije. Učinkovit je 30-60 minuta nakon uzimanja, preporučuje se u dozama od 25, 50 i 100 mg, a njegova apsorpcija može biti usporena ako se uzima s masnim obrokom. Tadalafil tzv. "vikend tableta" ima prolongirani učinak i do 36 sati nakon uzimanja. Pojavio se na tržištu 2003. godine. Može se uzimati s masnom hranom i preporučuje se u dozama od 10 i 20 mg. Vardenafil je registriran iste godine kao i tadalafil. Učinkovit je 30 minuta nakon primjene i masni obrok smanjuje njegovu apsorpciju. Preporučuje se u dozama od 5, 10 i 20 mg.

Apomorfin

Apomorfin je agonist dopaminskih receptora. Centralno je djelujući lijek koji pojačava erektilne signale u mozgu. Primjenjuje se sublingvalno, u dozama od 2 i 3 mg. Do erekcije dolazi već nakon 20 minuta, ima vrlo malo nuspojava i njegova učinkovitost nije vezana uz prehranu. U odnosu prema PDE-5-inhibitorima prednost mu je što ga mogu uzimati i pacijenti koji primaju nitropreparate.

Ostali oralni preparati

Prije nego što su uvedeni PDE-5-inhibitori godinama su na tržištu bili prisutni različiti biljni preparati i ekstrakti upit-

ne učinkovitosti. Jedan od najpoznatijih je *yohimbin*, kao afrodizijak rabio se gotovo cijelo stoljeće. Djeluje centralno i periferno kao alfa-2-adrenergički antagonist (27). Trazodon je antidepresiv koji se također rabio za liječenje ED-a, no njegova uporaba bila je povezana s prolongiranim erekcijama i razvojem prijavizma (28). Djeluje kao neselektivni alfaadrenergički antagonist u glatkoj muskulaturi kavernožnih tijela. Oralni preparat fentolamina, koji je također neselektivni alfaadrenergički antagonist, u istraživanjima je pokazao znatno manju učinkovitost od PDE-5-inhibitora (29).

Uređaji za vakuumsku erekciju

Uporabom pumpice u cijevi koja se stavlja na spolovilo stvara se negativni tlak koji povećava dotok krvi u kavernožna tijela penisa; nakon uspostavljene erekcije konstriktorski prsten koji se stavlja na korijen penisa podupire erekciju. Preporučuje se u bolesnika koji ne odgovaraju na medikamentnu terapiju i ne žele ugradnju penilne proteze. Učinkovitost je visoka, no karakteristična je visoka stopa odustajanja zbog nezgrapnosti uporabe uređaja. EROS CTD (*Clitoral Therapy Device*) uređaj je za vakuumsku erekciju u žena i odobrio ga je u Americi FDA (*Federal Drug Administration*) kao opciju za liječenje vaskulogenog i neurogenog ED-a u žena koje ne odgovaraju na peroralnu medikamentnu terapiju. Uređaj negativnim tlakom omogućuje povećanje klitorisne te poboljšava prokrvljenost i vlažnost rodnice.

Druga linija terapije

Ova terapija preporučuje se bolesnicima koji imaju oštećen kavernožni živac te onima koji ne reagiraju na peroralnu terapiju. U drugu liniju terapije ubrajaju se intrakavernožne injekcije PGE-1 te lijekovi koji se utiskuju u mokraćnu cijev (supozitoriji PGE-1). Ovi lijekovi bili su više od 20 godina terapija prvog izbora za liječenje ED-a. Kontraindikacije za primjenu su poremećaji grušanja krvi i poznata preosjetljivost na lijek.

Alprostadil je PGE-1 koji se injekcijom aplicira u kavernožno tijelo penisa i uzrokuje erekciju relaksacijom glatke muskulature kavernožnih tijela. Učinak mu je gotovo trenutačan i često se rabi u inicijalnoj dijagnostici ED-a. Primjena zahtijeva strpljivu edukaciju pacijenta i karakteristična je relativno visoka stopa odustajanja. Komplikacije su prolongirana erekcija, krvarenja, prijavizam i fibroza kavernožnih tijela.

Intrauretralni supozitoriji PGE-1 imaju identični mehanizam djelovanja kao i alprostadil, no zbog dulje apsorpcije nakon aplikacije učinak je odgođen i učinkovitost je nešto manja.

Treća linija terapije

Ugradnja penilne proteze preporučuje se u bolesnika u kojih je farmakoterapija neučinkovita te u onih koji žele traj-

no rješenje. Proteze mogu biti semirigidne i hidrauličke. Većina pacijenata preferira ugradnju trodijelne hidrauličke proteze jer erekcije nastaju i izgledaju prirodnije. Nakon ugradnje proteze očuvani su libido i ejakulacija, a seksualna aktivnost uspostavlja se nakon 4-6 tjedana. Najčešće komplikacije koje se javljaju nakon ugradnje proteze jesu infekcija i mehanička neispravnost (30).

Zaključak

Eretilna disfunkcija rastući je zdravstveni problem, koji negativno utječe na fizičko i psihičko zdravlje pojedinca,

kvalitetu njegova života i narušava odnose među partnerima. Informiranje šire javnosti, bolje mogućnosti liječenja i novija saznanja o bolesti nisu povećali samo broj posjeta liječniku nego i broj novopostavljenih dijagnoza ED-a. Danas se smatra da ED nije bolest nego jedan od najranijih simptoma endotelne disfunkcije i bolesti krvnih žila te jedan od najvažnijih prediktora razvoja teže KV bolesti. S napretkom peroralne terapije i vrlo slabim rezultatima vaskularne kirurgije danas se pacijenti sve brže i ranije podvrgavaju terapiji, a komplicirana, invazivna dijagnostika provodi se samo u rijetkim slučajevima. Terapija prvog izbora u liječenju muškog i ženskog ED-a, neovisno o etiologiji, jesu PDE-5-inhibitori.

Literatura

- LUE TF, TANAGHO EA. Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *J Urol* 1987 May;137(5):829-36.
- Impotence. NIH Consensus Statement 1992 Dec 7-9;10(4):1-31.
- FELDMAN HA, GOLDSTEIN I, HATZICHRISTOU DG. Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.
- JOHANNES CB, ARAUJO AB, FELDMAN HA i sur. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 2000 Feb;163(2):460-3.
- MOREIRA ED Jr, LBO CF, DIAMENT A i sur. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil. *Urology* 2003 Feb;61(2):431-6.
- SCHOUTEN BW, BOSCH JL, BERNSEN RM i sur. Incidence rates of erectile dysfunction in the Dutch general population. Effects of definition, clinical relevance and duration of follow-up in the Krimpen Study. *Int J Impot Res* 2005 Jan-Feb;17(1):58-62.
- MULLER SC, EI-DAMANHOURY H, RUTH J, LUE TF. Hypertension and impotence. *Eur Urol* 1991;19:29-34.
- ROSEN MP, GREENFIELD AJ, WALKER TG. Cigarette smoking: an independent risk factor for atherosclerosis in the hypogastric-cavernous arterial bed of men with arteriogenic impotence. *J Urol* 1991;145:759-63.
- WEI M, MACERA CA, DAVIS DR, HORNUNG CA, NANKIN HR, BLAIR SN. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction. *Am J Epidemiol* 1994;140:930-7.
- DERBY CA, MOHR BA, GOLDSTEIN I, FELDMAN HA, JOHANNES CB, McKINLAY JB. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology* 2000;56:302-6.
- THOMPSON IM, TANGEN CM, GOODMAN PJ. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 2005;294:2996-3002.
- BLUMENTALS WA, GOMEZ-CAMINERO A, JOO S. Should erectile dysfunction be considered as a marker for acute myocardial infarction? Results from a retrospective cohort study. *Int J Impot Res* 2004;16:350-3.
- MULHALL JP, SIMMONS J. Assessment of comparative treatment satisfaction with sildenafil citrate and penile injection therapy in patients responding to both. *BJU Int* 2007 Dec;100(6):1313-6.
- MULHALL JP, GOLDSTEIN I, BUSHMAKIN AG, CAPPELLERI JC, HVIDSTEN K. Validation of the erection hardness score. *J Sex Med* 2007 Nov;4(6):1626-34.
- LUE TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000 Jun;342(24):1802-13.
- WESPES E, SCHULMAN C. Venous impotence: pathophysiology, diagnosis and treatment. *J Urol* 1993 May;149(5 Pt 2):1238-45.

17. GOLDSTEIN I, LUE TF, PADMA-NATHAN H i sur. Sildenafil Study Group. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. J Urol 2002 Feb;167(2 Pt 2):1197-203.
18. HELLSTROM WJ, GITTELMAN M, KARLIN G i sur. Vardenafil Study Group. Sustained efficacy and tolerability of vardenafil, a highly potent selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in men with erectile dysfunction: results of a randomized, double-blind, 26-week placebo-controlled pivotal trial. Urology 2003 Apr;61(4 Suppl 1):8-14.
19. BROCK GB, McMAHON CG, CHEN KK i sur. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. J Urol 2002 Oct;168(4 Pt 1):1332-6.
20. RAO DS. Vasculogenic impotence: Surgery. Urol Clin North Am 2001 May;28(2):309-19.
21. HATZIMOURATIDIS K, AMAR E, EARDLEY I i sur. European Association of Urology. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. Eur Urol 2010 May;57(5):804-14.
22. MITTLEMAN MA, GLASSER DB, ORAZEM J. Clinical trials of sildenafil citrate (Viagra) demonstrate no increase in risk of myocardial infarction and cardiovascular death compared with placebo. Int J Clin Pract 2003;57:597-600.
23. KLONER RA, JACKSON G, HUTTER AM. Cardiovascular safety update of tadalafil: Retrospective analysis of data from placebo-controlled and open-label clinical trials of tadalafil with as needed, three times-per-week or once-a-day dosing. Am J Cardiol 2006;97:1778-84.
24. KLONER RA, PADMA-NATHAN H. Erectile dysfunction in the patient with coronary artery disease. Int J Impot Res 2005;17:209-15.
25. WEBB DJ, FREESTONE S, ALLEN MJ. Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: Results of drug interaction studies with an organic nitrate and calcium antagonist. Am J Cardiol 1999;83:21C-28C.
26. KLONER RA, MITCHELL M, EMMICK JT. Cardiovascular effects of tadalafil. Am J Cardiol 2003;92(suppl):37M-46M.
27. TELÖKEN C, RHODEN EL, SOGARI P i sur. Therapeutic effects of high dose yohimbine hydrochloride on organic erectile dysfunction. J Urol 1998 Jan;159(1):122-4.
28. COSTABILE RA, SPEVAK M. Oral trazodone is not effective therapy for erectile dysfunction: a doubleblind, placebo controlled trial. J Urol 1999 Jun;161(6):1819-22.
29. GOLDSTEIN I. Oral phentolamine: an alpha-1, alpha-2 adrenergic antagonist for the treatment of erectile dysfunction. Int J Impot Res 2000 Mar;12(Suppl 1):S75-80.
30. MONTORSI F, RIGATTI P, CARMIGNANI G. AMS three-piece inflatable implants for erectile dysfunction: a long-term multi-institutional study in 200 consecutive patients. Eur Urol 2000;37:50-5.

Adresa za dopisivanje:*Dr. sc. Goran Štimac, dr. med.**KBC "Sestre milosrdnice"**Klinika za urologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu**10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29**e-mail: goran.stimac2@zg.t-com.hr***Primljeno/Received:***10. 1. 2012.**January 10, 2012***Prihvaćeno/Accepted:***6. 2. 2012.**February 6, 2012*