



e-ISSN 2353-8791

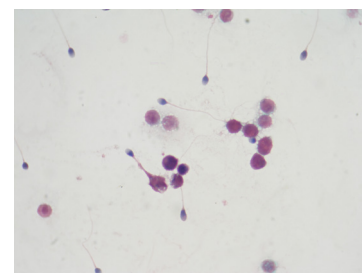
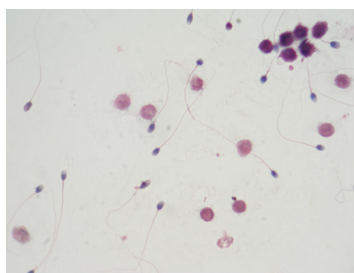
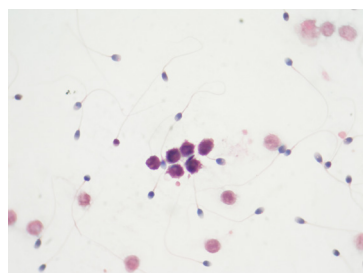
ICV = 49,19

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

Tom 3 • Numer 1 • Czerwiec 2016
Volumin 3 • Number 1 • June 2016

Postępy Andrologii *Online*

Advances in Andrology *Online*



Fagocytoza plemników ludzkich przez komórki zapalne – badania *in vitro*. Mikrofotografie autorstwa dr n. med., prof. nadzw. PUM Małgorzaty Piaseckiej i dr. n. med. Kamila Gill, Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie.

Phagocytosis of human sperm cells by leukocytes – *in vitro* studies. Micrographs by PhD, prof. of PUM Małgorzata Piasecka and PhD Kamil Gill, Department of Histology and Developmental Biology, Pomeranian Medical University in Szczecin.

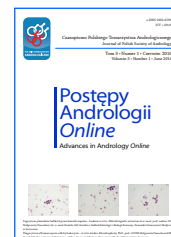


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



KOMITET REDAKCYJNY

Redaktor naczelny:

dr hab. n. med., prof. nadzw. PUM *Małgorzata Piasecka*, Szczecin

Zastępca redaktora naczelnego:

prof. dr hab. n. med. *Jolanta Słowikowska-Hilczner*, Łódź

Redaktor pomocniczy:

dr n. med. *Kamil Gill*, Szczecin

Sekretarz redakcji:

dr n. med. *Agnieszka Kolasa-Wołosniuk*, Szczecin

Skarbnik redakcji:

dr n. med. *Renata Walczak-Jędrzejowska*, Łódź

Członkowie komitetu redakcyjnego:

dr n. med. **Szymon Bakalczuk**, Lublin

dr n. med. **Leszek Bergier**, Kraków

prof. dr hab. n. biol. **Barbara Bilińska**, Kraków

prof. dr hab. n. med. **Barbara Darewicz**, Białystok

Prof., MD, PhD **Aleksander Giwercman**, Malmö, Sweden

PhD **Yvonne Lundberg Giwercman**, Malmö, Sweden

Prof., PhD (UPE/NMMU) and PhD (US) **Gerhard Van der Horst**, Republika Południowej Afryki (Bellville, Republic of South Africa)

prof. dr hab. n. med. **Grzegorz Jakiel**, Warszawa

prof. dr hab. n. med. **Piotr Jędrzejczak**, Poznań

dr hab. n. med., prof. UMK **Roman Kotzbach**, Bydgoszcz

prof. dr hab. n. med. **Krzysztof Kula**, Łódź

lek. med. **Robert Kulik**, Warszawa

prof. dr hab. n. med. **Maria Laszczyńska**, Szczecin

dr hab. n. med. **Grzegorz Ludwikowski**, Bydgoszcz

prof. dr hab. n. med. **Marek Mędraś**, Wrocław

MD, PhD, DMSc **Ewa Rajpert-De Meyts**, Kopenhaga, Dania (Copenhagen, Denmark)

dr n. med. **Aleksandra Robacha**, Łódź

dr n. med. **Maria Szarras-Czapnik**, Warszawa

Adres redakcji:

Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju

Wydział Nauk o Zdrowiu

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

71-210 Szczecin ul. Żołnierska 48

tel. 91 48 00 917, 91 48 00 908

e-mail: mpiasecka@ipartner.com.pl

Projekt graficzny:

Agnieszka Hilczner

Waldemar Jachimczak

Małgorzata Piasecka

Jolanta Słowikowska-Hilczner

Korekta języka polskiego:

Wojciech Markowski

Korekta języka angielskiego:

Małgorzata Piasecka

Jolanta Słowikowska-Hilczner

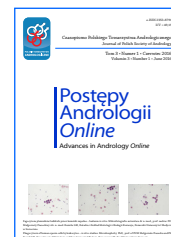
Kamil Gill

Skład i łamanie:

Waldemar Jachimczak



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

SPIS TREŚCI

CONTENTS

Tom 3
Volumin 3
Strony 1–83
Pages 1–83
Czerwiec 2016
June 2016

O czasopiśmie / About Journal	4
Artykuły oryginalne / Original article	
<i>Katarzyna Marchlewska, Emilia Bogotębska, Renata Walczak-Jędrzejowska, Elżbieta Oszukowska, Krzysztof Kula, Jolanta Słowikowska-Hilczner</i> Ocena dojrzałości chromatyny plemnikowej u mężczyzn z niepłodnych par Evaluation of sperm chromatin maturity in men from infertile couples	6
<i>Artur Wdowiak, Anita Wdowiak, Szymon Bakalczuk, Grzegorz Bakalczuk</i> Relationship between alcohol consumption and sperm nuclear DNA fragmentation and pregnancy	14
Artykuły poglądowe / Review	
<i>Jolanta Chanduszek-Salska</i> Znaczenie pomocy psychologicznej i psychoterapii we wspomaganiu leczenia niepłodności The role of psychological help and psychotherapy as a supportive factor in infertility treatment	22
<i>Jan Karol Wolski</i> Palma sabalowa – czy warto zastosować w andrologii? Serenoa repens – is it worth to apply in andrology?	33
Rekomendacje medyczne Medical recommendation – <i>Jolanta Słowikowska-Hilczner</i>	39
<i>K. Hatzimouratidis (Przewodniczący), I. Eardley, F. Giuliano, I. Moncada, A. Salonia</i> Rekomendacje dotyczące zaburzeń seksualnych u mężczyzn: zaburzenia erekcji i przedwczesny wytrysk Guidelines on Male Sexual Dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation <i>Thumaczenie i przygotowanie wersji polskiej</i> <i>Translation and elaboration of Polish version:</i> <i>Marta Sochaj, Zuzanna Słowikowska, Jolanta Słowikowska-Hilczner</i>	40
Konferencja Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 18. Dzień Andrologiczny Symposium of scientific training of the Polish Society of Andrology – 18 th day of Andrology	76
Instrukcje dla autorów / Instructions for authors	77



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

e-ISSN 2353-8791

Czasopismo jest
indeksowane w Index
Copernicus
The journal is indexed
in Index Copernicus
ICV (Index Copernicus
Value) 2015: 49.19

Wersja elektroniczna czasopisma jest wersją pierwotną. Informacje zawarte w czasopiśmie są udostępniane na zasadzie *Open Access* – dostęp do informacji naukowej jest bezpłatny i nieograniczony.

The electronic version of the journal is a original version. Access to scientific information published in the journal is free and unlimited (Open Access).

O CZASOPIŚMIE ABOUT THE JOURNAL

Zaburzenia męskiego układu płciowego dotyczą osób w różnym wieku i w większości przypadków prowadzą do niepłodności, która nabrała już rangi choroby cywilizacyjnej. Najczęściej identyfikowanymi nieprawidłowościami są hipogonadyzm, zaburzenia seksualne, wady rozwojowe narządów płciowych, nowotwory jąder i prostaty. Ze względu na specyficzne i coraz bardziej zanieczyszczone środowisko antropogeniczne dotyczą one głównie społeczeństw rozwiniętych, w tym również Polski, i stanowią istotny oraz narastający problem medyczny, społeczny, demograficzny, a także zdrowia publicznego. Nauka, która zajmuje się fizjologią i zaburzeniami męskiego układu płciowego w aspekcie nauk podstawowych i klinicznych, to andrologia. Ponieważ jest to młoda dziedzina nauki, jeszcze do niedawna niezadowolający stan wiedzy ograniczał możliwości diagnostyki oraz leczenia zaburzeń męskiego układu płciowego. Jednak w ostatnich latach obserwuje się niezwykle dynamiczny rozwój andrologii, szczególnie molekularnej, spowodowany wprowadzeniem nowych metod badawczych z zakresu biochemii, biologii i genetyki molekularnej. Andrologia staje się dziedziną interdyscyplinarną integrującą wiedzę z różnych dyscyplin medycznych i naukowych. Informacje związane z tymi zagadnieniami z trudem docierają do lekarzy i osób zainteresowanych w naszym kraju, ponieważ jest niewiele literatury w języku polskim, a wykłady wygłaszane podczas konferencji nie zawsze wyczerpująco wyjaśniają wątpliwości dotyczące m.in. postępowania diagnostycznego, terapeutycznego, rekomendacji czy też proponowanych algorytmów. Stąd też potrzeba stworzenia czasopisma prezentującego wiedzę andrologiczną lekarzom różnych specjalności, diagnostom laboratoryjnym i przedstawicielom nauk podstawowych. Czasopismo „Postępy Andrologii Online” powstało z inicjatywy Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, które zainteresowane jest integracją środowiska osób zajmujących się różnymi aspektami męskiego układu

płciowego, uzupełnieniem i poszerzeniem ich wiedzy, a także poprawą opieki zdrowotnej nad mężczyznami w naszym kraju.

Celem czasopisma jest: 1) dostarczenie istotnych informacji na temat fizjologii i patologii męskiego układu płciowego, 2) propagowanie praktycznej wiedzy andrologicznej kierowanej do szerokich kręgów odbiorców, 3) wymiana poglądów i opinii na temat zagadnień klinicznych oraz wyników badań doświadczalnych oraz 4) przekazywanie informacji dotyczących konferencji i kursów o tematyce andrologicznej.

Proponowana tematyka czasopisma to: 1) andrologia kliniczna z uwzględnieniem etiopatogenezy, diagnostyki i leczenia m.in. zaburzeń rozwojowych, niepłodności i procesów starzenia mężczyzn, 2) nowatorskie metody diagnostyczne, 3) andrologia doświadczalna rozwijająca się w oparciu o nauki podstawowe oraz 4) inne interdyscyplinarne tematy związane z dziedziną andrologii.

Czasopismo kierowane jest do lekarzy specjalności bezpośrednio lub pośrednio związanych z andrologią, m.in. urologów, endokrynologów, ginekologów, pediatrów, ale także do lekarzy rodzinnych spotykających się z coraz częstszym problemem niepłodności partnerskiej i problemami starzejących się mężczyzn. Ponadto naszą intencją jest zdobycie zainteresowania diagnostów laboratoryjnych odgrywających istotną rolę w prawidłowym postępowaniu terapeutycznym opartym na szerokim panelu testów i badań, których wdrożenie wciąż wymaga odpowiednich i wyczerpujących szkoleń z diagnostyki andrologicznej, w tym seminologicznej. Mamy nadzieję, że nasze czasopismo wzbudzi również zainteresowanie biologów zajmujących się czynnością męskiego układu płciowego w ramach nauk podstawowych, a także lekarzy weterynarii oraz innych osób, które znajdą informacje poszerzające ich wiedzę i kształtujące opinię z zakresu szeroko pojętych nauk andrologicznych.

Zachęcamy Państwa do publikowania prac oryginalnych, kazuistycznych i krótkich komunikatów, jak również prac poglądowych, opracowanych w kondensacyjnej, dydaktycznej i przystępnej formie. W pracach tych autorzy powinni przedstawiać aktualny stan wiedzy światowej oraz swoje opinie. Chcemy, aby czasopismo spełniało rolę informatora i przewodnika w dziedzinie andrologii oraz stanowiło forum dyskusyjne. Ponadto, zapraszamy do publikowania artykułów będących

tłumaczeniem publikacji ukazujących się w języku angielskim, które przedstawiają istotne postępy w andrologii.
<http://www.postepyandrologii.pl>

Małgorzata Piasecka
redaktor naczelny

Jolanta Słowikowska-Hilczer
przewodnicząca
Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Disorders of the male reproductive system relate to people of different ages and in most cases lead to infertility, which has already acquired a rank of a disease associated with the progress of civilization. The most frequently identified irregularities are hypogonadism, sexual dysfunction, genital malformations, testicular or prostate cancer. Due to the specific and increasingly polluted anthropogenic environment they concern mainly developed societies, including Poland, and are an important and growing medical, social, demographic and public health problem. A science that deals with the physiology and with disorders of the male reproductive system in terms of the basic and clinical science is andrology. As this is a young field of science, until recently an unsatisfactory state of knowledge limited the possibilities of the diagnostics and treatment of the disorders of the male reproductive system. However, in recent years there has been a very dynamic development of andrology, especially in the molecular aspect, due to the introduction of new methods of research in the field of biochemistry, biology and molecular genetics. Andrology is becoming an interdisciplinary field which integrates knowledge from various medical and scientific disciplines. Information related to these issues reach doctors and interested people in our country with difficulty, because there is few publications in Polish. Lectures given during conferences also do not always fully explain the doubts concerning diagnostic and therapeutic proceedings, recommendations or proposed algorithms. Hence, the need for a journal presenting the knowledge of andrology to the doctors of various specialties, laboratory diagnosticians and representatives of the basic science. The journal „Progress in Andrology *Online*” is an initiative of the Polish Society of Andrology, which is interested in the integration of people involved in different aspects of the male reproductive system, supplement and broadening their knowledge, as well as the improvement of health care for men in our country.

The aim of the journal is: 1) to provide relevant information about the physiology and pathology of the male reproductive system, 2) the promotion of practical andrological knowledge directed to broad audiences, 3) to exchange views and opinions on issues of clinical and

experimental results, and 4) to provide information on conferences and courses on the subject of andrology.

The proposed themes of the journal are: 1) clinical andrology including etiopathogenesis, diagnostics and treatment of developmental disorders, infertility and men's aging, 2) innovative diagnostic methods, 3) experimental andrology developing on the basis of the basic sciences and 4) other interdisciplinary topics related to the field of andrology.

The journal is directed to physicians with specialty directly or indirectly related to andrology, including urologists, endocrinologists, gynecologists, pediatricians, but also to family doctors facing the increasingly common problem of couple infertility and problems of aging men. Moreover, our intention is to get the interest of laboratory diagnosticians playing an important role in keeping the correct therapeutic proceedings, based on a broad panel of tests and studies. Their implementation still requires proper and comprehensive training in andrological diagnostics, including seminological one.

We hope that our magazine will also raise the interest of biologists dealing with the functions of the male reproductive system in the framework of basic sciences, as well as veterinarians and others who will find information expanding their knowledge and shaping opinion in the range of broad sciences of andrology. We encourage you to publish original papers, case reports and short announcements, as well as review papers, worked out in the concentrated, didactic and accessible form. In these articles authors should present the current state of the global knowledge as well as their own opinions. We want the journal to act as an informer and a guide in the field of andrology and become a forum for discussion. In addition, we invite you to publish articles that are translations of publications appearing in the English language, which present significant progress in andrology.

Małgorzata Piasecka
Editor in chief

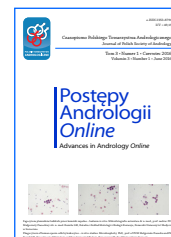
Jolanta Słowikowska-Hilczer
President
of Polish Society of Andrology



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

OCENA DOJRZAŁOŚCI CHROMATYNY PLEMNIKÓW MĘŻCZYZN Z NIEPŁODNYCH PAR EVALUATION OF SPERM CHROMATIN MATURITY OF MEN OF INFERTILE COUPLES

Katarzyna Marchlewska¹, Emilia Bogołębska¹, Renata Walczak-Jędrzejowska¹,
Elżbieta Oszukowska², Krzysztof Kula¹, Jolanta Słowikowska-Hilczer¹

¹ Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ² II Klinika Urologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Autor do korespondencji/corresponding author: Jolanta Słowikowska-Hilczer, 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-hilczer@umed.lodz.pl)

Otrzymano/received: 27.01.2016 r. • Zaakceptowano/accepted: 30.06.2016 r.



Katarzyna Marchlewska – dr n. med., absolwentka Uniwersytetu Łódzkiego oraz Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, biolog, specjalność biochemia, diagnosta laboratoryjny. Nauczyciel akademicki w Zakładzie Endokrynologii Płodności Katedry Andrologii i Endokrynologii Płodności Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Współwykonawca polskich i europejskich projektów badawczych. Pierwszy autor i współautor 41 publikacji naukowych. Członek Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, członek Międzynarodowego Towarzystwa Andrologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu oraz Komisji Andrologii Komitetu Biologii Rozrodu PAN. Praca zawodowa i naukowa autorki związana jest z badaniami nad czynnością męskiego układu płciowego i jego zaburzeniami oraz diagnostyką andrologiczną.

Katarzyna Marchlewska – PhD, graduate of the University of Lodz and Medical University of Lublin as biologist, specializing in biochemistry, laboratory diagnostician. Academic teacher at the Division of Reproductive Endocrinology, Department of Andrology and Reproductive Endocrinology at the Medical University of Lodz. Researcher in Polish and European scientific projects. The first author and co-author of 41 scientific publications. Member of the Polish Society of Andrology, a member of the International Society of Andrology, Polish Society for Reproductive Medicine and Andrology Commission Committee of Reproductive Biology Sciences. Professional and scientific work is associated with the research on the male reproductive system function and its disorders, and andrology diagnostics.

Streszczenie

Uzasadnienie i cel pracy. Podstawowe badanie nasienia nie zawsze jednoznacznie wskazuje na przyczynę zaburzeń płodności u mężczyzn. Jedną z dodatkowych metod diagnostycznych jest ocena dojrzałości chromatyny plemników, odzwierciedlająca prawidłową przebudowę i kondensację materiału genetycznego podczas spermiogenezy. Celem pracy było znalezienie związku między podstawowymi parametrami nasienia a dojrzałością chromatyny plemników.

Materiał i metody. W grupie 63 mężczyzn zgłaszających się z powodu niepłodności partnerskiej wykonano podstawowe badanie nasienia (WHO, 2010). Do badania dojrzałości chromatyny zastosowano barwienie plemników kwaśnym roztworem błękitu aniliny (AB) (czerwone – chromatyna dojrzała, niebieskie – chromatyna niedojrzała).

Wyniki. Odsetek plemników z dojrzałą chromatyną (komórki AB-negatywne) mieścił się w zakresie 8–83 (mediana: 45%). Pacjenci z nieprawidłowym odsetkiem plemników AB-negatywnych (<70%) mieli statystycznie istotnie niższą koncentrację plemników w porównaniu do badanych, u których wykazano ≥70% komórek AB-negatywnych (mediana: 18,7 vs. 60,6 mln/mL). Z kolei, pacjenci z odsetkiem ≥4% plemników o prawidłowej morfologii mieli istotnie wyższy odsetek plemników AB-negatywnych (mediana: 49,7 vs. 36,9%). Dojrzałość chromatyny plemników korelowała z waukolizacją główki plemnika w obrębie regionu postakrosomalnego ($r_s = 0,46$) oraz z koncentracją leukocytów w nasieniu ($r_s = -0,26$).

Interpretacja i wnioski. Wyniki sugerują, że zaburzeniom koncentracji i morfologii plemników, jak również liczby leukocytów w ejakulacie mogą towarzyszyć nieprawidłowości przebudowy chromatyny plemników manifestujące się zwiększoną ilością histonów jądrowych.

Słowa kluczowe: plemniki, chromatyna, kondensacja DNA, niepłodność męska

Abstract

Background and objectives. The basic semen analysis not always clearly indicate the cause of fertility problems in men. One of the additional diagnostic method is assessment of sperm chromatin maturity reflecting proper remodeling and condensation of the genetic material during spermiogenesis. The aim of the study was to find the relationship between the basic parameters of semen and sperm chromatin maturity.

Material and methods. The standard semen analysis (WHO, 2010) was carried out on spermatozoa of men ($n = 63$) of infertile couples. The staining with acidic solution of aniline blue (AB) (red – mature chromatin, blue – immature chromatin) was used to evaluate the sperm chromatin maturity.

Results. The proportion of mature sperm chromatin (AB-negative cells) was in the range 8–83 (median 45%). Patients with abnormal percentage of AB-negative sperms (<70%) had a significantly lower concentration of spermatozoa in comparison to subjects with AB-negative cells ≥70% (median 18.7 vs. 60.6 million / mL). On the other hand, patients with percentage of sperm cells with normal morphology ≥4% had significantly higher percentage of AB-negative spermatozoa (median 49.7 vs. 36.9%). The maturity of the sperm chromatin correlated with the sperm head vacuolisation within the postacrosomal region ($r_s = 0.46$), and the concentration of leukocytes in the semen ($r_s = -0.26$).

Interpretation and conclusions. The results suggest that disorders of sperm concentration and morphology as well as the number of leukocytes in the ejaculate may be accompanied by abnormalities of sperm chromatin remodeling manifested by an increased amount of nuclear histones.

Key words: spermatozoa, chromatin, DNA condensation, male infertility

Skróty / Abbreviations

AB – błękit aniliny (ang. *aniline blue*), WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Wstęp

Chromatyna, struktura występująca w jądrze komórkowym, zbudowana jest z DNA, białek histonowych i nie-histonowych. Chromatyna zawarta w plemnikach dzięki obecności protamin charakteryzuje się znacznie większą kondensacją niż chromatyna komórek somatycznych. Taka budowa materiału genetycznego pozwala na znaczne zmniejszenie wielkości jądra komórkowego i umożliwia szybkie dostarczenie ojcowskiego materiału genetycznego, ale przede wszystkim warunkuje jego odporność na działanie czynników fizycznych oraz chemicznych w trakcie wędrówki plemników przez męski, a następnie żeński układ płciowy do bańki jajowodu, gdzie następuje zapłodnienie (Björndahl i Kvist, 2010, 2014; Francis i wsp., 2014; Gawecka i wsp., 2015; Miller, 2015).

Kondensacja materiału genetycznego w plemnikach odbywa się w czasie przekształcania spermatyd w plemniki (końcowy etap procesu spermatogenezy) (Kazienko i wsp., 2012). W tym procesie białka histonowe zostają zastąpione przez inne, bardziej zasadowe białka, tzw.

protaminy, bogate w argininę i cysteinę. Duża zawartość argininy warunkuje tworzenie silnych wiązań między cząsteczkami DNA, podczas gdy cysteina (utlenianie grup tiolowych SH) umożliwia tworzenie wiązań disiarczkowych zarówno wewnątrz, jak i między cząsteczkami protaminy, co powoduje zdecydowanie większą kondensację materiału genetycznego w główce plemnika (Björndahl i Kvist, 2010; Rathke i wsp., 2014; Wiland i wsp., 2006). Protaminy w połączeniu z DNA tworzą struktury zwane toroidami, zbudowane z silnie upakowanych pętli DNA powiązanych i stabilizowanych jonami cynku oraz cysteiną (Björndahl i Kvist, 2010, 2011; Ward, 2010). Plemniki, w których wymiana histonów na protaminy nie dokonała się, nie mają odpowiedniej kondensacji chromatyny (nieudojrzała chromatyna), a tym samym nie mają dostatecznej ochrony materiału genetycznego, co może prowadzić do fragmentacji i uszkodzeń DNA (Björndahl i Kvist, 2010, 2011; Francis i wsp., 2014).

Ocena jakościowa i ilościowa nasienia jest podstawowym badaniem służącym do oceny stanu płodności u mężczyzn. Wieloletnie obserwacje pozwoliły

stwierdzić, iż podstawowe badanie nasienia nie jest wystarczające do jednoznacznej oceny płodności mężczyzny oraz dokładnego określenia przyczyny niepłodności (*Björndahl, 2011; Cooper i wsp., 2010; Kazienko i wsp., 2012; Pizzol i wsp., 2014; WHO, 2010*). Wykluczenie czynnika męskiego w niepłodności partnerskiej tylko na podstawie badania nasienia skłania lekarzy do wykonywania u kobiety badań, które są często inwazyjne i kosztowne. Powoduje to jednocześnie rosnący stres u obojga partnerów, co ma niekorzystny wpływ na czynność gonad i utrudnia prokreację (*Boivin i Gameiro, 2015*). Z drugiej strony odstępstwa od wartości referencyjnych w podstawowym badaniu nasienia nie zawsze łączą się z niemożnością uzyskania ciąży (*Buck Louis i wsp., 2014; Jørgensen i wsp., 2012*).

Ocena dojrzałości chromatyny plemników może być jednym z dodatkowych badań nasienia, które umożliwi diagnostykę przyczyn męskiej niepłodności. Budowa materiału genetycznego gamety męskiej wpływa bowiem na zdolność plemników do zapłodnienia oraz na rozwój zarodka. Prawidłowa dojrzałość chromatyny plemników wskazuje na większą szansę osiągnięcia samoistnej ciąży oraz może ułatwić kwalifikację pacjenta do zastosowania technik wspomaganego rozrodu pomimo obniżonych wartości podstawowych parametrów nasienia. Wpływa także na zwiększenie prawdopodobieństwa urodzenia zdrowego dziecka (*Boe-Hansen i wsp., 2006; Boitrelle i wsp., 2015; Gawecka i wsp., 2015; Zhao i wsp., 2014; Zini i wsp., 2014*). Zatem celem niniejszych badań było znalezienie związku między podstawowymi parametrami nasienia a dojrzałością chromatyny plemników.

■ Materiał i metody

Badania wykonano¹ na ejakulowanych plemnikach uzyskanych od mężczyzn ($n = 63$) w wieku 20–58 lat (33 ± 6), którzy byli pacjentami Poradni Andrologii i Endokrynologii Płodności przy Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi, z powodu niepłodności pary. Mężczyźni otrzymali informację na temat badania i wyrazili pisemną zgodę na uczestnictwo w badaniu. Wykluczono pacjentów z azoospermią.

Podstawowe badanie seminologiczne (objętość i pH nasienia, koncentracja, całkowita liczba plemników w ejakulacie, ruchliwość, żywotność i morfologia plemników) wykonano zgodnie z rekomendacjami ŚWIATOWEJ Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) z 2010 r. (*WHO, 2010*). Morfologię męskich gamet oceniano na podstawie barwienia rozmazów plemników metodą Papanicolaou. Weryfikowano obecność wakuoli w regionie akrosomalnym i postakrosomalnym i wyrażano jako wartość odsetka plemników, u których te zjawiska stwierdzono. Na podstawie standardowej oceny nasienia wyróżniono następujące kategorie seminologiczne: normozoospermia – 23 przypadki; oligozoospermia

(koncentracja plemników <15 mln/mL) 21 przypadków; astenozoospermia (ruch postępowy $<32\%$) 16 przypadków; teratozoospermia (odsetek prawidłowych plemników $<4\%$) 23 przypadki. W tej grupie znaleźli się również pacjenci z więcej niż jednym parametrem badania ogólnego odbiegającym od wartości referencyjnej, tj. z astenoteratozoospermią – 5 przypadków; oligoteratozoospermią – 3 przypadki; oligoastenozoospermią – 2 przypadki i z oligoastenoteratozoospermią – 5 przypadków. Natywne próbki nasienia zamrażano w temp. -20°C do czasu wykonania oceny chromatyny plemników (ok. 2 mies.). Po rozmrożeniu nasienie było płukane roztworem soli fizjologicznej i odwirowywane przy prędkości 3000 g przez 5 minut. Czynność tę powtarzano dwukrotnie.

Do oceny dojrzałości chromatyny plemników wykorzystana została metoda barwienia kwaśnym błękitem aniliny (AB, ang. *aniline blue*) za pomocą dostępnego komercyjnie testu (SpermFunc® Histone, BRED Life Science Technology Inc., Chiny). W skład testu wchodziły: bufor fosforanowy, bufor TRIS (2-Amino-2-hydroxymethyl-propane-1,3-diol), roztwór błękitu aniliny, roztwór ksantenu oraz formaldehyd 4% (w/v). Barwienie wykonano według instrukcji producenta. Barwienie błękitem aniliny umożliwia weryfikację plemników z obecnością resztkowych histonów, bowiem barwnik ten selektywnie łączy się z bogatymi w lizynę histonami i ujawnia anomalie w kondensacji chromatyny plemników (*Sellami i wsp., 2013*). W teście tym plemniki charakteryzujące się pełną dojrzałością chromatyny (bez resztkowych histonów, komórki AB-negatywne) mają główki zabarwione na kolor czerwony (rycina 1). Z kolei plemniki z nieprawidłowo skondensowaną chromatyną (komórki AB-pozytywne), w której obecne są w dużej ilości resztkowe histony, mają główki zabarwione na niebiesko. Według sugestii producenta testu plemniki zabarwione na kolor pośredni zaliczono do nieprawidłowych. Dolna wartość referencyjna dla plemników z prawidłowo dojrzałą chromatyną – wg producenta – to 70%. Ocena dojrzałości chromatyny plemników przeprowadzono w mikroskopie świetlnym, stosując powiększenie $\times 1000$ (Nikon Eclipse E600, Japonia).

Uzyskane wyniki zaprezentowano, podając przedział zmienności, medianę, średnią arytmetyczną i odchylenie standardowe. Zgodność rozkładu zmiennych ciągłych z rozkładem normalnym sprawdzono za pomocą testu Shapiro–Wilk, przyjmując zgodność na poziomie istotności $p > 0,05$ ($>5\%$). Porównanie dwóch grup niezależnych w zakresie badanych zmiennych dokonano, stosując nieparametryczny test istotności U Manna–Whitneya. Współzależność zmiennych zweryfikowano, obliczając współczynniki korelacji rang Spearmana. Poziom istotności statystycznej przyjęto dla $p < 0,05$.

■ Wyniki

Wyniki standardowej oceny seminologicznej wraz z oceną dojrzałości chromatyny plemników (mediana: 45%, zakres: 8–83%) przedstawiono w tabeli 1. Tylko w przypadku 8 mężczyzn (12,7%) spośród 63 badanych stwierdzono $\geq 70\%$ plemników z prawidłowo dojrzałą chromatyną. Porównując standardowe parametry seminologiczne między grupą mężczyzn, u których wykazano $\geq 70\%$ plemników AB-negatywnych (komórki z dojrzałą chromatyną) a grupą badanych, u których stwierdzono $<70\%$ plemników AB-negatywnych, różnicę statystycznie istotną

¹ Procedura badań była pozytywnie zaopiniowana przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Łodzi – numer zezwolenia RNN/125/12/KE.



Ryc. 1. Mikroskopowa ocena dojrzałości chromatyny plemników barwionych kwaśnym błękitem aniliny (AB) i roztworem ksantenowym. Strzałka biała – plemniki z dojrzałą chromatiną (główki plemników czerwone, komórki AB-negatywne), strzałka czarna – plemniki z niedojrzałą chromatiną (główki plemników ciemnoniebieskie, komórki AB-pozytywne), grot strzałki – pośrednie formy plemników zakwalifikowane jako niedojrzałe (główki plemników ciemnoniebieskie i częściowo czerwone, komórki AB-pozytywne). Skala = 10 μ m

Fig. 1. Microscopic evaluation of chromatin maturity of sperm stained with acidic aniline blue (AB) xanten solution. White arrow – sperm cells with mature chromatin (red sperm head, AB-negative cells), black arrow – sperm cells with immature chromatin (dark blue sperm head, AB-positive cells), arrowhead – sperm cells with intermediate stain included into immature (dark blue and partly red sperm head, AB-positive cells). Scale bar = 10 μ m

Tabela 1. Wyniki standardowej oceny seminologicznej oraz testu z błękitem aniliny (AB) (n = 63)

Table 1. Descriptive statistics of standard semen and aniline blue (AB) analyses (n = 63)

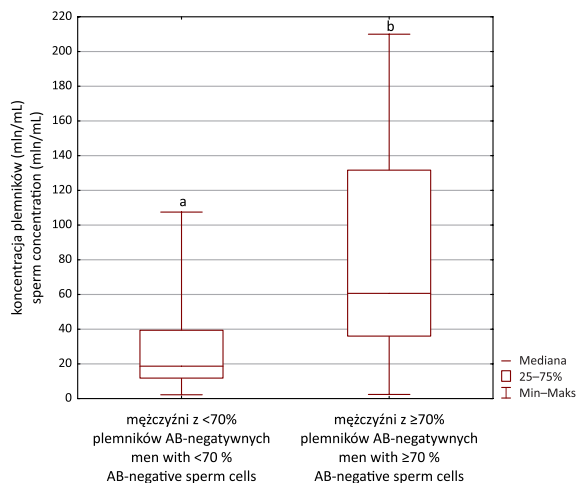
Parametr / Parameter	$\bar{X}$ (SD)	Mediana Median	Zakres Range
Wiek (lata) / Age (years)	33 (6,0)	33,0	20,0–58,0
Objętość (mL) / Volume (mL)	4,2 (1,5)	4,0	1,1–8,3
Koncentracja plemników (mln/mL) / Sperm concentration (mln/mL)	35 (37,0)	24,0	2,0–210,0
Całkowita liczba plemników (mln/ejakulat) / Total sperm number (mln/ejaculate)	136 (141,0)	87,0	4,0–780,0
Plemniki ruchliwe (%) / Motile sperm cells (%)	58 (14,0)	59,0	24,0–82,0
Plemniki z ruchem postępowym (%) / Sperm cells with progressive motility (%)	40 (18,0)	43,0	4,0–73,0
Plemniki z brakiem ruchu (%) / Immotile sperm cells	41 (14,0)	39,0	18,0–76,0
Żywotność plemników (% plemników eozyno-negatywnych) / Sperm vitality (% eosine-negative sperm cells)	80 (9,0)	83,0	49,0–93,0
Plemniki z prawidłową morfologią (%) / Sperm cells with normal morphology (%)	3 (2,0)	3,0	0,0–7,0
Plemniki z wakuolami w regionie akrosomalnym (%) / Sperm cells with vacuoles in the acrosomal region (%)	32 (17,0)	33,0	2,0–83,0
Plemniki z wakuolami w regionie postakrosomalnym (%) / Sperm cells with vacuoles in the postacrosomal region (%)	5 (3,0)	4,0	0,0–17,0
Plemniki z resztkową cytoplazmą (%) / Sperm cells with residual cytoplasm (%)	2 (2,0)	1,0	0,0–9,0
Koncentracja komórek okrągłych (mln/mL) / Round cells concentration (mln/mL)	3 (7,0)	1,0	0,0–45,0
Koncentracja leukocytów (mln/mL) / Leukocyte concentration (mln/mL)	1 (6,0)	0,0	0,0–45,0
Plemniki z prawidłową dojrzałością chromatyny (% komórek AB-negatywnych) / Sperm cells with normal maturity of chromatin (% AB-negative cells)	45 (16,0)	45,0	8,0–83,0

$\bar{X}$ (SD) – średnia arytmetyczna (odchylenie standardowe) / arithmetic mean (standard deviation)

($p = 0,01$) wykazano tylko w przypadku koncentracji męskich gamet. Mężczyźni, u których odsetek plemników z dojrzałą chromatiną wynosił ≥ 70 , wykazywali istotnie wyższą koncentrację plemników w ejakulacie (mediana: 60,6 vs. 18,7 mln/mL) (rycina 2). Z kolei, porównując mężczyzn z $\geq 4\%$ ($n = 40$) i $< 4\%$ ($n = 23$) plemników o prawidłowej morfologii stwierdzono statystycznie istotnie ($p = 0,015$) wyższy odsetek plemników AB-negatywnych w grupie mężczyzn z prawidłową morfologią plemników

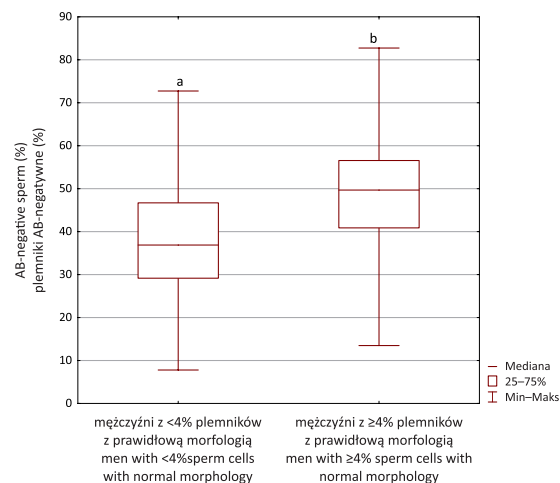
(mediana: 49,7 vs. 36,9%) (rycina 3). Ponadto, analiza korelacji rang Spearmana² ujawniła statystycznie istotne ($p < 0,05$) zależności między odsetkiem plemników AB-negatywnych a odsetkiem plemników zawierających wakuole w obrębie regionu postakrosomalnego główki

2 Przyp. red.: uzyskane wartości współczynnika korelacji interpretowano w następujący sposób: $< 0,2$ – brak związku liniowego; 0,2–0,4 – słaba zależność; 0,4–0,7 – umiarkowana zależność; 0,7–0,9 – silna zależność; $> 0,9$ – bardzo silna zależność



Ryc. 2. Porównanie koncentracji plemników w nasieniu mężczyzn z <70% (n = 55) i ≥70% (n = 8) plemników AB-negatywnych (test z błękitem aniliny). Test U Manna-Whitneya, ab: p = 0,01

Fig. 2. Comparison of sperm concentration between subjects with <70% (n = 55) and with ≥70% (n = 8) AB-negative sperm cells (aniline blue assay). Mann-Whitney U-test, different letters (ab) denote significant difference between compared groups, p = 0.01



Ryc. 3. Porównanie odsetka plemników AB-negatywnych (test z błękitem aniliny) między grupami mężczyzn z <4% (n = 23) i ≥4% (n = 40) plemników z prawidłową morfologią. Test U Manna-Whitneya, ab: p = 0,015

Fig. 3. Comparison of the percentage of AB-negative sperm cells (aniline blue assay) between groups with <4% (n = 23) and with ≥4% (n = 40) spermatozoa with normal morphology. Mann-Whitney U test, different letters (ab) denote significant difference between compared groups, p = 0.015

Tabela 2. Korelacja rang Spearmana (r_s) między wynikami test z błękitem aniliny (plemniki AB-negatywne) a wiekiem mężczyzn oraz standardowymi parametrami seminologicznymi (n = 63)

Table 2. Correlation (rank Spearman correlation coefficient – r_s) of aniline blue assay (AB-negative sperm cells) with age and parameters of standard semen analysis (n = 63)

Parametr / Parameter	r_s	p
Wiek (lata) / Age (years)	-0,050	0,697
Objętość (mL) / Volume (mL)	0,007	0,955
Koncentracja plemników (mln/mL) / Sperm concentration (mln/mL)	-0,048	0,704
Całkowita liczba plemników (mln/ejakulat) / Total sperm number (mln/ejaculate)	-0,050	0,692
Plemniki ruchliwe (%) / Motile sperm cells (%)	0,042	0,740
Plemniki z ruchem postępowym (%) / Sperm cells with progressive motility (%)	0,114	0,370
Plemniki z brakiem ruchu (%) / Immotile sperm cells	0,001	0,988
Żywotność plemników (% plemników eozyno-negatywnych) / Sperm vitality (% eosine-negative sperm cells)	0,050	0,694
Plemniki z prawidłową morfologią (%) / Sperms with normal morphology (%)	0,063	0,620
Plemniki z wakuolami w regionie akrosomalnym (%) / Sperm cells with vacuoles in the acrosomal region (%)	0,124	0,332
Plemniki z wakuolami w regionie postakrosomalnym (%) / Sperm cells with vacuoles in the postacrosomal region (%)	0,456	<0,0001
Plemniki z resztkową cytoplazmą (%) / Sperm cells with residual cytoplasm (%)	-0,145	0,254
Koncentracja komórek okrągłych (mln/mL) / Round cells concentration (mln/mL)	-0,214	0,091
Koncentracja leukocytów (mln/mL) / Leukocyte concentration (mln/mL)	-0,257	0,041

p < 0,05 – korelacja statystycznie istotna; p < 0.05 – correlation statistically significant

plemnika ($r_s = 0,46$) oraz między koncentracją leukocytów ($r_s = -0,26$). W przypadku pozostałych parametrów nie stwierdzono statystycznie istotnych korelacji (tabela 2). Na podstawie wielkości współczynnika korelacji można przyjąć istnienie umiarkowanej zależności między dojrzałością chromatyny a odsetkiem plemników z wakuolami w regionie postakrosomalnym oraz istnienie słabej zależności między koncentracją leukocytów. Dokonano analizy korelacji między odsetkiem plemników AB-negatywnych a morfologią plemników w grupie mężczyzn o prawidłowej morfologii (z ≥4%, n = 40) oraz osobno u mężczyzn

z teratozoospermia i uzyskano wartości nieznamiennie statystycznie (odpowiednio $r_s = -0,16$ i $r_s = -0,07$).

Dyskusja

Wraz z postępem medycyny oraz rozwojem nowych możliwości diagnostycznych nasuwają się wątpliwości co do wystarczającej roli podstawowego badania nasienia w diagnostyce niepłodności u mężczyzn, zwłaszcza w tzw. niepłodności idiopatycznej. Opracowanie nowych technik

pozwalających na bardziej szczegółową analizę poszczególnych elementów ejakulatu umożliwia uzyskanie nowych informacji na temat jakości nasienia. Między innymi standardowa ocena seminologiczna nie daje pewności co do zdolności plemników do zapłodnienia komórki jajowej i dalszego rozwoju zarodka. Tymczasem nowe metody diagnostyczne mogą wykazać zmiany w komórkach na poziomie molekularnym, np. związane z materiałem genetycznym (*Iranpour, 2014; Krausz i wsp., 2015*). Tego typu analizy wydają się szczególnie ważne w przypadku kwalifikacji pacjenta do technik wspomaganego rozrodu (*Kazerooni i wsp., 2009; Kazienko i wsp., 2012*).

W niniejszej pracy jako badanie dodatkowe zastosowano ocenę dojrzałości chromatyny plemników (test z AB). Według zaleceń producenta testu za wartość referencyjną uznano $\geq 70\%$ plemników z prawidłową dojrzałością chromatyny (komórki AB-negatywne). Wśród mężczyzn z niepłodnych par tylko u 12,7% (8 z 63 badanych) wykazano nasienie z odsetkiem plemników $\geq 70\%$ z prawidłową dojrzałą chromatyną. Niektórzy autorzy (*Auger i wsp., 1990; Sellami i wsp., 2013; Zhang i wsp., 2015*) uznają jednak wartość 80% plemników z prawidłową dojrzałością chromatyny za dolną granicę wartości referencyjnej. Przy takim założeniu jeszcze mniejszy odsetek mężczyzn (1,6%) biorących udział w opisywanym badaniu miałby prawidłowe pod tym względem plemniki.

Poszukuje się związku między dojrzałością chromatyny plemników a standardowymi parametrami seminologicznymi (*Kim i wsp., 2013; Sellami i wsp., 2013*), co pozwoliłoby na dalsze prawidłowe postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne. W pracy *Bianchi i wsp. (1996)* wykazano zależność między niedojrzałością chromatyny plemników a obniżeniem koncentracji oraz żywotności plemników. Pacjenci z dużym odsetkiem plemników z nieprawidłową dojrzałością chromatyny mieli znamienne niższą koncentrację plemników niż pacjenci z dużym odsetkiem plemników z prawidłową dojrzałością chromatyny, co może wskazywać na upośledzenie procesu przekształcania spermatyd w plemniki w nabłonku plemnikotwórczym. Ponadto, *Bianchi i wsp. (1996)* nie uzyskali korelacji między dojrzałością chromatyny plemników a ich morfologią, co było zgodne z wynikami badań autorskich, jednak mężczyźni z teratozoospermia ($< 4\%$ plemników o prawidłowej budowie) mieli istotnie niższy odsetek plemników z dojrzałą chromatyną (rycina 3). Podobne wyniki uzyskali *Boitrelle i wsp. (2012)*. Wykazali oni, że niedojrzała chromatyna występowała częściej w plemnikach o nieprawidłowej morfologii (z wakuolami). Z kolei, *Monte i wsp. (2013)* nie stwierdzili statystycznie istotnych różnic w odsetku plemników z prawidłową dojrzałością chromatyny pomiędzy grupami mężczyzn z odsetkiem plemników z prawidłową morfologią ($\geq 4\%$) i nieprawidłową ($< 4\%$). Nie można jednak wykluczyć, że plemniki morfologicznie prawidłowe oceniane w mikroskopie świetlnym nie mają zmian molekularnych chromatyny. *Boitrelle i wsp. (2015)* sugerują, że nawet w przypadku plemnika

o prawidłowej strukturze mogą mieć miejsce zaburzenia np. kondensacji jego chromatyny. Konsekwencją tego zjawiska jest zwiększone ryzyko użycia plemnika o takim typie zaburzenia w technikach rozrodu wspomaganego. Potwierdzają to prace wykazujące, że problem uzyskania i utrzymania ciąży związany jest z nieprawidłową dojrzałością chromatyny (*Dogan i wsp., 2015; Hammadeh i wsp., 1998; Kazerooni i wsp., 2009; Talebi i wsp., 2012, 2016*).

W przedstawianej pracy stwierdzono istotną statystycznie zależność, według której rosnącemu odsetkowi plemników z dojrzałą chromatyną towarzyszył wzrost odsetka plemników z wakuolizacją w regionie postakrosomalnym. Jest to zjawisko trudne do wytłumaczenia, ponieważ pochodzenie wakuoli w plemnikach jest zjawiskiem słabo poznany. Według zaleceń WHO (2010) najwyżej dwie jasne, małe wakuole zajmujące $\leq 20\%$ prawidłowej powierzchni główki w części akrosomalnej uważa się za zjawisko prawidłowe. Część postakrosomalna nie powinna zawierać wakuoli, a jeśli są obecne, takie plemniki zalicza się do nieprawidłowych morfologicznie (*Park i wsp., 2014; WHO, 2010*). W badanej grupie pacjentów zjawisko występowania wakuoli w regionie postakrosomalnym jest dość słabo wyrażone (mediana 4%), wartość maksymalna 17% (tabela 1). Należałoby zbadać to zjawisko u pacjentów, u których wakuolizacja jest nasiloną.

Wakuole mogą powstawać w procesie dojrzewania plemników. Pierwsze wakuole w główce plemnika pojawiają się pod koniec procesu spermatogenezy. W obrębie najądrzy plemniki podlegają dalszym zmianom morfologicznym, jak i czynnościowym (*Cooper, 2007*). Pojawia się coraz więcej wakuoli, ale o małych rozmiarach (*Tanaka i wsp., 2012*). Tak więc plemniki zbyt wcześnie uwolnione z nabłonka plemnikotwórczego do światła dróg wyprowadzających nasienie i zbyt krótko przebywające w najądrzach charakteryzują się brakiem pełnej dojrzałości morfologicznej, a jednocześnie mogą zawierać małą ilość wakuoli.

Powstawanie wakuoli w główkach plemników może być zjawiskiem patologicznym. *Perdrix i Rives (2013)* wysunęli hipotezę, według której występowanie dużych wakuoli w plemnikach może być bezpośrednio związane z anomaliami na poziomie materiału genetycznego, w szczególności z niedojrzałością chromatyny. Hipoteza ta została potwierdzona poprzez wykazanie, że dojrzałość chromatyny jest wyższa w plemnikach całkowicie pozbawionych wakuoli. Stwierdzono bowiem, że obecność > 3 , nawet małych, wakuoli w obrębie główki plemnika świadczy o zaburzeniach protaminacji materiału genetycznego (*Boitrelle i wsp., 2012, 2015; Garolla i wsp., 2008; Khalifa i wsp., 2008; Setti i wsp., 2013; Tamburrino i wsp., 2012*). *Cassuto i wsp. (2012)* wykazali, że plemniki z nieprawidłowościami w obrębie główek mają dwukrotnie wyższy odsetek zaburzeń chromatyny. Ponadto autorzy ci pokazali silne, dodatnie korelacje między obecnością dużych wakuoli a niskim stopniem protaminacji plemników.

Osobnym zagadnieniem, które zasługuje na uwagę, jest obecność wakuoli powstałych na skutek procedur stosowanych w podstawowym badaniu nasienia, m.in. z powodu inkubacji w temp. 37°C, a także na skutek działania wolnych rodników tlenowych znajdujących się w powietrzu atmosferycznym (*Peer i wsp.*, 2007; *Perdrix i Rives*, 2013; *Setti i wsp.*, 2013). Udowodniono także, iż zamrażanie i rozmrażanie próbki nasienia (tak jak w omawianych badaniach) powoduje wystąpienie przedwczesnej reakcji akrosomalnej, a co za tym idzie nadmierny wyrzut enzymów uszkadzających nukleoproteiny (*Boitrelle i wsp.*, 2012). Dodatkowo płukanie plemników może prowadzić do zmniejszenia ilości białek w nasieniu oraz do inaktywacji antyoksydantów, co prowadzi do zmniejszenia stabilności DNA.

Źródłem dużej ilości wolnych rodników tlenowych, które są przyczyną stresu oksydacyjnego uszkadzającego m.in. DNA plemników, są leukocyty (*Walczak-Jędrzejowska i wsp.*, 2014). Podczas toczącego się stanu zapalnego w układzie moczowo-płciowym u mężczyzn w nasieniu można wykazać obecność białych krwinek (leukocytów). Najczęściej dotyczy to stanów zapalnych gruczołów dodatkowych (prostaty, pęcherzyków nasennych), nie można jednak wykluczyć jądrowego pochodzenia stanu zapalnego (*Weidner i wsp.*, 2013). Jednym z powikłań może być zaburzenie spermatogenezy zachodzącej w jądrach (*Krause*, 2008). Jak wcześniej zaobserwowano, materiał genetyczny plemnika dojrzewa na poziomie spermatydy, w związku z czym toczący się w obrębie jąder stan zapalny, wpływając na proces spermatogenezy, powiązany jest z obniżoną dojrzałością plemników opuszczających przedwcześnie nabłonek plemnikotwórczy. *La Vignera i wsp.* (2015) podkreślają, że obecność leukocytów w nasieniu nie jest jedynie odpowiedzią na pojawiające się mikroorganizmy, ale także ich zadaniem jest usuwanie niedojrzałych komórek spermatogenezy uwalnianych z nabłonka plemnikotwórczego. Dzięki temu w nasieniu współistnieje podwyższona liczba niedojrzałych męskich gamet wraz z podwyższoną koncentracją leukocytów. W niniejszej pracy obserwacja ta została potwierdzona poprzez ujemną korelację pomiędzy odsetkiem plemników z dojrzałą chromatyną a koncentracją leukocytów w nasieniu.

Podsumowanie

Na podstawie uzyskanych wyników wydaje się, że zaburzeniom koncentracji i morfologii plemników, jak również liczby leukocytów w ejakulacie mogą towarzyszyć nieprawidłowości przebudowy chromatyny plemników manifestujące się zwiększoną ilością histonów jądrowych. Na uwagę zasługuje fakt, że zaburzenia kondensacji chromatyny plemników dotyczą znacznej grupy pacjentów leczonych z powodu niepłodności. Należy jednak podkreślić, że ze względu na małą liczebność grupy badawczej reprezentowanej przez mężczyzn leczonych z powodu

niepłodności oraz brak grupy odniesienia (zdrowi mężczyźni z normozoospermia i/lub płodni) uzyskane zależności wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach.

Podziękowania

Praca sponzorowana z działalności statutowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 503/1-089-03/503-01 oraz grantu Narodowego Centrum Nauki UMO-2012/05/B/NZ5/01308.

Piśmiennictwo

- Auger J., Mesbah M., Huber C., Dadoune J.P.*: Aniline blue staining as a marker of spermchromatin defects associated with different semen characteristics discriminates between proven fertile and suspected infertile men. *Int J Androl.* 1990, 13 (6), 452–462. PMID: 1710607.
- Bianchi P.G., Manicardi G.C., Urner F., Campana A., Sakkas D.*: Chromatin packing and morphology in ejaculated human spermatozoa: evidence of hidden anomalies in normal spermatozoa. *Mol Hum Reprod.* 1996, 2 (3), 139–144. PMID: 9238672.
- Björndahl L.*: What is normal semen quality? On the use and abuse of reference limits for the interpretation of semen analysis results. *Hum Fertil (Camb).* 2011, 14 (3), 179–186. doi: 10.3109/14647273.2011.580823. PMID: 21770820.
- Björndahl L., Kvist U.*: A model for the importance of zinc in the dynamics of human sperm chromatin stabilization after ejaculation in relation to sperm DNA vulnerability. *Syst Biol Reprod Med.* 2011, 57, 86–92. doi: 10.3109/19396368.2010.516306. PMID: 21204594.
- Björndahl L., Kvist U.*: Human sperm chromatin stabilization: a proposed model including zinc bridges. *Mol Hum Reprod.* 2010, 16 (1), 23–29. doi: 10.1093/molehr/gap099. PMID: 19933313.
- Björndahl L., Kvist U.*: Structure of chromatin in spermatozoa. *Adv Exp Med Biol.* 2014, 791, 1–11. doi: 10.1007/978-1-4614-7783-9_1. PMID: 23955669.
- Boe-Hansen G.B., Fedder J., Ersbøll A.K., Christensen P.*: The sperm chromatin structure assay as a diagnostic tool in the human fertility clinic. *Hum Reprod.* 2006, 21 (6), 1576–1582. PMID: 16543258.
- Boitrelle F., Albert M., Theillac C., Ferfour F., Bergere M., Vialard F. i wsp.*: Cryopreservation of human spermatozoa decreases the number of motile normal spermatozoa, induces nuclear vacuolization and chromatin decondensation. *J Androl.* 2012, 33 (6), 1371–1378. doi: 10.2164/jandrol.112.016980. PMID: 22700764.
- Boitrelle F., Pagnier M., Athiel Y., Swierkowski-Blanchard N., Torre A., Alter L. i wsp.*: A human morphologically normal spermatozoon may have non-condensed chromatin. *Andrologia.* 2015, 47(8), 879–886. doi: 10.1111/and.12341. PMID: 25220830.
- Boivin J., Gameiro S.*: Evolution of psychology and counseling in infertility. *Fertil Steril.* 2015, 104 (2), 251–259. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.035. PMID: 26092131.
- Buck Louis G.M., Sundaram R., Schisterman E.F., Sweeney A., Lynch C.D., Kim S. i wsp.*: Semen quality and time to pregnancy: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment Study. *Fertil Steril.* 2014, 101 (2), 453–462. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.022. PMID: 24239161.
- Cooper T.G.*: Sperm maturation in the epididymis: a new look at an old problem. *Asian J Androl.* 2007, 9, 533–539.
- Cooper T.G., Noonan E., von Eckardstein S., Auger J., Baker H.W., Behre H.M. i wsp.*: World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update.* 2010, 16 (3), 231–245. doi: 10.1093/humupd/dmp048. PMID: 19934213.
- Dogan S., Vargovic P., Oliveira R., Belser L.E., Kaya A., Moura A. i wsp.*: Sperm protamine-status correlates to the fertility of breeding bulls. *Biol Reprod.* 2015, 92 (4), 1–9. doi: 10.1095/biolreprod.114.124255. PMID: 25673563.

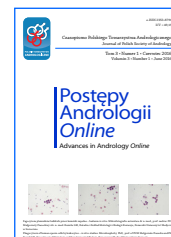
- Francis S., Yelumalai S., Jones C., Coward C.: Aberrant protamine in sperm and consequential implications for infertility treatment. *Hum Fertile (Camb)*. 2014, 17 (2), 80–89. doi: 10.1019/14647273.2014.915347. PMID: 24869677.
- Garolla A., Fortini D., Menegazzo M., De Toni L., Nicoletti V., Moretti A. i wsp.: High-power microscopy for selecting spermatozoa for ICSI by physiological status. *Reprod Biomed Online*. 2008, 17 (5), 610–616. PMID: 18983744.
- Gawecka J.E., Ribas-Maynou J., Benet J., Ward W.S.: A model for the control of DNA integrity by the sperm nuclear matrix. *Asian J Androl*. 2015, 17 (4), 610–615. doi: 10.4103/1008-682X.153853. PMID: 25926613.
- Hammadeh M.E., Stieber M., Haidl G., Schmidt W.: Association between sperm cell chromatin condensation, morphology based on strict criteria, and fertilization, cleavage and pregnancy rates in an IVF program. *Andrologia*. 1998, 30 (1), 29–35. PMID: 9567167.
- Iranpour F.G.: The effects of protamine deficiency on ultrastructure of human sperm nucleus. *Adv Biomed Res*. 2014, 3, 24. doi: 10.4103/2277-9175.124666. PMID: 24592371.
- Jørgensen N., Joensen U.N., Jensen T.K., Jensen M.B., Almstrup K., Olesen I.A. i wsp.: Human semen quality in the new millennium: a prospective cross-sectional population-based study of 4867 men. *BMJ Open*. 2012, 2 (4). doi: 10.1136/bmjopen-2012-000990. PMID: 22761286.
- Kazerooni T., Asadi N., Jadid L., Kazerooni M., Ghanami A., Ghaffarpasand F. i wsp.: Evaluation of sperm's chromatin quality with acridine orange test, chromomycin A3 and aniline blue staining in couples with unexplained abortion. *J Assist Reprod Genet*. 2009, 26 (11–12), 591–596. doi: 10.1007/s10815-009-9361-3. PMID: 19894107.
- Kazienko A., Piasecka M., Rymaszewska A., Gęczarzewicz D., Kurzawa R., Frączek M. i wsp.: Molekularne markery niepłodności męskiej: zmiany polimorficzne genów białek chromatyny plemnika – część I. *Postępy Biologii Komórki*. 2012, 39 (3), 345–370.
- Khalifa T.A.A., Rekkas C.A., Lymberopoulos A.G., Sioga A., Dimitriadis I., Papanikolaou Th.: Factors affecting chromatin stability of bovine spermatozoa. *Anim Reprod Sci*. 2008, 104 (2–4), 143–163. PMID: 17398042.
- Kim H.S., Kang M.J., Kim S.A., Oh S.K., Kim H., Ku S.Y. i wsp.: The utility of sperm DNA damage assay using toluidine blue and aniline blue staining in routine semen analysis. *Clin Exp Reprod Med*. 2013, 40 (1), 23–28. doi: 10.5653. PMID: 23614112.
- Krause W.: Male accessory gland infection. *Andrologia*. 2008, 40 (2), 113–116. doi: 10.1111/j.1439-0272.2007.00822.x. PMID: 18336461.
- Krausz C., Escamilla A.R., Chianese C.: Genetics of male infertility: from research to clinic. *Reproduction*. 2015, 150(5), 159–174. doi: 10.1530/REP-15-0261. PMID: 26447148.
- Miller D.: Confrontation, Consolidation, and Recognition: The Oocyte's Perspective on the Incoming Sperm. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015, 5 (8). doi: 10.1101/cshperspect.a023408. PMID: 25957313.
- Monte G.L., Murisier F., Piva I., Germond M., Marci R.: Focus on intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI): a mini – review. *Asian J Androl*. 2013, 15 (5), 608–615. doi: 10.1038/aja.2013.54. PMID: 23832017.
- Peer S., Eltes F., Berkovitz A., Yehuda R., Itsykson P., Bartoov B.: Is fine morphology of the human sperm nuclei affected by in vitro incubation at 37°C? *Fertil Steril*. 2007, 88(6), 1589–1594. PMID: 17481619.
- Perdrix A., Rives N.: Motile sperm organelle morphology examination (MSOME) and sperm head vacuoles: state of the art in 2013. *Hum Reprod Update*. 2013, 19(5), 527–541. doi: 10.1093/humupd/dmt021. PMID: 23825157.
- Pizzol D., Bertoldo A., Foresta C.: Male infertility: biomolecular aspects. *Biomol Concepts*. 2014, 5(6), 449–456. doi: 10.1515/bmc-2014-0031. PMID: 25390025.
- Rathke C., Baarends W.M., Awe S., Renkawitz-Pohl R.: Chromatin dynamics during spermiogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2014, 1839(3), 155–168. doi: 10.1016/j.bbagr.2013.08.004. PMID: 24091090.
- Sellami A., Chakroun N., Ben Zarrouk S., Sellami H., Kebaili S., Rebai T. i wsp.: Assessment of chromatin maturity in human spermatozoa: useful aniline blue assay for routine diagnosis of male infertility. *Adv Urol*. 2013: 578–631. PMID: 24198830.
- Setti A.S., Paes de Almeida Ferreira Braga D., Iaconelli Jr. A., Aoki T., Borges Jr. E.: Twelve years of MSOME and IMSI: a review. *Reprod Biomed Online*. 2013, 27 (4), 338–352. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.06.011. PMID: 23948449.
- Talebi A.R., Fesahat F., Mangoli E., Ghasemzadeh J., Nayeri M., Sadeghian-Nodoshan F.: Relationship between sperm protamine deficiency and apoptosis in couples with unexplained repeated spontaneous abortions. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2016, 14, 199–204.
- Talebi A.R., Vahidi S., Aflatoonian A., Ghasemi N., Ghasemzadeh J., Firoozabadi R.D.: Cytochemical evaluation of sperm chromatin and DNA integrity in couples with unexplained recurrent spontaneous abortions. *Andrologia*. 2012, 44, 462–470.
- Tamburrino L., Marchiani S., Montoya M., Elia Marino F., Natali I., Cambi M. i wsp.: Mechanisms and clinical correlates of sperm DNA damage. *Asian J Androl*. 2012, 14 (1), 24–31. doi: 10.1038/aja.2011.59. PMID: 22138903.
- la Vignera S., Condorelli R.A., Morgia G., Favilla V., Russo G.I., Cimino S. i wsp.: Different levels of Cd45pos leukocytes in the semen of patients with low testicular volume. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2015, 28 (1), 85–92. doi: 10.1177/0394632015572748. PMID: 25816410.
- Ward W.S.: Function of sperm chromatin structural elements in fertilization and development. *Mol Hum Reprod*. 2010, 16 (1), 30–36. doi: 10.1093/molehr/gap080. PMID: 19748904.
- Weidner W., Pilatz A., Diemer T., Schuppe H.C., Rusz A., Wagenlehner F.: Male urogenital infections: impact of infection and inflammation on ejaculate parameters. *World J Urol*. 2013, 31(4), 717–723. doi: 10.1007/s00345-013-1082-7. PMID: 23857546.
- World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th ed. World Health Organization Press, Geneva 2010.
- Wiland E., Żęgała M., Kurpisz M.: Topologia chromosomów w jądrze komórkowym. Plemnik. Część 2. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 2006, 60, 343–351.
- Park Y.S., Park S., Ko D.S., Park D.W., Seo J.T., Yang K.M.: Observation of sperm-head vacuoles and sperm morphology under light microscope. *Clin Exp Reprod Med*. 2014, 41 (3), 132–136. doi: 10.5653/cerm.2014.41.3.132. PMID: 25309858.
- Zhang M-H., Zhang A-D., Shi Z-D., Wang L.G., Qiu Y.: Changes in levels of seminal nitric oxide synthase, macrophage migration inhibitory factor, sperm dna integrity and caspase-3 in fertile men after scrotal heat stress. *PLoS ONE*. 2015, 10 (10), e0141320. doi:10.1371/journal.pone.0141320. PMID: 26512992.
- Zhao J., Zhang Q., Wang Y., Li Y.: Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2014, 102 (4), 998–1005. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.033. PMID: 25190048.
- Zini A., Albert O., Robaire B.: Assessing sperm chromatin and DNA damage: clinical importance and development of standards. *Andrology*. 2014, 2 (3), 322–325. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00193.x. PMID: 24520005.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

RELATIONSHIP BETWEEN ALCOHOL CONSUMPTION AND SPERM NUCLEAR DNA FRAGMENTATION AND PREGNANCY

Artur Wdowiak¹, Anita Wdowiak¹, Szymon Bakalczuk², Grzegorz Bakalczuk³

¹ Diagnostic Techniques Unit, Faculty of Health Sciences, Medical University in Lublin, Poland, ² Ovum Reproduction and Andrology Private Clinic (NZOZ), Lublin, Poland, ³ Department of Obstetrics, Gynecology and Obstetrics and Gynecological Nursing, Faculty of Health Sciences, Medical University in Lublin, Poland

Corresponding authors: Grzegorz Bakalczuk, Department of Obstetrics, Gynecology and Obstetrics and Gynecological Nursing, Faculty of Health Sciences, Medical University in Lublin, st. W. Chodźki 6, 20-093 Lublin, Poland, tel.: +48817473041 (grzegorz.bakalczuk@gmail.com); Artur Wdowiak, Diagnostic Techniques Unit, Faculty of Health Sciences, Medical University in Lublin, st. Staszica 4/6, 20-081 Lublin, Poland, tel.: +48817187511 (wdowiakartur@gmail.com)

Received: 10.11.2015. • Accepted: 30.06.2016.



Artur Wdowiak – M.D., graduate Medical University of Lublin, specialist of obstetrics and gynecology, social medicine and public health. Head of Diagnostic Techniques Unit in Medical University of Lublin. President of International Scientific Association for Support and Development of Medical Technologies. Editor-in-Chief of “European Journal of Medical Technologies”. Author of numerous scientific publications related to the matter of human reproduction. From the beginning of his career involved in the treatment of marital infertility.

Abstract

Background and objectives. In adults, the possible effects of alcohol consumption on semen parameters during spermatozoa production have been described by a limited number of studies with conflicting results. According to some reports alcohol consumption unfavorably affects sperm chromatin integrity. Research was to designed evaluate the influence of risky alcohol consumption on the sperm nuclear DNA fragmentation and the effectiveness of infertility treatment.

Material and methods. The study enrolled 499 couples being treated with intrauterine insemination. The Alcohol Use Disorders Identification Test was applied to select a group of men who consumed alcohol in a risky manner ($n = 154$) and a group of subjects who consumed alcohol without risk ($n = 345$). The sperm nuclear DNA fragmentation was identified by chromatin dispersion test (Halo sperm test). The sperm DNA fragmentation index (DFI) was expressed as the percentage of cells that had detectable sperm fragmentation (little or no halo) and calculated from the total number of sperm observed.

Results. The compared groups differed in DFI. The percentage of sperm cells with nuclear DNA strand breaks was significantly higher ($p < 0.001$) in men with risky alcohol consumption (median 42.50% vs 21.00%) (Mann–Whitney U-test). The completion of successful infertility treatment was most often ($p = 0.004$) observed in the group of men who did not consume alcohol in a risky way (achieved pregnancy 29.77% vs. 17.65%) (Chi-square test). The DFI was significantly higher ($p = 0.001$) in the group of men with risky alcohol consumption from couples who did not achieve pregnancy compared to men from couples who achieved pregnancy (median 45.00% vs. 38.00%). Furthermore, the proportion of sperm cells with nuclear DNA strand breaks slightly increased with men age independently of alcohol consumption (Spearman rank correlation test).

Interpretation and conclusions. Obtained findings indicate that the burden of risky alcohol consumption result in an intensification of sperm DNA fragmentation and a decrease in the effectiveness of infertility treatment. Moreover, it seems that sperm nuclear DNA integrity may decrease with age of men.

Key words: alcohol consumption, sperm DNA fragmentation, infertility, age

Abbreviations

AMH – anti-Müllerian hormone, AUDIT – Alcohol Use Disorders Identification Test, BMI – body mass index, BRFSS – Behavioral Risk Factor Surveillance System, DFI – DNA fragmentation index, FSH – follicle stimulating hormone, GSH – glutathione, ICSI – intracytoplasmic sperm injection, IVF – *in vitro* fertilization, ROS – reactive oxygen species, SCD – sperm chromatin dispersion test, WHO – World Health Organization

Introduction

Epidemiological data show that human reproductive disorders are a common problem worldwide, affecting one-sixth of all couples. Infertility is thus considered a social disease by the World Health Organization (WHO). Recently, a number of reports have been published concerning the considerable decrease observed in male fertility (*Andersson et al., 2008; Carlsen et al., 1992; Cissen et al., 2016; Esteves and Chan, 2015; Feki et al., 2009; Rolland et al., 2013; Sripada et al., 2007; Swan et al., 2000*). The low sperm count of contemporary males, apart from the deterioration of the quality of the semen, reduces the chance of reproduction, constitutes a major problem for public health, and may be among the causes of the negative birth rates in many European countries (*Jørgensen et al., 2012; Macaluso et al., 2010*).

The causes of the decrease in male infertility have not been fully recognized. This is due to the fact that it is very difficult to select individual hazardous factors. The main factors that have been considered are exposure to plant protection products, exposure to heavy metals, the effect of the nearby sources of electromagnetic waves, the increasingly frequent occurrence of overweight and obesity among males, sedentary lifestyles causing overheating of the testicles, tobacco smoking, narcotics, and alcohol consumption (*Carpenter et al., 2013; Condorelli et al., 2014; Den Hond et al., 2015; Fronczak et al., 2012; Kanter et al., 2013; Kumar et al., 2014; Leisegang et al., 2014; Mehrpour et al., 2014; Safarinejad et al., 2013; Taha et al., 2013; Yao and Milis, 2016; Zhang et al., 2013*).

At present, Poland is among the countries with the highest consumption of alcoholic beverages worldwide. The mean consumption of spirit drinks in Poland is among the highest, approximately 0.9 million people are addicted to alcohol, and the number of those who undertake risky alcohol consumption is estimated to be on the level of 2–3 million. As many as 10–15% of the adolescent population (14–18 years) is threatened with the negative effects of drinking alcohol. These data show how important the problem of alcohol consumption is for the health and reproductive capabilities of males (*Kłós, 1997; www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msb_gsr_2014_3.pdf*).

In adults, the possible effects of alcohol consumption on semen parameters during spermatozoa production have been described by a limited number of studies, with conflicting results: some indicate a detrimental effect, but others indicate no effect, or even a protective effect from moderate amounts of alcohol (*Marinelli et al., 2004; Yao*

and Milis, 2016). Excessive alcohol consumption causes an increase in systemic oxidative stress as ethanol stimulates the body's production of reactive oxygen species (ROS), and many alcohol abusers also have diets deficient in protective antioxidants (*Koch et al., 2004; Kumar et al., 2014; Nordmann, 1994; Nordmann et al., 1990; Rosenblum et al., 1989; Pasqualotto and Pasqualotto, 2012; Yao and Milis, 2016*). Finally imbalance between generation of ROS and the protective effects of antioxidant system can result in damage of sperm DNA. Therefore, alcohol consumption also unfavorably affects sperm chromatin integrity (*Frączek and Kurpisz, 2015; Gavrilouk and Aitken, 2015; Komiya et al., 2014; Kumar et al., 2014; Pourntezari et al., 2016*). Therefore, our research was designed to evaluate the influence of risky alcohol consumption on the sperm nuclear DNA fragmentation and the effectiveness of infertility treatment.

Material and methods

Subjects

The study¹ involved 499 couples being treated by intrauterine insemination and who had been diagnosed with infertility, according to the WHO definition. Patients were treated over the 2011–2014 period in the Ovum Centre for Infertility Treatment, Lublin.

Men aged 23–57 were enrolled into the study group, but those with BMI (body mass index) <17 or >30, as well as those with metabolic diseases, severe asthenoteratozoospermia symptoms of systemic diseases, clinical confirmation of an inflammatory state of the reproductive organ, or a smoking habit were excluded from the study. Also not qualified to the study group were patients with the presence of clinically confirmed varices of the spermatic cord (varicocele), and those who, within the three months prior to the study, had taken medicines that might affect the quality and density of sperm.

The AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) was administered to the male participants, and on the basis of its results, a group of patients who consumed alcohol in a risky manner was selected. The test consisted of two parts: an interview about alcohol and a clinical examination. All participants were asked about the number of alcoholic drinks (12 oz. beer, 8 oz. wine cooler, 4 oz. wine, or 1 oz. liquor) consumed each week. The total number of alcoholic drinks was divided by 7 to obtain an estimated daily number of alcoholic drinks consumed. In the BRFSS (Behavioral Risk Factor Surveillance System),

1 The study was approved by the local Ethics Committee

Table 1. Descriptive statistics of standard seminological parameters (n = 499)

Parameter	median (range)	$\bar{X}$ (SD)
Age (years)	35.00 (24.00–58.00)	35.07 (4.82)
Sperm concentration ($\times 10^6$ /mL)	37.00 (9.80–85.70)	37.67 (16.61)
Normal sperm morphology (%)	8.00 (0.00–17.00)	8.35 (4.45)
Progressive motility (%)	45.00 (5.00–65.00)	44.23 (14.80)
Sperm vitality (% eosine-negative sperm cells)	80.00 (7.00–98.00)	73.67 (19.81)
Sperm vitality (% Host-test-positive sperm cells)	71 (3.00–96.00)	62.21 (24.01)

$\bar{X}$ (SD) – arithmetic mean (standard deviation)

one alcoholic drink was measured as a 12 oz. beer, a 5 oz. glass of wine, or one shot of liquor. For both samples, heavy alcohol use for males was identified as having more than two drinks per day and for females having more than one drink per day (CDC, 2009).

Standard semen analysis and sperm chromatin dispersion test (Halo sperm test)

Sperm was obtained by means of masturbation and was examined directly after liquidation, according to the WHO criteria (WHO, 2010) (table 1). Prior to the examination, the men had been abstinent from sex for 4 days. In order to determine the percentage of fragmented nuclear DNA in sperm, the sperm chromatin dispersion test (SCD) was used, according to the instructions provided by the producers (Dyn-Halosperm Kit, Halotech DNA SL, Madrid, Spain; Fernández et al., 2005). Sperm cells suspended in agarose gel were treated with an acidic solution and then a lysing solution, and finally staining solution. The sperm cells with small ($\leq \frac{1}{2}$ of the width sperm head) or no “halo” of decompressed DNA were considered as cells with fragmented DNA. Whereas those with no DNA fragmentation had long loops forming a rich nucleic acid “halo” (medium and big “halo”) (figure 1). From each sample 300 sperm cells were scored under the 100 $\times$ objective of the microscope (CX31, Olympus Optical Co., Japan). The sperm DNA fragmentation index (DFI) was expressed as the percentage of cells that had detectable sperm fragmentation (small or no “halo”) and calculated from the total number of sperm observed. The DFI was determined immediately after semen liquefaction.

Statistical analysis

The measurable parameters included in the analysis were expressed as mean(standard deviation) values, median (range) values, while non-measurable parameters were given as a percentage. The conformity of the variables with the normal distribution was examined using Shapiro–Wilk test. Mann–Whitney U-test was employed to evaluate statistical differences between compared groups. Spearman rank correlation coefficients (r_s)

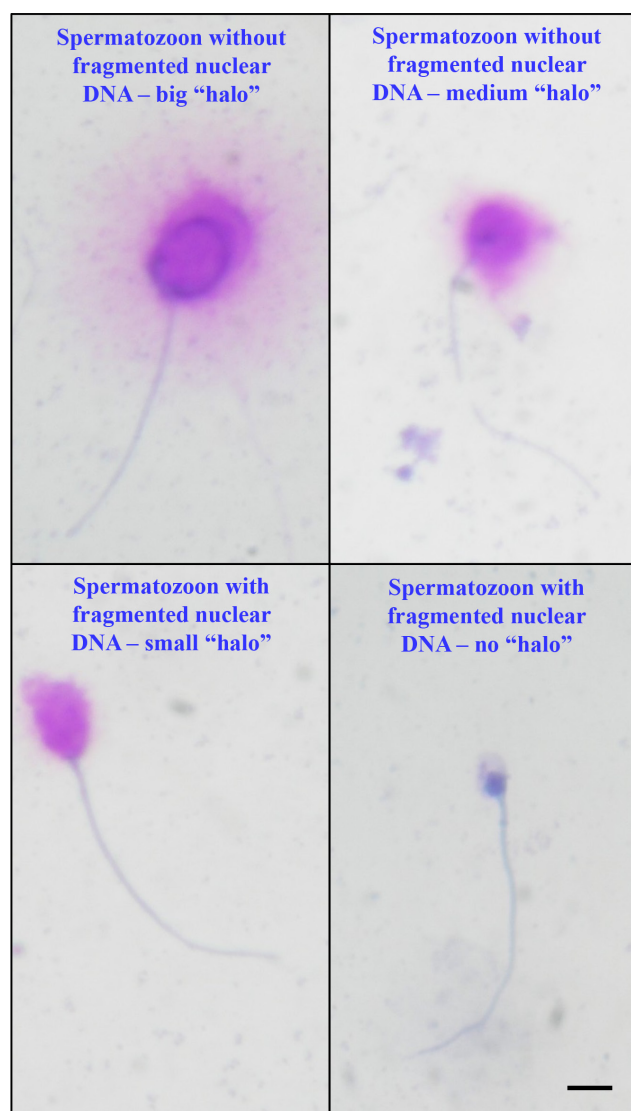


Fig. 1. Results of sperm chromatin dispersion test. Micrographs by PhD, prof. of PUM Małgorzata Piasecka and PhD Kamil Gill, Department of Histology and Developmental Biology, Pomeranian Medical University in Szczecin

test was used to determine the relationships between obtained variables. The prevalence of categorical variables were compared using Chi-square test. Statistical significance was considered at $p < 0.05$. The database and

Table 2. Descriptive statistic and comparison of sperm DNA fragmentation index (DFI) between men with risky alcohol consumption and without risky alcohol consumption

Subjects	Parameter	DFI (%)
Total (n = 499)	median (range)	28.00 (6.00–91.00)
	$\bar{X}$ (SD)	29.91 (15.11)
Subjects with risky alcohol consumption (n = 154)	median (range)	42.50 ^a (14.00–84.00)
	$\bar{X}$ (SD)	44.56 (12.26)
Subjects without risky alcohol consumption (n = 345)	median (range)	21.00 ^a (6.00–91.00)
	$\bar{X}$ (SD)	23.37 (11.17)

$\bar{X}$ (SD) – arithmetic mean (standard deviation); common superscripts denote significant difference between compared groups: a – $p < 0.001$; Mann–Whitney U-test

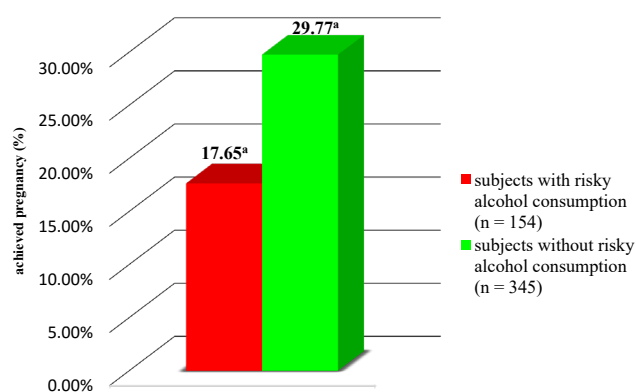


Fig. 2. Comparison of the percentage of achieved pregnancy between study groups. Common superscripts denote significant difference between compared groups: a – $p = 0.004$, Chi-square test

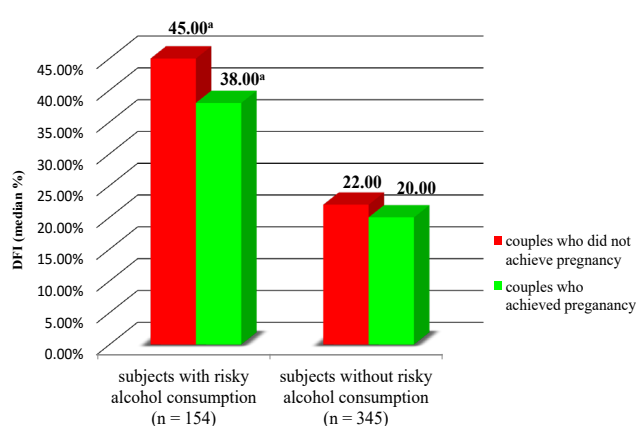


Fig. 3. Comparison of the percentage of sperm DNA fragmentation index (DFI) between study groups. Common superscripts denote significant difference between compared groups: a – $p < 0.001$, Mann-Whitney U-test

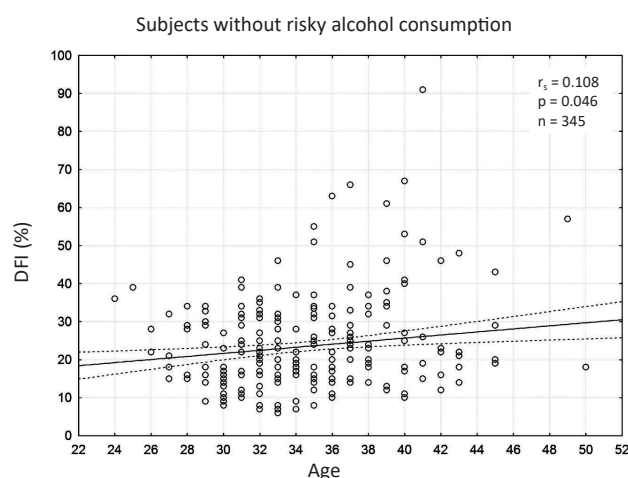
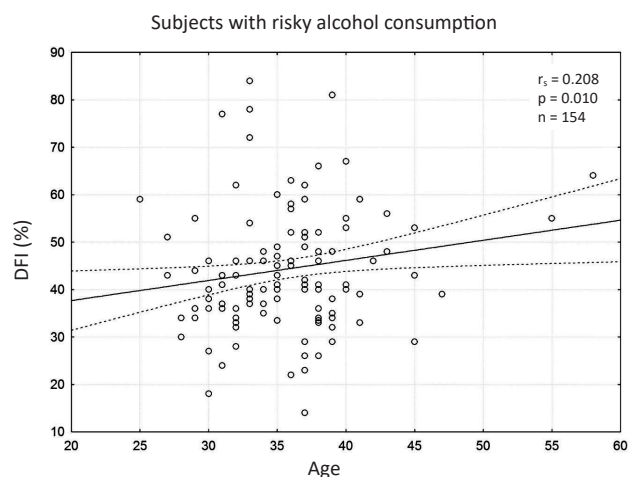


Fig. 4. Correlations between DNA fragmentation index (DFI) and age of subjects

statistical analysis were performed using Statistica 9.1 (StatSoft, Poland).

Results

The men were divided into two groups: subjects with risky (n = 154) and without risky alcohol consumption (n = 345). The compared groups differed in DFI. The percentage of sperm cells with nuclear DNA strand breaks was significantly higher ($p < 0.001$) in men with risky alcohol consumption (median 42.50% vs 21.00%) (table 2). In the group of men with risky alcohol consumption, 27 pregnancies were achieved (17.65%) as a result of the infertility treatment, whereas in the group of men without risky alcohol consumption 103 pregnancies were achieved (29.77%). The completion of successful infertility treatment was most often ($p = 0.004$) observed in the group of men who did not consume alcohol in a risky way (figure 2). The percentage of sperm cells with fragmented DNA was significantly higher ($p < 0.001$) in the group of men with risky alcohol consumption from couples

who did not achieve pregnancy compared to men from couples who achieved pregnancy (median 45.00% vs. 38.00%). There was no statistical difference ($p = 0.349$) in DFI between men without risky alcohol consumption from couples who did not achieve pregnancy and men from couples who achieved pregnancy (median 22.00% vs. 20.00%) (figure 3). The percentage of sperm cells with fragmented DNA increased with men age independently from alcohol consumption. However, a slight intensification in DNA fragmentation was found. The values of Spearman rank correlation coefficients were low (group with risky alcohol consumption: $r_s = 0.208$, $p = 0.010$; group without risky alcohol consumption: $r_s = 0.108$, $p = 0.046$) (figure 4).

Discussion

The present study showed that, sperm nuclear DNA fragmentation is considerably higher among males suffer from alcohol abuse compared to males without risky alcohol consumption (median 42.50% vs 21.00%). Our data

were agreement with studies by *Komiya et al.* (2014) conducted among 54 males being treated for infertility. The researchers revealed that chronic alcohol use gave a DFI of $49.6 \pm 23.3\%$, as compared with $33.9 \pm 18.0\%$ in non-drinkers. Similar results were obtained by *Anifandis et al.* (2014) who found that the percentage of spermatozoa with small “halo” significantly associated with drinking behavior. Likewise, *Vellani et al.* (2013) observed the effect of ethanol consumption on the intensification of sperm DNA fragmentation. Similar relationships between the consumption of alcohol and chromatin integrity have been also confirmed in experimental studies conducted on rats (*Talebi et al.*, 2011) and mice (*Pourentezari et al.*, 2016). The researchers administered alcohol to these animals and found that ethanol abuse results in the production of spermatozoa with less chromatin quality.

The effect of alcohol consumption on sperm chromatin integrity most probably results from oxidative stress generated by the ethanol. Experimental studies carried out on rats subjected to acute and chronic intoxication with ethanol showed that alcohol-induced oxidative stress might affect not only the liver, but also various extrahepatic tissues in which the active oxidation of ethanol took place. The oxidation mostly concerned the heart, kidneys, central nervous system, and testes (*Galicia-Moreno and Gutiérrez-Reyes*, 2014; *Ozbek*, 2012; *Rosenblum et al.*, 1989; *Zakhari*, 2006). The ethanol is known to be a toxin which influences on the testes, and its chronic use leads to both endocrine and reproductive failure. Described reports suggest that ethanol abuse may lead to testicular lipid peroxidation. Testicular membranes are rich in polyenoic fatty acids susceptible to peroxidative decomposition, and it is likely therefore that the abuse and chronic use of alcohol is related to lipid peroxidation which contributes to membrane injury and dysfunction of the gonads. The observed reductions in the content of polyenoic fatty acids and glutathione (GSH) of the testes in animals administered alcohol, compared to the isocalorically fed control group, are in accordance with the mechanism of alcohol-related testicular toxicity (*Dosumu et al.*, 2014; *Himabindu et al.*, 2015; *La Vignera et al.*, 2013; *Nordman et al.*, 1990). The increased conversion of xanthine dehydrogenase into xanthine oxidase, and the activation of peroxisomal acyl CoA-oxidase linked to the consumption of ethanol, may be a contributing factor to oxidative stress. Chronic administration of alcohol results in an increase in mitochondrial lipid peroxidation and a decrease in the GSH level in the testes. It seems to be related to the observed considerable testicular atrophy (*Nordmann et al.*, 1994; *Pasqualotto and Pasqualotto*, 2012).

Our study confirmed an unfavorable effect of risky alcohol use on the effectiveness of infertility treatment with intrauterine inseminations. Literature reports concerning the effect of alcohol consumption on the outcomes of infertility treatment are equivocal. *Dunphy et al.* (1991) evaluated the relationship between male ethanol

intake and fertility in 258 couples attending an infertility clinic, but found no significant association between the amount of alcohol consumed per week and the fertility outcome. A multicenter research project was carried out in Europe covering a population of women aged 25–44, randomly selected based on census records and electoral registers in various European countries, as well as pregnant women who reported for prenatal care visits (*Olsen et al.*, 1997). More than 4,000 couples were included in study, and 10 different regions in Europe took part in the data collection. The results of the survey did not confirm any significant relationship between alcohol consumption and subfertility. Similar results were obtained by *Curtis et al.* (1997). The authors analyzed the effect of alcohol on the fertility of males and females using data from the Ontario Farm Family Health Study (*Curtis et al.*, 1997). This retrospective cohort study was conducted during the period 1991–1992 among rural men and women and provided information concerning 2,607 planned pregnancies achieved within 30 years. Fertility rates were calculated by means of the Cox Proportional Hazards model. The results of the investigation indicate that alcohol consumption among males and females was not related to fertility. The relationship between the amount and timing of alcohol consumption by men and women undergoing IVF therapy and the reproductive outcome was also analyzed. It was discovered that, in males who consumed one additional drink daily, the risk of not achieving live birth increased by 2.28 (1.08–4.80) to 8.32 (1.82–37.97) times, and drinking beer also exerted an effect on live births (odds ratio 55.49–45.64) (*Klonoff-Cohen et al.*, 2003). *Huang et al.* (2012) identified risk factors for pregnancy outcomes in couples treated with intracervical or intrauterine insemination, with or without superovulation for unexplained or male-factor infertility. Out of 932 couples randomized to four treatment groups, 664 couples who had completed the lifestyle questionnaires were assessed for occurrence of pregnancy and live birth. Couples in which the female partners drank coffee, tea, or alcoholic beverages in the past had higher pregnancy and live birth rates compared with those who had never used these or currently used them. In discontinuing these habits, they might have made other lifestyle changes to improve pregnancy outcome. The considerable discrepancies concerning the effects of alcohol consumption on infertility therapy may be due to the difficulties resulting from the actual assessment of alcohol consumption. Despite using standardized instruments, it may be expected that some respondents will hide an alcohol problem, and the effect of ethanol on the body may be conditioned by individual predispositions and diseases which have not always been diagnosed.

The findings presented in this paper showed a slight effect of increasing age on the intensification of DNA fragmentation. Similar results were obtained by *Schmid et al.* (2007), who examined non-clinical sperm samples from non-smoking, healthy, and active employees and

retirees. The authors found a relationship between the age of subjects and the damage to the sperm DNA strand. Significantly higher frequencies of sperm DNA fragmentation measured under alkaline conditions (Comet assay) were found in the sperm of older man. The higher frequencies might indicate alkali-labile DNA sites and single-strand DNA breaks. However, under neutral conditions, age was not related to sperm DNA damage, which is thought to represent double-strand DNA breaks. The effects of age on genomic damage has been confirmed by another authors (*Morris et al., 2002; Sharma et al., 2015; Singh et al., 2003; Spano et al., 1998; Wyrobek et al., 2006; Zitzmann, 2013*) who discovered a strong relationship between DFI and age in men aged 18–55 (*Spano et al., 1998*) and positive correlation between sperm DNA damage and age of man who were enrolled in an *in vitro* fertilization program as well as impairment of post-fertilization embryo cleavage following intracytoplasmic sperm injection (ICSI) (*Morris et al., 2002*).

Regarding age-related oxidative stress in the reproductive tract, older males may produce more sperm with DNA damage (*Barnes et al., 1998; Barroso et al., 2000; Sharma et al., 2015*). Oxidative stress may cause damage to sperm DNA and mitochondrial and nuclear membranes (*Agarwal et al., 2014; Aitken et al., 2003; Frączek and Kurpisz, 2015; Gavrilouk and Aitken, 2015; Kodama et al., 1997; Lobascio et al., 2015; Walczak-Jędrzejowska, 2015a, b*). A relationship between oxidative sperm DNA damage and male fertility was noted by *Kodama et al. (1997)*. However, in older males, the apoptotic functions of spermatogenesis may be less effective and may result in the release of more DNA damaged sperm (*Brinkworth et al., 1997; Print and Loveland, 2000*).

Concluding remarks

Obtained findings indicate that the burden of risky alcohol consumption result in an intensification of sperm DNA fragmentation and a decrease in the effectiveness of infertility treatment. Moreover, it seems that sperm nuclear DNA strand breaks may increase with age of men. Reports in the literature suggest many factors that might be responsible for sperm DNA fragmentation, and also emphasize the importance of this phenomenon in human reproduction (*Anifandis et al., 2014; Frączek and Kurpisz, 2015; Gavrilouk and Aitken, 2015; Morris et al., 2002; Singh et al., 2003*). There is thus a need for further studies into the conditioning of this phenomenon.

Acknowledgments

Study financed by International Scientific Association for Support and Development of Medical Technologies.

References

- Aitken R.J., Baker M.A., Sawyer D.: Oxidative stress in the male germ line and its role in the aetiology of male infertility and genetic disease. *Reprod Biomed Online*. 2003, 7 (1), 65–70. doi:10.1016/S1472-6483(10)61730-0. PMID: 12930576.
- Agarwal A., Virk G., Ong C., du Plessis S.S.: Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Mens Health*. 2014, 32 (1), 1–17. doi: 10.5534/wjmh.2014.32.1.1. PMID: 24872947.
- Andersson A.M., Jørgensen N., Main K.M., Toppa J., Rajpert-De Meyts E., Leffers H. et al.: Adverse trends in male reproductive health: We may have reached a crucial 'tipping point'. *Int J Androl*. 2008, 31 (2), 74–80. doi: 10.1111/j.1365-2605.2007.00853.x. PMID: 18194282.
- Anifandis G., Bounartzis T., Messini C.I., Dafopoulos K., Sotiriou S., Messinis I.E.: The impact of cigarette smoking and alcohol consumption on sperm parameters and sperm DNA fragmentation (SDF) measured by Halosperm. *Arch Gynecol Obstet*. 2014, 290(4), 777–782. doi: 10.1007/s00404-014-3281-x. PMID: 24840110.
- Barnes C.J., Hardman W.E., Maze G.L., Lee M., Cameron I.L.: Age-dependent sensitization to oxidative stress by dietary fatty acids. *Aging (Milan)*. 1998, 10 (6), 455–462. PMID: 10078315.
- Barroso G., Morshedi M., Oehninger S.: Analysis of DNA fragmentation, plasma membrane translocation of phosphatidylserine and oxidative stress in human spermatozoa. *Hum Reprod*. 2000, 15 (6), 1338–1344. doi: 10.1093/humrep/15.6.1338. PMID: 10831565.
- Brinkworth M.H., Weinbauer G.F., Bergmann M., Nieschlag E.: Apoptosis as a mechanism of germcell loss in elderly men. *Int J Androl*. 1997, 20 (4), 222–228. doi: 10.1046/j.1365-2605.1997.00056.x. PMID: 9401825.
- Carlsen E., Giwercman A., Keiding N., Skakkebaek N.E.: Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992, 305 (6854), 609–613. PMID: 1393072.
- Carpenter D.O.: Human disease resulting from exposure to electromagnetic fields. *Rev Environ Health*. 2013, 28(4), 159–172. doi: 10.1515/revh-2013-0016. PMID: 24280284.
- Cissen M., Bendsdorp A., Cohlen B.J., Repping S., de Bruin J.P., van Wely M.: Assisted reproductive technologies for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016, CD000360. doi: 10.1002/14651858.CD000360.pub5. PMID: 26915339.
- Condorelli R.A., Calogero A.E., Vicari E., La Vignera S.: Chronic consumption of alcohol and sperm parameters: Our experience and the main evidences. *Andrologia*. 2014. doi:10.1111/and.12284. PMID: 24766499.
- Curtis K.M., Savitz D.A., Arbuckle T.E.: Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. *Am J Epidemiol*. 1997, 146, 32–41. PMID: 9215221.
- Den Hond E., Tournaye H., De Sutter P., Ombelet W., Baeyens W., Covaci A., et al.: Human exposure to endocrine disrupting chemicals and fertility: A case-control study in male subfertility patients. *Environ Int*. 2015; 84, 154–160. doi: 10.1016/j.envint.2015.07.017. PMID: 26292060.
- Dosumu O.O., Osinubi A.A., Duru F.I.O.: Alcohol induced testicular damage: Can abstinence equal recovery? *Middle East Fertil Soc J*. 2014, 19 (3), 221–228. doi:10.1016/j.mefs.2014.01.003.
- Dunphy B.C., Barratt C.L., Cooke I.D.: Male alcohol consumption and fecundity in couples attending an infertility clinic. *Andrologia*. 1991, 23, 219–21. PMID: 1741485.
- Esteves S.C., Chan P.: A systematic review of recent clinical practice guidelines and best practice statements for the evaluation of the infertile male. *Int Urol Nephrol*. 2015, 47 (9), 1441–1456. doi: 10.1007/s11255-015-1059-0. PMID: 26238943.
- Feki N.C., Abid N., Rebai A., Sellami A., Ayed B.B., Guermazi M. et al.: Semen quality decline among men in infertile relationships: Experience over 12 years in the south of Tunisia. *J Androl*. 2009, 30, 541–547. doi: 10.2164/jandrol.108.005959. PMID: 19201701.
- Fernández J.L., Muriel L., Goyanes V., Segrelles E., Gosálvez J., Enciso M. et al.: Simple determination of human sperm DNA fragmentation with an

improved sperm chromatin dispersion (SCD) test. *Fertil Steril*. 2005, 84, 833–842. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.11.089. PMID: 16213830.

Frączek M., Kurpisz M.: Mechanisms of the harmful effects of bacterial semen infection on ejaculated human spermatozoa: potential inflammatory markers in semen. *Folia Histochem Cytobiol*. 2015, 53 (3), 201–217. doi: 10.5603/fhc.a2015.0019. PMID: 26306512.

Fronczak C.M., Kim E.D., Barqawi A.B.: The insults of illicit drug use on male fertility. *J Androl*. 2012, 33 (4), 515–528. doi: 10.2164/jandrol.110.011874. PMID: 21799144.

Galicía-Moreno M., Gutiérrez-Reyes G.: The role of oxidative stress in the development of alcoholic liver disease. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014, 79 (2), 135–144. doi: 10.1016/j.rgmx.2014.03.001. PMID: 24861526.

Gavrilouk D., Aitken R.J.: Damage to Sperm DNA Mediated by Reactive Oxygen Species: Its Impact on Human Reproduction and the Health Trajectory of Offspring. *Adv Exp Med Biol*. 2015, 868, 23–47. doi: 10.1007/978-3-319-18881-2_2. PMID: 26178844.

Himabindua B., Madhua P., Sreenivasula Reddy P.: Diabetes and alcohol: Double jeopardy with regard to oxidative toxicity and sexual dysfunction in adult male Wistar rats. *Reprod Toxicol*. 2015, 51, 57–63. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.12.010. PMID: 25541261.

Huang H., Hansen K.R., Factor-Litvak P., Carson S.A., Guzik D.S., Santoro N. et al.: Predictors of pregnancy and live birth after insemination in couples with unexplained or male-factor infertility. *Fertil Steril*. 2012, 97(4), 959–967. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.090. PMID: 22270557.

Jørgensen N., Joensen U.N., Jensen T.K., Jensen M.B., Almstrup K., Olesen I.A. et al.: Human semen quality in the new millennium: a prospective cross-sectional population-based study of 4867 men. *BMJ Open*. 2012, 2 (4), e000990. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000990. PMID: 22761286.

Kanter M., Aktas C., Erboga M.: Heat stress decreases testicular germ cell proliferation and increases apoptosis in short term: An immunohistochemical and ultrastructural study. *Toxicol Ind Health*. 2013, 29 (2), 99–113. doi: 10.1177/0748233711425082. PMID: 22082826.

Klonoff-Cohen H., Lam-Kruglick P., Gonzalez C.: Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril*. 2003, 79, 330–339. doi:10.1016/S0015-0282(02)04582-X. PMID: 12568842.

Kłós B.: Spożycie alkoholu w Polsce i w krajach europejskich. http://biurosej.gov.pl/teksty_pdf_97/i-497.pdf, data wejścia 30.06 2016 r.

Koch O.R., Pani G., Borrello S., Colavitti R., Cravero A., Farre S., Galeotti T.: Oxidative stress and antioxidant defenses in ethanol-induced cell injury. *Mol Aspects Med*. 2004, 25, 191–198. doi:10.1016/j.mam.2004.02.019. PMID: 15051327.

Kodama H., Yamaguchi R., Fukuda J., Kasai H., Tanaka T.: Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients. *Fertil Steril*. 1997, 68 (3), 519–524. doi:10.1016/S0015-0282(97)00236-7. PMID: 9314926.

Komiya A., Kato T., Kawauchi Y., Watanabe A., Fuse H.: Clinical factors associated with sperm DNA fragmentation in male patients with infertility. *Scientific World J*. 2014; 2014:868303. doi: 10.1155/2014/868303. PMID: 25165747.

Kumar S., Murarka S., Mishra V.V., Gautam A.K.: Environmental & lifestyle factors in deterioration of male reproductive health. *Indian J Med Res*. 2014, 140, 29–35. PMID: 25673539.

La Vignera S., Condorelli R.A., Balercia G., Vicari E., Calogero A.E.: Does alcohol have any effect on male reproductive function? A review of literature. *Asian J. Androl*. 2013, 15, 221–225. doi:10.1038/aja.2012.

Leisegang K., Bouic P.J., Menkveld R., Henkel R.R.: Obesity is associated with increased seminal insulin and leptin alongside reduced fertility parameters in a controlled male cohort. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014, 12 (1), 34. doi: 10.1186/1477-7827-12-34. PMID: 24885899.

Lobascio A.M., De Felici M., Anibaldi M., Greco P., Minasi M.G., Greco E.: Involvement of seminal leukocytes, reactive oxygen species, and sperm mitochondrial membrane potential in the DNA damage of the human spermatozoa. *Andrology*. 2015, 3(2), 265–270. doi: 10.1111/andr.302. PMID: 25598385.

Macaluso M., Wright-Schnapp T.J., Chandra A., Johnson R., Satterwhite C.L., Pulver A. et al.: A public health focus on infertility prevention, detection, and management. *Fertil Steril*. 2010, 93(1), 16.e1–10. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.046. PMID: 18992879.

Marinelli D., Gaspari L., Pedotti P., Taioli E.: Mini-review of studies on the effect of smoking and drinking habits on semen parameters. *Int J Hyg Environ Health*. 2004, 207, 185–192. doi:10.1078/1438-4639-00283. PMID: 15330386.

Mehrpour O., Karrari P., Zamani N., Tsatsakis A.M., Abdollahi M.: Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: A review. *Toxicol*. 2014, 230(2), 146–156. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.01.029. PMID: 24487096.

Morris I.D., Illott S., Dixon L., Brison D.R.: The spectrum of DNA damage in human sperm assessed by single cell gel electrophoresis (Comet assay) and its relationship to fertilization and embryo development. *Hum Reprod*. 2002, 17(4), 990–908. PMID: 11925396.

Nordmann R., Ribiere C., Rouach H.: Ethanol-induced lipid peroxidation and oxidative stress in extrahepatic tissues. *Alcohol*. 1990, 25, 231–237. PMID: 1563648.

Nordmann R.: Alcohol and antioxidant systems. *Alcohol*. 1994, 29, 513–522. PMID: 7811335.

Olsen J., Bolumar F., Boldsen J., Bisanti L.: Does moderate alcohol intake reduce fecundability? A European multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group on Infertility and Subfecundity. *Alcohol Clin Exp Res*. 1997, 21, 206–212. doi: 10.1111/j.1530-0277.1997.tb03751.x. PMID: 9113254.

Ozbek E.: Induction of oxidative stress in kidney. *Int J Nephrol*. 2012, 2012, 465897. doi: 10.1155/2012/465897. PMID: 22577546.

Pasqualotto F.F., Pasqualotto E.B.: Recreational drugs and ROS production in mammalian spermatozoa. In: Agarwal A., Aitken R.J., Alvarez J.G. (eds.). *Studies on Men's Health and Fertility*. Humana Press, New York 2012, 421–422.

Pourentezari M., Talebi A.R., Mangoli E., Anvari M., Rahimpour M.: Additional deleterious effects of alcohol consumption on sperm parameters and DNA integrity in diabetic mice. *Andrologia*. 2016, 48 (5), 564–569. doi: 10.1111/and.12481. PMID: 26358836.

Print C.G., Loveland K.L.: Germ cell suicide: new insights into apoptosis during spermatogenesis. *Bioessays*. 2000, 22 (5), 423–430. PMID: 10797482.

Rolland M., Le Moal J., Wagner V., Royere D., De Mouzon J.: Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26,609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Hum Reprod*. 2013, 28, 462–470. doi: 10.1093/humrep/des415. PMID: 23213178.

Rosenblum E.R., Gavalier J.S., Van Thiel D.H.: Lipid peroxidation: A mechanism for alcohol induced testicular injury. *Free Radic Biol Med*. 1989, 7, 569–577. PMID: 2693225.

Safarinejad M.R., Asgari S.A., Farshi A., Ghaedi G., Kolahi A.A., Irvani S. et al.: The effects of opiate consumption on serum reproductive hormone levels, sperm parameters, seminal plasma antioxidant capacity and sperm DNA integrity. *Reprod Toxicol*. 2013, 36, 18–23. doi: 10.1016/j.reprotox.2012.11.010. PMID: 23207164.

Schmid T.E., Eskenazi B., Baumgartner A., Marchetti F., Young S., Weldon R. et al.: The effects of male age on sperm DNA damage in healthy non-smokers. *Hum Reprod*. 2007, 22(1), 180–187. doi: 10.1093/humrep/del338. PMID: 17053003.

Sharma R., Agarwal A., Rohra V.K., Assidi M., Abu-Elmagd M., Turki R.F.: Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015, 13:35. doi: 10.1186/s12958-015-0028-x. PMID: 25928123.

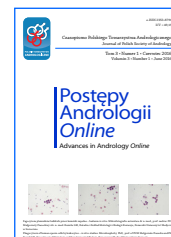
Singh N.P., Muller C.H., Berger R.E.: Effects of age on DNA double strand breaks and apoptosis in human sperm. *Fertil Steril*. 2003, 80(6), 1420–1430. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.04.002. PMID: 14667878.

Spano M., Kolstad A.H., Larsen S.B., Cordelli E., Leter G., Giwercman A. et al.: The applicability of the flow cytometric sperm chromatin structure assay in epidemiological studies. *Hum Reprod*. 1998, 13 (9), 2495–2505. doi: 10.1093/humrep/13.9.2495. PMID: 9806274.

- Sripada S., Fonseca S., Lee A., Harrild K., Giannaris D., Mathers E., Bhattacharya S.: Trends in semen parameters in the Northeast of Scotland. *J Androl.* 2007, 28, 313–319. doi: 10.2164/jandrol.106.000729. PMID: 17079743.
- Swan S.H., Elkin E.P., Fenster L.: The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934–1996. *Environ. Health Perspect.*, 2000, 108, 961–966. PMID: 11049816.
- Taha E.A., Sayed S.K., Ghandour N.M., Mahran A.M., Saleh M.A., Amin M.M. *et al.*: Correlation between seminal lead and cadmium and seminal parameters in idiopathic oligoasthenoospermic males. *Cent. European J Urol.* 2013, 66(1), 84–92. doi: 10.5173/ceju.2013.01.art28. PMID: 24579002.
- Talebi A.R., Sarcheshmeh A.A., Khalili M.A., Tabibnejad N.: Effects of ethanol consumption on chromatin condensation and DNA integrity of epididymal spermatozoa in rats. *Alcohol.* 2011, 45 (4), 403–409. doi: 10.1016/j.alcohol.2010.10.005. PMID: 21145692.
- Vellani E., Colasante A., Mamazza L., Minasi M.G., Greco E., Bevilacqua A.: Association of state and trait anxiety to semen quality of in vitro fertilization patients: A controlled study. *Fertil Steril.* 2013, 99(6), 1565–1572. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.098. PMID: 23414918.
- World Health Organization: WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th ed. World Health Organization, Geneva 2010.
- Walczak-Jędrzejowska R.: Oxidative stress and male infertility. Part I: factor causing oxidative stress in semen. *Postęp Andro Online.* 2015a, 2 (1), 5–15.
- Walczak-Jędrzejowska R.: Oxidative stress and male infertility. Part II: anti-oxidants in treatment of male infertility. *Postęp Andro Online.* 2015b, 2 (1), 16–33.
- www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msb_gsr_2014_3.pdf., accessed 05.05.2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Calculated Variables in the 2009 Behavioral Risk Factor Surveillance System Data File. Centers for Disease Control and Prevention. 2010. www.cdc.gov/brfss/annual_data/2009/pdf/calcvr_09.pdf., accessed 15.09.2014.
- Wyrobek A.J., Evenson D., Arnheim N., Jabs E.W., Young S., Pearson F. *et al.*: Advancing male age increase the frequencies of sperm with DNA fragmentation and certain gene mutations, but not aneuploidies or diploidies. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006, 103 (25), 9601–9606.
- Yao D.F., Mills J.N.: Male infertility: lifestyle factors and holistic, complementary, and alternative therapies. *Asian J Androl.* 2016, 18 (3), 410–418. doi: 10.4103/1008-682X.175779. PMID: 26952957.
- Zakhari S.: Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health.* 2006, 29(4), 245–254. PMID: 17718403.
- Zitzmann M.: Effects of age on male fertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013, 27 (4), 617–628. doi: 10.1016/j.beem.2013.07.004. PMID: 24054934.
- Zhang Z.H., Zhu H.B., Li L.L., Yu Y., Zhang H.G., Liu R.Z.: Decline of semen quality and increase of leukocytes with cigarette smoking in infertile men. *Iran J Reprod Med.* 2013, 11 (7), 589–596. PMID: 24639795.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

ZNACZENIE POMOCY PSYCHOLOGICZNEJ I PSYCHOTERAPII WE WSPOMAGANIU LECZENIA NIEPŁODNOŚCI PARTNERSKIEJ

THE ROLE OF PSYCHOLOGICAL HELP AND PSYCHOTHERAPY AS A SUPPORTIVE FACTOR IN TREATMENT OF INFERTILE COUPLES

Jolanta Chanduszek-Salska

Instytut Psychologii Stosowanej, Społeczna Akademia Nauk w Łodzi

Autor do korespondencji/corresponding author: Jolanta Chanduszek-Salska, Instytut Psychologii Stosowanej, Społeczna Akademia Nauk w Łodzi, ul. Sienkiewicza 9, 90-113 Łódź, tel.: 42 664 66 66 (jolachan@op.pl)

Otrzymano/received: 04.12.2015 r. zaakceptowano/accepted: 13.04.2016 r.



Jolanta Chanduszek-Salska – dr n. hum. w zakresie psychologii. Psycholog, psychoterapeuta, adiunkt w Instytucie Psychologii Stosowanej w Łodzi. Prowadzi zajęcia dydaktyczne z zakresu psychologii zdrowia i stresu, technik relaksacyjnych, modyfikacji zachowań patogenicznych i psychosomatyki. Absolwentka Podyplomowego Czteroletniego Studium Psychoterapii oraz Podyplomowych Studiów Technik Relaksacyjnych. Ukończyła liczne kursy z zakresu psychoterapii indywidualnej i terapii par, szkolenia związane z problematyką stresu i radzenia sobie ze stresem i emocjami, z zakresu terapii zaburzeń lękowych i depresyjnych oraz pomocy psychologicznej w leczeniu niepłodności, terapii traumy i żałoby. Autorka ponad trzydziestu publikacji z zakresu psychologicznych aspektów funkcjonowania osób z problemami psychosomatycznymi. Bierze czynny udział w krajowych i zagranicznych konferencjach naukowych. Ma wieloletnie doświadczenie w pracy psychologa praktyka. Prowadzi poradnictwo psychologiczne, terapię indywidualną i terapię par leczących się z powodu utrudnionej prokreacji i doświadczających straty nienarodzonego dziecka oraz autorskie warsztaty pomocy psychologicznej dla par leczących się z powodu niepłodności i warsztaty radzenia sobie ze stresem.

Jolanta Chanduszek-Salska – PhD hum. in psychology. Psychologist, psychotherapist, Assistant Professor at the Institute of Applied Psychology in Lodz. Teaches classes in the field of health psychology and stress, relaxation techniques, behavior modification pathogenic and psychosomatic. Graduated from the Four-Year Postgraduate Studies and Postgraduate Studies of Psychotherapy and relaxation techniques. Completed numerous courses in individual psychotherapy and couples therapy, training related to the issues of stress and coping with stress and emotions, as well as in the field of treatment of anxiety and depressive disorders, and psychological support to treat infertility treatment of trauma and grief. The author of over thirty publications in the field of psychological aspects of people with psychosomatic problems. Actively participates in national and international scientific conferences. Has extensive experience in working psychological practice. Conducts psychological counseling, individual therapy and couples therapy treating the inability of procreation and experiencing the loss of the unborn child and workshops by counseling for couples treated for infertility and workshops dealing with stress.

Streszczenie

Nie ma jednego sposobu radzenia sobie z problemem niepłodności i nie ma tylko jednej jego przyczyny. Niepłodność dotyka wszystkich aspektów życia człowieka. Metody leczenia i pomocy psychologicznej mogą być różne. Stres psychologiczny, nasilenie lęku, obniżenie nastroju, a nawet depresja – szczególnie w toku długotrwałego leczenia i doświadczania niepowodzeń prokreacyjnych – nie pozostają bez wpływu na samoocenę i poczucie własnej wartości. Możliwość korzystania z pomocy psychologicznej od początku procesu diagnozy i leczenia byłaby pomocna w ocenie stanu emocjonalnego partnerów. Mogłaby wspomóc poprawę funkcjonowania psychicznego pacjentów i przyczynić się do złagodzenia skutków niepłodności. Jeśli dalsze leczenie nie przynosi skutków, pomoc psychologiczna może okazać się istotna w podjęciu decyzji dotyczącej rezygnacji z dalszego leczenia lub adopcji. Na każdym etapie leczenia, kiedy to pojawiają się inne reakcje, konflikty i problemy emocjonalne, taka pomoc, dostosowana do potrzeb i sytuacji zdrowotnej pary, wydaje się nie tylko wskazana, ale często niezbędna. Profesjonalna pomoc w tym zakresie może przybierać różne formy: rozmowy, konsultacji z psychologiem, psychoedukacji, terapii indywidualnej, terapii pary oraz grupowej psychoterapii, a także grupy wsparcia, jak również interwencji psychologicznej i poradnictwa seksuologicznego. Oddziaływania mogą opierać się m.in. na terapii poznawczo-behawioralnej, metodach relaksacyjnych i technikach ułatwiających redukcję stresu, ekspresję emocji, wzmacniających zasoby osobiste, pracę z ciałem, a także mogą opierać się na hipnozie.

słowa kluczowe: psychologia niepłodności, stres psychologiczny, depresja, psychoterapia, kobieta, mężczyzna

Abstract

There is no one way of dealing with the problem of infertility as well as there is no only one cause. Infertility affects all aspects of human life. Methods of treatment and psychological help may be different. Psychological stress, increase in anxiety, mood lowering, and even depression – particularly when experienced in the course of long-lasting treatment and reproductive failures – have an influence upon self-evaluation and self-esteem. The ability to use psychological help from the beginning of the process of diagnosis and treatment would be helpful in assessing the emotional state partners. It could help improve the mental functioning of patients and help to reduce the effects of infertility. If further treatment has no effect, psychological help may be important in the decision on the resignation of further treatment or adoption. At each stage of treatment, when there are other reactions, conflicts and emotional problems, such assistance – tailored to the needs and health situation of a given couple – seems not only advisable but often indispensable. Professional help in this area may take varied forms: a conversation and consultation with a psychologist, psychoeducation, individual therapy, couple and group psychotherapy, support groups, psychological intervention and sexual counseling. Interventions may be based – among others – on cognitive-behavioral therapy, relaxation methods and techniques that support stress reduction, emotional expression, personal resources and body work, and also on hypnosis.

key words: infertility psychology, stress, depression, psychotherapy, female, male

Nie ma jednego sposobu radzenia sobie z problemem niepłodności i nie ma tylko jednej jego przyczyny. Niepłodność dotyka wszystkich aspektów życia człowieka. Wpływa na postrzeganie siebie, własną samoocenę, relacje z partnerem i otoczeniem, rzutuje na plany i oczekiwania dotyczące przyszłości (Bidzan, 2006; Bielawska-Batorowicz, 2006; Hart, 2002; Podolska i Bidzan, 2011; Stanton i wsp., 2002; Verhaak i wsp., 2014). Niemożność posiadania dzieci wzmaga psychologiczną frustrację, poczucie pustki, wpływa niekorzystnie na poczucie własnej wartości. Kobiety doświadczające niepowodzeń w prokreacji częściej doświadczają lęku, wykazują skłonność do zamartwiania się, samoobwiniania, a nawet myśli samobójczych oraz depresji (Caplan i wsp., 2000; Berghuis i Stanton, 2002; Bielawska-Batorowicz, 2006; Koszycki i wsp., 2012; Kupka i wsp., 2003; Mindes i wsp., 2003; Nargud i wsp., 2015; Podolska, 2007; Ramezandeh i wsp., 2004; Sheiner i wsp., 2003; Volgsten i wsp., 2010). Niemożność posiadania dziecka może być rozpatrywana w kontekście kryzysu życiowego, a długotrwałość i uciążliwość samego procesu diagnozowania i późniejszego leczenia może przyczynić się do stresu chronicznego.

Potwierdzenie niepłodności może być jednym z najsilniej stresujących wydarzeń życiowych, szczególnie jeżeli posiadanie dziecka dla partnerów stanowi ważny aspekt ich wzajemnych relacji i priorytet w życiu (Domar, 2004; Martins i wsp., 2014).

Często partner, u którego wykryto medyczne problemy, obwinia siebie. Diagnoza niepłodności jest nieoczekiwana, odbierana często jako szok, z niedowierzaniem, staje się nagłą przeszkodą w planach życiowych partnerów, powoduje ogromne obciążenie psychiczne, które może przyczynić się do pojawienia się przejściowych zaburzeń psychicznych wynikających ze smutku, depresji, czy też poczucia bezradności i niezaspokojenia ważnej życiowo potrzeby małżonków. Dla wielu kobiet ciąża i macierzyństwo są naturalnymi etapami rozwoju i życia, podkreślanymi również przez kulturę, dlatego też niemożność realizacji tego pragnienia wzmaga szereg niekorzystnych reakcji emocjonalnych (Chan i wsp., 2006; Kahyaoglu i wsp., 2014; Kainz, 2001; Podolska, 2007; Volgsten i wsp., 2010). Stąd też możliwość korzystania z pomocy psychologicznej od początku procesu diagnozy i leczenia stwarza warunki właściwej oceny stanu

emocjonalnego partnerów, wspomaga poprawę funkcjonowania psychicznego pacjentów i przyczynia się do złagodzenia skutków niepłodności, może również okazać się ważna w procesie wspomagania leczenia niepłodności.

Psychologiczne aspekty funkcjonowania pary doświadczającej niepłodności

Można przypuszczać, że im dłuższy jest okres badań diagnostycznych i proces leczenia, tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia negatywnych emocji, szczególnie stresu i lęku, poczucia izolacji, zwiększa się również ryzyko depresji oraz pogorszenia się poziomu funkcjonowania psychospołecznego partnerów. Ilustracją powagi problemu niech będą badania w grupie pacjentek leczących się z powodu niepłodności, które wykazały, że ponad 40% miało depresję, a 86% uskarżało się na niepokój i lęk (Ramezandeh i wsp., 2004). W badaniach Chan i wsp. (2006) aż 14% kobiet spełniało kryteria głębokiej depresji, natomiast w grupie niepłodnych mężczyzn objawy kliniczne depresji przejawiało 27% badanych (Bhongade i wsp., 2015). Depresja ma poważne konsekwencje w kontekście leczenia niepłodności, bowiem istnieje związek między depresją a zwiększonym ryzykiem niepowodzenia leczenia oraz przedwczesnej rezygnacji z dalszego leczenia (Koszycki i wsp., 2012; Volgsten i wsp., 2010). Niemożność poczęcia dziecka sprzyjać może większej koncentracji uwagi na niezaspokojonej potrzebie, powodując często wzrost lęku przed niepowodzeniem i zawężenie uwagi do sfrustrowanego pragnienia poczęcia dziecka (Bielawska-Batorowicz, 2006; Chanduszek-Salska i Kossakowska-Petrycka, 2008; Hart, 2002; Podolska i Bidzan, 2011). Oprócz doświadczanego stresu, często chronicznego, osoby leczące się z powodu niepłodności mogą odczuwać silny lęk wzmacniany niepowodzeniami i niepewnością co do efektów leczenia, poczucia winy („a może gdybyśmy wcześniej zdecydowali się na dziecko”), niepokoju, napięcia w stosunkach międzyludzkich („co będzie, jeśli znajomi lub ktoś z rodziny zapyta, dlaczego jeszcze nie mamy dziecka?”), „a może znajomi myślą, że jesteśmy egoistami, karierowiczami i wolimy wygodne życie?”, „nie wiem, czy nie wybuchnę płaczem, jak zobaczę przyjaciółkę w ciąży”, „o czym mam rozmawiać ze znajomymi, skoro wszyscy mają dzieci, tylko my nadal nie?”).

Można wyróżnić trzy główne grupy czynników ryzyka powstania problemów psychologicznych, występujących podczas leczenia niepłodności. Są to czynniki: osobowe, sytuacyjne i społeczne oraz związane z leczeniem (Boivin, 2002; Hart, 2002). Wczesne rozpoznanie tych czynników i wdrożenie odpowiednich metod zaradczych i profilaktycznych może znacząco poprawić kondycję psychofizyczną pacjentów i sprzyjać pozytywnym результатам leczenia. Obecność licznych czynników pochodzących z różnych obszarów może doprowadzić do bardzo silnego stresu. Leczenie niepłodności może stać się źródłem

silnych emocji i stresu niekorzystnie wpływających na procesy fizjologiczne, a dodatkowo pojawienie się trudności w komunikacji między partnerami może nasilać stres i potęgować doświadczanie negatywnych emocji (Berga i Loucks, 2006; Berghuis i Stanton, 2002; Domar i wsp., 2000; Domar, 2004; Galhardo i wsp., 2013; Martins i wsp., 2014; Schmidt i wsp., 2005; Stanton i wsp., 2002; van den Broeck i wsp., 2010; Verhaak i wsp., 2014; Wischmann i wsp., 2010). W doświadczaniu niepłodności upatruje się ważnego czynnika ryzyka dysfunkcji płciowych i pogorszenia relacji w sferze seksualnej zarówno u mężczyzn, jak i kobiet (Bayar i wsp., 2014; Bidzan, 2006; Bielawska-Batorowicz, 2006; Podolska i Bidzan, 2011; Schmidt i wsp., 2005). Przekonania na temat kobiecości i męskości silnie powiązane są z potencją, sprawnością seksualną i płodnością. Męska niepłodność w obszarze badań psychologicznych znacznie rzadziej jest przedmiotem analiz, lecz często zwraca się uwagę na związek stresu psychologicznego i jakości nasienia męskiego (Bhongade i wsp., 2015; Depa-Martynów i wsp., 2008; Furman i wsp., 2010; Iammarrone i wsp., 2003; Nargund, 2015). Dlatego też redukcja stresu i pomoc parze w nabyciu umiejętności radzenia sobie ze stresem niepłodności jest ważnym czynnikiem wspomagającym leczenie, podnoszącym skuteczność zastosowanych procedur medycznych, a przede wszystkim chroniącym pacjentów przed niekorzystnymi skutkami długotrwałego procesu zmagania się z utrudnioną prokreacją.

Większa ilość psychologicznych i interpersonalnych trudności oraz problemy w związku mogą sprzyjać rezygnacji z dalszego leczenia (Kahyaoglu i wsp., 2014; van den Broeck i wsp., 2009). Na dynamikę zmian w nasileniu trudności emocjonalnych w zależności od czasu trwania leczenia zwrócili już uwagę Berg i Wilson (1991), wskazując na ich wzrost w pierwszym roku leczenia, obniżenie w drugim roku trwania leczenia i ponowny wzrost w trzecim roku wymuszonej bezdzietności. Dodatkowo w trzecim roku uległa pogorszeniu satysfakcja małżeńska oraz seksualna. Na pogorszenie się jakości więzi małżeńskiej wskazują także inne badania (Guttmann i Lazar, 2004; Lepecka-Klusek i Bokinić, 1994). Wysoki poziom stresu związany z niepłodnością pojawiający się już w okresie poprzedzającym medyczne leczenie może negatywnie wpłynąć na stabilność relacji małżeńskich i doprowadzić do rozpadu związku (Martins i wsp., 2014). Długotrwałe leczenie może sprzyjać narastaniu problemów i konfliktów w małżeństwie związanych z niezaspokojeniem potrzeby macierzyństwa oraz nasilaniem się trudności natury emocjonalnej, może również znacząco obniżyć jakość życia, szczególnie kobiet doświadczających problemów prokreacyjnych (Kahyaoglu i wsp., 2014). Pokonanie jednak tych okresowych trudności i kryzysu może scalić małżeństwo i w efekcie zbliżyć emocjonalnie partnerów (Bielawska-Batorowicz, 2006).

Wskazane jest, aby zwrócić uwagę na sferę emocjonalną pacjentów, ich przekonania i oczekiwania dotyczące dalszego leczenia i wyboru procedur oraz sferę intymną

i objawy psychoseksualne. Na tego typu rozmowy trudno znaleźć czas w gabinecie lekarskim, a niewyrażone obawy leczącej się pary, tłumione emocje i dylematy związane z życiowymi wyborami nie pozostają bez wpływu na decyzje w zakresie leczenia i same efekty leczenia (*Pacheco i Lourenço, 2011*).

Częściej do gabinetu psychologa przychodzą po pomoc kobiety, chętniej również uczestniczą w grupowej terapii. Więcej jest również badań dotyczących obrazu psychologicznego kobiet, ich potrzeb w zakresie pomocy psychologicznej i w związku z tym wyników badań dotyczących efektywności tychże oddziaływań. Możemy jednak zaobserwować, także z perspektywy psychologa praktyka, że mężczyźni coraz częściej wraz z partnerkami uczestniczą w terapii pary i psychoedukacji. Mężczyźni znacznie rzadziej korzystają z szerszej pomocy społecznej, ograniczając się do informacji przekazywanych przez lekarza lub pielęgniarkę w klinice, nie szukają pomocy i wsparcia przyjaciół ani psychologa. Dlatego też otoczenie wsparciem psychologicznym jest szczególnie ważne dla niepłodnych mężczyzn (*Hammarberg i wsp., 2010*).

Reakcja mężczyzny na diagnozę niepłodności może być równie silna co kobiety, a ich przeżycia mogą być równie głębokie co partnerek, chociaż nie zawsze demonstrowane w sposób jawny (*Bidzan, 2006; Bielawska-Batorowicz, 2006; Bhongade i wsp., 2015; Boivin i wsp., 2003; Depa-Martynów i wsp., 2008; Fisher i Hammarberg, 2012; Furman i wsp., 2010; Podolska i Bidzan, 2011*).

Rola pomocy psychologicznej i psychoterapii w procesie leczenia niepłodności

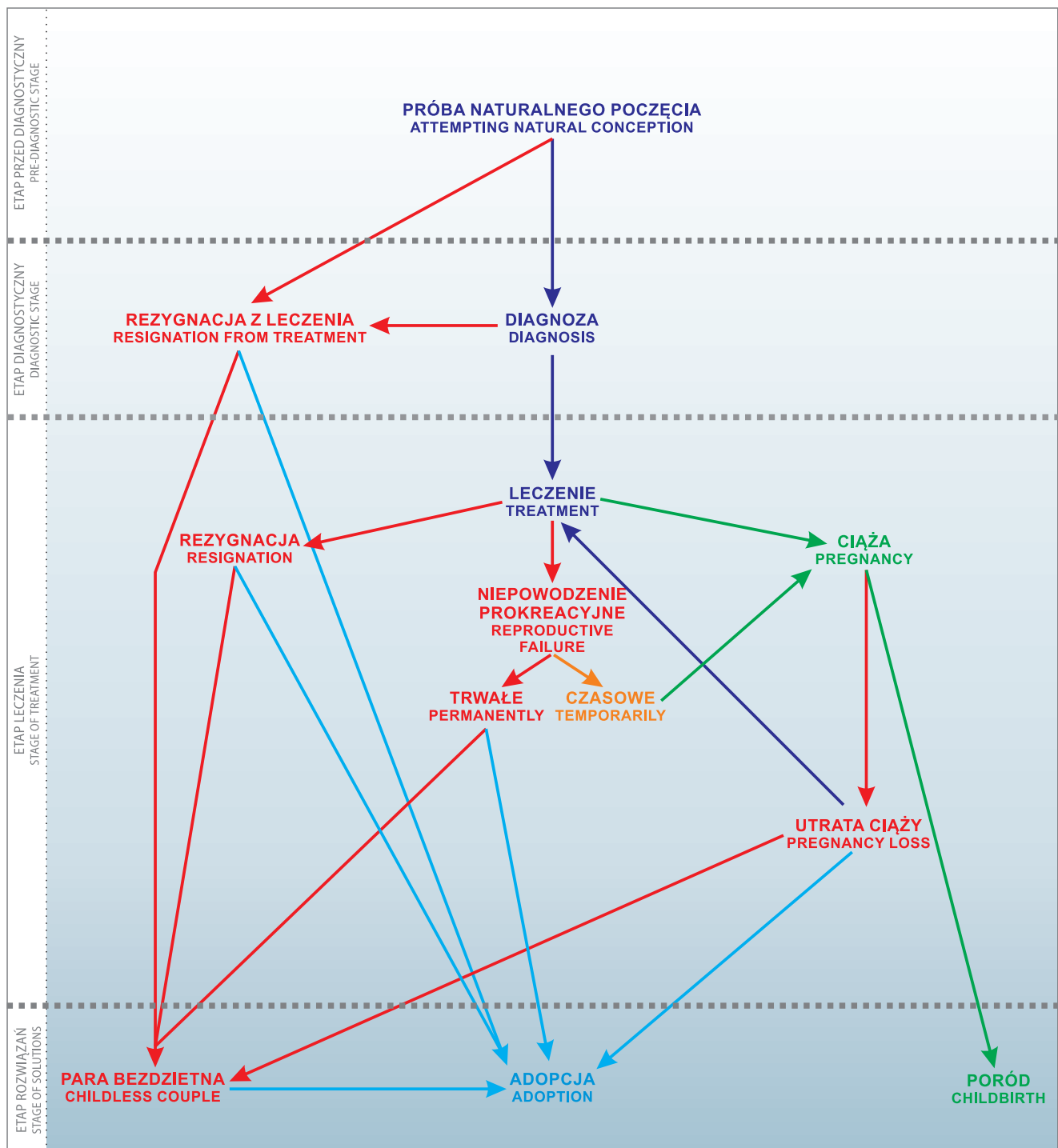
Na każdym etapie leczenia, kiedy to pojawiają się inne reakcje i problemy emocjonalne, pomoc psychologiczna – dostosowana do potrzeb i sytuacji zdrowotnej pary – wydaje się nie tylko wskazana, ale często niezbędna. Etap leczenia, stosowane dotychczas metody diagnozy i leczenia, czas trwania niepłodności, doświadczanie straty wynikającej z niepowodzeń dotychczasowego leczenia oraz postrzegane szanse na poczęcie dziecka mogą znacząco wpływać na zmiany w zakresie reakcji emocjonalnych zarówno kobiet, jak i mężczyzn.

Wiedza i doświadczenie psychologów klinicznych i psychoterapeutów zarówno w świadczeniu usług psychoterapii, jak i zapewnieniu pomocy w zrozumieniu i radzeniu sobie z emocjami oraz w radzeniu sobie podczas skomplikowanych procedur medycznych i chirurgicznych jest ważnym obszarem promocji i wzmacniania zdrowia psychicznego pacjentów (*Chan i wsp., 2006; Csemiczky i wsp., 2000; Hart, 2002*). Otoczenie pacjentów kompleksową opieką medyczną i psychologiczną z zastosowaniem terapii poznawczo-behawioralnej oraz technik relaksacyjnych zwiększa szanse zajścia w ciążę (*Berga i Loucks, 2006; Domar i wsp., 2000; Garcia i wsp., 2003; Kahyaoglu i wsp., 2014*),

a jednym z najczęstszych powodów niepowodzenia w leczeniu i rezygnacji z dalszego leczenia jest silny stres (*Domar, 2004; Martins i wsp., 2014; Nargund, 2015; Rajkhawa i wsp., 2006; Sheiner i wsp., 2003*). Obiecujące jest również zastosowanie hipnozy i hipnoterapii w leczeniu niepłodności, szczególnie podczas metod wspomaganego rozrodu oraz w trakcie ciąży, budowania więzi emocjonalnych z dzieckiem, przygotowań do porodu (*Leviatas i wsp., 2006*). Zaobserwowano niemalże dwukrotne zwiększenie skuteczności procedury *in vitro* u pacjentek, u których zastosowano hipnozę, na co wskazuje 53,1% ciąż u kobiet uczestniczących w hipnoterapii w porównaniu do 30,2% ciąż uzyskanych w warunkach *in vitro* bez dodatkowych oddziaływań (*Leviatas i wsp., 2006*). Korzystne wydaje się zastosowanie terapii grupowej uwzględniającej związek psychiki i ciała. Terapia zorientowana na pracę z ciałem, techniki relaksacyjne, rozwijanie uważności (ang. *mindfulness*), nauka autohipnozy, metody ułatwiające ekspresję i wyrażanie emocji z użyciem arteterapii pomocne okazują się w redukcji napięcia i poprawie relacji w parze (*Galhardo i wsp., 2013; Garcia i wsp., 2003; Lemmens i wsp., 2004*).

Profesjonalna pomoc oferowana przez psychologów i psychoterapeutów osobom dotkniętym problemem niepłodności może przybierać różne formy: od rozmowy i konsultacji psychologicznej, psychoedukacji, poprzez terapię indywidualną, terapię pary oraz grupową psychoterapię, a także grupy wsparcia, po interwencję psychologiczną i warsztaty podnoszące kompetencje osobiste, ułatwiające radzenie sobie z emocjami i stresem oraz poprawiające komunikację w parze (*Bayar i wsp., 2014; Bidzan, 2006; Bielawska-Batorowicz, 2006; Campagne, 2006; Chan i wsp., 2006; Chanduszeko-Salska i Kossakowska-Petrycka, 2008*). Wiele badań, w których zastosowano programy pomocy psychologicznej oparte na terapii poznawczo-behawioralnej, wskazuje na liczne korzyści, takie jak: polepszenie funkcjonowania psychospołecznego, zwiększenie poczucia własnej skuteczności i zmniejszenie objawów obniżonego nastroju i redukcji stresu oraz lęku (*Pasha i wsp., 2010*). Zmniejszenie objawów depresyjnych, poczucia wstydu i poczucia porażki oraz izolacji społecznej, zwiększenie własnej skuteczności w radzeniu sobie z niepłodnością i zwiększenie umiejętności akceptacji siebie, a także kształtowanie umiejętności dystansowania się od myśli i uczuć wzbudzających lęk i niepokój wydają się pomocne w obniżeniu negatywnych emocji, skupieniu na odnajdywaniu satysfakcji i drobnych radości dnia codziennego oraz pomagają zmniejszyć psychologiczny stres u par zmagających się z niepłodnością. W efekcie również ułatwiają podjęcie efektywnej współpracy pary z zespołem lekarzy specjalistów zaangażowanych w proces leczenia (*Chan i wsp., 2006; Csemiczky i wsp., 2000; Mosalanejad i wsp., 2012; Nargund, 2015*).

Możemy zaobserwować złożoną zależność między stresem, depresją i niepłodnością. Psychologiczne interwencje skierowane do par leczących się z powodu



Ryc. 1. Etapy leczenia, różne rozwiązania i możliwości pomocy

Fig. 1. The stages of infertility treatment, various solutions and possibilities

niepłodności związane są ze zmniejszeniem natężenia stresu, redukcją lęku i depresji, radzeniem sobie ze stratą a także poprawą jakości życia. Nie zawsze jednak bezpośrednim efektem jest ciąża. Badania wskazują na znaczące obniżenie się poziomu depresji, nawet o 50% i utrzymywanie się korzystnych efektów przez co najmniej pół roku od ukończenia 12-tygodniowego programu pomocy w radzeniu sobie z depresją (Koszycki i wsp., 2012). Poprawa nastroju ułatwia przejście przez

trudne etapy leczenia, sprzyja lepszemu funkcjonowaniu społecznemu, lecz obniżenie poziomu depresji nie musi gwarantować powodzenia w leczeniu niepłodności (Cousineau i Domar, 2007; Rooney i Domar, 2016). Warto jednak zwrócić uwagę na to, iż u 35% kobiet uczestniczących w programie pomocy w radzeniu sobie z depresją wystąpiła ciąża (Koszycki i wsp., 2012). Zbliżone wyniki obserwowano w grupie kobiet uczestniczących w dziesięcioletnim programie redukcji stresu i depresji,

gdzie 34% kobiet w ciągu 6 miesięcy od udziału w zajęciach zaszło w ciążę (Domar i wsp., 2000). Zaobserwowano również poprawę jakości nasienia u mężczyzn uczestniczących w programach terapeutycznych wspomagających radzenie sobie ze stresem i depresją. Interwencja psychologiczna i pomoc terapeutyczna rzadko jest jedyną formą wspomaganie leczenia i zazwyczaj towarzyszy działaniom medycznym, dlatego też możemy raczej wnioskować o pośrednim wpływie psychoterapii na płodność pary poprzez poprawę kondycji psychicznej pacjentów, poprawę relacji małżeńskich i lepsze radzenie sobie w sytuacjach kryzysowych (Cousineau i Domar, 2007; Domar, 2004; Rooney i Domar, 2016).

Możemy znaleźć wyniki badań, w których autorzy wyraźnie podkreślają znaczenie i rolę psychoterapii nie tylko w obniżeniu niekorzystnych wskaźników psychologicznych, lecz również w zwiększeniu płodności (Koszycki i wsp., 2012; Nargund i wsp., 2015; Ramezandeh i wsp., 2004). Obiecujące wyniki zarówno w zakresie obniżenia poziomu depresji, jak i większego wskaźnika ciąż odnotowano w badaniach 140 par z depresją zdiagnozowaną przynajmniej u jednego z partnerów (Mosallanejad i wsp., 2012). Pacjenci zostali losowo podzieleni na grupy, gdzie część par otrzymała pomoc psychologiczną w postaci 6–8 sesji psychoterapii, a część osób takiej pomocy nie otrzymała. Ciąża wystąpiła u ok. 47% par z grupy otoczonej opieką psychologiczną i zaledwie u 7% par w grupie kontrolnej. Kupka i wsp. (2003) wykazali, że psychologiczne doradztwo i pomoc w 14% przypadków sprzyja spontanicznej ciąży i w znaczący sposób obniża poziom stresu psychologicznego u niepłodnych par.

Pomoc w poprawie lub utrzymaniu dobrych relacji partnerskich, komunikacji i budowaniu umiejętności radzenia sobie ze stresem niepłodności warto uwzględnić jako ważny element wspomagający leczenie niepłodności. Ponad 90% mężczyzn uczestniczących w grupowej pomocy psychologicznej oceniło te działania jako pomocne i przydatne. Możliwości wyrażenia emocji, spotkania z innymi mężczyznami doświadczającymi niepłodności sprzyjają zmniejszeniu poczucia izolacji społecznej, redukcji napięcia psychicznego i wzmocnieniu kompetencji w radzeniu sobie ze stresem (Fisher i Hammarberg, 2012; Furman i wsp., 2010; Iammarrone i wsp., 2003). Wciąż jednak pomoc psychologiczna i zrozumienie psychicznej sfery niepłodności są niedowartościowane. Poznanie psychologicznej charakterystyki osób zmagających się z niepłodnością, wzorców zachowań oraz analiza postaw wobec różnych metod diagnozy i leczenia, w tym także metod wspomaganego rozrodu, może znacząco przyczynić się do opracowania skutecznych metod pomocy i terapii (Bielawska-Batorowicz, 2006; Chandusko-Salska i Kossakowska-Petrycka, 2008; Mindes i wsp., 2003; Podolska i Bidzan, 2011). Opieką psychologiczną pacjenci winni być objęci przez cały okres leczenia, a także wówczas, kiedy starania nie powiodły się (m.in. pomoc w zaakceptowaniu sytuacji trwałej niepłodności,

żałobie po nienarodzonym dziecku i utracie nadziei na biologiczne potomstwo, pomoc w podjęciu decyzji odnośnie adopcji lub pozostania małżeństwem bezdzietnym (Cousineau i Domar, 2007; Volgsten i wsp., 2010).

Mimo pewnych podobieństw i prawidłowości każda reakcja pacjenta wymaga indywidualnego podejścia uwzględniającego specyfikę sytuacji, wcześniejsze doświadczenia, oczekiwania, jak również cechy osobowości i preferowane sposoby radzenia sobie z problemami. Należy również pamiętać, że niepłodność zawsze powinna być rozpatrywana w kontekście pary, a pomoc w poprawie lub utrzymaniu dobrych relacji partnerskich, komunikacji i budowaniu umiejętności radzenia sobie ze stresem niepłodności warto uwzględnić jako element wspomagający medyczne leczenie niepłodności.

Działania psychologiczne zalecane przed przystąpieniem do leczenia niepłodności (etap przeddiagnozy)

Wiele par zanim podejmie decyzję o wizycie u specjalisty często przez dłuższy czas podejmuje naturalne starania, licząc, że w kolejnych miesiącach w sposób naturalny „problem się rozwiąże”. Rzeczywiście często tak się dzieje, jednak nie zawsze czas jest dobrym sprzymierzeńcem, bowiem wcześniej podjęte działania lecznicze, profilaktyczne związane z rozwijaniem świadomego rodzicielstwa, psychicznego przygotowania do nowych ról w życiu, zmiana stylu życia mogą znacząco wspomóc proces efektywnego realizowania swoich pragnień rodzicielskich. Rozmowa psychologiczna, przeprowadzenie wywiadu i diagnozy pozwalają na dokonanie oceny aktualnego stanu emocjonalnego, nasilenia przeżywanego stresu i metod radzenia sobie. Stres dnia codziennego, wielość życiowych zadań i celów mogą sprzyjać doświadczaniu stresu, który może utrudnić realizację pragnień, stąd też warto nauczyć się skutecznie radzić sobie ze stresem i poznać różnorodne techniki relaksacyjne. Szczególnie ważna w tym okresie może być psychoedukacja i poradnictwo psychologiczne. Do ważnych zadań w tym okresie możemy zaliczyć również:

- Przeprowadzenie diagnozy psychologicznej – umożliwi poznanie, na ile czynniki psychologiczne mogą wpływać na występowanie, czy też utrzymywanie się problemów prokreacyjnych oraz na przebieg i wybór najkorzystniejszych metod leczenia.
- Określenie motywów podejmowania leczenia niepłodności.
- Rozpoznanie ewentualnych konfliktów wewnętrznych dotyczących rodzicielstwa i oczekiwań. Poznanie relacji z własnymi rodzicami.
- Rozwijanie i wzmacnianie pozytywnych i realistycznych oczekiwań wobec roli rodzica.
- Poznanie specyficznych problemów – pozwoli zaproponować parze lub indywidualnie zgłaszającej się osobie odpowiednie metody pomocy.

Propozycje metod pomocy w okresie diagnozy i leczenia

Niepłodność może mieć wpływ na stan psychiczny pary, a od kondycji psychicznej i natężenia przeżywanych emocji i stresu może zależeć powodzenie medycznych procedur. W większości przypadków relacje między partnerami zostają zakłócone, co przejawia się pod postacią konfliktów, które obniżają poczucie własnej wartości i zwiększają stres (Cwikel i wsp., 2004; Domar, 2004; Domar i wsp., 2000; Gourounti i wsp., 2011; Guttmann i Lazar, 2004; Kahyaoglu i wsp., 2014; Koszycki i wsp., 2012; Pacheco i Lourenço, 2011; Sheiner i wsp., 2003; Wischmann, 2010). Życie seksualne może stać się narzędziem realizacji potrzeby prokreacyjnej, a poczucie satysfakcji i zadowolenia z pożycia seksualnego może znacząco się obniżyć. Kolejne interwencje medyczne mogą zwiększyć poziom niepokoju, nasilić depresję i pogorszyć zdolności radzenia sobie ze stresem, dlatego też szczególnie istotna staje się pomoc w radzeniu sobie pary ze stresem, redukcja napięcia, pomoc w radzeniu sobie z emocjami, szczególnie lękiem, bezradnością i niepokojem oraz przeciwdziałanie depresji. Ponadto wskazane są w tym okresie:

- Psychoedukacja połączona z udzieleniem informacji odnośnie metod i ścieżek leczenia, co ułatwi dokonanie wyboru, a dodatkowo korzystnie wpłynie na redukcję niepokoju czy też stresu wywołanego niepewnością i lękiem przed leczeniem.
- Psychoedukacja połączona z modyfikacją i promocją prozdrowotnego stylu życia, sprzyjającego świadomemu macierzyństwu.
- Trening antystresowy i nabycie umiejętności skutecznego radzenia sobie ze stresem i trudnymi emocjami.
- Uwzględnienie w działaniach pomocowych dynamiki reakcji pacjenta/pary na diagnozę i proponowane formy leczenia.
- Psychoterapia indywidualna.
- Psychoterapia pary (m.in. pomoc w rozwiązywaniu konfliktów, odbudowywaniu poczucia bliskości i wzmacnianiu relacji).
- Warto zwrócić również uwagę na wspieranie efektywnej komunikacji lekarz–pacjent, bowiem wiele osób zgłasza obecność wątpliwości, chęć zadania lekarzowi licznych pytań, lecz w gabinecie specjalistycznym często tych pytań nie zadają.
- Poszukiwanie innych celów w życiu poprzez zwiększenie aktywności zawodowej, społecznej i edukacyjnej pomaga często odzyskać pewność siebie i poczucie bycia potrzebnym. Może przyczynić się do odzyskania poczucia własnej wartości i pomaga określić cele życiowe. Odzyskanie zainteresowania różnymi aspektami życia sprzyja doświadczaniu pozytywnych wzmocnień, uzyskiwaniu wsparcia społecznego, radzeniu sobie z emocjami i trudną psychologicznie sytuacją, a przez to również zwiększa szanse powodzenia podjętych działań leczniczych.

Podczas gdy jedno z partnerów może intensywnie angażować się w proces leczenia i wierzyć w powodzenie terapii, drugie może spostrzegać niepłodność jako karę, odczuwać poczucie winy, doszukiwać się przyczyny w sobie lub partnerze albo z innych powodów pragnąć dziecka niż partner. Oczekiwania i powody, dla których para pragnie dziecka, mogą być omawiane podczas spotkań z psychologiem. Niektóre pary mogą też szukać pomocy w zakresie decyzji o nieleczeniu niepłodności i decyzji o adopcji lub życiu bez dzieci, nie decydując się na leczenie lub odraczając decyzję o wyborze metod leczenia.

Propozycja leczenia wspomaganego medycznie niesie ze sobą wiele dylematów natury relacyjnej, emocjonalnej, religijnej i etycznej. Partnerzy często mają trudności w rozmowie ze sobą na ten temat. Wyrażenie wątpliwości, a nawet sama chęć rozmowy o rodzących się pytaniach może być traktowana przez partnera jako wyraz nieakceptowania leczenia, a nawet niechęć do bycia rodzicem. Szczególnie trudne emocjonalnie dla pary może być dawstwo komórek rozrodczych¹ oraz nasienia. Już sama decyzja o przystąpieniu do inseminacji lub procedury *in vitro* może stanowić źródło stresu i lęku (Berghuis i Stanton, 2002; Bhongade i wsp., 2015; Bielawska-Batorowicz, 2006; Gourounti i wsp., 2011; Podolska i Bidzan, 2011; Verhaak i wsp., 2014), a kiedy któryś z partnerów nie może być dawcą nasienia lub komórki jajowej, to wówczas problemy emocjonalne mogą ulec znacznemu nasileniu (Wånggren i wsp., 2013). Pacjenci często zadają w gabinecie pytania: „czy dziecko będzie podobne do rodzica”, „czy zostanie zaakceptowane przez rodzinę generacyjną”, „czy mówić bliskim o metodzie poczęcia dziecka”, „a co, jeśli małżonkowie kiedyś rozstaną się, to kto ma prawo do opieki nad dzieckiem”, „jeśli biologicznym rodzicem jest tylko jeden z partnerów, czy dziecko będzie bardziej kochać rodzica biologicznego, z kim rozwinie się bliższa więź” oraz wiele podobnych pytań, które potęgować mogą niepokój, obawy i dodatkowo niekorzystnie wpływać na odporność psychofizyczną.

Oczekiwanie na wynik inseminacji lub procedury *in vitro* jest trudnym emocjonalnie okresem, dlatego też wsparcie psychologiczne, nauka relaksacji i redukcja napięcia oraz możliwość rozmowy ze specjalistą może znacząco wspomóc proces leczenia.

Pary wielokrotnie mówią o utracie satysfakcji z życia seksualnego, kiedy rozpoczynają leczenie niepłodności. Nazywają to „seksem na żądanie” (ang. *on demand*), czemu sprzyja niejako „wpisanie” w harmonogram działań podczas leczenia zakazów i nakazów w tym względzie i nie służy to spontaniczności oraz czerpaniu przyjemności z seksu. Wskazane może być skorzystanie, jeżeli

1 Ustawa o leczeniu niepłodności (Dz. U. z 2015 r., poz. 1087) oraz wydane do niej rozporządzenia określają m.in. warunki stosowania prokreacji wspomaganą medycznie, a także sposoby postępowania z komórkami rozrodczymi i zarodkami. Ponadto, ujawniają zasady działania środków prokreacji wspomaganą medycznie, a także banków komórek rozrodczych i zarodków (przyp. red.)

zaistnieje taka potrzeba, z edukacji psychoseksualnej i pomocy seksuologa (*Bayar i wsp., 2014*).

Niepowodzenie w leczeniu

Niepłodność, szczególnie nieuleczalna, może przypominąć sytuację utraty kogoś bliskiego. Nieudane próby leczenia niepłodności – podobnie jak po poronieniu – mogą wywołać reakcję opłakiwania utraty nadziei na poczęcie dziecka, straty wyobrażonej. Każde kolejne podejście do inseminacji oraz procedury *in vitro* może potęgować stres, obawy, a jednocześnie być szansą na spełnienie pragnienia poczęcia dziecka. Wewnętrzne konflikty i stres mogą sprzyjać depresji i nasilaniu się lęku (*Furman i wsp., 2010; Kahyaoglu i wsp., 2014; Koszycki i wsp., 2012; Nargund i wsp., 2015*).

Żałoba po nienarodzonego dziecka może być przeżywana wielokrotnie, ponieważ każdy kolejny zabieg sprzyja wzbudzeniu nadziei poczęcia i narodzenia potomstwa. Strata nienarodzonego dziecka, obumarcie płodu czy też poród martwego dziecka to sytuacje silnie obciążające psychicznie, odczuwane jako ekstremalnie silny stres, a nawet trauma. Dlatego też terapia traumy i żałoby oraz pomoc w radzeniu sobie ze stratą, a także otoczenie pary troską i wsparciem psychologicznym są szczególnie istotnymi zadaniami. Często strata dziecka we wczesnym okresie płodowym nawet w najbliższym otoczeniu pary, a szczególnie kobiety, może nie spotkać się z należyтым zrozumieniem i wsparciem.

Doświadczenie straty może być ujmowane w szerszym kontekście i traktowane jako utrata wiary we własne ciało i bycie płodną. Niepłodność jest doświadczeniem wielu strat, choć inaczej niż w przypadku żałoby, straty te nie zawsze są widoczne. Poczucie straty może odnosić się do poczucia własnej wartości, bezpieczeństwa, kontroli i wiary. Potoczne powiedzenie „czas leczy rany” nie zawsze znajduje swe potwierdzenie. Możemy obserwować znaczną dynamikę zmian reakcji pacjentów doświadczających niepłodności w zależności od etapu leczenia, ilości podjętych prób wspomaganego rozrodu i okresu trwania niepłodności.

Emocjonalne doświadczanie niepłodności porównywane jest do jazdy kolejką górską (ang. *ups and downs*) ze względu na comiesięczną niepewność oraz dlatego, że złożone jest z serii kryzysów i chronicznego stresu, którego nasilenie się zmienia. Każdy kolejny miesiąc może przynosić niepokój związany z kolejnym testem ciążowym i kolejną interwencją, odradzaniem się nadziei na spełnienie marzeń, aż po powtarzające się rozczarowania, kiedy zamiast ciąży pojawia się menstruacja. Jest to trudne do zniesienia dla kobiety, lecz należy pamiętać, że niepłodność dotyczy pary, więc staje się to również trudne dla partnera, który może odbierać wahania nastroju partnerki i jej smutek jako wyraz niezadowolenia z męża, a nawet postrzegać siebie jako „sprawcę” cierpienia („najbardziej boję się, kiedy żona zamyka

się w łazience z testem ciążowym i długo stamtąd nie wychodzi. Mogę sobie tylko wyobrazić, co tam się dzieje, że płacze, bo kiedy wychodzi ma czerwone oczy i się do mnie nie odzywa. Czuję się winny, jakbym ją zawiodł. Zaczynam unikać seksu w dni płodne żony, bo mam dosyć już jej płaczu. Tylko jak nie kochamy się w dni płodne, to nie uprawiamy seksu wcale”). Niepłodność zatem reprezentuje wiele strat. Smutek jest naturalną reakcją w obliczu straty, lecz wiele par doświadczających straty nie ma możliwości do pełnego wyrażenia żalu i przejścia procesu żałoby. Żałobie często towarzyszy smutek, zwiększa się ryzyko depresji, poczucie winy, poczucie bezwartościowości i obniżenie poczucia własnej wartości. Około 30–40% par po leczeniu z wykorzystaniem zapłodnienia *in vitro* pozostanie bezdzietna (*Volgsten i wsp., 2010*). Parom po upływie trzech lat od nieudanych procedur *in vitro* w Szwecji towarzyszy utrata przyszłych celów życiowych, poczucie pustki i smutek, co może wskazywać na nierozwiązany proces żałoby (*Volgsten i wsp., 2010*). Nieudany zabieg lub zabiegi były doświadczane przez kobiety w kategoriach żalu, poczucia winy i utraty poczucia kontroli, podczas gdy mężczyźni częściej brali na siebie rolę wspierającą. Po wielokrotnych stratach ciąży i nieudanych zabiegach kobiety mogą być szczególnie narażone na przewlekły smutek i depresję (*Gourounti i wsp., 2011; Koszycki i wsp., 2012; Volgsten i wsp., 2010*).

Do metod pomocy szczególnie zalecanych w tym okresie należą:

- Grupa wsparcia.
- Interwencja kryzysowa.
- Psychoterapia pary w sytuacji kryzysu.
- Psychoterapia traumy i żałoby.

Dla wielu par ważne jest pytanie, kiedy nieuniknione staje się zaprzestanie medycznych interwencji. Pomoc w zrozumieniu tego problemu i podjęcie ewentualnej decyzji o zaprzestaniu może być również podjęte podczas terapii, zwłaszcza gdy jeden z partnerów jest gotowy przerwać dalsze leczenie, a drugi nie.

- Wsparcie i pomoc w podejmowaniu dalszych decyzji odnośnie kontynuacji leczenia (czy i jak długo) lub zaprzestania dalszych starań.
- Jeżeli para podejmie decyzję o bezdzietności, wówczas szczególnie ważne jest wsparcie i rozbudzenie motywacji do poszukiwania i budowania celów na przyszłość oraz aktywizacji w często zaniedbywanych – w wyniku długotrwałego leczenia – obszarach życia.
- Konsultacje psychologiczne dotyczące adopcji.

pozytywny skutek działań leczniczych

Nadzieja na narodziny dziecka po długotrwałym okresie starań sprzyjać może wzbudzeniu obaw o zdrowie dziecka w łonie matki, może pojawić się niepokój związany z donoszeniem ciąży, szczególnie kiedy wcześniej para doświadczyła straty nienarodzonego dziecka i wreszcie

obaw o zdrowie dziecka po porodzie. W tym okresie istotna może być:

- Pomoc psychologiczna w przygotowaniu się do zmieniającej się sytuacji życiowej.
- Budowanie i wzmacnianie więzi z poczętym dzieckiem. Pomoc w radzeniu sobie ze stresem, lękiem i obawami przed utratą ciąży. Pomoc w budowaniu więzi emocjonalnych z dzieckiem, redukcja lęku i obaw oraz przygotowanie do porodu.
- Profilaktyka depresji poporodowej.
- Radzenie sobie z emocjami.

Pomoc psychologiczna po narodzinach dziecka

Zdarza się, że pary starające się o dziecko metodami wspomaganego rozrodu, z różnych powodów, nie tylko wynikających z religijnego kontekstu, utrzymują w tajemnicy nawet przed najbliższą rodziną ten fakt. Możliwość rozmowy na ważne dla pary tematy i dylematy dotyczące m.in.: informowania otoczenia i samego dziecka o metodzie poczęcia nabiera w okresie ciąży i po narodzeniu dziecka szczególnego znaczenia. Ponadto, pomoc w budowaniu pozytywnych relacji z dzieckiem (szczególnie, kiedy zastosowano metody leczenia zmieniające więź genetyczną rodziców i potomstwa oraz przeciwdziałanie nadopiekuńczości wobec potomka poczętego z zastosowaniem metod wspomaganego rozrodu) jest niezwykle istotna. Należy również otoczyć pomocą psychologiczną kobiety w okresie ciąży, a także uwzględnić opiekę rodzicielską nad dzieckiem urodzonym z zastosowaniem metod wspomaganego rozrodu.

Szczególnie znaczącym, chociaż rzadko badanym aspektem przystosowania do macierzyństwa osób wcześniej niepełnych, jest podatność na depresję. Znaczącym czynnikiem ryzyka jest wcześniej doświadczana depresja, a jak wskazują wcześniej przytaczane badania niepełność znacząco podnosi ryzyko depresji. Specjaliści mogą łatwo przegapić symptomy depresji, zwłaszcza w przypadku niepełnych wcześniej kobiet, albowiem w społecznym odbiorze niepełne wcześniej matki „powinny” być szczególnie szczęśliwe z powodu zajęcia w ciążę i kiedy osiągnęły w końcu to, czego tak bardzo pragnęły.

Kobiety mogą „cenzurować” własne uczucia w odpowiedzi na społeczne oczekiwanie, zaprzeczając i minimalizując doświadczane symptomy depresji (*Kossakowska-Petrycka i Chanduszek-Salska, 2009; Olshansky i Sereika, 2005*). Warto wspomnieć o tym, że depresja poporodowa może również dotyczyć mężczyzn (*James i wsp., 2010*).

Podsumowanie

Zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) pacjentom

doświadczającym niepowodzeń w prokreacji należy zapewnić pomoc psychologiczną w łagodzeniu skutków niepłodności oraz wsparcie przed rozpoczęciem procedur wspomaganego rozrodu. Otoczenie opieką psychologiczną powinno być kompleksowe i długoterminowe. Psychoedukacja rekomendowana jest przez Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii (ESHRE, ang. *European Society of Human Reproduction and Embryology*) (*Gameiro i wsp., 2015; Peterson i wsp., 2012; van den Broeck i wsp., 2010*). Aktywny udział psychologa w pracy zespołu leczącego niepłodną parę może okazać się bardzo pomocny na wszystkich etapach leczenia (*Cousineau i Domar, 2007; Kainz, 2001; Podolska i Bidzan, 2011*). Doradztwo i pomoc psychologiczna niepełnym parom pomaga w radzeniu sobie pacjentom z problemami emocjonalnymi, ułatwia odnalezienie, niezależnie od efektów leczenia, obszarów satysfakcji i zadowolenia w życiu i budowaniu odporności psychicznej (*van den Broeck i wsp., 2010*). Wielu pacjentów przystępujących do zapłodnienia pozaustrojowego zgłasza potrzebę pomocy psychologicznej i jednocześnie wskazuje na jej niewystarczający zakres w trakcie leczenia (*Bielawska-Batorowicz, 2006; Chanduszek-Salska i Kossakowska-Petrycka, 2008; Volgsten i wsp., 2010*). Przytoczone wybrane badania dotyczące psychologicznych aspektów funkcjonowania pary leczącej się z powodu niepłodności oraz wyniki badań ukazujące korzystny wpływ różnorodnych metod pomocy psychologicznej wskazują na znaczenie i zasadność jej uwzględnienia w procesie leczenia niepłodności. Zaprezentowane wyniki badań wyraźnie podkreślają niebagatelne znaczenie procesów psychologicznych dla przebiegu i efektywności procesu leczenia.

Piśmiennictwo

- Bayar U., Basaran M., Atasoy N., Kokturk F., Arikan I.I., Barut A. i wsp.: Sexual dysfunction in infertile couples: evaluation and treatment of infertility. *J Pak Med Assoc.* 2014, 64 (2), 138–145. PMID: 24640800.
- Berg B.J., Wilson J.F.: Psychological functioning across stages of treatment for infertility. *J Behav Med.* 1991, 14, 11–26. PMID: 2038042.
- Berga S.L., Loucks T.L.: Use of Cognitive Behavior Therapy for Functional Hypothalamic Amenorrhea, *Women's Health Dis.: Gynecol Endoc Reprod Iss.* 2006, 1092, 114–129. PMID: 17308138.
- Berghuis J.P., Stanton A.: Adjustment to a Dyadic Stressor: A Longitudinal Study of Doping and Depressive Symptoms in Infertile Couples Over an Insemination Attempt. *J Konsult Clinic Psych.* 2002, 2, 433–438. doi: <http://dx.doi.org/10.1037/0022-006X.70.2.433>. PMID: 11952202.
- Bhongade M.B., Prasad S., Jiloha R.C., Ray P.C., Mohapatra S., Koner B.C.: Effect of psychological stress on fertility hormones and seminal quality in male partners of infertile couples. *Andrologia.* 2015, 47 (3), 336–342. doi: 10.1111/and.12268. PMID: 24673246.
- Bidzan M.: Psychologiczne aspekty niepłodności. Oficyna Wydawnicza Impuls, Kraków 2006.
- Bielawska-Batorowicz E.: Psychologiczne aspekty prokreacji. Wydawnictwo Naukowe „Śląsk”, Katowice 2006.
- Boivin J.: Who is likely to need counseling? W: Guidelines for Counselling in Infertility. Red. J. Boivin i H. Kantenich. Published in association with ESHRE by Oxford University Press, Oxford 2002.

- Boivin J., Thomas L., Wells C., Taylor S., Gregory L.: Does treatment stress reduce sperm quality? Abstracts of the 19th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology, Madrid, Spain 2003, 84.
- van den Broeck U., Emery M., Wischmann T., Thorn P.: Counselling in infertility: individual, couple and group interventions. *Educ Couns.* 2010, 81 (3), 422–428. doi:10.1016/j.pec.2010.10.009. PMID: 21075589.
- van den Broeck U., Holvoet L., Enzlin P., Bakelants E., Demyttenaere K., D'Hooghe T.: Reasons for dropout in infertility treatment. *Gynecol Obstet Invest.* 2009, 68(1), 58–64. doi: 10.1159/000214839. PMID: 19401627.
- Campagne D.M.: Should fertilization treatment start with reducing stress? *Hum Reprod.* 2006, 21 (7), 1651–1168. doi: 10.1093/humrep/del078. PMID: 16543257
- Caplan G., Mason E.A., Kaplan D.M.: Four studies of crisis in parents of pre-matures. *Community Ment Health J.* 2000, 36, 25–45. PMID: 10708048.
- Chan C.H., Ng E.H., Chan C.L., Ho, Chan T.H.: Effectiveness of psychosocial group intervention for reducing anxiety in women undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled study. *Fertil Steril.* 2006, 85 (2), 339–346. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.07.1310. PMID: 16595209.
- Chanduszo-Salska J., Kossakowska-Petrycka K.: Pomoc psychologiczna jako czynnik wspomagający leczenie niepłodności. W: Problemy psychosomatyki okresu dorastania i dorosłości. Red. L. Szewczyk, A. Kulik. Proquart, Lublin 2008, 139–154.
- Cousineau T.M., Domar A.D.: Psychological impact of infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007, 21 (2), 293–308. doi:10.1016/j.bpobgyn.2006.12.003. PMID: 17241818.
- Csemiczky G., Landgren B.M., Collins A.: The influence of stress and state anxiety on the outcome of IVF-treatment: psychological and endocrinological assessment of Swedish women entering IVF-treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000, 79 (2), 113–118. doi: 10.1034/j.1600-0412.2000.079002113.x. PMID: 10696958.
- Cwikel J., Gidron Y., Sheiner E.: Psychological interactions with infertility among women, *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol.* 2004, 117 (2), 126–130. doi:10.1016/j.ejogrb.2004.05.004. PMID: 15541845.
- Depa-Martynów M., Walczyk-Matya K., Szyfter J., Przewoźna J., Pawelczyk L., Jedrzejczak P. i wsp.: Jakość życia a stan nasienia u mężczyzn. *Ginekol Pol.* 2008, 79, 115–119. PMID: 18510090.
- Domar A.D.: Impact of psychological factors on dropout rates in insured infertility patients, *Fertil Steril.* 2004, 81 (2), 271–273. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.08.013. PMID: 14967355.
- Domar A.D., Clapp D., Slawsky E.A.: Impact of group psychological interventions on pregnancy rates in infertile women, *Fertil Steril.* 2000, 73 (4), 805–811. doi:10.1016/S0015-0282(99)00493-8. PMID: 10731544.
- Fisher J.R., Hammarberg K.: Psychological and social aspects of infertility in men: An overview of the evidence and implications for psychologically informed clinical care a Lifestyle factors in people seeking infertility treatment – A review of the evidence and implications for psychologically informed clinical care and future research. *Asian J Androl.* 2012, 14, 121–129. doi:10.1038/aja.2011.72. PMID: 22179515.
- Furman I., Parra L., Fuentes A., Devoto L.: Men's participation in psychological counseling services offered during in vitro fertilization treatments. *Fertil Steril.* 2010, 94 (4), 1460–1464. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.06.043. PMID: 20116789.
- Galhardo A., Cunha M., Pinto-Gouveia J.: Mindfulness-Based Program for Infertility: efficacy study. *Fertil Steril.* 2013, 100 (4), 1059–1067. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.036. PMID: 20116789.
- Gameiro S., Boivin J., Dancet E., de Klerk C., Emery M., Lewis-Jones C. i wsp.: ESHRE guideline: routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction-a guide for fertility staff. *Hum Reprod.* 2015, 30 (11), 2476–2485. doi: 10.1093/humrep/dev177. PMID: 26345684.
- Garcia R.M., Sala M., Lafuente R. i wsp.: Role of the relaxation therapies in IVF treatments, Abstracts of the 19th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology, Madrid, Spain 2003, 206.
- Gourounti K., Anagnostopoulos F., Vaslamatzis G.: The relation of psychological stress to pregnancy outcome among women undergoing in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Women Health.* 2011, 51 (4), 321–339. doi: 10.1080/03630242.2011.574791. PMID: 2170733.
- Guttmann J., Lazar A.: Criteria for marital satisfaction: does having a child make a difference? *J Rep Infant Psych.* 2004, 22, 147–155. doi:10.1080/02646830410001723733.
- Hammarberg K., Baker H.W., Fisher J.R.: Men's experiences of infertility and infertility treatment 5 years after diagnosis of male factor infertility: a retrospective cohort study. *Hum Reprod.* 2010, 25 (11), 2815–2820. doi: 10.1093/humrep/deq259. PMID: 20858699.
- Hart V.A.: Infertility and the role of psychotherapy. *Issues Ment Health Nurs.* 2002, 23, 31–41. doi:10.1080/01612840252825464. PMID: 11887609.
- Iammarone E., Balet R., Lower A., Gillott C., Grudzinskas J.G.: Male Infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003, 17, 211–229. doi:10.1016/S1521-6934(02)00147-5. PMID: 12758096.
- James F., Paulson J.F., Sharnail D., Bazemore M.S.: Prenatal and Postpartum Depression in Fathers and Its Association With Maternal Depression A Meta-analysis. *JAMA.* 2010, 303 (19), 1961–1969. doi: 10.1001/jama.2010.605. PMID: 20483973.
- Kahyaoglu Sut H., Balkanli Kaplan P.: Quality of life in women with infertility via the FertiQoL and the Hospital Anxiety and Depression Scales. *Nurs Health Sci.* 2014, 28. doi: 10.1111/nhs.12167. PMID: 25263133.
- Kainz K.: The role of the psychologist in the evaluation and treatment of infertility, *Womens Health Issues.* 2001, 11 (6), 481–485. doi:10.1016/S1049-3867(01)00129-3. PMID: 11704468.
- Kossakowska-Petrycka K., Chanduszo-Salska J.: Poziom stresu i radzenie sobie ze stresem w ciąży wysokiego ryzyka a występowanie depresji poporodowej. W: Człowiek chory. Aspekty Bipsosycho społeczne. Red. K. Janowski, A. Cudo. Lublin 2009, 11–21.
- Koszycki D., Bisscherbe J.C., Blier P., Bradwejn J., Markowitz J.: Interpersonal psychotherapy versus brief supportive therapy for depressed infertile women: first pilot randomized controlled trial *Arch Womens Ment Health.* 2012, 15, 193–201. doi: 10.1007/s00737-012-0277. PMID: 22526405.
- Kupka M.S., Dorn C., Richter O., Schmutzler A., van der Ven H., Kulczycki A.: Stress relief after infertility treatment—Spontaneous conception, adoption, and psychological counseling. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003, 110 (2), 190–199. doi:10.1016/S0301-2115(03)00280-X. PMID: 12969582.
- Lemmens G.M., Vervaeke M., Enzlin P., Bakelants E., Vanderschueren D., D'Hooghe T. i wsp.: Coping with infertility: a body-mind group intervention programme for infertile couples. *Hum Reprod.* 2004, 19 (8), 1917–1923. doi: 10.1093/humrep/deh323. PMID: 15155608.
- Leviatas E., Parmet A., Lunenfeld E., Bentov Y., Burstein E., Friger M. i wsp.: The impact of hypnosis during embryo transfer on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer: a case-control study. *Fertil Steril.* 2006, 85 (5), 1404–1408. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.10.035. PMID: 16566936.
- Łepecka-Klusek C., Bokinić M.: Samoocena mężczyzn z bezdzietnych par małżeńskich po uzyskaniu informacji o wartości nasienia. *Ginekol Pol.* 1994, 65, 24–28. PMID: 8070700.
- Martins M.V., Costa P., Peterson B.D., Costa M.E., Schmidt L.: Marital stability and repartnering: infertility-related stress trajectories of unsuccessful fertility treatment. *Fertil Steril.* 2014, 102 (6), 1716–1722. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.007. PMID: 25439808.
- Mindes E., Ingram J.K.M., Klier W., James C.A.: Longitudinal Analyses of the Relationship Between Unsupportive Social Interactions and Psychological Adjustment Among Women with Fertility Problems. *Soc Scien Med.* 2003, 10, 2165–2180. doi:10.1016/S0277-9536(02)00221-6. PMID: 12697205.
- Mosalanejad L., Khodabakshi Koolee A.: Looking at infertility treatment through the lens of the meaning of life: the effect of group logotherapy on psychological distress in infertile women. *Int J Fertil Steril.* 2012, 6 (4), 224–231. PMID: 24520444.
- Nargund V.H.: Effects of psychological stress on male fertility. *Nat Rev Urol.* 2015, 12 (7), 373–382. doi: 10.1038/nrurol.2015.112. PMID: 26057063.
- Olshansky E., Sereika S.: The transition from pregnancy to postpartum in previously infertile women: a focus on depression. *Arch Psych Nurs.* 2005, 19(6), 273–280. doi:10.1016/j.apnu.2005.08.003. PMID: 16308127.
- Pacheco P.A., Lourenço M.F.: Psychological and cross-cultural aspects of infertility and human sexuality. *Adv Psychosom Med.* 2011, 31, 164–183. doi: 10.1159/000328922. PMID: 22005211.

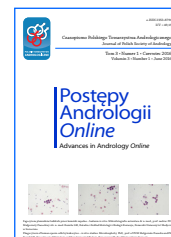
- Pasha H., Faramarzi M., Esmailzadeh S., Kheirkhah F., Salmalian H.: Comparison of pharmacological and nonpharmacological treatment strategies in promotion of infertility self-efficacy scale in infertile women: A randomized controlled trial., *Iran J Reprod Med.* 2013,11, 495–502. PMID: 24639784.
- Peterson B., Boivin J., Norré J., Smith C., Thorn P., Wischmann T.: An introduction to infertility counseling: a guide for mental health and medical professionals. *J Assist Reprod Genet.* 2012, 29 (3), 243–248. doi: 10.1007/s10815-011-9701-y. PMID: 22290604.
- Podolska M.: Niepłodność i jej następstwa psychologiczne. Stan badań i perspektywy. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Szczecińskiego, Szczecin 2007.
- Podolska M., Bidzan M.: Infertility as a psychological problem. *Ginekolog Pol.* 2011, 82, 44–49. PMID: 21469521.
- Rajkhwana M., McConnell A.: Reason for discontinuation of IVF treatment: a questionnaire study, *Hum Reprod.* 2006, 21 (2), 358–363. doi: 10.1093/humrep/dei355. PMID: 16269448.
- Ramezandeh F., Aghssa M.M., Abedinia N., Zayeri F., Khanafshar N., Shariat M.: A survey of relationship between anxiety, depression and duration of infertility. *BMC Womens Health.* 2004, 4 (1), 9. doi:10.1186/1472-6874-4-9. PMID: 15530170.
- Rooney K.L., Domar A.D.: The impact of stress on fertility treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016, 22. PMID: 26907091.
- Schmidt L., Holstein B.E., Christensen U., Boivin J.: Communication and coping as predictors of fertility problem stress: cohort study of 816 participants who did not achieve a delivery after 12 month of fertility treatment. *Hum Reprod.* 2005, 20 (11), 3248–3256. doi: 10.1093/humrep/dei193. PMID: 16006458.
- Sheiner E., Sheiner E.K., Potashnik G.: The relationship between occupational psychological stress and female fertility. *Occup. Med.* 2003, 265–269. doi: 10.1093/occmed/kgq069. PMID: 12815124.
- Stanton A., Lobel M., Sears S.: Psychosocial Aspects of Selected Issues in Women's Reproductive Health: Current Status and Future Directions. *J Consult Clin Psychol.* 2002, 70, 751–770. doi: http://dx.doi.org/10.1037/0022-006X.70.3.751. PMID: 12090381.
- Verhaak C.M., Lintsen A.M.E., Evers A.W.M., Braat D.D.M.: Who is at risk of emotional problems and how do you know? Screening of women going for IVF treatment. *Hum Reprod.* 2014, 25, 1234–1240. doi: 10.1093/humrep/deq054. PMID: 20228392.
- Volgsten H., Skoog Svanberg A., Olsson P.: Unresolved grief in women and men in Sweden three years after undergoing unsuccessful in vitro fertilization treatment *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010, 89 (10), 1290–1297. doi: 10.3109/00016349.2010.512063. PMID: 20846062.
- Wånggren K; Alden J; Bergh T., Skoog Svanberg A.: Human Reproduction Attitudes towards embryo donation among infertile couples with frozen embryos. *Hum Reprod.* 2013, 28 (9), 2432–2439. doi: 10.1093/humrep/det252. PMID: 23756704.
- Wischmann T.: Sexual disorders in infertile couples. *J Sex Med.* 2010, 7, 1868–1876. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01717.x. PMID: 23562955.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

PALMA SABALOWA – CZY WARTO ZASTOSOWAĆ W ANDROLOGII?

SERENOA REPENS – IS IT WORTH TO APPLY IN ANDROLOGY?

Jan Karol Wolski

Przychodnia Lekarska nOvum, Warszawa, Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Autor do korespondencji/corresponding author: Jan Karol Wolski, Przychodnia Lekarska nOvum, ul. Bociania 13, 02-807 Warszawa, tel.: +48 22 566 80 00, Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel.: +48 22 546 20 00 (jkwolski@op.pl)

Otrzymano/received: 09.05.2016 r. • Zaakceptowano/accepted: 30.06.2016 r.



Jan Karol Wolski – lek. med., absolwent II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie specjalista urolog FEBU (ang. *Fellow of European Board of Urology*), specjalista chirurg dziecięcy, specjalista urolog dziecięcy. Konsultant ds. andrologii, od 1995 r. w Przychodni Leczenia Niepłodności nOvum w Warszawie. W latach 1981–2003 pracował w Klinice Urologii Dziecięcej Centrum Zdrowia Dziecka. Od 2008 r. pracuje w Klinice Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii w Warszawie, jako urolog operujący pacjentów ze schorzeniami uroonkologicznymi.

Laureat nagród: Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych, American Society of Andrology, Wyróżnienia Komitetu Naukowego Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka oraz Polskiego Towarzystwa Urologicznego. Członek wielu towarzystw naukowych, m.in. założyciel Polskiego Towarzystwa Andrologicznego i Polskiego Towarzystwa Urologii Dziecięcej.

Jan Karol Wolski – M.D., graduate II Faculty of Medicine, Medical University of Warsaw, Poland urologist FEBU (Fellow of European Board of Urology), paediatric surgeon, paediatric urologist. Consultant in andrology (since 1995), the Fertility Clinic nOvum, Warsaw, Poland. From 1981 to 2003 he worked in Department of Paediatric Urology, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland. Since 2008 he works in the Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center, Department of Urology-Oncology, Warsaw, Poland, as an active urologist that operates patients with uro-oncologic diseases. Awards: Polish Society of Pediatric Surgeons, the American Society of Andrology, the Scientific Committee of The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland, Polish Association of Urology. A member of many scientific societies; the founder of the Polish Society of Andrology and the Polish Society of Pediatric Urology

Streszczenie

Palma sabalowa (łac. *Serenoa repens*), znana od wieków w medycynie ludowej, od ponad 100 lat stosowana jest także w medycynie konwencjonalnej. Poznano biologicznie aktywne związki chemiczne zawarte w owocach tej rośliny. Frakcja lipidowo-sterolowa hamuje działanie 5 α -reduktazy steroidowej i aromatazy, co w konsekwencji blokuje przekształcenie testosteronu odpowiednio w dihydrotestosteron i estrogen. Ekstrakty stosowane są w urologii we wczesnej i umiarkowanej postaci łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. W ostatnich latach zwrócono uwagę na aspekt przeciwzapalny. Fitosterole zaburzają kaskadę kwasu arachidonowego, związaną z procesem zapalnym, w mechanizmie hamowania szlaku lipooksygenazy i cyklooksygenazy. Zapalenie gruczołu krokowego, wymagające

często wielomiesięcznego leczenia, obniża znacząco jakość nasienia i jest jedną z przyczyn niepłodności męskiej. Alternatywą dla przedłużonej antybiotykoterapii mogą być preparaty zawierające wyciągi z palmy sabalowej.

słowa kluczowe: fitoterapia chorób układu moczowego, łagodny rozrost gruczołu krokowego, zapalenie gruczołu krokowego, niepłodność męska

Abstract

Saw Palmetto (lat. *Serenoa repens*), known for centuries in folk medicine, is also used in conventional medicine for over 100 years. Biologically active chemical compounds contained in fruits of this plant are good known. Liposterolic extract inhibits the action of 5 α -steroid reductase and aromatase which in turn inhibits the conversion of testosterone into dihydrotestosterone and estrogen respectively. Extracts are used in urology in the early and moderate form of benign prostatic hyperplasia. In recent years, the attention on the aspect of an anti-inflammatory was focused. Phytosterols interfere with arachidonic acid cascade associated with inflammation, in the braking mechanism trail of lipoxygenase and cyclooxygenase. Inflammation of the prostate gland, often needing multi-months treatment significantly reduced sperm quality and is one of the causes of male infertility. An alternative to prolonged antibiotic treatment may be medicine containing extracts from the Saw Palmetto.

key words: phytotherapy of the urinary tract disease, benign prostate hyperplasia, prostatitis, male infertility

Skróty / Abbreviations

5 α -red – 5 α -reduktaza steroidowa (ang. *5 α -steroid reductase*); BPH – łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia*), DHT – dihydrotestosteron (ang. *dihydrotestosterone*), EAU – Europejskie Towarzystwo Urologiczne (ang. *European Association of Urological*), IPSS – międzynarodowa skala objawów dotyczących prostaty (ang. *International Prostate Symptom Score*), LUTS – objawy z dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract symptoms*), LE – poziom wiarygodności (ang. *level of evidence*), NIH – Narodowy Instytut Zdrowia (ang. *National Institute of Health*)

Palma sabalowa (łac. *Serenoa repens*, ang. *saw palmetto*, boczna piłkowana) to pospolita roślina, która występuje naturalnie w Ameryce Północnej (Oklahoma, Alabama, Arkansas, Floryda, Georgia, Luizjana, Missisipi, Karolina Północna i Południowa), na Antylach, wyspach Bahama oraz w południowej Europie i północnej Afryce (Kowalczyk i Gałuszka, 2012; Tanner i wsp., 1999). Symbolika stanu Floryda zawiera wizerunek palmy sabalowej – można ją zobaczyć na pieczęci i flagie stanowej.

Historia badań naukowych nad palmą sabalową liczy sobie ponad 2 wieki. Pierwszy opisał tę roślinę amerykański przyrodnik William Bartram, który w 1770 r. badał florę i faunę kontynentu amerykańskiego oraz kulturę Indian. W 1805 r. botanik Christiaan Hendrik Persoon zaszeregował ją w królestwie roślin do rodziny arekowatych (łac. *Arecaceae* – palmy) i rodzaju *sabal* (łac. *Sabal minor* (Jacq.) Pers. Syn.pl.1:399.1805). Dzisiaj funkcjonuje kilkanaście nazw systematycznych oraz wiele zwyczajowych, co świadczy o znaczącej obecności tej rośliny w codziennym życiu. Bogate nazewnictwo znajduje swoje odzwierciedlenie w opisie składu ponad 100 preparatów leczniczych, zawierających ekstrakt z palmy sabalowej (U.S. National Plant Germplasm System, 2011). Sama roślina ma pokrój krzewu o wysokości 0,6–2,1 m lub małego drzewa wysokości przeciętnie do 3 m. Jest gatunkiem długowiecznym, niektóre okazy mogą osiągać 500–700 lat. Ma bardzo krótki pęd, na szczycie którego wyrasta pióropusz liści. Są one sztywne, zielone lub niebieskozielone i podzielone na taśmowate listki. Ogonki

liściowe są pokryte ostrymi kolcami, stąd nazwa „boczna piłkowana”. Drobne, białe kwiaty zebrane są w smukłe i wzniesione wiechy wystające powyżej liści. Powstają z nich drobne ciemnoczerwone, niebieskawe lub czarne błyszczące owoce. W tych jagodach wielkości oliwek zawarte są składniki farmakologicznie czynne (EMA, 2015; Geavlete i wsp., 2011; Kowalczyk i Gałuszka, 2012; www.sawpalmetto.com).

Wykorzystanie rośliny

Palma sabalowa zawsze była wykorzystywana jako cenne źródło pokarmu przez pierwotnych mieszkańców Florydy, plemiona Indian Miccosukee i Seminoli. Znana była także jako surowiec w medycynie ludowej. Leczniczo stosowano przede wszystkim owoce, spożywane w postaci świeżej i suszonej lub w postaci naparu. Plemię Seminoli stosowało je w leczeniu rozrostu gruczołu krokowego, zapalenia pęcherza moczowego, rzeżączki i podrażnienia błon śluzowych. Zaobserwowano korzystne działanie moczopędne, tonizujące i relaksujące, a słodzony olej działał uspokajająco i był stosowany w przypadkach bezsenności, uporczywego kaszlu czy zapalenia górnych dróg oddechowych. Świeże pąki liściowe, zjadane na surowo, znalazły się w diecie osadników hiszpańskich od początku kolonizacji półwyspu (XVI w.). Do dzisiaj sprzedawane są pod zwyczajową nazwą „kapusta bagienna” (ang. *Swamp Cabbage*), a sama

roślina funkcjonuje w potocznym języku jako palma kapuściana (ang. *Cabbage Palmetto*). Z owoców tłoczy się olej, wysuszone nasiona miele na mąkę, a sok z owoców zmieszany z wodą gazowaną to popularny bezalkoholowy napój metto. Ekstrakt z palmy spożywany jest jako napar (herbaty fix) i wchodzi w skład wielu nalewek alkoholowych. Roślina znalazła także zastosowania jako budulec, jako nasadzenia na zboczach, wzdłuż dróg i na plażach. Uzyskiwane z liści, korzeni oraz łodygi włókna służą do produkcji sznurów, szczotek, dywaników, wzmocnień do plastrów medycznych (Kowalczyk i Gałuszka, 2012; Tanner i wsp., 1999).

Związki biologicznie czynne

Badania nad właściwościami leczniczymi *Serenoa repens* są często opisywane. Jako surowca medycznego używa się dojrzałych wysuszonych owoców zawierających substancje biologicznie czynne. Wyciągi uzyskuje za pomocą etanolu, co pozwala na izolację frakcji lipofilnej i hydrofilnej. Frakcja rozpuszczalna w tłuszczach zawiera tłuste oleje (estry kwasu olejowego, laurowego, mirystynowego), różne kwasy tłuszczowe i fitosterole. Frakcja rozpuszczalna w wodzie składa się z heteropolisacharydów naturalnych (galaktoza, arabinoza, kwas uronowy). Wykorzystuje się głównie etanolowy wyciąg z owoców boczni piłkowanej, ponieważ można wyizolować frakcję lipofilną i hydrofilną. Lipofilna zawiera frakcję lipidowo-sterolową (głównie estry kwasu olejowego, kwasu laurowego i kwasu mirystynowego), różne kwasy tłuszczowe (kaprynowy, kapronowy i kaprylowy, laurynowy, mirystynowy, olejowy i palmitynowy), ich estry etylowe, trójglicerydy i fitosterole (β -sitosterol, stigmosterol, kampesterol, cykloartenol). Z kolei frakcja rozpuszczalna w wodzie składa się z mieszaniny heteropolisacharydów naturalnych (kempferol, kwercetyna, izokwercytryna, roifolina, farnezol, lupeol, lupenon, kwasy uronowe, arabinoza, galaktoza, polisacharydy, żywice, taniny) (De Monte i wsp., 2014). Z surowca wyizolowano biologicznie czynne monoacyloglicerydy (1-monolaurinę i 1-monomirystynę) o działaniu cytotoksycznym wobec ludzkich komórek prostaty (Habib i wsp., 2005). Przeprowadzona analiza porównawcza z palmą olejową wykazała znamienne większą koncentrację wspomnianych substancji biologicznie czynnych w palmie sabalowej (Penugonda i Lindshield, 2013; *US Pharmacopeial Bulletin*, 2013; www.sawpalmetto.com).

Mechanizm działania

Badane mechanizmy działania (rycina 1) wyciągu lipofilnego z jagód *Serenoa repens* wykazują, że hamowana jest 5α -reduktaza steroidowa (5α -red, ang. 5α -steroid reductase) przekształcająca testosteron w bardziej czynny biologicznie androgen – dihydrotestosteron (DHT, ang.

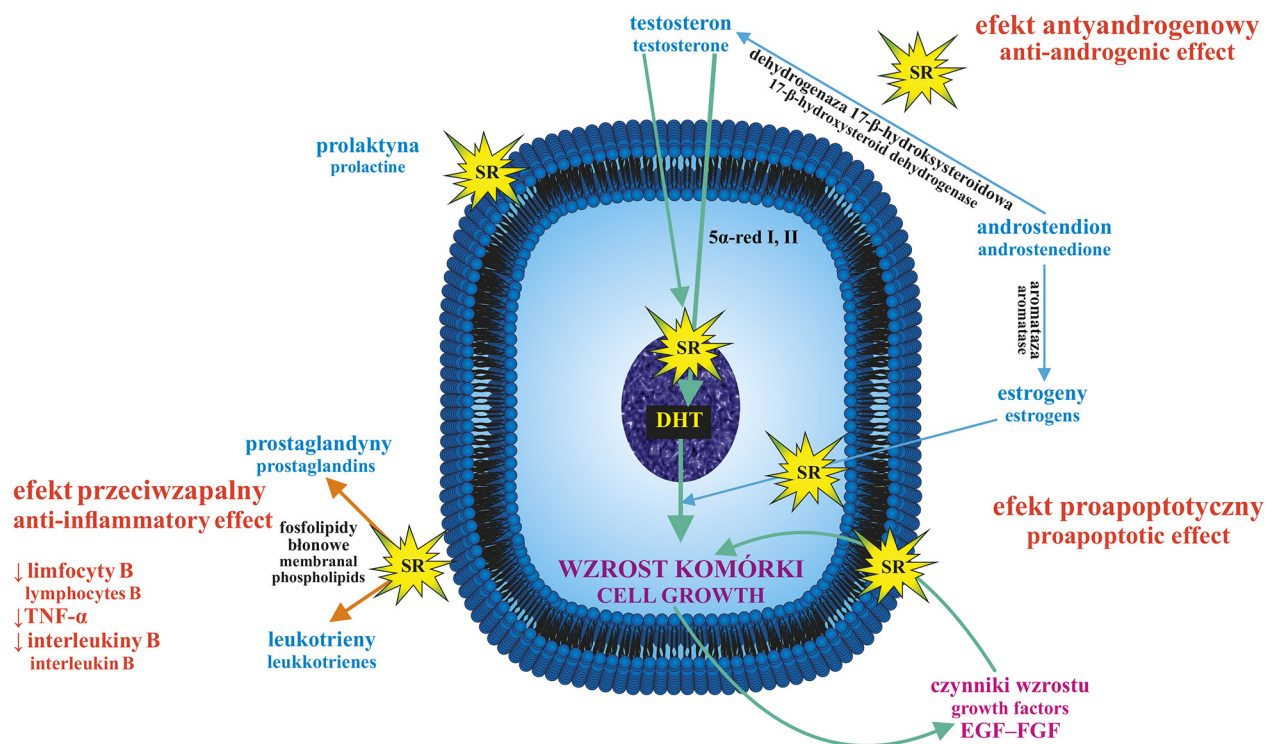
dihydrotestosterone), który uważany jest za główny czynnik łagodnego rozrostu stercza (BPH, ang. *benign prostatic hyperplasia*) (EAU, 2016; Oszukowska i Róžański, 2013). Wśród aktywnych substancji czynnych, kwas laurowy, mirystynowy i olejowy odgrywają szczególną rolę. Mechanizm inhibicji aktywności obu izoform 5α -red (typu I i II) jest nawet bardziej wydajny w porównaniu z syntetycznym finasterydem, który hamuje jedynie izoformę typu II. Powoduje to spowolnienie rozrostu gruczołu krokowego, co wpływa klinicznie na zmniejszenie uciążliwych objawów z dolnych dróg moczowych (LUTS, ang. *lower urinary tract symptoms*) (EAU, 2016; Levin i Das, 2000; Kaplan i wsp., 2004; Oszukowska i Róžański, 2013; Penugonda i Lindshield, 2013; Schaeffer, 2006).

Fitosterole działają przeciwobrzękowo i przeciwzapalnie (ryc. 1), hamując powstawanie mediatorów stanu zapalnego poprzez spowalnianie kaskady kwasu arachidonowego (obniżenie aktywności lipooksygenazy i cyklooksigenazy¹) (Sirab i wsp., 2013). Polisacharydy są immunostymulantami, flawonoidy działają przeciwzapalnie, przeciw wysiękowo, przeciwobrzękowo, poprawiają ukrwienie. Ekstrakt palmy sabalowej działa antyagregacyjnie, rozluźniając na mięśniówkę dolnych dróg moczowych, stabilizuje błony komórkowe i śródbłónki oraz ma efekt przeciwalergiczny. W badaniach na modelu zwierzęcym opisano blokowanie aktywności androgenów. Stwierdzono, że podawanie wyciągu łącznie z hormonami (testosteron i estradiol) powoduje u wykastrowanych szczurów zahamowanie przyrostu masy prostaty. Dobrze opisane efekty *in vitro* (model zwierzęcy) niestety nie zawsze mają odniesienie do badań klinicznych, stąd mechanizm działania wyciągów roślinnych jest nadal niejasny (EAU, 2016; Geavlete i wsp., 2011).

Właściwości lecznicze

Amerykańscy koloniści szybko przejęli od Indian wiedzę o jagodach palmy sabalowej i stosowali je jako składnik leczniczy preparatów roślinnych przepisywanych przez lekarzy już w XIX wieku. Owoce palmy sabalowej spożywano od wieków, ponieważ skojarzono fakt zjedzenia z korzystnym oddziaływaniem na dolegliwości dolnych dróg moczowych (Tanner i wsp., 1999). W XX wieku gatunek ten wprowadzono do XXIII wydania spisu leków Stanów Zjednoczonych, farmakopei USA i krajowego receptariusza (Blumenthal, 2003). Także w Europie palma sabalowa znalazła szerokie uznanie, na rynku dostępne są liczne preparaty z ekstraktami dedykowanymi przede wszystkim terapii łagodnego rozrostu stercza. Ponadto, z uwagi na antyandrogenowe działanie, stosowane są w dermatologii i kosmetologii (trądzik, hirsutyzm u kobiet).

1 Lipooksygenaza i cyklooksigenaza odgrywają kluczową rolę w kaskadzie kwasu arachidonowego, uwalnianego z fosfolipidów błonowych, prowadzącej do powstania leukotrienów, prostaglandyn, prostacyklin i tromboksanów biorących udział w procesach zapalnych (przyp. red.)



Ryc. 1. Przypuszczalny mechanizm działania wyciągu z *Sernoa repens* (SR) na poziomie komórki w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). Sugeruje się, że SR wykazuje efekt antyandrogenowy (zmniejszenie poziomu DHT), proapoptotyczny (hamowanie cyklu komórkowego) i przeciwzapalny (zmniejszenie liczby komórek zapalnych i cytokin) (wg Habib, 2009, zmodyfikowane, szczegóły w tekście); 5α-red – 5α-reduktaza steroidowa; BPH – łagodny rozrost gruczołu krokowego; DHT – dihydrotestosteron; EGF – naskórkowy czynnik wzrostu; FGF – fibroblastyczny czynnik wzrostu

Fig. 1. Suggested mechanism of action *Sernoa repens* (SR) extract at the cellular level for the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). It seems that SR may reveal anti-androgenic effect (decrease in DHT level), proapoptotic effect (inhibition of cellular cycle) and anti-inflammatory effect (decrease in number of inflammatory cells and cytokine) (according to Habib, 2009, modified, details in the text); 5α-red – 5α-steroid reductase; BPH – benign prostatic hyperplasia; DHT – dihydrotestosterone; EGF – epidermal growth factor; FGF – fibroblast growth factor

Działania niepożądane zgłaszane są rzadko, o nasileniu łagodnym i obejmują głównie zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Przy długotrwałym przyjmowaniu mogą pojawić się problemy z krzepnięciem krwi, rzadko zapalenie trzustki (Bruminhent, 2011; EAU, 2016; Jibrin i wsp., 2006; Zeiger, 1997).

Terapia BPH

W ostatnich latach ukazało się wiele doniesień i analiz wykazujących skuteczność *Sernoa repens* w leczeniu BPH. Były to w większości prace o wiarygodności (LE, ang. *level of evidence*) na poziomie 2 (prace bez randomizacji), niemniej dające dowód na biologiczne działanie ekstraktów z palmy sabalowej. Istnieją też raporty oceniające efekt na poziomie placebo. Ta odmienna ocena skuteczności terapii BPH w monoterapii preparatami *Sernoa repens* wynika przede wszystkim z mnogości preparatów oraz braku standaryzacji (zawartości czynnych biologicznie substancji w jednej dawce), co oznaczało, że analizy dotyczyły innych stężeń czy koncentracji i nie mogły być ze sobą porównywane (Jambor, 2012; Pagano i wsp., 2014).

Zanotowano także obserwacje na poziomie 1 LE. Analiza 18 randomizowanych prób klinicznych obejmujących 2939 pacjentów wykazała podobną skuteczność

ekstraktów z palmy sabalowej w zmniejszaniu objawów LUTS w porównaniu z finasterydem – międzynarodowa skala objawów (IPSS, ang. *International Prostate Symptom Score*) oraz maksymalny przepływ moczu (mL/s) (ang. *maximum urinary peak flow*). Ponadto, ujawniła mniej, co ważne, działań niepożądanych (dysfunkcja erekcyjna) (Wilt i wsp., 1998), co potwierdzano w kolejnych obserwacjach (Marzano i wsp., 2015).

Do innych wniosków doszli Tacklind i wsp. (2012), którzy przeprowadzili analizę danych opublikowanych w Bibliotece Cochrane² dotyczących 32 randomizowanych prób klinicznych obejmujących 5666 mężczyzn, trwających 4–60 tygodni. Wykazano, że spośród analizowanych punktów końcowych poprawę po stosowaniu ekstraktów palmy sabalowej jako monoterapii w porównaniu z placebo, stwierdzono w częstotliwości nocnym, natomiast IPSS, maksymalny przepływ moczu oraz objętość prostaty pozostawały na tym samym poziomie, co placebo (Tacklind i wsp., 2012). Należy uwzględnić uwagę autorów, że co najmniej 30 preparatów ekstraktu z palmy (monoterapia) było stosowanych u pacjentów. W ostatnich latach ukazały się dobrze

2 Opracowania dowodów, w oparciu o zasady medycyny opartej na faktach, publikowane są w formie przeglądów systematycznych w bazach Biblioteki Cochrane (Cochrane Library) (przyp. red.)

udokumentowane randomizowane próby, które wykazały, że preparaty złożone (ekstraktu *Serenoa repens* i α -bloker) są znacząco lepsze niż α -bloker w monoterapii BPH (Morgia i wsp., 2014; Ryu i wsp., 2015).

Aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*) wskazują na korzystne działanie preparatów złożonych (Oelke i wsp., 2014). Mimo to ostateczna konkluzja panelu ekspertów EAU nie daje jednoznacznej rekomendacji w codziennym leczeniu pacjentów z LUTS, ponieważ preparaty *Serenoa repens* są bardzo liczną heterogenną grupą, o zmiennej zawartości samego ekstraktu z *Serenoa repens* i różnymi dodatkami, mają więc trudno porównywalną aktywność biologiczną (Geavlete i wsp., 2011; Habib i wsp., 2005; Little i Jeanson, 2013). Ponadto, ograniczenia i niedoskonałości dotyczą samej metodologii i metaanaliz publikowanych prac (małe grupy pacjentów, krótki czas obserwacji). Wszyscy autorzy podkreślają konieczność przeprowadzenia randomizowanych prób klinicznych z użyciem preparatów złożonych o standaryzowanej koncentracji *Serenoa repens* (EAU, 2016).

Działanie przeciwzapalne

Zapalenie gruczołu krokowego występuje przede wszystkim u mężczyzn młodych <35. r.ż., w okresie największej aktywności zawodowej i seksualnej. Według danych Narodowego Instytutu Zdrowia (NIH, ang. *National Institute of Health*) 8,2% wszystkich mężczyzn przynajmniej raz w życiu miało zapalenie prostaty (ang. *prostatitis*). Liczba wizyt lekarskich z tego powodu w USA sięgała 2 milionów rocznie (Schaeffer, 2006). Szacuje się, że zapalenie gruczołu krokowego, ostre i przewlekłe, to 5–10% wszystkich chorób prostaty (Murphy i wsp., 2009). W przeciwieństwie do BPH i raka prostaty, które dotyczą mężczyzn >50. r.ż., zapalenie jest domeną młodych mężczyzn. Przewlekłe zapalenie prostaty znacząco obniża jakość życia pacjentów, a jego uciążliwość jest porównywalna jak u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, niestabilną chorobą wieńcową lub chorobą Crohna (Wenninger i wsp., 1996). Proponowane przez EAU schematy leczenia opierają się przede wszystkim na fluorochinolonach w monoterapii, jako antybiotykach o dobrej farmakokinetyce, biodostępności, penetracji i odpowiedniej aktywności przeciw typowym i nietypowym patogenom (EAU, 2016). Jednak konieczność stosowania w wielu przypadkach przedłużonych kuracji, powodujących istotne zaburzenia żołądkowo-jelitowe i wytworzenie antybiotykoodporności, jest powodem odstępowania od powyższych wytycznych zarówno przez pacjentów, jak i lekarzy (Magistro i wsp., 2016; Shoskes, 2002).

Zapalenie prostaty obok istotnego zmniejszenia jakości życia (objawy LUTS, pogorszenie seksualności), strat ekonomicznych (absencje w pracy) powoduje także, co szczególnie ważne w tej grupie wiekowej, kłopoty

w rozrodzie (pogorszenie jakości nasienia) i jest jedną z przyczyn niepłodności męskiej (EAU, 2016; Oszukowska i Różański, 2013). Poznano mechanizmy przeciwzapalne wyciągów z owoców palmy sabalowej, zawierających węglowodany (mannitol, polisacharydy o wysokiej masie cząsteczkowej), fitosterole (beta-sitosterol), flawonoidy i oleje stałe. Substancje te zaburzają kaskadę kwasu arachidonowego, związaną z procesem zapalnym, w mechanizmie hamowania szlaku lipooksygenazy i cyklooksygenazy (Habib, 2009; Sirab i wsp., 2013; Shoskes, 2002). Zachęciło to do włączenia preparatów zawierających wyciąg z owoców *Serenoa repens* w monoterapii oraz w połączeniu z chinolonami z dodatkiem probiotyków. Przedstawione ostatnio wyniki badania klinicznego z Włoch, obejmującego 290 pacjentów, wykazały szybsze ustąpienie objawów przewlekłego zapalenia stercza oraz mniejszą liczbę notowanych działań niepożądanych u pacjentów tak leczonych, w porównaniu z klasyczną monoterapią antybiotykową (Busetto i wsp., 2014).

Podsumowanie

Wyciągi z owoców palmy sabalowej używane są od dawna w leczeniu BPH. Badania nad składnikami biologicznymi tej rośliny rozszerzyły zakres stosowania preparatów w terapii przewlekłych stanów zapalnych stercza. Czy można wykorzystać ten mechanizm w leczeniu pacjentów z obniżoną płodnością spowodowaną czynnikami infekcyjnymi w nasieniu? Aby z przekonaniem odpowiedzieć na to pytanie, potrzeba więcej dobrze udokumentowanych prac klinicznych.

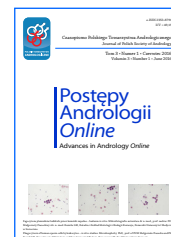
Piśmiennictwo

- Blumenthal M. (red). ABC's Clinical Guide to Herbs. American Botanical Council, Austin, Texas 2003.
- Bruminhent J., Carrera P., Li Z., Amankona R., Roberts I.M.: Acute pancreatitis with saw palmetto use: a case report. *J Med Case Rep.* 2011, 5, 414. doi: 10.1186/1752-1947-5-414. PMID: 21867545.
- Busetto G.M., Giovannone R., Ferro M., Tricarico S., Del Giudice F., Matei D.V. i wsp.: Chronic bacterial prostatitis: efficacy of short-lasting antibiotic therapy with prulifloxacin (Unidrox®) in association with saw palmetto extract, lactobacillus sporogens and arbutin (Lactorepens®). *BMC Urol.* 2014, 19, 14:53. doi: 10.1186/1471-2490-14-53. PMID: 25038794
- De Monte C., Carradori S., Granese A., Di Piero G.B., Leonardo C., De Nunzio C.: Modern extraction techniques and their impact on the pharmacological profile of *Serenoa repens* extracts for the treatment of lower urinary tract symptoms. *BMC Urol.* 2014, 14, 63. doi: 10.1186/1471-2490-14-63. PMID: 25112532.
- European Association of Urology 2016 <https://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>, data wejścia 02.05.2016 r.
- European Medicines Agency 2015 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Herbal_monograph/2016/01/WC500199750.pdf, data wejścia 02.05.2016 r.
- Geavlete P., Multescu R., Geavlete B.: *Serenoa repens* extract in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Ther Adv Urol.* 2011, 3(4):193–198. doi: 10.1177/1756287211418725. PMID: 21969849.
- Habib F.K., Ross M., Ho C.K., Chapman K.: *Serenoa repens* (Permixon) inhibits the 5 α -reductase activity of human prostate cancer cell lines with-

- out interfering with PSA expression. *Int J Cancer*. 2005, 114 (2), 190–194. doi: 10.1002/ijc.20701. PMID: 15543614.
- Habib F.K.: *Serenoa repens*: The Scientific Basis for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *EuroUrol Suppl*. 2009, 8 (13), 887–893. doi: 10.1016/j.eursup.2009.11.005.
- Jambor J.: Fitoterapia chorób układu moczowego. *Przeg Urol*. 2012, 1 (71), 23–29.
- Jibrin I., Erinle A., Saidi A., Aliyu Z.Y.: Saw palmetto-induced pancreatitis. *South Med J*. 2006, 99 (6), 611–612. doi: 10.1097/01.smj.0000215642.76198.44. PMID: 16800417.
- Kaplan S., Volpe M.A., Te A.E.: A prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasterid in the treatment of category III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*. 2004, 171, 284–288. doi: 10.1097/01.ju.0000101487.83730.80. PMID: 14665895.
- Kowalczyk B., Gałuszka A.: Palma Sabalowa. *Panacea*. 2012, 38(1), 20–22.
- Levin, R.M., Das A.K.: A scientific basis for the therapeutic effects of *Pygeum africanum* and *Serenoa repens*. *Urol Res*, 2000, 28 (3), 201–209. PMID: 10929430.
- Little D.P., Jeanson M.L.: DNA barcode authentication of saw palmetto herbal dietary supplements. *Sci Rep* 2013, 17, 3, 3518. doi: 10.1038/srep03518. PMID: 24343362.
- Magistro G., Wagenlehner F.M.E., Grabe M., Weidner W., Stief C.G., Nickel J.C.: Contemporary Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Eur Urol* 2016, 69 (2), 286–297. doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.061. PMID: 26411805.
- Marzano R., Dinelli N., Ales V., Bertozzi M.A.: Effectiveness on urinary symptoms and erectile function of Prostamev Plus® vs only extract *Serenoa repens*. *Arch Ital Urol Androl*. 2015, 87 (1), 25–27. doi: 10.4081/aiua.2015.1.25. PMID: 25847892.
- Morgia G., Russo G.I., Voce S., Palmieri F., Gentile M., Giannantonio A. i wsp.: *Serenoa repens*, lycopene and selenium versus tamsulosin for the treatment of LUTS/BPH. An Italian multicenter double-blinded randomized study between single or combination therapy (PROCOMB trial). *Prostate*. 2014, 74 (15), 1471–1480. doi: 10.1002/pros.22866. PMID: 25154739.
- Murphy A.B., Macejko A., Taylor A., Nadler R.B.: Chronic prostatitis: management strategies. *Drugs*. 2009, 69 (1), 71–84. doi: 10.2165/00003495-200969010-00005. PMID: 19192937.
- Oelke M., Berges R., Schlafke S., Burkart M.: Fixed-dose combination PRO 160/120 of sabal and urolic acid extracts improves nocturia in men with LUTS suggestive of BPH: re-evaluation of four controlled clinical studies. *World J Urol*. 2014, 32, 1149–1154. doi: 10.1007/s00345-014-1338-x. PMID: 24938176.
- Oszukowska E., Różański W.: Czynność i choroby gruczołu krokowego – znaczenie w płodności męskiej. W: Układ płciowy męski. Badania kliniczne i doświadczalne. Red. M. Piasecka. Wyd. PUM, Szczecin, 2013, 473–494.
- Pagano E., Laudato M., Griffo M., Capasso R.: Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia. A minireview. *Phytother Res*. 2014, 28 (7), 949–955. PMID: 25165780.
- Penugonda K., Lindshield B.L.: Article Fatty Acid and Phytosterol Content of Commercial Saw Palmetto Supplements. *Nutrients*. 2013, 5, 3617–3633. doi: 10.3390/nu5093617. PMID: 24067389.
- Ryu Y.W., Lim S.W., Kim J.H., Ahn S.H., Choi J.D.: Comparison of tamsulosin plus *Serenoa repens* with tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in Korean men: 1-year randomized open label study. *Urol Int*. 2015, 94(2), 187–193. doi: 10.1159/000366521. PMID: 25614155.
- Schaeffer A.J.: Clinical practice. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med*. 2006, 355 (16), 1690–1698. doi: 10.1056/NEJMc060423. PMID: 17050893.
- Shoskes D.A.: Phytotherapy in chronic prostatitis. *Urology* 2002, 60 (6), 35–37. doi: 10.1016/S0090-4295(02)02383-X. PMID: 12521591.
- Sirab N., Robert G., Fasolo V., Descazeaud A., Vacherot F., de la Taille A. i wsp.: Lipidosterolic Extract of *Serenoa Repens* Modulates the Expression of Inflammation Related-Genes in Benign Prostatic Hyperplasia Epithelial and Stromal Cells. *Int J Mol Sci*. 2013, 14, 14301–14320. doi: 10.3390/ijms140714301. PMID: 23846725.
- Tacklind J., MacDonald R., Rutks L., Wilt T.J.: *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012, 12, CD001423. doi: 10.1002/14651858. PMID: 23235581.
- Tanner G.W., Mullahey J.J., Maehr D.: Saw-palmetto: an Ecologically and Economically Important Native Palm. University of Florida, Institute of Food and Agriculture, 1999, WEC-109 [przeglądany 02.05.2016 r.]. Dostępny w: <http://irionline.com/websites/plantapalm/vpe/misc/saw-palmetto.pdf>
- US Pharmacopeial Bulletin 2013 http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USP/NF/revisions/saw_palmetto.pdf, data wejścia 02.05.2016 r.
- U.S. National Plant Germplasm System 2011 <https://npgsweb.ars-grin.gov/gringlobal/taxon/taxonomysearch.aspx?language=en/>, data wejścia 02.05.2016 r.
- Wenninger K., Heiman J.R., Rothman I., Berghuis J.P., Berger R.E.: Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates. *J Urol*. 1996, 155, 965–968. PMID: 8583619.
- Wilt T.J., Ishani A., Stark G., MacDonald R., Lau J., Mulrow C.: Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *JAMA*. 1998, 280 (18), 1604–1609. PMID: 9820264
- www.sawpalmetto.com, data wejścia 02.05.2016 r.
- Zeiger E.: Saw Palmetto (*Serenoa repens*) and One of Its Constituent Sterols -Sitosterol [83-46-5]. Review of Toxicological Literature. NIEHS, USA 1997 [przeglądany 02.05.2016 r.]. Dostępny w: http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem_background/exsumpdf/sawpalmetto_508.pdf



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

REKOMENDACJE MEDYCZNE

MEDICAL RECOMMENDATION

Rekomendacje medyczne (zwane inaczej wytycznymi lub zaleceniami) są dokumentem, który tworzony jest w celu zapewnienia jednolitego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w danej dziedzinie medycyny. Takie dokumenty stosowane były w medycynie podczas całej jej historii. Jednak w przeciwieństwie do wcześniejszych zaleceń, które oparte były często na tradycyjnych praktykach, niesprawdzonych teoriach i irracjonalnych wierzeniach, nowoczesne wytyczne medyczne oparte są na aktualnych danych uzyskanych w badaniach naukowych, co nazywane jest medycyną opartą na dowodach (EBM, ang. *evidence based medicine*). Rekomendacje są formułowane przez uznanych specjalistów z danej dziedziny i powstają jako konsensus ich opinii na dany temat.

Andrologia jest dziedziną medycyny, która powstała na pograniczu endokrynologii, urologii, medycyny rozrodu, seksuologii i pediatrii, dlatego rekomendacje odnośnie postępowania w zaburzeniach andrologicznych są często tworzone w ramach różnych specjalizacji. Europejska Akademia Andrologii (EAA, ang. *European Academy of Andrology*), której zadaniem jest m.in. kształcenie w dziedzinie andrologii, poleca lekarzom andrologom oraz kandydatom do zdobycia tytułu androloga klinicznego zapoznanie się z Rekomendacjami

Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*). Przedstawiciele EAA i EAU wypracowali bowiem wspólny program nauczania tematyki andrologicznej.

W 2015 r. ukazało się nowe, zaktualizowane wydanie Rekomendacji EAU. Aby ułatwić polskim lekarzom zapoznanie się z tymi Rekomendacjami, Polskie Towarzystwo Andrologiczne (PTA) podjęło się ich tłumaczenia na język polski. Dotychczas zostały przetłumaczone rekomendacje odnośnie postępowania w męskim hipogonadyzmie, zaburzeniach seksualnych u mężczyzn i w męskiej niepłodności. Polskie wersje Rekomendacji EAU będą się ukazywały w częściach w czasopiśmie „Postępy Andrologii Online”, a także będą umieszczone na stronie internetowej PTA. Mamy nadzieję, że Rekomendacje podniosą wiedzę i umiejętności lekarzy zajmujących się problemami andrologicznymi w Polsce, a także będą pomocne w wyjaśnieniu często kontrowersyjnych zagadnień.

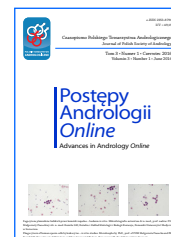
Prof. dr hab. n. med. Jolanta Słowikowska-Hilczer
Przewodnicząca
Polskiego Towarzystwa Andrologicznego



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE ZABURZEŃ SEKSUALNYCH U MĘŻCZYZN: 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 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

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

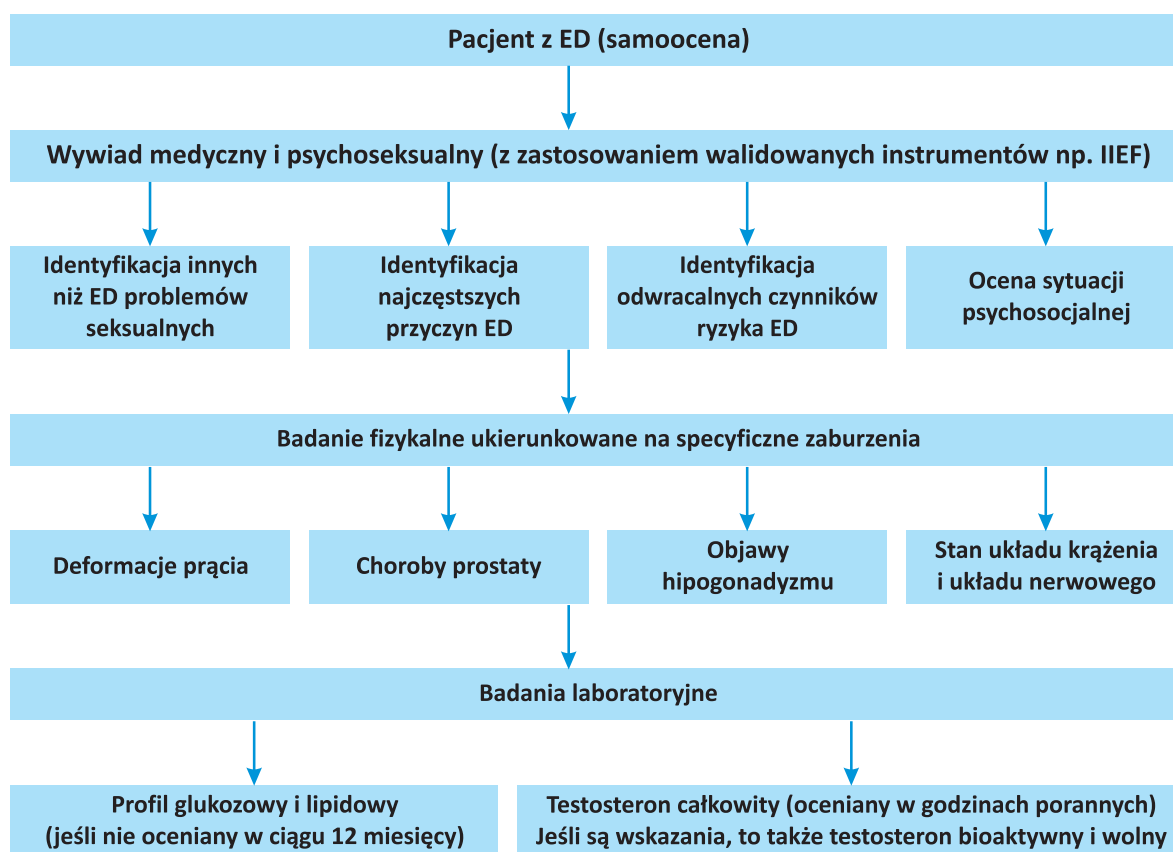
Przyczyny naczyniopochodne
– choroby układu krążenia (nadciśnienie, choroba wieńcowa, choroby obwodowych naczyń krwionośnych)
– cukrzyca
– hiperlipidemia
– palenie tytoniu
– poważna operacja w miednicy mniejszej (radikalna prostatektomia) lub radioterapia (w miednicy mniejszej albo przestrzeni zaotrzewnowej)
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, radikalna 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 w 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.

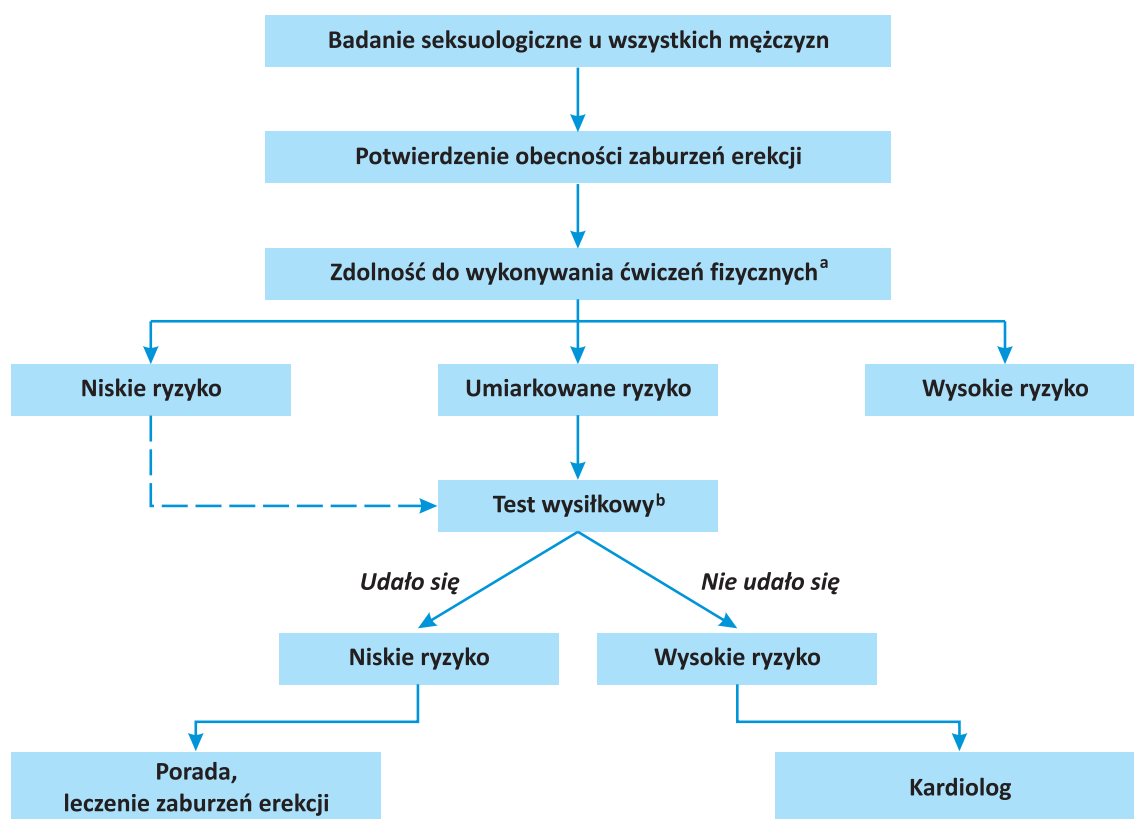
3A.3.5.3. Kategoria wysokiego ryzyka

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 anomalią budowy prącia (np. spodziectwem, wrodzonym skrzywieniem prącia, chorobą Peyroniego z zachowaną sztywnością prącia).

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

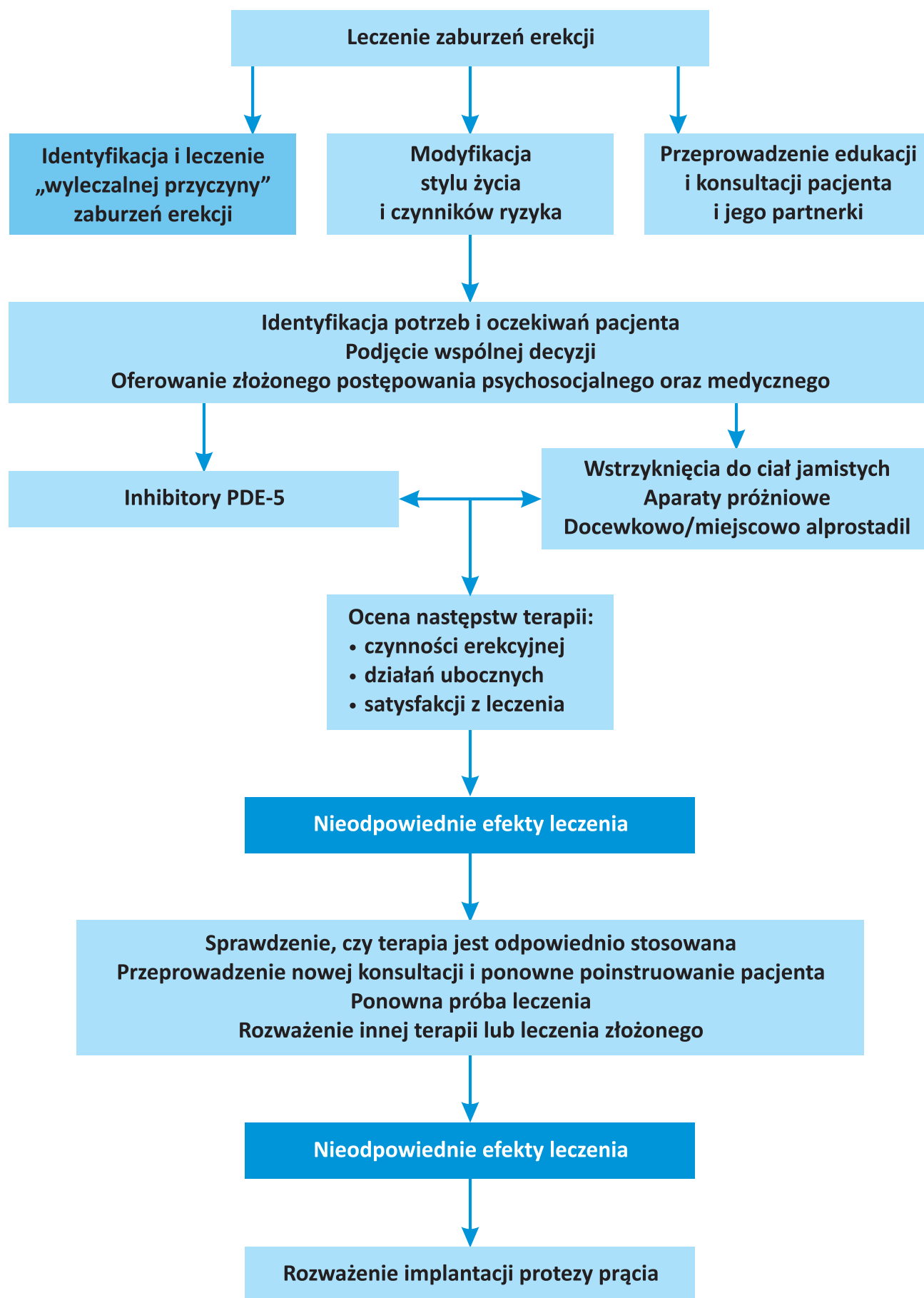
Konsultacja pacjenta z ED powinna uwzględniać rozmowę dotyczącą oczekiwań i potrzeb zarówno pacjenta, jak i jego stałej partnerki seksualnej, jeśli jest to możliwe. Podczas rozmowy powinno się również sprawdzić, czy pacjent i jego partnerka rozumieją termin „zaburzenia

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 zaślepionych 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 tlenku 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; Tsertsvadze 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; Tsertsvadze 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 wstrzyknięcie 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 monoterapii 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%). Uważne 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 wiąże 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 (NHLS, 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, zawstyżenie 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 zawstyżenie oraz przekonanie, że nie istnieje skuteczne leczenie. Lekarze czują się niepewnie, omawiając te dolegliwości, z powodu zawstyżenia 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 żołądek 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 żołądki 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 zaślepione 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 zaślepione 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, redukowałam 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:

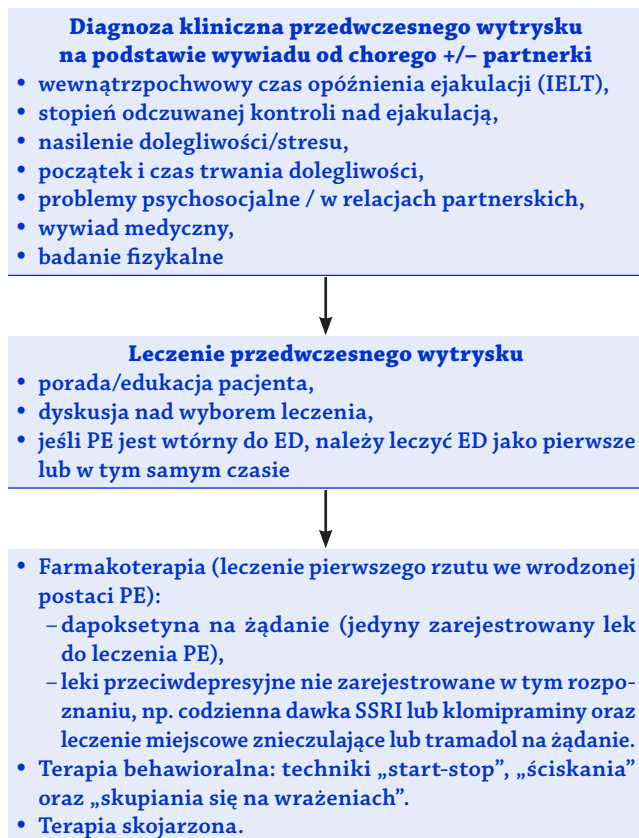
- sildenafil w połączeniu z paroksetyną znacznie wydłuża IELT i poprawia satysfakcję w porównaniu z paroksetyną w monoterapii (Salonia i wsp., 2002),
- sildenafil w połączeniu z sertralina znacznie wydłuża IELT i poprawia satysfakcję w porównaniu z sertralina w monoterapii (Zhang i wsp., 2005),
- sildenafil 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 zaślepionych 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



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., Chéiz 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., Wilffert 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., Bekos 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. *Arnhem* 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., Bekos 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., Bushmakina 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., Pahlajani 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.

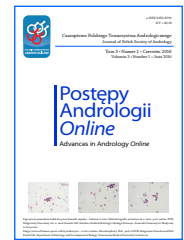


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



KONFERENCJA

POLSKIEGO TOWARZYSTWA ANDROLOGICZNEGO 18. DZIEŃ ANDROLOGICZNY

SYMPOSIUM OF SCIENTIFIC TRAINING OF THE POLISH SOCIETY OF ANDROLOGY – 18th DAY OF ANDROLOGY

Gdańsk, 30.09.–01.10.2016

www.pta2016.pl

Szanowni Państwo,
Drogie Koleżanki i Koledzy,

Z przyjemnością zapraszamy do udziału w Konferencji Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 18. Dniu Andrologicznym. Konferencja odbędzie się w dniach 30 września – 1 października 2016 roku w Gdańsku.

Tematyka konferencji dotyczyć będzie aktualnych zagadnień andrologii klinicznej, postępów w diagnostyce andrologicznej oraz najnowszych odkryć z zakresu nauk podstawowych związanych z męskim układem płciowym. Szczególny nacisk położony zostanie na tematy interdyscyplinarne. Zaproszeni zostaną wykładowcy krajowi i zagraniczni o bogatym dorobku

w zakresie prezentowanej tematyki. Jesteśmy przekonani, że poruszane zagadnienia spotkają się z dużym zainteresowaniem wszystkich zajmujących się andrologią w zakresie nauk podstawowych, diagnostyki laboratoryjnej, jak i praktyków klinicznych.

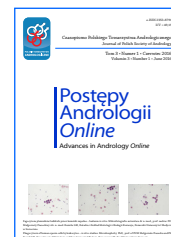
Prof. *Jolanta Słowikowska-Hilczner*
Przewodnicząca Komitetu Naukowego

Prof. *Krzysztof Łukaszuk*
Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego





Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

INSTRUKCJE DLA AUTORÓW

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Informacje ogólne

Czasopismo „Postępy Andrologii Online” jest periodykiem ukazującym się co 6 miesięcy (półrocznik) w wersji elektronicznej. Czasopismo publikuje prace z zakresu fizjologii i patologii męskiego układu płciowego. Tematyka obejmuje zarówno zagadnienia kliniczne (etiopatogeneza, diagnostyka i terapia zaburzeń), jak i wyniki badań doświadczalnych. Czasopismo przyjmuje prace oryginalne, poglądowe oraz kazuistyczne. Ponadto będą zamieszczane listy do Redakcji, streszczenia i tłumaczenia publikacji anglojęzycznych, informacje o działalności Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, komunikaty informujące o konferencjach naukowych oraz sprawozdania i streszczenia prezentacji z kongresów i konferencji naukowych w Polsce i zagranicą.

Zasady recenzowania prac

Nadsyłane manuskrypty wstępnie ocenia Komitet Redakcyjny czasopisma. Manuskrypty niekompletne lub przygotowane w stylu niezgodnym z zasadami podanymi poniżej Redakcja odsyła Autorom bez oceny merytorycznej. Pozostałe artykuły zostają zarejestrowane i są następnie przekazywane do oceny dwóm niezależnym recenzentom, z zachowaniem anonimowości autorów pracy i recenzentów. Przyjęcie pracy odbywa się na podstawie pozytywnych opinii obydwóch recenzentów. W przypadku rozbieżnych opinii Redakcja prosi o opinię trzeciego recenzenta. Autorzy zobowiązani są odnieść się do uwag recenzentów w ciągu 3 tygodni od daty otrzymania recenzji. Wszelka korespondencja z Autorami odbywa się drogą e-mailową.

Konflikt interesów

W pracy powinny być ujawnione wszelkie zobowiązania finansowe między Autorami i firmą, której produkt ma istotne znaczenie w nadesłanej pracy. Informacje te nie będą ujawniane recenzentom i nie wpłyną na decyzję o opublikowaniu pracy. Po akceptacji manuskryptu

informacje o źródłach finansowania powinny być umieszczone w stopce na pierwszej stronie manuskryptu.

Informacje o prawach autorskich

Autor/autorzy przesyłając manuskrypt wraz z ilustracjami i tabelami, automatycznie i nieodpłatnie przenosi/przenoszą na „Postępy Andrologii Online” i Polskie Towarzystwo Andrologiczne wszelkie prawa autorskie do wydawania oraz rozpowszechniania nadesłanych materiałów we wszystkich znanych formach i na wszystkich znanych polach eksploatacji, bez ograniczeń terytorialnych i językowych, pod warunkiem, że materiały te zostaną zaakceptowane do publikacji. Publikacja w całości ani żadna z jej części nie może być powielana, ani upowszechniana w jakikolwiek mechaniczny lub elektroniczny sposób bez pisemnej zgody Redaktora Naczelnego.

Ochrona danych osobowych

Nazwiska i adresy e-mail wprowadzane do serwisu czasopisma „Postępy Andrologii Online” będą wykorzystywane wyłącznie do celów publikacji ich prac i nie będą udostępniane do żadnych innych celów.

Sposób przygotowania manuskryptu

Nadsyłane prace mogą być pisane w **języku polskim** lub **angielskim**.

Wszystkie prace odnoszące się do badań na ludziach lub zwierzętach muszą być zaakceptowane przez odpowiednią Komisję Etyczną. Informacja o zgodzie właściwej Komisji Etycznej na przeprowadzenie badania i świadomej zgodzie pacjentów na udział w badaniu powinna znaleźć się w rozdziale „Materiał i metody” w każdej pracy. Autorzy opisów przypadków są zobowiązani do nieujawniania personaliów opisywanych pacjentów, a w przypadku fotografii umożliwiających identyfikację pacjenta zawsze należy uzyskać pisemną zgodę pacjenta na publikację jego wizerunku.

Liczbowe wartości i symbole wszystkich wielkości winny być podane wg międzynarodowego układu jednostek SI.

W manuskrypcie należy używać 12-punktowego fontu **Times New Roman**, z zachowaniem **1,5-punktowego odstępu** między wierszami i marginesami 2,5 cm z każdej strony. Strony należy numerować kolejno, zaczynając od tytułowej. Numery stron należy umieszczać w dolnym, prawym rogu każdej strony. Należy zachować następujący **układ**: strona tytułowa (osobna strona), stosowane skróty (osobna strona), streszczenie i słowa kluczowe (do 5) w języku polskim i angielskim (osobna strona), tekst podstawowy, piśmiennictwo, podpisy rycin i tabel, materiał ilustracyjny.

Strona tytułowa powinna zawierać: stopień naukowy, imię i nazwisko autora (autorów) wraz z afiliacją, adres e-mail, kontaktowy numer telefonu każdego autora (należy podkreślić nazwisko autora do korespondencji), tytuł artykułu i skróconą wersję tytułu (w języku polskim i angielskim) (40 znaków ze spacjami).

Spis skrótów należy podać w języku polskim i angielskim w jednym akapicie, według kolejności alfabetycznej np.:

hESC – ludzkie embrionalne komórki macierzyste (ang. *human embryonic stem cells*); RFT – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*); RT-PCR – łańcuchowa reakcja polimerazy z wykorzystaniem odwrotnej transkryptazy (ang. *reverse transcription polymerase chain reaction*); itd.

Skróty użyte w tekście podstawowym po raz pierwszy należy podać w pełnym brzmieniu. Nie należy rozpoczynać zdania od skrótu.

Streszczenie powinno zawierać najistotniejsze informacje wprowadzające czytelnika w publikowaną tematykę oraz wnioski końcowe (do 250 wyrazów). Nie należy używać skrótów.

Tekst podstawowy

Artykuł poglądowy powinien zawierać przegląd informacji z danej tematyki. Zaleca się uwzględnienie prac publikowanych w ostatnich 5–10 latach (ok. 60%) oraz w latach wcześniejszych (ok. 40%). Dopuszczalna liczba pozycji piśmiennictwa to 70. W manuskrypcie autorzy powinni zawrzeć własne przemyślenia, opinie i wnioski, a istotne informacje przedstawić w postaci schematów, tabel i rycin. Ponadto, artykuł mogą wzbogacić wyniki badań autorskich. Liczba stron manuskryptu łącznie z tabelami i rycinami nie powinna być większa niż 20.

Artykuł oryginalny powinien zawierać opis własnych badań klinicznych lub doświadczalnych Autorów. Powinien składać się z takich podrozdziałów jak: Wstęp, Materiał i Metody, Wyniki, Dyskusja, Podsumowanie. Dopuszczalna liczba pozycji piśmiennictwa to 20. Liczba stron manuskryptu łącznie z tabelami i rycinami nie powinna być większa niż 20.

Praca kazuistyczna to krótka forma publikacji prezentująca ciekawe przypadki kliniczne i ich omówienie

oparte na własnych doświadczeniach praktyka klinicysty i doświadczeniach innych autorów. Streszczenie nie powinno przekraczać 150 wyrazów, Wstęp powinien zawierać nie więcej niż dwa krótkie akapity, Materiał i Metody nie powinny być podzielone na podrozdziały, a Wyniki, Dyskusja i Podsumowanie powinny stanowić jeden rozdział. Liczba rycin i tabel ograniczona do 2–3, piśmiennictwa do 10. Liczba stron manuskryptu nie powinna być większa niż 10.

Komunikat to krótka praca oryginalna zawierająca wstępne, ale istotne wyniki badań. W tego typu publikacjach streszczenie nie powinno przekraczać 150 wyrazów, Wstęp powinien zawierać nie więcej niż dwa krótkie akapity, Materiał i Metody nie powinny być podzielone na podrozdziały, a Wyniki, Dyskusja i Podsumowanie powinny stanowić jeden rozdział. Liczba rycin i tabel ograniczona do 2–3, piśmiennictwa do 10. Liczba stron manuskryptu nie powinna być większa niż 10.

Artykuł będący tłumaczeniem publikacji z języka angielskiego powinien dotyczyć najnowszych i istotnych pozycji piśmiennictwa anglojęzycznego. Należy dołączyć zgodę redaktora naczelnego czasopisma, w którym artykuł został opublikowany i autora na tłumaczenie artykułu. Streszczenie artykułu powinno zawierać treść istotną do przekazania dla czytelników polskich (do 250 wyrazów).

List do Redakcji jest formą wyrażenia swojej opinii, a jednocześnie głosem w dyskusji na temat współczesnych zjawisk w świecie medycyny i nauki. Dopuszczalna liczba stron manuskryptu nie większa niż 3.

Piśmiennictwo należy podać w kolejności alfabetycznej, nie wprowadzając kolejnych numerów. Każdą pozycję piśmiennictwa należy zapisywać od nowej linii. Należy podać nazwisko autora (autorów) pisane kursywą z inicjałami imion, po których stawiana jest kropka. Jeśli jest do sześciu autorów, należy przytoczyć wszystkich. Powyżej tej liczby należy podać pierwszych sześciu autorów z dopiskiem i wsp. Tytuły periodyków powinny być skracane zgodnie ze sposobem przyjętym w Index Medicus (Medline).

Oto przykłady, jak należy cytować książkę: 1) w całości, 2) fragment konkretnego rozdziału wraz z podaniem numerów stron, 3), 4) oryginalną pracę naukową, 5) oryginalną pracę naukową w czasopiśmie elektronicznym (data przeglądu i adres URL) i 6) stronę internetową (nazwa strony – materiału źródłowego, adres URL i datę wejścia na stronę):

1. Semczuk M., Kurpisz M. (red.): Andrologia. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006.
2. Woźniak W., Bruska M., Kromer P.: Pęcherzyki nasienne, gruczoł krokowy i gruczoły cewkowo-opuszkowe. W: Andrologia. Red. M. Semczuk, M. Kurpisz. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006, 94–89.
3. Bungum M., Bungum L., Giwercman A.: Sperm chromatin structure assay (SCSA): a tool in diagnosis and treatment of infertility. Asian J Androl. 2011, 13, 69–75.

4. Kobori Y., Suzuki K., Iwahata T., Shin T., Sadaoka Y., Sato R. i wsp.: Improvement of seminal quality and sexual function of men with oligoasthenoteratozoospermia syndrome following supplementation with L-arginine and Pycnogenol®. Arch Ital Urol Androl. 2015, 87, 190–193. doi: 10.4081/aiua.2015.3.190. PMID: 26428638
5. Walczak-Jędrzejowska R.: Stres oksydacyjny a niepłodność męska. Część I: czynniki wywołujące stres oksydacyjny w nasieniu / Oxidative stress and male infertility. Part I: factors causing oxidative stress in semen. Postępy Androl Online. 2015, 2, 5–15. [przeglądany: 07.10.2015 r.]. Dostępny w: <http://www.postepyandrologii.pl>
6. Wiley Online Library <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/andr.12051/>, data wejścia 07.10.2015 r.

Cytowane w tekście piśmiennictwo należy podać alfabetycznie w **okrągłych nawiasach, wymieniając pierwszego autora i podając rok publikacji**, np. (*Bungum i wsp.*, 2011; *Cheng i wsp.*, 2011).

Nazwiska autorów prac wprowadzone w tekście powinny być napisane kursywą, np.

„Według *Bungum i wsp.* (2011) należy wprowadzić określony algorytm leczenia niepłodności męskiej w zależności od standardowych parametrów seminologicznych i wyników otrzymanych na podstawie testu z wykorzystaniem oranżu akrydyny ujawniającego zaburzenia kondensacji chromatyny plemników (SCSA).”

Materiał ilustracyjny obejmuje ryciny (wykresy, diagramy, zdjęcia, schematy) oraz tabele opatrzone tytułami i podpisami. W przypadku rycin zarówno tytuł, jak i opis powinny być umieszczone pod rycinami, a w przypadku tabel nad tabelami. Tytuł tabeli należy wytluszczyć. Podpisy rycin i tabel oraz ich tytuły, a także informacje wewnętrzne na rycinach i w tabelach należy podać w języku polskim i angielskim (dotyczy prac w języku polskim). Ryciny i tabele powinny być opatrzone numerami zgodnie z kolejnością odniesień w tekście. Osobną numerację posiadają ryciny i osobną tabele (numery arabskie). Skrót Ryc. (pisany kursywą) wprowadzamy w podpisie pod rycinami, natomiast w tytule tabeli nie stosujemy skrótu Tab., lecz Tabela. Nie stosujemy w tekście podstawowym skrótów ryc. lub tab., lecz rycina lub tabela.

Mikrofotografie mikroskopowe powinny posiadać wewnętrzną skalę, a stosowane symbole, strzałki lub litery muszą być wyraźnie uwidocznione na tle. Zdolność

rozdzielcza mikrofotografii nie powinna być mniejsza niż 300 dpi. Stosowane znaki do opisu danej ryciny powinny być ujednolicone w całym artykule.

Stosowane oznaczenia i skróty na rycinach i w tabelach powinny być wyjaśnione w opisie rycin i tabel, niezależnie do ich rozwinięcia w tekście podstawowym.

Uwaga: pojedyncze ryciny bądź ryciny złożone z kilku zdjęć, wykresów, diagramów lub schematów należy zintegrować z wewnętrznymi oznaczeniami.

Rozmiary rycin i tabel: szerokość rycin i tabel powinna wynosić **17,3 cm** lub **8,3 cm**, natomiast ich długość nie powinna przekraczać **24,5 cm**. Tekst będzie składany dwukolumnowo, dlatego też szerokość rycin i tabel nie może przekraczać szerokości jednego lub dwóch łamów, z kolei długość może być dowolna, ale nie większa niż długość łamu; wielkość powierzchni zadrukowanej na stronie formatu A4 będzie wynosiła **24,7 cm/17,5 cm**.

■ Przesyłanie prac do Redakcji

Prace należy przesłać elektronicznie na adres redaktora naczelnego: mpiasecka@ipartner.com.pl

Tekst podstawowy, piśmiennictwo oraz podpisy rycin i tabel powinny być umieszczone w jednym pliku (*Word*), natomiast każda rycina (format *CDR*, *TIF*, *JPG*) i tabele (*Word*) w osobnych plikach. Tytuł pliku zawierający tekst manuskryptu powinien zawierać nazwisko autora do korespondencji oraz pierwsze słowa tytułu artykułu, natomiast tytuły plików zawierające ryciny i tabele, obok nazwiska autora, powinny zawierać numery rycin i tabel.

Do pracy należy dołączyć oświadczenie, że m.n. praca nie została opublikowana lub skierowana do publikacji w innym czasopiśmie, została zaaprobowana przez wszystkich współautorów (**wymagane są podpisy wszystkich autorów**) oraz zostały ujawnione wszelkie źródła finansowania (oświadczenie dostępne na stronie internetowej <http://www.postepyandrologii.pl>).

■ Inne uwagi

Prace będą publikowane w kolejności otrzymywania, jednak redakcja zastrzega sobie prawo zmian uzasadnionych treścią drukowanego numeru. Ponadto zastrzega sobie prawo wprowadzenia poprawek stylistycznych i dotyczących mianownictwa oraz stosowanych skrótów bez uzgodnienia z autorem.

■ General information

The journal “Advances in Andrology Online” is a periodical appearing every 6 months (half-yearly) in the electronic version. The journal publishes papers in the field

of physiology and pathology of the male reproductive system. Topics include both clinical issues (pathogenesis, diagnosis and treatment of disorders), as well as the experimental results. The journal accepts original papers, review articles and case reports. In addition there will

be published letters to the editor, abstracts, and translations of English-language information about the activities of the Polish Society of Andrology, announcements about scientific conferences and reports and summaries of presentations from congresses and conferences in Poland and abroad.

■ Peer review process

Submitted manuscripts are initially examined by the Editorial Committee of the journal. The manuscripts that are incomplete or not prepared according to the rules below will be sent back to authors without further review. Other articles are registered and then sent to two independent reviewers for evaluation, maintaining the anonymity of authors and reviewers. The manuscript is accepted for publication on the basis of positive opinions of both reviewers. In case of disagreement, the Editorial Board asks the third reviewer for an opinion. The authors are obliged to refer to the reviewers' comments within three weeks of the receipt of the review. All correspondence with the authors is carried out via e-mail.

■ Conflict of interest

Authors are obliged to disclose any financial arrangements between authors and a company, whose product has the significant impact on the submitted paper. This information will not be shared with the reviewers and will not affect the decision to publish the paper. After the manuscript is accepted information about the sources of financing should be placed in the footer on the first page of the manuscript.

■ Copyright information

By submitting the manuscript electronically, along with illustrations and tables, the Author/ authors confirm that they automatically, free of charge, transfer to "Advances in Andrology Online" and the Polish Society of Andrology any copyright allowing publication and dissemination of the submitted materials, in all available forms and fields of exploitation, without territorial and language restrictions, if the materials are accepted for publication. Neither the manuscript as a whole, nor any part of it, will be published or disseminated elsewhere in any mechanical or electronic means without the written consent of the Editor-in-Chief.

■ Privacy statement

The names and email addresses entered in the "Advances in Andrology Online" service will be used exclusively for

publication purposes and will not be made available for any other purpose.

■ Manuscript preparation

Submitted manuscripts may be written in Polish or English. All manuscripts related to the research involving human subjects or animal experimentation must be approved by the relevant Ethics Committee. Information about the consent of the relevant Ethics Committee to conduct the research and a statement that all subjects have given informed consent to participate in it, should be included in the chapter "Materials and methods" in every manuscript. The authors agree not to publish any personal details of presented patients, and in case of photographs enabling to identify the patient, there is always a written consent of the patient needed for the publication of his/her image.

Numerical values and symbols of all sizes should be given by the international system of units SI.

The manuscript should use 12-point **Times New Roman** font, while maintaining **1.5-point** line spacing and margins of 2.5 cm on each side. Pages should be numbered consecutively, starting with the title. The page numbers should be placed in the lower right corner of each page. Keep the following **layout**: title page (separate page), abbreviations (separate page), abstract and keywords (up to 5) in Polish and English (separate page), body text, references, captions, figures and tables, illustrations.

The title page should contain: a degree, the name of the author (authors) and affiliation, email address, each authors' contact phone number (name of the author for correspondence should be stressed), article title and an abbreviated version of the title (in Polish and English) (40 characters with spaces).

List of abbreviations should be given in Polish and English in one paragraph, in alphabetical order, e.g.:

hESC – human embryonic stem cells; ROS – reactive oxygen species; RT-PCR – reverse transcription polymerase chain reaction; etc. The abbreviations used in the main file for the first time should be given in full. Do not begin a sentence with an abbreviation.

The **abstract** should contain the most important information introducing the reader to the published topic and its conclusions (up to 250 words). Do not use abbreviations.

Main file

Review article should include an overview of the subject published in the last 5–10 years (60%) and in the previous years (40%). The permissible number of references is 70. In the manuscript authors should conclude their own thoughts, opinions and conclusions, and the relevant information should be presented in the form of diagrams, tables and figures. Moreover the article may be enriched with the results of author's own research.

Number of pages of the manuscript, including tables and figures, should not be more than 20.

Original research papers should include a description of authors' own clinical or experimental studies. It should consist of subsections such as: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Summary. The permissible number of references is 20. The number of pages of the manuscript, including tables and figures should not be more than 20.

Case report is a short form of publication that presents interesting clinical cases and discussion based on clinician's practice own experience and experience of other authors. The abstract should not exceed 150 words, Introduction should contain no more than two short paragraphs, Material and Methods should not be divided into sections, and Results, Discussion and Conclusion should be in one chapter. The number of figures and tables should be reduced to 2–3 and references to 10. The number of pages of the manuscript should not be more than 10.

Communication article is a short original paper containing preliminary but important results. In this type of publications summary should not exceed 150 words, Introduction should contain no more than two short paragraphs, Material and Methods should not be divided into sections, and Results, Discussion and Conclusion should be in one chapter. The number of figures and tables is reduced to 2–3, references to 10. The number of pages of the manuscript should not be more than 10.

Article which is the translation of English language publication should concern the most recent and significant items in the English-speaking literature. It should be accompanied by a consent of the editor-in-chief of the journal in which the article was published and the authors of the translation of the article. The summary of the article should include content which is important to provide for Polish readers (up to 250 words).

Letter to the Editor is a form of expressing one's opinion, which is at the same time a voice in the discussion on contemporary phenomena in the world of medicine and science. The permissible number of pages of the manuscript is no more than 3.

References should be given in the alphabetical order, not by entering the serial numbers. Each reference shall be entered on a new line. Please provide the name of the author (s) in italics with initials, after which there is the dot. If there are up to six authors, please cite all. Above this number the first six authors should be given with a note et al. The titles of journals should be abbreviated in accordance with the Index Medicus (Medline).

Here are examples of how to cite the book: 1) as a whole, 2) a fragment of a specific chapter, together with the page numbers, 3) the original scientific paper, 4) original scientific paper in the electronic journal (data viewing and URL) and 5) website (page name – the source material, the URL and date of entry to the site):

1. *Semczuk M., Kurpisz M. (ed.): Andrologia. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006.*
2. *Woźniak W., Bruska M., Kromer P.: Pęcherzyki nasienne, gruczoł krokowy i gruczoły cewkowo-opuszkowe. In: Andrologia. Ed. M. Semczuk, M. Kurpisz. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006, 94–89.*
3. *Bungum M., Bungum L., Giwercman A.: Sperm chromatin structure assay (SCSA): a tool in diagnosis and treatment of infertility. Asian J Androl. 2011, 13, 69–75.*
4. *Shin T., Sadaoka Y., Sato R. et al.: Improvement of seminal quality and sexual function of men with oligoasthenoteratozoospermia syndrome following supplementation with L-arginine and Pycnogenol®. Arch Ital Urol Androl. 2015, 87, 190–193. doi: 10.4081/aiua.2015.3.190. PMID: 26428638*
5. *Walczak-Jędrzejowska R.: Stres oksydacyjny a niepłodność męska. Część I: czynniki wywołujące stres oksydacyjny w nasieniu / Oxidative stress and male infertility. Part I: factors causing oxidative stress in semen. Postępy Androl Online. 2015, 2, 5–15. [viewed: 07.10.2015]. Available: <http://www.postepyandrologii.pl>*
6. Wiley Online Library <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/andr.12051/>, date of entry: 07.10.2015

References quoted in the text should be given alphabetically **in parentheses, listing the first author and giving the year of publication**, for example. (*Bungum et al.*, 2011; *Cheng et al.*, 2011). The names of the authors of articles entered in the text should be written in italics, for example. "According to *Bungum et al.* (2011) to enter a specific algorithm for the treatment of male infertility, depending on the standard seminological parameters and the results obtained on the basis of a test using Acridine Orange revealing abnormal chromatin condensation in sperm (SCSA)..."

Illustrative material includes figures (graphs, diagrams, pictures, outlines) and tables provided with the titles and captions. In the case of figures both the title and description should be placed under the drawings, in the case of tables above the tables. The title of the table should be bolded. Captions of figures and tables and their titles, as well as inside information on figures and in tables should be given in Polish and English (for work in Polish). Figures and tables should be numbered consecutively according to the order in which they are mentioned in the text. Figures and tables should be provided separately (Arabic numbers). Shortcut *Fig.* (in italics) is entered in the caption under the figures, while the title of the table does not use a shortcut *Tab.* but *Table*. We do not use in the main text abbreviations *fig.* or *tab.*, but *the figure* or *table*.

Photomicrographs should have internal microscopic scale and used symbols, arrows, or letters must be clearly visible against the background. Capability of photomicrographs resolution should not be less than 300 dpi. Characters used to describe the given figure should be harmonized throughout the article.

Symbols and abbreviations used in figures and tables should be explained in the description of figures and tables, regardless of their development in the main text.

Note: the individual figures or figures made from several images, charts, graphs or diagrams should be integrated with internal markings.

Size of figures and tables: the width of figures and tables should be 17.3 cm or 8.3 cm, and their length should not exceed 24.5 cm. The text will be set in two columns, and therefore the width of figures and tables should not exceed the width of one or two columns, in turn it can be of any length, but not more than the length of the column; the size of the surface of the printed page A4 will amount to 24.7 cm / 17.5 cm.

Sending the manuscript to the editorial office

The manuscripts should be sent electronically to the editor-in-chief's email address:

mpiasecka@postepyandrologii.pl

Main text, writings and signatures of figures and tables should be placed in a single file (Word), and each

figure (CDR, TIF, JPG format) and tables (Word) in separate files. The title of the file containing the text of the manuscript should contain the name of the author for correspondence, and the first words of the article's title. The titles of the files containing figures and tables, next to the author's name, should include the numbers of figures and tables.

The manuscript must be accompanied by a statement that among other things work has not been published or directed for publication in another journal, it has been approved by all co-authors (**signatures of all the authors are required**), and that all funding sources have been disclosed (statement available on the website:

<http://www.postepyandrologii.pl>).

Other comments

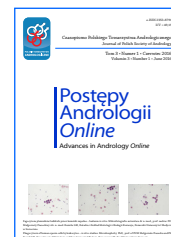
Papers will be published in the order they are received, but the Editorial Board reserves the right to change the content of the printed number. In addition, it reserves the right to make stylistic corrections and those concerning nomenclature and abbreviations used without the consent of the author.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

REKLAMA

Suplement diety **30 KAPSULEK** **ProstiMen** **APOTEX**

PROSTATA 24h 1 kapsułka dziennie

Preparat dla mężczyzn dbających o prawidłowe funkcjonowanie układu moczowo-płciowego

ProstiMen to nowoczesny i kompleksowy suplement diety o unikalnym połączeniu 4 naturalnych składników oraz witamin i minerałów:

- Ekstrakty z nasion dyni, korzenia pokrzywy i ziela wierzbownicy drobnokwiatowej przyczyniają się do utrzymania prawidłowego stanu prostaty
- Ekstrakty z owoców palmy sabalowej – **300 mg** i nasion dyni wspomagają prawidłowy przepływ moczu
- Ekstrakt z owoców palmy sabalowej stanowi źródło kwasów tłuszczowych wspomagających funkcje reprodukcyjne

Zn
Se
B₆
E

- Cynk pomaga w utrzymaniu prawidłowej płodności i funkcji rozrodczych oraz utrzymaniu prawidłowego stężenia testosteronu we krwi
- Selen bierze udział w prawidłowym przebiegu spermatogenezy (proces powstawania i dojrzewania plemników w jądrach)
- Witamina B₆ przyczynia się do regulacji aktywności hormonalnej
- Witamina E, cynk i selen wspomagają ochronę komórek przed stresem oksydacyjnym, czyli niekorzystnym działaniem wolnych rodników tlenowych na komórki

Wszystkie ekstrakty roślinne produktu **ProstiMen** są standaryzowane, dzięki czemu posiadają dokładnie określoną zawartość składników czynnych odpowiadających za bezpieczeństwo stosowania i określone działanie fizjologiczne

APOTEX www.prostimen.com