

# Diagnostyka i leczenie zaburzeń erekcji – wytyczne American College of Physicians

Zaburzenia wzdru definiujemy jako niemożność uzyskania lub utrzymania erekcji wystarczającej do odbycia satysfakcjonującego stosunku płciowego. Zaburzenia utrzymujące się od ponad 3 miesięcy stanowią wskazanie do podjęcia diagnostyki i leczenia. Mogą one występować w każdym wieku, szczególnie u mężczyzn z cukrzycą, chorobami sercowo-naczyniowymi, zaburzeniami psychicznymi i z hipogonadyzmem. Wydłużenie spodziewanej długości życia oraz częstość występowania wspomnianych chorób sprawiły, że problem zaburzeń wzdru stał się niezwykle istotny dla zdrowia mężczyzn. Szacuje się, że w 2025 r. będzie on dotyczył ponad 322 mln mężczyzn na całym świecie.

Autorzy wytycznych American College of Physicians postawili sobie za cel odpowiedź na pytania dotyczące użyteczności oznaczeń hormonalnych (testosteronu i prolaktyny) w rozpoznawaniu i leczeniu zaburzeń wzdru oraz skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych terapii. Obecnie do farmakologicznego leczenia zaburzeń wzdru stosuje się inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5): sylденаfil, wardenafil, tadalafil, mirodenafil oraz udenafil, a także prowadzi się leczenie hormonalne (testosteron). Autorzy zaleceń dokonali wnikliwej analizy piśmiennictwa z ostatnich ponad 40 lat, stosując powszechnie przyjęte metody oceny merytorycznej uzyskanych danych i ich przydatności w celu opracowania standardów postępowania przeznaczonych dla lekarzy pierwszego kontaktu.

Aby ocenić użyteczność rutynowych oznaczeń stężeń testosteronu i prolaktyny, przeanalizowano 29 badań klinicznych. Jakość uzyskanych danych oceniono jako słabą ze względu na istotne różnice pomiędzy badanymi grupami chorych, różną częstość zaburzeń hormonalnych i różnorodność zastosowanych metod oznaczeń hormonalnych. Częstość hipogonadyzmu definiowanego jako stężenie testosteronu całkowitego  $< 2,88$  ng/ml ( $< 9,9$  nmol/l) lub stężenie testosteronu wolnego  $< 9$  pg/ml ( $< 31$  pmol/L) wynosiła od 12,5 do 35%. Dane te nie pozwalają jednoznacznie stwierdzić, czy u mężczyzn z zaburzeniami wzdru hipogonadyzm występuje istotnie częściej niż u mężczyzn bez tych zaburzeń. W związku z tym wartość rutynowych oznaczeń hormonalnych w diagnostyce zaburzeń wzdru jest niejasna.

Skuteczność inhibitorów PDE-5 oceniono na podstawie wyników 130 badań klinicznych, w których porównywano je z placebo, innymi lekami stosowanymi w leczeniu zaburzeń wzdru (apomorfiną, fentolaminą, alfuzosyną), psychoterapią i metodami próżniowymi oraz analizowano skuteczność skojarzenia tych metod. Wykazano, że skuteczność syldenafilu w aspekcie odbycia satysfakcjonującego stosunku płciowego wynosiła średnio 69% (v. 35,5% dla placebo), wardenafilu 68% (v. 35% dla placebo) oraz tadalafilu 69% (v. 33% dla placebo). Dzięki stosowaniu inhibitorów PDE-5 poprawę wzdru uzyskano w średnio 73-88% przypadków w porównaniu z 26-32% po podawaniu placebo. Wykazano także istotną poprawę erekcji u chorych na cukrzycę, depresję, choroby sercowo-naczyniowe, raka gruczołu krokowego, stwardnienie rozsiane oraz z zaburzeniami czynności wątroby i nerek. Stwierdzono ponadto, że stosowanie syldenafilu i wardenafilu w większych dawkach jest istotnie skuteczniejsze. Terapia inhibitorami PDE-5 przynosi też lepsze wyniki niż stosowanie apomorfiny, fentolaminy, alfuzosyny, dihydroergotaminy, kabergoliny, atorwastatyny, chinaprylu, metod próżniowych i psychoterapii.

Dane na temat skuteczności leczenia hormonalnego pozyskano z 15 badań klinicznych, w których stosowano różne drogi podania preparatów testosteronu. Stwierdzono, że niewystarczająca jakość tych badań nie pozwala jednoznacznie wykazać, że leczenie preparatami testosteronu poprawia jakość życia seksualnego i możliwość uzyskania prawidłowej funkcji erekcyjnej. Podobnie nie można jasno ocenić, czy stosowanie testosteronu w skojarzeniu z inhibitorami PDE-5 jest skuteczniejsze od podawania tylko inhibitorów PDE-5.

Stwierdzono, że stosowanie inhibitorów PDE-5 jest bezpieczne, a częstość występowania istotnych działań niepożądanych po podaniu tych leków wynosiła ok. 2% i nie różniła się statystycznie od grupy placebo. Wśród najczęstszych działań niepożądanych wymieniono: bóle głowy, zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca, zapalenie błony śluzowej nosa i dyspepsję. Rzadko obserwowane działania niepożądane to z kolei zaburzenia widzenia, mialgia, nudności i wymioty oraz ból w klatce piersiowej. Częstość występowania działań niepożądanych nie różniła się istotnie pomiędzy poszczególnymi inhibitorami PDE-5. W trakcie terapii tymi lekami nie obserwowano priapizmu. Głównym przeciwwskazaniem do ich stosowania jest jednoczesne przyjmowanie azotanów. Nie wykazano też istotnej różnicy w częstości działań niepożądanych pomiędzy leczeniem hormonalnym (testosteron) a placebo i inhibitorami PDE-5. Stężenia specyficznego antygenu sterczowego (PSA – *prostate specific antigen*) także nie różniły się w istotny sposób pomiędzy grupami.

W podsumowaniu American College of Physicians ustalilo następujące rekomendacje:

1. U pacjentów z zaburzeniami wzdru zaleca się rozpoczęcie leczenia od inhibitorów PDE-5, jeżeli nie stwierdza się przeciwwskazań do ich zastosowania.
2. Przy wyborze inhibitora PDE-5 należy wziąć pod uwagę preferencje pacjenta dotyczące łatwości stosowania leku, jego ceny i bezpieczeństwa terapii.
3. Nie rekomenduje się ani nie odradza wykonywania testów hormonalnych oraz stosowania leczenia hormonalnego pacjentów z zaburzeniami wzdru.

dr med. Michał Rabijewski

Opracowano na podstawie: Qaseem A, Snow V, Denberg TD. Hormonal Testing and Pharmacologic Treatment of Erectile Dysfunction: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2009;151: 639-649



### Komentarz:

dr med. Michał Rabijewski,  
Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

**W**prowadzenie w 1998 r. do leczenia inhibitorów PDE-5 miało istotny wpływ na rozpoznawanie i terapię zaburzeń wzwodu (*erectile dysfunction* – ED). Leczenie to jest często podejmowane przez lekarzy różnych specjalizacji bez pogłębionej diagnostyki przyczyn tych zaburzeń. Mimo skuteczności i bezpieczeństwa terapii inhibitorami PDE-5 ok. 50% pacjentów przerywa leczenie. Przyczyną jest często niewystarczające poznanie istoty problemu u danego chorego. Hipogonadyzm, zaburzenia ejakulacji, objawy ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS – *lower urinary tract symptoms*) oraz depresja mogą w różnym stopniu wpływać na zaburzenia seksualne i wymagają specyficznego podejścia diagnostyczno-terapeutycznego.

Inhibitory PDE-5 przejawiają swoje działanie tylko w przypadku pobudzenia seksualnego. Hamują fosfodiesterazę typu 5, co wzmacnia działanie tlenu azotu (NO) w ciałach jamistych. Działanie to jest kluczowe dla relaksacji mięśniówki gładkiej ciał jamistych, podstawowego mechanizmu wzwodu. Ten mechanizm jest efektywny, jeżeli nerwy przywspółczulne, które unerwiają mięśniówkę gładką ciał jamistych, uwolnią wiele neurotransmiterów „proerekcyjnych”, z których najistotniejszy jest tlenek azotu (NO). Jest on syntetyzowany przez syntazę tlenu azotu w neuronach unerwiających ciała jamiste. Jeżeli pobudzenie seksualne jest niewystarczające, nie dochodzi do uwolnienia NO i nie ma substratu dla inhibitorów PDE-5, co sprawia, że są one nieskuteczne.

Mechanizm erekcji jest subtelną grą czynników naczyniowych, nerwowych, metabolicznych, hormonalnych i psychicznych. Zaburzenia wzwodu często więc odzwierciedlają nieprawidłowości w tych sferach. W związku z tym są one nie tyle chorobą *per se* (zwłaszcza u mężczyzn, którzy wcześniej prowadzili udane życie seksualne), ile objawem upośledzenia mechanizmów biorących udział w erekcji. Obserwowana u blisko 30% pacjentów nieskuteczność inhibitorów PDE-5 powinna być sygnałem do pogłębionej diagnostyki przyczyn zaburzeń wzwodu, gdyż są one często tylko objawem innych poważnych nieprawidłowości.

Najnowsze badania wykazały, że testosteron wpływa istotnie na anatomiczne i fizjologiczne mechanizmy erekcji. Co więcej, jego stężenie istotnie koreluje z innymi ważnymi czynnikami etiologicznymi zaburzenia wzwodu, takimi jak nasilenie zmian miażdżycowych czy cukrzyca typu 2. Ostatnie lata przyniosły wiele informacji potwierdzających absolutnie kluczową rolę testosteronu w mechanizmie wzwodu i jego zaburzeń.

Możliwość prowadzenia badań interwencyjnych z zastosowaniem testosteronu pozwoliła precyzyjnie określić wpływ tego hormo-

nu na sferę seksualną. Wiele informacji uzyskano z badań, w których mężczyzn z hipogonadyzmem leczono zastępczo testosteronem. Już w początkowej fazie badań pewną niespodzianką było to, że testosteron jest niezbędny do utrzymania prawidłowego libido, ale także odgrywa kluczową rolę w mechanizmie erekcji. Co więcej, różne typy wzwodu wykazują różny związek z testosteronem. Początkowo sądzono, że spontaniczne wzwody (tzn. nocne i spowodowane fantazjami erotycznymi) są zależne od testosteronu, natomiast erekcje w odpowiedzi na bodziec wizualny lub dotykowy w znacznie mniejszym stopniu wiążą się z tym hormonem. Późniejsze obserwacje wykazały jednak, że androgeny wpływają na czas trwania wzwodu i stopień usztywnienia prącia. Kiedyś uważano, że androgeny oddziałują głównie na pożądanie, libido i gotowość do podejmowania aktywności seksualnej. W mechanizmie wzwodu biorą natomiast udział tylko pośrednio, poprawiając libido, i nie wywierają przy tym wpływu na tkanki prącia, dlatego leczenie testosteronem u mężczyzn z prawidłowym libido i zaburzeniami wzwodu nie było praktykowane.

Inną przyczyną braku zainteresowania stosowaniem testosteronu w leczeniu zaburzeń wzwodu jest to, że jego stężenia w surowicy niezbędne do podtrzymania prawidłowych funkcji seksualnych różnią się istotnie osobniczo i mieszczą w granicach 60-70% wartości prawidłowych dla zdrowych, młodych mężczyzn. Niemniej jednak u mężczyzn z zaburzeniami wzwodu, u których stężenie testosteronu mieści się w dolnej granicy normy lub nieco poniżej normy, jak to ma często miejsce u starszych mężczyzn, zastosowanie tego hormonu nie zawsze przynosiło pożądany efekt. Dzięki wprowadzeniu inhibitorów PDE-5 pacjenci, którzy wcześniej nie reagowali na androgeny, mogli być skutecznie leczeni. Sukces leków z tej grupy sprawił, że znaczenie testosteronu ponownie zostało sprowadzone do wpływu na libido, czyli ośrodkowy układ nerwowy.

W ostatnich latach definitywnie jednak potwierdzono znaczenie testosteronu w mechanizmie wzwodu. W 1995 r. Schiavi wykazał, że mężczyźni w starszym wieku wymagają większych stężeń testosteronu do prawidłowej funkcji erekcyjnej. Podobnie w 2000 r. Gray zaobserwował, że u starszych mężczyzn libido i mechanizm erekcyjny są zachowane prawidłowo w odpowiedzi na wyższe stężenia testosteronu niż u młodych mężczyzn.

W ciągu ostatnich 15 lat wzrosło zainteresowanie zespołem niedoboru testosteronu (*testosterone deficiency syndrome* – TDS). Obecnie coraz częściej podkreśla się jego wpływ na ryzyko zaburzeń metabolicznych, ale w dalszym ciągu głównym nurtem rozważań i badań jest wpływ niedoboru testosteronu i jego uzupełniania na libido i erekcję. To zainteresowanie zaowocowało licznymi badaniami nad wpływem testosteronu na anatomiczne i biochemiczne mechanizmy erekcji na poziomie tkankowym i komórkowym. Badania te niezbiecnie dowiodły, że hormon ten jest niezbędny do uzyskania i utrzymania prawidłowej funkcji erekcyjnej, zachowania integralności struktur anatomicznych zaangażowanych w mechanizm erekcji oraz odgrywa kluczową rolę w biochemicznym mechanizmie wzwodu.

Z licznych badań przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że ablacja androgenowa powoduje zmiany w budowie histologicznej tkanek prącia i zmniejszenie ilości włókien elastycznych w otocz-

ce białej prząca oraz włókien mięśniówki gładkiej w ciałach jamistych, które w obu przypadkach zastępowane są przez włókna kolagenowe. Wykazano odwracalną podczas terapii testosteronem redukcję ilości beleczek mięśniowych oraz wzrost masy mięśniowej i zmniejszenie masy tłuszczu, tłumacząc ten efekt tym, że pluripotencjalne komórki mezenchymalne mogą być prekursorami miocytów lub lipocytów w zależności od stężenia krążącego testosteronu. Kastracja powoduje akumulację komórek tłuszczowych w sferze podbłonowej ciał jamistych i w konsekwencji zmniejszenie elastyczności otoczki białawej. Te badania potwierdziły, że deprivacja androgenowa prowadzi do utraty utkania beleczkowego mięśni gładkich i zwiększenia zawartości włókien tkanki łącznej. Wykazano również, że ciśnienie wewnątrz ciał jamistych będące wyrazem ekspresji receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych oraz aktywności fosfodiesterazy typu 5 było silnie zależne od androgenów, a w mniejszym stopniu od ekspresji syntazy tlenu azotu w neuronach. Zmniejszenie stężenia krążącego testosteronu o 50% powoduje obniżenie wewnątrzjamistego ciśnienia krwi, które nie wzrasta mimo podania wardenafilu – inhibitora PDE-5. W ciałach jamistych u mężczyzn znajdują się receptory androgenowe. Fosfodiesteraza typu 5 w obrębie mięśniówki oraz śródbłonka ciał jamistych jest zależna od wpływu androgenów, natomiast leczenie zastępcze testosteronem przywraca prawidłowy przepływ naczyniowy w ciałach jamistych upośledzony u mężczyzn z zaburzeniami wzdrodu.

O ile wpływ leczenia testosteronem u młodych mężczyzn na funkcje seksualne jest potwierdzony, o tyle u starszych mężczyzn budził kontrowersje. Metaanaliza badań klinicznych wykazała, że leczenie zastępcze testosteronem powodowało wzrost libido w 7 z 8 badań, poprawa erekcji występowała w 5 z 6 badań, a normalizacja stężeń testosteronu korzystnie wpływa na erekcję u ponad 50% chorych w starszym wieku. Efekt ten może nie występować przed ukończeniem trzymiesięcznej terapii. Uzyskanie prawidłowych stężeń testosteronu u mężczyzn, u których wyjściowe stężenie tego hormonu wynosiło  $<3$  ng/ml, poprawiało funkcje seksualne (libido, nocne spontaniczne wzdudy i częstość stosunków seksualnych). Wydaje się, że próg skuteczności działania testosteronu u starszych mężczyzn jest wyższy niż u młodych.

Wyrównywanie niedoboru testosteronu nie zawsze jest jednak wystarczająco skuteczne w leczeniu zaburzeń wzdrodu. Uzyskanie prawidłowych stężeń tego hormonu u mężczyzn z hipogonadyzmem powodowało poprawę wzdrodów podczas pierwszego miesiąca leczenia, ale potem skuteczność terapii stopniowo się zmniejszała.

Wyniki licznych badań wskazują, że leczenie zaburzeń wzdrodu inhibitorami PDE-5 jest nieskuteczne u nawet 30% pacjentów, czego powodem jest m.in. palenie tytoniu i hipogonadyzm (stężenie testosteronu  $<3$  ng/ml). Wykazano, że stężenia wolnego testosteronu, niezależnie od wieku, dodatnio korelują ze stopniem relaksacji mięśniówki gładkiej ciał jamistych i funkcją śródbłonka, potwierdzając potencjalną rolę androgenów w regulacji funkcji miocytów gładkich prząca. Udowodniono również skuteczność androgenów u mężczyzn z aterosenną przyczyną zaburzeń wzdrodu (potwierdzona dynamicznym badaniem dopplerowskim), którzy nie reagowali na leczenie syldenafilem w dawce 100 mg. Stężenie

testosteronu u tych pacjentów znajdowało się na poziomie dolnego kwartyla. Leczenie przeskórnymi preparatami testosteronu istotnie poprawiało przepływ tętniczy w ciałach jamistych oraz wzdudy, co znacznie zwiększyło skuteczność leczenia inhibitorami PDE-5. Wydaje się, że prawidłowe stężenia testosteronu są absolutnie niezbędne do utrzymania funkcji erekcyjnej. U pacjentów z hipogonadyzmem i stężeniami testosteronu  $<2,0$  ng/ml sztywność członka mierzona ultrasonograficznie podczas nocnych, samoistnych erekcji i wzdrodów stymulowanych bodźcami wzrokowymi oraz wzdudy nie poprawiały się istotnie mimo leczenia syldenafilem w dawce 50 mg. Wpływ testosteronu w dawkach farmakologicznych na wzdudy ujawniał się po 6 miesiącach leczenia.

Synergistyczny wpływ testosteronu i inhibitorów PDE-5 na erekcję potwierdzono także u pacjentów z zaburzeniami wzdrodu oraz cukrzycą typu 2. Wykazano, że mężczyźni niereagujący na syldenafil w dawce 100 mg mieli istotnie niższe stężenia testosteronu, a wdrożenie leczenia zastępczego undekaniem testosteronu istotnie poprawiło wyniki terapii.

Z drugiej strony dodanie inhibitorów PDE-5 może być pomocne u mężczyzn niewystarczająco reagujących na leczenie testosteronem. Istotną poprawę wzdrodów u mężczyzn z hipogonadyzmem leczonych substytucyjnie testosteronem obserwuje się u blisko 50% pacjentów, natomiast dodanie inhibitorów PDE-5 znacznie zwiększa ten odsetek.

W wielu publikacjach wykazano, że zespół metaboliczny, którego składowymi są otyłość, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i miażdżycy, związany jest z niskimi stężeniami testosteronu. Okazuje się, że zaburzenia wzdrodu są często spotykane w zespole metabolicznym, niektórzy autorzy proponują nawet, aby traktować je jako składową tego zespołu oprócz wyżej wymienionych nieprawidłowości.

Należy stwierdzić, że mechanizm erekcji jest centralnie i obwodowo regulowany przez androgeny. Hipogonadyzm powoduje zmniejszenie libido i zaburzenia potencji, które mogą być skutecznie leczone za pomocą substytucji androgenowej. Libido, spontaniczne nocne erekcje i wzdudy w odpowiedzi na bodźce seksualne, czas trwania tej reakcji oraz stopień sztywności członka są zależne od odpowiedniego stężenia androgenów.

Znamy wiele mechanizmów wpływu testosteronu na erekcję:

- 1) W odróżnieniu od młodych mężczyzn starsi pacjenci do zachowania prawidłowych reakcji seksualnych wymagają większych stężeń testosteronu.
- 2) Testosteron istotnie wpływa na tkanki zaangażowane w mechanizm erekcji, a jego niedobór powoduje anatomiczno-fizjologiczne zaburzenia ich funkcji. W tym przypadku skuteczne jest leczenie zastępcze testosteronem.
- 3) U wielu mężczyzn stosowanie tylko inhibitorów PDE-5 przynosi niewystarczające efekty, dlatego dodanie testosteronu istotnie zwiększa reakcję na leczenie.
- 4) Erekcja jest zjawiskiem złożonym, wymagającym interakcji naczyniowych, neuronalnych, metabolicznych, endokrynologicznych i psychicznych. Stężenia testosteronu korelują z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy, tak

więc związek tego hormonu z czynnikami etiologicznymi zaburzeń wzrodu jest istotniejszy, niż sądzono.

Powyższe fakty skłaniają do rewizji poglądów na temat stosowania testosteronu u starszych mężczyzn z zaburzeniami wzrodu. Inhibitory PDE-5 są wystarczająco skuteczne tylko u mężczyzn z prawidłowymi stężeniami tego hormonu. W związku z tym European Association of Urology (EAU) oraz International Society for the Study of Aging Male (ISSAM) zalecają ocenę stężeń testosteronu u wszystkich mężczyzn z zaburzeniami seksualnymi. Jeżeli stwierdzimy hipogonadyzm, lekami pierwszego rzutu są androgeny, a nie inhibitory PDE-5 (zalecenia EAU). Zaznaczono też jednak, że terapia samymi androgenami może nie być wystarczająco skuteczna w leczeniu zaburzeń wzrodu. Jeśli więc stosowanie testosteronu nie przynosi poprawy, optymalnym postępowaniem jest terapia skojarzona.

Jak zatem skomentować zalecenia American College of Physicians? Należy podkreślić, że zalecenia te skierowane są do lekarzy pierwszego kontaktu, którzy nie zawsze mają możliwość wykonania oznaczeń hormonalnych. Nie określono jasno wskazań do badań hormonalnych u pacjentów z zaburzeniami wzrodu, jak również nie oceniono jednoznacznie skuteczności leczenia hormonalnego u tych chorych. Biorąc jednak pod uwagę to, że częstość zespołu niedoboru testosteronu u starszych mężczyzn wynosi, według różnych badań, od 2 do 12%, należy rozważyć oznaczenie stężenia testosteronu (zwłaszcza u chorych w starszym wieku), szczególnie u pacjentów niereagujących na leczenie inhibitorami PDE-5 (do 30%). Wydaje się, że ci chorzy odniosą korzyści z leczenia skojarzonego preparatami testosteronu i inhibitorami PDE-5.

#### Piśmiennictwo:

1. Gray PB, Singh AB, Woodhouse LJ i wsp. Dose-dependent effects of testosterone on sexual function, mood, and visuospatial cognition in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(7): 3838-46.
2. Traish AM, Toselli P, Jeong SJ i wsp. Adipocyte accumulation in penile corpus cavernosum of the orchietomized rabbit: a potential mechanism for venoocclusive dysfunction in androgen deficiency. *J Androl* 2005; 26(2): 242-8.
3. Morelli A, Filippi S, Mancina R i wsp. Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. *Endocrinology* 2004; 145(5): 2253-63.
4. Jain P, Rademaker AW, McVary KT. Testosterone supplementation for erectile dysfunction: results of a meta-analysis. *J Urol* 2000; 164(2): 371-5.
5. Yassin AA, Saad F, Diede HE. Testosterone and erectile function in hypogonadal men unresponsive to tadalafil: results from an open-label uncontrolled study. *Andrologia* 2006; 38(2): 61-8.
6. Seftel AD, Mack RJ, Secret AR i wsp. Restorative increases in serum testosterone levels are significantly correlated to improvements in sexual functioning. *J Androl* 2004; 25(6): 963-72.
7. Mulhall JP, Valenzuela R, Aviv N i wsp. Effect of testosterone supplementation on sexual function in hypogonadal men with erectile dysfunction. *Urology* 2004; 63(2): 348-52.
8. Aversa A, Isidori AM, Spera G i wsp. Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58(5): 632-8.
9. Foresta C, Caretta N, Rossato M i wsp. Role of androgens in erectile function. *J Urol* 2004; 171(6 Pt 1): 2358-62.
10. Rochira V, Balestrieri A, Madeo B i wsp. Sildenafil improves sleep related erections in hypogonadal men: evidence from a randomized, placebo controlled, crossover study of a synergic role for both testosterone and sildenafil on penile erections. *J Androl* 2006; 27(2): 165-75.
11. Shabsigh R. Testosterone therapy in erectile dysfunction. *Aging Male* 2004; 7(4): 312-8.
12. Greenstein A, Mubjeesh NJ, Sofer M i wsp. Does sildenafil combined with testosterone gel improve erectile dysfunction in hypogonadal men in whom testosterone supplement therapy alone failed? *J Urol* 2005; 173(2): 530-2.
13. Morales A, Buvat J, Gooren LJ i wsp. Endocrine aspects of sexual dysfunction in men. *J Sex Med* 2004; 1(1): 69-81.
14. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D i wsp. EAU guidelines on erectile dysfunction: an update. *Eur Urol* 2006; 49(5): 806-15.
15. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R i wsp. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendation. *Eur Urol* 2009; 55: 121-130.