

# ZDRAVLJENJE EREKTI LNE DISFUNKCIJE IN PREZGODNJE EJAKULACIJE

## TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION AND PREMATURE EJACULATION

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Polonca Ferk, mag. farm.

*Katedra za farmakologijo in eksperimentalno  
toksikologijo, Medicinska fakulteta Univerze v  
Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: polonca.ferk@guest.arnes.si

## 1 UVOD

Za zadovoljujoče spolno življenje moškega in njegove partnerice/partnerja je med drugim potrebna vzpostavitev erekcije, ki traja dovolj dolgo za uspešen zaključek spolnega odnosa. Najpomembnejši molekularski posrednik erekcije je dušikov oksid (NO), katerega ob spolni stimulaciji zaradi

### POVZETEK

Eretilna disfunkcija in prezgodnja ejakulacija sta najpogostejši spolni motnji pri moških in naraščajoči zdravstveni problem v razvitem svetu. Etiopatogeneza obeh motenj je večfaktorska, kombinacija različnih bioloških in psiholoških dejavnikov. Zdravljenje je farmakološko, psihološko in/ali kirurško, odvisno od vrste in resnosti motnje. V farmakoterapiji erektilne disfunkcije so zdravila prvega izbora zaviralci fosfodiesteraze tipa 5. Prezgodnja ejakulacija je uradna indikacija le za dapoksetin, kratkodelujoči specifični zaviralec ponovnega privzema serotonina. Za zdravljenje spolne disfunkcije pri moškem so v razvoju obetavni terapevtski pristopi, vključno z zdravljenjem z zarodnimi celicami in genskim zdravljenjem.

### KLJUČNE BESEDE:

*erektilna disfunkcija, prezgodnja ejakulacija, farmakoterapija, zaviralci fosfodiesteraze tipa 5, dapoksetin*

### POVZETEK

Erectile dysfunction and premature ejaculation are the most common male sexual disorders and an increasing health problem in developed countries. Etiopathogenesis of the two disorders is multifactorial and includes several biological and psychological factors. Pharmacological, psychological and/or surgical treatment approaches depend on the type and severity of the disorder. Phosphodiesterase type 5 inhibitors are the drugs of choice in pharmacotherapy of erectile dysfunction. At present, dapoxetine, a short-acting selective serotonin reuptake inhibitor, is the only drug indicated to treat premature ejaculation. Several promising therapeutic approaches for treating male sexual dysfunction are being investigated, including stem cells and gene therapy.

### KEY WORDS:

*erectile dysfunction, premature ejaculation, pharmacotherapy, phosphodiesterase type 5 inhibitors, dapoxetine*

aktivacije parasimpatičnega živčevja izločajo ustrezni nevroni in endotelijske celice. V kavernozi telesih NO dilatira arterije in arteriole, posledično se poveča prekrvljenost

erektilnega tkiva, pride do kompresije venul in zmanjšanega venskega odtoka iz penisa. Ob orgazmu moški ejakulira. Ejakulacija pomeni izliv semena skozi sečnico in je kompleksen refleks, katerega ključno uravnava serotonin. Erektilna disfunkcija (ED) pomeni nezmožnost vzpostavitve in vzdrževanja erekcije za zadovoljujoč spolni odnos, medtem ko je prezgodnja ejakulacija (PE) lahko potrjena medicinska diagnoza ali pa je izliv semena subjektivno prezgoden.

## 2 EREKILNA DISFUNKCIJA

### 2.1 OPREDELITEV IN POGOSTOST EREKILNE DISFUNKCIJE

Erektilna disfunkcija pomeni kronično nezmožnost ali zmanjšano zmožnost za vzpostavitev in vzdrževanje erekcije za zadovoljujoč spolni odnos, kar ima negativen vpliv na pacientovo samopodobo, medosebne odnose, partnerstvo ter na splošno kakovost življenja (1, 2, 3). Prevalenca ED je ocenjena na 50 % pri moških v starostni skupini 50-70 let in s starostjo narašča (2). Zmerno do hudo obliko ED ima 5-20 % moških s to motnjo (1, 3). Zlasti pri starejših moških je ED pogosto prisotna sočasno z benignim povečanjem prostate (BPP), tako ED kot BPP pa pogosto spremljajo tudi simptomi spodnjih sečil (LUTS) (4). Največja pogostost ED je v skupini sladkornih bolnikov in je ocenjena na 32-90 % (3).

### 2.2 ETIOPATOGENEZA EREKILNE DISFUNKCIJE

Etiopatogeneza ED je pri večini bolnikov večfaktorska, torej posledica kompleksnega součinkovanja med različnimi biološkimi in psihološkimi dejavniki (1, 2, 3). Etiološko je ED najpogosteje vaskulogena, lahko tudi nevrogena, hormonska, kavernoza, iatrogena, psihogena oz. psihiatrična (1, 2, 3). V 80 % so vzrok za ED bolezenska stanja, npr. hipogonadizem, metabolni sindrom, trebušna debelost, srčno popuščanje, ishemična bolezen srca, periferna arterijska bolezen, moten metabolizem glukoze, sladkorna bolezen, diabetična nevropatija, hiperprolaktinemija, možganska kap, aritmije, tromboze, disfunkcija endotelija, hipertenzija, ateroskleroza, depresija, anksioznost, druge psihiatrične motnje, demence, parkinsonizem, multipla skleroza, vnetje, hipoksija, oksidativni stres, hiperhomocisteinemija (1, 2, 3). Erektilna disfunkcija je lahko tudi posledica sedečega na-

čina življenja, neuravnotežene prehrane, kajenja, zlorabe učinkovin s potencialom odvisnosti, vzdrževalnega farmakološkega zdravljenja odvisnosti od opiatov, posledica negativnih psihosocialnih dejavnikov (npr. odsotnost stalnega partnerja, stres), kognitivno-čustvenih dejavnikov, izpostavljenosti ksenoestrogenom, kroničnega alkoholizma (1, 2, 3). Prav tako lahko do ED privedejo poškodbe hrbenjače in operativni posegi v medeničnem predelu (npr. radikalna prostatektomija zaradi raka prostate) (5).

### 2.2.1 Erektilna (dis)funkcija kot posledica jemanja nekaterih zdravil

Erektilna disfunkcija je pogost neželen učinek zdravil, npr. starejših antipsihotikov, centralno delujočih antihipertenzivov, digoksina, antidepresivov, litija, fibratov, barbituratov, benzodiazepinov, starejših antagonistov na adrenergičnih receptorjih  $\beta$ , nesteroidnih protivnetnih učinkovin, antiaritmikov, starejših antihistaminikov, zaviralcev reduktaze 5 $\alpha$ , antiparkinsonikov, antagonistov na histaminskih receptorjih H<sub>2</sub>, mišičnih relaksantov (6). Erektilna disfunkcija je pogosto tudi neželeni učinek diuretikov (zlasti tiazidnih in spiroloktona), tudi novejših antagonistov na adrenergičnih receptorjih  $\beta$  in drugih zaviralcev renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, vendar lahko ob učinkovitem zdravljenju osnovne bolezni navedena zdravila erektilno funkcijo tudi izboljšajo (6, 7). Zdravljenje z zaviralci napetostno odvisnih kalcijevih kanalov tipa L, z zaviralci angiotenzinske konvertaze, z antagonistami na angiotenzinskih receptorjih AT<sub>1</sub>, s specifičnimi antagonistami na adrenergičnih receptorjih  $\alpha_1$  ter z antagonistami na adrenergičnih receptorjih  $\beta$  tretje generacije (npr. z nebivololom) lahko erektilno funkcijo izboljša (6). Statini dolgoročno zmanjšujejo koncentracijo testosteterona in s tem poslabšajo ED, kratkoročno pa lahko na erektilno funkcijo vplivajo ugodno (8). Novejši antidepresivi (bupropion, mirtazapin, nefazodon, vilazodon) praviloma ne povzročajo ED in se celo v nekaterih primerih uporabljajo za zdravljenje ED, povzročene s specifičnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) oz. z zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) (9).

### 2.3 ZDRAVLJENJE EREKILNE DISFUNKCIJE

Zdravljenje ED zahteva multidisciplinaren in osebni pristop (1, 2, 3). Potek zdravljenja se lahko optimalno zastavi le ob razjasnitvi etiopatogeneze ED, ob natančni bolnikovi osebni in družinski anamnezi, poznavanju sočasno prisotnih drugih patofizioloških stanj in terapij, poznavanju pacientovih pričakovanj (1, 2, 3). Pristopi k zdravljenju bodo tako pri diabetiku

z ED drugačni kot pri bolniku z ED s kongestivnim srčnim popuščanjem ali pri bolniku z ED po radikalni prostatektomiji, prav tako bo terapevtski pristop drugačen npr. pri bolniku s Peyroniejevo boleznijo (1, 2, 3, 5, 10). Farmakološko zdravljenje temelji na zvečanju prekrvljenosti erektilnega tkiva v penisu (1, 2, 3). Zdravila prvega izbora so zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) (11, 12). Farmakoterapija ED se pogosto dopolnjuje s psihoterapevtskimi pristopi, zdravim načinom življenja ter optimizacijo morebitne že obstoječe farmakoterapije pridruženih bolezni (1, 2, 3). Možno je tudi kirurško zdravljenje (13, 14). Uspešnost zdravljenja se vrednoti na osnovi pacientovega dnevnika in standardiziranih vprašalnikov v zvezi z erektilno funkcijo (1, 2, 3).

### 2.3.1 Peroralna farmakoterapija erektilne disfunkcije

Komplianca pacientov je največja v primeru peroralnega načina aplikacije učinkovin (1, 2, 3). Prvi izbor v peroralni farmakoterapiji ED predstavljajo zaviralci PDE5, uporabljajo pa se še številne druge učinkovine (11, 12). Razvijajo se tudi mnogi novi potencialno klinično uporabni farmakoterapevtski pristopi za izboljšanje erektilne funkcije (14).

#### 2.3.1.1 Mehanizem delovanja, učinkovitost in varnost zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5

Prvi specifični zaviralec PDE5 na tržišču je bil sildenafil, sledili so vardenafil, tadalafil, avanafil, mirodenafil, udenafil; slednja dva v Sloveniji nista na tržišču (11, 12, 15, 16, 17, 18). Gre za učinkovine prvega izbora za simptomatsko zdravljenje ED, pri bolnikih brez ali z drugimi pridruženimi boleznimi (11, 12). Po učinkovitosti se med seboj bistveno ne razlikujejo (11, 12). Večina se jih aplicira pred načrtovano spolno aktivnostjo, tadalafil v odmerkih 5 mg pa kontinuirano, da pride do vzpostavitve ravnotežne koncentracije v plazmi, ki ima terapevtski učinek (11, 12, 15, 16, 17, 18). Erekcijo spodbudijo le, če predhodno pride do spolne stimulacije (11, 12). Ob spolni stimulaciji se iz žilnega endotelija v erektilnem tkivu sprošča NO, ki difundira v gladke mišice žilja (11, 12). Tam NO aktivira gvanilatno ciklazo (GC), sledi zvečano nastajanje cikličnega gvanozin-monofosfata (cGMP) in posledično aktivacija proteinske kinaze G (11, 12). Končni učinek je dilatacija gladkih mišičnih celic žilja v kavernoznih telesih (11, 12). Zaviralci PDE5 zavirajo encim PDE5, s čimer preprečijo razgradnjo cGMP in tako potencirajo vazodilatacijski učinek NO (11, 12). Navedene učinkovine so dokazano bolj učinkovite v terapiji ED pri mlajših moških brez pridruženih bolezni; sproščanje endogenega NO ob spolni stimulaciji je namreč pri starejših pacientih oz. v primeru pridruženih bolezni pogosto zmanjšano (11, 12). Ob pravilni uporabi so zaviralci PDE5

učinkoviti in imajo relativno ugoden varnostni profil pri bolnikih z različnimi etiologijami ED, npr. tudi po radioterapiji raka prostate, radikalni prostatektomiji ter v primeru sočasno prisotnih LUTS (4, 11, 12, 19). Ustrezen odziv bolnikov na prvi odmerek zaviralcev PDE5 v terapiji ED je v 60-70 % primerov (11, 12). Na zdravljenje z zaviralci PDE5 se najslabše odzivajo pacienti z vaskulogeno ED, zlasti tisti s sočasno sladkorno boleznijo, aterosklerozo in/ali periferno žilno boleznijo (2, 3, 11, 12).

#### 2.3.1.2 Izbrane farmakokinetične lastnosti zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5

Ključne razlike med zaviralci PDE5 so v njihovih farmakokinetičnih lastnostih ter posledično v času nastopa in trajanja terapevtskih učinkov (15, 16, 17, 18). Začetki delovanja po zaužitju posameznih v Sloveniji registriranih učinkovin so: za sildenafil približno 60 min (15), za vardenafil 25-60 min (16), za tadalafil največ 30 min (17) ter za avanafil 15-30 min (18). Orodispersibilni pripravki v primerjavi s filmsko obloženimi tabletami omogočajo hitrejši začetek delovanja (11, 12). Presnova zaviralcev PDE5 poteka pretežno z encimom CYP3A4 v jetrih (15, 16, 17, 18).

#### 2.3.1.3 Neželeni učinki in kontraindikacije zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5

Večina neželenih učinkov zaviralcev PDE5 je posledica generalizirane vazodilatacije (hipotenzija, obrazna in očesna hiperemija, rdečica, glavobol, nosna kongestija), možne so

#### ALI STE VEDELI?

- zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 imajo kardioprotektivne in druge ugodne pleiotropne učinke
- potencialne nove učinkovine v terapiji erektilne disfunkcije so tudi aktivatorji topne gvanilatne ciklaze in agonisti na melanokortinskih receptorjih
- spojine vodnice za razvoj potencialnih novih učinkovin za zdravljenje erektilne disfunkcije so tudi v strupih nekaterih členonožcev
- v razvoju je zdravljenje erektilne disfunkcije z intrakavernozno aplikacijo zarodnih celic in terapevtskih genov za spodbujanje angiogeneze in nevrogeneze
- tramadol kot agonist na  $\mu$ -opioidnih receptorjih zmanjša občutljivost erektilnega tkiva v penisu ter kot zaviralec ponovnega privzema serotonina in noradrenalina zakasni ejakulacijo
- potencialne učinkovine v terapiji prezgodnje ejakulacije bi lahko bili tudi antagonisti na receptorjih za oksitocin

tudi bolečine v križu, dispepsija (11, 12, 15, 16, 17, 18). Občasno prihaja do motenj vida, verjetno kot posledica nespecifične inhibicije fosfodiesteraze tipa 6 v mrežnici (11, 12). Vardenafil lahko podaljša QT-dobo (16). Približno 30 % pacientov se na terapijo z zaviralci PDE5 ne odzove ustrezno, med njimi je značilno večji delež starejših bolnikov (11, 12). Vzroki za neodzivnost bolnikov na zdravljenje z zaviralci PDE5 so vaskulogena etiologija ED in/ali disfunkcija gladkih mišic oz. atrofija živcev v kavernoznih telesih (11, 12). Tveganje za miokardni infarkt ob jemanju zaviralcev PDE5 ni povečano (11, 12). Dolgotrajno jemanje zaviralcev PDE5 bi lahko zvečalo tveganje za razvoj in invazivnost melanoma; zaviralci PDE5 namreč spodbujajo sintezo melanina, zmanjšana aktivnost encima PDE5 pa spodbuja invazivnost melanomskih celic (11). Zaviralci PDE5 so ne glede na starost bolnikov kontraindicirani v primeru nestabilne angine pectoris, nedavnega miokardnega infarkta, nekaterih aritmij, slabo nadzorovane hipertenzije, dednih degenerativnih bolezni mrežnice (11). Dolgoročne (neželene) učinke terapije z zaviralci PDE5 bo potrebno natančneje ovrednotiti v nadaljnjih študijah.

#### **2.3.1.4 Součinkovanje zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 z drugimi zdravili**

Pri starejših bolnikih z ED je zaradi verjetnejše polifarmakoterapije potrebna največja pozornost pri predvidevanju možnega klinično pomembnega součinkovanja zaviralcev PDE5 z drugimi zdravili in s pridruženimi bolezenskimi stanji (11, 12). Potencialno klinično pomembno součinkovanje zaviralcev PDE5 lahko pričakujemo z induktorji in inhibitorji izoencima CYP3A4 (11, 12). Za klinično pomembno se je izkazala interakcija med sildenafilom in varfarinom, ki se odraža kot povečano tveganje za krvavitve (15). Na farmakodinamičnem nivoju zaviralci PDE5 sinergistično součinkujejo na zvečanje znotrajcelične koncentracije cGMP z organskimi nitrati in drugimi donorji NO; posledica je lahko huda hipotenzija (11, 12). Sočasna uporaba organskih nitratov in zaviralcev PDE5 je zato kontraindicirana (15, 16, 17, 18). Vardenafil se previdno predpisuje pri bolnikih z velikim tveganjem za podaljšanje QT-dobe, hkrati se zato tudi ne priporoča njegovo sočasno predpisovanje z antiaritmiki razredov IA in III (16). Antagonisti na adrenergičnih receptorjih  $\alpha$  lahko sinergistično součinkujejo z zaviralci PDE5 na relaksacijo gladkih mišic; navedeno kombinacijo je zato smiselno predpisati pri bolnikih s sočasno prisotnima ED in BPP, a v tem primeru je povečano tveganje za posturalno hipotenzijo, najbolj v primeru sočasnega jemanja zaviralcev PDE5 in nespecifičnih antagonistov na adrenergičnih receptorjih  $\alpha$  (19).

#### **2.3.1.5 Nove farmakoterapevtske možnosti zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5**

Pljučna arterijska hipertenzija je za sildenafil in tadalafil že uradna indikacija (15, 17). Pri bolnikih s srčnim popuščanjem razredov I in II po funkcijski klasifikaciji NYHA (*New York Heart Association*) zaviralci PDE5 izboljšajo parametre srčne in pljučne funkcije ter splošno kakovost življenja (1). Imajo ugodne pleiotropne kardiovaskularne in kardioprotektivne učinke, ugodno učinkujejo pri ishemično-reperfuzijskih poškodbah, kardiotsičnosti doksorubicina, ishemični in diabetični kardiomiopatiji, srčni hipertrofiji, Duchennovi mišični distrofiji, transplantacijah srca, hipertenziji, Raynaudovem fenomenu, periferni arterijski bolezni, možganski kapi in stanjih možganske hipoksije, funkcijskih motnjah mehurja, prekondicioniranju zarodnih celic za zdravljenje srčnih poškodb, po miokardnem infarktu, pri bolnikih s poškodbami hrbtnjače (11). Zaviralci PDE5 zavirajo razgradnjo NO tudi v skeletnih mišicah, zato izboljšajo prekrvljenost in oksigenacijo le-teh (11). Lahko bi bili uporabni v terapiji rakavih obolenj, saj npr. zvečajo občutljivost nekaterih tipov rakavih celic za klasične protitumorske (kemoterapevtiki so namreč lahko tudi protibakterijski) kemoterapevtike (11). Zaviralci PDE5 naj bi imeli tudi pomembno vlogo v sinaptogenezi, oblikovanju spomina in posledično pri zdravljenju demenc (11). Epidemiološke študije kažejo, da imajo pacienti, ki se zdravijo z zaviralci PDE5, manjše tveganje za razvoj raka prostate (11).

#### **2.3.1.6 Učinkovine za zvečanje libida pri erektilni disfunkciji**

Testosteron kot modulator izražanja encima PDE5 sinergistično součinkuje z zaviralci PDE5 v terapiji ED; nadomestno zdravljenje ED s testosteronom v kombinaciji z zaviralci PDE5 tako ugodno vpliva na spolno funkcijo in zvečanje libida pri bolnikih s hipogonadizmom (20). Antagonisti na adrenergičnih receptorjih  $\alpha_2$  (npr. johimbin) ter centralno delujoči dopaminski agonisti (npr. apomorfin) spodbujajo libido, a v praksi ED ne zdravijo učinkovito in varno (21). Znani afrodiziaki so tudi ginseng, flavonolni glikozidi, npr. ikariin in drugi (21).

#### **2.3.1.7 Potencialne nove učinkovine za peroralno zdravljenje erektilne disfunkcije**

Novejšje študije proučujejo potencial heptapeptida Ang-(1-7), endogenega fiziološkega antagonista angiotenzina II, ter njegove signalne poti preko aktivacije receptorja Mas na izboljšanje erektilne funkcije in posledično zdravljenje ED (22). Potencialne nove učinkovine v terapiji ED so tudi aktivatorji topne GC (npr. BAY 41-8543), zaviralci Rho-kinaze,

aktivatorji specifičnih kalijevih kanalov, agonisti na melankortinskih receptorjih (npr. melanotan I, melanotan II, bromelanotid); večina jih je v svojem razvoju že blizu faze 3 kliničnih študij (22, 23, 24). Aktivatorji GC so učinkoviti, ko je biološka uporabnost NO zmanjšana in ko zaradi tega zaviralci PDE5 niso in ne morejo biti učinkoviti (23). Spojine vodnice za razvoj potencialnih novih učinkovin za zdravljenje ED se iščejo tudi v strupih členonožcev (npr. pajka *Phonetreria nigriventer* in škorpijona *Tityus serrulatus*), v katerih se nahajajo učinkovine, ki upočasnjujejo inaktivacijo napestno odvisnih natrijevih kanalov (25).

### 2.3.2 Intrakavernozna in intrauretralna aplikacija učinkovin v terapiji erektilne disfunkcije

Intrakavernozna aplikacija vazoaktivnih učinkovin pred načrtovanim spolnim odnosom predstavlja terapijo ED drugega izbora (26). Uvede se praviloma, ko se pacienti na zdravljenje z zaviralci PDE5 ne odzovejo ustrezno (26). Za mnoge moške je ta način aplikacije nesprejemljiv; večja komplanca je pri diabetičnih bolnikih z ED (3, 26). Navedena metoda zdravljenja ED je varna in učinkovita pri do 80 % bolnikov, zlasti v primeru nevrogene ED (26). Erekcija nastopi hitro in neodvisno od spolne stimulacije (26). Možni neželeni učinki so priapizem, bolečina, penilna fibroza (26). Uporabljajo se fentolamin kot antagonist na adrenergičnih receptorjih  $\alpha$  ter alprostadil oz. prostaglandin  $E_1$  (PGE<sub>1</sub>) in papaverin, ki zvečata znotrajcelično koncentracijo cAMP; v Sloveniji je za namene zdravljenja ED registriran le alprostadil (26, 27). V svetu se vazodilatatorji injicirajo neposredno v kaverno telo pogosto v kombinacijah (npr. papaverin s fentolaminom kot t. i. *bimix*, papaverin s fentolaminom in alprostadilom kot t. i. *trimix*) (26). Alprostadil je na voljo tudi v obliki supozitorija za intrauretralno aplikacijo s pomočjo aplikatorja. (26).

### 2.3.3 Kirurško zdravljenje erektilne disfunkcije in sodobne erektilne tehnologije

Če farmakološko zdravljenje ED ni uspešno, torej v primeru refraktarne ED, se vpeljejo progresivno invazivni terapevtski pristopi, ki vključujejo npr. vakuumske pripomočke za erekcijo in različne vrste penilnih protez, npr. napihljive proteze s protimikrobnimi premazi (12, 13, 14). Danes se uporabljajo mehansko vzdržljivi materiali, kirurške tehnike so izpopolnjene, čas trajanja operativnih posegov je krajši, pogostost pooperativnih okužb je manjša od 1 % (14). Glede na zadovoljstvo pacientov so ireverzibilni kirurški posegi uspešni v 96 % (14). Penilna revaskularizacija, pri kateri se naredi mikrovaskularni arterijski obtok, je učinkovit način zdravljenja arteriogene ED in je primeren za mlade

moške, nekadilce, z izolirano arterijsko stenozo (28). Veliko sredstev se vlaga v razvoj t. i. erektilnih tehnologij za zdravljenje vaskulogene ED, npr. v tkivni inženiring, vstavljanje žilnih opornic z nadzorovanim sproščanjem učinkovin, ipd. (14, 28). Namen je spodbujanje angiogeneze, neovaskularizacije ter izboljšanje hemodinamičnih lastnosti erektilnega tkiva in delovanja žilnega endotelija (14, 28, 29).

### 2.3.4 Novosti v terapevtskih pristopih erektilne disfunkcije

Novo možnost zdravljenja ED predstavlja npr. intrakavernozna aplikacija zarodnih celic, zlasti pri bolnikih z refraktarno ED (30). Zarodne celice lahko zaustavijo oz. spremenijo patofiziološke procese, ki sicer vodijo v ED, npr. po poškodbi živcev v kaverno telesu, pri Peyroniejevi bolezni, sladkorni bolezni, staranju, hiperlipidemiji (30). Proučujejo se tudi pristopi, ko v zarodne celice vstavijo gene za proteine z angiogenimi in nevrotrofičnimi lastnostmi (npr. za endotelijsko sintazo NO, angiopoetin, žilni endotelijski rastni dejavnik, nevrotrofine) oz. ko vstavijo gene, ki posredno vplivajo na izražanje angiogenih dejavnikov (14, 28, 30). V razvoju genskega zdravljenja se zlasti iščejo primerni vektorski sistemi za dostavo terapevtskih genov; preizkušali so adenovirusni vektor, dostavni sistem s kationskim polimerom, dostavni sistem, ki je induciral hipoksijo v kaverno telesu in spodbudil izražanje specifičnih genov za regeneracijo endotelijskih celic le v ishemičnih, ne pa tudi v normalno prekrvljenih tkivih (31). Rezultati študij *in vivo*, npr. avtologne transplantacije mononuklearnih celic kostnega mozga, transplantacije mezenhimskih in adipoznih zarodnih celic z namenom spodbujanja angiogeneze/regeneracije v kaverno tkivo ter rezultati predkliničnih genskih terapij za potencialno zdravljenje vaskulogene ED so obetavni, še vedno pa niso optimalni za prehod na klinične študije (12, 26). Potencialni pristopi k zdravljenju ED so tudi aplikacija eritropoetina, hiperbaričnega kisika, trijodotironina, nevroprotektivnih oz. nevroregenerativnih ter imunosupresivnih učinkovin (npr. ligandov na imunofilinih, nevrotrofičnih dejavnikov), dostava učinkovin v obliki nanodelcev, ekstrakorporalna nizkointenzitetna elektroterapija (12). Prav tako so obetajoči rezultati študij zdravljenja bolnikov z Peyroniejevo boleznijo z interferonom  $\alpha$ -2b (10, 12).

# 3 PREZGODNJA EJAKULACIJA

## 3.1 OPREDELITEV IN PREVALENCIA PREZGODNJE EJAKULACIJE

Ejakulacija pomeni izliv semena skozi sečnico, ko moški doseže orgazem (32). O prezgodnji ejakulaciji ali prezgodnjem izlivu (PE) govorimo, ko do ejakulacije pride ob minimalni predhodni spolni stimulaciji pri (skoraj) vseh (vaginalnih) penetracijah (skoraj) vedno v  $\leq 1$  min po (vaginalni) penetraciji, moški pa na zakasnitev ejakulacije ne more vplivati (32). Motnja se pojavlja v štirih oblikah: primarna ali vseživljenjska PE (prisotna je vse od prve spolne izkušnje), pridobljena ali sekundarna PE, variabilna PE ter subjektivna PE (oz. prezgodnji ejakulaciji podobna disfunkcija) (32). Gre za najpogostejšo spolno motnjo pri moških, ki v nasprotju z ED prizadene moške vseh starosti s približno enako pogostostjo (32). Prevalenca PE je ocenjena na 20-30 %, od tega je največja pogostost variabilne in subjektivne PE, pogostost primarne PE pa je 1-8 % (32). Pri starejših moških sta PE in ED pogosto prisotni sočasno (32). Prezgodnja ejakulacija negativno vpliva na samopodobo pacienta, na njegove medosebne odnose, zmanjša splošno in spolno zadovoljstvo pacienta in njegovega spolnega partnerja, privede do izogibanja spolni intimnosti, do splošno zmanjšane kakovosti življenja, do stresa, anksioznosti, depresije, frustracij (32).

## 3.2 ETIOPATOGENEZA PREZGODNJE EJAKULACIJE

V splošnem je etiopatogeneza PE večfaktorska, kompleksna in zaenkrat še slabo pojasnjena (32). V uravnavanju ejakulacijskega refleksa ima pomembno vlogo neurotransmitor serotonin, sekundarno so vključeni tudi dopamin, acetilholin, noradrenalin, oksitocin,  $\gamma$ -aminomaslena kislina (32). Možni vzroki za PE so preobčutljivost glavice penisa, hiperekscitabilnost ejakulacijskega refleksa, izjemna spolna vznburjenost, anksioznost, stres, depresija, socialna fobija, negativni medosebni odnosi, neprimerne zgodnje spolne izkušnje, neredna spolna aktivnost, pomanjkanje spolnih izkušenj, druge psihiatrične/psihološke/razpoloženjske motnje, zdravljenje z antidepresivi, genetski dejavniki, endokrinopatije (npr. biokemični in/ali klinični hipoandrogenizem), telesne bolezni (npr. prostatitis) in nevrološke motnje (npr. zaradi okvare hrbtenjače) (32). Primarna PE ima pretežno nevrobiološko etiopatogenezo, povezano z zmanj-

šano serotoninsko transmisijo v osrednjem živčevju; slednja je posledica povečane občutljivosti presinaptičnih avtorceptorjev  $5\text{-HT}_{1A}$  in zmanjšane občutljivosti postsinaptičnih receptorjev  $5\text{-HT}_{2C}$  (32). Pridobljena PE je v večji meri povezana z endokrinimi, urološkimi in psihološkimi dejavniki (32).

## 3.3 ZDRAVLJENJE PREZGODNJE EJAKULACIJE

Farmakološko zdravljenje je glede na etiopatogenezo najbolj učinkovito pri primarni PE, za zdravljenje drugih oblik PE pa so primernejši nefarmakološki pristopi oz. kombinacija le-teh s farmakoterapijo (32, 33, 34). Sodobno zdravljenje PE je kompleksno, psihološko oz. vedenjsko, farmakološko in/ali kirurško, prilagojeno potrebam in anamnezi pacienta ter potrebam spolnih partnerjev (33, 34). Trenutno je zdravljenje PE še daleč od optimalnega, kot najbolj uspešna pa se praviloma izkaže kombinacija psihoterapije in lokalne oz. sistemske farmakoterapije (33, 34). Uspešnost zdravljenja PE se ugotavlja na osnovi časa od začetka (vaginalne) penetracije do začetka (znotrajvaginalne) ejakulacije (33, 34). Sekundarni izidi uspešnosti zdravljenja se vrednotijo na osnovi vprašalnikov in dnevnikov o splošnem spolnem zadovoljstvu pacienta in njegovih partnerjev, o možnosti nadzora pacienta nad ejakulacijo, o kakovosti življenja, sprejemljivosti terapije, ipd. (33, 34).

### 3.3.1 Nefarmakološko zdravljenje prezgodnje ejakulacije

Ablacije so uspešni, a invazivni ireverzibilni kirurški pristopi, s katerimi se doseže hipoanestezijo penisa v primeru primarne PE, neodzivne na vedenjsko in/ali farmakološko zdravljenje (33). Varnostni vidik in dolgoročna učinkovitost tovrstnih kirurških postopkov še nista dosledno ovrednotena (33).

### 3.3.2 Farmakološko zdravljenje prezgodnje ejakulacije

V farmakoterapiji PE se uporablja mnogo učinkovin, a le dapoksetin, močan, hitro delujoči in kratkodelujoči SSRI, ima PE za uradno indikacijo (33, 34, 35). Najpogostejše farmakološko zdravljenje je s kombinacijo lokalnih anestetikov, ki se pred spolnim odnosom nanesejo topikalno na glavico penisa, in SSRI, ki se jemljejo kontinuirano, oz. s kombinacijo lokalnih anestetikov in dapoksetina, ki se vzame *per os* pred spolnim odnosom (27, 33, 34, 35). Komplanca bolnikov v farmakoterapiji PE je slaba, zato tudi zdravljenje v veliko primerih ni uspešno (33, 34).

### 3.3.2.1 Lokalni anestetiki

Topikalni lokalni anestetiki zmanjšujejo prepustnost membran nevronov za natrijeve ione, posledično lokalno reverzibilno zavirajo prevajanje živčnih impulzov in zmanjšujejo občutljivost glavnice penisa (33, 34). Najpogosteje se uporabljajo krema z evtektično zmesjo lidokaina in prilokaina (2,5 % vsake učinkovine), sprej z vsebnostjo lidokaina 9,6 %, kombinacija lokalnega anestetika diklonina in vazodilatatorja alprostadila (34). Navedene formulacije, še zlasti v kombinaciji z zaviralci PDE5, značilno izboljšajo objektivne in subjektivne parametre PE (34). V Koreji je na tržišču krema, ki vsebuje ekstrakte devetih tradicionalnih korejskih rastlin, pretežno z lokalno anestetičnim delovanjem (34). Neželeni učinki uporabe topikalnih anestetikov na penisu so prehodni in lokalni: genitalna hipoanestezija, ED, genitalni eritem, pri partnerici pekoč občutek v vulvi in vagini ter anorgazmija (34).

### 3.3.2.2 Specifični zaviralci ponovnega privzema serotonina ter klomipramin

Učinkovitost SSRI-jev fluoksetina, paroksetina, sertralina, citaloprama in escitaloprama v terapiji PE je vprašljiva (34). Navedena zdravila zavirajo ponovni privzem serotonina iz sinapse v presinaptični nevron (34). Zaradi akutno povečane koncentracije serotonina v sinapsi se aktivirajo presinaptični avtoreceptorji 5-HT<sub>1A</sub> in 5-HT<sub>1B</sub> in po negativni povratni zanki začasno zavrejo sproščanje serotonina iz presinaptičnih veziklov (34). Po 1-2 tednih stalne inhibicije prenašalca za serotonin na presinaptičnem nevronu in posledično konstantno povečane koncentracije serotonina v sinapsah pride do desenzitizacije presinaptičnih avtoreceptorjev (34). Šele tedaj se ob rednem jemanju SSRI lahko učinki neposredne aktivacije postsinaptičnih receptorjev 5-HT<sub>2A</sub> in 5-HT<sub>2C</sub> izrazijo v polni meri, kar ima za posledico inhibicijo ejakulacijskega refleksa in podaljšanje časa do ejakulacije (32, 34). Mnogo pacientov preneha z jemanjem SSRI, ker lahko te učinkovine poleg suhih ust, omotičnosti, utrujenosti, navzeje, diareje, nespečnosti, zaprtosti, zaspčnosti, tremorja, povečanega znojenja tudi značilno zmanjšajo libido, povzročajo anorgazmijo in ED; SSRI namreč zmanjšuje učinke endogenega NO (34). Ob dolgoročnem jemanju SSRI se značilno zmanjša spermatogeneza, poslabša kakovost spermijev in s tem zmanjša plodnost moškega (34).

Kljub obetavnim rezultatom na živalskih modelih je učinkovitost tricikličnega antidepresiva klomipramina za zdravljenje PE pri moških slaba, tudi njegov varnostni profil je v primerjavi z varnostnim profilom SSRI manj ugoden (34).

### ALI STE VEDELI?

- dapoksetin je edina učinkovina, uradno indicirana za farmakološko zdravljenje prezgodnje ejakulacije
- optimalen pristop k zdravljenju spolnih motenj pri moškem je personaliziran in multidisciplinaren
- zdravila prvega izbora za zdravljenje erektilne disfunkcije so zaviralci fosfodiesteraze tipa 5
- sočasna aplikacija zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 in organskih nitratov je kontraindicirana
- v zdravljenju erektilne disfunkcije se uporabljajo tudi vakuumski pripomočki in penilne proteze
- zdravljenje erektilne disfunkcije z zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 ni uspešno pri eni tretjini bolnikov
- intrakavernozna aplikacija vazoaktivnih učinkovin je učinkovita v do 80 % primerov zdravljenja erektilne disfunkcije
- mnoga zdravila lahko povzročijo ali poslabšajo spolne motnje pri moških

### 3.3.2.3 Dapoksetin

Prezgodnja ejakulacija je v Sloveniji in EU uradna indikacija le za dapoksetin (35). V primerjavi z drugimi SSRI ima dapoksetin za terapijo PE ugodnejše farmakokinetične lastnosti (hitro absorpcijo po peroralni aplikaciji, hiter začetek delovanja, hitro eliminacijo, kratek čas delovanja, majhno kopičenje v telesu, kratko biološko razpolovno dobo), aplicira se 1-3 h pred spolnim odnosom (35). Zdravljenje PE z dapoksetinom je dokazano učinkovito (že po prvem odmerku), primerljivo pri pacientih s primarno PE in pridobljeno PE, ter ima za paciente kljub pogosti navzeji, omotičnosti, vazovagalni sinkopi, diareji, nespečnosti in glavobolu v splošnem ugoden varnostni profil (35).

### 3.3.2.4 Zaviralci fosfodiesteraze tipa 5

Učinkovitost zaviralcev PDE5 v terapiji PE je vprašljiva, tudi pri zdravljenju pacientov s sočasno prisotno ED (34). Dapoksetin in drugi SSRI se v splošnem ne smejo jemati sočasno z zaviralci PDE5 zaradi možnosti zmanjšanja ortostatske tolerance (34). V splošnem se pri moških s sočasno prisotnima PE in ED uvede zaviralec PDE5 pred dapoksetinom (34). Zdravljenje PE z zaviralci PDE5 se ne uvede pri moških z normalno erektilno funkcijo (34). Predlagani molekularni mehanizmi za učinkovitost zaviralcev PDE5 na podaljšanje časa do ejakulacije so: aktivacija NO/cGMP signalne poti v osrednjem živčevju in na periferiji (NO stimulira erekcijo in zavira ejakulacijo, povzroča relaksacijo gladkih mišic semenovoda, semenskih veziklov, pro-

state in sečnice), analgezija senzoričnih receptorjev na glavi penisa, zmanjšanje centralnega tonusa simpatičnega živčevja, neposredna antiadrenergična aktivnost v urogenitalnem traktu (34).

### 3.3.2.5 Tramadol

Tramadol, močan analgetik iz skupine agonistov na  $\mu$ -opioidnih receptorjih, zmanjša občutljivost erektilnega tkiva v penisu; deluje tudi kot SNRI in s tem zakasni ejakulacijo (34, 36). Tako bi lahko bil učinkovit v terapiji PE, še zlasti v primeru refraktarne PE (34, 36). Kratkoročni neželeni učinki tramadola so blagi do zmerni in večinoma prehodne narave (zaspanost, pruritus, omotičnost, suha usta, navzeja in bruhanje), pri vsakodnevnem jemanju tramadola pa pride do razvoja tolerance, odvisnosti, depresije dihanja, zaprtja, ED (36). Klinično pomembno se součinkovanje tramadola lahko izrazi v kombinaciji s SSRI, in sicer kot serotoninški sindrom (36). Zaenkrat ima tramadol v terapiji PE omejeno vlogo (34, 36).

### 3.3.2.6 Drugo farmakološko zdravljenje prezgodnje ejakulacije

Poskusi na živalih kažejo, da oksitocin spodbuja ejakulacijo (37). Specifični antagonisti na oksitocinskih receptorjih bi tako lahko bili uporabni v terapiji PE (37). Intrakavernozne injekcije vazoaktivnih učinkovin v terapiji PE niso učinkovite (34). Smiselnost uporabe antagonistov na adrenergičnih receptorjih  $\alpha_1$  v terapiji PE pa je potrebno še preveriti (34).

### 3.3.3 Psihoterapija in vedenjska terapija pri prezgodnji ejakulaciji

Psihoterapija lahko pomembno izboljša sodelovanje pacientov v zdravljenju PE in s tem uspešnost zdravljenja (33). Temelji na zmanjševanju anksioznosti pacienta in na spodbujanju njegove komunikacije s partnerjem (33). Pozitivni učinki psihoterapije se opazijo po daljšem času, medtem ko so učinki farmakološkega zdravljenja lahko hitrejši (33, 34). V vedenjskem zdravljenju PE se najpogosteje uporablja tehnika »stop-start« s stiskanjem penisa (32, 33).

### 3.3.4 Alternativne metode zdravljenja prezgodnje ejakulacije

Za potencialno učinkovito in varno metodo zdravljenja PE se je izkazala pulzna radiofrekvenčna nevromodulacija, ki desenzitizira dorzalne živce penisa (33). Lumbalne spino-talamične celice imajo verjetno pomembno vlogo v uravnavanju ejakulacijskega odziva, zato se selektivno na teh celicah intenzivno iščejo novi farmakološki pristopi (33). Ekstrakti oz. izolirane učinkovine (zlasti flavonoidi) iz rastlin

rodu *Cynomorium* (vrsti *C. songaricum* Rupr. in *C. coccineum* L.) se med drugim v tradicionalni kitajski medicini uporabljajo za zdravljenje ED, PE, zmanjšujejo plodnosti pri moškem, kroničnega prostatitisa, vnetja semenskih veziklov, kot afrodisiaki (38). Za alternativne metode, npr. akupunkturo, jogo ter uspešnost v terapiji PE ni z dokazi podprta (33).

## 4 SKLEP

Zdravljenje najpogostejših spolnih motenj pri moškem, ED in PE, je lahko farmakološko, psihoterapevtsko in s kirurškimi tehnikami. Optimalen pristop k zdravljenju je oseben in multidisciplinaren, odvisen od etiopatogeneze spolne motnje, sočasno prisotnih drugih bolezenskih stanj in terapij, od pričakovanj bolnika in njegovih partnerjev. V farmakoterapiji ED so zdravila prvega izbora zaviralci PDE5, medtem ko je PE uradna indikacija le za dapoksetin. Dolgoročno učinkovitost in varnost farmakoterapije, zlasti pri PE, bo potrebno še ovrednotiti in optimizirati. Razvoj potencialnih novih učinkovin in novih pristopov k zdravljenju spolnih motenj pri moškem je intenziven, zlasti na področju predkliničnih raziskav zarodnih celic in možnih terapevtskih genov.

## 5 LITERATURA

1. Alberti L, Torlasco C, Lauretta L et al. Erectile dysfunction in heart failure patients: a critical reappraisal. *Andrology* 2013; 1 (2): 177-191.
2. Gärer P, Castagna A, Francomano D et al. Erectile dysfunction in the elderly: an old widespread issue with novel treatment perspectives. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 878670.
3. Kamenov ZA. A comprehensive review of erectile dysfunction in men with diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015; 123 (3): 141-158.
4. Alsaikhan B, Alrabeeh K, Carrier S. Management options for the treatment of benign prostatic hyperplasia with or without erectile dysfunction: a focus on tadalafil and patient considerations. *Int J Gen Med* 2014; 7: 271-276.
5. Saleh A, Abboudi H, Ghazal-Aswad M et al. Management of erectile dysfunction post-radical prostatectomy. *Res Rep Urol* 2015; 7: 19-33.
6. La Torre A, Giupponi G, Duffy D et al. Sexual dysfunction related to drugs: a critical review. Part IV: cardiovascular drugs. *Pharmacopsychiatry* 2015; 48 (1): 1-6.



7. Fraga-Silva RA, Montecucco F, Mach F et al. Pathophysiological role of the renin-angiotensin system on erectile dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2013; 43 (9): 978-985.
8. Cui Y, Zong H, Yan H et al. The effect of statins on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2014; 11 (6): 1367-1375.
9. Clayton AH, Croft HA, Handiwala L. Antidepressants and sexual dysfunction: mechanisms and clinical implications. *Postgrad Med* 2014; 126 (2): 91-99.
10. Langston JP, Carson CC 3rd. Peyronie's disease: review and recent advances. *Maturitas* 2014; 78 (4): 341-343.
11. Das A, Durrant D, Salloum FN et al. PDE5 inhibitors as therapeutics for heart disease, diabetes and cancer. *Pharmacol Ther* 2015; 147C: 12-21.
12. Decaluwé K, Pauwels B, Boydens C et al. Treatment of erectile dysfunction: new targets and strategies from recent research. *Pharmacol Biochem Behav* 2014; 121: 146-157.
13. Brison D, Seftel A, Sadeghi-Nejad H. The resurgence of the vacuum erection device (VED) for treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013; 10 (4): 1124-1135.
14. Stein MJ, Lin H, Wang R. New advances in erectile technology. *Ther Adv Urol* 2014; 6 (1): 15-24.
15. Centralna baza zdravil. SmPC za sildenafil. <http://www.cbz.si/>. Dostop: 26-04-2015.
16. Centralna baza zdravil. SmPC za vardenafil. <http://www.cbz.si/>. Dostop: 26-04-2015.
17. Centralna baza zdravil. SmPC za tadalafil. <http://www.cbz.si/>. Dostop: 26-04-2015.
18. Centralna baza zdravil. SmPC za avanafil. <http://www.cbz.si/>. Dostop: 26-04-2015.
19. Yan H, Zong H, Cui Y et al. The efficacy of PDE5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for the treatment of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2014; 11 (6): 1539-1545.
20. Corona G, Isidori AM, Buvat J et al. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. *J Sex Med* 2014; 11 (6): 1577-1192.
21. Bella AJ, Shamloul R. Traditional plant aphrodisiacs and male sexual dysfunction. *Phytother Res* 2014; 28 (6): 831-835.
22. Peak TC, Yafi FA, Sangkum P et al. Emerging drugs for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Opin Emerg Drugs* 2015; 5: 1-13.
23. Lasker GF, Pankey EA, Kadowitz PJ. Modulation of soluble guanylate cyclase for the treatment of erectile dysfunction. *Physiology (Bethesda)* 2013; 28: 262-269.
24. Ückert S, Bannowsky A, Albrecht K et al. Melanocortin receptor agonists in the treatment of male and female sexual dysfunctions: results from basic research and clinical studies. *Expert Opin Investig Drugs* 2014; 23 (11): 1477-1483.
25. Nunes KP, Torres FS, Borges MH et al. New insights on arthropod toxins that potentiate erectile function. *Toxicol* 2013; 69: 152-159.
26. Ichim TE, Warbington T, Cristea O et al. Intracavernous administration of bone marrow mononuclear cells: a new method of treating erectile dysfunction? *J Transl Med* 2013; 11: 139.
27. Centralna baza zdravil. SmPC za alprostadil. <http://www.cbz.si/>. Dostop: 26-04-2015.
28. Condorelli RA, Calogero AE, Vicari E et al. Vascular regenerative therapies for the treatment of erectile dysfunction: current approaches. *Andrology* 2013; 1 (4): 533-540.
29. Ryu JK, Suh JK. Therapeutic Angiogenesis as a Potential Future Treatment Strategy for Erectile Dysfunction. *World J Mens Health* 2012; 30 (2): 93-98.
30. Alwaal A, Zaid UB, Lin CS. Stem cell treatment of erectile dysfunction. *Adv Drug Deliv Rev* 2015; 82-82C: 137-144.
31. Qiu X, Sun C, Yu W et al. Combined strategy of mesenchymal stem cell injection with vascular endothelial growth factor gene therapy for the treatment of diabetes-associated erectile dysfunction. *J Androl* 2012; 33 (1): 37-44.
32. Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD et al. An Update of the International Society of Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation (PE). *Sex Med* 2014; 2 (2): 60-90.
33. Linton KD, Wylie KR. Recent advances in the treatment of premature ejaculation. *Drug Des Devel Ther* 2010; 4: 1-6.
34. Waldinger MD. Pharmacotherapy for premature ejaculation. *Curr Opin Psychiatry* 2014; 27 (6): 400-405.
35. Centralna baza zdravil. SmPC za dapoksetin. <http://www.cbz.si/>. Dostop: 26-04-2015.
36. Martyn-St James M, Cooper K, Kaltenthaler E et al. Tramadol for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol* 2015; 15: 6.
37. Veening JG, de Jong TR, Waldinger MD et al. The role of oxytocin in male and female reproductive behavior. *Eur J Pharmacol* 2015; 753: 209-228.
38. Cui Z, Guo Z, Miao J et al. The genus *Cynomorium* in China: an ethnopharmacological and phytochemical review. *J Ethnopharmacol* 2013; 147 (1): 1-15.