

Fala uderzeniowa o niskiej energii w leczeniu zaburzeń erekcji

Low energy shock-wave in the treatment of erectile dysfunction

Dariusz Kałka^{1,2}, Jana Gebala³, Ryszard Smoliński⁴, Maciej Womperski⁵, Lesław Rusiecki¹,
Romuald Zdrojowy⁶

¹Pracownia Kardioseksuologii Katedry Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

²Centrum Zdrowia Mężczyzny we Wrocławiu

³Koło Kardioseksuologii Studenckiego Towarzystwa Naukowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

⁴Uniwersytecki Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

⁵Dolnośląskie Centrum Zdrowia Psychicznego Sp. z o.o. Wrocław

⁶Katedra i Klinika Urologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Streszczenie

Fala uderzeniowa o niskiej energii i częstotliwości (LESWT) jest nową, innowacyjną opcją terapeutyczną leczenia zaburzeń erekcji (ED). Aktualnie została zaliczona do metod pierwszego rzutu w leczeniu ED. Mechanizm działania LESWT nie jest dokładnie poznany, jednak wiadomo, że sprzyja on neowaskularyzacji, zwiększeniu proliferacji i różnicowania komórek śródbłonna, zwiększeniu liczby komórek mięśni gładkich oraz promocji wytwarzania tlenu azotu. Skuteczność LESWT wykazano przede wszystkim wśród pacjentów z naczyniopochodnymi zaburzeniami erekcji. W wyniku zastosowania tej terapii dochodzi do istotnej poprawy w zakresie domeny funkcji erekcyjnej, funkcji śródbłonna naczyniowego i wzrostu średniej punktacji skali twardości erekcji. Skuteczność LESWT potwierdzono u pacjentów należących do różnych grup w tym u chorych z najbardziej zaawansowanymi naczyniopochodnymi zaburzeniami erekcji nie reagującymi na leczenie PDE5i. W badaniach z udziałem ludzi nie odnotowano skutków ubocznych zarówno podczas leczenia jak i po terapii, a pacjenci deklarowali wysoki poziom zadowolenia z leczenia. Skuteczność poprawy funkcji erekcyjnej utrzymywała się długoterminowo. Mniej oczywiste są efekty uzyskane przy zastosowaniu tej metody w grupach chorych z ED w przebiegu choroby Peyroniego, po zabiegu radykalnej prostatektomii metodą oszczędzającą pęczki naczyniowo-nerwowe i u chorych z przewlekłym bólem miednicy. Zalety terapii LESWT wiążą się z usuwaniem przyczyny naczyniopochodnych ED, co skutkuje długotrwałą poprawą sprawności seksualnej i pozwala przywrócić chorym spontaniczność prowadzenia życia seksualnego. Dotychczas uzyskane dowody wskazujące na skuteczność, bezpieczeństwo, komfort pacjenta i prostotę przeprowadzenia terapii LESWT skłaniają do szerszego stosowania tej innowacyjnej metody w celu poprawy funkcji erekcyjnej.

Słowa kluczowe: leczenie zaburzeń erekcji, fala uderzeniowa o niskiej energii, angiogeneza, naczyniopochodne zaburzenia erekcji, choroba Peyroniego, prostatektomia radykalna, przewlekły ból miednicy

Seksuologia Polska 2018; 16 (1): 20–35

Abstract

Low Energy Shock-Wave Therapy (LESWT) is a new innovative therapeutic option for the treatment of erectile dysfunction (ED). It is currently applied as the first-line therapy in patients with ED. The mechanism of LESWT has not been fully elucidated, but it is known that LESWT promotes neovascularization; proliferation and differentiation of endothelial cells; increase in the number of smooth muscle cells; and production of nitric oxide. The efficacy of LESWT was shown first of all in patients with vasculogenic ED. As a result of using this treatment, an increase in the erectile function domain and the mean score of penile tumescence as well as improvement in endothelial function is observed. The efficacy of LESWT was confirmed in patients from various populations including those with the most severe ED who fail to respond to PDE5 inhibitors. In the studies

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Dariusz Kałka
Pracownia Kardioseksuologii, Katedra Patofizjologii
UM im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. K. Marcinkowskiego 1, 50-368 Wrocław
tel. 71 784 00 60, e-mail: dariusz.kalka@gmail.com

Nadesłano: 14.03.2018

Przyjęto do druku: 10.06.2018

including humans, no adverse events were reported both during and after the treatment. Improvement in erectile function is long-term. The use of LEWST in patients with ED in the course of Peyronie's disease, after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy and in patients with chronic pelvic pain syndrome results in less obvious effects. Advantages of LESWT therapy are associated with removal of vasculogenic causes of ED which results in long-term improvement in sexual function and allows patients to regain spontaneity in their sexual life. Evidence of efficacy, safety, patient comfort, and simplicity of the LESWT procedure supports wider use of this innovative method in order to improve erectile function.

Key words: treatment for erectile dysfunction, low energy shock-wave therapy, angiogenesis, vasculogenic erectile dysfunction, Peyronie's disease, radical prostatectomy, chronic pelvic pain

Seksuologia Polska 2018; 16 (1): 20–35

Wstęp

Zgodnie z definicją *National Institutes of Health* (NIH), mianem zaburzeń erekcji (ED, *erectile dysfunction*) określa się trwałą niezdolność do osiągnięcia i/lub utrzymania erekcji wystarczającej do prowadzenia satysfakcjonującej aktywności płciowej (objawy muszą się utrzymywać przez minimum trzy miesiące, chyba że ED jest powiązane z urazem lub zabiegiem operacyjnym) [1]. Zaburzenia erekcji dotyczą głównie mężczyzn po 50. roku życia i w większości przypadków są związane z zaburzeniami naczyniowymi [2].

Według standardów Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, *European Association of Urology*) z 2015 roku do leczenia I rzutu zalicza się inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5i, *phosphodiesterase type 5*), urządzenia podciśnieniowe (VED, *vacuum erection devices*) i falę uderzeniową o niskiej energii i częstotliwości (LESWT, *low energy shock-wave therapy* lub LI-ESWT, *low-intensity extracorporeal shock waves therapy*) [3]. Włączenie tej techniki do leczenia pierwszego rzutu wpisuje się w nowoczesny trend w seksuologii skupiony na poszukiwaniu metod, które długotrwale poprawiałyby sprawność seksualną, nie byłyby obciążone działaniami niepożądanymi i pozwoliłyby przywrócić chorym spontaniczność prowadzenia życia seksualnego. Fala uderzeniowa o niskiej energii jest jedną z obiecujących technik w leczeniu ED, która bez wyraźnych zaleceń ze względu na ograniczoną ilość danych dotyczących długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa znalazła się już w zaleceniach EAU z 2013 roku, a następnie w rekomendacjach z 2015 roku [3, 4]. *WEU clinical trial register* (baza zawierająca wszystkie badania interwencyjne przeprowadzane w EU od 1 maja 2004 roku <https://www.clinicaltrialsregister.eu>), *clinicaltrials.gov* (baza zawierająca dane dotyczące badań notowanych przez *Food and Drug Administration* od 2008 roku <https://clinicaltrials.gov>) oraz w PubMed znajdują się 32 badania nad zastosowaniem LESWT w terapii ED z czego 9 aktualnie aktywnych. Celem niniejszej pracy było przedstawienie molekularnych

podstaw działania tej terapii, rozwiązań technicznych stosowanych w leczeniu ED i wybranych prac oceniających skuteczność i bezpieczeństwo LESWT. Mamy nadzieję, że niniejsza praca uzasadni wykorzystanie techniki LESWT w leczeniu ED i przekona lekarzy do zastosowania tej opcji terapeutycznej u mężczyzn dotkniętych tą dysfunkcją seksualną.

Mechanizm działania fali uderzeniowej

Fala uderzeniowa (*shock wave*) jest falą mechaniczną o bardzo krótkim czasie trwania (10 ms). Początkowo w ciągu nanosekund dochodzi do wzrostu ciśnienia od wartości ciśnienia otoczenia do wartości maksymalnej (100 MPa), po czym maleje ono wykładniczo, osiągając wartość mniejszą od wartości wyjściowej, a następnie powraca do wartości początkowej. Jej energia może oddziaływać przez siłę mechaniczną wyprodukowaną bezpośrednio lub pośrednio. Drgania mechaniczne rozprzestrzeniają się w postaci fal podłużnych w tkankach ludzkiego ciała z szybkością około 1540 m/s. Wszystkie urządzenia do terapii falą uderzeniową, stosowane w urologii, ortopedii czy dermatologii wykorzystują falę wygenerowaną poza ciałem pacjenta (*extracorporeal*), która następnie zostaje przekazana do tkanek docelowych. Zależnie od efektu, który ma zostać osiągnięty, strumień energii może być zogniskowany (skupiony) na niewielkim obszarze i wpływać na konkretny region anatomiczny lub być rozproszony.

Terapia falą uderzeniową została opracowana w celu niszczenia złośliwych guzów, które powstały w drogach moczowych, w pęcherzyku żółciowym, a nawet w przewodach wyprowadzających gruczołów ślinowych i nazwana została litotrypsją [5–7]. Urządzenia używane do tego celu generowały falę o ciśnieniu około 900 barów. Technika ta stosowana przez lata została z czasem zmodyfikowana, a kolejne urządzenia generujące fale o ciśnieniu około 400 barów i fale o niskiej energii o ciśnieniu około 100 barów pozwoliły na rozszerzenie ich możliwości terapeutycznych

w stosunku do innych schorzeń, takich jak zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, choroba Peyroniego oraz choroby naczyniowe, u podłoża których leży miażdżycza tętnic [8–10].

Pomimo oczywistego efektu klinicznego fali LESWT, jej dokładny mechanizm działania pozostaje nieznany. Istnieje wiele wyników badań, które dotyczą tej kwestii i przedstawiają możliwe mechanizmy uczestniczące w tym procesie.

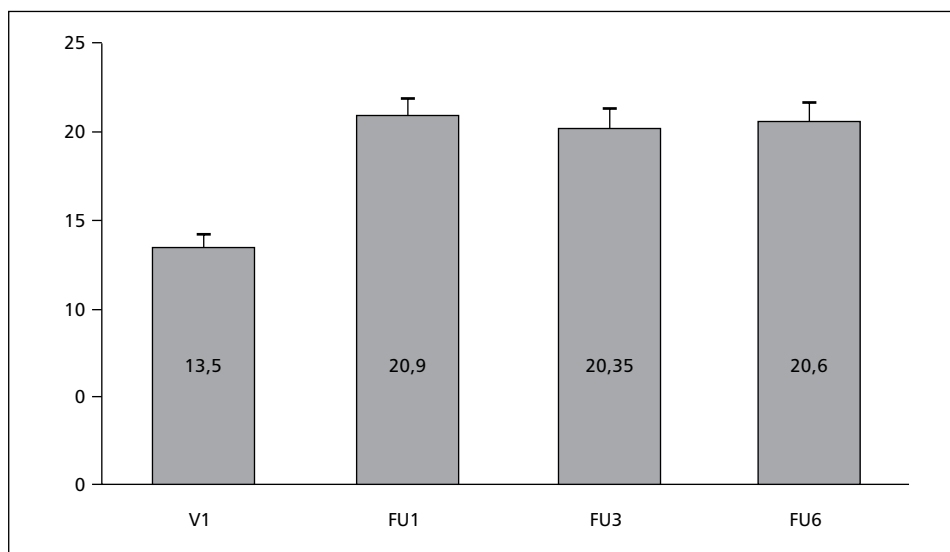
Istnieje wiele doniesień dokumentujących, że LESWT aktywuje uwalnianie czynników angiogennych, co sprzyja neowaskularyzacji tkanki, a co za tym idzie, poprawia dopływ krwi. Young i Dyson [11] zaobserwowali, mającą miejsce we wczesnym okresie gojenia, wyższą dynamikę tworzenia się nowych naczyń krwionośnych w poddanych działaniu ultradźwięków uszkodzeniach skóry dorosłych szczurów.

Nishida i wsp. [12] obserwowali, że narażenie tkanek na działanie fal uderzeniowych prowadzi do istotnej nadekspresji mRNA silnych ligandów angiogenezy jak na przykład czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego wraz z jego receptorem Flt-1 (VEGFR-1) i ekspresję białek w ludzkich komórkach śródbłonna żyły pępowinowej (HUVEC) *in vitro*, jak również produkcję czynnika wzrostu śródbłonna i istotną poprawę regionalnego przepływu krwi przez myocardium poddane terapii falą uderzeniową (9 miejsc po 200 impulsów, 0,09 mJ/mm²) w świńskim modelu przewlekłego niedokrwienia mięśnia sercowego.

Działanie LESWT *in vitro* na tkanki uzyskane z serca zdrowego i niedokrwionego obejmują zwiększenie proliferacji i różnicowania komórek śródbłonna, zwiększenie liczby dojrzałych komórek śródbłonna i komórek śródbłonna zaangażowanych w neoangiogenezę, jak również zwiększenie liczby pierwotnych kardiomiocytów i komórek mięśni gładkich. Bardziej oczywiste efekty uzyskano dla komórek pobranych ze zdrowego serca niż z serca niedokrwionego [13]. Ponadto, opisano dwa możliwe mechanizmy, poprzez które fale uderzeniowe promują wytwarzanie tlenu azotu. Enzymatyczny, oparty na zwiększonej ekspresji endotelialnej syntazy tlenu azotu (eNOS) i nieenzymatyczny, wymagający obecności L-argininy i cząsteczek nadtlenu wodoru [14, 15]. Odnowa łożyska naczyniowego zwiększająca przepływ krwi przez ciała jamiste ma na erekcję działanie rehabilitacyjne, korzystnie modyfikujące patologiczne procesy bezpośrednio związane z hipoperfuzją ciał jamistych, które polegają na zwiększeniu syntezy endoteliny 1, zwiększeniu syntezy kolagenu, zmniejszeniu syntezy kolagenaz oraz nasileniu pogarszającej jakość beleczek mięśniowych w ciałach jamistych apoptozie [16].

Badania na grupach chorych odpowiadających na leczenie PDE5i

Bazując na sukcesie terapeutycznym odniesionym u pacjentów z ciężką dławicą piersiową i u pacjentów z ostrymi i przewlekłymi ranami, badacze zaczęli rozważać zastosowanie LESWT w leczeniu ED [17, 18]. Innym istotnym powodem poszukiwania nowej metody terapii ED był brak leczenia, które poprzez poprawę funkcji śródbłonna i hemodynamiki prącia mogłoby prowadzić do długotrwałego powrotu spontanicznych erekcji. Dodatkowym czynnikiem łączącym choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*) i ED jest wspólna dla obu schorzeń patogenez, w której istotną rolę odgrywają modyfikowalne czynniki ryzyka. Szacuje się, że w populacji pacjentów z CVD zaburzenia erekcji występują u blisko 80% mężczyzn [3]. Pierwszą próbę użycia LESWT u mężczyzn z zaburzeniami erekcji, którzy odpowiadali na leczenie PDE5i, przeprowadzili Vardi i wsp. [19]. Grupę badaną stanowiło 20 mężczyzn w przedziale wiekowym 33–73 lata (średni wiek 56,1 ± 10,7 roku) z naczyniopochodnymi zaburzeniami erekcji trwającymi średnio 34,7 miesiąca. Osiemnastu mężczyzn było obciążonych czynnikami ryzyka CVD lub chorobą wieńcową serca (CHD, *coronary heart disease*) i/lub cukrzycą (DM, *diabetes mellitus*). W będącej częścią międzynarodowego wskaźnika funkcji erekcyjnej (IIEF, *international index of erectile function*) domenie funkcji erekcyjnej (EFD, *erectile function domain*) osiągnęli oni wartości mieszczące się w przedziale pomiędzy 5 a 19 (średnio 13,5). Charakteryzowały ich także nieprawidłowe nocne wzwody prącia (NPT, *nocturnal penile tumescence*). Każdy pacjent poddany został 9-tygodniowemu okresowi zabiegów. Stosowano 2 sesje w tygodniu przez 3 tygodnie i powtórzono je po miesięcznej przerwie. Użyto specjalistycznego sprzętu z głowicą (Omnispec ED1000, Medispec Ltd., Yehud, Izrael). Pacjenci byli poddani kontroli po jednym, trzech i sześciu miesiącach po zakończeniu terapii. W badaniu kontrolnym domeny funkcji erekcyjnej przeprowadzonym po miesiącu, wynik istotnie wzrósł z 13,5 ± 4,1 (V1) do 20,9 ± 5,8 (FU1) ($p < 0,001$). Punktacja 14 mężczyzn wzrosła o > 5 punktów, a 7 o > 10 punktów. Wynik badania zadowolenia z leczenia po miesiącu od zakończenia terapii (EDITS, *erectile dysfunction inventory of treatment satisfaction*) był również wysoki (średnia 23,2). Poprawa domeny funkcji erekcyjnej po 3 (FU3) i po 6 miesiącach (FU6) została utrzymana, a średni jej wzrost oceniany po sześciu miesiącach wyniósł 7,1 ($p = 0,001$). Wyniki punktacji domeny funkcji erekcyjnej przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1. Zmiana wartości domeny funkcji erekcyjnej u 20 chorych poddanych terapii ED1000 (na podstawie: [19])

Znaczną poprawę odnotowano u sześciu mężczyzn z ciężkimi zaburzeniami erekcji i wyjściową domeną funkcji erekcyjnej < 12 , u których wzrosła ona z 8,3 do 16,6 po sześciu miesiącach od zakończenia terapii. Wszystkie parametry NPT oceniane po miesiącu od zakończenia terapii uległy poprawie, szczególnie w zakresie sztywności prącia. Funkcję śródbłonna naczyniowego oceniano analizując stopień rozszerzenia tętnicy po uprzedniej jej okluzji (FMD, *flow-mediated dilatation*). Uległ on u chorych poddanych LESWT istotnej poprawie. Podstawowy przepływ przez tętnice prącia wzrósł istotnie w spoczynku (7,3 ml/min na decylitr v. 17,8 ml/min na decylitr; $p < 0,001$) i po pięciominutowej okluzji (12,0 ml/min na decylitr v. 28,9 ml/min na decylitr, $p < 0,001$). Zmiany przepływów na przedramieniu nie były znaczące. Zaobserwowano silną korelację między zmianą domeny funkcji erekcyjnej i zmianą wartości parametrów funkcji śródbłonna naczyniowego kontrolowanych po miesiącu od zakończenia terapii. W trakcie kontroli po trzech i sześciu miesiącach, 10 mężczyzn raportowało obecność spontanicznych erekcji, które były wystarczające do penetracji i odbycia stosunku seksualnego, bez konieczności przyjmowania inhibitorów PDE5. Żaden z uczestników badania nie odczuwał żadnego bólu podczas i po zabiegu, i nie zaobserwował negatywnych skutków leczenia LESWT.

W analizie Hisasue i wsp. [20] terapii LESWT poddano 56 chorych — mediana wieku 64 lata (27–83). Doprowadziła ona po 1, 3 i 6 miesiącach od zakończenia leczenia do istotnego ($p < 0,001$) wzrostu średniej domeny funkcji erekcyjnej i istotnego wzrostu średniej punktacji skali twardości erekcji (EHS, *erectile hardness scale*). Istotnemu wzrostowi uległ także mierzony

za pomocą elektrometru średni przyrost obwodu prącia (13,1 mm v. 20,2 mm; $p < 0,001$).

Analiza Pelayo-Nieto i wsp. [21] objęła 15 mężczyzn w średnim wieku 59,6 roku z łagodnymi (40%) i umiarkowanymi (60%) ED. Istotną statystycznie poprawę IIEF-EFD wykazano dla 80% chorych, a jej średnia wartość wzrosła istotnie ($p < 0,013$) od 14,23 do 19,69. Po terapii LESWT wzrósł także istotnie ($p = 0,0013$) odsetek odpowiedzi pozytywnych na pytanie SEP-Q₃ z dzienniczka pacjenta i średnia punktacja EHS ($p < 0,01$).

Ruffo i wsp. [22] przeprowadzili badanie w grupie 31 pacjentów w średnim wieku $59,93 \pm 12,16$ roku z łagodnymi do ciężkich zaburzeń erekcji. Po miesiącu istotną poprawę odnotowano w zakresie średniej wartości IIEF-EFD ($16,54 \pm 6,35$ v. $21,13 \pm 6,31$; $p = 0,0075$) oraz odsetka odpowiedzi pozytywnych dla pytania SEP-Q₂ (61% v. 86%; $p = 0,0292$) i pytania SEP-Q₃ (32% v. 58%; $p = 0,0402$) z dzienniczka pacjenta. Istotne statystycznie zmiany dla danych uzyskanych w wyniku użycia wyżej wymienionych narzędzi badawczych utrzymały się w obserwacji przeprowadzonej po trzech miesiącach od zakończenia terapii. Średnia wartość IIEF-EFD po trzech miesiącach wyniosła $21 \pm 6,38$ i była istotnie statystycznie większa ($p = 0,0096$) od średniej wartości sprzed terapii LESWT.

Wieloośrodkowe, otwarte prospektywne badanie na grupie 58 pacjentów w średnim wieku $56,75 \pm 9,91$ roku odpowiadających (86,2%) i nieodpowiadających na leczenie PDE5i przeprowadzili Reisman i wsp. [23]. Terapia była skuteczna u 81,03% chorych. Po sześciu miesiącach obserwowano istotny statystycznie ($p < 0,001$) wzrost średniej IIEF-EFD o średnio $7,5 \pm 4,7$ punktów od wartości wyjściowej wynoszącej $14,8 \pm 4,8$

punktów. W wyniku przeprowadzonej terapii LESWT 4 pacjentów zaprzestano stosowania PDE5i z powodu powrotu spontanicznych erekcji.

Badania na grupach pacjentów nie odpowiadających na leczenie PDE5i

Wyzwaniem dla badań nad skutecznością LESWT jest grupa chorych z ED, którzy z powodu niskiej skuteczności lub zupełnego braku skuteczności zaprzestali stosowania PDE5i. Gruenwald i wsp. [24] przeprowadzili otwarte prospektywne badanie w grupie chorych słabo odpowiadających na terapię PDE5i. Analizie poddano grupę 29 chorych w przedziale wiekowym 41–79 roku (średni wiek 61,3). Kryterium włączenia była niska twardość erekcji (< 2) oceniana EHS podczas terapii PDE5i. Średnia wartość IIEF-EFD przed leczeniem (V1) wyniosła 8,8, a mediana trwania zaburzeń erekcji wyniosła 60 miesięcy. Chorzy obciążeni byli czynnikami ryzyka CVD, 16 chorowało na CHD, a 21 na DM. Każdy pacjent poddany został 9-tygodniowemu okresowi zabiegów przeprowadzonych urządzeniem ED1000. Pacjenci byli poddani kontroli miesiąc po zakończeniu terapii, w czasie, gdy nie byli jeszcze leczeni PDE5i (FU1), i drugi raz po dwóch miesiącach od zakończenia terapii (FU2), w trakcie przyjmowania PDE5i. Średnia wartość IIEF-EFD wzrosła istotnie do 12,3 w trakcie kontroli po miesiącu (FU1) i istotnie do 18,8 podczas kontroli po dwóch miesiącach (FU2). Po miesiącu u 10 chorych (34,5%) doszło do wzrostu punktacji w EHS do ≥ 3 . Po dwóch miesiącach efekt taki odnotowano u 21 chorych (72,4%). U 22 mężczyzn (75,9%) doszło do zwiększenia IIEF-EFD o więcej niż 5 punktów. U 8 mężczyzn (27,6%) doszło do normalizacji IIEF-EFD (> 25 pkt.). Średnio mężczyźni zauważali poprawę erekcji po 3 tygodniach od rozpoczęcia LESWT (między szóstą i ósmą sesją zabiegową). Do oceny poprawy funkcji erekcyjnej wykorzystane zostały także inne kwestionariusze. Dla kwestionariusza jakości erekcji (QEQ, *Quality of Erection Questionnaire*) wartość średnia wzrosła istotnie od 12,2 do 45,5, a dla kwestionariusza IIEF średnia wartość wzrosła istotnie od 30,6 do 48,9. W trakcie wizyty wstępnej (V1) i wizyty kontrolnej po miesiącu (FU1) oceniano funkcję śródbłonna naczyniowego tętnic prącia, stosując technikę FMD (*flow-mediated dilation*). W wyniku zastosowania LESWT wartość przepływu podstawowego, maksymalnego przepływu po okluzji oraz pola powierzchni pod krzywą przepływu do czasu uległy istotnej poprawie ($p = 0,0001$). Wywołana działaniem LESWT zmiana IIEF-EFD korelowała ze zmianą wartości maksymalnego przepływu po wywołaniu niedokrwienia ($p = 0,0087$), przepływem podstawowym

($p = 0,0448$) i polem powierzchni pod krzywą przepływu do czasu ($p = 0,0109$). W przypadku żadnego z mężczyzn nie odnotowano wystąpienia bólu lub innego niekorzystnego zdarzenia związanego z leczeniem. Tylko w przypadku jednego mężczyzny odnotowano podczas sesji drugiej łagodną przemijającą reakcję alergiczną na żel. Analizując badaną grupę, należy podkreślić to, że siedmiu z tych chorych stosowało terapię iniekcyjną, a dwóch było już kandydatami do implantacji protez prącia. Po miesiącu od zakończenia terapii 34,5% mogło prowadzić aktywność seksualną bez farmakoterapii. Co więcej, w grupie chorych było aż 21 chorych z DM, a chorzy ci najgorzej odpowiadają na leczenie ED.

Badanie w grupie 20 mężczyzn (mediana wieku 63 lata) przeprowadzili Bechara i wsp. [25]. Leczenie obejmowało aplikację 20 000 impulsów podczas czterotygodniowego okresu badania. Podczas każdej sesji pacjent otrzymywał 5000 impulsów o energii 0,09 mJ/mm². W badaniu wykorzystano urządzenie RENOVA NR produkowane przez Direx Group. Po miesiącu od zakończenia terapii LESWT średnia wartość IIEF-EFD wzrosła istotnie ($p < 0,05$) od 14,9 do 18,2. Po trzech miesiącach jej średnia wartość jeszcze nieznacznie wzrosła i wyniosła 19,7. Pozytywnie na terapię LESWT zareagowało 60% chorych, a ich średnia IIEF-EFD wzrosła istotnie ($p < 0,05$) od 14,8 do 19,4 po miesiącu i do 23,8 po trzech miesiącach od zakończenia terapii. Największą poprawę odnotowano wśród pacjentów z ciężkim ED, a następnie umiarkowanym i łagodnym-umiarkowanym ED (wzrost punktacji IIEF odpowiednio o 14, 10,8 i 5,8 punktów). W badanej grupie 20 (75%) pacjentów zadeklarowało poprawę funkcji erekcyjnej. W badaniu nie odnotowano żadnych działań niepożądanych. W przypadku pozostałych narzędzi diagnostycznych nie podano wyników dla całej grupy analizując je wewnątrz grup wydzielonych w zależności od skuteczności przeprowadzonej terapii.

W kolejnym badaniu Bechara i wsp. [26] przeprowadzili ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa LESWT u 40 pacjentów w średnim wieku 64,8 roku z naczyniopochodnymi ED. Pozytywnie na zastosowaną terapię odpowiedziało 24 (60%) chorych. W grupie tej średnia IIEF-EFD wzrosła z 14,8 punktów do 24,1 punktów po trzech miesiącach i wynosiła odpowiednio 24,3, 23,2 i 23,9 po sześciu, dziewięciu i dwunastu miesiącach od zakończenia terapii. Poprawa IIEF-EFD była wyższa, gdy ED były cięższe, ze zmianami wynoszącymi średnio 13, 10,5, 6,8 i 4,5 punktów u pacjentów z ciężkimi, umiarkowanymi, łagodnymi do umiarkowanych i łagodnymi ED. W posumowaniu stwierdzono, że u większości chorych reagujących na LESWT korzystny efekt terapii utrzymuje się przez 12 miesięcy.

Badania randomizowane z podwójnie ślepą próbą kontrolowane placebo

Vardi i wsp. [27] przeprowadzili pierwsze randomizowane, kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślepą próbą (RCT, *randomized controlled trial*), w którym wykazano, że LESWT ma korzystny wpływ na erekcję u mężczyzn z ED, obciążonych czynnikami ryzyka CVD. Do badania włączono mężczyzn, których IIEF-EFD była równa lub większa niż 19. Z badania wykluczono chorych z wadami anatomicznymi prącia, po radykalnej prostatektomii, radioterapii miednicy oraz leczonych hormonalnie, psychiatrycznie lub neurologicznie. Ostatecznie do badania zakwalifikowano 67 uczestników. Pacjenci włączeni do badania zaprzestali stosowania PDE5i przez 4 tygodnie poprzedzające wizytę wstępną. Podczas wstępnej wizyty (V1) mężczyźni zostali przydzieleni losowo do 2 grup. W skład grupy badanej weszło 40 chorych, wśród których u 20% stwierdzono CHD, u 30% DM i u 75% chorych czynniki ryzyka CVD (palenie tytoniu, hipercholesterolemię, nadciśnienie tętnicze, otyłość). W skład grupy kontrolnej weszło 19 mężczyzn, u których CHD wystąpiła dwa razy rzadziej, DM dotykała takiego samego odsetka mężczyzn, a czynniki ryzyka CVD prezentowało 60% mężczyzn. Grupę badaną poddawano 9-tygodniowej terapii LESWT urządzeniem ED1000. Chorych grupy kontrolnej, poddawano zabiegowi pozornemu, który dla pacjenta i dla lekarza niczym się nie różnił od zabiegu leczniczego (użyto tak samo wyglądających głowic, które wytwarzały taki sam dźwięk jak przy zabiegu leczniczym). Na wizycie wstępnej chorzy wypełniali IIEF i EHS. Hemodynamikę prącia oceniano dodatkowo techniką FMD, wykorzystując do tego pletyzmografię typu *strain-gauge* (mierzone maksymalny przepływ w spoczynku i po 5-minutowym okresie okluzji). Skuteczność leczenia zdefiniowano jako przyrost IIEF-EFD pomiędzy V1 a FU1 o 5 lub więcej punktów, co wskazuje na zmniejszenie natężenia zaburzeń erekcji o co najmniej 1 kategorię ciężkości. Wtórne punkty końcowe to wzrost EHS z ≤ 2 w V1 do ≥ 3 w FU1 i poprawa przepływu krwi przez prącie. W FU1 średnia wartość IIEF-EFD w grupie leczonej wzrosła o 6,7 punktu, podczas gdy wynik w grupie kontrolnej wzrósł o 3,0 punktu ($p = 0,0322$). Wzrost punktacji o 5 i więcej punktów w kwestionariuszu odnotowano u 26 (65%) pacjentów z grupy leczonej i 4 (20%) z grupy kontrolnej, co stanowi różnicę istotną statystycznie ($p = 0,0001$). Chorzy z grupy leczonej mieli znacznie lepsze średnie wyniki w podkategoriach IIEF: pożądania seksualnego ($p = 0,0348$) oraz ogólnej satysfakcji ($p = 0,0054$). Z 28 mężczyzn poddanych terapii, u 19 (67,86%) wartość EHS w V1 wzrosła z ≤ 2 do ≥ 3 w FU1. U chorych poddanych terapii, hemodynamika

w prąciu uległa istotnej zmianie w zakresie maksymalnego przepływu krwi w spoczynku oraz maksymalnego przepływu krwi po okluzji ($p = 0,0001$). Ponadto w FU1, zauważono, silną dodatnią korelację pomiędzy zmianami IIEF-EFD i zmianami w podstawowym i maksymalnym pookluzyjnym przepływie krwi w prąciu ($p = 0,0001$). Wartość IIEF-EFD i maksymalny pookluzyjny przepływ krwi uległ istotnej poprawie ($p = 0,001$) u 22 (56%) chorych leczonych i u jednego chorego (5%) w grupie kontrolnej. Dwudziestu trzech mężczyzn, z których 16 (80%) chorych należało pierwotnie do grupy kontrolnej, niezadowolonych z efektu leczenia (IIEF-EFD < 25 , średnio 12,2 w FU1, bez terapii PDE5i) zakwalifikowano do dodatkowego analogicznego do pierwotnego cyklu leczenia. U pozostałych 36 chorych, którzy nie zostali poddani dodatkowemu leczeniu przeprowadzono kolejną kontrolę po 3 miesiącach (FU2). W tej grupie doszło do dodatkowego wzrostu domeny funkcji erekcyjnej z 20,7 w FU1 do 22,1 w FU2.

Srini i wsp. [28] przeprowadzili badanie oceniające skuteczność LESWT na grupie 135 chorych, z których 95 zostało przydzielonych do grupy poddanej 12 sesjom terapii, a 40 chorych leczeniu pozorowanemu. Oceniano IIEF-EFD, punktację EHS oraz punktację skali oceny globalnej (CGIC, *Clinical Global Impression of Change Scale*) w 1, 3, 6, 9 i 12 miesiącu po zakończeniu leczenia. W grupie leczonej LESWT w porównaniu z grupą kontrolną doszło do istotnego wzrostu średniej wartości EHS i średniej wartości IIEF-EFD pomiędzy wizytą 1, a obserwacją 5 (12 miesięcy). Istotnie statystycznie ($p < 0,0001$) różnice w ocenianych parametrach pomiędzy grupą badaną a kontrolną wystąpiły już po miesiącu od zakończenia leczenia. Spośród 60 mężczyzn, których spontaniczne erekcje nie pozwalały na penetrację (EHS ≤ 2) 47 (78%) mężczyzn w pierwszym miesiącu i 43 (71%) po 12 miesiącach od zakończenia terapii LESWT osiągało spontaniczne erekcje pozwalające na penetrację (EHS ≥ 3).

Badanie u 58 chorych z naczyniopochodnymi zaburzeniami erekcji, którzy przestali używać PDE5i z powodu braku ich skuteczności (po przyjęciu PDE5i EHS ≤ 2) przeprowadzili Kitrey i wsp. [29]. Mężczyzn przydzielono do dwóch grup — badanej poddanej terapii LESWT (37 chorych — mediana wieku 60 lat) i kontrolnej poddanej terapii pozorowanej (18 chorych — mediana wieku 64 lata). W grupie poddanej LESWT 54,1% osiągnęło erekcję wystarczającą do penetracji (EHS = 3), podczas gdy w grupie kontrolnej odsetek ten wyniósł 0% ($p < 0,0001$). Istotną statystycznie zmianę wartości IIEF-EFD osiągnięto u 40,5% mężczyzn, którzy poddani zostali LESWT i u żadnego chorego należącego do grupy kontrolnej ($p = 0,001$). W grupie poddanej LESWT doszło do istotnego zwiększenia przepływu krwi przez prącie w stosunku do grupy kontrolnej

(152 vs. -8 ml/min/sek. * tkanka dli; $p < 0,0001$). Po zakończeniu badania porównawczego 16 pacjentów z grupy kontrolnej poddano terapii LESWT, w wyniku której 9 chorych (56,3%) osiągnęło twardość erekcji wystarczającą do penetracji ($p < 0,005$).

Do analizy przeprowadzonej przez Yee i wsp. [30] włączono 58 chorych, z których 30 w średnim wieku $58,9 \pm 7,6$ roku przydzielono do grupy badanej poddanej LESWT, a 28 w średnim wieku $63,3 \pm 6,4$ roku do grupy kontrolnej. Porównanie średniej IIEF-EFD po upływie 4 tygodni od zakończenia terapii wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną ($p = 0,156$). Po terapii odnotowano wyższą średnią wartość EHS dla grupy poddanej LESWT w stosunku do grupy kontrolnej ($2,7 \pm 0,5$ v. $2,4 \pm 0,9$), nie była to jednak różnica istotna statystycznie ($p = 0,163$). Analiza uwzględniająca podział chorych na grupy zgodnie z początkową wartością IIEF-EFD wykazała w grupie z zaburzeniami ciężkimi (31% w grupie badanej i 35,7% w grupie kontrolnej) istotną statystycznie różnicę w zakresie poprawy wartości średniej IIEF-EFD pomiędzy grupą poddaną LESWT a grupą kontrolną ($10,1 \pm 4,1$ v. $3,2 \pm 3,3$; $p = 0,003$).

Olsen i wsp. [31] przeprowadzili badanie wśród pacjentów, którzy w EHS osiągnęli punktację mniejszą niż 2. Do analizy włączyli 105 chorych, z których 51 (mediana wieku 59 lat) przydzielono do grupy poddanej LESWT, a 54 (mediana wieku 60 lat) do grupy kontrolnej. Porównanie zmiany średniego wyniku IIEF-EFD pomiędzy grupą poddaną terapii LESWT a grupą poddaną terapii pozorowanej przy wyróżnieniu trzech podgrup zależnie od stopnia poprawy wyniku z kwestionariusza (< 5 pkt, ≥ 5 pkt, ≥ 10 pkt) pięć tygodni po zakończeniu terapii wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p = 0,67$). W grupie LESWT po 5 tygodniach od zakończenia terapii 29 (57%) mężczyzn miało EHS 3–4, co pozwoliło im na odbycie stosunku seksualnego, 3 (6%) mężczyzn miało EHS 1–2 i 19 (37%) nie wykazało żadnych zmian w leczeniu zaburzeń erekcji. W grupie placebo 5 (9%) mężczyzn miało EHS 3–4, 7 (13%) EHS 1–2 i 42 (78%) nie doświadczyło żadnych zmian. Po terapii LESWT odnotowano obecność istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną zarówno w zakresie odsetka chorych, których wartość EHS wyniosła 3–4 (57% v. 9%, $p = 0,0001$), jak i w zakresie odsetka chorych, u których nie doszło do żadnych zmian wartości (37% v. 78%, $p = 0,0001$). Autorzy w dyskusji podnieśli problem zrozumienia kwestionariuszy przez chorych pomimo wcześniejszego omówienia ich z lekarzem. Podkreślili również, że do terapii LESWT zastosowano urządzenie z głowicą mniejszą od używanej w metodzie elektrohydraulicznej, oraz fakt, że leczenie nie obejmowało odnóg ciał

jamistych, a jedynie trzy miejsca (proksymalne, środkowe i dystalne) po obu stronach prącia, co mogło wpłynąć na skuteczność LESWT.

Fojecki i wsp. [32] przeprowadzili analizę w grupie 126 mężczyzn, których wartość IIEF-EFD była mniejsza niż 25 punktów. Spośród badanych 63 mężczyzn (średni wiek $65,4 \pm 7,9$ roku) przydzielono do grupy badanej i 63 (średni wiek $63,3 \pm 9,5$ roku) do grupy kontrolnej. Średnia wartość IIEF-EFD wyjściowo wyniosła 10,9. Po czterech tygodniach od zakończenia pierwszego pięcioletniego cyklu leczenia wyniosła 13,1, a po czterech tygodniach od zakończenia kolejnego cyklu 11,8. W grupie kontrolnej średnia wartość IIEF-EFD wynosiła na początku badania 11,5, a po pierwszym cyklu terapii pozorowanej 13,0. Po pięcioletnim cyklu terapii LESWT średnia wartość IIEF-EFD wyniosła w tej grupie 12,6. Analiza zmiany domeny funkcji erekcyjnej wykazała, że nie było istotnej statystycznie różnicy pomiędzy skutecznością terapii w grupie badanej i kontrolnej (37,9% v. 38,3%, $p = 0,902$). Podobnie nie zanotowano różnic istotnych statystycznie dla zmiany EHS dla analizowanych grup (3,5% v. 6,7%, $p = 0,369$). W podsumowaniu stwierdzono, że zastosowanie w niniejszym badaniu ograniczonej liczby impulsów nie zmieniło natężenia ED u pacjentów z obserwowanych grup. Przyszłe badania powinny zatem skoncentrować się na ustaleniu liczby impulsów i głębokości penetracji tkanki erekcyjnej przez fale uderzeniowe. Pozwoli to ustalić standard leczenia ED przy użyciu LESWT. Autorzy kontynuowali ocenę pacjentów przez kolejny rok, wykazując, że nie ma istotnych różnic po 6 i 12 miesiącach pomiędzy wynikami osiągniętymi przez pacjentów otrzymujących 1 lub 2 cykle LESWT [32].

Najnowsze badanie typu RTC poświęcone hemodynamice naczyń prącia przeprowadzili Kalyvianakis i wsp. [33]. Do badania włączono mężczyzn z udokumentowanym naczyniopochodnym ED trwającym co najmniej 6 miesięcy oraz punktacją IIEF-EF w zakresie od 6 do 21 punktów po czterotygodniowym okresie zaprzestania terapii z udziałem PDE5i. Z badania wyłączono pacjentów po radykalnej prostatektomii, chorych z wadami anatomicznymi prącia, leczonych hormonalnie lub z zaburzeniami hormonalnymi, z ED o podłożu psychogennym lub neurogennym oraz po przebytym zawale serca, udarze mózgu, chorobie nowotworowej lub incydencie zagrażającej życiu arytmii. Pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej aktywne leczenie ($n = 30$) i grupy otrzymującej leczenie pozorowane ($n = 16$). Łącznie wykonano 12 sesji zabiegowych. W badaniu wykorzystano urządzenie Omnispec ED1000. Punktacja IIEF-EF przed badaniem oraz 1, 3, 6, 9 i 12 miesięcy po badaniu w grupie poddanej terapii LESWT wyniosła odpowiednio $13,8 \pm 3,6$, $18,46 \pm 3,6$, $18,46 \pm$

3,5, $19,0 \pm 3,3$, $18,63 \pm 3,0$ i $19,1 \pm 2,8$, w grupie z leczeniem pozorowanym $14,6 \pm 3,4$, $16,43 \pm 3,5$, $15,93 \pm 3,6$, $16,12 \pm 2,6$, $16,00 \pm 3,0$ i $16,00 \pm 2,8$. Różnice pomiędzy grupami były istotne od 3. miesiąca po terapii. Badanie hemodynamiczne wykonano przed terapią LESWT i 3 miesiące po zakończeniu leczenia. Średnia zmiana szczytowej prędkości skurczowej (PSV, *peak systolic velocity*) wyniosła 4,5 ($p < 0,001$) w grupie leczonej i 0,6 ($p = 0,45$) w grupie placebo, a zmiana wskaźnika oporu naczyniowego wyniosła 0,04 ($p < 0,001$) w grupie leczonej i 0,01 ($p = 0,75$) w grupie placebo. Badanie potwierdziło bezpieczeństwo terapii LESWT, gdyż u pacjentów nie odnotowano żadnych dolegliwości bólowych ani innych działań niepożądanych.

LESWT w leczeniu zaburzeń erekcji — metaanalizy

W literaturze w ostatnim czasie pojawiło się kilka interesujących metaanaliz na temat leczenia funkcji erekcyjnej, co świadczy o dużym zainteresowaniu tą metodą [34–38]. Opublikowane raporty obejmują analizy od 7 badań randomizowanych [39] do 15 badań z uwzględnieniem prospektywnych badań bez grupy kontrolnej [36]. Oprócz badań poświęconych pacjentom z naczyniopochodnymi zaburzeniami erekcji, część autorów oceniła również badania ED występujące u pacjentów po zabiegu prostatektomii, z przewlekłym bólem miednicy i z chorobą Peyroniego [34–36]. Analiza przeprowadzona przez Kałkę i wsp. [39] uwzględniająca przede wszystkim pacjentów z CVD lub/i czynnikami ryzyka CVD wskazuje, że LESWT może stanowić wysoce użyteczną metodę terapii ED w tej grupie chorych. Autorzy metaanaliz są zgodni, że leczenie ED z wykorzystaniem LESWT przynosi korzyści w postaci istotnego statystycznie wzrostu punktacji IIEF-EFD i/ lub punktacji skali twardości erekcji (ESH, *erection hardness score*) przy wysokim bezpieczeństwie leczenia i jego nieinwazyjnym charakterze. Niemniej jednak podkreślają, że większość obserwacji ma charakter krótkookresowy, co stwarza potrzebę przeprowadzenia większej liczby dobrze zaplanowanych badań z udziałem dużych grup pacjentów, które potwierdzą te obiecujące wyniki w długim okresie czasu. Ponadto, badacze są zgodni, że LESWT może mieć potencjał, aby być pierwszą z wyboru nieinwazyjną metodą leczenia pacjentów z ED.

Zastosowanie LESWT w leczeniu ED o innym podłożu

Innym schorzeniem urologicznym dotyczącym mężczyzn, w którym rozważa się zastosowanie LESWT,

jest choroba Peyroniego. Występujące w niej włóknie nie osłonki białawej prowadzi do skrzywienia prącia, występowania bolesnych erekcji i zaburzenia funkcji seksualnych. Trudność prowadzenia badań nad wprowadzeniem nowych metod leczniczych w tej jednostce chorobowej polega na tym, że zasadniczo nie istnieje żaden model zwierzący będący odpowiednikiem tej choroby u ludzi. Do tej pory ukazało się wiele badań nad skutecznością LESWT u pacjentów z chorobą Peyroniego, ale niewiele z nich jest poprawnych metodologicznie. Spośród prac oryginalnych poświęconych zastosowaniu LESWT w chorobie Peyroniego istotnych jest kilka publikacji [8, 40–43]. Pierwsze znaczące randomizowane kontrolowane badanie powstało pod kierunkiem Palmieri [8]. Włączono do niego 100 pacjentów z chorobą Peyroniego trwającą poniżej roku, wcześniej nieleczonych. Grupa leczona ($n = 50$) otrzymała 2000 impulsów LESWT przez cztery tygodnie. W badaniu wykorzystano urządzenie Duolith. Wyniki wykazały istotną poprawę w zakresie dolegliwości bólowych mierzonych wizualną skalą analogową (VAS, *visual analog scale*), subiektywną poprawę jakości życia oraz wzrost punktacji IIEF-5 zarówno w czasie 12-, jak i 24-tygodniowego okresu obserwacji po leczeniu oraz porównując wyniki pomiędzy grupą leczoną i grupą kontrolną. Zmniejszenie dolegliwości bólowych dotyczyło 83% pacjentów leczonych i 43% pacjentów z grupy kontrolnej. Nie odnotowano poprawy w zakresie skrzywienia prącia. W kolejnym badaniu Palmieri i wsp. [42] porównano terapię LESWT ($n = 50$) z terapią LESWT w połączeniu z tadalafillem 5 mg dziennie ($n = 50$). Po leczeniu różnice pomiędzy grupami w zakresie skrzywienia prącia i wielkości blaszki były nieistotne. W obu grupach odnotowano zmniejszenie dolegliwości bólowych o 1 punkt w skali VAS. W grupie terapii łączonej odnotowano większą poprawę w zakresie skali IIEF-5. Niestety, w tym badaniu nie stworzono grupy kontrolnej, co uniemożliwia wnioskowanie odnośnie do skuteczności LESWT. W badaniu prowadzonym przez Poulakis i wsp. [40] obserwowano pacjentów przez średni okres 32 miesięcy. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie funkcji erekcyjnej (mierzonej punktacją IIEF-5), wielkości blaszki i dolegliwości bólowych pomiędzy grupą leczoną LESWT i grupą kontrolną, mimo że 74% pacjentów poddanych LESWT zgłosiło istotne zmniejszenie dolegliwości bólowych. Chitale i wsp. [43] przeprowadzili randomizowane prospektywne badanie porównujące terapię LESWT z terapią pozorowaną. W ocenie przeprowadzonej po 6 miesiącach po zakończeniu terapii nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie skrzywienia prącia, dolegliwości bólowych i funkcji erekcyjnej.

Bardzo obiecujące wyniki przyniosły badania Skolarikos i wsp. [41]. U 48% pacjentów, u których występowały dolegliwości bólowe, doszło do ich zmniejszenia już po pierwszej sesji zabiegowej, zaś u 36% pacjentów doszło do całkowitego ustąpienia dolegliwości bólowych ($p < 0,0001$). U 62,5% pacjentów zaobserwowano poprawę w zakresie skrzywienia prącia powyżej 20° ze średnią korekcją kąta o 35° ($p < 0,0001$). Spośród 28 pacjentów z ED, u 18 (64,2%) odnotowano wzrost punktacji IIEF o +4 u 10 pacjentów, o +6 u 4 pacjentów, o +8 u dwóch i +9 u kolejnych dwóch. Jedynym parametrem, który nie zmienił się pod wpływem leczenia, była wielkość blaszki.

Pierwsza metaanaliza obejmująca 17 badań przeprowadzonych w grupach pacjentów z chorobą Peyroniego została przeprowadzona przez Hauck i wsp. [44] i ukazała się w 2004 roku. Autorzy sugerują, że LESWT u pacjentów z chorobą Peyroniego może być efektywnym sposobem leczenia bolesnych wzwodów i poprawy sprawności seksualnej, ale z ograniczoną skutecznością w zakresie zmniejszenia skrzywienia prącia i zmniejszenia blaszki. Kolejna metaanaliza doprowadziła do sformułowania odmiennych wniosków. Publikacja Gao i wsp. [45] z 2016 roku objęła 6 badań, których łączna analiza wykazała, że LESWT może być skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną wykorzystywaną do zmniejszenia blaszki i złagodzenia dolegliwości bólowych, ale jej wpływ na poprawę skrzywienia prącia i poprawę funkcji seksualnych pozostaje niewielki.

Podjęto również próbę oceny skuteczności LESWT u pacjentów z ED po zabiegu radykalnej prostatektomii metodą oszczędzającą pęczki naczyniowo-nerwowe [46]. Do badania włączono pacjentów bez ED przed zabiegiem, u których doszło do rozwoju ED po zabiegu. U 16 pacjentów, którzy ukończyli badanie, zaobserwowano średni wzrost punktacji IIEF-5 o +3,5 ($p = 0,0049$) i +1 ($p = 0,046$) po miesiącu i 12 miesiącach po ukończeniu terapii przy braku działań niepożądanych.

Kolejne warte uwagi zastosowanie LESWT dotyczy pacjentów z przewlekłym bólem miednicy, dla których współczesna medycyna nie oferuje leczenia z wyboru. Zimmermann i wsp. [47] przeprowadzili metodą podwójnie ślepej próby RCT z udziałem 60 pacjentów. Terapie prowadzono przez 4 tygodnie po 3000 impulsów. U leczonych pacjentów zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w zakresie dolegliwości bólowych, jakości życia oraz komfortu oddawania moczu w porównaniu z grupą kontrolną, u której zaobserwowano pogorszenie w zakresie badanych wskaźników. Terapia LESWT nie spowodowała żadnych działań niepożądanych.

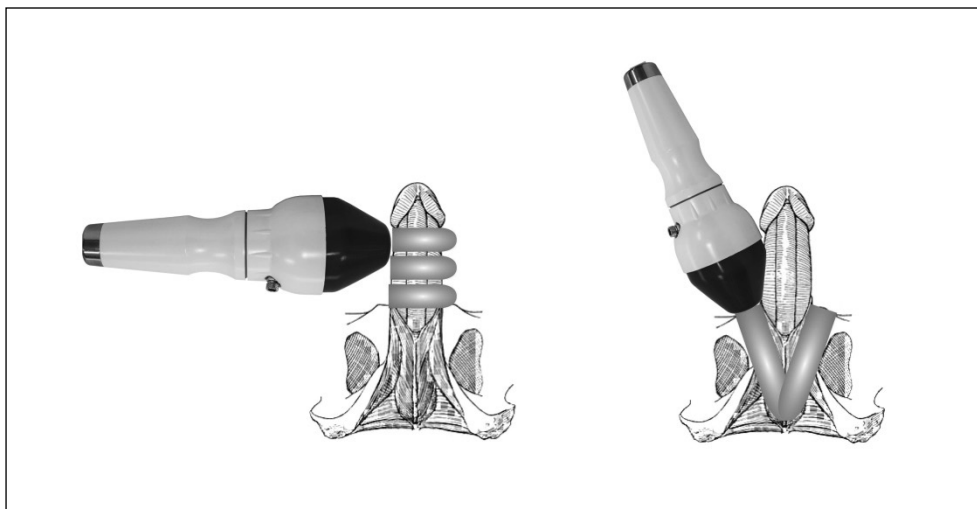
LESWT w kontekście innych metod leczenia ED

W omówionych wcześniej badaniach wykazano, że LESWT wykazuje się skutecznością w leczeniu ED zarówno u pacjentów odpowiadających na leczenie PDE5i [19–23], jak i tych, którzy zaprzestali leczenia PDE5i z powodu ich niewystarczającej skuteczności [24–26]. W raporcie z randomizowanego badania Qi i wsp. [48] przedstawili wyniki porównania skuteczności LESWT z urządzeniem podciśnieniowym. W grupie leczonej LESWT punktacja IIEF-5 wzrosła z $11,0 \pm 2,28$ do $15,03 \pm 3,00$ ($p < 0,05$). Podobny wzrost wykazano w grupie leczonej urządzeniem podciśnieniowym z $11,53 \pm 2,27$ do $15,10 \pm 3,06$ ($p < 0,05$). Ograniczeniem badania jest krótki okres obserwacji pacjentów (8 tygodni) i brak uwzględnienia działań niepożądanych, co mogłoby wykazać wyższość jednej z przebadanych metod. Ayala i wsp. [49] przeprowadzili analizę danych 710 pacjentów poddanych terapii LESWT, spośród których 439 (61,8%) było równolegle leczonych terapią iniekcyjną i/lub doustnie PDE5i. W wynikach nie uwzględniono jednak wpływu rodzaju terapii na poprawę funkcji erekcyjnej, co mogłoby się przyczynić do poszerzenia wiedzy na temat dodatkowych korzyści osiągniętych przez połączenie różnych metod leczenia. Autorzy ocenili jedynie całkowitą poprawę w zakresie EHS, która wystąpiła u 43,1%, i wzrost liczby pacjentów, u których spontaniczne erekcje pozwalały na penetrację z 26,8% do 44% ($p < 0,0001$).

Urządzenia LESWT stosowane do terapii ED

W leczeniu ED wykorzystuje się falę o niskiej energii (*low energy shock-wave*) nieprzekraczającej $0,2 \text{ mJ/mm}^2$. Cechuje ją niewielka częstotliwość od 1 do 8 Hz (zakres infradźwięków) i szybki, wysoki wzrost ciśnienia w stosunku do ciśnienia otoczenia, najczęściej w przybliżeniu od 50 do 80 MPa oraz bardzo krótki czas narastania fali — krótszy niż 10 ns. Średni zasięg działania to około 12,5 cm, z maksimum na głębokości 6 cm. Obecnie w praktyce klinicznej stosowane są urządzenia wykorzystujące różne mechanizmy wytwarzania fal uderzeniowych (piezoelektryczny, elektrohydrauliczny, elektromagnetyczny). Materiałem sprzęgającym, umożliwiającym transmisję fal uderzeniowych z głowicy w głąb tkanek biologicznych, jest najczęściej żel ultrasonograficzny.

W aparacie ED1000 fala uderzeniowa powstaje przy zastosowaniu metody elektrohydraulicznej. Jej ognisko ma kształt elipsoidy i jest trójwymiarowe (średnica 18 mm, wysokość: 100 mm), a prącie rozciągane



Rycina 2. Sposób aplikacji fali uderzeniowej o niskiej częstotliwości (za zgodą Medispec Ltd, USA)

jest ręcznie [19]. Na rycinie 2 przedstawiono sposób aplikacji fal uderzeniowych przy użyciu urządzenia ED1000. Podobnie aplikowane są fale uderzeniowe w urządzeniach Duolith®SD1 i Dornier [31, 50], ale do ich powstania wykorzystuje się metodę elektromagnetyczną, a głowica aplikacyjna jest dużo mniejsza niż w przypadku urządzenia wykorzystującego metodę elektrohydrauliczną. Urządzeniami o innej, liniowej budowie aplikatora są urządzenia Renova® i FBL10. W pierwszym z nich fale generowane są przy użyciu metody elektromagnetycznej i dostarczane do prącia przez głowicę, która tworzy ognisko o szerokości 10 mm, długości 70 mm i głębokości do 40 mm [23]. W drugim urządzeniu używa się metody piezoelektrycznej, stosowana podkładka żelowa obejmuje powierzchnię 5 cm, a fale penetrują do głębokości 10 mm.

Jak podkreślono podczas sesji "ESWT for ED, from basic research to implementation" która odbyła się 3 marca 2018 roku podczas 20. Kongresu Europejskiego Towarzystwa Medycyny Seksualnej i 21. Światowego Kongresu Międzynarodowego Towarzystwa Medycyny Seksualnej w Lizbonie (20th Congress of the European Society for Sexual Medicine 21st World Meeting of the International Society for Sexual Medicine) brak aktualnie przesłanek do uznawania równoważności pomiędzy obecnymi na rynku urządzeniami generującymi LESWT stosowanymi w terapii ED. Rekomendacje dla zastosowania tej techniki powinny dotyczyć przede wszystkim dla urządzeń, które posiadają największą ilość prawidłowo metodycznie przeprowadzonych badań potwierdzających skuteczność tej metody w leczeniu ED [51]. W tabeli 1 przedstawiono podstawowe dane techniczne urządzeń do terapii falą uderzeniową, które stosuje się do leczenia ED.

Perspektywy

Efektywność LESWT w leczeniu ED jest co prawda mniejsza niż podana w badaniach nad zastosowaniem PDE5i [52, 53], jednak jej wpływ na śródbłonek naczyniowy, którego dysfunkcja jest *primum movens* naczyniopochodnych zaburzeń erekcji, może być uznane za leczenie przyczynowe. Poprawa erekcji ma też swoiste działanie rehabilitacyjne, które poprzez przywrócenie przepływu przez ciała jamiste zapobiega zachodzącym w nich zmianom wstecznym [19, 20]. Szczególnie istotne jest to w przypadku udowodnionego wpływu LESWT na poprawę spontanicznych erekcji nocnych, występowanie których ma szczególne znaczenie w zapobieganiu występowania zmian morfologicznych w ciałach jamistych prącia i profilaktyce zaburzeń erekcji [54].

Istotnym zagadnieniem jest bezpieczeństwo leczenia. Do tej pory nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych w długoterminowej obserwacji w stosunku do leczenia falami uderzeniowymi ani o niskiej, ani wysokiej intensywności [55, 56]. Wyniki badań na modelu zwierzęcym oceniające funkcjonalne i strukturalne zmiany w tkance erekcji po stosowaniu fali uderzeniowej wskazały, że wielokrotne sesje zabiegowe nasilają apoptozę, która rosła wraz z liczbą zabiegów i zastosowaną energią [57]. Rozwiązanie tego problemu będzie wymagało kolejnych obserwacji oceniających zmiany w tkance erekcyjnej wywołane przez LESWT. Jedną z nich jest badanie NCT02620982, G140216 prowadzone w grupie 23 chorych przy zastosowaniu urządzenia Dornier, w którym jednym z ocenianych parametrów jest włóknienie tkanki erekcyjnej poddanej LESWT. Przewidywane zakończenie tego projektu zaplanowano na wrzesień 2016 roku [50].

Tabela 1. Charakterystyka urządzeń wykorzystywanych do terapii zaburzeń erekcji

Urządzenie	Częstotliwość/energia	Liczba miejsc aplikacji (trzon + odnogi)	Liczba impulsów w sesji	Długość cyklu (tygodnie)	Liczba sesji zabiegowych w tygodniu/cyklu leczenia
ED 1000	2 Hz	5 (3+2)	1500	9	2/12
Medispec Ltd, USA	0, 09 ml/mm ²				
Renova®	5 Hz	4 (2+2)	3600	4	1/4
Direx Group, Niemcy	0, 09 ml/mm ²				
Duolith® SD1	5 Hz	6 (6+0)	3000	5	1/5
Storz, Szwajcaria	0, 15 ml/mm ²				
Dornier Aries	nie podano	5 (Glans penis, Corpus cavernosum, Corpus spongiosum, Bulbospongio- sus muscle, Ischiocavernosus muscle)	5000	6	1/6
Dornier MedTech	częstotliwości				
Systems, Niemcy	0, 051–0, 062 ml/mm ²				
FBL10	5 Hz	3 (1+2)	6000	14	1 /10
Richard-Wolf GmbH, Niemcy	0, 09 ml/mm ²				
Piezoon 100	nie podano	bd	2000	5	1/5
Richard-Wolf GmbH, Niemcy	częstotliwości 0, 07–0, 17 ml /mm ²				
LGT-2500B	2 Hz	5 (3+2)	1500	4	2/8
Longest Technology Co, Ltd., China	0, 15 ml/mm ²				

Istotnym elementem jest także bardzo dobra tolerancja zabiegu. Chorzy sporadycznie odczuwają jedynie przejściowe pieczenie w miejscach aplikacji LESWT, które jest tolerowane przez 100% pacjentów i nie wymaga postępowania przeciwbólowego.

Umiarkowanym optymizmem napawają także pierwsze badania, w których udowodniono 12-miesięczne utrzymywanie się efektu terapeutycznego. Srini i wsp. [28] obserwowali grupę pacjentów przez 12 miesięcy po zakończeniu terapii LESWT. Spośród 60 mężczyzn, których spontaniczne erekcje nie pozwalały na penetrację po 12 miesiącach od zakończenia terapii jeszcze 43 (71%) chorych osiągało spontaniczne erekcje pozwalające na penetrację (EHS \geq 3). Poprawa domeny funkcji erekcyjnej kwestionariusza IIEF była mniejsza niż w pierwszym miesiącu po zakończeniu terapii, ale podobna do wartości prezentowanych przed drugim trzy-tygodniowym cyklem leczenia LESWT. W analizie Bechara i wsp. [26] przeprowadzonej w grupie chorych nieodpowiadających na terapię PDE5i pozytywny efekt utrzymał się przez 12 miesięcy u 91,7% chorych, którzy odpowiedzieli na terapię LESWT. Dysponujemy także wstępnym doniesieniem na temat przeprowadzonej przez Vardi i wsp. [57] 2-letniej obserwacji chorych poddanych LESWT. Zanikanie pozytywnego efektu leczenia zaobserwowano u 50% chorych, przy czym efekt ten był bardziej widoczny w grupie chorych na cukrzycę i z ciężkimi zaburzeniami erekcji.

Ciekawą propozycją są próby połączenia LESWT z innymi metodami leczenia przyczynowego i regeneracyjnego, jakim jest wykorzystanie komórek macierzystych pochodzących z tkanki tłuszczowej. Jeon i wsp. [58] zaprezentowali model zwierzący, w którym zbadano wpływ LESWT i komórek macierzystych na ustępowanie zaburzeń erekcji u szczurów z ED z powodu obustronnego uszkodzenia nerwów jamistych po zabiegu prostatektomii. Funkcję erekcyjną oceniano na podstawie stosunku ciśnienia wewnątrz ciał jamistych do średniego ciśnienia tętniczego. Po terapii istotnie statystycznie najwyższą wartość tego wskaźnika uzyskano w grupie leczonej terapią skojarzoną. Za pomocą badania immunohistochemicznego oceniano stopień regeneracji nerwów jamistych. Istotnie wyższą ekspresję tubuliny β -III stwierdzono u zwierząt, którym podano komórki macierzyste jako jedyne leczenie lub w skojarzeniu z LESWT w porównaniu z grupą nieleczoną lub leczoną jedynie LESWT. Zważywszy, że istnieje już doniesienie potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo terapii autologicznymi komórkami regeneracyjnymi pochodzącymi z tkanki tłuszczowej (ADRC, *adipose-derived regenerative cells*) w leczeniu ED u pacjentów po radykalnej prostatektomii, u których konwencjonalne leczenie nie było skuteczne, naturalnym

krokiem wydaje się wykreowanie analogicznych do badań przeprowadzonych na modelach zwierzących analiz traktujących o skuteczności łącznego stosowania obu rodzajów terapii u mężczyzn z ED [59].

Pomimo prostoty i nieinwazyjności zabiegu skuteczność metody jest uzależniona od prawidłowej kwalifikacji chorych uwzględniającej sytuację kliniczną stanowiącą kryteria wykluczenia we wszystkich cytowanych powyżej pracach. Należały do nich zmiany hormonalne w tym korzystanie z antyandrogenów, wybrane schorzenia neurologiczne lub psychiczne, radykalna prostatektomia, uszkodzenie rdzenia kręgowego, anatomiczne nieprawidłowości prącia, istotna klinicznie przewlekła choroba hematologiczna i radioterapia w rejonie miednicy. Prawidłowe zastosowanie LESWT wymaga zatem odpowiedniego przygotowania oraz specjalistycznej wiedzy na temat ED i element ten nie powinien być w żadnym razie zaniedbywany.

Mając świadomość postępującego charakteru miażdżycy w kolejnych badaniach na temat skuteczności LESWT warto byłoby uwzględnić u chorych poddanych tej terapii postępowanie mające na celu ograniczenie negatywnego wpływu modyfikowalnych czynników ryzyka, którymi obciążeni są chorzy. Ich obecność przez dalszy niekorzystny wpływ na śródbłonek naczyniowy może bowiem wpływać na dynamikę przemijania korzystnego efektu LESWT [38], tym bardziej że, jak udowodniono, świadomość negatywnego wpływu na erekcję modyfikowalnych czynników ryzyka jest jeszcze wśród chorych z CVD bardzo niska [60].

Wnioski

Fala uderzeniowa o niskiej energii i częstotliwości wydaje się obiecującą metodą leczenia dla chorych cierpiących na ED. Jego zalety to działanie przyczynowe, udowodniona skuteczność oraz praktyczny brak działań niepożądanych, który daje możliwość zastosowania tej terapii w szerokich grupach pacjentów ze szczególnym uwzględnieniem chorych, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania innych metod leczenia (tab. 2). Pojawienie się w ostatnim czasie wielu prac oryginalnych, które dostarczyły nowych danych, może wpłynąć na wzmocnienie rekomendacji dla LESWT w leczeniu zaburzeń erekcji. Analiza dostępnego piśmiennictwa wskazuje, że brak aktualnych przesłanek do uznawania równoważności pomiędzy obecnymi na rynku urządzeniami generującymi LESWT stosowanymi w terapii ED. Rekomendacje dla zastosowania tej techniki powinny zatem dotyczyć przede wszystkim urządzeń, które posiadają największą liczbę prawidłowo metodycznie przeprowadzonych badań potwierdzających skuteczność tej metody w leczeniu ED.

Tabela 2. Zestawienie badań nad wykorzystaniem LESWT u pacjentów z zaburzeniami erekcji

Badanie	Typ badania	Przyczyna podjęcia terapii	Pacjenci ogółem (grupa kontrolna) ¹	Urządzenie	Czas obserwacji po terapii LESWT	Skale oceny zaburzeń erekcji	Wartość p dla IIEF ²
Skolarikos 2005		Ch. Peyroniego	40	Dornier	średnia 12 (mies.)	IIEF, VAS, penile curvature, plaque size	p = 0,06
Poulakis 2006	Kohortowe	Ch. Peyroniego	68 (15)	Piezoson 100	średnia 32 (mies.)	IIEF-5, VAS, QoL score, penile curvature, plaque size	ns
Zimmermann 2009	RCT	Przewlekły ból miednicy	60 (30)	Duolith	1, 4, 12 (tyg.)	NIH-CPSI, IPSS, IIEF, VAS, QoL	p = 0,036
Palmieri 2009	RCT	Ch. Peyroniego	100 (50)	Duolith	12 (tyg.)	IIEF-5, VAS, QoL score, penile curvature, plaque size	ns
Chitale 2010	RCT	Ch. Peyroniego	36 (20)	na	6 (mies.)	IIEF, VAS, GAQ, geometrical measurements of penile length and deformity	ns
De Berardinis 2010		Ch. Peyroniego	150	Dornier	mediana 36,9 (mies.)	pain, penis rigidity and tumescence, sexual intercourse ability, plaque size, penis curvature	–
Vardi 2010	Kohortowe	Naczyniopochodne ED	20	ED1000	1, 3, 6 (mies.)	IIEF, EDITS, SEAR, QE, RS, NPT, FMD	p < 0,001
Gruenwald 2012	Kohortowe	Naczyniopochodne ED	29	ED1000	1, 2 (mies.)	IIEF, QE, EHS, FMD	p = 0,035
Palmieri 2012	RCT	Ch. Peyroniego	100 (50)	Duolith	12 (tyg.)	IIEF-5, VAS, QoL score, penile curvature, plaque size	ns
Vardi 2012	RCT	Naczyniopochodne ED	40 (20)	ED1000	1, 3 (mies.)	IIEF, EHS, FMD	p = 0,032 ³
Olsen 2014	RCT	Naczyniopochodne ED	49 (51)	Duolith	5, 12, 24 (tyg.)	IIEF, EHS	p = 0,067
Vardi 2014	Kohortowe	Naczyniopochodne ED	63	na	6, 12, 18, 24 (mies.)	IIEF, CGIC	na
Yee 2014	RCT	Naczyniopochodne ED	30 (28)	ED1000	1 (mies.)	IIEF, EHS	p = 0,67
Bechara 2015	Kohortowe	Naczyniopochodne ED	20	Renova®	1, 3 (mies.)	IIEF-6, GAQ, SEP-Q2, SEP-Q3	p < 0,05
Pelayo-Nieto 2015	Kohortowe	Naczyniopochodne ED	15	Renova®	1, 6 (mies.)	IIEF, EHS, SEP-Q2, SEP-Q3, GAQ-Q1, GAQ-Q2	p < 0,013
Reisman 2015	Kohortowe	Naczyniopochodne ED	58	Renova®	1, 3, 6 (mies.)	IIEF, SEP-Q2, SEP-Q3, GAQ-Q1, GAQ-Q2	p < 0,001 ⁴
Srini 2015	RCT	Naczyniopochodne ED	95 (40)	ED1000	1, 3, 6, 9, 12 (mies.)	IIEF, EHS, CGIC, NPT, Penile Doppler	p < 0,0001
Bechara 2016	Otwarte	Naczyniopochodne ED	40	na	3, 6, 9, 12 (mies.)	IIEF, SEP-Q2, SEP-Q3, GAQ	p = 0,0001
Bechara 2016	Kohortowe	Naczyniopochodne ED	40	Renova®	1, 3, 6, 9, 12 (mies.)	IIEF, EHS, SEP-Q2, SEP-Q3, GAQ-Q1, GAQ-Q2	p < 0,0001 ⁵
Frey 2016		Prostatectomia	15	Duolith	12 (mies.)	IIEF-5,	p = 0,046
Hisasue 2016	Kohortowe	Naczyniopochodne ED	56	ED1000	1, 3, 6 (mies.)	IIEF, EHS, MPCC	p < 0,001
Kitrey 2016	RCT	Naczyniopochodne ED	37 (18)	ED1000	1 (mies.)	IIEF, EHS, FMD, CGIC	p < 0,001
Ruffo 2016	Kohortowe	Naczyniopochodne ED	31	Renova®	1, 3 (mies.)	IIEF, SEP-Q2, SEP-Q3, GAQ-Q1, GAQ-Q2	p = 0,0075
Ayala 2017	retrospektywne	Naczyniopochodne ED	412	Duolith	1 (mies.)	EHS	–
Fojecki 2017	RCT	Naczyniopochodne ED	126 (63)	FBL10	9, 19 (tygodnie)	IIEF, EHS, SQoL-M, EDITS	p = 0,902 ³
Kalyvanakis 2017	RCT	Naczyniopochodne ED	46 (16)	ED1000	1, 3, 6, 9, 12 (mies.)	IIEF, triplex ultrasonography	p < 0,01

Tabela 2 cd. Zestawienie badań nad wykorzystaniem LESWT u pacjentów z zaburzeniami erekcji

Badanie	Typ badania	Przyczyna podjęcia terapii	Pacjenci ogółem (grupa kontrolna) ¹	Urządzenie	Czas obserwacji po terapii LESWT	Skale oceny zaburzeń erekcji	Wartość p dla IIEF ²
Qi 2017	RCT	Naczyniopochodne ED	60 (30)	LGT-2500B	4 (tygodnie)	IIEF-5, EHS, SEP, NPTR	p = 0,001
Fojekić 2018	RCT	Naczyniopochodne ED	95 (43)	FBL10	6, 12 (mies.)	IIEF, EHS, SQoL-M	p = 0,001
Kitrey 2018	RCT	Naczyniopochodne ED Oporne na PDE5i	58 (18)	D1000	1 (mies.)	IIEF, EHS, FMD	p = 0,001

RTC (randomized clinical trial) — randomizowane badanie z grupą kontrolną; liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie; ²wartości p dla porównania pomiędzy pomiarami przed leczeniem i po leczeniu w grupach poddanych terapii; ³istotność testu porównującego różnicę średniego współczynnika odpowiedzi na leczenie; ⁴wynik po 6 miesiącach obserwacji; ⁵wynik po 12 miesiącach obserwacji (tylko u pacjentów, którzy zareagowali na leczenie falą uderzeniową o niskiej energii i częstotliwości [LESWT]); CGIC — *Clinical Global Impression of Change*; FMD (flow mediated dilatation) — stopień rozszerzenia tętnicy po uprzedniej jej okluzji; ED (erectile dysfunction) — zaburzenia erekcji; PDE5i (phosphodiesterase type 5 inhibitor) — inhibitory fosfodiesterazy typu 5; NIH-CPSI — *National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (IPSS, International Prostate Symptom Score)*

Piśmiennictwo:

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*. 1993; 270: 83–90.
2. Sáenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, et al. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25(12): 2159–2164, indexed in Pubmed: [12453954](#).
3. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation. *European Urology*. 2010; 57(5): 804–814, doi: [10.1016/j.eururo.2010.02.020](#).
4. Wespes E, Eardley I, Giuliano F i wsp. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. 2013. http://uroweb.org/wp-content/uploads/14_Male-Sexual-Dysfunction_LR.pdf (18.03.2016).
5. Capaccio P, Torretta S, Pignataro L. Extracorporeal lithotripsy techniques for salivary stones. *Otolaryngol Clin North Am*. 2009; 42(6): 1139–59, Table of Contents, doi: [10.1016/j.otc.2009.08.003](#), indexed in Pubmed: [19962012](#).
6. Kelley JM. Extracorporeal shock wave lithotripsy of urinary calculi. Theory, efficacy, and adverse effects. *West J Med*. 1990; 153: 65–69.
7. Sauerbruch T. Treatment of biliary stones using extracorporeal shock waves (ESWL). *Hepatogastroenterology*. 1989; 36(5): 309–312, indexed in Pubmed: [2695443](#).
8. Palmieri A, Imbimbo C, Longo N, et al. A First Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial Evaluating Extracorporeal Shock Wave Therapy for the Treatment of Peyronie's Disease. *European Urology*. 2009; 56(2): 363–370, doi: [10.1016/j.eururo.2009.05.012](#).
9. Saggini R, Di SA, Saggini A, et al. Clinical application of shock wave therapy in musculoskeletal disorders: part I. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015; 29: 533–545, 771–785.
10. Tara S, Miyamoto M, Takagi G, et al. Low-energy extracorporeal shock wave therapy improves microcirculation blood flow of ischemic limbs in patients with peripheral arterial disease: pilot study. *J Nippon Med Sch*. 2014; 81(1): 19–27, indexed in Pubmed: [24614391](#).
11. Young SR, Dyson M. Effect of therapeutic ultrasound on the healing of full-thickness excised skin lesions. *Ultrasonics*. 1990; 28(3): 175–180, indexed in Pubmed: [2339476](#).
12. Nishida T, Shimokawa H, Oi K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation*. 2004; 110(19): 3055–3061, doi: [10.1161/01.CIR.0000148849.51177.97](#), indexed in Pubmed: [15520304](#).
13. Nurzynska D, Di Meglio F, Castaldo C, et al. Shock waves activate in vitro cultured progenitors and precursors of cardiac cell lineages from the human heart. *Ultrasound Med Biol*. 2008; 34(2): 334–342, doi: [10.1016/j.ultrasmedbio.2007.07.017](#), indexed in Pubmed: [17913335](#).
14. Wang CJ, Wang FS, Yang KD, et al. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits. *J Orthop Res*. 2003; 21(6): 984–989, doi: [10.1016/S0736-0266\(03\)00104-9](#), indexed in Pubmed: [14554209](#).
15. Gotte G, Amelio E, Russo S, et al. Short-time non-enzymatic nitric oxide synthesis from L-arginine and hydrogen peroxide induced by shock waves treatment. *FEBS Lett*. 2002; 520(1-3): 153–155, indexed in Pubmed: [12044888](#).
16. Lew-Starowicz M, Lew-Starowicz Z. Znaczenie utlenowania krwi w patofizjologii i leczeniu zaburzeń erekcji. *Przeegl Seksuol* 2006; wyd. specjalne. 2006: 3–10.
17. Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, et al. Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. *Circ J*. 2010; 74(3): 589–591, indexed in Pubmed: [20134096](#).
18. Qureshi AA, Ross KM, Ogawa R, et al. Shock wave therapy in wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 128(6): 721e–7e, doi: [10.1097/PRS.0b013e318230c7d1](#), indexed in Pubmed: [21841528](#).

19. Vardi Y, Appel B, Jacob G, et al. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. *Eur Urol.* 2010; 58(2): 243–248, doi: [10.1016/j.eururo.2010.04.004](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.04.004), indexed in Pubmed: [20451317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20451317/).
20. Hisasue Si, China T, Horiuchi A, et al. Impact of aging and comorbidity on the efficacy of low-intensity shock wave therapy for erectile dysfunction. *Int J Urol.* 2016; 23(1): 80–84, doi: [10.1111/iju.12955](https://doi.org/10.1111/iju.12955), indexed in Pubmed: [26501992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26501992/).
21. Pelayo-Nieto M, Linden-Castro E, Alias-Melgar A, et al. Linear shock wave therapy in the treatment of erectile dysfunction. *Actas Urol Esp.* 2015; 39(7): 456–459, doi: [10.1016/j.acuro.2014.09.010](https://doi.org/10.1016/j.acuro.2014.09.010), indexed in Pubmed: [25724753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25724753/).
22. Ruffo A, Capece M, Prezioso D, et al. Safety and efficacy of low intensity shockwave (LISW) treatment in patients with erectile dysfunction. *Int Braz J Urol.* 2015; 41(5): 967–974, indexed in Pubmed: [26689523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26689523/).
23. Reisman Y, Hind A, Varanekas A, et al. Initial experience with linear focused shockwave treatment for erectile dysfunction: a 6-month follow-up pilot study. *Int J Impot Res.* 2015; 27(3): 108–112, doi: [10.1038/ijir.2014.41](https://doi.org/10.1038/ijir.2014.41), indexed in Pubmed: [25471316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25471316/).
24. Gruenwald I, Appel B, Vardi Y. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy--a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. *J Sex Med.* 2012; 9(1): 259–264, doi: [10.1111/j.1743-6109.2011.02498.x](https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02498.x), indexed in Pubmed: [22008059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22008059/).
25. Bechara A, Casabe A, De BW, et al. Effectiveness of low-intensity extracorporeal shock wave therapy on patients with Erectile Dysfunction (ED) who have failed to respond to PDE5i therapy. A pilot study. *Arch Esp Urol.* 2015; 68: 152–160.
26. Bechara A, Casabé A, De Bonis W, et al. Twelve-Month Efficacy and Safety of Low-Intensity Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction in Patients Who Do Not Respond to Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. *Sex Med.* 2016; 4(4): e225–e232, doi: [10.1016/j.esxm.2016.06.001](https://doi.org/10.1016/j.esxm.2016.06.001), indexed in Pubmed: [27444215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27444215/).
27. Vardi Y, Appel B, Kilchevsky A, et al. Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study. *J Urol.* 2012; 187(5): 1769–1775, doi: [10.1016/j.juro.2011.12.117](https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.12.117), indexed in Pubmed: [22425129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425129/).
28. Srini VS, Reddy RK, Shultz T, et al. Low intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a study in an Indian population. *Can J Urol.* 2015; 22(1): 7614–7622, indexed in Pubmed: [25694008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25694008/).
29. Kitrey ND, Gruenwald I, Appel B, et al. Penile Low Intensity Shock Wave Treatment is Able to Shift PDE5i Nonresponders to Responders: A Double-Blind, Sham Controlled Study. *J Urol.* 2016; 195(5): 1550–1555, doi: [10.1016/j.juro.2015.12.049](https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.12.049), indexed in Pubmed: [26694904](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26694904/).
30. Yee CH, Chan ESy, Hou SSM, et al. Extracorporeal shockwave therapy in the treatment of erectile dysfunction: a prospective, randomized, double-blinded, placebo controlled study. *Int J Urol.* 2014; 21(10): 1041–1045, doi: [10.1111/iju.12506](https://doi.org/10.1111/iju.12506), indexed in Pubmed: [24942563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24942563/).
31. Olsen AB, Persiani M, Boie S, et al. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile dysfunction? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Scand J Urol.* 2015; 49(4): 329–333, doi: [10.3109/21681805.2014.984326](https://doi.org/10.3109/21681805.2014.984326), indexed in Pubmed: [25470423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25470423/).
32. Fojecki GL, Tiessen S, Osther PJS. Effect of low-energy linear shockwave therapy on erectile dysfunction - a double-blinded, sham-controlled, randomized clinical trial. *J Sex Med.* 2017; 14(1): 1–7, 106–112, doi: [10.1016/j.jsxm.2016.11.307](https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.11.307), indexed in Pubmed: [27938990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27938990/).
33. Kalyvianakis D, Hatzichristou D. Low-Intensity Shockwave Therapy Improves Hemodynamic Parameters in Patients With Vasculogenic Erectile Dysfunction: A Triplex Ultrasonography-Based Sham-Controlled Trial. *J Sex Med.* 2017; 14(7): 891–897, doi: [10.1016/j.jsxm.2017.05.012](https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.05.012), indexed in Pubmed: [28673433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28673433/).
34. Lu Z, Lin G, Reed-Maldonado A, et al. Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Treatment Improves Erectile Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology.* 2017; 71(2): 223–233, doi: [10.1016/j.eururo.2016.05.050](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.050).
35. Man L, Li G. Low-Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy for Erectile Dysfunction: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Urology.* 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.urology.2017.09.011](https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.09.011), indexed in Pubmed: [28962876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28962876/).
36. Zou ZJ, Tang LY, Liu ZH, et al. Short-term efficacy and safety of low-intensity extracorporeal shock wave therapy in erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol.* 2017; 43(5): 805–821, doi: [10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0245](https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0245), indexed in Pubmed: [28379665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28379665/).
37. Clavijo RI, Kohn TP, Kohn JR, et al. Effects of Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med.* 2017; 14(1): 27–35, doi: [10.1016/j.jsxm.2016.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.11.001), indexed in Pubmed: [27986492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27986492/).
38. Angulo JC, Arance I, de Las Heras MM, et al. Efficacy of low-intensity shock wave therapy for erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Actas Urol Esp.* 2017; 41(8): 479–490, doi: [10.1016/j.acuro.2016.07.005](https://doi.org/10.1016/j.acuro.2016.07.005), indexed in Pubmed: [27521134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27521134/).
39. Kaika D, Gebala J, Smoliński R, et al. Low-energy Shock Wave Therapy-A Novel Treatment Option for Erectile Dysfunction in Men With Cardiovascular Disease. *Urology.* 2017; 109: 19–26, doi: [10.1016/j.urology.2017.05.030](https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.05.030), indexed in Pubmed: [28571949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28571949/).
40. Poulakis V, Skriapas K, de Vries R, et al. Extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease: an alternative treatment? *Asian J Androl.* 2006; 8(3): 361–366, doi: [10.1111/j.1745-7262.2006.00138.x](https://doi.org/10.1111/j.1745-7262.2006.00138.x), indexed in Pubmed: [16625288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16625288/).
41. Skolarikos A, Alargof E, Rigas A, et al. Shockwave therapy as first-line treatment for Peyronie's disease: a prospective study. *J Endourol.* 2005; 19(1): 11–14, doi: [10.1089/end.2005.19.11](https://doi.org/10.1089/end.2005.19.11), indexed in Pubmed: [15735375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15735375/).
42. Palmieri A, Imbimbo C, Creta M, et al. Tadalafil once daily and extracorporeal shock wave therapy in the management of patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction: results from a prospective randomized trial. *Int J Androl.* 2012; 35(2): 190–195, doi: [10.1111/j.1365-2605.2011.01226.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2011.01226.x), indexed in Pubmed: [22085227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22085227/).
43. Chitale S, Morse M, Swift L, et al. Limited shock wave therapy vs sham treatment in men with Peyronie's disease: results of a prospective randomized controlled double-blind trial. *BJU Int.* 2010; 106(9): 1352–1356, doi: [10.1111/j.1464-410X.2010.09331.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09331.x), indexed in Pubmed: [20438568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20438568/).
44. Hauck EW, Mueller UO, Bschiepfer T, et al. Extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease: exploratory meta-analysis of clinical trials. *J Urol.* 2004; 171(2 Pt 1): 740–745, doi: [10.1097/01.ju.0000108060.30363.8d](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000108060.30363.8d), indexed in Pubmed: [14713800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14713800/).
45. Gao L, Qian S, Tang Z, et al. A meta-analysis of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 2016; 28(5): 161–166, doi: [10.1038/ijir.2016.24](https://doi.org/10.1038/ijir.2016.24), indexed in Pubmed: [27250868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27250868/).
46. Frey A, Sønksen J, Fode M. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy in the treatment of postprostatectomy erectile dysfunction: a pilot study. *Scand J Urol.* 2016; 50(2): 123–127, doi: [10.3109/21681805.2015.1100675](https://doi.org/10.3109/21681805.2015.1100675), indexed in Pubmed: [26493542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26493542/).
47. Zimmermann R, Cumpanas A, Miclea F, et al. Extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome in males: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol.* 2009; 56(3): 418–424, doi: [10.1016/j.eururo.2009.03.043](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.03.043), indexed in Pubmed: [19372000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19372000/).
48. Qi T, Ye L, Wang B. Comparison of the effects of extracorporeal shock wave therapy and a vacuum erectile device on penile erec-

- tile dysfunction. *Medicine*. 2018; 97(12): e0262, doi: [10.1097/md.00000000000010262](https://doi.org/10.1097/md.00000000000010262).
49. Ayala HA, Cuartas JP, Cleves DC. Impact on the Quality of Erections after Completing a Low-Intensity Extracorporeal Shock Wave Treatment Cycle on a Group of 710 Patients. *Adv Urol*. 2017; 2017: 1843687, doi: [10.1155/2017/1843687](https://doi.org/10.1155/2017/1843687), indexed in Pubmed: [29430250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29430250/).
 50. ARIES for Vasculogenic Erectile Dysfunction. NCT02620982. 2018. <https://www.smartpatients.com/trials/NCT02620982> (18.01.2018).
 51. ESSWT for ED - from basic research to implementation. 20th Congress of the European Society for Sexual Medicine; 21st World Meeting of the International Society for Sexual Medicine; 2018.
 52. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol*. 2002; 168(4 Pt 1): 1332–1336, doi: [10.1097/01.ju.0000028041.27703.da](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000028041.27703.da), indexed in Pubmed: [12352386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352386/).
 53. Carson CC, Hatzichristou DG, Carrier S, et al. Patient Response with Vardenafil in Sildenafil Non-Responders (PROVEN) Study Group. Erectile response with vardenafil in sildenafil nonresponders: a multicentre, double-blind, 12-week, flexible-dose, placebo-controlled erectile dysfunction clinical trial. *BJU Int*. 2004; 94(9): 1301–1309, doi: [10.1111/j.1464-410X.2004.05161.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.05161.x), indexed in Pubmed: [15610110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15610110/).
 54. Moreland RB. Pathophysiology of erectile dysfunction: the contributions of trabecular structure to function and the role of functional antagonism. *Int J Impot Res*. 2000; 12 Suppl 4: S39–S46, indexed in Pubmed: [11035385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11035385/).
 55. De Berardinis E, Busetto GM, Antonini G, et al. Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of Peyronie's disease: long-term results. *Arch Ital Urol Androl*. 2010; 82(2): 128–133, indexed in Pubmed: [20812541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20812541/).
 56. Feldman R, Denes B, Appel B, et al. PD45-10 the safety and efficacy of li-eswt in 604 patients for erectile dysfunction: summary of current and evolving evidence. *The Journal of Urology*. 2015; 193(4): e905–e906, doi: [10.1016/j.juro.2015.02.2582](https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.02.2582).
 57. Müller A, Akin-Olugbade Y, Deveci S, et al. The impact of shock wave therapy at varied energy and dose levels on functional and structural changes in erectile tissue. *Eur Urol*. 2008; 53(3): 635–642, doi: [10.1016/j.eururo.2007.06.032](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.06.032), indexed in Pubmed: [17618733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17618733/).
 58. Jeon SH, Shrestha KR, Kim RY, et al. Combination Therapy Using Human Adipose-derived Stem Cells on the Cavernous Nerve and Low-energy Shockwaves on the Corpus Cavernosum in a Rat Model of Post-prostatectomy Erectile Dysfunction. *Urology*. 2016; 88: 226.e1–226.e9, doi: [10.1016/j.urology.2015.10.021](https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.10.021), indexed in Pubmed: [26522972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26522972/).
 59. Haahr MK, Jensen CH, Toyserkani NM, et al. Safety and Potential Effect of a Single Intracavernous Injection of Autologous Adipose-Derived Regenerative Cells in Patients with Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy: An Open-Label Phase I Clinical Trial. *EBioMedicine*. 2016; 5: 204–210, doi: [10.1016/j.ebiom.2016.01.024](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.01.024), indexed in Pubmed: [27077129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27077129/).
 60. Kałka D, Domagała Z, Rakowska A, et al. Modifiable risk factors for erectile dysfunction: an assessment of the awareness of such factors in patients suffering from ischaemic heart disease. *Int J Impot Res*. 2016; 28(1): 14–19, doi: [10.1038/ijir.2015.26](https://doi.org/10.1038/ijir.2015.26), indexed in Pubmed: [26631924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26631924/).