

7 Poglavlje:

ANALIZA UČINKOVITOSTI PULZIRAJOČEGA MAGNETNEGA POLJA V PRIMERJAVI Z DRUGIMI METODAMI ZDRAVLJENJA EREKTILNE DISFUNKCIJE

Sophie Vinci, Andrej Starc in Raja Dahmane

7.1 Uvod

Eretilna disfunkcija (ED) je večdimenzionalna in vedno pogostejša spolna težava med moškimi, ki se lahko pojavi s spremembo v kateri koli komponenti erektilnega odziva, vključno z anatomskimi, s fiziološkimi, psihološkimi in s čustvenimi spremembami, ter ima lahko škodljive posledice na kakovost življenja posameznika, na samospoštovanje, v medsebojnih in intimnih odnosih (Rew & Heidelbaugh, 2016). Pojavnost narašča s starostjo in prizadene do tretjine vseh moških v teku življenja, od 1 % do 10 % odraslih, starih manj kot štirideset let, in približno od 30 % do 50 % moških, starih od štirideset do sedemdeset let. To predstavlja javnozdravstveni problem, kajti statistični podatki kažejo, da obolevnost ED znaša okoli 150 milijonov moških, kar predstavlja 20 % vseh odraslih moških na svetu, vendar jih večina o tem ne govori (Levy et al., 2016; Tian et al., 2023; Wang et al., 2020).

ED je opredeljena kot nezmožnost doseganja ali vzdrževanja erekcije, ki zadostuje za spolno delovanje. Ta je na drugem mestu moških težav, po prezgodnji ejakulaciji (NIH, 1993; Burnett et al., 2018). Moški težko priznajo to težavo in šele sorazmerno pozno poiščejo zdravstveno pomoč. Prekomerna telesna teža oz. debelost, kajenje, zloraba nezakonitih substanc, uživanje alkohola, inzulinska rezistenca, sladkorna bolezen, ateroskleroza, hipertenzija in sedentarizem močno povečajo tveganje za ED (Fan et al., 2018; Tian et al., 2023). Nekatera bolezenska stanja, kot so: Alzheimerjeva bolezen, multipla skleroza, Parkinsonova bolezen, možganska kap, bolezni hrbtenjače, bolezen perifernih živcev (diabetična nevropatija), Peyronijeva bolezen in vensko popuščanje, lahko tudi negativno vplivajo na erektilno funkcijo (Lowy et al., 2022). Poleg tega je lahko ED tudi znak dodatne nepoznane zdravstvene težave, na primer srčno-žilne bolezni, endokrine, nenalezljive bolezni (Tian et al., 2023). Kljub temu je bilo dokazano, da ED ne predstavlja večjega tveganja za razvoj srčno-žilne bolezni ali umrljivosti pri bolnikih s sladkorno boleznijo v primerjavi s tistimi brez sladkorne bolezni (Seidu, 2022).

Na voljo je veliko terapij za ED, ki jih v glavnem delimo v dve skupini: neinvazivne in invazivne metode. Kot pri vsakem zdravljenju je priporočljivo, glede na vzrok disfunkcije, najprej začeti pri neinvazivnih metodah in nazadnje poskusiti kirurško zdravljenje (Wang et al., 2020).

7.2 Zdravljenje erektilne disfunkcije

Ker se število moških z ED iz leta v leto povečuje (strokovnjaki napovedujejo, da bo imelo do leta 2025 ED 322 milijonov moških po vsem svetu), je potrebno vrednotenje terapevtskih strategij, s tem pa te nuditi širši javnosti, saj gre za spremembo v kakovosti življenja moških. Dokazano je, da starost vpliva na pretok krvi v spolnem udu, verjetno zaradi zmanjšanja sinteze dušikovega oksida (NO), elementov, ki jih vsebujejo živčna vlakna, in znižanih vrednosti testosterona (Ismail et al., 2016; Levy et al., 2016; Ventimiglia et al., 2016). ED je pogosto povezana z vaskularnimi dejavniki tveganja, kot so: sladkorna bolezen, bolezen koronarnih arterij in hipertenzija. Od 50 % do 75 % moških s sladkorno boleznijo ima ED ne glede na njihovo starost (Levy et al., 2016).

V zadnjih petdesetih letih se je zdravljenje ED hitro spreminjalo in se še naprej razvija z novejšimi in dostopnimi metodami zdravljenja (Ismail et al., 2016; Ventimiglia et al., 2016); mednje prištevamo: izboljšanje dejavnikov tveganja oziroma spremembo življenjskega sloga (zdrava prehrana, telesna aktivnost, prenehanje kajenja in uživanja alkoholnih pijač), peroralna zdravila (zaviralci fosfodiesteraze, prehranska dopolnila, hormonska nadomestna terapija) ali prekinitev jemanja nekaterih zdravil, ki lahko povzročajo ED (na primer diuretiki, zaviralci alfa- in betablokatorjev, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, antidepresivi, antipsihotiki, anksiolitiki, antikonvulzivi, antiandrogeni, kortikosteroidi, opiodi) (Lowy et al., 2022), uporabo mazil s prostaglandini (E1), vakuumske naprave in kognitivno-vedenjsko terapijo. Pri hudih oblikah ali neodzivnosti na zdravila pa lahko izkoristimo invazivne metode, kot so na primer intrakavernozne injekcije (angl. *intracavernosal injection* – ICI), in kirurgijo, na primer vsajanje penilne proteze (eidelbaugh, 2010; Levy et al., 2016; Lowy et al., 2022; Wang et al., 2020). Obstajajo pa še drugi alternativni neinvazivni načini zdravljenja EM, ki dandanes postajajo vse bolj priljubljeni (Levy et al., 2016; Lowy et al., 2022; Tian et al., 2023).

Pred petdesetimi leti je glavno zdravljenje predstavljala psihoterapija, katere uspeh je bil omejen. V sedemdesetih letih 20. stoletja so bile najbolj uporabne, a razmeroma nedostopne,

penilne proteze v kombinaciji s psihoterapijo. Intrakavernozna injekcija (ICI) se je začela uporabljati v osemdesetih letih, sredi devetdesetih let pa ji je sledila intrauretralna terapija. V poznih devetdesetih letih prejšnjega stoletja se je najprej pojavila prava revolucija v neinvazivnem zdravljenju ED, in sicer z uvedbo peroralnih zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 (angl. *phosphodiesterase-5-inhibitors PDE5I*). PDE5I je hitro postal do bolnika prijazna metoda zdravljenja ED in se trenutno obravnava kot monoterapija prve izbire. Dandanes so širokodostopni trije PDE5I: vardenafil, sildenafil in tadalafil, med novejše pa prištevamo tudi avanafil (Ismail et al., 2016; Ventimiglia et al., 2016). Sčasoma so začeli uporabljati tudi nizkointenzivno zunajtelesno terapijo z udarnimi valovi (angl. *low intensity extracorporeal shock wave therapy – Li-ESWT*), magnetno polje in ICI matičnih celic (Ismail et al., 2016; Flatscher et al., 2023; Lowy et al., 2022; Ventimiglia et al., 2016).

Ob upoštevanju celotnih člankov o različnih učinkovinah, ki so se izkazale za uporabne pri zdravljenju ED, bomo kritično ocenili njihovo učinkovitost in varnost. Opravljen je bil sistematični pregled literature, da bi ocenili klinično učinkovitost in primernost magnetnega polja ter drugih metod pri zdravljenju ED.

Pri pregledu literature je bilo primernih 37 člankov, od teh so bili izključeni trije, ker je bila ena študija še v teku, en članek ni bil dostopen, ena študija pa še ni bila izvedena. Končno število analiziranih člankov je bilo 34, od teh 19 pregledov literature in metaanaliz, 15 pa randomiziranih študij z enojno ali dvojno slepo kontrolno skupino. Pri vseh študijah je bil uporabljen vprašalnik, ki so ga izpolnili udeleženci, za ocenjevanje učinkovitosti vsake metode zdravljenja. To je Mednarodni indeks erektilne funkcije (angl. *International Index of Erectile Function Questionnaire – IIEF*), pri nekaterih raziskavah pa so ocenjevali tudi SEP (angl. *sexual encounter profile*), vprašalnik za splošno ocenjevanje (angl. *the Global Assessment Questionnaire – GAQ*) in oceno trdote erekcije (angl. *The Erection Hardness Score – EHS*). Hemodinamski parametri spolnega uda pa so bili izmerjeni pri nekaterih raziskavah z ultrazvočno napravo z Dopplerjem (angl. *penile doppler ultrasonography – PDU*), tudi najvišja sistolična hitrost (angl. *peak systolic velocity – PSV*). Z ultrazvokom se je neposredno ocenjevala oskrba penilne arterije s krvjo. Vključevalna merila pri večini raziskav so bila naslednja: prisotnost erektilne težave vsaj od treh do šestih mesecev, heteroseksualnost, spolna aktivnost, monogamna zveza vsaj tri mesece, sorazmerno zdravi moški brez hudih nekontroliranih kroničnih bolezni.

Pregled kliničnih študij je predstavljen v obliki tabele pri vsakem podpoglavju.

Tabela 1: Pregled učinkovitosti magnetnega polja.

| Magnetno polje | | | | | | |
|----------------------------|-------------------------|---|---|--------------|-------------------|--|
| Avtor, leto | Študija | Populacija | MP | Učinkovitost | Stranski učinki | Omejitve/Drugo |
| <i>Shafik et al., 2000</i> | Randomizirana | 32 bolnikov z nevrogeno EM, povprečna starost 38 +/- 10 let, 20 prostovoljcev | Na dorzalni strani penisa v bližini simfize, 4% intenzivnost, 20 Hz, 10 minut, 50/50 vklopljen oz. izklopljen | DA | NE | Subjektivno ocenjevanje IIEF |
| <i>Pekla et al., 2002</i> | Dvojno slepa, s placebo | 20 (10 placebo) | MP za čas treh tednov | DA | Niso znani | 20% stanje, podobno gripi – vpliv na rezultate, IIEF |

7.3 Zdravljenje z magnetnim poljem

Magnetna polja v ustreznih oblikah in odmerkih lahko povečajo dotok kisika v celico, izboljšajo krvni obtok in funkcionalne motnje. Poleg tega je zdravljenje in njihova uporaba pridobila veliko zanimanja na področju sodobne spolne medicine (Ismail et al., 2016).

Študija iz leta 2000 (Shafik et al., 2000) je preizkusila magnetno stimulacijo kavernoznega živca za zdravljenje ED pri ljudeh. Raziskava je vključevala 32 bolnikov z nevrogeno ED (starost 38,3 let ± 9,6 leta) in 20 zdravih prostovoljcev (starost 36,8 let ± 8,8 leta). Magnetna tuljava je bila nameščena na dorzalni strani penisa v bližini pubične simfize. Magnetna stimulacija je potekala 10 minut s 40 % intenzivnostjo, frekvenco 20 Hz in s 50-sekundnim intervalom (50 sekund vklopljeno in 50 sekund izklopljeno). Pri zdravih prostovoljcih je bila tuljava nameščena, vendar ni bila aktivirana. Magnetna stimulacija (MS) je povzročila postopno povečanje dolžine in premera spolnega uda, dokler ni bila dosežena popolna erekcija; penis je postal čvrst, tog in utripajoč. Intrakorporalni tlak se je pri polni erekciji znatno povečal ($P < 0,0001$). Povprečna latenca do popolne erekcije je bila $19,3 \pm 3,4$ s. Po izklopu stimulacije sta se erekcija penisa in intrakorporalni tlak vrnila na izhodiščno

vrednost povprečno $22,7 \text{ s} \pm 3,2 \text{ s}$. Odziv penisa in pritiska na MS se je nadaljeval po 50-sekundnem premoru. Odziv je bil neskončnokrat ponovljiv, če je bil opazovan v času izklopa. Kontrole niso pokazale čvrstosti penisa, togosti ali povečanja intrakorporalnega tlaka. Avtorji so sklenili, da je MS kavernožnega živca učinkovita pri povzročanju togosti penisa, saj gre za preprosto, varno in neinvazivno metodo brez stranskih učinkov (Shafik et al., 2000).

Pekla in drugi so z dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo ocenili učinkovitost tritedenske terapije z impulznim magnetnim poljem za ED. Deset od dvajset prostovoljcev z ED je bilo naključno dodeljenih v aktivno zdravljenje, drugih deset pa v zdravljenje s placebom. V aktivno zdravljeni skupini so se vse končne točke učinkovitosti znatno izboljšale na koncu študije ($P \leq 0,01$), pri čemer jih je 80 % poročalo o povečanju intenzivnosti in trajanja erekcije, pogostosti genitalne toplote in splošnega dobrega počutja. Pri preostalih 20 %, ki so doživeli manjše izboljšave, so po študiji ugotovili, da so imeli gripi podobno okužbo, ki je lahko vplivala na njihove rezultate. Samo 30 % oseb v skupini s placebom je opazilo nekaj izboljšanja spolne aktivnosti; 70 % jih ni opazalo sprememb. O stranskih učinkih niso poročali (Pekla et al., 2002).

7.4 Zdravljenje z oralnimi zdravili – inhibitorji fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5i)

Pri pregledu literature o osmih randomiziranih raziskavah s kontrolo, ki izvirajo iz različnih predelih sveta (Evropa, ZDA in UK) so Philippou in drugi leta 2018 analizirali učinkovitost različnih PDE5i pri njihovem zaužitju vsak dan ali dvakrat tedensko v primerjavi s kontrolnimi skupinami s placebom ali tistimi, ki so občasno uporabili eno izmed zdravil pred spolnim odnosom (Philippou et al., 2018). Vsaka skupina je uporabila eno zdravilo, in sicer: sildenafil 50 mg do 100 mg per os, vardenafil 5 mg do 10 mg per os, tadalafil 20 mg trikrat tedensko per os, kremo alprostadil intrauretralno 125–250 mcg; obdobje opazovanja je bilo od 8 tednov do 12 mesecev. V vseh študijah je skupno sodelovalo 1.669 bolnikov, starih več kot 18 let, po radikalni prostatektomiji zaradi raka, brez drugih zdravstvenih težav. Avtorji so ugotovili, da ni bilo razlike med tistimi, ki so redno jemali PDE5i, in tistimi, ki jih niso jemali ali so jih uporabljali samo po potrebi; zaradi tega navajajo, da je ta metoda dolgoročno nezanesljiva; poleg tega je bilo zaznanih več stranskih učinkov (Tabela 2) (Philippou et al., 2018).

Tabela 2: Pregled učinkovitosti PDE5i.

| Avtor, leto | Študija | Vzorec, populacija | Zdravilo | Učinkovitost | Stranski učinki | Omejitve/Drugo |
|------------------------|---|---|---|--|---|---|
| Gong et al., 2017 | Sistematični pregled in metaanaliza | 16 randomiziranih raziskav | tadalafil, sildenafil | DA, pri obeh; T izboljšal psihološke rezultate, bolniki rajši jemali T | DA, pri T več mialgij in bolečine v hrbtu | Subjektivno ocenjevanje IIEF 5 |
| Jiang et al., 2018 | Prospektivna, multicentrična, odprta študija faze 4, Kitajska | 635, 22–70 let z EM brez drugih težav | tadalafil per os 1-krat dnevno za 12 mesecev | DA, 40 % bolnikov ponovno doseglo normalno erektilno funkcijo | Razjede dvanajstnika, krvavitve, angina pectoris, bolezni koronarnih arterij | Subjektivno ocenjevanje IIEF 5 |
| Philippou et al., 2018 | Pregled literature | 8 randomiziranih (EU, ZDA, UK), 1.669 bolnikov, > 18 let, po radikalni prostatektomiji, brez drugih težav | sildenafil, vardenafil, tadalafil, alprostadil krema, placebo, vsak dan ali večkrat tedensko, za 8–12 mesecev | NE, ni bilo razlike med tistimi, ki so redno jemali, in tistimi, ki niso jemali ali pa so jih zaužili samo občasno pred spolnim odnosom | DA, glavobol | Nepojasnjeno, kolikokrat dnevno alprostadil, povprečna starost udeležencev, status inervacije po posegu, raba subjektivne metode ocenjevanja udeležencev IIEF-5 |
| Stridh et al., 2020 | Sistematični pregled in metaanaliza | 63 raziskav, 12.564 moških, povprečna starost 55 let, (36–68 let) | PDE5i in placebo za povprečno 14 tednov | NE, nobene razlike pri bolnikih po kirurškem posegu, placebo učinkovitejši pri posttravmatski EM | Neznani | IIEF, heterogenost skupin različnih raziskav, učinkovitost kontrolne skupine, ne vključitev kontrolne skupine brez terapije |
| Yang et al., 2021 | Metaanaliza | 14 randomiziranih, bolniki po prostatektomiji brez živcev | avanafil, placebo, tadalafil, vardenafil, sildenafil | DA: 1) avanafil 200 mg per os dnevno ali občasno 2) sildenafil 100 mg, 3) vardenafil 5 ali 10 mg | Neznani | Ni poročanja o stranskih učinkih, raba različnih subjektivnih vprašalnikov; različna obdobja zdravljenja, heterogenost med študijami, nekatere z nizko kakovostjo in konflikt interesov |
| Kumar et al., 2022 | Randomizirana, dvojno slepa, multicentrična, prospektivna | 220 z EM < 26 z zmerno ali s hudo obliko (Indija) | avanafil in sildenafil | DA, boljši avanafil od 100 mg do 200 mg po 4 tednih in po 12 tednih | Glavobol pri obeh skupinah | Vzorec, subjektivno ocenjevanje IIEF in SEP 1, 2, 3 |

Iste leta je bila objavljena prospektivna, multicentrična kitajska raziskava o učinkovitosti tadalafil. Tokrat je bil vzorec 635 Kitajcev med 22. in 70. letom starosti, ki niso uporabljali nitratov, kemoterapije, androgenov ali estrogenov, so bili brez endokrinih, ledvično-hepatobiliarnih ali srčnih bolezni ali poškodb osrednjega živčnega sistema. V tem primeru so udeleženci uživali tadalafil per os 2,5 mg enkrat dnevno dvanajst mesecev. Rezultati pa so bili naslednji: 40 % bolnikov je ponovno doseglo normalno erektilno funkcijo (IIEF-5 > 26) po enem letu zdravljenja, 1 % pa jih je bilo izključenih zaradi neželenih učinkov, kot so: krvavitve, razjede dvanajstnika, angina pectoris in bolezen na koronarnih arterijah (Jiang et al., 2018).

Kitajska metaanaliza iz leta 2021 (Yang et al., 2021) je analizirala paciente z ED po radikalni prostatektomiji, ne da bi pri njej odstranili živce, in 14 randomiziranih raziskav, ki so uporabljale štiri različne vrste PDE5i-ja: avanafil 200 mg, kontrolna skupina s placebom, tadalafil 20 mg, vardenafil 5–10 mg, sildenafil 25/50/100 mg. Na prvem mestu je bila z najboljšimi rezultati skupina, ki je uživala avanafil 200 mg per os dnevno ali občasno, na drugem mestu skupina, ki je jemala sildenafil 100 mg (ampak z nižjim vzorcem), na tretjem pa skupina, ki je prejemale vardenafil 5 ali 10 mg. Stranskih učinkov ni bilo navedenih; 24 % udeležencev v skupini s placebom je prekinilo sodelovanje (Yang et al., 2021).

Kumar in sodelavci (2022) iz Indije so izvedli randomizirano, dvojno slepo, multicentrično, prospektivno raziskavo in primerjali avanafil s sildenafilom. Vključenih je bilo 220 navidezno zdravih moških z indeksom ED < 26 z zmerno ali s hudo obliko in s prisotnostjo EM vsaj tri mesece. Od teh jih je 111 jemalo avanafil 100–200 mg, 109 pa sildenafil 50–100 mg dvanajst tednov. Opazili so, da je bil avanafil učinkovitejši od sildenafila po štirih tednih in tudi po dvanajstih, kajti avanafil ima hitrejši začetek delovanja (15 minut) v primerjavi s sildenafilom (30–60 min.). 85 % proti 28 % zdravljenih z avanafilom je pridobilo tudi več točk pri orgazmični funkciji, spolni želji in pri zadovoljstvu. Pri obeh skupinah je bil prisoten glavobol kot stranski učinek (Kumar et al., 2022).

Stridh in drugi (2020) so primerjali 63 raziskav (12.564 moških s povprečno starostjo 55 let, med 36. in 68. letom starosti). Izkazalo se je, da je bil placebo učinkovitejši pri tistih pacientih z ED, povezanih s posttravmatsko stresno motnjo, nobene razlike pa ni bilo pri tistih po kirurškem posegu na prostati (Stridh et al., 2020).

Pri sistematičnem pregledu in analizi 16 randomiziranih raziskav so Gong in sodelavci ugotovili, da je tadalafil izboljšal psihološke rezultate pri pacientih z ED, in čeprav je tadalafil po varnosti in učinkovitosti zelo podoben sildenafilu, so bolniki raje jemali tadalafil kot sildenafil; razpolovna doba prvega zdravila je 17,5 ure, drugega pa 4 ure (Gong et al., 2017).

Danska dvojno slepa, nadzorovana in randomizirana študija, opravljena leta 2017 (Fojecki et al., 2017), je vključevala 126 moških. Merila, ki so jih upoštevali, so bila: starost vsaj 40 let, zdravi z IIEF-5 pod 25. Povprečna starost je bila 65 let, indeks telesne mase BMI (angl. *body mass index*) pa 27 kg/m². Udeleženci so prejeli enkrat tedensko terapijo z Li-ESWT v obdobju štirih tednov, sledil je 4-tedenski premor, nato pa se je terapija ponovila v obdobju petih tednov. Uporabili so naslednje vrednosti: 600 U/v, frekvenca 5 Hz in gostota energijskega toka 0,09 mJ/mm². Avtorji navajajo, da je bilo zdravljenje brez stranskih učinkov, vendar tudi neučinkovito (Fojecki, 2017).

Terapije z nizkimi udarnimi valovi – Low-intensity extracorporeal shock wave therapy (Li-ESWT) (Tabela 3).

Tabela 3: Pregled učinkovitosti Li-ESWT.

| Avtor, leto | Študija | Vzorec, populacija | Metoda Li-ESWT | Učinkovi-tost | Stranski učinki | Omejitve študije |
|-----------------------------|---|---|---|---|-----------------|--|
| <i>Zou et al., 2017</i> | Sistematični pregled, metaanaliza | 15 študij, 15–60 bolnikov za vsako raziskavo (Izrael, Danska, Argentina, Avstralija, Mehika, Nizozemska, Italija, Indija, Japonska) | 1.500 impulzov, gostota en = 0,09 mJ/mm ² , 2-krat tedensko za 3 tedne, 3 tedne odmora, 2-krat tedensko za 4 tedne | DA, boljši rezultati, če je trajanje 9 tednov, ne glede na občutljivost na PDE5i | NE | Subjektivno ocenjevanje |
| <i>Fojecki et al., 2017</i> | Dvojno slepa, nadzorovana randomizirana | 126 moških, vsaj 40 let, povprečna starost 65 let, BMI 27 kg/m ² | Enkrat tedensko za 4 tedne, 4 tedni premora, 5 tednov enkrat tedensko; frekvenca = 600 u/v, gostota en toka = 0,09 mJ/mm ² | NE | NE | Ni bilo učinkov, manjše število impulzov v primerjavi z drugimi študijami, frekvenca in globina nezadostna; subjektivna metoda ocenjevanja |

| | | | | | | |
|----------------------------|--|---|---|---|---|--|
| <i>Ortaç et al., 2021</i> | Randomizirana, prospektivna, dvojno slepa | 66 bolnikov z blago vaskulogeno ED (22 je bilo placebo), povprečna starost 39 let (+/- 11), Turčija | Gostota = 0,20 mJ/mm ² , 5 Hz, globina = 15–30 mm, 10 min, 1-krat tedensko 4 tedne | DA, koristni učinki pri mlajših od 35 let, do šest mesecev | Glavobol, utrujenost, slabost, blago povišanje telesne temperature, disurija | Enojno slepa raziskava, pristranskost raziskovalca, majhen vzorec, malo kontrol, v podaljšano študijo vključili samo tiste, ki so se odzvali na zdravljenje, subjektivno ocenjevanje |
| <i>Mortil et al., 2022</i> | Randomizirana, enkratno slepa, lažno nadzorovana | 32 moških s hudo ED tri mesece po prostatektomiji (brez živcev), Češka | 8.000 impulzov – zdravi, 4.000 impulzov po prostatektomiji, gostota = 0,16 mJ/mm ² , frekvenca 8 Hz, po dveh mesecih dovoljeno jemanje tadalafil 5 mg per os dnevno, po šestih mesecih pa lokalni prostaglandini | DA, obe skupini fiziološke erektilne rezultate IIEF | NE | Nedefinirano trajanje, starost, majhen vzorec, subjektivno ocenjevanje |
| <i>Ong et al., 2022</i> | Randomizirana, prospektivna, dvojno slepa | 51 z vaskulogeno EM, povprečna starost 59 let (Azija) | 4.000 impulzov, globina = 10–15 mm, frekvenca 8 Hz za štiri tedne | DA (26 %), ampak učinkovitejša, če je kombinirana s PDE5i | NE | Majhen vzorec, imeli boljše rezultate samo pri tistih, ki niso bili odporni na PDE5i, nepojasnjeno trajanje vsake seje, subjektivno ocenjevanje |

Ong in drugi (2022) pa so opravili randomizirano, prospektivno dvojno slepo študijo v Aziji in tudi oni uporabili zdravljenje z metodo nizke intenzivnosti udarnih valov. Vzorec je bil sestavljen iz 51 pacientov s prisotno VEM (vaskulogeno erektilno motnjo) in s težavami več kot en mesec. Povprečna starost je bila 59 let. Parametri terapije so bili nastavljeni na 4.000 impulzov v globino od 10 do 15 mm in s frekvenco 8 Hz: 2.000 impulzov je bilo apliciranih na zadnji del penisa, druga polovica v perinealno območje. Zdravljenje je trajalo štiri tedne. Samo 26 % pacientov je poročalo o uspešnosti (več kot 5 točk IIEF, izboljšanje ocene za več kot 3 EHS). Mnenje raziskovalcev pa je bilo, da je ta metoda v kombinaciji z oralno terapijo s PDE5i učinkovitejša (Ong et al., 2022).

32 moških s hudo ED ali pa tri mesece ali več po prostatektomiji brez odstranjevanja živcev so raziskovali Motil in sodelavci (2022) v randomizirani, enkratno slepi, lažno nadzorovani študiji (Motil et al., 2022). 8.000 impulzov so dobili zdravi udeleženci brez raka, 4.000 pa tisti po prostatektomiji. Gostota energijskega toka je bila nastavljena na $0,16 \text{ mJ/mm}^2$, 10 mm globine s frekvenco 8 Hz. Dva meseca po predvideni terapiji je bilo dovoljeno jemanje PDE5i per os (tadalafil 5 mg dnevno), po šestih mesecih pa lokalni prostaglandin E1. Vprašalnik IIEF-5 je pokazal izboljšanje rezultatov v primerjavi s kontrolno skupino po dveh mesecih zdravljenja. Po šestih mesecih pa sta obe skupini dosegli fiziološke rezultate IIEF-ja. Raziskovalci so zato sklenili, da je bila ta metoda varna in učinkovita za njihove preiskovance, brez stranskih učinkov (Motil et al., 2022).

Avtorji iz sistematičnega pregleda literature in metaanalize (Zou et al., 2017), ki je vključevala 15 študij, vsaka je imela kontrolno skupino s 15–60 udeleženci iz različnih predelov sveta (Izrael, Danska, Kitajska, Argentina, Avstralija, Mehika, Nizozemska, Italija, Indija, Japonska), opisujejo, da je bilo 9-tedensko zdravljenje z Li-ESWT uspešnejše kot 5-tedensko. Parametri, ki so na koncu pridobili boljše rezultate, pa so bili: energijska gostota $0,09 \text{ mJ/mm}^2$, 1.500 impulzov oz. 120 impulzov na minuto, organizirane terapije dvakrat tedensko v obdobju treh tednov, potem tri tedne odmora, nato spet dvakrat tedensko v obdobju štirih tednov. Izkazalo se je, da je ta metoda kratkotrajno učinkovita ne glede na občutljivost bolnikov z ED na PDE5i. Stranskih učinkov ni bilo zaznanih (Zou et al., 2017).

Ortac in sodelavci iz Turčije (2021) so se ukvarjali z učinkovitostjo električne stimulacije za zdravljenje mladih z EM. To je bila prospektivna, randomizirana, enojno slepa, lažno nadzorovana študija. V njej je sodelovalo 66 oseb z blago vaskulogeno ED in s povprečno starostjo 39 let (+/- 11 let), od teh je 22 oseb prehelo placebo. Pri terapevtski skupini so ES opravljali enkrat tedensko štiri tedne z naslednjimi nastavitvami: gostota $0,20 \text{ mJ/mm}^2$, 5 Hz, globina 15–30 mm, trajanje 10 minut. Po trimesečnem spremljanju so bili povprečni rezultati IIEF-EF višji od kontrolne skupine ($23,10 \pm 3$ proti 21 ± 2), poleg tega so se rezultati ohranjali tudi po šestih mesecih. 50 % pacientov terapevtske skupine je bilo zadovoljnih s to metodo zdravljenja. Izkazala se je kot obetavna metoda, ki neposredno zdravi osnovni patofiziološki vzrok bolezni pri moških, mlajših od 35 let. O resnih neželenih učinkih niso poročali, razen par primerov blagega glavobola, slabosti, utrujenosti, blago povišane temperature in disurije (Ortac et al., 2021).

7.5 Uporaba prehranskih dopolnil

V podatkovni zbirki PubMed so dostopne štiri študije, ki so se ukvarjale samo s prehranskimi dopolnili in z njihovim učinkom na zdravljenje ED. Prvi primer je pregled literature (Lee et al., 2021), pri katerem so primerjali učinkovitost ginsenga in placeba. Vključenih in analiziranih je bilo devet študij; vse so bile randomizirane in imele kontrolno skupino, skupni vzorec pa je bil 587 moških (od 26 do 119 oseb za vsako študijo), starih od 20 do 70 let, z blago ali zmerno stopnjo ED različnega izvora in z različnimi komorbiditetami. Udeleženci so uživali rdeč korejski ginseng KRG (angl. *Korean Red Ginseng*) v obliki tablet ali kapsul od 800 do 3.000 mg v obdobju od štirih do dvanajst tednov po dvakrat ali trikrat tedensko. Avtorji so ugotovili, da ginseng lahko izboljša sposobnost moških pri spolnem odnosu, ampak ima ta metoda še vedno nizko zanesljivost dokazov o interakciji z drugimi zdravili in njeni učinkovitosti. Glavobol, zaspanost in prebavne težave so bili najpogostejši stranski učinki (Lee et al., 2021) (Tabela 4).

Tabela 4: Pregled učinkovitosti prehranskih dopolnil

| Avtor, leto | Študija | Vzorec, populacija | Dopolnilo | Učinkovitost | Stranski učinki | Omejitve |
|-----------------------------|---|--|---|---|--|---|
| <i>Lee et al., 2021</i> | Pregled literature | 9 študij, randomizirane s kontrolo (26–119 oseb za vsako), različne oblike EM, starost 20–70 let | Kapsule ali tablete ginsenga, 800–3.000 mg, 4–12 tednov po od 2- do 3-krat tedensko | DA, ampak nizka | Glavobol, zaspanost, prebavne težave | Subjektivno ocenjevanje IIEF |
| <i>Menafra et al., 2022</i> | Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana | 98 udeležencev (51 zdravih, 47 kontrola) z blago, zmerno vaskulogeno EM, 20–73 let, Italija | L-arginin 6 g vialo per os, 1-krat dnevno za 3 mesece | DA, pri blagi, zmerni obliki, NE, pri hudi | Piroza želodca, srbenje modnika, urtikarna reakcija | Majhen vzorec, od teh tudi osebe s hudo VED, IIEF |
| <i>Tian et al., 2023</i> | Sistematični pregled in metaanaliza | Vse vrste EM, tri študije, 184 bolnikov; Italija, Bolgarija, Japonska | L-arginin in piknogenol | DA, za blago ali zmerno obliko EM | NE | Povprečna starost IIEF |
| <i>Petree et al., 2023</i> | Sistematični pregled in metaanaliza | 14 randomiziranih študij | Panax ginseng, L-arginin, tribulus terrestris | DA | Neznani | / |

Ginseng spodbuja endotelno sproščanje dušikovega oksida (NO), kar izboljšuje penilno hemodinamsko oslabiljene endotelne aktivnosti L-arginin-NO, ki ima neposreden učinek na ED (sprostitvev gladkih mišic corpus cavernosus) (Wang et al., 2010).

L-ARG je esencialna aminokislina, ki jo vnesemo z beljakovinami in se proizvaja tudi v telesu iz aminokislina L-citrulline (L-cit), zato predstavlja biološki substrat za sintezo NO. NO se sintetizira iz L-ARG in kisika z encimi, prisotnimi v vaskularnem endoteliju penisa, sprosti se L-cit, ta pa se lahko ponovno pretvori v L-ARG in nato sodeluje pri tvorbi NO. Uživanje L-ARG pri bolnikih z vaskularno erektilno disfunkcijo (VED) pomeni zvišanje ravni NO, posledično pa tudi izboljšano erektilno funkcijo (Menafrā et al., 2022).

Menafrā in sodelavci so testirali uživanje prehranskega dodatka oziroma 6 g L-arginina (viale) dnevno v obdobju treh mesecev. To je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija; obravnavala je italijanske moške, stare od 20 do 73 let, z blago ali zmerno VEM. Število udeležencev je bilo 98, od teh je bilo 47 vključenih v kontrolno skupino. Študija je dokazala, da je dodatek L-arginina značilno povečal rezultate IIEF-6 v celotni kohorti ($p < 0,0001$) – 24 proti 20 za placebo – ter v skupini z blago in zmerno VED; tudi PSV je bil povečan, vendar ne pri hudi VED. Ob koncu opazovanja je 74 % ($n = 37$) bolnikov izboljšalo stopnjo ED, 24 % z blago VED pa je celo ozdravilo. Izkazala se je kot varna in učinkovita alternativa za bolnike, odporne proti PDEi5, kot neučinkovita metoda pa za bolnike s hudo obliko/stopnjo VEM. 5,88 % bolnikov v skupini L-ARG je poročalo o pirozi želodca, urtikarični reakciji in srbenju modnika, vendar se ti stranski učinki niso izkazali kot klinično pomembni znaki ter niso povzročili prekinitve sodelovanja pri študiji (Menafrā et al., 2022).

Sistematični pregled z metaanalizo (Tian et al., 2023) pa je vključeval vse vrste ED in izpostavil tri študije (Italija, Bolgarija in Japonska); skupno je zajel 184 bolnikov s starostjo med 36. in 60. letom. Tokrat so primerjali placebo s kombinacijo L-arginina in pknogenola v različnih odmerkih: 20 mg pknogenola plus 700 mg L-ARG (dve tableti zjutraj in dve zvečer); pknogenol plus 60 mg in 690 mg L-ARG dnevno ali 80 mg in L-ARG 3 g dnevno. Ugotovili so, da se je po enem mesecu zdravljenja izkazala kot učinkovita metoda pri bolnikih z blago ali zmerno obliko ED, po od treh do šestih mesecih pa so opazili, da ni bilo razlike oziroma da se raven testosterona ni zvišala v primerjavi s kontrolno skupino s placebom. Stranskih učinkov ni bilo navedenih (Tian et al., 2023).

Petre in drugi (2023) so na podoben način analizirali 14 randomiziranih študij, od teh je pet raziskovalo uporabo pravega (panaks) ginsenga (n = 369) v količini od 800 mg do 3.000 mg dnevno v obdobju od dveh do treh mesecev, 2-krat *Eurycoma longifolia* od 200 do 300 mg dnevno v obdobjih od treh do šestih mesecev, štiri študije L-ARG (n = 246) od 1.500 mg do 6.000 mg dnevno za od dva tedna do tri mesece, tri študije s *Tribulus terrestris* (n = 272) po 750 mg do 1.500 mg za od enega do treh mesecev, *Withania somnifera* (n = 136) s po 2 g dnevno za dva meseca. Ugotovili so, da so pravi ginseng, L-arginin in *Tribulus terrestris* med najbolj uporabljenimi učinkovinami, ki lahko izboljšajo moško spolno funkcijo (Petre et al., 2023).

Pet člankov se je ukvarjalo in raziskovalo učinkovitost kombinirane terapije, in sicer ena randomizirana študija (El Wakeel et al., 2020), ki je vključevala 59 udeležencev z ED mešanih etiologij in starejših od 50 let (povprečna starost je bila 56 +/- 5 let), je primerjala skupino, ki je jemala sildenafil (50 mg vsak drugi dan) v kombinaciji s prehranskim dodatkom L-arginin (3 mg vsak dan) v obsobju osem tednov ter od 30 do 60 minut pred načrtovano spolno aktivnostjo, s skupino, ki je jemala samo sildenafil (50 mg vsak drugi dan za osem tednov). Rezultati so pokazali, da je bila metoda učinkovita (IIEF-5 od 15,3 +/- 2 na začetku in 19,2 +/- 2,3 po zdravljenju; $p < 0,0001$). Boljše rezultate je imela kombinirana skupina (19,8 +/- 2,2 proti 18,5 +/- 2,3). Neželeni učinki so bili primerljivi med eno in drugo skupino, in sicer glavobol, spremembe vida in zamašen nos, edino v kombinirani skupini so poročali tudi o vnetju želodca (El Wakeel et al., 2020).

Tabela 5: Pregled učinkovitosti kombinacije različnih metod.

| Avtor | Študija | Vzorec, populacija | Kombinacija | Učinkovitost | Stranski učinki | Omejitve/Drugo |
|-------------------------------|--|---|--|---|---|---|
| <i>El Wakeel et al., 2020</i> | Randomizirana, kontrolna z dvema vzporednima skupinama | 59 moških z različnimi EM, starejši od 50 let (povprečna starost 56+/- 5) | Sildenafil 50 mg + L-arginin 3 mg za 8 tednov 1-krat dnevno | DA | Glavobol, spremembe vida, zamašen nos, gastritis | Majhen vzorec, kratek čas spremljanja, skupine niso bile slepe |
| <i>Wang et al., 2020</i> | Sistematični pregled in metaanaliza | 11 študij, 451 + 452 kontrole, Kitajska | Kitajska zelišča v kapsulah + tadalafil 5 mg dnevno | DA, boljši sinergijski učinek | NE | Subjektivno ocenjevanje IIEF ter SEP 2 in 3 |
| <i>Rislanu et al., 2020</i> | Randomizirana, enojno slepa | 30, različne oblike EM, povprečna starost 39 let, Etiopija | A) Li-ESWT 2-krat tedensko 30 minut za 6 tednov, B) aerobna vadba 30 min. od 3- do 4-krat tedensko za 6 tednov | DA, za električno stimulacijo | NE | Majhen vzorec, raznolikost EM, subjektivno ocenjevanje |
| <i>Mykoniati et al., 2021</i> | Sistematični pregled in metaanaliza | 44 študij, 3.853 oseb, povprečna starost 55 let, po prostatektomiji | PDE5i + L-arginin ali propionil, L-karnitin | DA, boljša od monoterapije z PDE5i | NE | / |
| <i>Gallo et al., 2022</i> | Randomizirana, enojno slepa, prospektivna | 83 (41A, 42B), povprečna starost 50 let, Italija | A) Li-ESWT + tadalafil 5 mg dnevno za 3 mesece + L-arginin 2,5 g dnevno za 6 mesecev B) Li-ESWT + prepoved PDE5i | DA, za blago EM, mlajši od 50 let | Zbadanje | Sladkorna bolezen in srčno-žilna tveganja, subjektivno ocenjevanje, majhen vzorec |

Mykoniati in drugi (2021) so sistematično opravili pregled literature in analizirali 44 študij (n = 3.853 moških s povprečno starostjo 55 let) in ugotovili, da je kombinirano zdravljenje, v tem primeru raba PDE5i in antioksidantov, učinkovitejše ter da znatno izboljšuje kondicijo ED in zmanjšuje stranske učinke PDE5i pri bolnikih po prostatektomiji v primerjavi z monoterapijo s PDE5i (Mykoniati et al., 2021). Tudi Wang in sodelavci so pri metaanalizi 11 raziskav ugotovili, da je kombinirano zdravljenje učinkovita metoda za ED in da se pri njej ne pojavi več stranskih učinkov; v tem pregledu so uporabili kombinacijo inkapsuliranih kitajskih zelišč in 5 mg tadalafila enkrat dnevno (Wang et al., 2020).

V Etiopiji so leta 2020 raziskovali učinek električne stimulacije v primerjavi z aerobno vadbo. Testirali so 30 ljudi z različnimi oblikami ED in s povprečno starostjo 39 let. Polovica jih je opravila aerobno vadbo po navodilih raziskovalcev, druga polovica pa je bila izpostavljena električni stimulaciji. Šlo je za randomizirano, enojno slepo študijo, vsi udeleženci pa so imeli za 22 % nevrogeno ED, 24 % vaskularno ED in 18 % psihogeno. Terapije z električno stimulacijo (frekvenca 5 Hz, 150 mcs širjenje impulza) so trajale 30 minut dvakrat tedensko, vsega skupaj šest tednov. Aerobno vadbo in trening pa so opravljali od tri- do štirikrat tedensko od 20 do 30 minut prav tako šest tednov. Avtorji so ugotovili, da je električna stimulacija učinkovitejša metoda zdravljenja ED v primerjavi z vodeno aerobno vadbo (Rislanu et al., 2020).

Prospektivna, randomizirana, enojno slepa študija (Gallo et al., 2022) pa je naredila raziskavo med 83 moškimi, razdeljenimi v dve skupini: skupina A (n = 41, povprečna starost 50 +/- 14 let) je dobila poleg zunajtelesne nizkointenzivne terapije z udarnimi valovi Li-ESWT (3.000 uv, en. gostota 0,25 mJ/mm², frekvenca 4 Hz) tudi adjuvantno terapijo (tadalafil 5 mg dnevno za tri mesece in L-arginin 2,5 g dnevno za šest mesecev), medtem ko je skupina B (n = 42, povprečna starost 49 +/- 14 let) dobila samo Li-ESWT brez adjuvantov in prepoved uživanja zaviralcev fosfodiesteraze PDEis. Spremljanje bolnikov je trajalo eno leto. Ugotovili so, da je adjuvantna dnevna terapija povečala učinkovitost in trajanje terapije z udarnimi valovi pri tistih bolnikih z blago ED, ki so bili mlajši od 50 let. Zapisan je bil samo en primer stranskega učinka, in sicer zbadanje v perinealnem predelu med Li-ESWT (Gallo et al., 2022).

7.6 Uporaba aspirina

Metaanaliza, opravljena v Iranu (Irfan et al., 2020), je poročala o učinkovitosti aspirina v primerjavi s placebom pri bolnikih z VEM. Vključevala je dve študiji, v katerih je bilo 214 udeležencev, od teh 120 zdravljenih, 64 pa je bilo moških v kontrolni skupini s placebom. Udeleženci so imeli začetne vrednosti IIEF < 26 in PSV < 35. Stari so bili od 20 do 45 let. Prejemali so 100 mg aspirina dnevno ali 80 mg trikrat dnevno šest tednov. Kljub uspešnosti zdravljenja so udeleženci poročali o blagih stranskih učinkih: dispepsija, povečanje teka, zaspanost, omotica, zaprtje, kožni izpuščaji in retenca urina (Irfan et al., 2020).

Tabela 6: Pregled učinkovitosti aspirina.

| Avtor, leto | Študija | Vzorec, populacija | Kombinacija | Učinkovitost | Stranski učinki | Omejitve/Drugo |
|---------------------------|-------------|--|-----------------------------------|--------------|---|----------------|
| <i>Irfan et al., 2020</i> | Metaanaliza | 2 študiji, 214 bolnikov z VEM, starost 20–45 let | Aspirin in placebo za šest tednov | DA | Dispepsija, povečan tek, zaspanost, omotica, zaprtje, kožni izpuščaji, urinska retenca | / |

Tabela 7: Pregled učinkovitosti ICI nevrotoksina.

| Avtor, leto | Študija | Vzorec, populacija | Kombinacija | Učinkovitost | Stranski učinki | Omejitve/Drugo |
|---------------------------------|---|--|---|--------------|---|-----------------------------------|
| <i>Abdelrahman et al., 2022</i> | Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana, prospektivna | Egipt, 70 bolnikov (35 kontrolna), odpornih na PDE5i, > 21 let, povprečna starost 55 let | Intravenozna injekcija botulinskega nevrotoksina v 2 ml NaCl 0,9 % 1-krat | DA | Čezmerna aktivnost detruzorja za dva tedna | Majhen vzorec, EHS, PSV, SEP 2, 3 |

Članek opisuje randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano, prospektivno egipčansko raziskavo o zanesljivosti ICI BoNT-A (intrakavernozne injekcije botulinskega nevrotoksina) pri bolnikih, ki so bili neodzivni na PDEi5, oz. z opredeljeno erekcijo, ki ni zadostovala za vaginalno penetracijo, ali so izgubili erekcijo pred zaključkom spolnega odnosa ter so poskusili najvišji dnevni odmerek sildenafilu ali tadalafilu. Povprečna starost je bila 55 let. Vzorec je bil sestavljen iz 70 bolnikov; 50 % (n = 35) si je apliciralo intrakavernozno BoNT tipa A v 2 ml NaCl 0,9 %, v kontrolni skupini pa samo 2 ml NaCl 0,9 %. 53 % bolnikov (n = 18), ki so bili zdravljeni, je poročalo, da so imeli dovolj močno erekcijo za vaginalno penetracijo po šestih tednih. Edini stranski učinek, ki so ga avtorji zaznali, je bila čezmerna aktivnost detruzorja, ki je prenehala po dveh tednih (Abdelrahman et al., 2022).

7.7 Nizkokalorična dieta in zmerno intenzivna telesna aktivnost

Ismail et al. (2024) so v študiji obravnavali 60 (n = 30 zdravljenih, n = 30 kontrolna skupina) debelih moških z metabolnimi težavami in luskavico ter s povprečno starostjo 32–49 let, BMI 30–34,9 kg/m², IIEF od 2 do 8, tako da so jim spremenili prehranske navade in uvedli nizkokalorično triobročno dieto (20–30 % maščob, 10–15 % beljakovin, 55–65 % ogljikovih

hidratov – OH) ter zmerno telesno aktivnost, ki je vključevala hitro hojo po tekalnem traku 30/40 minut dnevno v obdobju 12 tednov. Upoštevanje spremenjene diete je bilo vsak teden spremljano z osebnim intervjujem. Rezultati so prikazali pomembne izboljšave vseh vidikov v primerjavi s kontrolno skupino (Ismail et al., 2024).

Tabela 8: Pregled učinkovitosti diete in aktivnosti.

| Avtor, leto | Študija | Vzorec, populacija | Kombinacija | Učinkovi-tost | Stranski učinki | Omejitve/ Drugo |
|----------------------------|-----------------------------------|--|---|-----------------------|-----------------|---|
| <i>Ismail et al., 2024</i> | Randomizirana s kontrolno skupino | 60, od teh 30 kontrolna, debeli moški, metabolne težave, luskavica, 32–49 let, BMI 30–35 kg/m ² , Egipt | Nizkokalorična dieta, trije obroki in zmerno-intenzivna hoja 30/40 minut dnevno 12 tednov | DA, izboljšave | NE | Različne nizkokalorične diete, subjektivno ocenjevanje, majhen vzorec |

7.8 Uporaba vaj za mišice medeničnega dna

Brazilska randomizirana, prospektivna, enocentrična raziskava (de Lira et al., 2019) je obravnavala učinke vadbe mišic medeničnega dna (VMMD) kot zgodnje okrevanje moške urinske inkontinence in ED (IIEF = 16,3) po radikalni prostatektomiji (RP). Pacienti (n = 31) so bili stari med 45 in 75 let, povprečje je bilo 65 let. Glavna skupina (n = 16) je pred posegom opravila dve srečanja s fizioterapevtom in izvajala VMMD, vključno z vajami in elektromiografskim biofeedbackom; pacienti so prejeli tudi ustna in pisna navodila za nadaljevanje VMMD do RP ter po posegu. Rezultati vprašalnika (IIEF-5) niso dokazali učinkovitosti programa, saj ni bilo velikih razlik med terapevtsko in kontrolno skupino ($p > 0,05$) (de Lira et al., 2019).

Tabela 9: Pregled učinkovitosti vaj za mišice medeničnega dna.

| Avtor, leto | Študija | Vzorec, populacija | Kombinacija | Učinkovitost | Stranski učinki | Omejitve/Drugo |
|-----------------------------|---|---|---|--------------|-----------------|--|
| <i>de Lira et al., 2019</i> | Randomizirana, prospektivna, enocentrična s kontrolno skupino | 31 bolnikov po radikalni prostatektomiji z urinsko inkontinenco in EM, 45–75 let, povprečna starost 65 let, Brazilija | Vaje mišic medeničnega dna, pred kirurškim posegom in po njem, 2-krat tedensko vaje s fizioterapevtom in biofeedback, ustna in pisna navodila | NE | NE | Velikost vzorca, ni bilo več ponovitev in organiziranega »follow upa« na strani fizioterapevta, ni bilo jasnega protokola vaj MMD, elektromiografija |

7.9 Uporaba hormonskega nadomestnega zdravljenja

Raziskave navajajo, da je raba hormonske nadomestne terapije v kombinaciji z zdravili PDE5i učinkovitejša od same hormonske terapije pri starejših moških z blago, zmerno ali s hudo obliko ED (Wang et al., 2023).

Tabela 10: Hormonsko nadomestno zdravljenje.

| Avtor, leto | Študija | Vzorec, populacija | Kombinacija | Učinkovitost | Stranski učinki | Omejitve/Drugo |
|--------------------------|---------|----------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|-------------------|----------------|
| <i>Wang et al., 2023</i> | Pregled | EM od blage do hude oblike | Hormonsko nadomestno zdravljenje | DA, tudi v kombinaciji s PDE5i | Niso znani | |

7.10 Uporaba matičnih celic

V do zdaj objavljenih predkliničnih in kliničnih študijah so raziskovali učinke injiciranja matičnih celic iz kostnega mozga, maščobnega tkiva in matičnih celic (MC), pridobljenih iz placente. Večina dostopnih raziskav v bazi PubMed se nanaša na predklinične študije na živalih; kot primer služi pregled literature (Castiglione et al., 2017), ki obravnava, kako so različne matične celice injicirali podganam ter dosegli dobre in trajne rezultate. Levy et al. (2016) so izvedli eno prvih raziskav na ljudeh, ki je poročala o izvedljivosti terapije z MC pri zdravljenju bolnikov z ED. Študija je bila izvedena na omejenem številu bolnikov (n = 8), da bi ugotovili izvedljivost in učinke uporabe matičnih celic, pridobljenih iz plodovih ovojev. Od teh udeležencev je bilo samo pet analiziranih. Dva bolnika, pri katerih prejšnje peroralne terapije niso bile uspešne, sta lahko sama vzdrževala erekcijo. Med trimesečnim

spremljanjem je en dodaten bolnik lahko sam dosegel erekcijo (Levy et al., 2016). Protogerou in drugi (2021) pa so pri pregledu opazili učinkovanje injekcij z matičnimi celicami po enem mesecu, ki je trajalo od tri do osemnajst mesecev. Stranski učinki so bili povezani z nepravilnim načinom injiciranja (Protogerou et al., 2021).

Tabela 11: Pregled učinkovitosti matičnih celic.

| Avtor, leto | Študija | Populacija | Metoda | Učinkovitost | Stranski učinki | Omejitve |
|---------------------------------|---------------|--|--|---|---|---|
| <i>Levy et al., 2016</i> | Randomizirana | Starost 40–70 let, osem bolnikov z EM brez hudih motenj ali deformacije penisa | Injekcija placentalnih matičnih celic 1-krat, spremljanje do 6 mesecev + omejitev alkohola, neuživanje drog in PDE5i | DA, 3 samoinjekcije, 4, tudi PDE5i | Draženje na mestu injiciranja za 48 ur | Majhen vzorec, manjši vzorec pri spremljanju (n = 5) |
| <i>Castiglione et al., 2017</i> | Pregled | Moški po prostatektomiji + varčevanje živcev | Embrionalne matične celice kostnega mozga, maščobne MC, intrakavernozna injekcija pri podganah | DA | Niso znani | Predklinične študije na živalih |
| <i>Protogerou et al., 2021</i> | Pregled | Moški z EM različnih oblik in drugimi težavami | Embrionalne matične celice kostnega mozga, iz popkovine, maščobne MC, intrakavernozna injekcija | DA, po enem mesecu | Niso znani, vezani samo na injiciranje | Klinične nerandomizirane študije, trajanje od 3 do 18 mesecev, pomanjkanje stranskih učinkov, vzorci bolnikov |

7.11 Uporaba invazivnih metod zdravljenja ED in druge neinvazivne metode

Pri pregledu literature (Castiglione et al., 2017) so ugotovili, da je pri moških po prostatektomiji vsaditev penilne proteze učinkovita in trajna metoda, le če pri posegu ne odstranijo živcev, kajti ni dovolj raziskav, ki bi podpirale presaditev živcev. Stranskih učinkov avtorji niso omenjali (Castiglione et al., 2017). Pri drugem pregledu raziskav pa so avtorji ugotovili, da je penilna tridelna napihljiva proteza 86-odstotno uspešna pri tistih moških z ED, ki so neobčutljivi na zaviralce fosfodiesteraze ali ki jim je ta tip zdravil kontraindiciran. Zapleti, ki se lahko pojavijo po tem posegu, so: okužba, erozija, samodejno napihovanje, migracija črpalke in dislokacija rezervoarja. Metoda naj bi učinkovala od pet do deset let (Kim et al., 2021). Tretji pregled literature pa je ocenjeval uspešnost arterijske

revaskularizacije penisa ali t. i. mikrokirurške anastomoze in odstranjevanja ali ligacije penilnih ven. Opazovali so moške, mlajše od 55 let, z ED, brez dejavnikov tveganja, kot so: lahko kajenje, hipertenzija, hiperholesterolemija, sladkorna bolezen, brez hormonskih, psihiatričnih ali nevroloških motenj. Izkazalo se je, da je uspešnost revaskularizacije od 36 % do maksimalno 91 %. Najpogostejši zapleti oz. neželeni učinki, ki so se pojavili pri 25 % bolnikov, so bili: hematoma in rane (2,8 %), edem penisa (25 %), hiperemija glavice (4 –20 %), sepsa (3,5 %), izguba dolžine penisa (28 %), dimeljska kila (2,8 %), zmanjšana občutljivost kože (24,7 %). Od 23 % do 80 % pa je bila stopnja uspešnosti zdravljenja ED po odstranjevanju penilnih ven po enem letu, nato pa se je klinično stanje poslabšalo. Poročali so o neželenih učinkih, kot so: kontraktura penisa (15 %), nekroza kože (15 %), deviacija penisa (15 %), hematoma (15 %), motnja občutljivosti (15 %), bolečina (17 %), subjektivno skrajšanje penisa (43 %), edem (33 %) in brazgotine (2 %) (Hsieh et al., 2020).

Tabela 12: Pregled učinkovitosti invazivnih metod.

| Avtor, leto | Študi-ja | Populacija | Metoda | Učinkovitost | Stranski učinki/ Zapleti | Omejitve |
|--------------------------|----------|---|--|--|--|---|
| Castiglione et al., 2017 | Pregled | Moški po prostatektomiji | Vsaditev penilne proteze, presadek živcev | DA, trajna, če se varčuje z živci pri prostatektomiji in penilni protezi, za presadek živcev ni dovolj raziskav | Niso znani | / |
| Kim et al., 2021 | Pregled | ED pri moških, pri katerih PDE5i ne učinkujejo ali so jim kontraindicirana zdravila, bolniki, ki imajo poškodovane živce | Penilna proteza tridelna, napihljiva | DA, 86,4 % | Okužba, erozija, samodejno napihovanje, migracija črpalke in dislokacije rezervoarja | Trajanje od 5 do 10 let |
| Hsieh et al., 2020 | Pregled | Moški z ED, starost < 55 let, odsotnost vaskularnih dejavnikov tveganja (kajenje, hipertenzija, hiperkolesterolemija, DM), brez hormonskih, psihiatričnih, nevroloških motenj | 1) Revaskularizacija arterij penisa ali mikrokirurška anastomoza; 2) odstranjevanje ali ligacija ven | 1) DA, od 36 do 80 % do 91 % 2) DA, od 23 do 80 % v prvem letu, nato poslabšanje | 1) 25 % bolnikov: hematoma rane (2,8 %), edem penisa (25 %), hiperemija glavnice (4–20 %), sepsa (3,5 %), tromboza šanta, kontraktura brazgotine, izguba dolžine penisa (28 %), dimeljska kila (2,8 %), zmanjšana občutljivost kože (24,7 %), okužba urinskega trakta (2,6 %) 2) kontraktura penisa (15 %), nekroza kože, deviacija penisa (15 %), hematoma (15 %), motnja občutljivosti (15 %), bolečina (17 %), subjektivno skrajšanje penisa (43 %), edem (33 %), brazgotine (2 %) | Uspešnost le pri bolnikih, ki izpolnjujejo merila, nezadovoljstvo, premalo študij |

Kim in drugi (2021) so ocenjevali tudi kombinacijo vazoaktivnih zdravil (alprostadil, papaverin in fentolamin) pri ICI nevrotoksina s 94-odstotno uspešnostjo, ki pa se je izkazala kot kratkotrajna. Zaradi tega, poleg visokih stroškov in težav pri injiciranju, je od 45 do 80 % udeležencev opustilo zdravljenje (Kim et al., 2021).

Tabela 13: Pregled uporabe intrakavernozne injekcije.

| Avtor, leto | Študija | Populacija | Metoda | Učinkovitost | Stranski učinki/zapleti | Omejitve |
|------------------|---------|---|--|---------------------------------------|--|--|
| Kim et al., 2021 | Pregled | ED pri moških, ki jim ne delujejo PDE5i ali imajo kontraindikacijo zdravil, bolniki, ki imajo poškodovane živce | ICI vazoaktivna zdravila alopstadil, papaverin in fentolanin | DA, 94 %, ampak ne dolgotrajna | Posledice nepravilne tehnike injekcij | 45–80 % bolnikov opustilo zdravljenje, visoki stroški, težave pri injekciji, želja po trajni rešitvi |

7.12 Uporaba vakuumskega erektilnega aparata

Kim in sodelavci so iz pregleda raziskav ocenili, da je neinvazivna metoda vakuumske naprave za erekcijo sicer učinkovita (uspešna v 75 %–90 %), vendar se lahko pojavijo številni zapleti, povezani z njeno nepravilno uporabo. Med temi so bili prisotni: podplutbe, vrtenje na dnu penisa, zmanjšan orgazem, bolečina, petehije in razni hematomi. Zaznali pa so tudi visoko stopnjo prekinitve na strani uporabnikov (30 %), starih več kot 50 let, z ED in odpornostjo na zaviralce fosfodiesteraze (Kim et al., 2021).

Tabela 14: Pregled vakuumskega erektilnega aparata.

| Avtor, leto | Študija | Populacija | Metoda | Učinkovitost | Stranski učinki/Zapleti | Omejitve |
|------------------|---------|---|----------------------------|----------------------------|---|--|
| Kim et al., 2021 | Pregled | ED pri moških, ki jim ne delujejo PDE5i, > 50 let | Vakuumski erektilni aparat | DA, od 75 % do 90 % | Podplutbe, vrtenje na dnu penisa, zmanjšan orgazem, bolečina, petehije, hematomi | Visoka stopnja prekinitve zdravljenja (30 %) |

Normalna erekcija spolnega uda je nevrovaskularni pojav, ki ga nadzorujejo psihološki dejavniki; usklajuje ga endokrini, žilni in živčni sistem. Prvi korak pri obvladovanju ED je pogosto sprememba življenjskega sloga, predvsem izguba teže pri debelosti, zmanjšanje vnosa alkohola in izogibanje kajenju. Omenjene metode so učinkovite poleg psihoterapije, kadar ED povzročajo čustveni ali psihološki dejavniki (Wang et al., 2023).

V znanstveni literaturi je uporaba magnetnega polja pri zdravljenju ED (Pekla et al., 2002; Shafik et al., 2000) ocenjujeta kot obetavna in učinkovita metoda brez stranskih učinkov, čeprav trenutno ni na voljo novejših raziskav, ki bi jo vključile v zdravljenje ED, poleg tega pa je bil vzorec pri obeh zelo majhen ($n = 10$ in $n = 32$) ter posledično ne-reprezentativen. Če se zanašamo na pregled (Flatscher et al., 2023), lahko sklepamo, da je aplikacija te metode mogoča tudi pri bolnikih z ED in ne samo pri ortopedskih bolnikih. Za končno oceno njene dolgoročne učinkovitosti ter za preverjanje varnosti in poznejših stranskih učinkov so potrebne nadaljnje prospektivne, dobro zasnovane kontrolirane klinične študije.

Zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 so trenutno najpogosteje uporabljeni pri zdravljenju in najbolj raziskovani (Yao et al., 2022). Nekatere raziskave, kot na primer Gong et al. (2017), poročajo, da so bolniki raje uživali tadalafil kot sildenafil zaradi daljše razpolovne dobe (17,5 ure proti 4 uram). Na žalost so poleg dokazane kratkoročne učinkovitosti (čas spremljanja je bil največ 12 mesecev) ravni neuspešnega zdravljenja s PDE5is nesprejemljivo visoke (Protogerou et al., 2021; Stridh et al., 2020). Philippou et al. (2017) navajajo, da ni bilo razlike v uspešnosti med tistimi, ki so redno jemali zdravilo vsak dan, in tistimi, ki niso ali so samo občasno uživali zdravilo pred spolnim odnosom, ne glede na učinkovino. Med bolniki, ki so uporabljali PDE5is, je približno 20 % takih, ki so imeli ED brez drugih spremljajočih bolezni, in 40 % takih s sladkorno boleznijo ali takih, ki so opravili prostatektomijo, preostali pa so bili neodzivni na terapijo (Protogerou et al., 2021; Stridh et al., 2020). Pri eni študiji (Stridh et al., 2020) je bil pri obliki posttravmatske ED učinkovitejši celo placebo. Samo ena študija (Jiang et al., 2018) je poročala, da je 40 % bolnikov ponovno doseglo normalno erektilno funkcijo, ampak udeleženci niso imeli drugih zdravstvenih težav. Poročali so tudi o stranskih učinkih (Gong et al., 2017; Philippou et al., 2018; Kumar et al., 2022), med katerimi je bil glavobol najpogostejši, Jiang et al. (2018) pa so ugotovili tudi razjede dvanajstnika, krvavitve, angino pectoris in bolezen koronarnih arterij pri tistih bolnikih z ED, ki so jemali tadalafil enkrat dnevno. Uživanje PDEi poveča tudi tveganje za hudo hipotenzijo (Wang et al., 2020). Med PDEi je bil avanafil (Yang et al., 2021; Kumar

et al., 2022) v primerjavi z drugimi zdravili najučinkovitejši. Iz tega lahko sklepamo, da je izključna raba zdravil PDE5i kratkotrajno učinkovita neinvazivna metoda in lažje dostopna splošni populaciji, ampak neuporabna pri vseh oblikah ED, poleg tega pa je treba upoštevati pojav raznih neželenih učinkov.

Štiri izmed analiziranih študij, med temi Mykoniati et al. (2021) in Gallo et al. (2022), so potrdile, da je kombinirana terapija v vseh primerih učinkovitejša metoda kot različne monoterapije, na primer samo raba prehranskih dopolnil (Lee et al., 2021) ali nizko-intenzivne zunajtelesne električne terapije (Ong et al., 2022). Pri uživanju zdravil PDEi je bila dokazana sinergična uspešnost zdravljenja brez stranskih učinkov v kombinaciji z L-argininom (El Wakeel et al., 2020; Mykoniati et al., 2021).

Trenutno je več predkliničnih kot kliničnih študij (Castiglione et al., 2017; Levy et al., 2016) poročalo o predhodnih podatkih o varnosti in potencialni učinkovitosti zdravljenja z matičnimi celicami pri ED. Kljub temu je treba v prihodnosti izvesti randomizirane klinične raziskave, ki bodo preučevale aplikacijo matičnih celic pri ustreznem številu ljudi v daljšem časovnem obdobju z uporabo različnih odmerkov in številom injekcij, da bi se pridobilo zadostno znanje o idealni terapevtski strategiji in razjasnilo tudi morebitne škodljive učinke. Večina zaznanih stranskih učinkov je bila do zdaj povezana z napačno tehniko injiciranja (Levy et al., 2016; Protogerou et al., 2021).

ICI in vakuumska erektilna naprava sta bili najmanj priljubljeni in uporabljeni metodi med bolniki z ED, kajti več kot 30 % udeležencev je prekinilo zdravljenje; sicer je bila stopnja opustitve za ICI 45–80 % in 30 % za vakuumsko napravo. Razlogi pa so bili naslednji: visoki stroški, težave pri injiciji, bolečina, hematomi, podplutbe in zmanjšan orgazem (Kim et al., 2021).

Štiri analizirane študije (Motil et al., Ong et al., 2022; Orlac et al., 2021; Zou et al., 2017) so o nizko-intenzivni zunajtelesni terapiji z udarnimi valovi poročale kot koristni in neinvazivni metodi zdravljenja ED. Samo pri Fojecki et al. (2017) je bilo zdravljenje neučinkovito zaradi manjšega števila impulzov z nezadostno frekvenco in globino v primerjavi z drugimi raziskavami. Ena študija (Orlac et al., 2021) je pri tem zaznala blage neželene učinke kot so: glavobol, utrujenost, slabost, disurija in povišanje telesne temperature.

Pri pregledu treh analiziranih raziskav (Castiglione et al., 2017; Kim et al., 2021; Hsieh et al., 2020), ki so se ukvarjale s kirurškimi posegi (revaskularizacija arterij ali odstranjanje ven in vsaditev penilne proteze) pri tistih pacientih, odpornih na zdravila PDE5i, ali tistih, ki jim je bilo uživanje teh zdravil močno odsvetovano, lahko sklepamo, da je bila po prostatektomiji vsaditev penilne proteze trajno (5–10 let) učinkovita do 86,4 % le, če je bilo stanje živcev nespremenjeno oz. niso bili odstranjeni med posegom (Castiglione et al., 2017), revaskularizacija arterij pa je dosegla višji odstotek učinkovitosti (36–91 % proti 20–80 %) in trajnosti v primerjavi z ligaturo ali odstranjenjem penilnih ven, pri čemer so opazili poslabšanje stanja po enem letu po posegu (Hsieh et al., 2020). Kljub temu se moramo zavedati, da niso vsi bolniki z ED primerni za poseg, kajti ustrezati morajo tudi merilom, ki jih določajo zdravniki, da bi bilo kirurško zdravljenje učinkovitejše.

Pomembno pa je tudi, da se zavedamo omejitev 34 analiziranih raziskav. Največ zadržkov se je pri vseh raziskavah nanašalo poleg heterogenih skupin udeležencev in na velikost vzorcev ali na subjektivni način ocenjevanja. Večina terapij je bila učinkovita le samo pri blagih oblikah s povprečno starostjo manj kot 50 let, ki so bili heteroseksualci. Zato so zelo potrebne raziskave predvsem novih inovativnih terapij z novimi obsežnimi, randomiziranimi, dvojno slepimi, s placebom nadzorovanimi študijami z večjim številom bolnikov z ED, ki temeljijo na dokazih.

ED je pogosta bolezen moškega reproduktivnega sistema, ki resno vpliva na kakovost življenja bolnikov in njihovih partnerjev. Trenutno je ED obravnavana kot socialno-psihološko-fiziološka bolezen s kompleksno etiologijo z različnimi metodami zdravljenja. Kot prva izbira pri zdravljenju pri nekaterih tipologij ED veljajo peroralna zdravila PDE5I zaradi visoke varnosti, dobrega kratkoročnega učinka in neinvazivnosti samo pri nekaterih tipologijah ED. Intrakavernozna injekcija, hormonsko nadomestno zdravljenje, naprava za vakuumsko erekcijo in implantacija penilne proteze lahko tudi predstavljajo alternativno zdravljenje za bolnike z organsko ED. S hitrim razvojem tehnologij lahko nekatere nove metode, kot so: nizkointenzivni zunajtelesni udarni valovi, terapija z vbrizgavanjem matičnih celic in magnetno polje, celo popravijo organske poškodbe spolnega uda. To so pomembne nadaljnje usmeritve za zdravljenje ED pri moških, vendar je iz pregleda literature razvidno, da so potrebne nadaljnje raziskave. Neinvazivne metode so med bolniki dobro sprejete. Večina moških se poslužuje zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5. Svetujemo jim lahko, da poskusijo alternativne metode, na primer pulzirajoče magnetno polje, a jih moramo ob

tem znati usmerjati in povedati, da so te metode obetavne, vendar manj raziskane. Ob svetovanju je pomembno upoštevati tudi dejavnike tveganja, in če je le mogoče, začeti najprej uravnavanje zdravega načina življenja, kot zadnja možnost pa ostajajo drugi invazivni načini zdravljenja.

7.13 LITERATURA IN VIRI

- Abdelrahman, I. F. S., Raheem, A. A., Elkhiat, Y., Aburahma, A. A., Abdel - Raheem, T., & Ghanem, H. (2022). Safety and efficacy of botulinum neurotoxin in the treatment of erectile dysfunction refractory to phosphodiesterase inhibitors: Results of a randomized controlled trial. *Andrology*, *10*(2), 254–261. <https://doi.org/10.1111/andr.13104>
- Argiolas, A., Argiolas, F. M., Argiolas, G., & Melis, M. R. (2023). Erectile Dysfunction: Treatments, Advances and New Therapeutic Strategies. *Brain sciences*, *13*(5), 802. <https://doi.org/10.3390/brainsci13050802>
- Burnett, A. L., Nehra, A., Breau, R. H., Culkin, D. J., Faraday, M. M., Hakim, L. S., Heidelbaugh, J., Khera, M., McVary, K. T., Miner, M. M., Nelson, C. J., Sadeghi - Nejad, H., Seftel, A. D., & Shindel, A. W. (2018). Erectile Dysfunction: AUA Guideline. *The Journal of urology*, *200*(3), 633–641. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.05.004>
- Castiglione, F., Ralph, D. J., & Muneer, A. (2017). Surgical Techniques for Managing Post-prostatectomy Erectile Dysfunction. *Current urology reports*, *18*(11), 90. <https://doi.org/10.1007/s11934-017-0735-2>
- Cayetano - Alcaraz, A. A., Yassin, M., Desai, A., Tharakan, T., Tsampoukas, G., Zurli, M., & Minhas, S. (2021). Penile implant surgery-managing complications. *Faculty reviews*, *10*, 73. <https://doi.org/10.12703/r/10-73>
- de Lira, G. H. S., Fornari, A., Cardoso, L. F., Aranchipe, M., Kretiska, C., & Rhoden, E. L. (2019). Effects of perioperative pelvic floor muscle training on early recovery of urinary continence and erectile function in men undergoing radical prostatectomy: a randomized clinical trial. *International braz j urol: official journal of the Brazilian Society of Urology*, *45*(6), 1196–1203. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0238>
- El-Wakeel, L. M., Fouad, F. A., Saleem, M. D., & Saber-Khalaf, M. (2020). Efficacy and tolerability of sildenafil/l-arginine combination relative to sildenafil alone in patients with organic erectile dysfunction. *Andrology*, *8*(1), 143–147. <https://doi.org/10.1111/andr.12671>
- Flatscher, J., Pavez Loriè, E., Mittermayr, R., Meznik, P., Slezak, P., Redl, H., & Slezak, C. (2023). Pulsed Electromagnetic Fields (PEMF)-Physiological Response and Its Potential in Trauma Treatment. *International journal of molecular sciences*, *24*(14), 11239. <https://doi.org/10.3390/ijms241411239>
- Fojecki, G. L., Tiessen, S., & Ooster, P. J. (2017). Effect of Low-Energy Linear Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction – A Double-Blinded, Sham-Controlled, Randomized Clinical Trial. *The journal of sexual medicine*, *14*(1), 106–112. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.11.307>
- Gallo, L., Pecoraro, S., & Sarnacchiaro, P. (2022). Adjuvant daily therapy with L-arginine 2,500 mg and tadalafil 5 mg increases efficacy and duration of benefits of low-intensity extracorporeal shock wave therapy for erectile dysfunction: A prospective,

- randomized, single-blinded study with 1-year follow-up. *Investigative and clinical urology*, 63(1), 83–91. <https://doi.org/10.4111/icu.20210317>
- Gong, B., Ma, M., Xie, W., Yang, X., Huang, Y., Sun, T., Luo, Y., & Huang, J. (2017). Direct comparison of tadalafil with sildenafil for the treatment of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology*, 49(10), 1731–1740. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1644-5>
- Hsieh, C. H., Hsu, G. L., Chang, S. J., Yang, S. S., Liu, S. P., & Hsieh, J. T. (2020). Surgical niche for the treatment of erectile dysfunction. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*, 27(2), 117–133. <https://doi.org/10.1111/iju.14157>
- Irfan, M., Ismail, S. B., Noor, N. M., & Hussain, N. H. N. (2020). Efficacy of Aspirin for Vasculogenic Erectile Dysfunction in Men: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *American journal of men's health*, 14(5), 1557988320969082. <https://doi.org/10.1177/1557988320969082>
- Ismail, A. M. A., & Hamed, D. E. (2024). Erectile dysfunction and metabolic syndrome components in obese men with psoriasis: response to a 12-week randomized controlled lifestyle modification program (exercise with diet restriction). *Irish journal of medical science*, 193(1), 523–529. <https://doi.org/10.1007/s11845-023-03412-8>
- Ismail, E. A., & El-Sakka, A. I. (2016). Innovative trends and perspectives for erectile dysfunction treatment: A systematic review. *Arab journal of urology*, 14(2), 84–93. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2016.04.002>
- Jiang, H., Zhao, L. M., Lin, H. C., Yan, S., Liu, J. H., Zhu, Z. H., Luo, J. D., Dai, Y. T., Li, F. B., Lou, Y., & Zhang, Z. C. (2018). Evaluation of the long-term safety and effectiveness of tadalafil once daily in Chinese men with erectile dysfunction: interim results of a multicenter, randomized, open-label trial. *Asian journal of andrology*, 20(6), 587–592. https://doi.org/10.4103/aja.aja_47_18
- Kim, S., Cho, M. C., Cho, S. Y., Chung, H., & Rajasekaran, M. R. (2021). Novel Emerging Therapies for Erectile Dysfunction. *The world journal of men's health*, 39(1), 48–64. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200007>
- Kumar, M., Pathade, A. D., Gupta, S. V., Goyal, S., Rath, D., Thakre, M., Sanmukhani, J., & Mittal, R. (2022). Efficacy and safety of avanafil as compared with sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: A randomized, double blind, multicenter clinical trial. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*, 29(4), 351–359. <https://doi.org/10.1111/iju.14785>
- Lee, H. W., Lee, M. S., Kim, T. H., Alraek, T., Zaslowski, C., Kim, J. W., & Moon, D. G. (2021). Ginseng for erectile dysfunction. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD012654. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012654.pub2>
- Levy, J. A., Marchand, M., Iorio, L., Cassini, W., & Zahalsky, M. P. (2016). Determining the Feasibility of Managing Erectile Dysfunction in Humans With Placental-

Derived Stem Cells. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 116(1), e1–e5. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2016.007>

Lowy, M., & Ramanathan, V. (2022). Erectile dysfunction: causes, assessment and management options. *Australian prescriber*, 45(5), 159–161. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2022.051>

Menafrà, D., de Angelis, C., Garifalos, F., Mazzella, M., Galdiero, G., Piscopo, M., Castoro, M., Verde, N., Pivonello, C., Simeoli, C., Auriemma, R. S., Colao, A., & Pivonello, R. (2022). Long-term high-dose L-arginine supplementation in patients with vasculogenic erectile dysfunction: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of endocrinological investigation*, 45(5), 941–961. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01704-3>

Motil, I., Macik, D., Sramkova, K., Jarkovsky, J., & Sramkova, T. (2022). Linear Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy as a Method for Penile Rehabilitation in Erectile Dysfunction Patients after Radical Prostatectomy: A Randomized, Single-Blinded, Sham-Controlled Clinical Trial. *Urologia internationalis*, 106(10), 1050–1055. <https://doi.org/10.1159/000525973>

Mykoniatis, I., Pyrgidis, N., Sokolakis, I., Ouranidis, A., Sountoulides, P., Haidich, A. B., van Renterghem, K., Hatzichristodoulou, G., & Hatzichristou, D. (2021). Assessment of Combination Therapies vs Monotherapy for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*, 4(2), e2036337. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36337>

NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. (1993). *JAMA*, 270(1), 83–90.

Ong, W. L. K., Lechmiannandan, S., Lim, Y. L., Manoharan, D., & Lee, S. B. (2022). Early outcomes of short-course low intensity shockwave therapy (LiSWT) for erectile dysfunction: A prospective, randomized, double-blinded, sham-controlled study in Malaysia. *Andrologia*, 54(9), e14518. <https://doi.org/10.1111/and.14518>

Ortaç, M., Özmez, A., Cilesiz, N. C., Demirelli, E., & Kadioğlu, A. (2021). The impact of extracorporeal shock wave therapy for the treatment of young patients with vasculogenic mild erectile dysfunction: A prospective randomized single-blind, sham controlled study. *Andrology*, 9(5), 1571–1578. <https://doi.org/10.1111/andr.13007>

Pekla, R.B, Jaenicke, C. & Guenwald, J. (2002). Impulse magnetic- field therapy for erectile dysfunction: A double blind, placebo- controlled study. *Adv Therapy* 19, 53-60. <https://doi.org/10.1007/BF02850018>

Petre, G. C., Francini-Pesenti, F., Vitagliano, A., Grande, G., Ferlin, A., & Garolla, A. (2023). Dietary Supplements for Erectile Dysfunction: Analysis of Marketed Products, Systematic Review, Meta-Analysis and Rational Use. *Nutrients*, 15(17), 3677. <https://doi.org/10.3390/nu15173677>

- Philippou, Y. A., Jung, J. H., Stegall, M. J., O'Driscoll, S. T., Bakker, C. J., Bodie, J. A., & Dahm, P. (2018). Penile rehabilitation for postprostatectomy erectile dysfunction. *The Cochrane database of systematic reviews*, *10*(10), CD012414. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012414.pub2>
- Protogerou, V., Chrysikos, D., Karampelias, V., Spanidis, Y., Sara, E. B., & Troupis, T. (2021). Erectile Dysfunction Treatment Using Stem Cells: A Review. *Medicines (Basel, Switzerland)*, *8*(1), 2. <https://doi.org/10.3390/medicines8010002>
- Rew, K. T., & Heidelbaugh, J. J. (2016). Erectile Dysfunction. *American family physician*, *94*(10), 820–827.
- Rislanu, A., Auwal, H., Musa, D., & Auwal, A. (2020). Comparative Effectiveness of Electrical Stimulation and Aerobic Exercise in the Management of Erectile Dysfunction: A Randomized Clinical Trial. *Ethiopian journal of health sciences*, *30*(6), 961–970. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v30i6.14>
- Saltzman, R. G., Molina, M. L., Ledesma, B. R., Ibrahim, E., Masterson, T. A., & Ramasamy, R. (2023). Rationale and Design for the COCKTAIL Trial: A Single-center, Randomized, Double-blind, Sham-controlled Study Combining Shockwave Therapy and Platelet-rich Plasma for Erectile Dysfunction. *European urology focus*, *9*(1), 8–10. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2022.09.015>
- Seidu, S., Cebrián, A., Kunutsor, S. K., & Khunti, K. (2022). Erectile dysfunction, phosphodiesterase-5 inhibitor use and risk of cardiovascular disease and mortality in people with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Primary care diabetes*, *16*(5), 601–613. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2022.09.004>
- Shafik, A., El Sibai, O., & Shafik, A. A. (2000). Magnetic stimulation of the cavernous nerve for the treatment of erectile dysfunction in humans. *International journal of impotence research*, *12*(3), 137–142. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900521>
- Stridh, A., Pontén, M., Arver, S., Kirsch, I., Abé, C., & Jensen, K. B. (2020). Placebo Responses Among Men With Erectile Dysfunction Enrolled in Phosphodiesterase 5 Inhibitor Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*, *3*(3), e201423. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.1423>
- Tian, Y., Zhou, Q., Li, W., Liu, M., Li, Q., & Chen, Q. (2023). Efficacy of L-arginine and Pycnogenol® in the treatment of male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*, *14*, 1211720. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1211720>
- Ventimiglia, E., Capogrosso, P., Montorsi, F., & Salonia, A. (2016). The safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *Expert opinion on drug safety*, *15*(2), 141–152. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1131818>
- Wang, C. M., Wu, B. R., Xiang, P., Xiao, J., & Hu, X. C. (2023). Management of male erectile dysfunction: From the past to the future. *Frontiers in endocrinology*, *14*, 1148834. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1148834>

- Wang, Y. L., Geng, L. G., He, C. B., & Yuan, S. Y. (2020). Chinese herbal medicine combined with tadalafil for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*, 8(2), 268–276. <https://doi.org/10.1111/andr.12696>
- Yafi, F. A., Jenkins, L., Albersen, M., Corona, G., Isidori, A. M., Goldfarb, S., Maggi, M., Nelson, C. J., Parish, S., Salonia, A., Tan, R., Mulhall, J. P., & Hellstrom, W. J. (2016). Erectile dysfunction. *Nature reviews. Disease primers*, 2, 16003. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.3>
- Yang, J., Jian, Z. Y., & Wang, J. (2021). Phosphodiesterase type-5 inhibitors for erectile dysfunction following nerve-sparing radical prostatectomy: A network meta-analysis. *Medicine*, 100(8), e23778. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023778>
- Yao, H., Wang, X., Liu, H., Sun, F., Tang, G., Bao, X., Wu, J., Zhou, Z., & Ma, J. (2022). Systematic Review and Meta-Analysis of 16 Randomized Controlled Trials of Clinical Outcomes of Low-Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy in Treating Erectile Dysfunction. *American journal of men's health*, 16(2), 15579883221087532. <https://doi.org/10.1177/15579883221087532>
- Yao, J., Ju, B., Li, X., Ma, M., Li, L., & Zhang, Y. (2022). Clinical study of comprehensive TCM therapy in the treatment of damp and hot stasis erectile dysfunction. *Medicine*, 101(43), e30776. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030776>
- Zou, Z. J., Tang, L. Y., Liu, Z. H., Liang, J. Y., Zhang, R. C., Wang, Y. J., Tang, Y. Q., Gao, R., & Lu, Y. P. (2017). Short-term efficacy and safety of low-intensity extracorporeal shock wave therapy in erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *International braz j urol: official journal of the Brazilian Society of Urology*, 43(5), 805–821. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0245>