

Refleksje własne po II Ogólnopolskiej Konferencji „Zaburzenia seksualne — postępy w leczeniu” 14–16 stycznia 2005 r., Białowieża

Reflections after II Polish Conference „Sexual Dysfunctions
— progress in therapy”, Białowieża 14–16 January 2005

Sławomir Dutkiewicz

Centrum Leczniczo-Rehabilitacyjne i Medycyny Pracy „ATTIS” w Warszawie, Konsultant ds. urologii

Na wstępie warto podkreślić, iż konferencja kolejny raz ujawniła ważność problemu oraz potrzebę uaktualnienia oraz rozpowszechnienia wiedzy na temat dysfunkcji seksualnych. Zagadnienia dotyczące zaburzeń seksualnych są problemem interdyscyplinarnym. Spotykają się z nimi seksuolodzy, ginekolodzy, urolodzy, endokrynolodzy, kardiolodzy, diabetolodzy oraz w różnym stopniu także inni specjaliści. Z tego względu zaskakujące dane zaprezentowała pani prof. B. Darewicz w referacie pod tytułem „Częstość występowania zaburzeń erekcji wśród pacjentów w praktyce lekarza pierwszego kontaktu”. Ankiety dotyczące omawianego problemu skierowano do wielu specjalistów. Okazało się, że większość lekarzy, u których często zjawiają się pacjenci z omawianym problemem, nie podjęła się współpracy. Odmawiali współpracy oraz zainteresowania się tematem, który dotyczy blisko połowy chorych zgłaszających się z kłopotami związanymi z własnym zdrowiem. Często również sam chory nie potrafi przełamać „bariery wewnętrznej” i nie podejmuje rozmowy, oczekując na pytanie ze strony lekarza. Tymczasem większość lekarzy unika problemów dotyczących zaburzeń seksualnych i nie chce poruszać tego rodzaju zagadnień. Zapewne wiąże się to z brakiem wiedzy i doświadczenia. Uważam, że le-

karze niezajmujący się tym problemem powinni przynajmniej wiedzieć, do kogo kierować chorych, jeżeli sami nie mogą sprostać wyzwaniu. Istotnym faktem jest to, że na przykład zaburzenia erekcji u mężczyzn (ED, *erectile dysffunction*) są bardzo czułym wskaźnikiem stanu zdrowia. Często stanowią pierwszy sygnał rozpoczynającej się patologii.

Wiadomo, że ED mogą być organiczne, psychogenne i mieszane (ok. 80% stanowią organiczne, a ok. 20% psychogenne). Przyczynami organicznymi są głównie: miażdżyca, cukrzyca, choroby sercowo-naczyniowe, zaburzenia hormonalne, na przykład guz *prolactinoma* produkujący w nadmiarze prolaktynę, a także choroby gruczołu krokowego. Po urazach lub zabiegach chirurgicznych (przyczyny jatrogenne), szczególnie w miednicy mniejszej oraz chorobach układu moczowego, ED występują w około 15% przypadków.

Najczęstszą przyczyną organicznej składowej ED jest upośledzenie dopływu krwi do prącia. Wspólnym mechanizmem patofizjologicznym chorób układu naczyniowego i serca oraz ED jest miażdżyca. Moim zdaniem ma to zasadnicze znaczenie w poznawaniu i zrozumieniu problemu. Do czynników ryzyka należą: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, palenie tytoniu, wiek, otyłość, mało aktywny fizycznie tryb życia, stany lękowe. Stany lękowe charakteryzują się nadpobudliwością wegetatywną, co prowadzi między innymi do nadużywania leków lub alkoholu. Powodują wzmożone napięcie, niepokój ruchowy, tachykardię z zaburzeniami rytmu, co wywołuje kolejne objawy stanowiące czynniki ryzyka omawianych chorób i nasila procesy

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Sławomir Dutkiewicz
Centrum Leczniczo-Rehabilitacyjne i Medycyny Pracy „ATTIS” w Warszawie
ul. Lachmana 2/56, 02–786 Warszawa
tel.: (022) 641 68 31; 0 502 025 880
Nadesłano: 05.05.2005 Przyjęto do druku: 18.07.2005

miażdżycorodne. Zaburzenia erekcji występują u około 50% mężczyzn po 50 rż. chorych na miażdżycę. U pacjentów z cukrzycą, niezależnie od jej typu, ED występuje w 27,5–59% przypadków. Innymi patologiami wiążącymi się z ED są: przewlekła niewydolność nerek, niewydolność wątroby, stwardnienie rozsiane, choroba Alzheimera. Zaburzenia erekcji po urazach miednicy są następstwem samego urazu, a także operacyjnych zabiegów naprawczych. Stosowanie radioterapii u chorych na raka gruczołu krokowego powoduje ED w około 25% przypadków. Psychogenne ED częściej występują u mężczyzn w młodym wieku (ok. 70%) niż u mężczyzn w wieku powyżej 50 lat (ok. 10%). Ponadto stwierdza się ED u około 9% chorych na depresję [1].

Palenie tytoniu oraz nadmierne spożywanie alkoholu wiążą się z ED, ponieważ działają wprost na układy nerwowy i naczyniowy. Zasadniczymi elementami wzrodu są liczba i stan zakończeń nerwowych w ścianie tętnic ślimakowatych oraz w beleczkach ciał jamiastych prącia. Na ED wpływają również leki [2].

W publikacji własnej [2] przedstawiono przyczyny ED w formie algorytmu (ryc. 1). Oprócz zabiegów operacyjnych przyczyną jatrogenną ED częściej mogą być liczne preparaty farmakologiczne stosowane w różnorodnych patologich organizmu człowieka. Pan prof. Z. Lew-Starowicz sygnalizował potrzebę zestawienia leków wpływających na erekcję. Tymczasem istnieje opracowanie zestawienia takich leków dokonane przeze mnie. Do grupy I należą leki stosowane w chorobach układu sercowo-naczyniowego, nadciśnieniu tętniczym i zaburzonej gospodarce lipidowo-cholesterolowej. Większość leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym wpływa na ED. Są to głównie preparaty wzmagające diurezę — pochodne hydrochlorotiazidu. Kolejnymi lekami są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) (enalapryl), chociaż uważa się, że leki te w umiarkowanym stopniu stanowią przyczynę ED. Nieco większym wpływem na erekcję charakteryzują się tak zwani antagoniści wapnia (amlodypina, nifedypina). Leki z grupy beta-adrenolityków stosowane w zaburzeniach rytmu serca, chorobie wieńcowej oraz nadciśnieniu stosunkowo często wywołują ED.

Do II grupy leków należą preparaty przeciwdepresyjne, przeciwłękowe i uspokajające. Są to leki, które w znacznym stopniu zaburzają erekcję, zwłaszcza w pierwszych kilku tygodniach ich przyjmowania. Ponadto leki te zmniejszają libido, powodują niemożność ejakulacji, orgazmu i często ginekomastię. Takie efekty niepożądane wywołują szczególnie leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) (serotonina jest między innymi neuroprzekaznikiem w mózgu, który wpływa istotnie na nastrój).

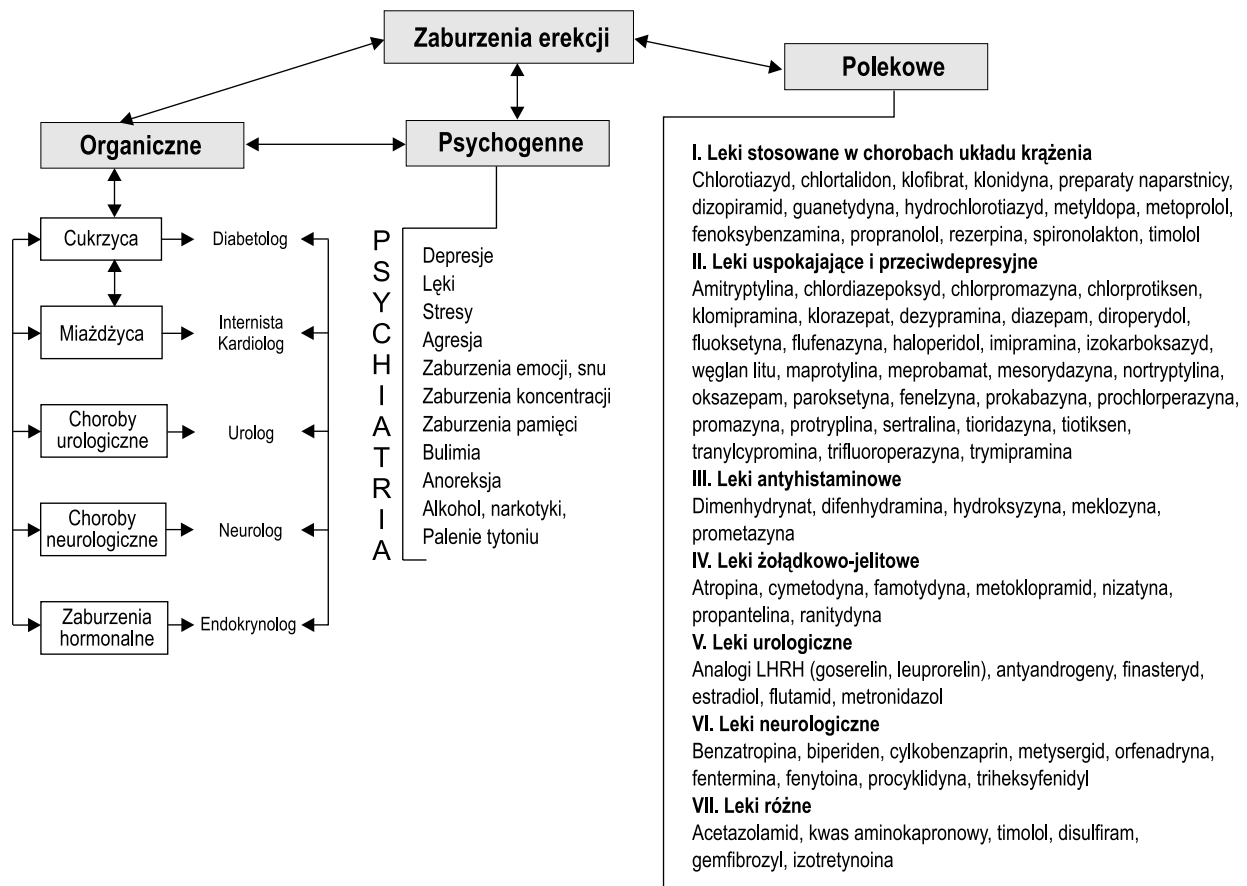
Do grupy III należą leki antyhistaminowe, które obejmują preparaty przeciwalergiczne stosowane w chorobie lokomocyjnej oraz w stanach określanych jako przeziębienie. W organizmach osób podatnych na alergię są wytwarzane przeciwciała IgE, które po związaniu się z alergenem uwalniają histaminę, co w efekcie wywołuje katar, łzawienie, kichanie i podobne reakcje. Kolejnym niepożądanym efektem ich działania jest wpływ na ED.

Następnymi preparatami należącymi do grupy IV są leki żołądkowo-jelitowe stosowane w przypadku bólów żołądka, zgagi, kolek jelitowych, wzdęć. Preparaty farmakologiczne z tej grupy neutralizują kwas żołądkowy. Ponadto hamują działanie testosteronu, wywołują ED oraz osłabiają libido.

Niektóre preparaty farmakologiczne należące do grupy V, stosowane w urologii, powodują także ED. Podobnie większość leków stosowanych w schorzeniach neurologicznych, przedstawionych w grupie VI, oraz leki (grupa VII) stosowane w terapii różnorodnych zaburzeń lub chorób, jak na przykład jaskra, powodują ED.

Stosując farmakoterapię w wielu jednostkach chorobowych, poza dążeniem do jak największej skuteczności należy jednocześnie unikać wpływu leków na ED. W sytuacji wystąpienia ED po zastosowaniu leków trzeba rozważyć zmianę leku na preparat o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale charakteryzujący się mniejszym niekorzystnym wpływem na erekcję. Można również zminimalizować niepożądany efekt, zmniejszając dawkę lub po zmniejszeniu dawki stosowanego leku można włączyć drugi lek do leczenia schorzenia podstawowego (terapia skojarzona). Można także, jeżeli jest to możliwe, zastosować przerwę w leczeniu. Terapię przerywaną stosuje się między innymi w terapii hormonalnej raka gruczołu krokowego [2].

Kolejną istotną kwestią stanowią złożone mechanizmy erekcji i procesy starzenia się, które należy postrzegać przez pryzmat medycyny molekularnej. Uważam, że nie można sprowadzać problemu leczenia jedynie do „deficytu” testosteronu, jak ujął to kolega, Andrzej Gomuła, w swoich wystąpieniach. Obecnie nie przytaczam złożonych i niepoznanych jeszcze wielu wątków fizjologicznych i biochemicznych mechanizmów starzenia się oraz funkcji seksualnych. Osoby zainteresowane odsyłam do piśmiennictwa [3–5]. Na uwagę zwraca fakt, jak wiele różnych czynników pełni w tych procesach istotne funkcje, jak bardzo są one powiązane oraz jak wiele pozostaje niepoznanych, na przykład w zakresie erekcji istotne znaczenie mają zmiany w tkance mięśniówki gładkiej lub włókien elastycznych i kolagenu. Po 60 rż. zawartość mięśniówki gładkiej się zmniejsza do około 35%, zawartość kolagenu typu III się obniża, natomiast wzrasta zawartość kolagenu I typu. Zmiany te są prawdopodobnie wyni-



Rycina 1. Algorytm przyczyn zaburzeń erekcji

kiem przewlekłego niedokrwienia. Kolejnym aspektem jest obniżenie czucia w prąciu. U zwierząt stwierdzono zmiany we włóknach nerwowych zaopatrujących prącie, między innymi obniżenie stężenia syntazy tlenu azotu (NOS, *nitric oxide synthetase*) w aksonach prącia, zmiany stężenia tlenu (pO_2 , *partial pressure of oxygen*), które wywołują zmiany w metabolizmie śródbłonna oraz tkanki łącznej i mięśniówki gładkiej. Wzrost pO_2 w śródbłonku pobudza syntezę czynników rozszerzających naczynia, takich jak: prostaglandyna E (PGE) i prostacyklina (PGI), natomiast obniżenie pO_2 stymuluje syntezę czynników obkurczających naczynia, czyli prostaglandyny i tromboksanu (TXA, *tromboxane A*) (który również nasila krzepliwość). Wyjaśnia to fakt, iż przy spadku pO_2 w zatokach ciał jamistych dochodzi do wykrzepiania krwi, na przykład w priapizmie [6, 7]. W komórkach mięśniówki gładkiej wzrost pO_2 powoduje syntezę PGE, która wpływa na rozkurczanie mięśni. Obniżenie pO_2 stymuluje powstawanie cytokiny — transformującego czynnika wzrostu (TGF, *transforming growth factor*) — która zwiększa syntezę kolagenu i wpływa na włóknienie ścian zatok jamistych. To powoduje degenerację włókien bezmielinowych i zmniejszenie liczby synaps w prąciu [8].

Gdy obniżają się stężenia tlenu azotu (NO, *nitric oxide*) i pO_2 w prąciu, komórki śródbłonna produkują i wydzielają polipeptyd ET1 — endotelinę, która wpływa na wzrost stężenia wapnia w cytoplazmie komórek mięśni gładkich i na ich czynność skurczową. Podczas wzdęcia tlen i NO blokują enzymy syntetyzujące ET1, a ponadto NO wypiera endotelinę 1 z synapsy [8].

W stanie zwiotczenia prącia słaby przepływ krwi jest utrzymywany w wyniku syntezy angiotensyny II w śródbłonku zatok i tętnic, która powoduje wzrost stężenia wapnia wolnego w komórkach mięśni gładkich i pobudza syntezę endoteliny 1. Angiotensyna II stymuluje syntezę kolagenu, przyczyniając się do włóknienia ciał jamistych. W warunkach fizjologicznych NO hamuje syntezę i wypiera angiotensynę II z receptorów. Zaburzenia erekcji wiążą się z brakiem równowagi między angiotensyną II, endoteliną 1 oraz NO. Wzrost stężenia angiotensyny II jest głównym czynnikiem ED u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Osłabienie wzdęcia u mężczyzn w starszym wieku wiąże się ze wzrostem angiotensyny II i endoteliny 1, które są produkowane w nadmiernych ilościach. Na poziomie tkankowym pod wpływem angiotensyny II dochodzi do uszkodzenia śródbłonna, uwolnienia czynników

prozakrzepowych oraz pobudzenia monocytów i makrofagów, które nasilają proces miażdżycowy [8, 9].

Wraz ze starzeniem się organizmu stężenie NO produkowanego w śródbłonku naczyń krwionośnych się obniża. U chorych z nadciśnieniem tętniczym również występuje obniżenie NO. Gdy stany te występują razem, oddziałują synergistycznie i nasilają znacznie ED. Na poziomie tkankowym aktywność ACE ma istotne znaczenie w patogenezie reakcji zapalnej w obrębie ścian naczyń. Enzym kinaza II łączy układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*) z układem kalikrenina-kininy [9].

Wzrost stężenia bradykininy przez receptor kininowy B₂ pobudza układy enzymatyczne — syntazę NO, fosfolipazę A₂, cyklooksyzgenazę — i doprowadza do wzrostu stężenia wielu substancji, między innymi NO, prostaglandyny (PGI₂). Substancje te działają przeciwmiażdżycowo (przeciwzakrzepowo, przeciw płytkowo, wazodylatacyjnie) [10].

Zablokowanie enzymu konwertazy angiotensyny (ACE) przez jego inhibitory na poziomie tkankowym obniża stężenie bradykininy, czyli przeciwdziała miażdżycy [10, 11].

Współczesne leczenie ED nie eliminuje ich przyczyn. Trwają badania ukierunkowane na wykorzystanie czynników wzrostu, które mogą regenerować tkankę nerwową i pobudzać angiogenezę. W ostatnich badaniach nad terapią genową wykazano, że transfer genu dla śródbłonka syntazy tlenku azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*) u szczurów (starych samców) powoduje znaczny wzrost w ciałach jamistych: mRNA, eNOS białka oraz cyklicznego GMP (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*), stymulując nerw jamisty, co w konsekwencji umożliwia uzyskanie wzrostu. Wydaje się, że terapia genowa jest najnowszym kierunkiem, w którym zmierza leczenie ED [12].

Należy pamiętać, iż ED jest objawem, który może wskazać na przyczynę organiczną, zwłaszcza choroby serca i naczyń oraz cukrzycę. Dlatego wywiad oraz badanie przedmiotowe powinny się charakteryzować uwagą i wnikliwością. Trzeba dokładnie przeprowadzić badanie przedmiotowe oraz wykonać laboratoryjne badanie krwi i moczu. To zwykle wystarcza do rozpoznania przyczyn ED, a zatem do podjęcia leczenia. Niekiedy należy wykonać badania dodatkowe, jak: USG gruczołu krokowego, USG dopplerowska, arteriografia tętnic miednicy małej czy kawernoso-grafia. Badanie przedmiotowe powinno obejmować ocenę rozmiaru i konsystencji jąder, kontrolę czucia okolicy krocza, napięcie mięśnia zwieracza odbytu oraz odruch opuszkowo-jamisty. Poza badaniem stercza *per rectum* należy palpacyjnie sprawdzić trzon prącia (w celu ewentualnego wykrycia płytek Peyroniego). Trzeba zwrócić uwagę na to, czy nie ma wad rozwojowych, zylaków powróz-

ka, stulejki, krótkiego wędzidełka. Stulejka nierzadko powoduje miejscowe podrażnienie i nadmierną pobudliwość. Jest często przyczyną przedwczesnego wytrysku.

W celu wykluczenia lub wykrycia chorób przewlekłych należy skontrolować wyniki badań krwi i moczu. W przypadku stwierdzenia niskiego stężenia testosteronu (T) w osoczu konieczne jest określenie stężenia T wolnego, prolaktyny i hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*). Gdy stężenie prolaktyny okaże się podwyższone lub obniżone będzie stężenie LH, trzeba wykonać badanie rezonansu magnetycznego mózgu (podejrzanie guza przysadki). W zaburzeniach hormonalnych z powodu znacznego niedoboru androgenów uzupełnia się ich niedobór. W ED wynikających z hipogonadyzmu wskazane jest podawanie T. Badanie ogólne moczu może ujawnić obecność w nim bakterii (zakażenie) lub glukozy [13]. Należy podkreślić, że ED mogą być pierwszym objawem neuropatii cukrzycowej, która występuje u około 50% chorych na cukrzycę [14].

Natomiast T, zwłaszcza w odniesieniu do chorób gruczołu krokowego, moim zdaniem ma nieco odmienne znaczenie od prezentowanych niektórych poglądów, szczególnie w dyskusji „okrągłego stołu”. Stężenie T we krwi obniża się w okresie starzenia. Obniża się frakcja wolnego T, a więc niezwiązane na przykład z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*). Ma to niewielki wpływ na erekcję u zdrowych mężczyzn, mimo ich starzenia się. Ponadto stwierdzono, że tylko u około 2% mężczyzn stężenie T spada poniżej tak zwanego zakresu referencyjnego w surowicy krwi. Wtedy jest to prawdziwy deficyt T. Dotychczas nie dowiedziono, czy fakt obniżenia stężenia T może w jakikolwiek sposób wpływać na erekcję [15, 16]. Obniżenie stężenia T u mężczyzn w procesie starzenia zwolennicy „testosteronoterapii” określają jako obniżone w porównaniu z wartościami stężeń u młodych mężczyzn. Obniżenie dotyczy zaledwie około 25% mężczyzn rasy białej powyżej 65 rż. Korzyści i ryzyko w nielicznych badaniach dotyczących stosowania terapii testosteronem określono na podstawie wyników leczenia młodych mężczyzn z hipogonadyzmem [17–19]. Jest to niemal jedyne uzasadnione wskazanie do podawania T jako substytucji ubytku i nie budzi kontrowersji. Nie można zapominać o tym, iż stosowanie T wiąże się między innymi z ryzykiem zatrzymania płynów ustrojowych i wzrostem ciśnienia tętniczego oraz występowaniem niewydolności — krążenia typu zastoinowego [20]. Kolejnymi niepożądanymi skutkami terapii T są: bezdech nocny, ginekomastia, tkliwość sutków, czerwienica, możliwy wpływ na łagodny rozrost gruczołu krokowego i rak gruczołu krokowego [21].

Wiedza na temat obniżenia stężenia androgenów oraz następstw terapii T jest niepełna. Istnieją poglą-

dy kontrowersyjne, a nadmierna gorliwość w stosowaniu T budzi liczne wątpliwości i negatywne tego skutki. Należy podkreślić, że obniżenie się stężenia T a jego deficyt — to dwie różne sytuacje. Budzi także kontrowersje problem określenia tak zwanej normy stężenia T, który zmienia się z wiekiem i to bardzo indywidualnie oraz charakteryzuje się wahaniami dobowymi. Istnieją wątpliwości dotyczące tego, kiedy należy stosować T! Jego stosowanie prowadzi także do oligospermii i zmniejszenia objętości ejakulatu. Czy należy stosować T u mężczyzn, którzy mogą syntetyzować endogeny własny T? Podanie egzogenego T blokuje syntezę endogenego T i również hormonów syntetyzowanych w jądrze. To może wpłynąć na gruczoł krokowy!

Pierwszą terapię raka stercza CaP (*carcinoma of prostate*) opracowali w 1941 roku Huggins i Hodges (Nagroda Nobla). Dotychczas nie budzi wątpliwości fakt, że do rozwoju łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH, *benign prostatic hyperplasia*) i raka gruczołu krokowego (CaP, *carcinoma of the prostate*) są potrzebne androgeny (u kastratów BPH i CaP nie występują). Jednak wrażliwość komórek stercza na T oraz hormony steroidowe jest procesem złożonym. Należy stanowczo podkreślić, że androgeny są niezbędne do rozwoju gruczołu krokowego. Związki endokrynne w mikrośrodkowisku komórkowym pełnią funkcję czynników usposabiających — modulują działanie bezpośrednich przekazników, którymi są czynniki wzrostowe (GF, *growth factors*). Współdziałają one z hormonami i pobudzają reakcje wewnątrz komórek, za pośrednictwem których dochodzi do aktywacji lub inhibicji genów wpływających na procesy życiowe komórki. Czynniki wzrostowe są regulatorami proliferacji komórek, natomiast w przestrzeni międzykomórkowej nośnikami informacji. Regulują one procesy interakcji między komórkami mezenchymalnymi a nabłonka (odpowiadają za wzrost, różnicowanie i apoptozę komórek). Sygnały są przekazywane za pomocą mechanizmów auto-, para- lub interaktywnych. Nieprawidłowa ekspresja GF może doprowadzić do niekontrolowanego wzrostu komórek i do procesu nowotworzenia. Pierwszą strategią leczenia raka gruczołu krokowego u chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego jest terapia antyandrogenowa [22]. Androgeny i estrogeny działają na gruczoł krokowy synergistycznie, a zaburzona równowaga między aktywnością tych hormonów w gruczole krokowym z przewagą estrogenów indukuje wzrost podścieliska. Kolejno powstają zmiany we wzajemnych oddziaływaniach podścieliska z nabłonkiem gruczolowym, co wywołuje patologię, na przykład łagodny rozrost. Etiologii BPH jeszcze całkowicie nie poznano. Wiadomo, że do rozwoju BPH przyczynia

się wiele różnych czynników, ale niezbędnymi są starzenie się mężczyźni, czynność hormonalna jąder, która warunkuje odpowiednie stężenie T w surowicy oraz tkankach [23]. Należy przyjąć, że stosowanie substytucji T powinno się podejmować z rozważą, a obniżające się stężenie androgenów tego nie usprawiedliwia. W terapii testosteronem trzeba brać pod uwagę możliwość uczynienia ognisk raka, które według patologów niemieckich stwierdzono niemal u wszystkich mężczyzn po 60 rż. Należy przypomnieć, iż wciąż obowiązuje zasada — *primum non nocere!*

Piśmiennictwo

1. Sikorski A. Sildenafil — lek I rzutu w leczeniu zaburzeń wzdrodu niezależnie od przyczyny. *Infomedica* — wyd. specjalne 2002; 2 (8): [strony](#):
2. Dutkiewicz S. Algorytm przyczyn zaburzeń erekcji ze szczególnym uwzględnieniem pochodzenia jatrogenego. *Lek w Polsce* 2004; 14: 51–53.
3. Wroński S., Jarzewski P. Fizjologiczne i biochemiczne mechanizmy kontroli wzdrodu prącia. *Urol. Pol.* 2003; 56: 15–18.
4. Dutkiewicz S. Patomechanizmy zaburzeń erekcji. Pamiętnik XXIII Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Urologów Wojska Polskiego. Krynica 25–27.09.2003.
5. Dutkiewicz S. Molekularne mechanizmy erekcji i ich zaburzenia związane z procesami starzenia organizmu. *Urol. Pol.* 2004; 58: 11–14.
6. Seftel A.D. Erectile dysfunction in the elderly: epidemiology, etiology and approaches to treatment. *J. Urol.* 2003; 169: 1999–2007.
7. Proceedings of the third International Conference on the Management of Erectile Dysfunction linking pathophysiology and therapeutic response. *J. Urol.* 2003, t. 170, nr 2.
8. Pryor J.L., Redmon B. New therapies and delivery mechanisms for treatment of erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* (supl.): 2000; 12: 51–58.
9. Johannes C.B., Aranyo A.B., Feldman H.A., Derby C.A., Kleinman K.P., McKinlay J.B. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old; longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J. Urol.* 2000; 163: 460–466.
10. Murphey L., Vaughan D., Brown N. Contribution of bradykinin to the cardioprotective effects of ACE inhibitors. *Eur. Heart J.* 2003; 5: A37–A41.
11. Enseleit F., Luscher T.F., Ruschitzka F. Angiotensin-converting enzyme inhibition and endothelial dysfunction. Focus on ranipril. *Eur. Heart J.* 2003; 5: A 31–A 36.
12. Biovalacqua T.J., Champion H.C., Abdel-Mageed A.B., Kadowitz P.J., Hellstrom W.J. Gene transfer of preprocalcitonin gene-related peptide restores erectile function in the aged rat. *Biol. Reprod.* 2001; 65: 1371–1372.
13. Benet A.E., Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. *Urol. Clin. North Am.* 1995; 22: 699–709.
14. Lue T.E. Impotence: a patient's goal-directed approach to treatment. *World J. Urol.* 1990; 8: 67–74.
15. Nelwa A. Treatment of endocrinologic male sexual dysfunction. *Mayo Clinic. Proc.* (supl.) 2000; 75: 540.
16. Seftel A.D. Erectile dysfunction in the elderly: epidemiology, etiology and approaches to treatment. *J. Urol.* 2003; 169: 1999–2007.
17. Tenover J.S. Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75: 1092–1098.
18. Morley J.E., Perry H.M., Kaiser F.E. Effects of testosterone replacement therapy in hypogonadal male: a preliminary study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1993; 41: 149–152.
19. Sih R., Morley J.E., Kaiser F.E. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 1661–1667.
20. Crook D. Androgens and the risk of cardiovascular disease. *Aging. Male* 2000; 3: 190–195.
21. Łęcki A. Aspekty stosowania testosteronu u mężczyzn w podeszłym wieku. *Urol. Pol.* 2002; 55: 9–11.
22. Kirk D. (red.). Rak gruczołu krokowego. Via Medica, Gdańsk 2003.
23. Dutkiewicz S. Oddziaływanie środowiska hormonalnego i rola preparatów farmakologicznych w leczeniu chorych na łagodny rozrost stercza. *Przegl. Urol.* 2001; 4: 56–58.