



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE ZABURZEŃ SEKSUALNYCH U MĘŻCZYŹN: ZABURZENIA EREKCJI I PRZEDWCZESNY WYTRYSK

GUIDELINES ON MALE SEXUAL DYSFUNCTION: ERECTILE DYSFUNCTION AND PREMATURE EJACULATION

K. Hatzimouratidis (przewodniczący), I. Eardley, F. Giuliano, I. Moncada, A. Salonia

Tłumaczenie i przygotowanie wersji polskiej / Translation and elaboration of Polish version:

Marta Sochaj^{1,2}, Zuzanna Słowikowska³, Jolanta Słowikowska-Hilczner³

¹ I Klinika Urologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; ² Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów w Łodzi; ³ Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Autor do korespondencji/corresponding author: Jolanta Słowikowska-Hilczner, Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Sterlinga 5, 91-425 Łódź, tel.: 42 633 07 05, jolanta.slowikowska-hilczner@umed.lodz.pl

Otrzymano/received: 23.10.2015 r. • Zaakceptowano/accepted: 01.03.2016 r.



European Association of Urology

© European Association of Urology 2015

Skróty / Abbreviations

5-HT – 5-hydroksytryptamina (ang. *5-hydroxytryptamine*); AIPE – Arabski Wskaźnik Przedwczesnego Wytrysku (ang. *Arabic Index of Premature Ejaculation*); AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (ang. *area under the curve*); BPH – łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia*); C_{max} – maksymalne stężenie leku, jakie jest osiągane we krwi po podaniu (ang. *maximal concentration*); CGRP – białko związane z genem kalcytoniny (ang. *calcitonin gene-related peptide*); CHF – zastoinowa niewydolność serca (ang. *congestive heart failure*); cGMP – cykliczny 3',5'-guanozynomonofosforan (ang. *3',5'-cyclic guanosine monophosphate*); DSM-IV-TR – Diagnostyczny i Statystyczny Wykaz Chorób Umysłowych (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*); EAU – Europejskie Towarzystwo Urologiczne (ang. *European Association of Urology*); ED – zaburzenia erekcji (ang. *erectile dysfunction*); EF – funkcja erekcyjna (ang. *erectile function*); EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*); FDA – Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (ang. *Food and Drug Administration*); GAQ – Kwestionariusz Oceny Globalnej (ang. *General Assessment Questionnaire*); GnRH – gonadoliberyna (ang. *gonadotropin-releasing hormone*); GSSAB – Globalne Badanie Postaw i Zachowań Seksualnych (ang. *Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors*); GR – stopień rekomendacji (ang. *grade of recommendation*); HIFU – skupiona wiązka fal ultradźwiękowych o wysokim natężeniu (ang. *high intensity focus ultrasound*); ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision*); IELT – wewnątrzpochwowy czas opóźnienia ejakulacji (ang. *intravaginal ejaculation latency time*); IIEF – międzynarodowy wskaźnik funkcji erekcyjnej (ang. *international index of erectile function*); IPE – wskaźnik przedwczesnego wytrysku (ang. *index of premature ejaculation*); IPSS – Międzynarodowy kwestionariusz objawów ze strony gruczołu krokowego (ang. *International Prostate Symptom Score*); ISSM – Międzynarodowe Towarzystwo Medycyny Seksualnej (ang. *International Society of Sexual Medicine*); LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego (ang. *level of evidence*); LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*); LI-SWT – terapia falą uderzeniową o małej intensywności (ang. *low-intensity extracorporeal shock wave therapy*); LUTS – objawy z dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract symptoms*); LVD – niewydolność lewej komory serca (ang. *left ventricular dysfunction*); MeSH – główne tytuły medyczne (ang. *Medical Subject Headings*); MMAS – Badania z Massachusetts nad Starzeniem się Mężczyzn (ang. *Massachusetts Male Aging Study*); MSAM-7 – Międzynarodowe Badanie nad Starzeniem się Mężczyzn (ang. *Multinational*

Survey on the Aging Male); MSHQ-EjD – Kwestionariusz do Oceny Zdrowia Seksualnego Mężczyzn – Dysfunkcja Ejakulacji (ang. *Male Sexual Health Questionnaire – Ejaculatory Dysfunction*); NHSLS – sondaż dotyczący zdrowia i życia społecznego (ang. *National Health and Social Life Survey*); NYHA – Nowojorskie Towarzystwo Chorób Serca (ang. *New York Heart Association*); NTPR – nocna ocena sztywności i twardości prącia (ang. *nocturnal penile tumescence and rigidity*); NSRP – radykalna prostatektomia z oszczędzeniem pęczków nerwowych (ang. *nerve sparing radical prostatectomy*); NO – tlenku azotu (ang. *nitric oxide*); ODT – tabletki rozpuszczalne w jamie ustnej (ang. *orally disintegrating tablet*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy (ang. *central nervous system*); PDE – fosfodiesteraza (ang. *phosphodiesterase*); PDE5 – fosfodiesteraza typu 5 (ang. *phosphodiesterase 5*); PDE5i – inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (ang. *phosphodiesterase 5 inhibitors*); PE – przedwczesny wytrysk (ang. *premature ejaculation*); PEDT – narzędzie diagnostyczne do oceny wytrysku przedwczesnego (ang. *premature ejaculation diagnostic tool*); PEP – profil przedwczesnego wytrysku (ang. *premature ejaculation profile*); PEPA – częstość występowania przedwczesnego wytrysku i postaw wobec zaburzenia (ang. *premature ejaculation prevalence and attitudes*); PRO – jednoczynnikowy raport pacjenta (ang. *single-item patient reported outcome*); PSA – antygen specyficzny dla prostaty (ang. *prostate specific antigen*); QoL – jakość życia (ang. *quality of life*); RP – radykalna prostatektomia, całkowite usunięcie gruczołu krokowego (ang. *radical prostatectomy*); RARP – radykalna prostatektomia z zastosowaniem robota (ang. *robot-assisted radical prostatectomy*); SEP – profil spotkań seksualnych (ang. *sexual encounter profile*); SHIM – Inwentarz Zdrowia Seksualnego dla Mężczyzn (ang. *Sexual Health Inventory for Men*); SSRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin re-uptake inhibitors*); TEMPE – odmierzona dawka lidokainy i prilokainy w postaci areozolu stosowanego w terapii przedwczesnego wytrysku (ang. *topical mixture for premature ejaculation*); T_{max} – czas, który mija od podania leku do osiągnięcia we krwi maksymalnego stężenia substancji aktywnej (ang. *time-to-maximum plasma concentration*); $T_{1/2}$ – biologiczny okres półtrwania leku, czas, w którym stężenie leku we krwi zmniejszy się do połowy wartości początkowej (ang. *plasma elimination half-time*); VED – urządzenia próżniowe poprawiające erekcję (ang. *vacuum erection device*); VIP – naczynioaktywny peptyd jelitowy (ang. *vasoactive intestinal peptide*)

Spis treści

1. WSTĘP	43
1.1. Cel	43
1.2. Historia publikacji	43
1.3. Skład panelu ekspertów	43
2. METODOLOGIA	43
3. REKOMENDACJE	44
3A. ZABURZENIA EREKCJI	44
3A.1. Epidemiologia/etiologia/patofizjologia	44
3A.1.1. Epidemiologia	44
3A.1.2. Czynniki ryzyka	44
3A.1.3. Patofizjologia	45
3A.1.4. Zaburzenia erekcji po radykalnej prostatektomii, radioterapii i brachyterapii	45
3A.1.5. Wnioski odnośnie epidemiologii/etiologii/patofizjologii zaburzeń erekcji	45
3A.2. Klasyfikacja	46
3A.3. Diagnostyka	47
3A.3.1. Podstawowe badania lekarskie	47
3A.3.2. Wywiad dotyczący życia seksualnego	47
3A.3.3. Badanie fizykalne	48
3A.3.4. Testy laboratoryjne	48
3A.3.5. Układ krążenia i aktywność seksualna: ryzyko dla pacjenta	48
3A.3.5.1. Kategoria niskiego ryzyka	48
3A.3.5.2. Kategoria średniego lub nieokreślonego ryzyka	48
3A.3.5.3. Kategoria wysokiego ryzyka	48
3A.3.6. Specjalistyczne testy diagnostyczne	49
3A.3.6.1. Ocena nocnej zmiany objętości i sztywności prącia	50
3A.3.6.2. Test wstrzyknięcia substancji wazoaktywnych do ciał jamistych	50
3A.3.6.3. Ultrasonografia Doppler duplex prącia	50
3A.3.6.4. Arteriografia i dynamiczna przepływowa kawernozometria lub kawernozografia	50
3A.3.6.5. Ocena psychiatryczna	50
3A.3.6.6. Anomalie budowy prącia	50
3A.3.7. Edukacja pacjenta – konsultacja i skierowania do dalszych badań	50
3A.3.8. Rekomendacje dotyczące postępowania diagnostycznego w zaburzeniach erekcji	52
3A.4. Leczenie zaburzeń erekcji	52
3A.4.1. Możliwości leczenia	52
3A.4.2. Styl życia w przypadkach zaburzeń erekcji z towarzyszącymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia	52

3A.4.3.	Zaburzenia erekcji po radykalnej prostatektomii	52
3A.4.4.	Przyczyny zaburzeń erekcji, które potencjalnie mogą zostać wyleczone	53
3A.4.4.1.	Przyczyny hormonalne	53
3A.4.4.2.	Pourazowe naczyniopochodne zaburzenia erekcji u młodych pacjentów	54
3A.4.4.3.	Poradnictwo psychologiczne i psychoterapia.	54
3A.4.5.	Terapia pierwszej linii	54
3A.4.5.1.	Doustna farmakoterapia	54
3A.4.5.1.1.	Sildenafil	54
3A.4.5.1.2.	Tadalafil	54
3A.4.5.1.3.	Wardenafil	55
3A.4.5.1.4.	Awanafil	55
3A.4.5.1.5.	Wybór pomiędzy różnymi inhibitorami PDE5.	55
3A.4.5.1.6.	Stałe stosowanie inhibitorów PDE5	55
3A.4.5.1.7.	Bezpieczeństwo stosowania inhibitorów PDE5	56
3A.4.5.1.7.1.	Bezpieczeństwo układu krążenia	56
3A.4.5.1.7.2.	Stosowanie azotanów z inhibitorami PDE5 jest przeciwwskazane.	56
3A.4.5.1.7.3.	Leki hipotensyjne	57
3A.4.5.1.7.4.	Interakcje z α -blokerami	57
3A.4.5.1.7.5.	Modyfikacja dawki	57
3A.4.5.1.8.	Postępowanie w przypadku braku reakcji na inhibitory PDE5	57
3A.4.5.1.8.1.	Sprawdzenie, czy pacjent używa leku z legalnego źródła	57
3A.4.5.1.8.2.	Sprawdzenie, czy lek został poprawnie przepisany i czy jest prawidłowo zażywany	57
3A.4.5.1.8.3.	Możliwe modyfikacje leczenia u pacjentów prawidłowo przyjmujących inhibitory PDE5	58
3A.4.5.2.	Urządzenia próżniowe.	58
3A.4.5.3.	Terapia falą uderzeniową	58
3A.4.6.	Terapia drugiej linii	58
3A.4.6.1.	Wstrzyknięcia do ciał jamistych	58
3A.4.6.1.1.	Alprostadil	58
3A.4.6.1.2.	Leczenie skojarzone	59
3A.4.6.1.3.	Alprostadil podawany do cewki moczowej	60
3A.4.7.	Terapia trzeciej linii (protezy prącia).	60
3A.4.7.1.	Powikłania	60
3A.4.7.2.	Wnioski dotyczące terapii trzycieliniowej	61
3A.4.8.	Rekomendacje dotyczące leczenia zaburzeń erekcji.	61
3A.5.	Badania kontrolne	61
3B.	PRZEDWCZESNY WYTRYSK	61
3B.1.	Wprowadzenie	61
3B.1.1.	Epidemiologia.	61
3B.1.2.	Patofizjologia i czynniki ryzyka	61
3B.1.3.	Wpływ przedwczesnego wytrysku na jakość życia	62
3B.2.	Klasyfikacja	62
3B.3.	Testy diagnostyczne	63
3B.3.1.	Wewnątrzpochwowy czas opóźnienia ejakulacji.	63
3B.3.2.	Kwestionariusze do oceny przedwczesnego wytrysku	63
3B.3.3.	Badanie fizykalne i badania dodatkowe.	64
3B.3.4.	Rekomendacje odnośnie diagnostyki w przedwczesnym wytrysku	64
3B.4.	Leczenie przedwczesnego wytrysku	64
3B.4.1.	Strategie psychologiczne/behawioralne.	64
3B.4.2.	Dapoksetyna	65
3B.4.3.	Stosowanie leków przeciwdepresyjnych poza wskazaniami: inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i klomipramina	65
3B.4.4.	Środki znieczulające miejscowo	66
3B.4.4.1.	Lidokaina–prylokaina w kremie	66
3B.4.5.	Tramadol.	67
3B.4.6.	Inne leki	67
3B.4.6.1.	Inhibitory fosfodiesterazy 5	67
3B.4.7.	Rekomendacje dotyczące leczenia przedwczesnego wytrysku	67
4.	DALSZE LECZENIE AMBULATORYJNE.	68
5.	KONFLIKT INTERESÓW.	68
6.	PIŚMIENNICTWO	68

1. Wstęp

1.1. Cel

Celem poniższych rekomendacji jest przedstawienie aktualnych poglądów na diagnostykę i leczenie pacjentów cierpiących na zaburzenia erekcji (ED, ang. *erectile dysfunction*) i przedwczesny wytrysk (PE, ang. *premature ejaculation*). ED i PE są u mężczyzn głównymi dolegliwościami z zakresu medycyny seksualnej (Lindau i wsp., 2007; Rosenberg i Sadovsky, 2007). Terapia farmakologiczna całkowicie zmieniła podejście diagnostyczne i lecznicze do ED, z tego powodu Biuro Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (ang. *the Guidelines Office of the European Association of Urology*) powołało panel ekspertów celem zaktualizowania wcześniej opublikowanych rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*) dotyczących ED (inaczej impotencji).

1.2. Historia publikacji

Pierwsze rekomendacje EAU dotyczące ED zostały opublikowane w 2000 r., a następnie aktualizowane w latach 2001, 2002, 2004, 2005, 2009, 2013 i 2014. Szczególne znaczenie miała aktualizacja w 2009 r., kiedy do rekomendacji włączono temat „Przedwczesny wytrysk” i zmieniono tytuł całości na „Rekomendacje EAU odnośnie zaburzeń seksualnych u mężczyzn” (Wespes i wsp., 2009). W 2011 r. panel ekspertów zdecydował o wydaniu osobnych rekomendacji poświęconych „skrzywieniu prącia”, które ukazały się w 2012 r. (Hatzimouratidis i wsp., 2012a). W 2014 r. ukończono rekomendacje dotyczące priapizmu (Salonia i wsp., 2014a). Do obecnych rekomendacji z 2015 r. przejrano piśmiennictwo na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania awanafilu (nowego inhibitora fosfodiesterazy 5) u mężczyzn z ED i dodano podrozdział na ten temat.

Ponadto, tekst został zaktualizowany i znacząco zredukowany, aby przedstawiać tylko kluczowe informacje, i przeformatowany, aby był zgodny z wzorcem rekomendacji nieonkologicznych EAU i żeby całość rekomendacji prezentowała podobny format. Równocześnie opublikowano kilka naukowych podsumowań w czasopiśmie EAU – „European Urology” (Hatzimouratidis i wsp., 2012b; Salonia i wsp., 2014b; Wespes i wsp., 2002, 2006), a także kieszonkowy format rekomendacji, które są dostępne w formie drukowanej i w różnych wersjach na urządzenia przenośne. Zawierają one główne informacje z „Rekomendacji dotyczących zaburzeń seksualnych u mężczyzn”. Są to wersje skrócone, które mogą wymagać porównania z wersją pełną. Wszystkie te materiały dostępne są na stronie internetowej EAU dla własnego użytkownika <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>. Na stronie internetowej EAU znajduje się także szereg innych rekomendacji EAU w wersji anglojęzycznej oraz przetłumaczonych na różne języki przez poszczególne towarzystwa urologiczne.

Dokument ten był recenzowany przed opublikowaniem.

1.3. Skład panelu ekspertów

Panel ekspertów do spraw dysfunkcji seksualnej u mężczyzn składa się z lekarzy urologów. Członkowie tego panelu zostali wybrani na podstawie ich doświadczenia, jako osoby, które mogą reprezentować profesjonalistów zajmujących się pacjentami cierpiącymi na ED.

2. Metodologia

Członkowie panelu ekspertów przeprowadzili systematyczne poszukiwania piśmiennictwa dla ED i PE. Baza danych MedLine została przeszukana przy użyciu głównych tytułów medycznych (MeSH, ang. *Medical Subject Headings*) i haseł takich jak: „zaburzenia erekcji”, „zaburzenia seksualne”, „wytrysk”. Pod uwagę były brane wszystkie artykuły publikowane pomiędzy styczniem 2009 r. (poprzednia aktualizacja) i październikiem 2014 r. Dla PE bazę MedLine przeszukano pod hasłem „przedwczesny wytrysk” we wszystkich polach wyszukiwania i pokrywając ramy czasowe do października 2014 r. Panel ekspertów zidentyfikował również ważne problemy i luki w wiedzy, dzięki czemu ustanowił priorytety dla przyszłych badań klinicznych.

Wykorzystane źródła piśmiennictwa zostały ocenione w zależności od poziomu wiarygodności dowodu naukowego (LE, ang. *level of evidence*), dzięki czemu zalecenia zawierają także stopień rekomendacji (GR, ang. *grade of recommendation*). W obecnych „Rekomendacjach dotyczących zaburzeń seksualnych u mężczyzn” EAU z 2015 r. wszystkie informacje na temat LE i GR zostały usunięte dla zachowania zwięzłości tekstu. Znajdują się one na początku pełnej wersji Rekomendacji EAU i zostały utworzone zgodnie z klasyfikacją Oksfordzkiego Centrum do spraw Oceny Poziomu Dowodów Naukowych w Medycynie (ang. *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence*)¹. Celem podawania GR jest zapewnienie przejrzystości pomiędzy odpowiednimi dowodami naukowymi a daną rekomendacją.

Tabela A. Poziomy wiarygodności dowodu naukowego

Poziom	Typ dowodu
1a	dowody uzyskane z metaanalizy badań z randomizacją
1b	dowody uzyskane w co najmniej jednym badaniu z randomizacją
2a	dowody uzyskane z jednego dobrze zaprojektowanego badania z grupą kontrolną, bez randomizacji
2b	dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania innego typu, quasi-eksperymentalnego

1 Przypis tłumaczy: Ze względu na osobne tłumaczenie poszczególnych rekomendacji EAU do wersji polskiej dołączone zostały tabele A i B oraz tekst je wyjaśniający z poprzedniej edycji „Rekomendacji dotyczących zaburzeń seksualnych u mężczyzn”.

Poziom	Typ dowodu
3	dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanego badania nieeksperymentalnego, takiego jak badania porównawcze, badania korelacji i opisy przypadków
4	dowody uzyskane z raportów komisji ekspertów, opinii lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów naukowych

Tabela B. Stopnie rekomendacji

Stopień	Charakter zaleceń
A	na podstawie badań klinicznych dobrej jakości i spójności, w tym co najmniej jednego randomizowanego badania, skierowanego na konkretne zalecenia
B	na podstawie prawidłowo przeprowadzonych badań klinicznych, jednak bez randomizowanych badań klinicznych
C	utworzone pomimo braku dobrej jakości badań klinicznych

Trzeba zaznaczyć, że kiedy rekomendacje są przygotowywane, nie istnieje ustalony związek pomiędzy LE a GR. W szczególności dostępność badań randomizowanych będących podstawą rekomendacji nie musi automatycznie oznaczać, że ta rekomendacja otrzyma stopień A, jeśli w tych badaniach znajdują się ograniczenia metodologiczne lub badania nie mają zgodnych wyników. Odwrotnie, brak popierających badań o wysokim LE nie musi od razu wykluczać rekomendacji z poziomu A, w sytuacji gdy rekomendacja wynika z niepodważalnych wyników badań klinicznych. Ponadto, mogą mieć miejsce sytuacje wyjątkowe, w których rekomendacja nie może zostać poparta badaniami, ponieważ badania takie nie mogą zostać przeprowadzone, na przykład z powodów etycznych lub innych. W takich przypadkach uważa się, że jednoznaczne rekomendacje są pomocne czytelnikowi. Jeśli kiedykolwiek taka sytuacja ma miejsce, w tekście zostaje to zaznaczone z uwagą „uaktualnione na podstawie zgody zespołu”. Jakość LE jest bardzo istotnym czynnikiem, ale musi uwzględniać równowagę między korzyściami i stratami, wartościami i preferencjami oraz kosztami, kiedy ustalany jest GR.

Biuro wytycznych EAU nie przeprowadza analiz kosztów, ani nie zawsze może uwzględniać warunki lokalne lub ogólnokrajowe. Jednakże, jeśli informacje na dany temat są dostępne, zespół ekspertów bierze je pod uwagę.

3. REKOMENDACJE

3A. Zaburzenia erekcji

3A.1. Epidemiologia/etiologia/patofizjologia

Wzrósł prąca (erekcja) jest złożonym zjawiskiem, obejmującym subtelne i skoordynowane współdziałanie

między układem nerwowym, naczyniowym i tkanekowym. Na zjawisko to składa się rozszerzenie naczyń tętniczych, rozkurcz mięśni gładkich i aktywacja mechanizmu żylnego-okluzyjnego ciał jamistych (Gratzke i wsp., 2010). Zaburzenia erekcji są definiowane jako stała niezdolność do osiągnięcia i utrzymania erekcji w stopniu pozwalającym na odbycie satysfakcjonującego stosunku płciowego (NIH, 1993). Zaburzenia erekcji mogą mieć wpływ na zdrowie fizyczne i psychospołeczne, jak również znacząco wpływać na jakość życia (QoL, ang. *quality of life*) zarówno u osób nań cierpiących, jak i ich partnerek (Feldman i wsp., 1994; Fisher i wsp., 2009; Salonia i wsp., 2012c). Jest coraz więcej dowodów na to, że ED może być wczesną oznaką choroby wieńcowej i chorób naczyń obwodowych. Zaburzenia erekcji nie powinny być traktowane tylko jako kwestia jakości życia, ale też jako ostrzeżenie przed potencjalną chorobą układu krążenia (Dong i wsp., 2011; Gandaglia i wsp., 2014; Gupta i wsp., 2011).

3A.1.1. Epidemiologia

Dane epidemiologiczne pokazują duże rozpowszechnienie i częstość występowania ED na całym świecie. Między innymi Badania z Massachusetts nad Starzeniem się Mężczyzn (MMAS, ang. *Massachusetts Male Aging Study*) (Feldman i wsp., 1994) wykazały, że ogólne rozpowszechnienie ED na obszarze Bostonu wynosiło 52% u mężczyzn w wieku 40–70 lat; szczegółowe rozpowszechnienie ED minimalnego, umiarkowanego i ciężkiego wynosiło odpowiednio 17,2%, 25,2% i 9,6%. W Kolonii badania u mężczyzn w wieku 30–80 lat wykazały rozpowszechnienie ED – 19,2%, z gwałtownym wzrostem związanym z wiekiem 2,3–53,4% (Braun i wsp., 2000). Częstość występowania ED (nowe przypadki na 1000 mężczyzn rocznie) wynosiła 26/1000/rok, według danych z badania MMAS (Johannes i wsp., 2000) z długim okresem obserwacji i 19,2 (średni okres obserwacji 4,2 lata) w badaniu duńskim (Schouten i wsp., 2005). W badaniu przekrojowym przeprowadzonym wśród mężczyzn poszukujących pomocy medycznej z powodu ED jeden na czterech mężczyzn był poniżej 40. roku życia, przy prawie 50% młodych mężczyzn z ciężką postacią ED (Capogrosso i wsp., 2013). Różnice między tymi badaniami można wytłumaczyć różnicami w metodologii badań, w wieku chorych i statusie kulturowym badanej populacji.

3A.1.2. Czynniki ryzyka

Zaburzenia erekcji mają wspólne niemodyfikowalne i modyfikowalne czynniki ryzyka z chorobami układu krążenia (np. otyłość, cukrzyca, dyslipidemia, zespół metaboliczny, brak ćwiczeń i palenie tytoniu) (Buvat i wsp., 2010; Jackson i wsp., 2010; Salonia i wsp., 2012c). W tym kontekście mężczyźni z łagodnym ED mają podobne czynniki ryzyka do osób z ED w ogólnej populacji, które zostały przebadane w ramach badań klinicznych (Lee i wsp., 2011b). Dlatego łagodne postaci ED są istotnym wskaźnikiem ryzyka wystąpienia schorzeń utajonych (choroby układu sercowo-naczyniowego)

(Lee i wsp., 2011b). Wiele badań dowodzi, że zmiana stylu życia (Gandaglia i wsp., 2014; Glina i wsp., 2013) i farmakoterapia (Gandaglia i wsp., 2014; Vlachopoulos i wsp., 2013) czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych mogą poprawiać funkcje seksualne u mężczyzn z ED. Jednakże należy podkreślić, że konieczne jest przeprowadzenie prospektywnych badań z grupą kontrolną, aby dokładnie określić znaczenie ćwiczeń fizycznych i innych elementów stylu życia w prewencji i leczeniu ED (Gupta i wsp., 2011).

Badania epidemiologiczne jednoznacznie wykazały związek pomiędzy objawami z dolnych dróg moczowych (LUTS, ang. *lower urinary tract symptoms*) oraz łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH, ang. *benign prostatic hyperplasia*) a zaburzeniami seksualnymi niezależnie od wieku, innych chorób, różnych elementów stylu życia (Seftel i wsp., 2013). W Międzynarodowym Badaniu nad Starzeniem się Mężczyzn (MSAM-7, ang. *Multinational Survey on the Aging Male*), przeprowadzonym w USA, Francji, Niemczech, Włoszech, Holandii, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii, porównywano związek pomiędzy LUTS i zaburzeniami seksualnymi u >12 000 mężczyzn w wieku 50–80 lat. Wśród 83% mężczyzn, którzy określili się jako aktywni seksualnie, rozpowszechnienie LUTS wynosiło 90%, ED 49%, a całkowity brak erekcji występował u 10% pacjentów. Ponadto, rozpowszechnienie zaburzeń wytrysku wynosiło 46% (Rosen i wsp., 2003).

3A.1.3. Patofizjologia

Patofizjologia ED może być naczyniopochodna, neuropochodna, anatomiczna, hormonalna, lekopochodna i psychogenna (tabela 1) (Gratzke i wsp., 2010).

3A.1.4. Zaburzenia erekcji po radykalnej prostatektomii, radioterapii i brachyterapii

Radykalne usunięcie gruczołu krokowego – radykalna prostatektomia (RP, ang. *radical prostatectomy*) w jakiegokolwiek formie (otwartej, laparoskopowej, przy użyciu robota) jest procedurą powszechnie przeprowadzaną u pacjentów z klinicznie zlokalizowanym rakiem gruczołu krokowego i przewidywaną długością życia przynajmniej 10 lat. Procedura ta może prowadzić do specyficznych następstw leczenia, które mają wpływ na jakość życia związaną ze stanem zdrowia. Staje się to coraz ważniejsze z powodu coraz częstszego rozpoznawania raka prostaty u młodszych pacjentów (Salonia i wsp., 2012a, 2012b). Badania pokazują, że 25–75% mężczyzn doświadcza pooperacyjnego ED (Sanda i wsp., 2008). Z powodu coraz większego znaczenia RP z zastosowaniem robota (RARP, ang. *robot-assisted RP*) ten typ zabiegu chirurgicznego staje się paradygmatem ze względu na dobre wyniki funkcjonalne po operacji. Zestawienia systematyczne prac naukowych wykazały istotną przewagę RARP nad prostatektomią z dostępu łonowego, jeśli weźmie się pod uwagę odsetek mężczyzn zdolnych do uzyskania erekcji 12 miesięcy po operacji (Ficarra i wsp., 2012), bez istotnych różnic między laparoskopową RP a RARP. Jednakże

konieczne jest przeprowadzenie większej ilości kontrolowanych badań, aby wykazać rzeczywistą przewagę RARP, jeśli chodzi o liczbę ED po operacji (Isgoren i wsp., 2014). Ogólnie rzecz biorąc, wiek pacjenta oraz umiejętności chirurgów, a w konsekwencji możliwość zachowania pęczków naczyniowo-nerwowych, wydają się być tutaj głównymi czynnikami odpowiadającymi za zachowanie potencji po operacji (Salonia i wsp., 2012a, 2012b).

Potencja przedoperacyjna jest głównym czynnikiem wpływającym na powrót funkcji erekcyjnej po operacji. Pacjenci, u których rozważana jest RP z zachowaniem pęczków naczyniowo-nerwowych, powinni mieć zachowaną potencję przed operacją (Salonia i wsp., 2012a, 2012b). Aspekty czasowe mają duże znaczenie kliniczne w odzyskaniu funkcji erekcyjnej. Dostępne dane potwierdzają obserwację, że powrót funkcji erekcyjnej może również nastąpić kilka lat po RP (do 48 miesięcy). Leczenie ED (każdego typu) powinno być przeprowadzone jak najszybciej po operacji (Salonia i wsp., 2012b; Sanda i wsp., 2008).

Zaburzenia erekcji są częstym następstwem radioterapii z użyciem pól zewnętrznych i brachyterapii stosowanych przy raku prostaty (Incrocci i Jensen, 2013; Stember i wsp., 2012). Mechanizmy przyczyniające się do powstania ED po napromieniowaniu prostaty obejmują uszkodzenie pęczków naczyniowo-nerwowych, układu naczyniowego prącia oraz tkanki strukturalnej ciał jamistych (Incrocci i Jensen, 2013; Stember i Mulhall, 2012). Metody alternatywnego leczenia raka prostaty, takie jak krioterapia i skupiona wiązka fal ultradźwiękowych o wysokim natężeniu (HIFU, ang. *high intensity focus ultrasound*), są związane z takim samym lub wyższym odsetkiem ED w porównaniu do zabiegu chirurgicznego lub radioterapii (Cordeiro i wsp., 2012; Williams i wsp., 2012).

3A.1.5. Wnioski odnośnie epidemiologii/etiologii/patofizjologii zaburzeń erekcji

WNIOSKI	LE
Zaburzenia erekcji występują powszechnie	2b
Zaburzenia erekcji mają podobne czynniki ryzyka jak choroby sercowo-naczyniowe	2b
Zmiana stylu życia (regularne ćwiczenia fizyczne i zmniejszenie współczynnika masy ciała) mogą poprawić funkcję erekcyjną	1b
Zaburzenia erekcji są objawem, a nie chorobą. Niektórzy pacjenci mogą być niewłaściwie ocenieni lub mogą być leczeni z powodu choroby, która jest podstawą zaburzeń erekcji, lub stanu, który je powoduje	4
Zaburzenia erekcji występują powszechnie po radykalnym wycięciu gruczołu krokowego, niezależnie od zastosowanej techniki	2b
Zaburzenia erekcji występują powszechnie po radioterapii z użyciem pól zewnętrznych i brachyterapii	2b
Zaburzenia erekcji występują powszechnie po krioterapii i terapii skupioną wiązką fal ultradźwiękowych o wysokim natężeniu (HIFU)	2b

Tabela 1. Patofizjologia zaburzeń erekcji

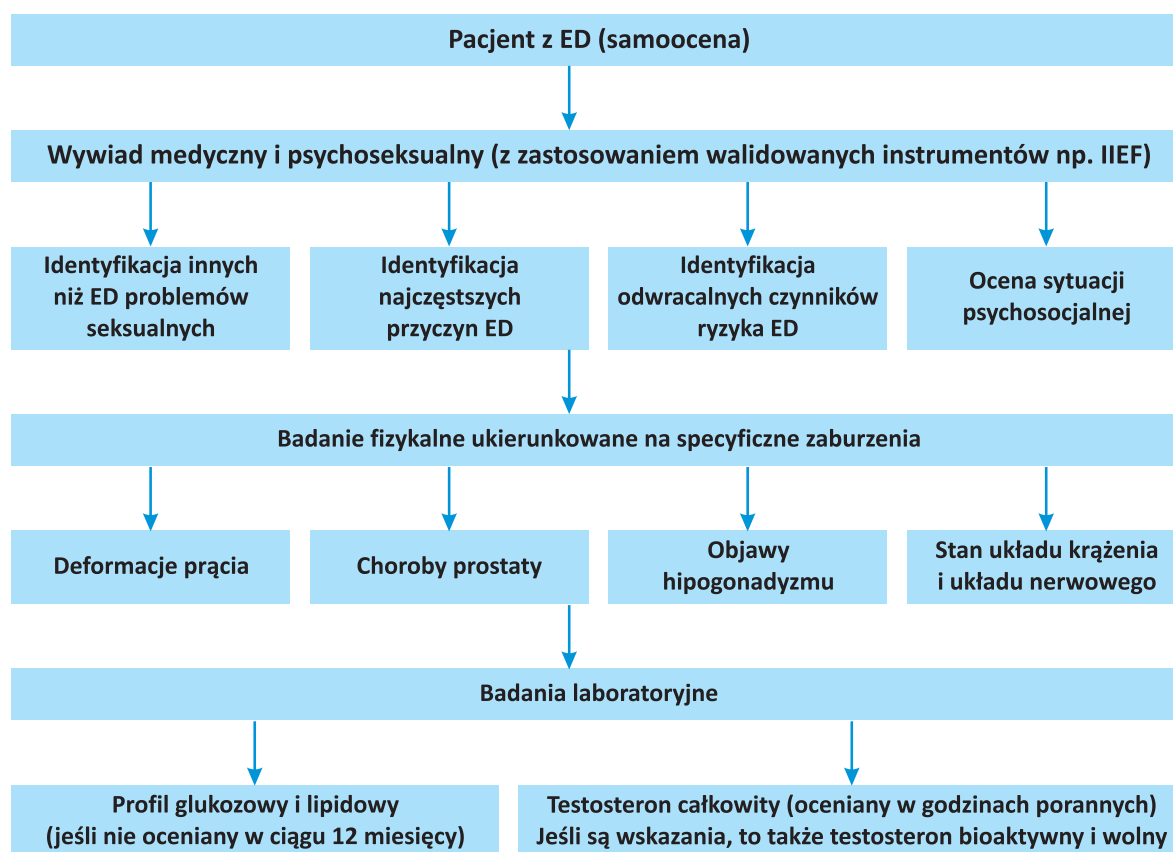
Przyczyny naczyniopochodne
– choroby układu krążenia (nadciśnienie, choroba wieńcowa, choroby obwodowych naczyń krwionośnych)
– cukrzyca
– hiperlipidemia
– palenie tytoniu
– poważna operacja w miednicy mniejszej (radykalna prostatektomia) lub radioterapia (w miednicy mniejszej albo przestrzeni zaotrzewnowej)
Przyczyny neuropochodne
Centralne
– choroby zwyrodnieniowe (stwardnienie rozsiane, choroba Parkinsona, zanik wieloukładowy itd.)
– uraz lub choroby rdzenia kręgowego
– udar
– guzy ośrodkowego układu nerwowego
Obwodowe
– cukrzyca typu 1 i 2
– przewlekła niewydolność nerek
– polineuropatia
– zabiegi chirurgiczne (w miednicy lub przestrzeni zaotrzewnowej, radykalna prostatektomia, operacja związana z jelitem grubym i odbytnicą itd.)
– zabiegi na cewce moczowej (uretroplastyka zwężonej cewki moczowej itd.)
Przyczyny anatomiczne lub strukturalne
– spodziectwo, wierzchniactwo
– niedorozwój prącia (ang. <i>micropenis</i>)
– choroba Peyroniego
Przyczyny hormonalne
– hipogonadyzm
– hiperprolaktynemia
– nadczynność i niedoczynność tarczycy
– nadczynność i niedoczynność kory nadnerczy (choroba Cushinga itd.)
– niedoczynność przysadki, mnogie zaburzenia wewnątrzwydzielnicze
Przyczyny lekopochodne
– przeciwnadciśnieniowe (moczopędne z grupy tiazydów i inne)
– przeciwdepresyjne (inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, trójkycliczne)
– przeciwpsychotyczne (neuroleptyki i inne)
– antyandrogeny (agonistyczne i antagonistyczne analogi GnRH)
– substancje psychoaktywne (alkohol, heroina, kokaina, marihuana, metadon, substancje syntetyczne, sterydy anaboliczne i inne)
Przyczyny psychogenne
– typ uogólniony (np. brak podniecenia, brak intymnego nastroju)
– typ sytuacyjny (np. związany z partnerką, sytuacją lub innymi trudnościami)
Przyczyny urazowe
– złamanie prącia
– złamanie miednicy

GnRH – gonadoliberyna

3A.2. Klasyfikacja

Zaburzenia erekcji są zwykle klasyfikowane w zależności od etiologii w trzech kategoriach, takich jak przyczyny organiczne, psychogenne i mieszane. Jednakże podział

ten powinien być stosowany z rozwagą, gdyż większość przypadków ma etiologię mieszaną. Z tego powodu sugeruje się stosowanie terminologii: przyczyna pierwotnie organiczna lub pierwotnie psychogenne.



Ryc. 1. Prosty schemat diagnostyczny (podstawowe procedury diagnostyczne) u pacjentów z zaburzeniami erekcji
ED – zaburzenia erekcji; IIEF – międzynarodowy wskaźnik funkcji erekcyjnej

3A.3. Diagnostyka

3A.3.1. Podstawowe badania lekarskie

Pierwszym krokiem w diagnostyce ED (rycina 1) jest zawsze zebranie szczegółowego wywiadu medycznego oraz dotyczącego życia seksualnego pacjentów i ich partnerek, jeśli jest to możliwe (Hatzichristou i wsp., 2002; The Process of Care Consensus Panel, 1999). W tym kontekście zebranie szerokiego wywiadu może ujawnić jedną z chorób, które są związane z ED (Hatzichristou i wsp., 2002; The Process of Care Consensus Panel, 1999). Ważne jest, aby w trakcie zbierania wywiadu panowała swobodna atmosfera. Łatwiej będzie wówczas: 1) zadawać pytania na temat ED i innych aspektów życia seksualnego oraz 2) wyjaśnić pacjentowi i jego partnerce procedury diagnostyczne i terapeutyczne.

3A.3.2. Wywiad dotyczący życia seksualnego

Historia życia seksualnego (jeśli jest dostępna) musi zawierać informacje dotyczące obecnych i poprzednich związków seksualnych, obecnego stanu emocjonalnego, początku i czasu trwania problemów z erekcją, poprzednich konsultacji i metod leczenia. Dane dotyczące stanu zdrowia seksualnego partnerki lub partnerek seksualnych (jeśli to możliwe) mogą również okazać się przydatne. Szczegółowy opis sztywności prącia oraz czasu trwania erekcji, zarówno w trakcie stosunku, jak i porannych erekcji, problemy z pożądaniem seksualnym, podnieceniem, wytryskiem i orgazmem powinny także zostać

odnotowane (The Process of Care Consensus Panel, 1999; Althof i wsp., 2013). Walidowane kwestionariusze psychometryczne, takie jak międzynarodowy wskaźnik funkcji erekcyjnej (IIEF, ang. *International Index of Erectile Function*) (Rosen i wsp., 1997) lub jego skrócona wersja – Inwentarz Zdrowia Seksualnego dla Mężczyzn (SHIM, ang. *Sexual Health Inventory for Men*) pomagają oszacować różne domeny funkcji seksualnych (np. pożądanie seksualne, funkcję erekcyjną, orgazm, stosunek płciowy i ogólną satysfakcję ze współżycia seksualnego), jak również wpływ specyficznego sposobu leczenia. Analiza psychometryczna zawiera ocenę stopnia twardości prącia (ang. *erectile hardness score*), co wykorzystuje się w praktyce klinicznej oraz w badaniach klinicznych (Mulhall i wsp., 2007).

W codziennej praktyce lekarskiej dla stwierdzenia klinicznej depresji polecane jest zastosowanie 2-pytaniowej skali depresji: „Czy w ostatnim miesiącu często czuł się pan smutny, przygnębiony i miał uczucie braku sensu życia? Czy w ostatnim miesiącu zaniepokoiło pana małe zainteresowanie wykonywanymi czynnościami, bądź nie miał pan z ich wykonywania przyjemności?” (Whooley i wsp., 1997). W każdym przypadku pacjenci powinni zostać poddani badaniom w kierunku wykluczenia hipogonadyzmu (niedoboru testosteronu), któremu towarzyszą objawy zmniejszonej energii życiowej i libido, uczucia znużenia, zaburzenia poznawcze oraz LUTS. Tam, gdzie są do tego wskazania, można użyć kwestionariusze do badań przesiewowych, np. Międzynarodowego kwestionariusza

objawów ze strony gruczołu krokowego (IPSS, ang. *International Prostate Symptom Score*) (*Oelke i wsp., 2013*).

3A.3.3. Badanie fizykalne

Każdy pacjent musi zostać poddany badaniu fizykalnemu skoncentrowanemu na układach moczowo-płciowym, wewnątrzwydzielniczym, naczyniowym i nerwowym (*David-Joseph i wsp., 1995; Ghanem i wsp., 2013*). Badanie lekarskie może ujawnić niespodziewane rozpoznania, takie jak choroba Peyroniego, przednowotworowe lub nowotworowe zmiany w układzie płciowym, powiększenie gruczołu krokowego lub nieregularność jego struktury, albo też objawy sugerujące hipogonadyzm (małe jądra, nieprawidłowe wtórne cechy płciowe). Powinno się zmierzyć ciśnienie krwi i tętno, jeśli nie było to zrobione w trakcie ostatnich 3–6 miesięcy.

3A.3.4. Testy laboratoryjne

Testy laboratoryjne muszą być dostosowane do rodzaju skarg pacjenta i do czynników ryzyka. Chory może wymagać oznaczenia stężenia glukozy na czczo, hemoglobiny glikowanej HbA1c i profilu lipidowego, jeśli ostatnio te badania nie zostały wykonane. Testy hormonalne obejmują oznaczenie stężenia we krwi testosteronu całkowitego w godzinach porannych. Jeśli są wskazania, można wyliczyć testosteron biodostępny lub wolny, aby ocenić całkowity profil testosteronu. Jednak próg stężenia testosteronu, przy którym występuje ED, jest bardzo niski, a ED jest zazwyczaj przejawem poważniejszych przypadków hipogonadyzmu (*Buvat i wsp., 2010; Bhasin i wsp., 2010; Isidori i wsp., 2014; O'Connor i wsp., 2011*). Dla poziomów testosteronu >8 nmol/L związek pomiędzy stężeniem testosteronu a funkcjami seksualnymi jest bardzo mały (*Bhasin i wsp., 2010; Buvat i wsp., 2010; Isidori i wsp., 2014; O'Connor i wsp., 2011*). U wybranych pacjentów mogą być brane pod uwagę dodatkowe testy laboratoryjne określające poziom, np. antygenu specyficznego dla prostaty (PSA, ang. *prostate specific antigen*) (*Heidenreich i wsp., 2014*), prolaktyna lub hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*) (*Maggi i wsp., 2013*). Pomimo że badanie fizykalne i testy laboratoryjne u większości mężczyzn z ED nie prowadzą do wykrycia konkretnej przyczyny, nie powinno się ich pomijać, gdyż mogą ujawnić współwystępowanie innych chorób (*Ghanem i wsp., 2013*).

3A.3.5. Układ krążenia i aktywność seksualna: ryzyko dla pacjenta

U pacjentów poszukujących terapii ED wysokie jest prawdopodobieństwo wystąpienia chorób układu krążenia. Badania epidemiologiczne podkreślają związek pomiędzy sercowo-naczyniowymi i metabolicznymi czynnikami ryzyka a dysfunkcją seksualną u mężczyzn (*Laumann i wsp., 1999b*) i kobiet (*Miner i wsp., 2012*). Zgłaszane zaburzenia erekcji mogą zwiększać czułość badań przesiewowych bezobjawowych chorób układu krążenia u mężczyzn z cukrzycą (*Gazzaruso i wsp., 2011; Turek i wsp., 2013*).

Zaburzenia erekcji znacząco zwiększają ryzyko chorób układu krążenia, choroby wieńcowej serca, udaru mózgu, większej umieralności z wszystkich powodów, a wzrost ten jest prawdopodobnie niezależny od konwencjonalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (*Dong i wsp., 2011; Gandaglia i wsp., 2014; Vlachopoulos i wsp., 2014*).

Wytyczne EAU dotyczące diagnostyki i leczenia mężczyzn z ED zostały zmienione na podstawie poprzednio publikowanych wytycznych z konferencji *Princeton Consensus* dotyczących zaburzeń seksualnych i ryzyka sercowego (*Dong i wsp., 2011*). Konferencja *Princeton Consensus* (panel ekspertów) była poświęcona optymalizacji funkcji seksualnych i zachowaniu zdrowia sercowo-naczyniowego (*DeBusk i wsp., 2000; Kostis i wsp., 2005; Nehra i wsp., 2012*). Zgodnie z tymi wytycznymi, pacjenci z ED mogą być podzieleni na trzy kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego (tabela 2), które mogą znaleźć zastosowanie jako podstawa algorytmu postępowania u pacjentów, którzy pragną rozpocząć albo wznowić aktywność seksualną (rycina 2). Lekarz może również ocenić ryzyko aktywności seksualnej na podstawie poziomu tolerancji na wysiłek fizyczny, który można określić, biorąc pod uwagę wywiad medyczny pacjenta (*Vlachopoulos i wsp., 2013*).

3A.3.5.1. Kategoria niskiego ryzyka

Kategoria niskiego ryzyka dotyczy pacjentów, u których nie występuje większe ryzyko sercowo-naczyniowe związane z aktywnością seksualną. Niskie ryzyko wiąże się ze zdolnością do wykonywania ćwiczeń fizycznych o średniej intensywności, definiowanych jako >6 „metabolicznych odpowiedników wydatku energetycznego w stanie spoczynku”, bez objawów. Zgodnie z obecną wiedzą na temat aktywności fizycznej lub stresu emocjonalnego związanego z aktywnością seksualną, pacjenci niskiego ryzyka nie potrzebują testów kardiologicznych, ani oceny medycznej przed podjęciem lub wznowieniem współżycia lub terapii zaburzeń seksualnych.

3A.3.5.2. Kategoria średniego lub nieokreślonego ryzyka

Kategoria średniego lub nieokreślonego ryzyka dotyczy pacjentów z możliwą chorobą serca lub tych, których profil ryzyka wymaga przeprowadzenia badań lub oceny medycznej przed wznowieniem aktywności seksualnej. W zależności od wyników badań pacjent może być zakwalifikowany do grupy wysokiego bądź niskiego ryzyka. U niektórych pacjentów może być potrzebna konsultacja kardiologiczna, aby pomóc lekarzowi prowadzącemu w określeniu bezpieczeństwa aktywności seksualnej.

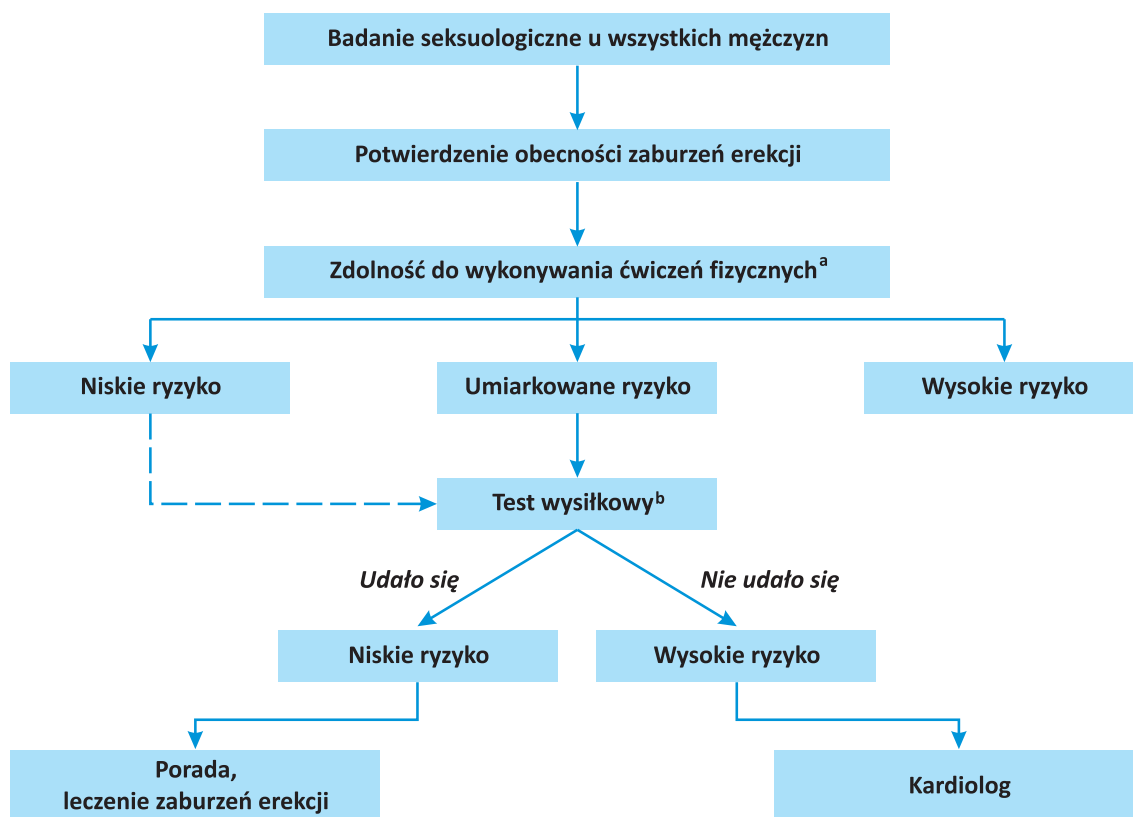
3A.3.5.3. Kategoria wysokiego ryzyka

Pacjenci wysokiego ryzyka mają chorobę serca, która jest wystarczająco poważna i/lub niestabilna i niesie znaczące ryzyko przy podjęciu aktywności fizycznej. Większość pacjentów należących do tej kategorii cierpi na objawową chorobę serca, od umiarkowanej do ciężkiej.

Tabela 2. Klasyfikacja czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (na podstawie 2. Konsensusu z Princeton, Kostis i wsp., 2005)

Ryzyko małe	Ryzyko średnie	Ryzyko duże
beobjawowe, <3 czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca (z wyłączeniem płci)	≥3 czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca (z wyłączeniem płci)	arytmie wysokiego ryzyka
łagodna, stabilna choroba wieńcowa (diagnozowana i/lub leczona)	stabilna choroba wieńcowa o średnim nasileniu	niestabilna lub nawrotowa choroba wieńcowa
zawał mięśnia sercowego bez powikłań	zawał mięśnia sercowego (>2, <6 tygodni)	zawał mięśnia sercowego (<2 tygodni)
LVD/CHF (NYHA klasa I)	LVD/CHF (NYHA klasa II)	LVD/CHF (NYHA klasa III/IV)
po skutecznej rewaskularyzacji naczyń wieńcowych	następstwa miażdżycy naczyń krwionośnych niezwiązane z sercem (np. wylew, choroby naczyń obwodowych)	kardiomiopatia przerostowa, obstrukcyjna i inne kardiomiopatie
kontrolowane nadciśnienie tętnicze		niekontrolowane nadciśnienie tętnicze
łagodna choroba zastawek serca		średnia lub ostra choroba zastawek serca

CHF – zastoinowa niewydolność serca; LVD – niewydolność lewej komory serca; NYHA – Nowojorskie Towarzystwo Chorób Serca



Ryc. 2. Algorytm postępowania terapeutycznego dotyczący określenia poziomu aktywności seksualnej w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z zaburzeniami erekcji (w oparciu o 3. Konsensus z Princeton, Nehra i wsp., 2012)

^a Aktywność seksualna jest równoważna przejściu 1 mili po płaskim terenie w ciągu 20 min lub szybkiemu wejściu na pierwsze piętro po schodach w ciągu 10 s; ^b Aktywność seksualna jest równoważna 4 min aktywności fizycznej w protokole Bruce'a.

Osoby z wysokim ryzykiem powinny zostać skierowane na badania kardiologiczne i leczenie. Aktywność seksualna powinna być wstrzymana do czasu, gdy stan pacjenta zostanie ustabilizowany poprzez leczenie lub gdy kardiolog i/lub internista stwierdzą, że wznowienie aktywności płciowej jest bezpieczne.

3A.3.6. Specjalistyczne testy diagnostyczne

Większość pacjentów z ED może być prowadzona w ramach opieki seksuologicznej, ale niektórzy mogą potrzebować bardziej szczegółowych testów diagnostycznych (tabele 3 i 4).

3A.3.6.1. Ocena nocnej zmiany objętości i sztywności prącia

Nocna ocena sztywności i twardości prącia (NTPR, ang. *nocturnal penile tumescence and rigidity*) powinna być wykonywana w ciągu co najmniej dwóch nocy. Na sprawny czynnościowo mechanizm erekcji wskazuje co najmniej 60% sztywność odnotowana na szczycie prącia, która trwa przez ≥ 10 min ([Hatzichristou i wsp., 1998](#)).

3A.3.6.2. Test wstrzyknięcia substancji wazoaktywnych do ciał jamistych

Test wstrzyknięcia do ciał jamistych substancji wazoaktywnych daje niewiele informacji o stanie naczyń krwionośnych. Za test pozytywny uważa się sztywną erekcję (niezdolność do zgięcia prącia), która pojawia się w ciągu 10 min od wstrzyknięcia i utrzymuje przez 30 min ([Hatzichristou i wsp., 1999](#)). Ogólnie mówiąc, test ten jest nieprzekonujący jako procedura diagnostyczna i jeśli istnieją wskazania kliniczne, należy wykonać badanie prącia metodą Dopplera (ang. *duplex Doppler*).

3A.3.6.3. Ultrasonografia Doppler duplex prącia

Za prawidłowe wyniki uznaje się szczytowo-skurczową szybkość przepływu krwi >30 cm/s i końcowo-rozkurczową <3 cm/s, a współczynnik oporu $>0,8$ ([Sikka i wsp., 2013](#)). Dalsze badanie stanu naczyń krwionośnych nie jest potrzebne, jeśli wyniki badania ultrasonograficznego są w normie.

3A.3.6.4. Arteriografia i dynamiczna przepływowa kawernozometria lub kawernozografia

Arteriografia i dynamiczna przepływowa kawernozometria lub kawernozografia powinny być wykonywane tylko u pacjentów, którzy są kwalifikowani do operacji rekonstrukcji naczyniowej ([Glina i Ghanem, 2013](#)).

3A.3.6.5. Ocena psychiatryczna

Pacjenci z zaburzeniami psychiatrycznymi powinni być skierowani do psychiatry, który specjalizuje się w zaburzeniach seksualnych. U młodszych pacjentów (<40 lat), z długotrwałym pierwotnym ED ([Capogrosso i wsp., 2013](#)), badanie psychiatryczne może być pomocne, jeszcze zanim zostanie przeprowadzone badanie fizykalne.

3A.3.6.6. Anomalie budowy prącia

Korekcja chirurgiczna może być potrzebna u pacjentów z ED w związku z anomaliami budowy prącia (np. spodziectwem, wrodzonym skrzywieniem prącia, chorobą Peyroniego z zachowaną sztywnością prącia).

3A.3.7. Edukacja pacjenta – konsultacja i skierowania do dalszych badań

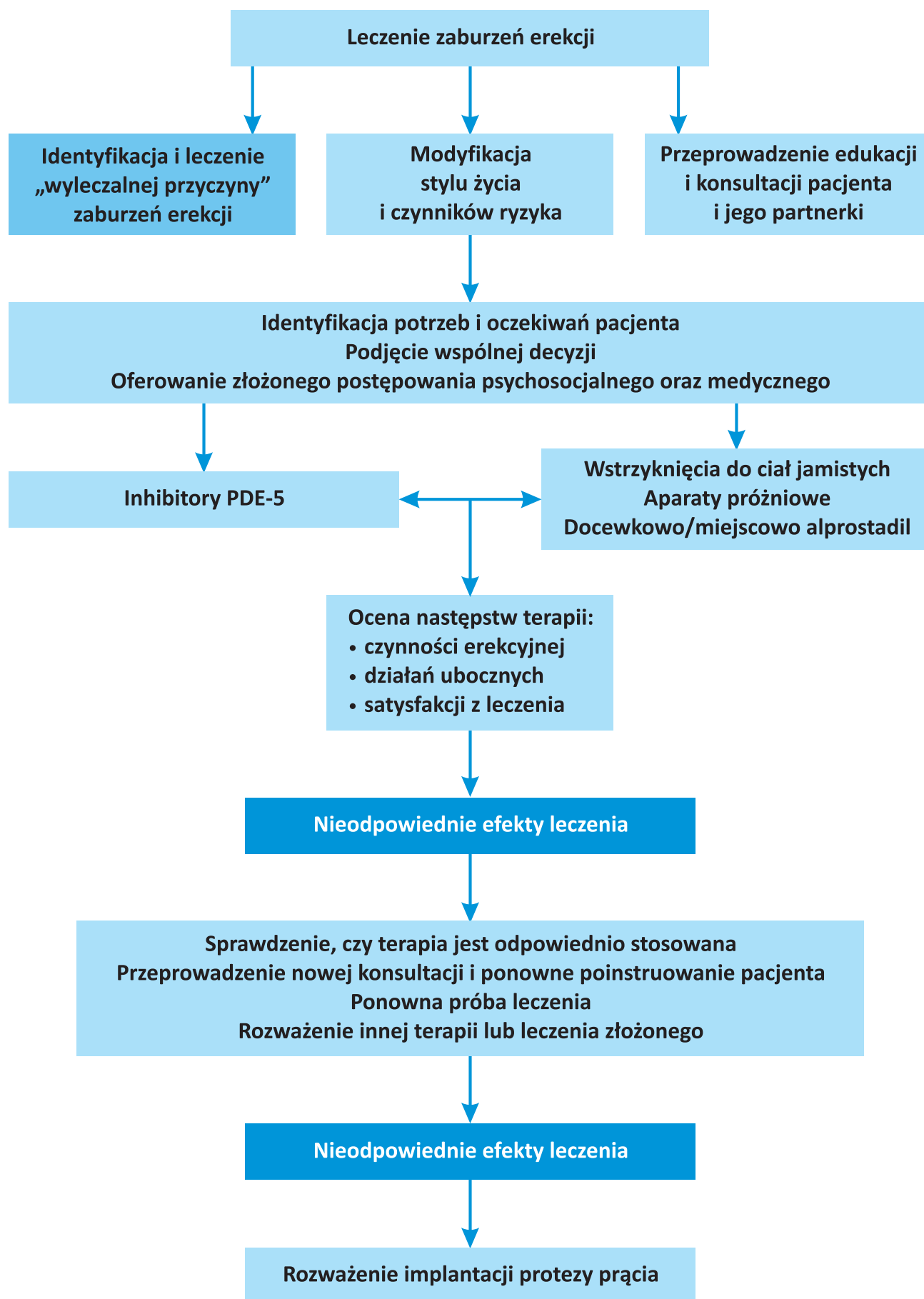
Konsultacja pacjenta z ED powinna uwzględniać rozmowę dotyczącą oczekiwań i potrzeb zarówno pacjenta, jak i jego stałej partnerki seksualnej, jeśli jest to możliwe. Podczas rozmowy powinno się również sprawdzić, czy pacjent i jego partnerka rozumieją termin „zaburzenia

Tabela 3. Wskazania do specyficznych testów diagnostycznych

Początkowe zaburzenia erekcji (niespowodowane chorobą organiczną ani przyczyną psychogenną)
Młodzi pacjenci po urazie miednicy bądź krocza, którzy potencjalnie mogliby osiągnąć korzyści dzięki operacji naczyniowej
Pacjenci z deformacją prącia, która może wymagać korekcji chirurgicznej, np. choroba Peyroniego, wrodzone skrzywienie prącia
Pacjenci ze złożonymi zaburzeniami psychiatrycznymi lub psychoseksualnymi
Pacjenci ze złożonymi zaburzeniami endokrynologicznymi
Szczegółowe badania mogą być zalecone na prośbę pacjenta bądź jego partnerki
Powody medyczno-prawne (np. implantacja protezy prącia, molestowanie seksualne)

Tabela 4. Specyficzne testy diagnostyczne

NTPR przy użyciu Rigiscan
Badania naczyniowe:
– test wstrzyknięcia do ciał jamistych substancji wazoaktywnej
– badanie ultrasonograficzne prącia metodą <i>dynamic duplex doppler</i>
– dynamiczna kawernozometria i kawernozografia prącia
– arteriografia tętnicy sromowej wewnętrznej
Badania neurologiczne np. badanie odruchu opuszkowo-jamistego, badanie przewodnictwa nerwowego
Badania endokrynologiczne
Specjalistyczna ocena psychodiagnostyczna
NTPR – nocna ocena sztywności i twardości prącia



Ryc. 3. Algorytm postępowania w leczeniu zaburzeń erekcji
PDE5 – fosfodiesteraza typu 5

erekcji” i wyniki testów diagnostycznych i przedstawić rozsądny wybór opcji leczenia (*Montorsi i wsp., 2010*). Edukacja pacjenta i jego partnerki jest kluczową częścią postępowania terapeutycznego u pacjentów z ED (*Hatzichristou i wsp., 2010; Montorsi i wsp., 2010*).

3A.3.8. Rekomendacje dotyczące postępowania diagnostycznego w zaburzeniach erekcji

REKOMENDACJE	LE	GR
Niezbędny jest dokładny wywiad medyczny i seksualny	3	B
Zastosowanie walidowanych kwestionariuszy z pytaniami dotyczącymi ED może pomóc przy ocenie wszystkich sfer życia seksualnego, a także przy ocenie wyników różnych sposobów leczenia	3	B
Badanie fizykalne jest niezbędne przy początkowej ocenie stanu mężczyzny z ED, ponieważ może ujawnić chorobę, która wiąże się z występowaniem ED	4	B
Podstawowe testy laboratoryjne, włączając stężenie glukozy oraz testosteronu całkowitego we krwi, są wymagane do rozpoznania i leczenia odwracalnych czynników ryzyka oraz poprawy stylu życia	4	B
Specyficzne testy diagnostyczne są wskazane tylko w niektórych przypadkach	4	B

ED – zaburzenia erekcji; GR – stopień rekomendacji; LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego

3A.4. Leczenie zaburzeń erekcji

3A.4.1. Możliwości leczenia

Zaburzenia erekcji mogą być związane z modyfikowalnymi lub odwracalnymi czynnikami ryzyka, włączając w to styl życia bądź wpływ leków. Czynniki te mogą być modyfikowane przed lub w tym samym czasie, kiedy stosowane są specyficzne terapie. Zaburzenia erekcji mogą być związane z towarzyszącymi lub przyczynowymi chorobami (takimi jak choroby endokrynologiczne i metaboliczne, np. cukrzyca, niektóre choroby układu krążenia, np. nadciśnienie), które powinny być poddane dobrej kontroli, co jest pierwszym etapem leczenia ED. Z reguły ED można skutecznie osłabić obecnie stosowanymi metodami leczenia, ale nie można wyleczyć. Jedynymi wyjątkami są psychogenne ED, pourazowe naczyniopochodne ED u młodych pacjentów i ED spowodowane przyczynami hormonalnymi, np. hipogonadyzmem i hiperprolaktynemią (*Isidori i wsp., 2014; Maggi i wsp., 2013*), które potencjalnie mogą zostać wyleczone konkretną terapią. Większość mężczyzn z ED jest leczona metodami, które nie są związane z przyczyną. Efektem takiego postępowania jest przyjęcie strategii leczenia uzależnionej od jej skuteczności, bezpieczeństwa, inwazyjności i kosztów, jak również preferencji pacjenta (*Montorsi i wsp., 2010*). W tym kontekście dialog lekarz–pacjent (partnerka) jest niezbędny przez cały okres leczenia ED.

Ocena opcji terapeutycznych musi brać pod uwagę satysfakcję pacjenta i partnerki, jak również inne czynniki wpływające na jakość życia oraz efektywność i bezpieczeństwo leczenia. Algorytm leczenia ED przedstawiony został na rycinie 3.

3A.4.2. Styl życia w przypadkach zaburzeń erekcji z towarzyszącymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia

Podstawą postępowania lekarskiego w przypadkach ED jest identyfikacja odwracalnych czynników ryzyka. Zmiany w stylu życia i modyfikacja czynników ryzyka muszą poprzedzać bądź towarzyszyć każdemu leczeniu farmakologicznemu. Większość korzyści wynikających ze zmiany stylu życia można uzyskać u mężczyzn z ED i współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi i metabolicznymi, takimi jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze (*Gupta i wsp., 2011; Moyad i wsp., 2004*).

3A.4.3. Zaburzenia erekcji po radykalnej prostatektomii

Stosowanie leków poprawiających erekcję po radykalnej prostatektomii jest ważne ze względu na możliwość uzyskania erekcji po operacji. Kilka badań wykazało wyższy wskaźnik odzyskania funkcji erekcyjnej po radykalnej prostatektomii u pacjentów otrzymujących dowolny lek (terapeutycznie lub profilaktycznie) poprawiający ED. Porównanie wczesnego leczenia z opóźnioną rehabilitacją erekcji wydaje się wskazywać na lepszy efekt szybkiego powrotu potencji tej pierwszej metody (*Salonia i wsp., 2012b*). Obecnie dostępny arsenał metod leczenia przedstawiony jest w postaci algorytmu postępowania w ED na rycinie 3.

Postępowanie w ED po radykalnej prostatektomii zostało zrewolucjonizowane przez pojawienie się inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5i, ang. *phosphodiesterase 5 inhibitors*), z ich potwierdzoną skutecznością, łatwością stosowania, dobrą tolerancją, doskonałym bezpieczeństwem i pozytywnym wpływem na jakość życia. Należy podkreślić, że pacjenci z ED po radykalnej prostatektomii słabo reagują na PDE5i. Jednak PDE5i to terapia pierwszej linii u pacjentów, którzy zostali poddani radykalnej prostatektomii z oszczędzeniem pęczków nerwowych (NSRP, ang. *nerve sparing radical prostatectomy*), niezależnie od zastosowanej techniki operacyjnej (*Salonia i wsp., 2012a, 2012b*).

Kilka parametrów klinicznych zostało zidentyfikowanych jako czynniki potencjalnie przewidujące skuteczność działania PDE5i. Wiek pacjenta oraz jakość techniki NS są kluczowymi czynnikami wpływającymi na zachowanie pooperacyjnej czynności erekcyjnej (*Ficarra i wsp., 2012; Salonia i wsp., 2012a, 2012b*). Odsetek reakcji na leczenie ED sildenafilem u osób po NSRP w różnych badaniach waha się od 35% do 75%, a wśród tych, którzy nie byli poddani NS, od 0% do 15% (*Montorsi i wsp., 2005; Salonia i wsp., 2012b*). Sugeruje się, że wczesne stosowanie wysokich dawek sildenafilu po radykalnej prostatektomii

ma wpływ na zachowanie mięśniówki gładkiej w ciałach jamistych (Schwartz i wsp., 2004). Codzienne stosowanie sildenafilu powoduje także szybszy powrót spontanicznej, prawidłowej czynności erekcyjnej po radykalnej prostatektomii w porównaniu do działania placebo u pacjentów po NSRP, którzy byli w pełni sprawni przed operacją (Padma-Nathan i wsp., 2008).

U pacjentów z ED po radykalnej prostatektomii oceniano skuteczność tadalafilu i wardenafilu w leczeniu na żądanie. Duże wieloośrodkowe badanie przeprowadzone w Europie i USA sprawdzało działanie tadalafilu u pacjentów z ED po obustronnej operacji z NS. Funkcja erekcyjna poprawiła się u 71% pacjentów otrzymujących 20 mg tadalafilu w porównaniu z 24% pacjentów otrzymujących placebo, natomiast odsetek udanych prób odbycia stosunku płciowego wynosił 52% przy zastosowaniu 20 mg tadalafilu w porównaniu z 26% w grupie z placebo (Montorsi i wsp., 2004a; Salonia i wsp., 2012b). Podobnie został przetestowany wardenafil u pacjentów z ED po operacji NSRP w randomizowanym, wieloośrodkowym, prospektywnym i kontrolowanym placebo badaniu w Ameryce Północnej (Brock i wsp., 2003; Salonia i wsp., 2012b).

Po obustronnej NSRP funkcja erekcyjna (EF, ang. *erectile function*) poprawiła się odpowiednio o 71% i 60%, przy podawaniu 10 i 20 mg wardenafilu. Rozszerzona analiza tych samych pacjentów wykazała korzyści płynące ze stosowania wardenafilu w porównaniu z placebo w zakresie takim, jak satysfakcja ze współżycia płciowego, sztywność erekcji, funkcja orgazmiczna i ogólne zadowolenie z doświadczeń seksualnych (Nehra i wsp., 2005; Salonia i wsp., 2012b). Ponadto, w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, podwójnie zamaskowanym, wieloośrodkowym badaniu mężczyzn w wieku ok. 68 lat z prawidłową czynnością erekcyjną przed NSRP w 50 ośrodkach w 9 krajach w Europie i w Kanadzie porównywano podawanie tadalafilu raz dziennie z placebo (Montorsi i wsp., 2014). Tadalafil był bardziej skuteczny w poprawie funkcji erekcyjnej u mężczyzn po NSRP. Dane te sugerują pozytywną rolę tadalafilu podawanego raz dziennie wcześniej po operacji w przywracaniu funkcji erekcyjnej u mężczyzn z ED po NSRP, prawdopodobnie dzięki zapobieganiu zmianom strukturalnym w prąciu (Montorsi i wsp., 2014). Niewspomagana funkcja erekcyjna nie poprawiała się po przerwaniu aktywnej terapii stosowanej przez 9 miesięcy (Montorsi i wsp., 2014). Ponadto, dane te wskazują, że stosowanie tadalafilu raz dziennie może znacząco skrócić czas powrotu czynności erekcyjnej po NSRP w porównaniu z placebo (Moncada i wsp., 2015).

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, podwójnie zamaskowanym, wieloośrodkowym badaniu równoległych grup w 87 ośrodkach w Europie, Kanadzie, Afryce Południowej i USA porównywano podawanie wardenafilu na żądanie i co noc u mężczyzn z ED po obustronnej NSRP. U pacjentów, u których wynik funkcji erekcyjnej mierzonej IIEF – EF wynosił ≥ 26 punktów

przed operacją, wardenafil był skuteczny przy zastosowaniu na żądanie, co wspiera zmianę paradygmatu w kierunku podawania PDE5i na żądanie w ED po radykalnej prostatektomii (Montorsi i wsp., 2008). Randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane, z grupą placebo, na grupach równoległych, u 298 pacjentów z ED po obustronnej NSRP, u których zastosowano 100 lub 200 mg awanafilu lub placebo (brane 30 min przed aktywnością seksualną) przez 12 tygodni, wykazało znamienne większy wzrost SEP2 (ang. *sexual encounter profile*) i SEP3 oraz zmiany w średniej punktacji domeny funkcji erekcyjnej w IIEF-EF po podaniu 100 i 200 mg awanafilu w porównaniu z placebo ($p < 0,01$) (Mulhall i wsp., 2013). Kontynuacja podawania awanafilu spowodowała, że 36,4% (28 z 77) prób współżycia seksualnego (SEP3) przez 15 min lub mniej było udanych w porównaniu z 4,5% (2 z 44) w grupie z placebo ($p < 0,01$) (Mulhall i wsp., 2013).

W poprzednich latach u pacjentów z pooperacyjnymi ED stosowano takie metody terapeutyczne, jak wstrzyknięcie do ciał jamistych substancji wazoaktywnych (Montorsi i wsp., 1997; Salonia i wsp., 2012b), preparaty docewkowe (Salonia i wsp., 2012b; Raina i wsp., 2007), aparaty próżniowe (Raina i wsp., 2006; Salonia i wsp., 2012b) i implanty wszczepiane do prącia (Hellstrom i wsp., 2010; Salonia i wsp., 2012b; Tal i wsp., 2011). Wstrzyknięcia do ciał jamistych i implanty prącia są nadal zalecane jako postępowanie drugiej i trzeciej linii leczenia, jeśli PDE5i nie dają odpowiedniego efektu lub są przeciwwskazane u pacjentów po operacjach (sekcje 3A.4.6 i 3A.4.7).

3A.4.4. Przyczyny zaburzeń erekcji, które potencjalnie mogą zostać wyleczone

3A.4.4.1. Przyczyny hormonalne

Porada endokrynologa może być korzystna dla pacjentów z zaburzeniami hormonalnymi (Maggi i wsp., 2013). Niedobór testosteronu jest wynikiem pierwotnej niewydolności jąder lub jest wtórny do zaburzeń przysadki/podwzgórza, np. guz przysadki, w wyniku którego dochodzi do hiperprolaktynemii (Maggi i wsp., 2013; Tajar i wsp., 2012). Jeśli jest to klinicznie uzasadnione, stosuje się suplementację testosteronem (domięśniowo, doustnie lub przezskórnie), która może być skuteczna, ale powinno się wcześniej wyeliminować inne endokrynologiczne przyczyny niewydolności jąder (Buvat i wsp., 2010; Isidori i wsp., 2014; Wang i wsp., 2009). Przed rozpoczęciem terapii testosteronem powinno się wykonać badania, takie jak badanie *per rectum*, stężenie PSA w surowicy krwi, hematokryt, testy czynności wątroby oraz profil lipidów (Buvat i wsp., 2010; Isidori i wsp., 2014). Pacjentów, którzy otrzymują terapię androgenową, należy monitorować pod kątem objawów klinicznych, podwyższonego hematokrytu i rozwoju zaburzeń wątroby lub prostaty (Buvat i wsp., 2010; Isidori i wsp., 2014). Stosowanie suplementacji testosteronu jest kontrowersyjne u mężczyzn z rakiem prostaty w wywiadzie (LE: 4) (Khera i wsp., 2014), ponieważ istnieją ograniczone dowody wskazujące na to,

że takie leczenie nie zwiększa ryzyka nawrotu lub progresji raka gruczołu krokowego, terapia testosteronem jest przeciwwskazana u pacjentów z nieleczonym rakiem prostaty (LE: 4).

Suplementacja testosteronem jest przeciwwskazana u pacjentów z niestabilną chorobą serca. Z drugiej strony, kontrowersyjna jest rola testosteronu w prawidłowej czynności układu krążenia. Wyniki badań klinicznych nie są wystarczająco jednoznaczne dla ostatecznego potwierdzenia niekorzystnego wpływu terapii testosteronem na układ krążenia (*Baillargeon i wsp., 2014; Basaria i wsp., 2010; Calof i wsp., 2005; Fernandez-Balsells i wsp., 2010; Haddad i wsp., 2007; Vigen i wsp., 2013*). Obecne rekomendacje Towarzystwa Endokrynologicznego nie uwzględniają zalecenia badania pacjentów z chorobą układu krążenia w kierunku hipogonadyzmu, ani nie zalecają suplementacji pacjentów z chorobą serca w celu podwyższenia ich przeżywalności (*Bhasin i wsp., 2010*). Jednakże ostatni kompleksowy, systematyczny przegląd i metaanaliza randomizowanych badań klinicznych, kontrolowanych, z grupą placebo nad wpływem suplementacji testosteronu na choroby układu sercowo-naczyniowego nie potwierdziły związku przyczynowego pomiędzy terapią testosteronem a niekorzystnymi zdarzeniami w układzie krążenia (*Corona i wsp., 2014*).

3A.4.4.2. Pourazowe naczyniopochodne zaburzenia erekcji u młodych pacjentów

U młodych pacjentów z urazem miednicy lub krocza chirurgiczna rewaskularyzacja prącia ma długoterminowy pozytywny efekt w 60–70% przypadków (*Sohn i wsp., 2013*). Zaburzenie musi być potwierdzone przez farmakoarteriografię prącia. Dysfunkcja żylna-okluzyjna ciał jamistych jest przeciwwskazaniem do rewaskularyzacji i musi być wykluczona przez dynamiczną kawernozometrię lub kawernozografię. Chirurgia naczyniowa przy dysfunkcji żylna-okluzyjnej nie jest już zalecana ze względu na słabe wyniki długoterminowe (*Sohn i wsp., 2013*).

3A.4.4.3. Poradnictwo psychologiczne i psychoterapia

U pacjentów z istotnym problemem psychologicznym może być stosowana sama terapia psychoseksualna lub razem z inną metodą terapeutyczną. Terapia psychoseksualna wymaga regularnej kontroli ambulatoryjnej i wykazuje zmienne rezultaty (*Rosen, 2001*).

3A.4.5. Terapia pierwszej linii

3A.4.5.1. Doustna farmakoterapia

Fosfodiesteraza typu 5 (PDE5, ang. *phosphodiesterase 5*) hydrolizuje cykliczny 3',5'-guanozynomonofosforan (cGMP, ang. *3',5'-cyclic guanosine monophosphate*) w ciałach jamistych. Hamowanie PDE5 powoduje rozkurcz mięśni gładkich i zwiększony napływ krwi tętniczej, co prowadzi do uciśnięcia spłotu żylnego pod osłonką białawą i do erekcji prącia (*Lue, 2000*). Cztery silnie działające selektywne PDE5i zostały zatwierdzone przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) do leczenia ED (*Yuan i wsp., 2013*). Nie są one inicjatorami

erekcji i wymagają stymulacji seksualnej, aby umożliwić erekcję. Ich skuteczność jest oceniana poprzez zdolność do uzyskania erekcji ze sztywnością prącia wystarczającą do penetracji pochwy.

3A.4.5.1.1. Sildenafil

Sildenafil został wprowadzony w 1998 r. i był pierwszym PDE5i dostępnym na rynku (*Goldstein i wsp., 1998*). Jest podawany w dawkach wynoszących 25, 50 i 100 mg. Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg i powinna być dostosowana do reakcji pacjenta i występujących u niego skutków ubocznych. Sildenafil rozpoczyna działanie 30–60 min po podaniu. Jego skuteczność jest mniejsza po ciężkim, tłustym posiłku ze względu na przedłużającą się absorpcję. Skuteczność może być utrzymana przez okres do 12 godzin (*Moncada i wsp., 2004*). Dane farmakokinetyczne sildenafilu przedstawiono w tabeli 5. Działania niepożądane (tabela 6) są z reguły łagodne i zmniejszają się przy ciągłym stosowaniu (*Giuliano i wsp., 2010; Tsertsivadze i wsp., 2009*). Po 24 tygodniach badań reakcji na daną dawkę stwierdzono, że erekcja poprawiła się u 56%, 77% i 84% wszystkich badanych mężczyzn z ED, którzy stosowali odpowiednio 25, 50 i 100 mg sildenafilu, w porównaniu do 25% mężczyzn zażywających placebo (*Goldstein i wsp., 1998*). Sildenafil znacząco poprawił punktację w skali IIEF, SEP2 i SEP3 oraz w Kwestionariuszu Oceny Globalnej (GAQ, ang. *General Assessment Questionnaire*), a także zadowolenie z leczenia. Stwierdzono skuteczność sildenafilu prawie w każdej z podgrup pacjentów z ED. Dla sildenafilu ustalono LE – 1 i GR – A. Ostatnio stworzono tabletki rozpuszczalne w jamie ustnej (ODT, ang. *orally disintegrating tablet*) z cytrynianem sildenafilu w dawce 50 mg dla pacjentów, którzy mają problem z połykaniem twardych form leku.

3A.4.5.1.2. Tadalafil

Tadalafil został dopuszczony do leczenia ED w lutym 2003 r. Jest skuteczny po 30 min po podaniu, ze szczytową skutecznością po ok. 2 godz. Skuteczność utrzymuje się do 36 godz. (*Curran i Keating, 2003*) i spożywane posiłki nie wchodzi w interakcje. Jest podawany na żądanie w dawce 10 i 20 mg albo alternatywnie w dawce 5 mg codziennie. Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg i powinna być dostosowana do odpowiedzi pacjenta i występujących u niego działań ubocznych. Dane farmakokinetyczne tadalafilu zostały przedstawione w tabeli 5. Działania niepożądane (tabela 6) są z reguły łagodne i zmniejszają się przy ciągłym stosowaniu. W badaniach premarketingowych po 12 tygodniach leczenia oraz badaniach reakcji na różne dawki poprawę erekcji odnotowano u 67% i 81% badanych mężczyzn z ED, którzy przyjmowali odpowiednio 10 i 20 mg tadalafilu, w porównaniu do 35% mężczyzn w grupie kontrolnej stosującej placebo (*Curran i Keating, 2003*). Tadalafil znacznie poprawiał wyniki pacjentów w skali IIEF, SEP2, SEP3 i GAQ oraz zadowolenie z leczenia.

Wyniki te zostały potwierdzone w badaniach po wprowadzeniu leku do obrotu (badania postmarketingowe). Skuteczność tadalafilu wykazano w prawie każdej podgrupie pacjentów z ED, również w przypadkach trudnych do leczenia (np. w cukrzycy). Dla tadalafilu ustalono LE – 1 i GR – A (Keating i Scott, 2003).

3A.4.5.1.3. Wardenafil

Wardenafil jest dostępny na rynku od marca 2003 r. Jest skuteczny po 30 min po podaniu (Keating i Scott, 2003). Jego działanie może być zmniejszone przez ciężki, tłusty posiłek (>57% tłuszczu). Dawki 5, 10 i 20 mg stosowane na żądanie zostały zatwierdzone do leczenia ED. Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg i powinna być dostosowana do reakcji pacjenta i występujących u niego działań ubocznych (Chung i Broc, 2011). Dane farmakokinetyczne wardenafilu przedstawiono w tabeli 5. Działania niepożądane (tabela 6) są z reguły łagodne i zmniejszają się przy ciągłym stosowaniu (Chung i Broc, 2011). Po 12 tygodniach badania odpowiedzi na różne dawki poprawę erekcji obserwowano u 66%, 76% i 80% pacjentów z ED przyjmujących odpowiednio 5, 10 i 20 mg wardenafilu, w porównaniu z 30% mężczyzn otrzymujących placebo (Chung i Broc, 2011; Sanford, 2012). Wardenafil znacząco poprawiał wyniki pacjentów w IIEF, SEP2, SEP3 i GAQ oraz zadowolenie z leczenia. Skuteczność wardenafilu została potwierdzona w badaniach postmarketingowych przeprowadzonych po wprowadzeniu go na rynek (Chung i Broc, 2011; Sanford, 2012). Skuteczność wardenafilu wykazano w prawie każdej podgrupie pacjentów z ED, również w tych trudnych do leczenia (np. w cukrzycy). Dla wardenafilu ustalono LE – 1 i GR – A (Keating i Scott, 2003). Ostatnio stworzono wardenafil w postaci ODT (Sanford, 2012). Preparaty ulegające rozpadowi w jamie ustnej są wygodniejsze od preparatów powlekanych i mogą być chętniej przyjmowane przez pacjentów. Absorpcja leku nie jest związana ze spożyciem pokarmu i wykazuje lepszą biodostępność w porównaniu do tabletek powlekanych (Debruyne i wsp., 2011). Skuteczność wardenafilu w postaci ODT wykazano w kilku randomizowanych i kontrolowanych badaniach klinicznych i nie wydaje się ona różnić od zwykłego preparatu (Debruyne i wsp., 2011; Wang i wsp., 2014).

3A.4.5.1.4. Awanafil

Awanafil jest wysoko wyselekcjonowanym PDE5i, który ostatnio stał się komercyjnie dostępny – autoryzacja EMA w czerwcu 2013 r. (Wang i wsp., 2012). Awanafil ma duży współczynnik hamowania PDE5 w porównaniu do innych podtypów PDE, co pozwala na stosowanie tego leku w ED z jednoczesnym zminimalizowaniem działań ubocznych (Kyle i wsp., 2013). Dawki 50, 100 i 200 mg stosowane na żądanie zostały zatwierdzone do leczenia ED (Wang i wsp., 2012). Zalecana dawka początkowa wynosi 100 mg doustnie, stosowana w razie potrzeby ok. 30 min przed aktywnością seksualną, powinna być dostosowana do skuteczności i tolerancji leku (Goldstein

i wsp., 2012; Wang i wsp., 2012). U mężczyzn z ED średni odsetek udanych prób współżycia seksualnego wyniósł ok. 47%, 58% i 59% po podaniu odpowiednio 50, 100 i 200 mg awanafilu w porównaniu z 28% mężczyzn stosujących placebo (Goldstein i wsp., 2012; Wang i wsp., 2012). Udane próby seksualne po 15 min od podania 50, 100, 200 mg obserwowano odpowiednio w 64%, 67% i 71% przypadków. Maksymalna częstość dawkowania leku to raz dziennie. Dawkowanie nie zostało ustalone w oparciu o badanie czynności nerek, wątroby, a także w zależności od wieku i płci (Goldstein i wsp., 2012). Dane farmakokinetyczne awanafilu przedstawiono w tabeli 5 (Goldstein i wsp., 2012; Wang i wsp., 2012). Działania niepożądane (tabela 6) są z reguły łagodne (Wang i wsp., 2012; Goldstein i wsp., 2012). Dane uzyskane z metaanalizy dostępnych badań wskazują, że awanafil znacząco poprawiał wyniki pacjentów w IIEF, SEP2, SEP3 i GAQ, z ewidentną zależnością od dawki (Wang i wsp., 2014, 2012). Podawanie leku łącznie z posiłkiem może opóźnić rozpoczęcie jego działania w porównaniu ze stosowaniem na czczo, jednak awanafil może być podawany z jedzeniem lub bez. Skuteczność awanafilu wykazano w wielu podgrupach pacjentów z ED, również w tych trudnych do leczenia (np. w cukrzycy). Dla wardenafilu ustalono LE – 1 i GR – A (Keating i Scott, 2003).

3A.4.5.1.5. Wybór pomiędzy różnymi inhibitorami PDE5

Do dnia dzisiejszego brak jest dostępnych danych z podwójnie lub potrójnie zaślepienych wieloośrodkowych badań porównujących skuteczność i/lub preferencje pacjentów odnośnie sildenafilu, tadalafilu, wardenafilu i awanafilu. Wybór leku zależy od częstotliwości współżycia (sporadyczne stosowanie lub regularna terapia, 3–4 razy w tygodniu) i osobistych doświadczeń pacjenta. Pacjenci muszą być poinformowani, czy lek jest krótko lub długo działający, powinni znać jego ewentualne wady i powinni wiedzieć, jak go stosować.

3A.4.5.1.6. Stałe stosowanie inhibitorów PDE5

Badania na zwierzętach wykazały, że przewlekłe stosowanie PDE5i znacząco poprawia lub zapobiega zmianom struktur ciał jamistych związanym z wiekiem, cukrzycą, lub uszkodzeniem chirurgicznym (Behr-Roussel i wsp., 2005; Ferrini i wsp., 2006, 2007; Kovanecz i wsp., 2008; Vignozzi i wsp., 2006). Nie ma danych dla populacji ludzkiej. U ludzi w badaniach klinicznych wykazano, że tadalafil podawany raz dziennie w dawce 5 mg mężczyznom z różnym natężeniem ED był dobrze tolerowany i skuteczny (Porst i wsp., 2014). W 2007 r. tadalafil w dawce 2,5 i 5 mg został zatwierdzony przez EMA do codziennego stosowania w leczeniu ED. Zgodnie z EMA sposób podawania tadalafilu 2,5 i 5 mg raz dziennie może być korzystny i zależy od wyboru pacjenta i oceny lekarza. Zalecaną dawką jest 5 mg zażywane raz dziennie w podobnej porze dnia. Tadalafil 5 mg podawany codziennie stanowi alternatywę dla schematu na żądanie u pacjentów, którzy wolą spontaniczną niż

Tabela 5. Podsumowanie najważniejszych danych farmakokinetycznych dla czterech inhibitorów PDE5 obecnie dopuszczonych przez EMA w leczeniu zaburzeń erekcji*

Parametr	Sildenafil 100 mg	Tadalafil 20 mg	Wardenafil 20 mg	Awanafl 200 mg
C _{max}	560 µg/L	378 µg/L	18,7 µg/L	5,2 µg/L
T _{max}	0,8–1 godz.	2 godz.	0,9 godz.	0,5–0,75 godz.
T _½	2,6–3,7 godz.	17,5 godz.	3,9 godz.	6–17 godz.
AUC	1685 µg.h/L	8066 µg.h/L	56,8 µg.h/L	11,6 µg.h/L
Wiązanie z białkami	96%	94%	94%	99%
Biodostępność	41%	niedostępne	15%	8–10%

AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu; C_{max} – maksymalne stężenie leku, jakie jest osiągane we krwi po podaniu; EMA – Europejska Agencja Leków; PDE5 – fosodiesteraza typu 5; T_{max} – czas, który mija od podania leku do osiągnięcia we krwi maksymalnego stężenia substancji aktywnej; T_½ – biologiczny okres półtrwania leku, czas, w którym stężenie leku we krwi zmniejszy się do połowy wartości początkowej

*Na czczo, zalecana wyższa dawka. Dane zaczerpnięte z oświadczenia EMA dotyczącego właściwości produktu.

Tabela 6. Wspólne działania niepożądane czterech inhibitorów PDE5 obecnie dopuszczonych przez EMA w leczeniu zaburzeń erekcji*

Działanie niepożądane	Sildenafil	Tadalafil	Wardenafil	Awanafl 200 mg
Ból głowy	12,8%	14,5%	16%	9,3%
Zaczerwienienie twarzy	10,4%	4,1%	12%	3,7%
Niestrawność	4,6%	12,3%	4%	rzadko
Przekrwienie błony śluzowej nosa	1,1%	4,3%	10%	1,9%
Zawroty głowy	1,2%	2,3%	2%	0,6%
Zaburzenia widzenia	1,9%		<2%	brak
Ból pleców		6,5%		<2%
Bóle mięśni		5,7%		<2%

* Dane zaczerpnięte z oświadczenia EMA dotyczącego właściwości produktu; EMA – Europejska Agencja Leków; PED5 – fosodiesteraza typu 5

planowaną aktywność seksualną lub kiedy przewidują częstszą aktywność seksualną, co oznacza, że zażywanie leku oraz aktywność seksualna nie muszą odbywać się w tym samym czasie. Schemat codziennego przyjmowania powinien być okresowo poddawany weryfikacji (*Porst i wsp., 2014; Buvat i wsp., 2014*). Ciągłe stosowanie tadalafilu może być zalecane u pacjentów z ED i dodatkowymi chorobami np. LUTS.

3A.4.5.1.7. Bezpieczeństwo stosowania inhibitorów PDE5

3A.4.5.1.7.1. Bezpieczeństwo układu krążenia

Wyniki badań klinicznych czterech PDE5i i dane uzyskane po wprowadzeniu na rynek farmaceutyczny sildenafilu, tadalafilu i wardenafilu nie wykazały wzrostu częstości zawałów serca u pacjentów otrzymujących PDE5i w ramach podwójnie zaślepionych badań kontrolowanych placebo lub badań otwartych lub w porównaniu do częstości tych zaburzeń w populacji mężczyzn w tym samym wieku.

Żaden z PDE5i nie miał negatywnego wpływu na całkowity czas wysiłku (ang. *total exercise time*) i czas do niedokrwienia (ang. *time-to-ischemia*) podczas próby wysiłkowej u mężczyzn z chorobą wieńcową. Stosowanie tych substancji przewlekłe lub na żądanie jest dobrze tolerowane przy podobnym poziomie bezpieczeństwa. Wszystkie PDE5i są przeciwwskazane u: 1) pacjentów,

którzy mieli zawał serca, udar mózgu, arytmie serca zagrażającą życiu w ciągu ostatnich 6 miesięcy, 2) pacjentów z niedociśnieniem (<90/50 mm Hg) lub nadciśnieniem (>170/100 mm Hg), 3) pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową, objawami choroby wieńcowej podczas stosunku płciowego lub zastoinową niewydolnością serca, klasyfikowanymi przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *New York Heart Association*) jako klasa 2 lub wyższa.

3A.4.5.1.7.2. Stosowanie azotanów z inhibitorami PDE5 jest przeciwwskazane

Azotany organiczne (np. nitrogliceryna, monoazotan izosorbidu i diazotan izosorbidu) lub donory tlenu azotu (NO, ang. *nitric oxide*) i inne azotany stosowane w leczeniu choroby wieńcowej, jak również azotyn amylu lub azotan amylu wykorzystywane jako używki (ang. *poppers*) są bezwzględnie przeciwwskazane przy stosowaniu PDE5i. Efektem ich działania jest akumulacja cGMP i nieprzewidywalne spadki ciśnienia krwi oraz objawy niedociśnienia. Czas interakcji między organicznymi azotanami i PDE5i zależy od rodzaju PDE5i i azotanu. Jeśli PDE5i zostanie przyjęty przez pacjenta i wystąpią bóle w klatce piersiowej, podanie nitrogliceryny musi zostać wstrzymane na co najmniej 24 godz., jeśli używany jest sildenafil (i prawdopodobnie również wardenafil – okres

półtrwania 4 godz.), i przez co najmniej 48 godz., jeśli jest stosowany tadalafil (okres półtrwania 17,5 godz.), i nie mniej niż 12 godz., jeśli stosowany jest awanafil (okres półtrwania 6–17 godz.) (*Swearingen i wsp., 2013*).

3A.4.5.1.7.3. Leki hipotensyjne

Jednoczesne stosowanie PDE5i z lekami hipotensyjnymi (inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny, blokery kanałów wapniowych, β -blokery i leki moczopędne) może prowadzić do niewielkich spadków ciśnienia krwi, które są zazwyczaj niegroźne. Ogólnie, profil działań niepożądanych PDE5i nie pogarsza się pod wpływem stosowania leków hipotensyjnych, nawet wtedy gdy pacjent przyjmuje ich kilka.

3A.4.5.1.7.4. Interakcje z α -blokerami

Wszystkie PDE5i wykazują niewielkie interakcje z α -blokerami, które w pewnych warunkach mogą doprowadzić do hipotonii ortostatycznej.

- Ulotka sildenafilu obecnie informuje, że 50 lub 100 mg należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących α -bloker (zwłaszcza doksazosynę). Niedociśnienie tętnicze może wystąpić w ciągu 4 godz. w przypadku przyjmowania α -blokera. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 25 mg (*Giuliano i wsp., 2010*).
- Jednoczesne stosowanie wardenafilu należy rozpocząć tylko wtedy, gdy pacjent został ustabilizowany w trakcie terapii blokerami receptorów α . Równoczesne stosowanie wardenafilu i tamsulozyny nie prowadzi do znaczącego klinicznie niedociśnienia krwi (*Chung i Broc, 2011; Keating i Scott, 2003; Sanford, 2012*).
- Tadalafil nie jest zalecany u pacjentów przyjmujących doksazosynę, ale nie dotyczy to przyjmujących tamsulozynę (*Curran i Keating, 2003; Kloner i wsp., 2004*).
- Ulotka do awanafilu informuje obecnie, że pacjenci powinni być ustabilizowani na terapii α -blokerami, zanim podejmą próbę przyjmowania awanafilu. U takich pacjentów powinno się rozpocząć podawanie awanafilu od najmniejszej dawki 50 mg. Odwrotnie, u pacjentów już przyjmujących optymalną dawkę awanafilu terapia α -blokerami powinna się rozpocząć od najniższej dawki.

3A.4.5.1.7.5. Modyfikacja dawki

Leki (m.in. ketokonazol, ritonavir, atazanawir, klarytromycyna, idinawir, itrakonazol, nefazodon, nelfinawir, saquinawir i telitromycyna), które hamują szlak CYP3A4², będą hamować rozkład metaboliczny PDE5i i zwiększać ich poziom we krwi. Z tego powodu konieczne jest stosowanie niższych dawek PDE5i. Jednakże inne czynniki, takie jak ryfampicyna, fenobarbital, fenytoina i karbamazepina, mogą indukować CYP3A4 i przyspieszać rozkład PDE5i, a z tego powodu konieczne będą większe dawki PDE5i. Ciężka niewydolność nerek lub

wątroby mogą wymagać dostosowania dawki PDE5i, więc konieczna jest ostrożność w stosowaniu tych preparatów.

3A.4.5.1.8. Postępowanie w przypadku braku reakcji na inhibitory PDE5

Dwa główne powody, dla których pacjenci nie reagują na PDE5i, to niewłaściwe stosowanie albo brak jego skuteczności. Dane wskazują, że powinno się podjąć przynajmniej sześć prób stosowania konkretnego leku (*McCullough i wsp., 2002*). Postępowanie u osób niereagujących na leki zależy od określenia przyczyny tego stanu.

3A.4.5.1.8.1. Sprawdzenie, czy pacjent używa leku z legalnego źródła

Istnieje duży czarny rynek preparatów PDE5i. Ilość aktywnej substancji w tych lekach może być bardzo różna i ważne jest, aby sprawdzić, w jaki sposób i z jakiego źródła pacjent uzyskał lek.

3A.4.5.1.8.2. Sprawdzenie, czy lek został poprawnie przepisany i czy jest prawidłowo zażywany

Głównym powodem niewłaściwego stosowania leków przez pacjentów jest niewystarczająca informacja przekazana przez lekarza. Główne sytuacje, w których lek może być niewłaściwie stosowany, to: 1) brak odpowiedniej stymulacji seksualnej, 2) nieodpowiednia dawka, 3) nieodczekanie odpowiedniej ilości czasu od momentu zażycia leku do podjęcia próby współżycia seksualnego.

Brak odpowiedniej stymulacji seksualnej: działanie PDE5i jest zależne od uwalniania NO przez przywspółczulne zakończenia nerwowe w tkankach prącia ulegających erekcji. Podstawowym bodźcem do uwalniania NO jest stymulacja seksualna, a bez niej (i uwalniania NO) leki nie działają. Przy doustnym przyjmowaniu PDE5i potrzebna jest różna ilość czasu do osiągnięcia jego maksymalnego stężenia w surowicy (*Debruyne i wsp., 2011; Forgue i wsp., 2006; Moncada i wsp., 2004; Nichols i wsp., 2002; Rosen i wsp., 2004; Tsertsivadze i wsp., 2009; Wang i wsp., 2014*;). Mimo że aktywność farmakologiczną leku uzyskuje się, gdy jego poziom w osoczu jest znacznie poniżej maksymalnego stężenia, to po doustnym zażyciu leku istnieje okres czasu, podczas którego lek jest nieskuteczny. Chociaż u niektórych pacjentów wszystkie cztery leki zaczynają działać w ciągu 15–30 min po doustnym spożyciu (*Debruyne i wsp., 2011; Forgue i wsp., 2006; Rosen i wsp., 2004; Nichols i wsp., 2002; Tsertsivadze i wsp., 2009; Wang i wsp., 2014*;), to większość pacjentów wymaga więcej czasu (*Chung i Broc, 2011; Montorsi i wsp., 2004b; Padma-Nathan i wsp., 2003; Wang i wsp., 2014*). Wchłanianie sildenafilu może być opóźnione przez posiłek, a wchłanianie wardenafilu może być opóźnione po tłustym posiłku (*Rajagopalan i wsp., 2003*). Absorpcja tadalafilu jest w mniejszym stopniu zależna od spożycia pokarmów pod warunkiem, że upłynęła wystarczająca ilość czasu pomiędzy doustnym przyjęciem leku a próbą

2 przyp. red. izoenzym 3A4 cytochromu P450

odbycia stosunku płciowego (*Forge i wsp., 2006*). Kiedy awanafil jest przyjmowany z bardzo tłustym posiłkiem, wchłanianie jest obniżone przy średnim obniżeniu T_{max} o 1,25 godz. i średnie obniżenie C_{max} (maksymalne stężenie leku, jakie jest osiągane we krwi po podaniu, ang. *maximal concentration*) o 39% (200 mg). Nie wpływa to na powiększenie ekspozycji³ (AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu, ang. *area under the curve*). Małe zmiany C_{max} przy stosowaniu awanafilu uważane są za nieznaczające klinicznie (*Kyle i wsp., 2013; Wang i wsp., 2012, 2014*).

Możliwe jest, że pacjent zbyt długo czeka po zażyciu leku do momentu rozpoczęcia współżycia seksualnego. Okres półtrwania sildenafilu i wardenafilu wynosi ok. 4 godz., co sugeruje, że prawidłowa skuteczność leku występuje 6–8 godzin po zażyciu, chociaż reakcje po tym czasie mogą być dobre. Okres półtrwania awanafilu wynosi 6–17 godz. Tadalafil ma dłuższy okres półtrwania, który wynosi ok. 17,5 godzin, więc prawidłowa skuteczność jest dłuższa, do ok. 36 godz. Dane z badań niekontrolowanych wskazują, że edukacja może uchronić pacjenta z pozornym brakiem reakcji na PDE5i przed rezygnacją z przyjmowania tego preparatu. Po przyjmowaniu właściwej dawki leku w odpowiednim czasie i po stymulacji seksualnej erekcja może być skutecznie przywrócona po ponownym zastosowaniu PDE5i (*Gruenwald i wsp., 2006; Hatzichristou i wsp., 2005; Hatzimouratidis i wsp., 2006*).

3A.4.5.1.8.3. *Możliwe modyfikacje leczenia u pacjentów prawidłowo przyjmujących inhibitory PDE5*

Istnieją kontrowersyjne i niejednoznaczne dowody sugerujące, że u pacjentów z niedoborem testosteronu jego suplementacja może poprawić odpowiedź na PDE5i (*Greco i wsp., 2006; Isidori i wsp., 2014; Spitzer i wsp., 2012, 2013*). Modyfikacja czynników ryzyka może być także pomocna, jak o tym wspomniano w rozdziale 3A.4.2. Kilka badań wskazuje, że niektórzy pacjenci mogą odpowiadać lepiej na jedne PDE5i niż na inne (*Eardley i wsp., 2007*). Mimo że te różnice w działaniu mogą być wyjaśnione przez różnice w farmakokinetyce leków, to wskazują one na możliwość, że pomimo identycznego sposobu działania przestawienie na inny PDE5i może przynieść rezultat. Ponadto sugeruje się, żeby połączyć codziennie stosowany tadalafil z krótko działającym PDE5i (takim jak sildenafil), bez żadnego znaczącego wzrostu działań ubocznych (*Cui i wsp., 2015*). Jeśli leczenie farmakologiczne nie powiedzie się, pacjenci powinni zostać skierowani na alternatywną terapię, np. dojamiste iniekcje substancji wazoaktywnych lub urządzenia próżniowe.

3A.4.5.2. *Urządzenia próżniowe*

Urządzenia próżniowe poprawiające erekcję (VED, ang. *vacuum erection device*) wraz z pierścieniem umieszczonym

u podstawy prącia zapewniają bierne ukrwienie ciał jamistych. Według opublikowanych danych, zadowolenie ze współżycia seksualnego przy tak wywołanej erekcji wynosi aż 90%, niezależnie od przyczyn ED, a rozpiętość waha się od 27% do 94% (*Levine i Dimitriou, 2001; Yuan i wsp., 2010*). Mężczyźni, którzy rezygnują z stosowania VED, podejmują taką decyzję w ciągu 3 miesięcy. Długotrwałe stosowanie VED kształtuje się na poziomie 50–64% po 2 latach (*Cookson i Nadig, 1993*). Najczęstsze działania niepożądane to ból, niezdolność do wytrysku, wybroczyny, zasinienie i drętwienie prącia, które występują u <30% pacjentów (*Yuan i wsp., 2010*). Poważnych działań niepożądanych (martwica skóry) można uniknąć, jeśli pacjenci usuną pierścień w ciągu 30 min. Urządzenia próżniowe poprawiające erekcję są przeciwskazane u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub w trakcie leczenia przeciwzakrzepowego. Mogą być leczeniem z wyboru dla dobrze poinformowanych starszych pacjentów z małą częstotliwością współżycia seksualnego i przy chorobach współistniejących, które wymagają nieinwazyjnego i niefarmakologicznego postępowania w ED (*Levine i Dimitriou, 2001; Yuan i wsp., 2010*).

3A.4.5.3. *Terapia falą uderzeniową*

Ostatnio zaproponowano stosowanie pozaustrojowej terapii falą uderzeniową o małej intensywności (LI-SWT, ang. *low-intensity extracorporeal shock wave therapy*) jako nowy sposób leczenia ED (*Vardi i wsp., 2010*). W pierwszym randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu wykazano, że LI-SWT miała pozytywny, krótkotrwały wpływ kliniczny i fizjologiczny na funkcję erekcyjną u mężczyzn, którzy reagują na doustne podanie PDE5i (*Vardi i wsp., 2012*). Co więcej, istnieją wstępne dane pokazujące poprawę hemodynamiki prącia i funkcji śródbłonna, jak również wskazują na poprawę wyników punktacji IIEF w domenie EF u pacjentów z ciężkim ED, słabo reagujących na PDE5i (*Gruenwald i wsp., 2012, 2013*). Obecne dane są ciągle ograniczone i nie można jednoznacznie sformułować rekomendacji.

3A.4.6. *Terapia drugiej linii*

Pacjentom niereagującym na leki doustne można zaofiarować wstrzyknięcia do ciał jamistych. Wskaźnik skuteczności jest wysoki (85%) (*Coombs i wsp., 2012; Shabsigh i wsp., 2000*). Podawanie leków rozszerzających naczynia krwionośne do ciał jamistych było pierwszym leczeniem ED zastosowanym ponad 20 lat temu (*Eardley i wsp., 2010; Porst i wsp., 2013*).

3A.4.6.1. *Wstrzyknięcia do ciał jamistych*

3A.4.6.1.1. *Alprostadil*

Alprostadil (CaverjectTM, EDEX/ViridalTM) był pierwszym i jedynym lekiem podawanym do ciał jamistych zatwierdzonym do leczenia ED (*Eardley i wsp., 2010; Porst i wsp., 2013*). Alprostadil wstrzykiwany do ciał jamistych jest najbardziej skuteczny w monoterapii, w dawce 5–40 µg

³ przyp. red. należy rozumieć, że tłusty posiłek nie wpływa na stężenie awanafilu we krwi w zależności od czasu

(dawka 40 µg nie jest zarejestrowana w każdym kraju europejskim). Erekcja pojawia się po 5–15 min, a długość jej trwania zależy od podanej dawki. Niezbędne jest szkolenie pacjenta (podczas jednej lub dwóch wizyt) w celu nauczania go prawidłowej techniki wstrzyknięcia. W przypadku ograniczonej sprawności manualnej pacjenta, techniki tej może się nauczyć partnerka. Zastosowanie specjalnego automatycznego penisa pozwala nie tylko na uproszczenie techniki, ale też na uniknięcie widoku igły i tym samym może rozwiązać problem lęku przed ukłuciem prącia. Skuteczność wstrzyknięć alprostadilu do ciał jamistych określono na >70% w ogólnej populacji mężczyzn z ED, a u pacjentów w podgrupach z różnymi schorzeniami (np. z cukrzycą lub chorobami układu krążenia) aktywnych seksualnie po 94% wstrzyknięć, stopień satysfakcji wynosił 87–93,5% u pacjentów i 86–90,3% u ich partnerek (*Eardley i wsp., 2010; Porst i wsp., 2013*). Powikłania przy przyjmowaniu alprostadilu do ciał jamistych to ból prącia (50% pacjentów zgłaszało ból, ale ból zgłaszany był tylko po 11% ogólnej liczby wstrzyknięć), przedłużone erekcje (5%), priapizm (1%) i zwłóknienie (2%) (*Eardley i wsp., 2010; Lakin i wsp., 1990; Porst i wsp., 2013*;). Ból ustępuje samoistnie po dłuższym okresie stosowania. Można go złagodzić przez dodanie wodorowęglanu sodu lub znieczulenie miejscowe (*Eardley i wsp., 2010; Moriel i Rajfer, 1993; Porst i wsp., 2013*). Zwłóknienie ciał jamistych (z powodu małego krwiaka) zazwyczaj zanika w ciągu kilku miesięcy po okresowym zaprzestaniu wstrzykiwań. Jednak zwłóknienie osłonki ciał jamistych sugeruje wczesny początek choroby Peyroniego i może wskazywać na konieczność zaprzestania wstrzyknięć dojamistych na czas nieokreślony. Ogólnoustrojowe działania niepożądane są rzadkie. Najczęściej jest to łagodne niedociśnienie tętnicze, szczególnie podczas przyjmowania wyższych dawek. Przeciwwskazania obejmują mężczyzn z nadwrażliwością na alprostadil, zagrożonych priapizmem i mężczyzn z zaburzeniami krzepnięcia krwi.

Pomimo tych korzystnych danych rezygnacja z farmakoterapii dojamistej wynosi 41–68% (*Eardley i wsp., 2010; Gupta i wsp., 1997; Porst i wsp., 2013; Sundaram i wsp., 1997*), przy czym większość rezygnacji występowała w ciągu pierwszych 2–3 miesięcy. W badaniu porównawczym monoterapia alprostadilem miała najniższy wskaźnik przerwania terapii (27,5%) w porównaniu do różnych kombinacji leków (37,6%), przy wskaźniku migracji pacjentów wynoszącym 10% rocznie po pierwszych kilku miesiącach leczenia. Powodami przerwania leczenia były m.in. pragnienie stałego rodzaju terapii (29%), brak odpowiedniej partnerki (26%), zła reakcja (23%) – szczególnie wśród pacjentów wcześniej porzucających terapię, lęk przed igłami (23%), lęk przed powikłaniami (22%) oraz brak spontaniczności (21%). Ważne doradzanie pacjentom w fazie szkoleniowej, jak również wnikliwa kontrola, są ważne z punktu widzenia rezygnacji pacjentów z terapii wstrzyknięć do ciał jamistych (*Vardi i wsp., 2000*).

3A.4.6.1.2. Leczenie skojarzone

Leczenie skojarzone umożliwia pacjentowi wykorzystanie różnych sposobów działania przyjmowanych leków, jak również złagodzenie skutków ubocznych przy zastosowaniu niższych dawek każdego leku.

- Papaweryna (20–80 mg) była pierwszym doustnym lekiem stosowanym we wstrzyknięciach dojamistych. Jest to obecnie najczęściej stosowany lek w terapii skojarzonej ze względu na wysoką częstość występowania działań ubocznych w monoterapii. Obecnie nie jest licencjonowany.
- Fentolamina jest stosowana w terapii skojarzonej w celu zwiększenia skuteczności. W monoterapii prowadzi do słabej odpowiedzi erekcyjnej.
- Nieliczne dane literaturowe popierają stosowanie innych substancji, takich jak naczynioaktywny peptyd jelitowy (VIP, ang. *vasoactive intestinal peptide*), donory NO (linsidomina), forskolina, leki otwierające kanały potasowe, moksylit lub białko związane z genem kalcytoniny (CGRP, ang. *calcitonin gene-related peptide*), zazwyczaj w połączeniu z podstawowymi lekami (*Buvat i wsp., 1998; Mulhall i wsp., 1997*). Większość kombinacji nie jest standaryzowana i niektóre leki mają ograniczoną dostępność w niektórych krajach.
- Papaweryna (7,5–45 mg) z fentolaminą (0,25–1,5 mg) oraz papaweryna (8–16 mg) z fentolaminą (0,2–0,4 mg) i alprostadilem (10–20 µg) są stosowane powszechnie i z dużą skutecznością, mimo że nigdy nie uzyskały licencji do stosowania w ED (*Bechara i wsp., 1997; McMahon, 1999*). Schemat zastosowania kombinacji trzech substancji papaweryny, fentolaminy i alprostadilu ma najwyższe wskaźniki skuteczności, sięgające 92%. Takie leczenie ma podobne skutki uboczne jak monoterapia alprostadilem, ale mniejszą częstość występowania bólu prącia z powodu niższych dawek alprostadilu. Jednakże zwłóknienie występuje częściej (5–10%), gdy stosowana jest papaweryna (w zależności od całkowitej dawki).
- VIP (25 µg) + mezylan fentolaminy (1–2 mg) (InvicorpTM, obecnie zarejestrowany w Skandynawii), jest kombinacją dwóch aktywnych substancji z uzupełniającym się sposobem działania. Badania kliniczne wykazały, że taka kombinacja jest skuteczna u ≥80% mężczyzn z ED, włączając tych, którzy nie odpowiadają na inne terapie, i inaczej niż dotychczasowe leczenie iniekcjami, bardzo rzadko wiążą się z bólem prącia i nieistotnym ryzykiem priapizmu (*Dinsmore i Wyllie, 2008*).

Pomimo wysokich wskaźników skuteczności, 5–10% pacjentów nie reaguje na kombinację substancji we wstrzyknięciach do ciał jamistych. Połączenie sildenafilu i potrójnej terapii skojarzonej może pomóc aż 31% pacjentów, którzy nie reagują na samą potrójną terapię skojarzoną (*McMahon i wsp., 1999*). Jednak terapia skojarzona wiąże się z występowaniem u 33% pacjentów działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy

występujące u 20% pacjentów. Strategia ta może być rozpatrywana u starannie wybranych pacjentów przed przejściem do następnego etapu leczenia, jakim jest proteza prącia (LE-4).

3A.4.6.1.3. Alprostadil podawany do cewki moczowej

Specyficzna postać alprostadilu (125–1000 µg) w peletkach (MUSETM) została zatwierdzona do stosowania w ED (*Nichols i wsp., 2002*). Oddziaływanie naczyniowe pomiędzy cewką moczową i ciałami jamistymi umożliwia przenoszenie leku pomiędzy tymi strukturami (*Padma-Nathan i wsp., 1997*). Erekcję wystarczającą do odbycia stosunku uzyskuje się u 30–65,9% pacjentów. W praktyce klinicznej tylko wyższe dawki (500 i 1000 µg) były stosowane przy niskim odsetku odpowiedzi (*Costa i Potempa, 2012; Mulhall i wsp., 2001; Padma-Nathan i wsp., 1997*). Zastosowanie pierścienia u nasady prącia (ACTISTM) może poprawić skuteczność metody (*Costa i Potempa, 2012; Mulhall i wsp., 2001*). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi jest miejscowy ból (29–41%) i zawroty głowy z ewentualnym niedociśnieniem (1,9–14%). Zwłóknienie prącia i priapizm występują bardzo rzadko (<1%). Krwawienie z cewki moczowej (5%) i infekcje dróg moczowych (0,2%) są działaniami niepożądanymi związanymi ze sposobem podawania. Skuteczność jest znacznie niższa niż przy farmakoterapii dojamistej (*Shabsigh i wsp., 2000*). Terapia w postaci leku podawanego do cewki moczowej jest leczeniem drugiego rzutu i stanowi alternatywę dla iniekcji dojamistych u pacjentów, którzy preferują mniej inwazyjne, choć mniej skuteczne leczenie. Miejscowa aplikacja jest kolejną drogą podawania alprostadilu. Obecnie jest to postać kremu, który zawiera środek ułatwiający przenikanie substancji, aby umożliwić absorpcję alprostadilu (200 i 300 µg) z cewki moczowej (*Yeager i Beihn, 2005*). Dane kliniczne są ograniczone. Znaczącą poprawę w porównaniu z placebo zanotowano w testach IIEF, SEP2 i SEP3 w dużej grupie pacjentów z łagodnym do ciężkiego ED (*Padma-Nathan i Yeager, 2006*). Działania niepożądane to zaczerwienienie, pieczenie i ból prącia. Układowe działania uboczne występują bardzo rzadko. Alprostadil do podawania miejscowego jest zarejestrowany i dostępny w niektórych krajach europejskich.

3A.4.7. Terapia trzeciej linii (protezy prącia)

Chirurgiczne wszczepienie protezy prącia można rozważyć u pacjentów, którzy nie reagują na leczenie farmakologiczne, lub którzy wolą trwałe rozwiązanie ich problemu. Dwa obecnie dostępne rodzaje implantów prącia to protezy hydrauliczne (2- i 3-częściowe) i protezy półsztywne (*Hellstrom i wsp., 2010; Martinez-Salamanca i wsp., 2011; Montague, 2011; Salonia i wsp., 2012b*). Większość pacjentów woli urządzenia hydrauliczne trzyczęściowe ze względu na uzyskanie bardziej „naturalnej” erekcji. Trzyczęściowe protezy hydrauliczne zapewniają najlepszą sztywność i najlepsze zwiótczenie prącia, ponieważ wypełniają każdą część ciał jamistych.

Jednak dwuczęściowe protezy hydrauliczne mogą być dobrym rozwiązaniem dla pacjentów, u których występuje duże ryzyko powikłań związane z umieszczeniem zbiornika z płynem. Protezy półsztywne sprawiają, że prącie jest odpowiednio twarde i może być własnoręcznie ustawione w stan erekcji lub stan zwiótczenia (*Hellstrom i wsp., 2010; Martinez-Salamanca i wsp., 2011; Montague, 2011; Salonia i wsp., 2012b*).

Istnieją dwa dostępy chirurgiczne do wszczepiania protezy prącia: przez kąt prąciowo-mosznowy oraz przez okolicę łonową (*Martinez-Salamanca i wsp., 2011; Montague, 2011; Montague i wsp., 2001; Mulcahy i wsp., 2004*). Podejście pierwsze zapewnia doskonały dostęp, umożliwia wgląd w proksymalne odnogi ciał jamistych, pozwala uniknąć uszkodzenia nerwu grzbietowego i umożliwia bezpośredni wgląd w miejsce wszczepiania pompy. Jednakże przy tym dostępie zbiornik jest umieszczany na ślepo do przestrzeni załonowej, co może stanowić problem u pacjentów po rozległych operacjach narządów miednicy (głównie radykalnej cystektomii). Drugi dostęp ma tę zaletę, że zbiornik umieszcza się pod kontrolą wzroku, ale samo wszczepienie pompy może być trudniejsze i pacjenci są narażeni na nieznacznie zwiększone ryzyko uszkodzenia nerwu grzbietowego prącia. Powtórna operacja jest związana z gorszym efektem i może być trudniejsza. Niezależnie od wskazań, implantacja protezy daje największy współczynnik satysfakcji (92–100% u pacjentów i 95% u partnerek) spośród różnych metod leczenia ED (*Bettocchi i wsp., 2010; Chung i wsp., 2013; Falcone i wsp., 2013; Hellstrom i wsp., 2010; Henry i wsp., 2012a; Kim i wsp., 2010; Lux i wsp., 2007; Martinez-Salamanca i wsp., 2011; Natali i wsp., 2008; Salonia i wsp., 2012a*). U pacjentów z korzystnym rokowaniem onkologicznym po radykalnej prostatektomii z powodu raka prostaty skojarzone leczenie chirurgiczne w przypadku ED z wszczepieniem protezy prącia jest skuteczne i trwałe oraz ma ustaloną pozycję w leczeniu tego schorzenia (*Hellstrom i wsp., 2010; Lee i wsp., 2011a, 2013; Salonia i wsp., 2012a; Segal i wsp., 2013*).

3A.4.7.1. Powikłania

Dwa główne powikłania mogące występować po wszczepieniu protezy prącia to niewydolność mechaniczna oraz infekcje. Modyfikacje techniczne najczęściej używanych trzyczęściowych protez (AMS 700CX/CXRTTM i Coloplast Alpha ITM) zmniejszyły awaryjność mechaniczną <5% po 5 latach obserwacji (*Carson i wsp., 2000; Hellstrom i wsp., 2010; Wilson i wsp., 1999*). Dobra technika chirurgiczna z właściwą profilaktyką antybiotykową przeciwko bakteriom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym zmniejsza ilość infekcji o 2–3% u pacjentów niskiego ryzyka z pierwotną implantacją. Częstość zakażeń można dodatkowo zmniejszyć do 1–2% przez wszczepienie protezy zaimpregnowanej antybiotykiem (AMS InhibizoneTM) lub z pokryciem hydrofilnym (Coloplast TitanTM) (*Carson i wsp., 2011; Darouiche i wsp., 2013; Hellstrom i wsp., 2010; Serefoglu i wsp., 2012; Zargaroff i wsp., 2014*).

Do grupy zwiększonego ryzyka należą pacjenci poddający się reoperacji, z obniżoną odpornością organizmu (immunosupresja, cukrzyca, uszkodzenie rdzenia kręgowego) lub ze zwłóknieniem ciał jamistych prącia (*Hatzimouratidis i wsp., 2012b; Hellstrom i wsp., 2010; Henry i wsp., 2012b; Levine i Burnett, 2013; Martinez-Salamanca i wsp., 2011; Trost i wsp., 2013*). Infekcja wymaga usunięcia protezy i podawania antybiotyku. Alternatywne postępowanie to usunięcie zainfekowanej protezy z natychmiastową wymianą na nową, co zostało opisane w badaniu z protokołem *washout* ze skutecznością >80% przypadków (*Henry i wsp., 2012b; Mulcahy, 2000; Trost i wsp., 2013*). Większość reoperacji jest wtórna do uszkodzeń mechanicznych powiązanych z nadżerką lub infekcją. 93% przypadków jest z powodzeniem korygowanych i zapewnia sprawną czynnościowo protezę.

3A.4.7.2. Wnioski dotyczące terapii trzecioliniowej

Implanty prącia są atrakcyjnym rozwiązaniem dla pacjentów, którzy nie reagują na leczenie zachowawcze. Istnieją wystarczające dowody na to, aby polecić to rozwiązanie pacjentom niereagującym na terapię mniej inwazyjne, ze względu na jego wysoką skuteczność, bezpieczeństwo i poziom zadowolenia.

3A.4.8. Rekomendacje dotyczące leczenia zaburzeń erekcji

REKOMENDACJE	LE	GR
Zmiana stylu życia i modyfikacja czynników ryzyka musi poprzedzać lub towarzyszyć leczeniu zaburzeń erekcji	1a	A
Leczenie poprawiające erekcję musi być stosowane w możliwie najkrótszym czasie po radykalnej prostatektomii	1b	A
Kiedy znana jest wyleczalna przyczyna zaburzenia erekcji, należy ją leczyć jako pierwszą	1b	B
Stosowanie PDE5i stanowi leczenie pierwszego rzutu	1a	A
Błędne zalecenia i słaba edukacja pacjentów to główne przyczyny braku reakcji na PDE5i	3	B
Urządzenia próżniowe mogą być stosowane u pacjentów w stabilnych związkach partnerskich	4	C
Wstrzyknięcia do ciał jamistych substancji wazoaktywnych stanowią leczenie drugiego rzutu	1b	B
Wszczepienie protezy prącia jest leczeniem trzeciego rzutu	4	C

PDE5i – inhibitory fosfodiesterazy typu 5

3A.5. Badania kontrolne

Badania kontrolne są ważne ze względu na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia. Zasadnicze znaczenie ma również zadowolenie pacjenta. Lekarze muszą być świadomi tego, że nie ma jednakowego sposobu leczenia dla wszystkich pacjentów i dla wszystkich sytuacji, które opisano szczegółowo w poprzednich rozdziałach.

3B. PRZEDWCZESNY WYTRYSK

3B.1. Wprowadzenie

Pomimo iż PE jest częstym zaburzeniem seksualnym, pozostaje problemem słabo rozumianym. Pacjenci niechętnie omawiają swoje dolegliwości, a wielu lekarzy nie wie o skutecznych metodach leczenia. W rezultacie pacjenci mogą zostać niewłaściwie zdiagnozowani lub leczeni (*Rosenberg i Sadovsky, 2007*).

3B.1.1. Epidemiologia

Największym problemem związanym z określeniem częstości występowania PE jest brak precyzyjnych (walidowanych) definicji tego zaburzenia (*Waldinger, 2002*). Największą częstość występowania 31% (u mężczyzn w wieku 18–59 lat) wykryto w sondażu dotyczącym zdrowia i życia społecznego (NHSLs, ang. *National Health and Social Life Survey*) w USA (*Laumann i wsp., 1999a*). Częstość występowania różniła się w zależności od wieku pacjentów i wynosiła odpowiednio: 30% w przedziale 18–29 lat, 32% w przedziale 30–39 lat, 28% w przedziale 40–49 lat oraz 55% w przedziale 50–59 lat. Wydaje się jednak mało prawdopodobne to, że częstość PE kształtuje się na poziomie 20–30%, biorąc pod uwagę fakt, jak niewielu mężczyzn zgłasza się z tym problemem celem leczenia. Tak wysoki wskaźnik może być rezultatem dychotomicznej skali (tak/nie) w pojedynczym pytaniu „czy wytrysk wystąpił zbyt wcześnie?” zamieszczonym w kwestionariuszu. W badaniach europejskich częstości występowania były znacznie niższe (*Porst i wsp., 2007*). *Waldinger i wsp. (2008)* proponują cztery podtypy PE: wrodzony PE o częstości występowania 2,3%, nabyty PE – 3,9%, zmienny osobniczo PE – 8,5%, zaburzenie seksualne imitujące PE – 5,1% (*Serefoglu i wsp., 2011*). Częstość występowania wrodzonego i nabytego PE na poziomie 5% w populacji ogólnej dobrze koreluje z danymi epidemiologicznymi wskazującymi, że ok. 5% populacji wykazuje wewnątrzpochwowy czas opóźnienia ejakulacji (IELT, ang. *intravaginal ejaculation latency time*) na poziomie poniżej 2 min (*Althofi i wsp., 2014*).

3B.1.2. Patofizjologia i czynniki ryzyka

Etiologia PE nie jest znana. Istnieje niewiele badań sugerujących hipotezy biologiczne i psychologiczne opisujące lęki, nadwrażliwość prącia oraz dysfunkcję receptora 5-hidroksytryptaminy (5-HT, ang. *5-hydroxytryptamine*) (*McMahon i wsp., 2004*). Patofizjologia PE jest również słabo poznana. Procesy fizjologiczne prowadzące do wydalenia nasienia poprzez ujście zewnętrzne cewki moczowej nie są zaburzone u pacjentów z PE. Znaczna liczba pacjentów cierpiących na ED doświadcza również PE (*Laumann i wsp., 2005*). Silne lęki podczas współżycia związane z ED mogą nasilać PE i istnieje ryzyko rozpoznania PE zamiast ED. Według NHLS wiek nie wpływa na częstość występowania PE (*Laumann i wsp., 1999a; Porst i wsp., 2007*), w odróżnieniu od ED, które występują tym częściej, im starszy jest mężczyzna. Stan cywilny oraz wysokość przychodów nie wpływają na PE (*Laumann*

i wsp., 1999a). Częstość występowania PE jest większa u Afroamerykanów, Hiszpanów oraz muzułmanów (Carson i Gunn, 2006; Richardson i Goldmeier, 2005) oraz u mężczyzn z niższym stopniem wykształcenia (Laumann i wsp., 1999a, 2005). Inne czynniki ryzyka to predyspozycje genetyczne (Waldinger i wsp., 1998b), zły stan ogólny i otyłość (Laumann i wsp., 1999a), zapalenie gruczołu krokowego (Screponi i wsp., 2001; Shamloul i el-Nashaar, 2006), nieprawidłowa funkcja tarczycy (Cordeiro i wsp., 2012), problemy emocjonalne i stres (Dunn i wsp., 1999; Laumann i wsp., 1999a) oraz traumatyczne doświadczenia seksualne (Laumann i wsp., 1999a, 2005). W jedynym opublikowanym badaniu na temat zapobiegania i modyfikacji czynników ryzyka PE (el-Nashaar i Shamloul, 2007) skuteczna eliminacja przyczyny u chorych z przewlekłym zapaleniem gruczołu krokowego i PE spowodowała znaczną poprawę IELT oraz kontroli nad ejakulacją w porównaniu do nieleczonych chorych (Palmieri i wsp., 2012).

3B.1.3. Wpływ przedwczesnego wytrysku na jakość życia

Mężczyźni z PE częściej zgłaszają niezadowolenie ze związków seksualnych, ze współżycia, trudności w rozluźnieniu się podczas stosunków płciowych oraz rzadsze współżycie (Rowland i wsp., 2004, 2007). Jednak negatywny wpływ PE rozciąga się poza ramy dysfunkcji seksualnych. Przedwczesny wytrysk ma negatywny wpływ na pewność siebie i związek z partnerką, może powodować lęki, zawstydzenie oraz depresję (Rowland i wsp., 2004; Symonds i wsp., 2003). Libido oraz zainteresowanie seksem nie są zaburzone przy PE (Riley i Segraves, 2006), jednak satysfakcja partnerki ze stosunków płciowych maleje wraz z nasilającymi się objawami u pacjenta (Byers i Grenier, 2003). Pomimo potencjalnie poważnych konsekwencji psychologicznych oraz obniżonej jakości życia niewielu mężczyzn szuka porady. W Globalnym Badaniu Postaw i Zachowań Seksualnych (GSSAB, ang. *Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors*) 78% mężczyzn zgłaszających zaburzenia seksualne nie szukało porady w tej sprawie (Laumann i wsp., 2005), więcej mężczyzn zgłaszało się z powodu ED niż z powodu PE (Laumann i wsp., 2005). W ankiecie dotyczącej częstości występowania PE i postaw wobec zaburzenia (PEPA, ang. *premature ejaculation prevalence and attitudes*) jedynie 9% mężczyzn deklarujących PE zgłosiło się po poradę (Porst i wsp., 2007). Główne powody nieomawiania tych dolegliwości to zawstydzenie oraz przekonanie, że nie istnieje skuteczne leczenie. Lekarze czują się niepewnie, omawiając te dolegliwości, z powodu zawstydzenia oraz niedoboru wiedzy i doświadczenia w leczeniu tej przypadłości (Solursh i wsp., 2003; Sotomayor, 2005). Lekarze powinni zachęcać pacjentów do poruszania tematu PE.

3B.2. Klasyfikacja

Istnieją dwie oficjalne definicje PE, ale żadna z nich nie została powszechnie uznana.

- W „Diagnostycznym i Statystycznym Wykazie Chorób Umysłowych IV – wydanie uaktualnione” (DSM-IV-TR, ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV – Text Revision*) PE jest definiowany jako: „Utrzymująca się lub nawracająca sytuacja, gdy ejakulacja poprzedzona jest minimalną stymulacją seksualną przed, w trakcie lub krótko po wprowadzeniu członka do pochwy, wcześniej niż życzy tego sobie mężczyzna. Lekarz powinien wziąć pod uwagę czynniki, które wpływają na długość fazy podniecenia, takie jak: wiek, nowa partnerka lub okoliczności oraz ostatnia częstotliwość stosunków seksualnych” (DSM IV, 2000). Definicja PE została uaktualniona w wydaniu V (DSM V, 2013).
- Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja 10 (ICD-10, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*) definiuje PE następująco: „Brak możliwości opóźnienia ejakulacji w celu osiągnięcia satysfakcji seksualnej, co manifestuje się poprzez pojawienie się wytrysku przed lub tuż po rozpoczęciu współżycia (przed lub w ciągu 15 s) lub wytrysk pojawia się przy braku pełnej erekcji i uniemożliwia współżycie. Problem nie jest wynikiem wydłużonego okresu braku aktywności seksualnej” (WHO, 1994).

Drugi międzynarodowy konsensus dotyczący zaburzeń seksualnych i erekcji (ang. *Second International Consultation on Sexual and Erectile Dysfunction*) definiuje PE jako: „Wytrysk przy minimalnej stymulacji, wcześniej niż pożądany, przed lub wkrótce po penetracji pochwy, który wywołuje stres i nad którym jest niewielka kontrola lub brak kontroli mężczyzny” (McMahon i wsp., 2004).

Międzynarodowe Towarzystwo Medycyny Seksualnej (ISSM, ang. *International Society of Sexual Medicine*) stworzyło nową definicję opartą na faktach (Serefoglu i wsp., 2014):

1. Wytrysk, który zawsze lub prawie zawsze występuje przed lub w ciągu jednej minuty od penetracji pochwy (PE wrodzony) lub istotnie klinicznie i uciążliwe skrócenie czasu opóźnienia wytrysku do 3 min lub mniej (nabyty PE).
2. Brak możliwości opóźnienia ejakulacji podczas wszystkich lub prawie wszystkich stosunków pochwowych.
3. Negatywne konsekwencje osobiste, takie jak stres, frustracja i unikanie kontaktów seksualnych.

Cztery powyższe definicje biorą pod uwagę czas pojawienia się wytrysku, brak kontroli i negatywne konsekwencje osobiste z powodu PE. Jednak głównym punktem spornym jest ilościowy pomiar czasu do wystąpienia ejakulacji, który najczęściej jest opisywany poprzez IELT (DSM V, 2013).

Ostatnio zaproponowano dwa nowe rodzaje PE (Waldinger i Schweitzer, 2006):

- „Zmienny PE” – charakteryzujący się nieregularnym i zmiennym występowaniem wczesnej ejakulacji, który jest odmianą prawidłowych reakcji seksualnych.

- „Subiektywny PE” jako subiektywna ocena notorycznego lub nieregularnego występowania wczesnej ejakulacji podczas stosunku płciowego, podczas gdy IELT pozostaje w granicach normy lub może nawet być dłuższy. Nie należy tego stanu rozpoznawać jako patologicznego z medycznego punktu widzenia.

Dodanie nowych rodzajów PE może pomóc w diagnostyce i leczeniu pacjentów, ale dokładna rola, jaką odgrywają, wymaga dalszych badań (Waldinger, 2007b).

3B.3. Testy diagnostyczne

Aby rozpoznać PE, należy przeprowadzić badanie podmiotowe oraz przedmiotowe pacjenta (Shabsigh, 2006; Sharlip, 2005). Wywiad lekarski powinien umożliwić różnicowanie PE wrodzonego, nabytego oraz zależnego od sytuacji (okoliczności, partnerka) oraz występującego stale. Należy zwracać szczególną uwagę na czas wystąpienia ejakulacji, stopień podniecenia seksualnego, wpływ problemu na aktywność seksualną i jakość życia, stosowane oraz nadużywane leki. Należy zróżnicować PE z ED. Wielu pacjentów z ED rozwija wtórnie PE na skutek lęków związanych z trudnością w uzyskaniu i utrzymaniu erekcji (Rowland i Slob, 1997). Część pacjentów nie zdaje sobie sprawy, że po ejakulacji następuje fizjologiczne ustępowanie erekcji. Chorzy ci mogą uskarżać się na ED, kiedy ich pierwotnym problemem jest PE (Althof, 2006). Istnieje kilka nakładających się częściowo definicji PE o czterech wspólnych składowych (tabela 7), tworzących w rezultacie definicję wielopłaszczyznową (Althof i Symonds, 2007).

Tabela 7. Wspólne składowe definicji PE

– czas do osiągnięcia ejakulacji oceniany przez wewnątrzpochwowy czas opóźnienia ejakulacji (IELT)
– odczucie kontroli nad ejakulacją
– niezadowolenie
– trudności interpersonalne wynikające z dysfunkcji ejakulacji

3B.3.1. Wewnątrzpochwowy czas opóźnienia ejakulacji

Oznaczenie samego IELT nie jest wystarczające, aby zdefiniować PE, gdyż podobne wartości obserwuje się zarówno u mężczyzn z PE, jak i u zdrowych (Giuliano i wsp., 2008; Patrick i wsp., 2005). Wewnątrzpochwowy czas opóźnienia ejakulacji wpływa znacząco na poziom odczuwanej kontroli nad ejakulacją, lecz nie wpływa bezpośrednio na niezadowolenie z relacji partnerskich wywołane wczesną ejakulacją lub na satysfakcję ze współżycia seksualnego (Patrick i wsp., 2007). Ponadto odczuwana kontrola nad ejakulacją ma bezpośredni znamieny wpływ zarówno na niezadowolenie z relacji partnerskich wywołane tym zaburzeniem, jak i na satysfakcję ze współżycia seksualnego (oba czynniki bezpośrednio wpływają na problemy w relacjach interpersonalnych związane z ejakulacją). W praktyce ambulatoryjnej samodzielne określenie przez

pacjenta IELT jest wystarczające (Althof i wsp., 2010). Oceniany samodzielnie oraz przy użyciu stopera IELT pozwala uzyskać porównywalne wyniki oraz rozpoznać PE z 80% czułością i 80% swoistością (Rosen i wsp., 2007b). Poprzez połączenie IELT z jednoczynnikowym raportem pacjenta (PRO, ang. *single-item patient reported outcome*) można uzyskać swoistość na poziomie 96% w odniesieniu do kontroli nad ejakulacją i satysfakcji ze współżycia seksualnego (skala od 0 – bardzo zła do 4 – bardzo dobra) oraz niezadowolenia i trudności interpersonalnych (skala od 0 – brak do 4 – ekstremalne). Pomiary IELT przy użyciu stopera są wymagane przy badaniach naukowych. Choć IELT jest obiektywnym narzędziem do oceny PE, nowe badania donoszą, że satysfakcja oraz niezadowolenie ze współżycia korelują silniej z odczuciem kontroli nad ejakulacją niż z samodzielnie określonym IELT (Kempeneers i wsp., 2013).

3B.3.2. Kwestionariusze do oceny przedwczesnego wytrysku

Potrzeba obiektywnej oceny PE doprowadziła do powstania kilku kwestionariuszy opartych na raportach PRO (Althof i Symonds, 2007). Jedynie dwa kwestionariusze potrafią rozróżnić pacjentów cierpiących na PE od zdrowych:

- Narzędzie diagnostyczne do oceny przedwczesnego wytrysku (PEDT, ang. *premature ejaculation diagnostic tool*): 5-punktowy kwestionariusz oparty na grupach docelowych oraz wywiadach u mężczyzn z USA, Niemiec i Hiszpanii. Ocenia kontrolę nad ejakulacją, częstotliwość i poziom minimalnej stymulacji, poziom niezadowolenia oraz trudności interpersonalnych (Symonds i wsp., 2007a, 2007b). Całkowita liczba punktów ≥ 11 wskazuje na PE, wynik w zakresie 9–10 sugeruje, że diagnoza jest prawdopodobna, wynik ≤ 8 oznacza niskie prawdopodobieństwo PE.
- Arabski Wskaźnik Przedwczesnego Wytrysku (AIPE, ang. *Arabic Index of Premature Ejaculation*): 7-punktowy kwestionariusz powstały w Arabii Saudyjskiej, który ocenia pożądanie, twardość erekcji potrzebnej do współżycia, czas do ejakulacji, kontrolę nad ejakulacją, satysfakcję pacjenta i partnerki, lęki lub depresję (Arafa i Shamloul, 2007). Punktacja powyżej 30 wyklucza występowanie PE (zakres 7–35). Nasilenie PE klasyfikuje się jako: postać ciężką (7–13 punktów), umiarkowaną (14–19 punktów), łagodną do umiarkowanej (20–25 punktów) i łagodną (26–30 punktów). Najczęściej stosowany jest kwestionariusz PEDT. Jednak korelacja pomiędzy diagnozą z PEDT a raportem PRO jest niska. Nowe badanie opisuje, że jedynie 40% mężczyzn z PE zdiagnozowanym w PEDT oraz 19% z podejrzeniem PE raportowało występowanie zaburzenia (McMahon i wsp., 2012). Kwestionariusze będą ułatwiały metodologię badań nad lekami stosowanymi w PE, jednak wskazana jest szersza walidacja międzykulturowa (McMahon, 2007). Pozostałe kwestionariusze stworzone do określenia PE oraz oceny efektu leczniczego to profil

przedwczesnego wytrysku (PEP, ang. *premature ejaculation profile*) (Patrick i wsp., 2005), wskaźnik przedwczesnego wytrysku (IPE, ang. *index of premature ejaculation*) (Hatzichristou i wsp., 1999) oraz Kwestionariusz do Oceny Zdrowia Seksualnego Mężczyzn – Dysfunkcja Ejakulacji (MSHQ-EJD, ang. *Male Sexual Health Questionnaire-Ejaculatory Dysfunction*) (Rosen i wsp., 2007a). Ich zastosowanie w praktyce ambulatoryjnej jest opcjonalne.

3B.3.3. Badanie fizykalne i badania dodatkowe

Badanie fizykalne stanowi uzupełnienie wstępnej diagnostyki. Warto dokonać oceny endokrynologicznej i neurologicznej pacjenta pod kątem chorób mających wpływ na PE: endokrynopatii, choroby Peyroniego, zapalenia cewki moczowej oraz gruczołu krokowego. Nie zaleca się wykonywania rutynowo badań laboratoryjnych, jedynie jeśli są wskazane na podstawie wywiadu i badania fizykalnego (Shabsigh, 2006).

3B.3.4. Rekomendacje odnośnie diagnostyki w przedwczesnym wytrysku

REKOMENDACJE	LE	GR
Rozpoznanie i klasyfikacja PE wymaga zebrania wywiadu medycznego i seksualnego. Wymaga podejścia wielopłaszczyznowego, oceny IELT, odczuwanej kontroli ejakulacji, niezadowolenia i trudności interpersonalnych wynikających z dysfunkcji ejakulacji.	1a	A
W praktyce ambulatoryjnej samodzielne określenie przez pacjenta IELT jest wystarczające. Ocena IELT przy użyciu stopera jest wymagana w badaniach naukowych.	2a	B
Raporty pacjentów (PRO) potencjalnie pozwalają zidentyfikować mężczyzn z PE. Wymagają jednak dalszych badań, zanim wejdą do powszechnej praktyki klinicznej.	3	C
Badanie fizykalne jest wymagane we wstępnej diagnostyce celem oceny zmian anatomicznych związanych z PE lub innymi schorzeniami, w szczególności z ED.	3	C
Rutynowe badania laboratoryjne lub neurofizjologiczne nie są zalecane. Można je wykonać, jeśli zaistnieją wskazania po badaniu podmiotowym i przedmiotowym.	3	C

ED – zaburzenia erekcji; GR – stopień rekomendacji; IELT – wewnątrzpochwowy czas opóźnienia ejakulacji; LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego; PE – przedwczesny wytrysk; PRO – jednoczynnikowy raport pacjenta

3B.4. Leczenie przedwczesnego wytrysku

Kiedy PE powoduje niewiele dolegliwości, leczenie można ograniczyć do edukacji pacjenta i porad psychologicznych u seksuologa. Przed rozpoczęciem leczenia należy omówić z pacjentem jego oczekiwania wobec terapii. Jeżeli współistnieją zaburzenia erekcji lub zapalenie gruczołu krokowego, należy te schorzenia leczyć w pierwszej kolejności.

U pacjentów, dla których leczenie farmakologiczne jest nieodpowiednie, można zastosować różne techniki

behawioralne. W przypadku wrodzonego PE nie zaleca się stosowania technik behawioralnych jako leczenia pierwszego rzutu. Wspomniane techniki są czasochłonne i wymagają wsparcia od partnerki. Długofalowe korzyści leczenia technikami behawioralnymi nie są znane.

Farmakoterapia to podstawowe leczenie wrodzonego PE. Dapoksetyna to jedyny lek na żądanie zarejestrowany w wielu krajach, z wyjątkiem USA. Pozostałe leki stosowane w terapii PE nie mają rejestracji do stosowania w tym zaburzeniu (ang. *off-label*). Leki przeciwdepresyjne do stosowania przewlekłego m.in. selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, ang. *selective serotonin re-uptake inhibitors*), klomipramina, trócykliczne leki przeciwdepresyjne oraz stosowane na żądanie leki znieczulające miejscowo do stosowania zewnętrznego wykazują efekt leczniczy w terapii PE. Długofalowe korzyści z ich stosowania nie są znane.

Dokonano analizy opartej na faktach wszystkich stosowanych metod leczniczych. Poziom dowodu, stopień rekomendacji oraz algorytm postępowania zostały przedstawione na rycinie 4.

3B.4.1. Strategie psychologiczne/behawioralne

Strategie behawioralne to głównie technika „stop-start” opracowana przez Semansa (1956) i jej modyfikacja, technika „ściskania” zaproponowana przez Masters i Johnson:

- Technika „start-stop” polega na stymulowaniu prącia przez partnerkę do momentu odczuwania nadchodzącej ejakulacji. Wtedy mężczyzna instruuje partnerkę, aby zaprzęstała stymulację, czeka aż odczucie przeminie, wtedy partnerka ponawia stymulację prącia.
- W technice „ściskania” stymulacja przebiega analogicznie, lecz partnerka ścisza żołądź chwilę przed pojawieniem się fali ejakulacji do momentu utraty odczuwania nadchodzącej ejakulacji.

Obie powyższe procedury są stosowane w cyklu trzech powtórzeń, zanim partnerzy przejdą do odczuwania orgazmu. Techniki behawioralne są oparte na hipotezie, która mówi, że PE pojawia się w sytuacji, kiedy mężczyzna nie potrafi rozpoznać sytuacji znacznego podniecenia oraz nieuniknionej ejakulacji. Trenowanie może modyfikować odpowiedź na bodziec poprzez ekspozycję pacjenta na stopniowo coraz silniejsze i dłuższe stymulacje, zachowując przy tym intensywność i długość bodźców tuż poniżej progu wyzwolenia ejakulacji. Istnieje wiele modyfikacji tej techniki, przez co trudno je ze sobą porównywać.

Masturbacja przed spodziewanym współżyciem seksualnym jest techniką stosowaną przez młodszych mężczyzn. Po masturbacji prącie jest mniej wrażliwe, co wydłuża czas do ejakulacji po okresie refrakcji. W innej technice mężczyzna uczy się rozpoznawać moment wzmożonego podniecenia i w jaki sposób ma utrzymać niższy stopień podniecenia, aby nie doszło do ejakulacji. Skuteczność tej techniki jest porównywalna do techniki „start-stop”.

Z PE mogą być związane czynniki psychologiczne, które powinny być uwzględnione w leczeniu. Należą do nich lęki, ale także problemy interpersonalne. Ograniczona ilość badań sugeruje, że terapie behawioralne oraz terapie seksuologiczne prowadzą do wydłużenia czasu stosunków płciowych i do poprawy satysfakcji ze współżycia.

Powyższe techniki ogółem prowadzą do krótkoterminowej poprawy na poziomie 50–60% (*Grenier i Byers, 1995; Metz i Pryor, 1997*). Jednakże nie ma badań kontrolowanych, które wykazywałyby skuteczność terapii behawioralnych. Natomiast badania podwójnie zaślepiene, randomizowane dowodzą skuteczności farmakoterapii (klomipramina, sertralina, paroksetyna i sildenafil) w postaci wydłużonego IELT w stosunku do technik behawioralnych (*Abdel-Hamid i wsp., 2001*). Co więcej, praktyka kliniczna sugeruje, że poprawa po leczeniu behawioralnym nie utrzymuje się długoterminowo (*de Amicis i wsp., 1985; Hawton i wsp., 1986*). Terapia behawioralna ma największą wartość jako leczenie dodatkowe, choć wymaga to potwierdzenia w dalszych badaniach randomizowanych. Punkty końcowe tych badań powinny być uzyskane przez narzędzie walidowane. Aby wysunąć ostateczne wnioski, wskazana jest dłuższa obserwacja.

3B.4.2. Dapoksetyna

Wodorochlorek dapoksetyny to krótko działający SSRI, z profilem farmakokinetycznym odpowiednim do stosowania na żądanie w przypadku PE. Posiada szybki czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego T_{max} (1,3 godz.) oraz krótki okres półtrwania (95% wydalone po 24 godz.) (*Modi i wsp., 2006*). Do chwili obecnej dapoksetyna została przebadana u 6081 chorych (*McMahon, 2012*). Jest zarejestrowana do stosowania na żądanie w krajach europejskich i poza nimi, ale nie w USA.

Obie dostępne dawki dapoksetyny (30 i 60 mg) powodowały wydłużenie IELT, odpowiednio 2,5- oraz 3-krotnie. Pacjenci z wyjściowym IELT <0,5 min osiągają poprawę 3,4–4,3-krotną (*McMahon i Porst, 2011; Porst i wsp., 2010*). W badaniach randomizowanych, kontrolowanych placebo dapoksetyna w dawkach 30 i 60 mg, zażyta 1–2 godz. przed stosunkiem, była skuteczna od pierwszego przyjęcia, wydłużała IELT, zwiększała odczuwaną kontrolę ejakulacji, zmniejszała niezadowolone oraz poprawiała satysfakcję ze współżycia seksualnego. Dapoksetyna wykazywała porównywalną skuteczność u mężczyzn z wrodzonym i nabytym PE (*Porst i wsp., 2010*). Działania niepożądane były zależne od dawki i objawiały się pod postacią nudności, biegunki, bólów oraz zawrotów głowy. Cztery procent badanych przerwało leczenie ze względu na działania niepożądane przy dawce 30 mg, 10% badanych zrezygnowało z badania, przyjmując dawkę 60 mg (*Althof i wsp., 2010*). Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych, ani zespołu odstawiennego przy nagłym przerwaniu leczenia (*McMahon i wsp., 2011*).

Dołączenie dapoksetyny do przyjmowanego już inhibitora fosfodiesterazy 5 (PDE5i) może zwiększyć ryzyko objawów prodromalnych, które mogą spowodować omdlenie. Takiego ryzyka nie obserwuje się w monoterapii tymi lekami. Ogólnie występuje dobra tolerancja przy stosowaniu obu leków jednocześnie, z profilem bezpieczeństwa na poziomie przyjmowania samej dopoksetyny (na podstawie wcześniejszych badań trzeciej fazy tego leku). Jak podaje charakterystyka produktu, parametry takie jak tętno i ciśnienie tętnicze krwi (istotne przy omdleniach ortostatycznych) powinny być zmierzone przed rozpoczęciem leczenia dapoksetyną. Nie odnotowano omdleń ortostatycznych w badaniu obserwacyjnym, postmarketingowym, w którym zidentyfikowano chorych z ryzykiem na podstawie wywiadu lekarskiego oraz badań ortostatycznych (*Mirone i wsp., 2014*).

Nadal rozpatruje się mechanizm działania krótko działających SSRI w PE. Dapoksetyna przypomina leki SSRI o działaniu antydepresyjnym w następujący sposób: lek wiąże się z transporterem wychwyty zwrotnego 5-HT na poziomie subnanomolarnym, ma jedynie ograniczone powinowactwo do receptora 5-HT i jest słabym antagonistą receptorów adrenergicznych 1A, dopaminergicznych D1 oraz 5-HT2B. Szybkie wchłanianie dapoksetyny może prowadzić do nagłego wzrostu zewnątrzkomórkowego stężenia serotoniny, co może przełamać procesy autoregulacyjne. Czy mechanizm działania krótko działających SSRI różni się od tradycyjnego mechanizmu leków długo działających? Żaden z nich nie powoduje aktywacji autoreceptora i kompensacji opisywanej przy lekach przewlekłe stosowanych lub procesy te zachodzą, ale nie niwelują one działania krótko działającego SSRI (*Giuliano, 2007*).

3B.4.3. Stosowanie leków przeciwdepresyjnych poza wskazaniami: inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i klomipramina

Zjawisko ejakulacji zostaje zapoczątkowane w ośrodku ejakulacji w rdzeniu przedłużonym (*Borgdorff i wsp., 2008; Truitt i Coolen, 2002*), pozostaje pod wpływem pobudzającym lub hamującym ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego (*Giuliano i Clement, 2012*). 5-HT (serotonina) bierze udział w zjawisku ejakulacji. Hamowanie ejakulacji jest najprawdopodobniej spowodowane przez aktywację receptora 5-HT1B i 5-HT2C w ośrodkach rdzeniowych i nadrdzeniowych. Natomiast stymulacja receptorów 5-HT1A wywołuje ejakulację (*Giuliano, 2007*).

Stosowane w leczeniu zaburzeń nastroju są SSRI. Jednocześnie opóźniają ejakulację i z tego powodu są szeroko stosowane poza zarejestrowanymi wskazaniami do leczenia PE. Efekt terapeutyczny po SSRI, zarówno w depresji, jak i w PE, uwidacznia się po 1–2 tygodniach zażywania leku (*Giuliano, 2007*). Przewlekłe stosowanie SSRI powoduje przedłużony wzrost stężenia serotoniny w szczelinie synaptycznej, co skutkuje desensytyzacją receptorów 5-HT1A i 5-HT1B (*Olivier i wsp., 1998*). Pierwszy najsilniejszy serotoninergiczny

trójcykliczny antydepresant o skuteczności w leczeniu PE to kломipramina, opisana w 1973 r. (Waldinger, 2007a). Leczenie PE zrewolucjonizowały SSRI. Zmieniły również rozumienie tego zaburzenia od czasu pierwszej publikacji na temat paroksetyny w 1970 r. (Waldinger i wsp., 1994). Przed erą dapoksetyny codzienne stosowanie SSRI było leczeniem pierwszego rzutu w PE. Najczęściej stosowane leki to citalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna i sertralina – wszystkie charakteryzują się podobnym mechanizmem działania farmakologicznego.

Z przeglądu i metaanalizy badań nad wszystkimi stosowanymi w PE lekami wynika, że pomimo częstych różnic w metodologii tych badań można wskazać kilka dobrze zaprojektowanych, podwójnie zaślepionych badań z użyciem placebo, które wykazują korzyści płynące z codziennego stosowania SSRI w leczeniu PE (Waldinger i wsp., 2004b). Jednakże pomimo znaczącego wydłużenia IELT brak jest danych na temat raportów PRO z PE stosujących SSRI.

W oparciu o tę metaanalizę stwierdzono, że SSRI wydłużają średnią geometryczną IELT 2,6–13,3-krotnie. Paroksetyna wykazała większą skuteczność niż fluoksetyna, kломipramina i sertralina. Sertralina z kolei wykazywała silniejszy efekt od fluoksetyny, a skuteczność kломipraminy nie była większa niż fluoksetyny i sertraliny. Leki oceniano przy następującym dawkowaniu: paroksetyna 20–40 mg, sertralina 25–200 mg, fluoksetyna 10–60 mg i kломipramina 25–50 mg; nie obserwowano korelacji pomiędzy dawką leku i skutecznością terapeutyczną przy stosowaniu różnych leków. Istnieją ograniczone dowody na to, że citalopram jest mniej skuteczny w porównaniu z innymi lekami z grupy SSRI, a fluwoksamina może nie być skuteczna (Waldinger i wsp., 1998a, 2001).

Opóźnienie ejakulacji może się rozpocząć po kilku dniach od przyjmowania leku, uzyskując wyraźny efekt po 1–2 tygodniach, ponieważ desensytyzacja receptora wymaga czasu. Skuteczność leku może być utrzymana przez okres kilku lat, jednak może wystąpić zjawisko tachyfilaksji po 6–12 miesiącach stosowania (słabnąca odpowiedź na leczenie na skutek przewlekłego przyjmowania leku) (Waldinger, 2007a). Często obserwowane działania niepożądane po SSRI to: zmęczenie, senność, ziewanie, nudności, wymioty, suchota w ustach, biegunka i pocenie się. Objawy te są zwykle łagodne i stopniowo zmniejszają się po 2–3 tygodniach od rozpoczęcia terapii (McMahon i Porst, 2011; Waldinger, 2007b). Opisywano również zmniejszenie libido, anorgazm, brak wytrysku oraz ED.

Ze względu na teoretyczne ryzyko wystąpienia myśli lub prób samobójczych zaleca się szczególną uwagę przy stosowaniu SSRI u młodocianych pacjentów z PE, w wieku 18 lat lub poniżej oraz u pacjentów z PE, u których wcześniej stwierdzono zaburzenia depresyjne, szczególnie jeśli były one związane z myślami samobójczymi. Należy odradzić pacjentom unikania nagłego odstawienia lub zmniejszania dawek leków z grupy SSRI, co mogłoby się

wiązać z wystąpieniem zespołu odstawiennego (Althof i wsp., 2010).

W jednym kontrolowanym badaniu odnotowano skuteczność stosowania kломipraminy na żądanie (ale nie paroksetyny) 3–5 godz. przed współżyciem. Opóźnienie ejakulacji mierzone IELT było jednak mniejsze niż przy codziennym stosowaniu tego samego leku (Waldinger i wsp., 2004a). Jednakże leczenie na żądanie może być łączone z próbą codziennego przyjmowania leku lub z terapią niskimi dawkami leku, w ten sposób zmniejszając występowanie objawów niepożądanych (Kim i Paick, 1999; McMahon i Touma, 1999).

Prawo farmaceutyczne w poszczególnych państwach zdecydowanie odradza przepisywanie leków poza ich zarejestrowanymi wskazaniami, co może przysparzać lekarzom problemów.

3B.4.4. Środki znieczulające miejscowo

Środki znieczulające miejscowo to najstarsza forma terapii PE (Morales i wsp., 2007). Kilka badań (Sachs i Liu, 1991; Wieder i wsp., 2000) podtrzymuje hipotezę, że leki te zmniejszają wrażliwość żołądźdź prącia i wydłużają czas do ejakulacji, nie wpływając ujemnie na odczuwanie samej ejakulacji.

3B.4.4.1. Lidokaina–prylokaina w kremie

W badaniu randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z grupą placebo zastosowanie lidokainy–prylokainy w kremie wydłużało IELT od 1 min w grupie placebo do 6,7 min w grupie badanej (Atikeler i wsp., 2002). W innym badaniu randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z grupą placebo zastosowanie lidokainy–prylokainy w kremie istotnie wydłużało IELT mierzony stoperem z 1,49 do 8,45 min. Nie wykazano różnicy w grupie placebo (1,67 do 1,95 min) (Busato i Galindo, 2004).

5-procentowy krem z lidokainą–prylokainą jest nakładany miejscowo 20–30 min przed stosunkiem płciowym. Wydłużone utrzymywanie kremu (30–45 min) u znacznego odsetka mężczyzn może skutkować utratą erekcji z powodu znieczulenia prącia (Atikeler i wsp., 2002). Założenie prezerwatywy zapobiega wchłanianiu się kremu przez śluzówkę pochwy i tym samym wywieraniu efektu znieczulenia miejscowego u partnerki.

Alternatywnie, zaleca się zdjęcie prezerwatywy i umycie skóry prącia przed stosunkiem, by usunąć resztki kremu. Choć nie odnotowano działań ubocznych, środki miejscowe nie są wskazane, gdy u pacjenta lub jego partnerki występuje alergia na którykolwiek składnik leku.

Eksperymentalnie zastosowano złożony lek w aerozolu składający się z 7,5 mg lidokainy i 2,5 mg prylokainy (TEMPE, ang. *topical mixture for premature ejaculation*) 5 min przed stosunkiem u 539 mężczyzn. Zaobserwowano wzrost średniej geometrycznej IELT z wartości wyjściowej 0,58 min do 3,17 min po 3 miesiącach stosowania leku w badaniu podwójnie zaślepionym. Stwierdzono 3,3-krotne opóźnienie ejakulacji w stosunku do grupy placebo ($p < 0,001$) (Wyllie i Powell, 2012).

3B.4.5. Tramadol

Tramadol to lek działający ośrodkowo poprzez aktywację receptora oraz hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Tramadol jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego i jego czas półtrwania wynosi 5–7 godz. Jako lek przeciwbólowy jest stosowany 3–4 razy dziennie w dawkach 50–100 mg. Działania niepożądane były opisywane przy dawkach analgetycznych (do 400 mg dziennie) w postaci zaparć, sedacji i suchości w ustach. Tramadol jest słabym agonistą receptora opioidowego, jak również wykazuje właściwości antagonistyczne w przekazywaniu noradrenaliny i 5-HT (Frink i wsp., 1996). Mechanizm działania tramadolu różni się od działania innych opioidów, np. morfiny. Jednak w maju 2009 r. Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) ogłosiła ostrzeżenie dotyczące potencjalnego uzależnienia od leku oraz występowania trudności w oddychaniu (FDA, 2009).

W ciągu 12 tygodni przeprowadzono duże, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, z grupą placebo, aby określić, która z dwóch dawek (62 i 89 mg) tramadolu podawana w postaci tabletki rozpuszczalnej w jamie ustnej jest bardziej skuteczna i bezpieczna w leczeniu PE (Bar-Or i wsp., 2012). Upřednio przeprowadzone badanie oceniające biodostępność leków wykazało, że tramadol ODT i tramadol HCl są równoważne. U chorych z wrodzoną postacią PE i IELT <2 min stwierdzono wydłużenie IELT o 0,6 min (1,6×) w grupie z placebo, o 1,2 min (2,4×) w grupie przyjmującej 62 mg tramadolu ODT i o 1,5 min (2,5×) w grupie przyjmującej 89 mg tramadolu ODT. Należy zwrócić uwagę, że nie wykazano zależności odpowiedzi od dawki tramadolu. Tolerancja leczenia przez okres 12 tygodni badania była zadowalająca. Podsumowując, tramadol wykazał umiarkowany efekt działania ze skutecznością porównywalną do dapoksetyny. Biorąc pod uwagę wiedzę na temat neurofarmakologii ejakulacji i mechanizmu działania tramadolu, efekt opóźnienia ejakulacji można wytłumaczyć poprzez podwójne działanie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN, ang. *central nervous system*) poprzez stymulację receptora opioidowego μ i zwiększoną dostępność 5-HT w OUN. Jednak skuteczność i tolerancję tramadolu należy potwierdzić w większych, długoterminowych badaniach.

3B.4.6. Inne leki

3B.4.6.1. Inhibitory fosfodiesterazy 5

Przeprowadzono tylko jedno dobrze zaprojektowane, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie z grupą kontrolną porównujące sildenafil do placebo (McMahon i wsp., 2005). Pomimo iż uzyskano jedynie nieznacznie wydłużenie IELT, sildenafil zwiększał pewność siebie oraz uczucie kontroli nad ejakulacją i ogólną satysfakcję seksualną, redukował lęki i skracał czas refrakcji do odzyskania ponownej erekcji po ejakulacji.

Kilka niezaślepiionych badań potwierdza, że połączenie sildenafilu z SSRI jest skuteczniejsze niż SSRI w monoterapii:

- sildenafil w połączeniu z paroksetyną znacznie wydłuża IELT i poprawia satysfakcję w porównaniu z paroksetyną w monoterapii (Salonia i wsp., 2002),
- sildenafil w połączeniu z sertralina znacznie wydłuża IELT i poprawia satysfakcję w porównaniu z sertralina w monoterapii (Zhang i wsp., 2005),
- sildenafil w połączeniu z paroksetyną oraz terapią psychologiczną i behawioralną znacznie wydłuża IELT i poprawia satysfakcję u chorych, u których zawiodło inne leczenie (Chen i wsp., 2003),
- sildenafil w połączeniu z terapią behawioralną znacznie wydłuża IELT i poprawia satysfakcję w porównaniu z monoterapią behawioralną (Tang i wsp., 2004).

Istnieją jedynie ograniczone dane na temat skuteczności innych PDE5i – tadalafilu i wardenafilu (McMahon i wsp., 2006; Wang i wsp., 2006). Nie ustalono roli, jaką odgrywają PDE5i u pacjentów z PE bez ED, gdyż dostępne są tylko nieliczne dane z podwójnie zaślepiionych badań, kontrolowanych, z grupą placebo.

3B.4.7. Rekomendacje dotyczące leczenia przedwczesnego wytrysku

REKOMENDACJE	LE	GR
Leczenie PE należy rozpocząć od leczenia ED, dysfunkcji seksualnych oraz infekcji urogenitalnych (np. prostatitis)	2a	B
Leczenie farmakologiczne jest leczeniem pierwszego rzutu w przypadku wrodzonego PE	1a	A
Leczenie farmakologiczne przedstawia się następująco: dapoksetyna na żądanie (krótko działający SSRI, jedyny lek zarejestrowany do terapii PE) lub inne leki przeciwdepresyjne niezarejestrowane w tym rozpoznaniu, np. codzienna dawka SSRI lub klomipraminy, leków, które nie są stosowane na żądanie. Przy terapii PE lekami przeciwdepresyjnymi możliwy jest nawrót dolegliwości po zaprzestaniu ich stosowania.	1a	A
Leki znieczulające miejscowo, niezarejestrowane w tym rozpoznaniu, są alternatywnym leczeniem do terapii doustnej SSRI.	1b	A
Terapie behawioralne i seksuologiczne odgrywają pewną rolę w leczeniu nabytego PE. Najlepiej je stosować w leczeniu skojarzonym z farmakoterapią.	3	C
Terapie psychologiczne i behawioralne	3	C
Leczenie na żądanie w terapii PE		
Inhibitory PDE5	3	C
Dapoksetyna na żądanie	1a	A
Tramadol na żądanie	2a	B
Leczenie przewlekłe PE		
Codziennie stosowanie SSRI i klomipraminy – leczenie niezarejestrowane w tym rozpoznaniu	1a	A
Leczenie miejscowe na żądanie		
Lidokaina–prylokaina w kremie	1b	A

ED – zaburzenia erekcji; GR – stopień rekomendacji; LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego; PDE5 – fosfodiesteraza typu 5; PE – przedwczesny wytrysk; SSRI – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny

Diagnoza kliniczna przedwczesnego wytrysku na podstawie wywiadu od chorego +/- partnerki

- wewnątrzpochwowy czas opóźnienia ejakulacji (IELT),
- stopień odczuwanej kontroli nad ejakulacją,
- nasilenie dolegliwości/stresu,
- początek i czas trwania dolegliwości,
- problemy psychosocjalne / w relacjach partnerskich,
- wywiad medyczny,
- badanie fizykalne

Leczenie przedwczesnego wytrysku

- porada/edukacja pacjenta,
- dyskusja nad wyborem leczenia,
- jeśli PE jest wtórny do ED, należy leczyć ED jako pierwsze lub w tym samym czasie

- Farmakoterapia (leczenie pierwszego rzutu we wrodzonej postaci PE):
 - dapoksetyna na żądanie (jedyne zarejestrowane leki do leczenia PE),
 - leki przeciwdepresyjne nie zarejestrowane w tym rozpoznaniu, np. codzienna dawka SSRI lub klomipraminy oraz leczenie miejscowe znieczulające lub tramadol na żądanie.
- Terapia behawioralna: techniki „start-stop”, „ściskania” oraz „skupiania się na wrażeniach”.
- Terapia skojarzona.

Ryc. 4. Algorytm postępowania w PE. Adaptacja Lue i wsp. (2004)
ED – zaburzenia erekcji; IELT – wewnątrzpochwowy czas opóźnienia ejakulacji; PE – przedwczesny wytrysk; SSRI – inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny

4. DALSZE LECZENIE AMBULATORYJNE

Kontrola ambulatoryjna jest wskazana celem oceny skuteczności leczenia oraz wystąpienia działań niepożądanych, jak również satysfakcji pacjenta i jego partnerki, o czym wspomniano w poprzednim rozdziale.

5. KONFLIKT INTERESÓW

Wszyscy członkowie panelu naukowego Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) dotyczącego zaburzeń seksualnych u mężczyzn przedstawili oświadczenia dotyczące powiązań, które mogłyby być postrzegane jako potencjalne źródło konfliktu interesów. Informacje te są przechowywane w bazie danych Centralnego Biura EAU. Niniejszy dokument został opracowany przy wsparciu finansowym EAU. Zewnętrzne źródła finansowania i wsparcia nie były zaangażowane. Europejskie Towarzystwo Urologiczne jest organizacją non-profit, a fundusze są ograniczone do pomocy administracyjnej oraz kosztów podróży i spotkań. Nie wypłacono honorariów ani innych rodzajów zwrotu kosztów.

6. PIŚMIENNICTWO

Abdel-Hamid I.A., El Naggar E.A., El Gilany A.H.: Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impot Res.* 2001, 13 (1), 41–45.

Althof S.E.: Prevalence, characteristics and implications of premature ejaculation/rapid ejaculation. *J Urol.* 2006, 175 (3 Pt 1), 842–848.

Althof S.E., Abdo C.H., Dean J., Hackett G., McCabe M., McMahon C.G. i wsp.: International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. *J Sex Med.* 2010, 7 (9), 2947–2969.

Althof S.E., McMahon C.G., Waldinger M.D., Serefoglu E.C., Shindel A.W., Adaikan P.G. i wsp.: An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). *J Sex Med.* 2014, 11 (6), 1392–1422.

Althof S.E., Rosen R.C., Perelman M.A., Rubio-Aurioles E.: Standard operating procedures for taking a sexual history. *J Sex Med.* 2013, 10 (1), 26–35.

Althof S.E., Symonds T.: Patient reported outcomes used in the assessment of premature ejaculation. *Urol Clin North Am.* 2007, 34 (4), 581–589.

Arafa M., Shamloul R.: Development and evaluation of the Arabic Index of Premature Ejaculation (AIPE). *J Sex Med.* 2007, 4 (6), 1750–1756.

Atikeler M.K., Gecit I., Senol FA.: Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. *Andrologia.* 2002, 34 (6), 356–359.

Baillargeon J., Urban R.J., Kuo Y.F., Ottenbacher K.J., Raji M.A., Du F. i wsp.: Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. *Ann Pharmacother.* 2014, 48 (9), 1138–1144.

Bar-Or D., Salottolo K.M., Orlando A., Winkler J.V.: A randomized double-blind, placebo-controlled multicenter study to evaluate the efficacy and safety of two doses of the tramadol orally disintegrating tablet for the treatment of premature ejaculation within less than 2 minutes. *Eur Urol.* 2012, 61 (4), 736–743.

Basaria S., Coviello A.D., Travison T.G., Storer T.W., Farwell W.R., Jette A.M. i wsp.: Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 2010, 363 (2), 109–122.

Bechara A., Casabé A., Chélez G., Romano S., Rey H., Fredotovich N.: Comparative study of papaverine plus phentolamine versus prostaglandin E1 in erectile dysfunction. *J Urol.* 1997, 157 (6), 2132–2134.

Behr-Roussel D., Gorny D., Mevel K., Caisey S., Bernabé J., Burgess G. i wsp.: Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of tachyphylaxis. *Eur Urol.* 2005, 47 (1), 87–91.

Bettocchi C., Palumbo F., Spilotros M., Lucarelli G., Palazzo S., Battaglia M. i wsp.: Patient and partner satisfaction after AMS inflatable penile prosthesis implant. *J Sex Med.* 2010, 7 (1 Pt 1), 304–309.

Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J., Matsumoto A.M., Snyder P.J., Swerdloff R.S. i wsp.: Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010, 95 (6), 2536–2559.

Borgdorff A.J., Bernabé J., Denys P., Alexandre L., Giuliano F.: Ejaculation elicited by microstimulation of lumbar spinothalamic neurons. *Eur Urol.* 2008, 54 (2), 449–456.

Braun M., Wassmer G., Klotz T., Reifenrath B., Mathers M., Engelmann U.: Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res.* 2000, 12 (6), 305–311.

Brock G., Nehra A., Lipshultz L.J., Karlin G.S., Gleave M., Seger M. i wsp.: Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 2003, 170 (4 Pt 1), 1278–1283.

Busato W., Galindo C.C.: Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebocontrolled study. *BJU Int.* 2004, 93 (7), 1018–1021.

- Buvat J., Costa P., Morlier D., Lecocq B., Stegmann B., Albrecht D.: Double-blind multicenter study comparing alprostadil alpha-cyclodextrin with moxisylyte chlorhydrate in patients with chronic erectile dysfunction. *J Urol.* 1998, 159 (1), 116–119.
- Buvat J., Hatzichristou D., Boess F.G., Büttner H., Gehchan N., Henneges C. *i wsp.*: Continuation and effectiveness of tadalafil once daily during a 6-month observational study in erectile dysfunction: the EDATE study. *Int J Clin Pract.* 2014, 68 (9), 1087–1099.
- Buvat J., Maggi M., Gooren L., Guay A.T., Kaufman J., Morgentaler A. *i wsp.*: Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *J Sex Med.* 2010, 7 (4 Pt 2), 1627–1656.
- Byers E.S., Grenier G.: Premature or rapid ejaculation: heterosexual couples' perceptions of men's ejaculatory behavior. *Arch Sex Behav.* 2003, 32 (3), 261–270.
- Calof O.M., Singh A.B., Lee M.L., Kenny A.M., Urban R.J., Tenover J.L. *i wsp.*: Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005, 60 (11), 1451–1457.
- Capogrosso P., Colicchia M., Ventimiglia E., Castagna G., Clementi M.C., Suardi N. *i wsp.*: One patient out of four with newly diagnosed erectile dysfunction is a young man worrisome picture from the everyday clinical practice. *J Sex Med.* 2013, 10 (7), 1833–1841.
- Carson C.C., Cleves M.A., Delk J.R.: Long-term infection outcomes after original antibiotic impregnated inflatable penile prosthesis implants: up to 7.7 years of followup. *J Urol.* 2011, 185 (2), 614–618.
- Carson C.C., Gunn K.: Premature ejaculation: definition and prevalence. *Int J Impot Res.* 2006, 18 (Suppl 1), 5–13.
- Carson C.C., Mulcahy J.J., Govier F.E.: Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 700CX inflatable penile prosthesis: results of a long-term multicenter study. AMS 700CX Study Group. *J Urol.* 2000, 164 (2), 376–380.
- Chen J., Mabjeesh N.J., Matzkin H., Greenstein A.: Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. *Urology.* 2003, 61 (1), 197–200.
- Chung E., Broc G.B.: A state of art review on vardenafil in men with erectile dysfunction and associated underlying diseases. *Expert Opin Pharmacother.* 2011, 12 (8), 1341–1348.
- Chung E., Van C.T., Wilson I., Cartmill R.A.: Penile prosthesis implantation for the treatment for male erectile dysfunction: clinical outcomes and lessons learnt after 955 procedures. *World J Urol.* 2013, 31 (3), 591–595.
- Cookson M.S., Nadig P.W.: Long-term results with vacuum constriction device. *J Urol.* 1993, 149 (2), 290–294.
- Coombs P.G., Heck M., Guhring P., Narus J., Mulhall J.P.: A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. *BJU Int.* 2012, 110 (11), 1787–1791.
- Cordeiro E.R., Cathelineau X., Thüroff S., Marberger M., Crouzet S., de la Rosette J.J.: High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJU Int.* 2012, 110 (9), 1228–1242.
- Corona G., Maseroli E., Rastrelli G., Isidori A.M., Sforza A., Mannucci E. *i wsp.*: Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2014, 13 (10), 1327–1351.
- Costa P., Potempa A.J.: Intraurethral alprostadil for erectile dysfunction: a review of the literature. *Drugs.* 2012, 72 (17), 2243–2254.
- Cui H., Liu B., Song Z., Fang J., Deng Y., Zhang S. *i wsp.*: Efficacy and safety of long-term tadalafil 5 mg once daily combined with sildenafil 50 mg as needed at the early stage of treatment for patients with erectile dysfunction. *Andrologia.* 2015, 47 (1), 20–24.
- Curran M., Keating G.: Tadalafil. *Drugs.* 2003, 63 (20), 2203–2212.
- Darouiche R.O., Bella A.J., Boone T.B., Brock G., Broderick G.A., Burnett A.L. *i wsp.*: North American consensus document on infection of penile prostheses. *Urology.* 2013, 82 (4), 937–942.
- Davis-Joseph B., Tiefer L., Melman A.: Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. *Urology.* 1995, 45 (3), 498–502.
- de Amicis L.A., Goldberg D.C., LoPiccolo J., Friedman J., Davies L.: Clinical follow-up of couples treated for sexual dysfunction. *Arch Sex Behav.* 1985, 14 (6), 467–489.
- de Carufel F., Trudel G.: Effects of a new functional-sexological treatment for premature ejaculation. *J Sex Marital Ther.* 2006, 32 (2), 97–114.
- Debruyne F.M., Gittelman M., Sperling H., Börner M., Beneke M.: Time to onset of action of vardenafil: a retrospective analysis of the pivotal trials for the orodispersible and film-coated tablet formulations. *J Sex Med.* 2011, 8 (10), 2912–2923.
- DeBusk R., Drory Y., Goldstein I., Jackson G., Kaul S., Kimmel S.E. *i wsp.*: Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol.* 2000, 86 (2), 175–181.
- Dinsmore W.W., Wyllie M.G.: Vasoactive intestinal polypeptide/phentolamine for intracavernosal injection in erectile dysfunction. *BJU Int.* 2008, 102 (8), 933–937.
- Dong J.Y., Zhang Y.H., Qin L.Q.: Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol.* 2011, 58 (13), 1378–1385.
- DSM IV, American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition. Text Revision. (Access date February 2014) Revision. 2000, American Psychiatric Publishing Inc: Washington, DC.
- DSM V, American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition. 2013, Arlington, VA (access date: February 2015 2013).
- Dunn K.M., Croft P.R., Hackett G.I.: Association of sexual problems with social, psychological, and physical problems in men and women: a cross sectional population survey. *J Epidemiol Community Health.* 1999, 53 (3), 144–148.
- Eardley I., Donatucci C., Corbin J., El-Meliegy A., Hatzimouratidis K., McVary K. *i wsp.*: Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010, 7 (1 Pt 2), 524–540.
- Eardley I., Montorsi F., Jackson G., Mirone V., Chan M.L., Loughney K. *i wsp.*: Factors associated with preference for sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy: post hoc analysis of data from a multicentre, randomized, open-label, crossover study. *BJU Int.* 2007, 100 (1), 122–129.
- El-Nashaar A., Shamloul R.: Antibiotic treatment can delay ejaculation in patients with premature ejaculation and chronic bacterial prostatitis. *J Sex Med.* 2007, 4 (2), 491–496.
- Falcone M., Rolle L., Ceruti C., Timpano M., Sedigh O., Preto M. *i wsp.*: Prospective analysis of the surgical outcomes and patients' satisfaction rate after the AMS Spectra penile prosthesis implantation. *Urology.* 2013, 82 (2), 373–376.
- FDA. U.S. Food and Drug Administration (2009) Warning letter to William Weldon, CEO & Chairman of Johnson & Johnson, regarding Ultram-ER web advertisement. Division of Drug Marketing, Advertising, and Communications, U.S. Food and Drug Administration, Public Health Service, Department of Health and Human Services, Silver Spring, MD.
- Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G., Krane R.J., McKinlay J.B.: Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994, 151 (1), 54–61.

- Fernandez-Balsells M.M., Murad M.H., Lane M., Lampropoulos J.F., Albuquerque F., Mullan R.J. *i wsp.*: Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010, 95 (6), 2560–2675.
- Ferrini M.G., Davila H.H., Kovanecz I., Sanchez S.P., Gonzalez-Cadavid N.F., Rajfer J.: Vardenafil prevents fibrosis and loss of corporal smooth muscle that occurs after bilateral cavernosal nerve resection in the rat. *Urology.* 2006, 68 (2), 429–435.
- Ferrini M.G., Kovanecz I., Sanchez S., Vernet D., Davila H.H., Rajfer J. *i wsp.*: Long-term continuous treatment with sildenafil ameliorates aging-related erectile dysfunction and the underlying corporal fibrosis in the rat. *Biol Reprod.* 2007, 76 (5), 915–923.
- Ficarra V., Novara G., Ahlering T.E., Costello A., Eastham J.A., Graefen M. *i wsp.*: Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012, 62 (3), 418–430.
- Fisher W.A., Eardley I., McCabe M., Sand M.: Erectile dysfunction (ED) is a shared sexual concern of couples I: couple conceptions of ED. *J Sex Med.* 2009, 6 (10), 2746–2760.
- Forge S.T., Patterson B.E., Bedding A.W., Payne C.D., Phillips D.L., Wrishko R.E. *i wsp.*: Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2006, 61 (3), 280–288.
- Frink M.C., Hennies H.H., Englberger W., Haurand M., Willfert B.: Influence of tramadol on neurotransmitter systems of the rat brain. *Arzneimittelforschung.* 1996, 46 (11), 1029–1036.
- Gandaglia G., Briganti A., Jackson G., Kloner R.A., Montorsi F., Montorsi P. *i wsp.*: A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol.* 2014, 65 (5), 968–978.
- Gazzaruso C., Coppola A., Montalcini T., Valenti C., Garzaniti A., Pelissero G. *i wsp.*: Erectile dysfunction can improve the effectiveness of the current guidelines for the screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. *Endocrine.* 2011, 40 (2), 273–279.
- Ghanem H.M., Salonia A., Martin-Morales A.: SOP: physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2013, 10 (1), 108–110.
- Giuliano F.: 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. *Trends Neurosci.* 2007, 30 (2), 79–84.
- Giuliano F., Clement P.: Pharmacology for the treatment of premature ejaculation. *Pharmacol Rev.* 2012, 64 (3), 621–644.
- Giuliano F., Jackson G., Montorsi F., Martin-Morales A., Raillard P. *i wsp.*: Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. *Int J Clin Pract.* 2010, 64 (2), 240–255.
- Giuliano F., Patrick D.L., Porst H., La Pera G., Kokoszka A., Merchant S. *i wsp.*: Premature ejaculation: results from a five-country European observational study. *Eur Urol.* 2008, 53 (5), 1048–1057.
- Glina S., Ghanem H.: SOP: corpus cavernosum assessment (cavernosography/cavernosometry). *J Sex Med.* 2013, 10 (1), 111–114.
- Glina S., Sharlip I.D., Hellstrom W.J.: Modifying risk factors to prevent and treat erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2013, 10 (1), 115–119.
- Goldstein I., Lue T.F., Padma-Nathan H., Rosen R.C., Steers W.D., Wicker P.A.: Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. *J Urol.* 2002, 167 (2 Pt 2), 1197–1203.
- Goldstein I., McCullough A.R., Jones L.A., Hellstrom W.J., Bowden C.H., Didonato K. *i wsp.*: A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2012, 9 (4), 1122–1133.
- Gratzke C., Angulo J., Chitaley K., Dai Y.T., Kim N.N., Paick J.S. *i wsp.*: Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010, 7 (1 Pt 2), 445–475.
- Greco E.A., Spera G., Aversa A.: Combining testosterone and PDE5 inhibitors in erectile dysfunction: basic rationale and clinical evidences. *Eur Urol.* 2006, 50 (5), 940–947.
- Grenier G., Byers E.S.: Rapid ejaculation: a review of conceptual, etiological, and treatment issues. *Arch Sex Behav.* 1995, 24 (4), 447–472.
- Gruenewald I., Appel B., Kitrey N.D., Vardi Y.: Shockwave treatment of erectile dysfunction. *Ther Adv Urol.* 2013, 5 (2), 95–99.
- Gruenewald I., Appel B., Vardi Y.: Low-intensity extracorporeal shock wave therapy – a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. *J Sex Med.* 2012, 9 (1), 259–264.
- Gruenewald I., Shenfeld O., Chen J., Raviv G., Richter S., Cohen A. *i wsp.*: Positive effect of counseling and dose adjustment in patients with erectile dysfunction who failed treatment with sildenafil. *Eur Urol.* 2006, 50 (1), 134–140.
- Gupta B.P., Murad M.H., Clifton M.M., Prokop L., Nehra A., Kopecky S.L.: The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2011, 171 (20), 1797–1803.
- Gupta R., Kirschen J., Barrow R.C., Eid J.F.: Predictors of success and risk factors for attrition in the use of intracavernous injection. *J Urol.* 1997, 157 (5), 1681–1686.
- Haddad R.M., Kennedy C.C., Caples S.M., Tracz M.J., Boloña E.R., Sideras K. *i wsp.*: Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007, 82 (1), 29–39.
- Hatzichristou D.G., Hatzimouratidis K., Apostolidis A., Ioannidis E., Yannakoyorgos K., Kalinderis A.: Hemodynamic characterization of a functional erection. Arterial and corporeal venoocclusive function in patients with a positive intracavernosal injection test. *Eur Urol.* 1999, 36 (1), 60–67.
- Hatzichristou D.G., Hatzimouratidis K., Bekas M., Apostolidis A., Tzortzis V., Yannakoyorgos K.: Diagnostic steps in the evaluation of patients with erectile dysfunction. *J Urol.* 2002, 168 (2), 615–620.
- Hatzichristou D.G., Hatzimouratidis K., Ioannides E., Yannakoyorgos K., Dimitriadis G., Kalinderis A.: Nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring in young potent volunteers: reproducibility, evaluation criteria and the effect of sexual intercourse. *J Urol.* 1998, 159 (6), 1921–1926.
- Hatzichristou D.G., Moysidis K., Apostolidis A., Bekas A., Tzortzis V., Hatzimouratidis K. *i wsp.*: Sildenafil failures may be due to inadequate patient instructions and follow-up: a study on 100 non-responders. *Eur Urol.* 2005, 47 (4), 518–522.
- Hatzichristou D.G., Rosen R.C., Derogatis L.R., Low W.Y., Meuleman E.J., Sadovsky R.: Recommendations for the clinical evaluation of men and women with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2010, 7 (1 Pt 2), 337–348.
- Hatzimouratidis K., Eardley I., Giuliano F., Moncada I., Salonia A.: EAU Guidelines Panel on Male Sexual Dysfunction. EAU guidelines on Penile Curvature. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris, 2012. Arnheim 2012a.
- Hatzimouratidis K., Eardley I., Giuliano F., Hatzichristou D., Moncada I., Salonia A. *i wsp.*: European Association of Urology. EAU guidelines on Penile curvature. *Eur Urol.* 2012b, 62 (3), 543–552.
- Hatzimouratidis K., Moysidis K., Apostolidis A., Bekas A., Tzortzis V., Hatzimouratidis K. *i wsp.*: Treatment strategy for “non-responders” to tadalafil and vardenafil: a real-life study. *Eur Urol.* 2006, 50 (1), 126–132.
- Hawton K., Catalan J., Martin P., Fagg J.: Long-term outcome of sex therapy. *Behav Res Ther.* 1986, 24 (6), 665–675.

- Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J., Bolla M., Joniau S., van der Kwast T. *i wsp.*: EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* 2014, 65 (1), 124–137.
- Hellstrom W.J., Montague D.K., Moncada I., Carson C., Minhas S., Faria G. *i wsp.*: Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010, 7 (1 Pt 2), 501–523.
- Henry G.D., Brinkman M.J., Mead S.F., Delk J.R., Cleves M.A., Jennermann C. *i wsp.*: A survey of patients with inflatable penile prostheses: assessment of timing and frequency of intercourse and analysis of implant durability. *J Sex Med.* 2012a, 9 (6), 1715–1721.
- Henry G.D., Donatucci C.F., Conners W., Greenfield J.M., Carson C.C., Wilson S.K. *i wsp.*: An outcomes analysis of over 200 revision surgeries for penile prosthesis implantation: a multicenter study. *J Sex Med.* 2012b, 9 (1), 309–315.
- Incrocci L., Jensen P.T.: Pelvic radiotherapy and sexual function in men and women. *J Sex Med.* 2013, 10 (Suppl 1), 53–64.
- Isgoren A.E., Satz T.R., Serefoglu E.C.: Erectile Function Outcomes after Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Is It Superior to Open Retropubic or Laparoscopic Approach? *Sex Med Rev.* 2014, 2 (1), 10–23.
- Isidori A.M., Buvat J., Corona G., Goldstein I., Jannini E.A., Lenzi A. *i wsp.*: A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment – a systematic review. *Eur Urol.* 2014, 65 (1), 99–112.
- Jackson G., Montorsi P., Adams M.A., Anis T., El-Sakka A., Miner M. *i wsp.*: Cardiovascular aspects of sexual medicine. *J Sex Med.* 2010, 7 (4 Pt 2), 1608–1626.
- Johannes C.B., Araujo A.B., Feldman H.A., Derby C.A., Kleinman K.P., McKinlay J.B.: Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol.* 2000, 163 (2), 460–463.
- Keating G.M., Scott L.J.: Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs.* 2003, 63 (23), 2673–2703.
- Kempeneers P., Andrianne R., Bauwens S., Georis I., Pairoux J.F., Blairy S.: Functional and psychological characteristics of belgian men with premature ejaculation and their partners. *Arch Sex Behav.* 2013, 42 (1), 51–66.
- Khera M., Crawford D., Morales A., Salonia A., Morgentaler A.: A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications. *Eur Urol.* 2014, 65 (1), 115–123.
- Kim D.S., Yang K.M., Chung H.J., Choi H.M., Choi Y.D., Choi H.K.: AMS 700CX/CXM inflatable penile prosthesis has high mechanical reliability at long-term follow up. *J Sex Med.* 2010, 7 (7), 2602–2607.
- Kim S.W., Paick J.S.: Short-term analysis of the effects of as needed use of sertraline at 5 PM for the treatment of premature ejaculation. *Urology.* 1999, 54 (3), 544–547.
- Kloner R.A., Jackson G., Emmick J.T., Mitchell M.I., Bedding A., Warner M.R. *i wsp.*: Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 alpha-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. *J Urol.* 2004, 172 (5 Pt 1), 1935–1940.
- Kostis J.B., Jackson G., Rosen R., Barrett-Connor E., Billups K., Burnett A.L. *i wsp.*: Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol.* 2005, 96 (2), 313–321.
- Kovanez I., Rambhatla A., Ferrini M.G., Vernet D., Sanchez S., Rajfer J. *i wsp.*: Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. *BJU Int.* 2008, 101 (2), 203–210.
- Kyle J.A., Brown D.A., Hill J.K.: Avanafil for erectile dysfunction. *Ann Pharmacother.* 2013, 47 (10), 1312–1320.
- Lakin M.M., Montague D.K., VanderBrug Medendorp S., Tesar L., Schover L.R.: Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications. *J Urol.* 1990, 143 (6), 1138–1141.
- Laumann E.O., Nicolosi A., Glasser D.B., Paik A., Gingell C., Moreira E. *i wsp.*: Sexual problems among women and men aged 40–80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res.* 2005, 17 (1), 39–57.
- Laumann E.O., Paik A., Rosen R.C.: Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA.* 1999a, 281 (6), 537–544.
- Laumann E.O., Paik A., Rosen R.C.: The epidemiology of erectile dysfunction: results from the National Health and Social Life Survey. *Int J Impot Res.* 1999b, 11 (Suppl 1), S60–64.
- Lee D., Romero C., Alba F., Westney O.L., Wang R.: Simultaneous penile prosthesis and male sling/artificial urinary sphincter. *Asian J Androl.* 2013, 15 (1), 10–15.
- Lee D., Westney O.L., Wang R.: Combination surgery for erectile dysfunction and male incontinence. *Curr Urol Rep.* 2011a, 12 (6), 461–469.
- Lee J.C., Bénard F., Carrier S., Talwar V., Defoy I.: Do men with mild erectile dysfunction have the same risk factors as the general erectile dysfunction clinical trial population? *BJU Int.* 2011b, 107 (6), 956–960.
- Levine L.A., Burnett A.L.: Standard operating procedures for Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2013, 10 (1), 230–244.
- Levine L.A., Dimitriou R.J.: Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2001, 28 (2), 335–341.
- Lindau S.T., Schumm L.P., Laumann E.O., Levinson W., O'Muircheartaigh C.A., Waite L.J.: A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N Engl J Med.* 2007, 357 (8), 762–774.
- Lue T.F., Giuliano F., Montorsi F., Rosen R.C., Andersson K.E., Althof S. *i wsp.*: Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med.* 2004, 1 (1), 6–23.
- Lue T.F.: Erectile dysfunction. *N Engl J Med.* 2000, 342 (24), 1802–1813.
- Lux M., Reyes-Vallejo L., Morgentaler A., Levine L.A.: Outcomes and satisfaction rates for the redesigned 2-piece penile prosthesis. *J Urol.* 2007, 177 (1), 262–266.
- Maggi M., Buvat J., Corona G., Guay A., Torres L.O.: Hormonal causes of male sexual dysfunctions and their management (hyperprolactinemia, thyroid disorders, GH disorders, and DHEA). *J Sex Med.* 2013, 10 (3), 661–677.
- Martinez-Salamanca J.I., Mueller A., Moncada I., Carballido J., Mulhall J.P.: Penile prosthesis surgery in patients with corporal fibrosis: a state of the art review. *J Sex Med.* 2011, 8 (7), 1880–1889.
- McCullough A.R., Barada J.H., Fawzy A., Guay A.T., Hatzichristou D.: Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. *Urology.* 2002, 60 (2 Suppl 2), 28–38.
- McMahon C.G.: Dapoxetine: a new option in the medical management of premature ejaculation. *Ther Adv Urol.* 2012, 4 (5), 233–251.
- McMahon C.G.: Ejaculatory latency vs. patient-reported outcomes (PROs) as study end points in premature ejaculation clinical trials. *Eur Urol.* 2007, 52 (2), 321–323.
- McMahon C.G., Abdo C., Incrocci L., Perelman M., Rowland D., Waldinger M. *i wsp.*: Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med.* 2004, 1 (1), 58–65.
- McMahon C.G., Althof S.E., Kaufman J.M., Buvat J., Levine S.B., Aquilina J.W. *i wsp.*: Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. *J Sex Med.* 2011, 8 (2), 524–539.
- McMahon C.G., Giuliano F., Dean J., Hellstrom W.J., Bull S., Tesfaye F. *i wsp.*: Efficacy and safety of dapoxetine in men with premature ejaculation and concomitant erectile dysfunction treated with a phosphodiesterase type 5 inhibitor: randomized, placebo-controlled, phase III study. *J Sex Med.* 2013, 10 (9), 2312–2325.

- McMahon C.G., Lee G., Park J.K., Adaikan P.G.: Premature ejaculation and erectile dysfunction prevalence and attitudes in the Asia-Pacific region. *J Sex Med.* 2012, 9 (2), 454–465.
- McMahon C.G., McMahon C.N., Leow L.J., Winstock C.G.: Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review. *BJU Int.* 2006, 98 (2), 259–272.
- McMahon C.G., Porst H.: Oral agents for the treatment of premature ejaculation: review of efficacy and safety in the context of the recent International Society for Sexual Medicine criteria for lifelong premature ejaculation. *J Sex Med.* 2011, 8 (10), 2707–2725.
- McMahon C.G., Samali R., Johnson H.: Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy. *J Urol.* 1999, 162 (6), 1992–1997.
- McMahon C.G., Stuckey B.G., Andersen M., Purvis K., Koppiker N., Haughey S. i wsp.: Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. *J Sex Med.* 2005, 2 (3), 368–375.
- McMahon C.G., Touma K.: Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride as needed: 2 single-blind placebo controlled crossover studies. *J Urol.* 1999, 161 (6), 1826–1830.
- Metz M.E., Pryor J.L.: Premature ejaculation: a psychophysiological review. *J Sex Marital Ther.* 1997, 23 (1), 3–23.
- Miner M., Esposito K., Guay A., Montorsi P., Goldstein I.: Cardiometabolic risk and female sexual health: the Princeton III summary. *J Sex Med.* 2012, 9 (3), 641–651.
- Mirone V., Arcaniolo D., Rivas D., Bull S., Aquilina J.W., Verze P.: Results from a prospective observational study of men with premature ejaculation treated with dapoxetine or alternative care: the PAUSE study. *Eur Urol.* 2014, 65 (4), 733–739.
- Modi N.B., Dresser M.J., Simon M., Lin D., Desai D., Gupta S.: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of dapoxetine hydrochloride, a novel agent for the treatment of premature ejaculation. *J Clin Pharmacol.* 2006, 46 (3), 301–309.
- Moncada I., de Bethencourt F.R., Lledó-García E., Romero-Otero J., Turbi C., Büttner H. i wsp.: Effects of tadalafil once daily or on demand versus placebo on time to recovery of erectile function in patients after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *World J Urol.* 2015, 33 (7), 1031–1038.
- Moncada I., Jara J., Subirá D., Castaño I., Hernández C.: Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window. *Eur Urol.* 2004, 46 (3), 357–360.
- Montague D.K.: Penile prosthesis implantation in the era of medical treatment for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2011, 38 (2), 217–225.
- Montague D.K., Angermeier K.W., Lakin M.M.: Penile prosthesis implantation. *Urol Clin North Am.* 2001, 28 (2), 355–361.
- Montorsi F., Adaikan G., Becher E., Giuliano F., Khoury S., Lue T.F. i wsp.: Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med.* 2010, 7 (11), 3572–3588.
- Montorsi F., Brock G., Lee J., Shapiro J., Van Poppel H., Graefen M. i wsp.: Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008, 54 (4), 924–931.
- Montorsi F., Brock G., Stolzenburg J.U., Mulhall J., Moncada I., Patel H.R. i wsp.: Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a randomised placebo-controlled study (REACTT). *Eur Urol.* 2014, 65 (3), 587–596.
- Montorsi F., Guazzoni G., Strambi L.F., Da Pozzo L.F., Nava L., Barbieri L. i wsp.: Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J Urol.* 1997, 158 (4), 1408–1410.
- Montorsi F., McCullough A.: Efficacy of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction following radical prostatectomy: a systematic review of clinical data. *J Sex Med.* 2005, 2 (5), 658–667.
- Montorsi F., Nathan H.P., McCullough A., Brock G.B., Broderick G., Ahuja S. i wsp.: Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol.* 2004a, 172 (3), 1036–1041.
- Montorsi F., Padma-Nathan H., Buvat J., Schwaibold H., Beneke M., Ulbrich E. i wsp.: Earliest time to onset of action leading to successful intercourse with vardenafil determined in an at-home setting: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med.* 2004b, 1 (2), 168–178.
- Morales A., Barada J., Wyllie M.G.: A review of the current status of topical treatments for premature ejaculation. *BJU Int.* 2007, 100 (3), 493–501.
- Moriel E.Z., Rajfer J.: Sodium bicarbonate alleviates penile pain induced by intracavernous injections for erectile dysfunction. *J Urol.* 1993, 149 (5 Pt 2), 1299–1300.
- Moyad M.A., Barada J.H., Lue T.F., Mulhall J.P., Goldstein I., Fawzy A.: Prevention and treatment of erectile dysfunction using lifestyle changes and dietary supplements: what works and what is worthless, part I. *Urol Clin North Am.* 2004, 31 (2), 249–257.
- Mulcahy J.J., Austoni E., Barada J.H., Choi H.K., Hellstrom W.J., Krishnamurti S. i wsp.: The penile implant for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2004, 1 (1), 98–109.
- Mulcahy J.J.: Long-term experience with salvage of infected penile implants. *J Urol.* 2000, 163 (2), 481–482.
- Mulhall J.P., Burnett A.L., Wang R., McVary K.T., Moul J.W., Bowden C.H. i wsp.: A phase 3, placebo controlled study of the safety and efficacy of avanafil for the treatment of erectile dysfunction after nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol.* 2013, 189 (6), 2229–2236.
- Mulhall J.P., Daller M., Traish A.M., Gupta S., Park K., Salimpour P. i wsp.: Intracavernosal forskolin: role in management of vasculogenic impotence resistant to standard 3-agent pharmacotherapy. *J Urol.* 1997, 158 (5), 1752–1758.
- Mulhall J.P., Goldstein I., Bushmakin A.G., Cappelleri J.C., Hvidsten K.: Validation of the erection hardness score. *J Sex Med.* 2007, 4 (6), 1626–1634.
- Mulhall J.P., Jahoda A.E., Ahmed A., Parker M.: Analysis of the consistency of intraurethral prostaglandin E(1) (MUSE) during at-home use. *Urology.* 2001, 58 (2), 262–266.
- Natali A., Olanas R., Fisch M.: Penile implantation in Europe: successes and complications with 253 implants in Italy and Germany. *J Sex Med.* 2008, 5 (6), 1503–1512.
- Nehra A., Grantmyre J., Nadel A., Thibonnier M., Brock G.: Vardenafil improved patient satisfaction with erectile hardness, orgasmic function and sexual experience in men with erectile dysfunction following nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol.* 2005, 173 (6), 2067–2071.
- Nehra A., Jackson G., Miner M., Billups K.L., Burnett A.L., Buvat J. i wsp.: The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2012, 87 (8), 766–778.
- Nichols D.J., Mirhead G.J., Harness J.A.: Pharmacokinetics of sildenafil after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality. *Br J Clin Pharmacol.* 2002, 53 (Suppl 1), 5–12.
- NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA.* 1993, 270 (1), 83–90.
- O'Connor D.B., Lee D.M., Corona G., Forti G., Tajar A., O'Neill T.W. i wsp.: The relationships between sex hormones and sexual function in middle-aged and older European men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 96 (10), E1577–1587.

- Oelke M., Bachmann A., Descazeaud A., Emberton M., Gravas S., Michel M.C. *i wsp.*: EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol.* 2013, 64 (1), 118–140.
- Olivier B., van Oorschot R., Waldinger M.D.: Serotonin, serotonergic receptors, selective serotonin reuptake inhibitors and sexual behaviour. *Int Clin Psychopharmacol.* 1998, 13 (Suppl 6), S9–14.
- Padma-Nathan H., Hellstrom WJ., Kaiser FE., Labasky RF., Lue TF., Nolten WE.: Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. *N Engl J Med.* 1997, 336 (1), 1–7.
- Padma-Nathan H., McCullough A.R., Levine L.A., Lipshultz L.I., Siegel R., Montorsi F.: Randomized, double-blind, placebo-controlled study of post-operative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Int J Impot Res.* 2008, 20 (5), 479–486.
- Padma-Nathan H., Stecher V.J., Sweeney M., Orazem J., Tseng L.J., Deriesthal H.: Minimal time to successful intercourse after sildenafil citrate: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology.* 2003, 62 (3), 400–403.
- Padma-Nathan H., Yeager J.L.: An integrated analysis of alprostadil topical cream for the treatment of erectile dysfunction in 1732 patients. *Urology.* 2006, 68 (2), 386–391.
- Palmieri A., Imbimbo C., Longo N., Fusco F., Verze P., Maletta A. *i wsp.*: Ejaculatory abstinence influences intravaginal ejaculatory latency time: results from a prospective randomized trial. *Urol Int.* 2012, 88 (4), 459–462.
- Patrick D.L., Althof S.E., Pryor J.L., Rosen R., Rowland D.L., Ho K.F. *i wsp.*: Premature ejaculation: an observational study of men and their partners. *J Sex Med.* 2005, 2 (3), 358–367.
- Patrick D.L., Rowland D.L., Rothman M.: Interrelationships among measures of premature ejaculation: the central role of perceived control. *J Sex Med.* 2007, 4 (3), 780–788.
- Porst H., Burnett A., Brock G., Ghanem H., Giuliano F., Glina S. *i wsp.*: SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2013, 10 (1), 130–171.
- Porst H., Gacci M., Büttner H., Henneges C., Boess F.: Tadalafil once daily in men with erectile dysfunction: an integrated analysis of data obtained from 1913 patients from six randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical studies. *Eur Urol.* 2014, 65 (2), 455–464.
- Porst H., McMahon C.G., Althof S.E., Sharlip I., Bull S., Aquilina J.W. *i wsp.*: Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: integrated analyses of two phase 3 dapoxetine trials. *J Sex Med.* 2010, 7 (6), 2231–2242.
- Porst H., Montorsi F., Rosen R.C., Gaynor L., Grupe S., Alexander J.: The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. *Eur Urol.* 2007, 51 (3), 816–823.
- Raina R., Agarwal A., Ausmundson S., Lakin M., Nandipati K.C., Montague D.K. *i wsp.*: Early use of vacuum constriction device following radical prostatectomy facilitates early sexual activity and potentially earlier return of erectile function. *Int J Impot Res.* 2006, 18 (1), 77–81.
- Raina R., Pahljani G., Agarwal A., Zippe C.D.: The early use of transurethral alprostadil after radical prostatectomy potentially facilitates an earlier return of erectile function and successful sexual activity. *BJU Int.* 2007, 100 (6), 1317–1321.
- Rajagopalan P., Mazzu A., Xia C., Dawkins R., Sundaresan P.: Effect of high-fat breakfast and moderate-fat evening meal on the pharmacokinetics of vardenafil, an oral phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction. *J Clin Pharmacol.* 2003, 43 (3), 260–267.
- Richardson D., Goldmeier D.: Premature ejaculation – does country of origin tell us anything about etiology? *J Sex Med.* 2005, 2 (4), 508–512.
- Riley A., Segraves R.T.: Treatment of premature ejaculation. *Int J Clin Pract.* 2006, 60 (6), 694–697.
- Rosen R., Altwein J., Boyle P., Kirby R.S., Lukacs B., Meuleman E. *i wsp.*: Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol.* 2003, 44 (6), 637–649.
- Rosen R.C., Catania J.A., Althof S.E., Pollack L.M., O'Leary M., Seftel A.D. *i wsp.*: Development and validation of four-item version of Male Sexual Health Questionnaire to assess ejaculatory dysfunction. *Urology.* 2007a, 69 (5), 805–809.
- Rosen R.C., McMahon C.G., Niederberger C., Broderick G.A., Jamieson C., Gagnon D.D.: Correlates to the clinical diagnosis of premature ejaculation: results from a large observational study of men and their partners. *J Urol.* 2007b, 177 (3), 1059–1064.
- Rosen R.C., Padma-Nathan H., Shabsigh R., Saikali K., Watkins V., Pullman W.: Determining the earliest time within 30 minutes to erectogenic effect after tadalafil 10 and 20 mg: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, at-home study. *J Sex Med.* 2004, 1 (2), 193–200.
- Rosen R.C., Riley A., Wagner G., Osterloh I.H., Kirkpatrick J., Mishra A.: The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997, 49 (6), 822–830.
- Rosen R.C.: Psychogenic erectile dysfunction. Classification and management. *Urol Clin North Am.* 2001, 28 (2), 269–278.
- Rosenberg M.T., Sadovsky R.: Identification and diagnosis of premature ejaculation. *Int J Clin Pract.* 2007, 61 (6), 903–908.
- Rowland D., Perelman M., Althof S., Barada J., McCullough A., Bull S. *i wsp.*: Self-reported premature ejaculation and aspects of sexual functioning and satisfaction. *J Sex Med.* 2004, 1 (2), 225–232.
- Rowland D.L., Patrick D.L., Rothman M., Gagnon D.D.: The psychological burden of premature ejaculation. *J Urol.* 2007, 177 (3), 1065–1070.
- Rowland D.L., Slob A.K.: Premature ejaculation: psychophysiological considerations in theory, research, and treatment. *Annu Rev Sex Res.* 1997, 8, 224–253.
- Sachs B.D., Liu Y.C.: Maintenance of erection of penile glans, but not penile body, after transection of rat cavernous nerves. *J Urol.* 1991, 146 (3), 900–905.
- Salonia A., Eardley I., Giuliano F., Hatzichristou D., Mondaca I., Vardi Y. *i wsp.*: EAU Guidelines Panel on Male Sexual Dysfunction. EAU Guidelines on Priapism. Edn. presented at the EAU Annual Congress Stockholm. Arnhem 2014a.
- Salonia A., Burnett A.L., Graefen M., Hatzimouratidis K., Montorsi F., Mulhall J.P. *i wsp.*: Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery. *Eur Urol.* 2012a, 62 (2), 261–272.
- Salonia A., Burnett A.L., Graefen M., Hatzimouratidis K., Montorsi F., Mulhall J.P. *i wsp.*: Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. *Eur Urol.* 2012b, 62 (2), 273–286.
- Salonia A., Castagna G., Saccà A., Ferrari M., Capitanio U., Castiglione F. *et al.*: Is erectile dysfunction a reliable proxy of general male health status? The case for the International Index of Erectile Function-Erectile Function domain. *J Sex Med.* 2012c, 9 (10), 2708–2715.
- Salonia A., Eardley I., Giuliano F., Hatzichristou D., Mondaca I., Vardi Y. *i wsp.*: European association of urology guidelines on priapism. *Eur Urol.* 2014b, 65 (2), 480–489.
- Salonia A., Maga T., Colombo R., Scattoni V., Briganti A., Cestari A. *i wsp.*: A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol.* 2002, 168 (6), 2486–2489.

- Sanda M.G., Dunn R.L., Michalski J., Sandler H.M., Northouse L., Hembroff L. *i wsp.*: Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med.* 2008, 358 (12), 1250–1261.
- Sanford M.: Vardenafil orodispersible tablet. *Drugs.* 2012, 72 (1), 87–98.
- Schouten B.W., Bosch J.L., Bernsen R.M., Blanker M.H., Thomas S., Bohnen A.M.: 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, 17 (1), 58–62.
- Schwartz E.J., Wong P., Graydon R.J.: Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 2004, 171 (2 Pt 1), 771–774.
- Screponi E., Carosa E., Di Stasi S.M., Pepe M., Carruba G., Jannini E.A.: Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology.* 2001, 58 (2), 198–202.
- Seftel A.D., de la 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.
- Segal R.L., Cabrini M.R., Harris E.D., Mostwin J.L., Bivalacqua T.J., Burnett A.L.: Combined inflatable penile prosthesis-artificial urinary sphincter implantation: no increased risk of adverse events compared to single or staged device implantation. *J Urol.* 2013, 190 (6), 2183–2188.
- Semans J.H.: Premature ejaculation: a new approach. *South Med J.* 1956, 49 (4), 353–358.
- Serefoglu E.C., Mandava S.H., Gokce A., Chouhan J.D., Wilson S.K., Hellstrom W.J.: Long-term revision rate due to infection in hydrophilic-coated inflatable penile prostheses: 11-year follow-up. *J Sex Med.* 2012, 9 (8), 2182–2186.
- Serefoglu E.C., McMahon C.G., Waldinger M.D., Althof S.E., Shindel A., Adaikan G. *i wsp.*: An evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation: report of the second International Society for Sexual Medicine Ad Hoc Committee for the Definition of Premature Ejaculation. *J Sex Med.* 2014, 11 (6), 1423–1441.
- Serefoglu E.C., Yaman O., Cayan S., Asci R., Orhan I., Usta M.F. *i wsp.*: Prevalence of the complaint of ejaculating prematurely and the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish Society of Andrology Sexual Health Survey. *J Sex Med.* 2011, 8 (2), 540–548.
- Shabsigh R., Padma-Nathan H., Gittleman M., McMurray J., Kaufman J., Goldstein I.: Intracavernous alprostadil alfadex (EDEX/VIRIDAL) is effective and safe in patients with erectile dysfunction after failing sildenafil (Viagra). *Urology.* 2000, 55 (4), 477–480.
- Shabsigh R.: Diagnosing premature ejaculation: a review. *J Sex Med.* 2006, 3 (Suppl 4), 318–323.
- Shamloul R., el-Nashaar A.: Chronic prostatitis in premature ejaculation: a cohort study in 153 men. *J Sex Med.* 2006, 3 (1), 150–154.
- Sharlip I.: Diagnosis and treatment of premature ejaculation: the physician's perspective. *J Sex Med.* 2005, 2 (Suppl 2), 103–109.
- Sikka S.C., Hellstrom W.J., Brock G., Morales A.M.: Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound. *J Sex Med.* 2013, 10 (1), 120–129.
- Sohn M., Hatzinger M., Goldstein I., Krishnamurti S.: Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. *J Sex Med.* 2013, 10 (1), 172–179.
- Solursh D.S., Ernst J.L., Lewis R.W., Prisant L.M., Mills T.M., Solursh L.P. *i wsp.*: The human sexuality education of physicians in North American medical schools. *Int J Impot Res.* 2003, 15 (Suppl 5), 41–45.
- Sotomayor M.: The burden of premature ejaculation: the patient's perspective. *J Sex Med.* 2005, 2 (Suppl 2), 110–114.
- Spitzer M., Basaria S., Travison T.G., Davda M.N., DeRogatis L., Bhasin S.: The effect of testosterone on mood and well-being in men with erectile dysfunction in a randomized, placebo-controlled trial. *Andrology.* 2013, 1 (3), 475–482.
- Spitzer M., Basaria S., Travison T.G., Davda M.N., Paley A., Cohen B. *i wsp.*: Effect of testosterone replacement on response to sildenafil citrate in men with erectile dysfunction: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012, 157 (10), 681–691.
- Stember D.S., Mulhall J.P.: The concept of erectile function preservation (penile rehabilitation) in the patient after brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy.* 2012, 11 (2), 87–96.
- Sundaram C.P., Thomas W., Pryor L.E., Sidi A.A., Billups K., Pryor J.L.: Long-term follow-up of patients receiving injection therapy for erectile dysfunction. *Urology.* 1997, 49 (6), 932–935.
- Swearingen D., Nehra A., Morelos S., Peterson C.A.: Hemodynamic effect of avanafil and glyceryl trinitrate coadministration. *Drugs Context.* 2013, 212248.
- Symonds T., Perelman M., Althof S., Giuliano F., Martin M., Abraham L. *i wsp.*: Further evidence of the reliability and validity of the premature ejaculation diagnostic tool. *Int J Impot Res.* 2007a, 19 (5), 521–525.
- Symonds T., Perelman M.A., Althof S., Giuliano F., Martin M., May K. *i wsp.*: Development and validation of a premature ejaculation diagnostic tool. *Eur Urol.* 2007b, 52 (2), 565–573.
- Symonds T., Roblin D., Hart K., Althof S.: How does premature ejaculation impact a man's life? *J Sex Marital Ther.* 2003, 29 (5), 361–370.
- Tajar A., Huhtaniemi I.T., O'Neill T.W., Finn J.D., Pye S.R., Lee D.M. *i wsp.*: Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012, 97 (5), 1508–1516.
- Tal R., Jacks L.M., Elkin E., Mulhall J.P.: Penile implant utilization following treatment for prostate cancer: analysis of the SEER-Medicare database. *J Sex Med.* 2011, 8 (6), 1797–1804.
- Tang W., Ma L., Zhao L., Liu Y., Chen Z.: (Clinical efficacy of Viagra with behavior therapy against premature ejaculation). *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2004 10 (5), 366–370.
- The Process of Care Consensus Panel. The process of care model for evaluation and treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1999, 11 (2), 59–70.
- Trost L.W., McCaslin R., Linder B., Hellstrom W.J.: Long-term outcomes of penile prostheses for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Rev Med Devices.* 2013, 10 (3), 353–366.
- Truitt W.A., Coolen L.M.: Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science.* 2002, 297 (5586), 1566–1569.
- Tsertsvadze A., Yazdi F., Fink H.A., MacDonald R., Wilt T.J., Bella A.J. *i wsp.*: Oral sildenafil citrate (viagra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of harms. *Urology.* 2009, 74 (4), 831–836.
- Turek S.J., Hastings S.M., Sun J.K., King G.L., Keenan H.A.: Sexual dysfunction as a marker of cardiovascular disease in males with 50 or more years of type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013, 36 (10), 3222–3226.
- Vardi Y., Appel B., Jacob G., Massarwi O., Gruenwald I.: Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. *Eur Urol.* 2010, 58 (2), 243–248.
- Vardi Y., Appel B., Kilchevsky A., Gruenwald I.: Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study. *J Urol.* 2012, 187 (5), 1769–1775.

- Vardi Y., Sprecher E., Gruewald I.: Logistic regression and survival analysis of 450 impotent patients treated with injection therapy: long-term drop-out parameters. *J Urol.* 2000, 163 (2), 467–470.
- Vigen R., O'Donnell C.I., Barón A.E., Grunwald G.K., Maddox T.M., Bradley S.M. i wsp.: Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA.* 2013, 310 (17), 1829–1836.
- Vignozzi L., Filippi S., Morelli A., Ambrosini S., Luconi M., Vannelli G.B. i wsp.: Effect of chronic tadalafil administration on penile hypoxia induced by cavernous neurotomy in the rat. *J Sex Med.* 2006, 3 (3), 419–431.
- Vlachopoulos C., Ioakeimidis N., Aznaouridis K., Terentes-Printzios D., Rokkas K., Aggelis A. i wsp.: Prediction of cardiovascular events with aortic stiffness in patients with erectile dysfunction. *Hypertension.* 2014, 64 (3), 672–678.
- Vlachopoulos C., Jackson G., Stefanadis C., Montorsi P.: Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J.* 2013, 34 (27), 2034–2046.
- Waldinger M.D.: Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs.* 2007a, 67 (4), 547–568.
- Waldinger M.D.: Premature ejaculation: state of the art. *Urol Clin North Am.* 2007b, 34 (4), 591–599.
- Waldinger M.D.: The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol.* 2002, 168 (6), 2359–2367.
- Waldinger M.D., Hengeveld M.W., Zwinderman A.H.: Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo controlled study. *Am J Psychiatry.* 1994, 151 (9), 1377–1379.
- Waldinger M.D., Hengeveld M.W., Zwinderman A.H., Olivier B.: Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol.* 1998a, 18 (4), 274–281.
- Waldinger M.D., Rietschel M., Nöthen M.M., Hengeveld M.W., Olivier B.: Familial occurrence of primary premature ejaculation. *Psychiatr Genet.* 1998b, 8 (1), 37–40.
- Waldinger M.D., Schweitzer D.H.: Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part II – proposals for DSM-V and ICD-11. *J Sex Med.* 2006, 3 (4), 693–705.
- Waldinger M.D., Schweitzer D.H.: The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: a contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSM-V. *J Sex Med.* 2008, 5 (5), 1079–1087.
- Waldinger M.D., Zwinderman A.H., Olivier B.: On-demand treatment of premature ejaculation with clomipramine and paroxetine: a randomized, double-blind fixed-dose study with stopwatch assessment. *Eur Urol.* 2004a, 46 (4), 510–515.
- Waldinger M.D., Zwinderman A.H., Olivier B.: SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. *J Clin Psychopharmacol.* 2001, 21 (6), 556–560.
- Waldinger M.D., Zwinderman A.H., Schweitzer D.H., Olivier B.: Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res.* 2004b, 16 (4), 369–381.
- Wang R., Burnett A.L., Heller W.H., Omori K., Kotera J., Kikkawa K.: Selectivity of avanafil, a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction: implications for clinical safety and improved tolerability. *J Sex Med.* 2012, 9 (8), 2122–2129.
- Wang W.F., Minhas S., Ralph D.J.: Phosphodiesterase 5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *Int J Androl.* 2006, 29 (5), 503–509.
- Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M., Hellstrom W.J., Gooren L.J. i wsp.: Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Int J Androl.* 2009, 30 (1), 1–10.
- Wang H., Yuan J., Hu X., Tao K., Liu J., Hu D.: The effectiveness and safety of avanafil for erectile dysfunction: a systematic review and metaanalysis. *Curr Med Res Opin.* 2014, 30 (8), 1565–1571.
- Wespes E., Amar E., Eardley I., Giuliano F., Hatzichristou D., Hatzimouratidis K. i wsp.: EAU Guidelines Panel on Male Sexual Dysfunction. EAU Guidelines on Male Sexual Dysfunction (Erectile Dysfunction and premature ejaculation). Edn. presented at the EAU Annual Congress Stockholm 2009.
- Wespes E., Amar E., Hatzichristou D., Montorsi F., Pryor J., Vardi Y.: EAU Guidelines on erectile dysfunction: an update. *Eur Urol.* 2006, 49 (5), 806–815.
- Wespes E., Amar E., Hatzichristou D., Montorsi F., Pryor J., Vardi Y.: Guidelines on erectile dysfunction. *Eur Urol.* 2002, 41 (1), 1–5.
- Whooley M.A., Avins A.L., Miranda J., Browner W.S.: Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med.* 1997, 12 (7), 439–445.
- Wieder J.A., Brackett N.L., Lynne C.M., Green J.T., Aballa T.C.: Anesthetic block of the dorsal penile nerve inhibits vibratory-induced ejaculation in men with spinal cord injuries. *Urology.* 2000, 55 (6), 915–917.
- Williams S.B., Lei Y., Nguyen P.L., Gu X., Lipsitz S.R., Yu H.Y. i wsp.: Comparative effectiveness of cryotherapy vs brachytherapy for localised prostate cancer. *BJU Int.* 2012, 110 (2 Pt 2), E92–98.
- Wilson S.K., Cleves M.A., Delk J.R.: Comparison of mechanical reliability of original and enhanced Mentor Alpha I penile prosthesis. *J Urol.* 1999, 162 (3 Pt 1), 715–718.
- World Health Organization, International Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th edn. 1994, Geneva.
- Wyllie M.G., Powell J.A.: The role of local anaesthetics in premature ejaculation. *BJU Int.* 2012, 110 (11 Pt C), 943–948.
- Yeager J., Beihn R.M.: Retention and migration of alprostadil cream applied topically to the glans meatus for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2005, 17 (1), 91–95.
- Yuan J., Hoang A.N., Romero C.A., Lin H., Dai Y., Wang R.: Vacuum therapy in erectile dysfunction – science and clinical evidence. *Int J Impot Res.* 2010, 22 (4), 211–219.
- Yuan J., Zhang R., Yang Z., Lee J., Liu Y., Tian J. i wsp.: Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol.* 2013, 63 (5), 902–912.
- Zargaroff S., Sharma V., Berhanu D., Pearl J.A., Meeks J.J., Dupree J.M. i wsp.: National trends in the treatment of penile prosthesis infections by explantation alone vs. immediate salvage and reimplantation. *J Sex Med.* 2014, 11 (4), 1078–1085.
- Zhang X.S., Wang Y.X., Huang X.Y., Leng J., Li Z., Han Y.F.: Comparison between sildenafil plus sertraline and sertraline alone in the treatment of premature ejaculation. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2005, 11 (7), 520–525.