

ΟΔΗΓΙΕΣ

ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΤΟ

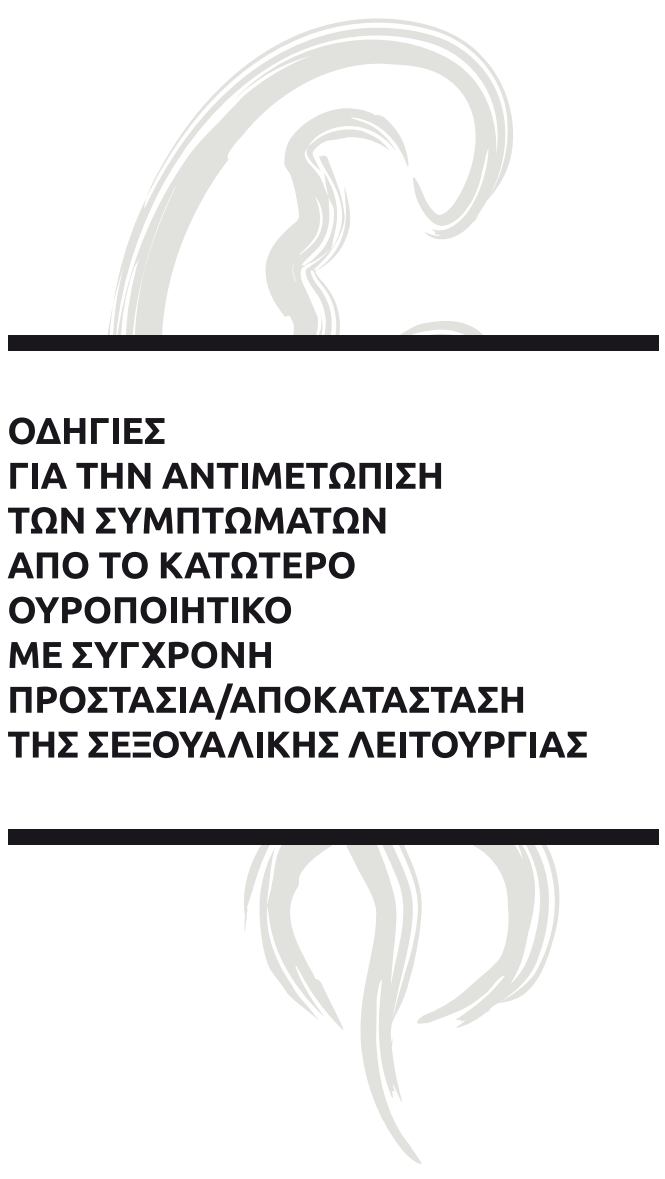
**ΚΑΤΩΤΕΡΟ
ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ**

ΜΕ ΣΥΓΧΡΟΝΗ
**ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ/
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ**

ΤΗΣ

**ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ**





**ΟΔΗΓΙΕΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ
ΑΠΟ ΤΟ ΚΑΤΩΤΕΡΟ
ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ
ΜΕ ΣΥΓΧΡΟΝΗ
ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ/ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
ΤΗΣ ΣΞΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ**

Χατζημουρατίδης Κ.,
Αθανασόπουλος Α.,
Αλιβιζάτος Γ.,
Αποστολίδης Α.,
Μητρόπουλος Δ.,
Περιμένης Π.,
Χατζηχρήστου Δ.

**ΟΔΗΓΙΕΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ
ΑΠΟ ΤΟ ΚΑΤΩΤΕΡΟ
ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ
ΜΕ ΣΥΓΧΡΟΝΗ
ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ/ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
ΤΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ**

**ΟΔΗΓΙΕΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ
ΑΠΟ ΤΟ ΚΑΤΩΤΕΡΟ
ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ
ΜΕ ΣΥΓΧΡΟΝΗ
ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ/ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
ΤΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ**

ΘΕΣΕΙΣ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ

Συγγραφείς:

Κώστας Χατζημουρατίδης,
Αναστάσιος Αθανασόπουλος,
Γεράσιμος Αλιβιζάτος,
Απόστολος Αποστολίδης,
Διονύσης Μητρόπουλος,
Πέτρος Περιμένης,
Δημήτρης Χατζηχρήστου

Επιμελητής έκδοσης: Δημήτρης Χατζηχρήστου

Διόρθωση κειμένου: Σοφία Μακρή
Σελιδοποίηση: ajax19
Μακέτα Εξωφύλλου: ajax19
Εκτύπωση-βιβλιοδεσία: Εκδόσεις Α.Π.Θ.

© Εκδόσεις ΙΜΟΠ

Λ. Νίκης 33, 54622 Θεσσαλονίκη
τηλ.: 2310 228028, e-mail: info@imop.gr
και

Εκδόσεις Α.Π.Θ.

Κεντρική Βιβλιοθήκη, 54124 Πανεπιστημιούπολη
τηλ.: 2310 995301, e-mail: authpress@ad.auth.gr

Θεσσαλονίκη 2012

ISBN: 978-960-93-4130-1

Περιεχόμενα

- 09 Πρόλογος
- 10-11 Συγγραφείς
- 13 Εισαγωγή
 - Υπάρχει κοινός σύνδεσμος μεταξύ στυτικής δυσλειτουργίας και συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό;
 - 14 Επιδημιολογικά δεδομένα
 - 18 Παθοφυσιολογία
- 20 Επίπτωση των μεθόδων αντιμετώπισης των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό (LUTS) λόγω καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη (ΚΥΠ) στη σεξουαλική λειτουργία
 - 20 Παρακολούθηση (Watchful waiting)
 - 20 Φυτικά εκχυλίσματα
 - 21 α-αδρενεργικοί ανταγωνιστές
 - 25 Αναστολείς της 5α-αναγωγής
 - 26 Ελάχιστα επεμβατικές μέθοδοι αντιμετώπισης της ΚΥΠ
 - 27 Χειρουργικές μέθοδοι
- 31 Ο ρόλος των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5i) στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό
 - 31 Αποτελεσματικότητα
 - 35 Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του συνδυασμού PDE5i και α-αδρενεργικών ανταγωνιστών
 - 37 Συγκριτικά δεδομένα PDE5i και α-αδρενεργικών ανταγωνιστών
- 38 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΘΕΣΕΙΣ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ
- 39-40 Περίληψη
- 42-45 Βιβλιογραφικές αναφορές

Πρόλογος του Επιμελητή της έκδοσης

Η καλοήθης υπερτροφία του προστάτη και η στυτική δυσλειτουργία αποτελούν δύο από τα συχνότερα «αντρικά προβλήματα» που αντιμετωπίζει ο Ουρολόγος στην καθημερινή ιατρική του πράξη. Και νιώθει δικαιολογημένα ότι είναι θέματα που γνωρίζει καλά να χειριστεί. Σε αυτό συνεισφέρουν τα μέγιστα τόσο η επιστημονική γνώση που έχει κατακτηθεί πάνω στις παθήσεις, όσο και οι πολλαπλές διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές που, δοκιμασμένες πια στον χρόνο, παρέχουν εγγυήσεις μεγάλης αποτελεσματικότητας και εξαιρετικής ασφάλειας για τον ασθενή.

Την τελευταία 10ετία, όλες οι επιδημιολογικές μελέτες συγκλίνουν στο κοινό συμπέρασμα, ότι οι δύο παθήσεις συνυπάρχουν σε σημαντικό αριθμό αντρών, ενώ η βασική έρευνα προσέφερε επαρκή δεδομένα, ώστε να αναπτυχθούν θεωρίες για κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς. Οι θεωρίες αυτές καθημερινά δοκιμάζονται σε πληθώρα ερευνητικών δημοσιεύσεων· χάρη στο γεγονός αυτό, ευελπιστούμε ότι τελικά θα περιγράψουν με ακρίβεια τον κοινό μηχανισμό πρόκλησης συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό λόγω υπερτροφίας προστάτη και στυτικής δυσλειτουργίας.

Συγχρόνως με την βασική έρευνα, πληθώρα δημοσιεύσεων κλινικών μελετών διερεύνησε τις επιπτώσεις των θεραπευτικών επιλογών για την υπερτροφία προστάτη στη σεξουαλική ζωή των αντρών. Τα αποτελέσματά των ποικίλλουν, κυρίως εξαιτίας του ότι δεν υπάρχει μέχρι σήμερα μελέτη σχεδιασμένη ειδικά να διερευνήσει, πρωτίστως ή αποκλειστικά, την επίπτωση οποιασδήποτε θεραπείας για ΚΥΠ στη σεξουαλική λειτουργία. Μέσα

σε αυτό το κλίμα αιωρούμενων ερωτημάτων, σειρά κλινικών δοκιμών τεκμηρίωσε τη θετική επίδραση των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 στη συμπτωματολογία του κατώτερου ουροποιητικού σε ασθενείς με υπερτροφία του προστάτη και οδήγησε έναν εξ αυτών, την ταδαλαφίλη, στην επίσημη έγκριση για την αντιμετώπιση των LUTS. Ενώ αρχικά πολλοί Ουρολόγοι υπήρξαν δύσπιστοι, οι δημοσιεύσεις και η κλινική πράξη επιβεβαιώνουν το γεγονός μιας ακόμη θεραπευτικής επιλογής για άντρες με διαταραχές ούρησης λόγω ΚΥΠ, που μάλιστα αντιμετωπίζει ταυτόχρονα πιθανά προβλήματα στύσης.

Το ΙΜΟΠ, απαντώντας στις παραπάνω επιστημονικές προκλήσεις, οργάνωσε για πρώτη φορά στη χώρα μας Ομάδα Ομοφωνίας, σύμφωνα με τις Διεθνείς πρακτικές και μεθοδολογία, η οποία εργάστηκε με αυστηρά επιστημονικά κριτήρια επί 2 χρόνια και σήμερα παρουσιάζει στην Ελληνική Ουρολογική Κοινότητα τις «Οδηγίες για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό με σύγχρονη προστασία/αποκατάσταση της σεξουαλικής λειτουργίας». Αποτελεί εξαιρετική τιμή για το ΙΜΟΠ η συμμετοχή διαπρεπών Ελλήνων Ουρολόγων με διεθνή καταξίωση στην Ομάδα Ομοφωνίας και στην παρούσα έκδοση. Αλλά μεγαλύτερη τιμή θα αποτελέσει για όλους τους συντελεστές, αν το βιβλίο αυτό βοηθήσει τον Έλληνα Ουρολόγο να διασαφηνίσει ερωτήματα και να τεκμηριώσει την καθημερινή του ιατρική πρακτική.

Δημήτρης Χατζηχρήστου
Καθηγητής Ουρολογίας Α.Π.Θ.

Συγγραφείς



Γεράσιμος Αλιβιζάτος
Διευθυντής Γ' Ουρολογικής Κλινικής
Νοσοκομείου ΥΓΕΙΑ

Αποφοίτησε από το Πανεπιστήμιο McGill στο Μόντρεαλ του Καναδά (Bachelor of Science) το 1979 και από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών το 1984, ενώ το 1992 πήρε τον τίτλο της ειδικότητας της Ουρολογίας (Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική Λαϊκού Νοσοκομείου). Διδάκτορας της Ιατρικής Σχολής Αθηνών (1992), ξεκίνησε την ετήσια μετεκπαίδευση του στο Nijmegen της Ολλανδίας με υποτροφία του ιδρύματος Ωνάση (Καθ. F. Debruyne). Το 1994 εξελέγη Λέκτορας στην Β' Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική της Πανεπιστημίου των Αθηνών στο Σισμανόγλειο Νοσοκομείο, όπου υπηρέτησε μέχρι το 2008 οπότε και παραιτήθηκε (Αναπληρωτής Καθηγητής). Σήμερα είναι Διευθυντής της Γ' Ουρολογικής κλινικής του Νοσοκομείου ΥΓΕΙΑ. Είναι μέλος της εξεταστικής επιτροπής του European Board of Urology (EBU) από το 1997 και από το 2008-2011 υπήρξε πρόεδρος της εξεταστικής επιτροπής του EBU. Διετέλεσε για 7 χρόνια μέλος της επιτροπής της European Association of Urology (EAU) για τις κατευθυντήριες οδηγίες (Guidelines) της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη. Είναι επίσης μέλος του European School of Urology (ESU) και της διοίκησης επιτροπής της European Society of Urological Technology (ESUT). Έχει συμμετάσχει σε διεθνείς πολυκεντρικές μελέτες και έχει προσκληθεί ως ομιλητής σε 19 διεθνή συνέδρια. Έχει συγγράψει 54 εργασίες στο Pub Med και 7 κεφάλαια σε βιβλία. Τα βασικά του ενδιαφέροντα είναι οι παθήσεις του προστάτη αδένου και η ογκολογία του ουροποιητικού συστήματος. Είναι επίσης μέλος της συντακτικής επιτροπής του European Urology και κριτής σε πολλά περιοδικά.



Αναστάσιος Αθανασόπουλος
Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας
Πανεπιστημίου Πατρών με εξειδίκευση
στη Νευροουρολογία και Ουροδυναμική

Ολοκλήρωσε την ειδικότητα της Ουρολογίας στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών το 1990 και το ίδιο έτος αναγορεύθηκε διδάκτορας. Στη συνέχεια εξειδικεύτηκε στην υποειδικότητα της Νευροουρολογίας και Ουροδυναμικής στη Μεγάλη Βρετανία, στα νοσοκομεία Royal Glasgow Infirmary, Taunton and Somerset Hospital και Bristol Southmead General Hospital. Επιστρέφοντας στην Ελλάδα εργάστηκε στην Ουρολογική κλινική του Πανεπιστημίου Πατρών ως επιστημονικός συνεργάτης αρχικά και στη συνέχεια ως Λέκτορας και Επίκουρος Καθηγητής. Κατά τα έτη 2002-03 εργάστηκε ως Visiting Senior Lecturer στο Bristol Urological Institute και ως Consultant Urologist στο Taunton and Somerset Hospital. Ενώ κατά τα έτη 2006 και 2008 ήταν Visiting Professor στο University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, USA. Επίσης το 2010 εργάστηκε ως Visiting Professor στο Πανεπιστήμιο της Perugia στην Ιταλία. Διετέλεσε μέλος του Δ.Σ. του τμήματος Ουροδυναμικής, Νευροουρολογίας και Γυναικολογικής Ουρολογίας (ΟΝΟΓΟ) της Ελληνικής Ουρολογικής Εταιρείας, και μέλος του School of Urodynamics της International Continence Society (ICS). Ήταν επίσης μέλος της εξεταστικής ομάδας του European Board of Urology. Έχει δώσει πολλές διαλέξεις σε ελληνικές και διεθνείς επιστημονικές συναντήσεις. Έχει συμμετάσχει με πάνω από 100 ανακοινώσεις σε ελληνικά και διεθνή επιστημονικά συνέδρια και έχει τιμηθεί με 6 βραβεία. Έχει επίσης γράψει βιβλία και κεφάλαια σε βιβλία ελληνικά και ξένα. Έχει δημοσιεύσει πολλά άρθρα σε ελληνικά (27) και 85 άρθρα στο PubMed, με πάνω από 1000 βιβλιογραφικές αναφορές. Είναι κριτής σε πολλά διεθνή επιστημονικά περιοδικά. Από το 2006 είναι Επιστημονικός Υπεύθυνος της Μονάδας Ουροδυναμικής Ουρολογίας του Πανεπιστημίου Πατρών την οποία και έχει οργανώσει από το 1998.



Απόστολος Αποστολίδης
Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας -
Νευροουρολογίας Α.Π.Θ.

Πήρε πτυχίο Ιατρικής, ολοκλήρωσε την ειδικότητα της Ουρολογίας (1998) και τη διδακτορική του διατριβή (2004) στο Α.Π.Θ. Διετέλεσε Επιμελητής Β' στην Ουρολογική κλινική του Γ.Ν. Χαλ-

κιδικής (2000-2002), οπότε και έλαβε ετήσια υποτροφία από το European Urological Scholarship Programme για την εκπόνηση έρευνας με θέμα την παθοφυσιολογία των αισθητικών οδών της ουροδόχου κύστης και τη χρήση πειραματικών ενδοκυστικών θεραπειών για την αντιμετώπιση της ακράτειας ούρων από νευρογενή ή ιδιοπαθή υπερλειτουργία του εξωστήρα στα Νοσοκομεία National Hospital for Neurology and Neurosurgery και Hammersmith στο Λονδίνο, Μεγάλη Βρετανία. Για 4,5 συνέχισε να εργάζεται στο Institute of Neurology, University College London (UCL), ως το 2006, οπότε και εξελέγη Λέκτορας του Α.Π.Θ., ενώ το 2011 εξελέγη Επίκουρος Καθηγητής. Η συνεργασία του με το UCL συνεχίζεται, καθώς έχει αναγορευθεί επίτιμος Λέκτορας. Έχει διατελέσει κύριος ερευνητής σε σειρά πολυκεντρικών μελετών και ερευνητικών πρωτοκόλλων. Έχει δημοσιεύσει σε ελληνικά και διεθνή ιατρικά περιοδικά (50 άρθρα στο PubMed) με πάνω από 1.500 αναφορές, και έχει τιμηθεί με το βραβείο καλύτερης δημοσίευσης στο British Journal of Urology International (2004). Το 2008 οργάνωσε το 1st European Consensus Meeting on the Use of Botulinum Toxin in Urology. Είναι μέλος της Επιτροπής για τη νευρογενή ακράτεια ούρων και κοπράνων στην International Consultation on Incontinence 2012. Είναι κριτής σε πολλά διεθνή επιστημονικά περιοδικά, μέλος της συντακτικής επιτροπής στο European Urology και Neurourology & Urodynamics κι έχει αναγορευτεί καλύτερος κριτής βασικής έρευνας στο περιοδικό Journal of Urology (2011). Υπήρξε επιστημονικός συνεργάτης του ΚΕΣΑΥ από το 1998 και της Μονάδας Μελέτης Ουρολογικών Παθήσεων (ΙΜΟΠ) από τη σύστασή της, ενώ από το 2012 είναι Επιστημονικός Υπεύθυνος της ΜΜΟΠ και Αντιπρόεδρος του ΙΜΟΠ.



Διονύσιος Μητρόπουλος
Καθηγητής Ουρολογίας Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ολοκλήρωσε τις σπουδές του στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών (πτυχίο ιατρικής το 1981, διδακτορική διατριβή το 1985 και ειδικότητα το 1992). Το 1992 απέκτησε τον τίτλο του Fellow of the European Board of Urology. Μετεκπαιδεύτηκε επί ένα έτος στις Η.Π.Α. (MD Anderson Cancer Center, Houston και Temple University School of Medicine, Philadelphia). Από το 1993 που πρωτοεξελέγη σε θέση Δ.Ε.Π. (Λέκτορας) εξελέχθηκε στην ακαδημαϊκή ιεραρχία και το 2012 ορκίστηκε Καθηγητή Ουρολογίας στο Πανεπιστήμιο Αθηνών. Υπηρέτησε ως μέλος του Board του Guidelines Office της EAU (2001-2010), Chairman της EAU Guidelines Office ad hoc Committee

for Rreporting of Complications (2010-σήμερα) και εξεταστής για τους υποψηφίους FEBU από το 2003. Υπήρξε μέλος της Συντακτικής Επιτροπής της «Ελληνικής Ουρολογίας», είναι μέλος της Συντακτικής Επιτροπής της «Σύγχρονης Ουρολογίας» και του «ΑΝΗΡ» και κριτής επιστημονικών εργασιών σε διάφορες εθνικές επιτροπές, ελληνικά και διεθνή συνέδρια και (3) ελληνικά και (8) διεθνή περιοδικά. Έχει τιμηθεί με βραβεία και υποτροφίες από το European School of Oncology (1990 και 1991), την EAU (EAU-AUA academic exchange program 1997), την Ελληνική Ουρολογική Εταιρεία (1998), την Ακαδημία Αθηνών (1998), το Εμπειρικό Ίδρυμα (2001). Έχει λάβει το Α' Βραβείο στο Διαγωνισμό Επιχειρηματικότητας Venture για τον «Εκπαιδευτικό προσομοιωτή ουρολογικών επεμβάσεων» (2002), δύο βραβεία στο 16ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο (2002), Βραβείο στο 20ό Συνέδριο της EAU (2005), Δίπλωμα ευρεσιτεχνίας (2005), Βραβείο «Wolfgang Mauermayer» στο 58 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (2006), και το Βραβείο «C.E.Alken» (2006). Έχει συμμετάσχει στην οργάνωση εθνικών και διεθνών συνεδρίων έχοντας διατελέσει γραμματέας της οργανωτικής επιτροπής του 17th World Congress of Endouology (1999) και του 2nd International Congress on the History of Urology (2001). Έχει δημοσιεύσει άρθρα σε ελληνικά (51) και διεθνή (88) περιοδικά, και συγγράφει κεφάλαια σε ελληνικά (6) και διεθνή (1) συγγράμματα.



Πέτρος Περιμένης
Καθηγητής Ουρολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

Φοίτησε στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών, έκανε την ειδικότητα της Ουρολογίας στο Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο και έγινε Διδάκτορας στο Ιατρικό Τμήμα του Πανεπιστημίου Πατρών. Από το 1989 είναι μέλος Δ.Ε.Π. στην Ουρολογική Κλινική του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Πατρών και, από τον Οκτώβριο του 2005 είναι Διευθυντής της Ουρολογικής Κλινικής του ΠΓΝΠ. Μετεκπαιδεύτηκε στη γενική ουρολογία για 9 μήνες στο Glasgow Royal Infirmary και για 3 μήνες στο Taunton and Somerset Hospital στην Βρετανία. Το 2003 μετεκπαιδεύτηκε για 6 μήνες στο University Hospital of Berne, Switzerland, υπό τον Καθηγητή Urs Studer στη μείζονα ογκολογική χειρουργική του ουροποιογεννητικού και στη νευροπροστασία. Τα εκπαιδευτικά του καθήκοντα στο Πανεπιστήμιο Πατρών καθώς και τα κλινικά και ερευνητικά του ενδιαφέροντα εστιάζονται στην Ογκολογία του Ουροποιογεννητικού και στην Ανδρολογία. Έχει μετάσχει σε 30 διεθνείς πολυκεντρικές ερευνητικές μελέτες και ήταν συ-

ντονιστής στην Ελλάδα σε 2 διεθνείς και σε 3 ελληνικές πολυκεντρικές μελέτες. Είναι μέλος πολλών ελληνικών και διεθνών επιστημονικών εταιρειών, κριτής σε 25 διεθνή περιοδικά και μέλος των Εκδοτικών Επιτροπών σε 3 από αυτά. Έχει δώσει πολλές διαλέξεις στην Ελλάδα και στο εξωτερικό και έχει συγγράψει 120 επιστημονικές εργασίες σε διεθνή περιοδικά.



Κωνσταντίνος Χατζημουρατίδης
Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας Α.Π.Θ.

Αποφοίτησε, έλαβε το διδακτορικό του δίπλωμα και ολοκλήρωσε την εκπαίδευση του στην Ουρολογία στο Α.Π.Θ. Υπηρέτησε στη θέση του Διευθυντή της Ουρολογικής Κλινικής του 401 ΓΣΝΑ καθώς και του 403 ΓΣΝ (για 1 και 2 χρόνια αντίστοιχα). Το 2002 εκλέχτηκε στη θέση του Λέκτορα στην Ιατρική Σχολή του Α.Π.Θ. και από το 2008 είναι Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας. Υπήρξε επιστημονικός συνεργάτης του ΚΕΣΑΥ από το 1998 και της Μονάδας Μελέτης Ουρολογικών Παθήσεων (ΙΜΟΠ) από τη σύστασή της, ενώ από το 2012 είναι Επιστημονικός Υπεύθυνος της ΜΜΟΠ και μέλος του Δ.Σ. του ΙΜΟΠ.

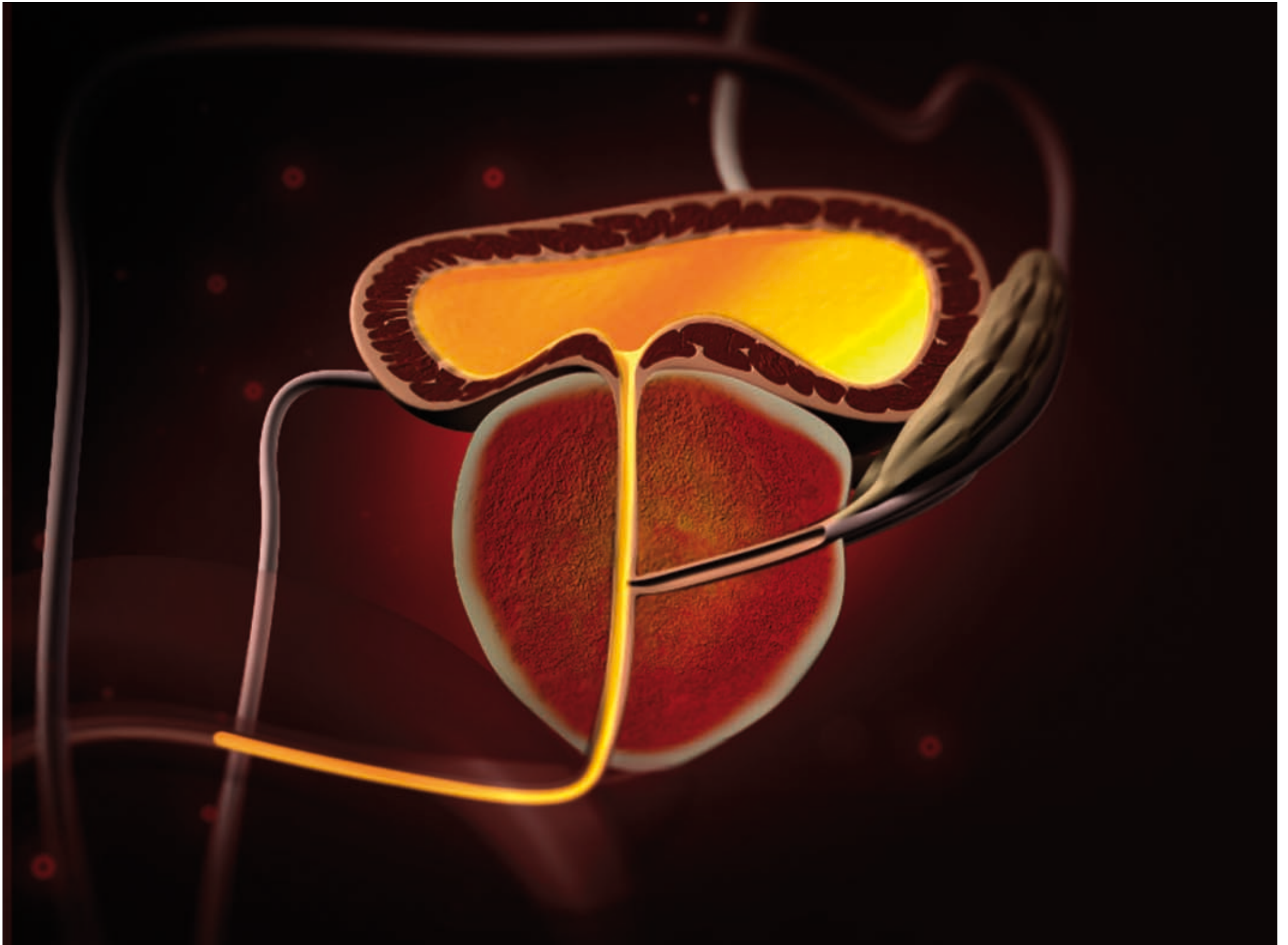
Διετέλεσε Εθνικός αντιπρόσωπος στη συμβουλευτική επιτροπή και μέλος της κλινικής επιτροπής της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Σεξουαλικής Ιατρικής (ESSM). Από το 2005-07 ήταν ο αρχισυντάκτης (editor-in-chief) της ιστοσελίδας και του ενημερωτικού περιοδικού (ESSM Today) της ESSM, καθώς και της Επιτροπής Επικοινωνίας της Διεθνούς Εταιρείας Σεξουαλικής Ιατρικής (ISSM) και του ενημερωτικού περιοδικού της (ISSM Newsbulletin). Διετέλεσε μέλος της Επιστημονικής Επιτροπής (πρόεδρος της υποεπιτροπής για κλινικά θέματα στην ανδρική σεξουαλική δυσλειτουργία) της ESSM από το 2009 έως σήμερα και μέλος της επιτροπής για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ανδρικής στυτικής δυσλειτουργίας της Διεθνούς Συμβουλευτικής Επιτροπής για τη Σεξουαλική Ιατρική. Είναι αντιπρόεδρος της επιτροπής της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας (EAU) για την έκδοση των κατευθυντήριων οδηγιών (guidelines) για τη στυτική δυσλειτουργία, την πρόωρη εκσπερμάτιση και την πείκη κάμψη. Είναι κριτής (reviewer) σε 23 διεθνή επιστημονικά περιοδικά. Έχει προσκληθεί ως ομιλητής/εισηγητής σε περισσότερα από 100 ελληνικά και διεθνή συνέδρια και έχει τιμηθεί με 1 διεθνές βραβείο (πρώτο βραβείο του Πανευρωπαϊκού Ουρολογικού Συνεδρίου, 2005) και 3 βραβεία σε ελληνικά συνέδρια. Έχει συγγράψει 51 άρθρα σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά με περισσότερες από 1.300 βιβλιογραφικές αναφορές, 3 κεφάλαια σε διεθνή βιβλία καθώς και περισσότερα από 70 άρθρα και κεφάλαια στην ελληνική βιβλιογραφία.



Δημήτρης Χατζηχρήστου
Καθηγητής Ουρολογίας Α.Π.Θ.

Ολοκλήρωσε τις εγκύκλιες σπουδές του (Πτυχίο Ιατρικής, Διδακτορική Διατριβή και ειδικότητα) στο Α.Π.Θ. Μετεκπαιδεύτηκε επί Ζετία στην Ανδρολογία και Σεξουαλική Ιατρική στο Πανεπιστήμιο της Βοστώνης και κατό-

πιν στις παθήσεις του προστάτη και του κατώτερου ουροποιητικού στο Πανεπιστήμιο του Stanford της Καλιφόρνιας. Το 1993 διορίστηκε Λέκτορας Ουρολογίας στο Α.Π.Θ., όπου εξελίχθηκε στην ακαδημαϊκή ιεραρχία και το 2006 εκλέχτηκε Καθηγητής Ουρολογίας του Α.Π.Θ. Το 1995 οργάνωσε το ιδρυτικό συνέδριο της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Σεξουαλικής Ιατρικής (ESSM) και υπηρέτησε επί 11 χρόνια σε διάφορες θέσεις στην εταιρεία (μεταξύ των οποίων Γενικός Γραμματέας 1995-97 και Πρόεδρος 2001-2004). Το 1998 ίδρυσε το Κέντρο Σεξουαλικής και Αναπαραγωγικής Υγείας (ΚΕΣΑΥ) στο Α.Π.Θ., ως το Ελληνικό Γραφείο της Ευρωπαϊκής Συμμαχίας για τις Σεξουαλικές Δυσλειτουργίες (ESDA), και χρημάτισε Πρόεδρος της ESDA (2004-06). Το 2005 οργάνωσε τη Μονάδα Μελέτη Ουρολογικών Παθήσεων (ΜΜΟΠ) και το 2011 το ΙΜΟΠ. Από το 2005 είναι μέλος του Διοικητικού Συμβουλίου (Board of Trustees) της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Σεξουαλικής Ιατρικής (EASM), η οποία σε συνεργασία με τη UEMS και το EBU οργανώνει την ανάπτυξη της Σεξουαλικής Ιατρικής ως υποειδικότητας της Ουρολογίας. Επίσης είναι ιδρυτικό μέλος του Ανδρολογικού Τμήματος της EAU (ESAU), μέλος της Επιτροπής για τις κατευθυντήριες οδηγίες (EAU guidelines) για τη στυτική δυσλειτουργία-πρόωρη εκσπερμάτιση και πείκη κάμψη/νόσο Peyronie. Υπήρξε εκπαιδευτής του Ευρωπαϊκού Σχολείου Ουρολογίας (ESU). Τέλος είναι μέλος της Διεθνούς Συμβουλευτικής Επιτροπής για τη Σεξουαλική Ιατρική υπό την αιγίδα της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (Co-Chair, Diagnosis and scales Committee). Υπηρέτησε ως μέλος στη συντακτική επιτροπή των περιοδικών Urologia Internationalis, Journal of Sexual Medicine, International Journal of Impotence Research, International Journal for Sexual Health και κριτής σε 21 διεθνή περιοδικά. Έχει έντονη επιστημονική παρουσία ως ομιλητής/εκπαιδευτής στην Ελλάδα και στο εξωτερικό και έχει τιμηθεί με 4 βραβεία σε ισάριθμα διεθνή συνέδρια και 4 σε ελληνικά. Έχει συγγράψει 106 άρθρα σε ξενόγλωσσα περιοδικά (με περισσότερες από 4.500 αναφορές), 20 κεφάλαια σε διεθνή βιβλία, ενώ 2 φορές ήταν φιλοξενούμενος συντάκτης ειδικών τευχών (supplements) διεθνών περιοδικών.



Εισαγωγή

Η στυτική δυσλειτουργία (ΣΔ) και τα συμπτώματά από το κατώτερο ουροποιητικό (lower urinary tract symptoms – LUTS) αποτελούν δύο πολύ συχνά απαντώμενες καταστάσεις που συνοδεύονται από σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών [1,2]. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι οι δύο αυτές καταστάσεις συνδέονται επιδημιολογικά, γεγονός που πιθανώς υποδηλώνει έναν κοινό παθοφυσιολογικό μηχανισμό [3,4]. Τα δεδομένα αυτά θέτουν σε αμφιβήτηση την κοινή πεποίθηση, ότι πρόκειται για δύο ανεξάρτητες παθολογικές εικόνες που απλώς είναι συχνές στις μεγαλύτερες ηλικίες. Οι α-αδρενεργικοί αναστολείς και οι αναστολείς της 5^α-αναγωγάσης αποτελούν τις συχνότερες μεθόδους φαρμακευτικής αντιμετώπισης των LUTS, και οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5i) τη συχνότερη μέθοδο φαρμακευτικής αντιμετώπισης της ΣΔ. Η συγχορήγησή τους μπορεί να συνοδεύεται από σημαντικές αλληλεπιδράσεις, γι' αυτό απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή [5]. Πολλές από τις μεθόδους αντιμετώπισης των LUTS (φαρμακευτικές, ελάχιστα επεμβατικές ή χειρουργικές) επηρεάζουν τη σεξουαλική λειτουργία [6,7]. Επιπροσθέτως, έχουν παρατηρηθεί πολλές διαφορές στη συνολική επίπτωση και στα χαρακτηριστικά των ανεπιθύμητων σεξουαλικών ενεργειών όχι μόνο μεταξύ των διάφορων φαρμακευτικών και χειρουργικών μεθόδων αντιμετώπισης αλλά και μεταξύ φαρμάκων της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας [8]. Τέλος, τα ερευνητικά δεδομένα που δείχνουν ότι οι αγγειοφόροι δεύτερης γραμμής των κυκλικών νουκλεοτιδίων συμμετέχουν στον έλεγχο της λειτουργίας του προστάτη, καθώς και η παρουσία των ισοενζύμων 4, 5 και 11 της φωσφοδιεστεράσης (PDE) στον προστάτη [9] αποτέλεσαν το θεωρητικό υπόβαθρο για τη θεραπευτική χορήγηση των PDE5i και στους ασθενείς με LUTS.

Ποια είναι, σήμερα, η βέλτιστη αντιμετώπιση ασθενών που παρουσιάζουν συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό με σύγχρονη προστασία ή/και αποκατάσταση της σεξουαλικής λειτουργίας; Για να δοθεί απάντηση στο ερώτημα αυτό, συγκροτήθηκε μια ομάδα ειδικών με πρωτοβουλία της Μονάδας Μελέτης Ουρολογικών Παθήσεων (Μ.Μ.Ο.Π.) του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Αρχικά, πραγματοποιήθηκε συστηματική έρευνα της βιβλιογραφίας, με χρήση των λέξεων ευρετηριασμού: «συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό», «καλοήθης υπερπλασία προστάτη», «διαταραχές εκσπερμάτισης», «στυτική δυσλειτουργία» και «σεξουαλική λειτουργία». Ακολούθως, καθορίστηκε το επίπεδο γνώσης για κάθε δημοσιευμένο άρθρο (level of evidence). Καθώς ακολουθήθηκε η μέθοδος Delphi, επιτεύχθηκε ομοφωνία των ειδικών για την αντιμετώπιση των ασθενών αυτών, σύμφωνα με τις αρχές τόσο της τεκμηριωμένης Ιατρικής (evidence based medicine), όσο και της Ιατρικής με επίκεντρο τον ασθενή (patient-centered medicine). Τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν σε ειδική ημερίδα μεταξύ Ουρολόγων (Δεκέμβριος 2010). Κατόπιν κριτικής, οριστικοποιήθηκαν οι τελικές θέσεις, ενώ προτάθηκαν οι οδηγίες (recommendations) με την αντίστοιχη βαθμολόγηση (grade of recommendation).

Ποια είναι, σήμερα, η βέλτιστη αντιμετώπιση ασθενών που παρουσιάζουν συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό με σύγχρονη προστασία ή/και αποκατάσταση της σεξουαλικής λειτουργίας;

Υπάρχει κοινός σύνδεσμος μεταξύ στυτικής δυσλειτουργίας και συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό;

Επιδημιολογικά δεδομένα

Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν την ύπαρξη στενής σχέσης μεταξύ ΣΔ και LUTS. Οι κυριότερες από αυτές αναλύονται στη συνέχεια και παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Η National Health and Social Life Survey (NHSL) [10] αποτελεί πληθυσμιακή μελέτη που έχει γίνει σε αντιπροσωπευτικό δείγμα αντρών στις Η.Π.Α. ηλικίας 18-59 ετών. Ο επιπολασμός της ΣΔ (εκτίμηση με μια απλή διχοτομούμενη ερώτηση: Υπάρχουν προβλήματα στύσης – ΝΑΙ ή ΟΧΙ;) αυξανόταν με την ηλικία (7-18%). Τα LUTS ήταν ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της ΣΔ με ένα προσαρμοσμένο διαγώνιο πηλίκου (odds ratio) 3,13 (95% CI: 1,48-6,63).

Η Cologne Male Survey [11,12] συνιστά πληθυσμιακή μελέτη στρωματοποιημένη κατά ηλικίες, η οποία πραγματοποιήθηκε στην Κολωνία της Γερμανίας σε άντρες ηλικίας 30-80 ετών. Ο επιπολασμός της ΣΔ ήταν 19,2%, ενώ ο επιπολασμός των LUTS σε άντρες με ΣΔ ήταν υψηλός (72% έναντι 38% σε άντρες χωρίς ΣΔ). Μια πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε, επίσης, ότι τα LUTS ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΣΔ με προσαρμοσμένο διαγώνιο πηλίκου (odds ratio) 2,11 (95% CI: 1,75-2,55).

Η μελέτη EDEM [13] πραγματοποιήθηκε στην Ισπανία σε άντρες 25-70 ετών. Ο επιπολασμός της ΣΔ ήταν 12,1% (εκτίμηση με μια απλή ερώτηση) ή 18,9% (εκτίμηση με τον Διεθνή Δείκτη Στυτικής Λειτουργίας, International Index of Erectile Function – IIEF). Τα LUTS ήταν ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για ΣΔ με προσαρμοσμένο διαγώνιο πηλίκου (odds ratio) 2,93 (95% CI: 1,86-4,61) ή 2,67 (95% CI: 1,48-4,80), ανάλογα με τον ορισμό της ΣΔ (απλή ερώτηση ή IIEF, αντίστοιχα).

Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν την ύπαρξη στενής σχέσης μεταξύ ΣΔ και LUTS.

Πίνακας 1. Επιπολασμός της ΣΔ και των LUTS ως παράγοντα κινδύνου σε επιδημιολογικές μελέτες

| Μελέτη | Δείγμα (ανταποκριθέντες που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση) | Ηλικία (έτη) | Επιπολασμός ΣΔ | Είναι τα LUTS παράγοντας κινδύνου για ΣΔ; |
|-----------------------------|--|-----------------|---|---|
| Laumann και συν [10] | 1.244 | 18-59 | 10,2% (απλή διχοτομούμενη ερώτηση) | Σημαντικός παράγοντας κινδύνου |
| Brown και συν [11,12] | 4.489 | 30-80 | 19,2% (Cologne ED questionnaire) | Ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου |
| Martin-Morales και συν [13] | 2.476 | 25-70 | 12,1% (απλή ερώτηση) 18,9% (IIEF) | Σημαντικός παράγοντας κινδύνου |
| Blanker και συν [14,15] | 1.688 | 50-78 | 11% (ICSsex) | Ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου |
| Boyle και συν [16] | 4.800 | 40-79 | 21% (O'Leary's Sexual Function Inventory) | Σημαντικός παράγοντας κινδύνου |
| Nicolosi και συν [17,18] | 1.135 | 40-70 | 16% (απλή ερώτηση) | Ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου |
| Rosen και συν [1] | 12.815 | 50-80 | 48,7% (DAN-PSS-sex, IIEF) | Ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου |
| Hansen και συν [19] | 3.442 | 40-65 | 28,8% (DAN-PSS-sex) | Ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου |
| Brookes και συν [20] | 2.301 | 30-79 | 10% (μετρίου ή σοβαρού βαθμού, IIEF-5) | Σημαντικός παράγοντας κινδύνου |

IIEF: International Index of Erectile Function (Διεθνής Δείκτης Στυτικής Λειτουργίας), ICSsex: International Continence Society Sexual questionnaire
DAN-PSS-sex: Danish Prostate Symptom Score Sexual questionnaire, IIEF-5: συνοπτικό ερωτηματολόγιο IIEF με μόνο 5 ερωτήσεις (αντί για 15).

Η ηλικία και η βαρύτητα των LUTS ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου για ΣΔ.

Η Krimpen [14,15] αποτελεί μελέτη στην κοινότητα, που πραγματοποιήθηκε σε 1.688 άντρες στην Ολλανδία ηλικίας 50-78 ετών. Ο επιπολασμός της σημαντικής (σοβαρής) ΣΔ ήταν 11% (εκτίμηση με το International Continence Society Sex questionnaire - ICSsex). Ο επιπολασμός της σοβαρής ΣΔ αυξήθηκε από 3% σε άντρες ηλικίας 50-54 ετών στο 26% στις ηλικίες 70-78. Το μη προσαρμοσμένο διαγώνιο πηλίκιο odds ratio για τη ΣΔ σε άντρες 55-59 ετών ήταν 2,1 (95% CI: 0,9-4,5)- και αυξήθηκε σε 12,5 (95% CI: 5,9-26,4) σε άντρες 70-78 ετών (συγκρινόμενο με την ομάδα αντρών 50-54 ετών). Τα LUTS ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για σοβαρού βαθμού ΣΔ. Η διόγκωση του προστάτη (εκτίμηση με διορθικό υπερηχογράφημα) σχετιζόταν με τη σοβαρού βαθμού ΣΔ, αλλά η σχέση αυτή δεν ήταν σημαντική σε μοντέλα πολλαπλής λογαριθμιστικής εξάρτησης (multiple logistic regression models).

Η UrErik [16] συνιστά πληθυσμιακή μελέτη σε 4.800 άντρες ηλικίας 40-70 ετών, η οποία πραγματοποιήθηκε στο Birmingham (Ηνωμένο Βασίλειο), στο Boxmeer (Ολλανδία), στην Auxerre (Γαλλία) και στη Seoul (Κορέα). Ο συνολικός επιπολασμός της ΣΔ ήταν 21% (εκτίμηση με το O'Leary's Sexual Function Inventory). Ο επιπολασμός της ΣΔ αυξανόταν γραμμικά με την ηλικία και τα LUTS ήταν ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ΣΔ.

Η Cross National Study [17,18] αποτελεί πληθυσμιακή μελέτη σε 2.412 άντρες ηλικίας 40-70 ετών, η οποία πραγματοποιήθηκε στη Βραζιλία, στην Ιταλία, στην Ιαπωνία και στη Μαλαισία. Η εκτίμηση της στυτικής λειτουργίας βασίστηκε σε μια απλή ερώτηση: «Είσαι ικανός να επιτύχεις και να διατηρήσεις μια στύση ικανοποιητική για σεξουαλική επαφή;». Αν η απάντηση ήταν «πάντα», δεν υπήρχε ΣΔ. Αν η απάντηση ήταν «συνήθως», «μερικές φορές» ή «ποτέ», η ΣΔ χαρακτηρίστηκε ήπια, μετρίου και σοβαρού βαθμού, αντίστοιχα. Ο επιπολασμός της μετρίου βαθμού ή πλήρους ΣΔ ήταν 16%. Ο

επιπολασμός της μετρίου βαθμού ή πλήρους ΣΔ σε άντρες, που ανέφεραν μια ή περισσότερες συνυπάρχουσες καταστάσεις, ήταν 32%. Τα LUTS (μετρίου και σοβαρού βαθμού) ήταν ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για ΣΔ με διαγώνιο πηλίκιο (odds ratio) 2,2 (95% CI: 1,2-3,9) και 4,9 (95% CI: 1,4-16,7), αντίστοιχα.

Η Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7) [1] αποτελεί πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις Η.Π.Α., στο Ηνωμένο Βασίλειο, στη Γαλλία, στη Γερμανία, στην Ολλανδία, στην Ιταλία και στην Ισπανία σε άντρες 50-80 ετών. Ο επιπολασμός της ΣΔ (δυσκολία επίτευξης στύσης) ήταν 48,7%. Το 10% των αντρών ανέφερε πλήρη απουσία στύσεων (εκτίμηση με το Danish Prostate Symptom Score – DAN-PSS-sex). Ο επιπολασμός της ΣΔ ήταν ανάλογος με την ηλικία (31%, 55% και 76% σε άντρες 50-59, 60-69 και 70-80 ετών, αντίστοιχα). Παρόμοια ήταν τα ευρήματα, όταν χρησιμοποιήθηκε ο τομέας στυτικής λειτουργίας του Διεθνούς Δείκτη Στυτικής Λειτουργίας (IIEF). Ο επιπολασμός των μετρίου και σοβαρού βαθμού LUTS ήταν 31%, και η συσχέτισή τους με την ηλικία ήταν ισχυρή (από 22% σε άντρες 50-59 ετών έως 45,3% σε άντρες 70-80 ετών). Η ηλικία και η βαρύτητα των LUTS ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου για ΣΔ. Επιπλέον, η ηλικία και τα LUTS ήταν ισχυρότεροι παράγοντες κινδύνου για ΣΔ σε σχέση με τον διαβήτη, την υπέρταση, τις καρδιοπάθειες ή την υπερλιπιδαιμία.

Σε πληθυσμιακή μελέτη στη Δανία, ο επιπολασμός της ΣΔ ήταν 28,8%, ενώ ο επιπολασμός των LUTS ήταν 39,1% σε άντρες ηλικίας 40-65 ετών (εκτίμηση με το Danish Prostate Symptom Score – DAN-PSS-sex). Τα LUTS συνιστούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για ΣΔ με διαγώνιο πηλίκιο (odds ratio) 2,82 (95% CI: 2,31-3,44) [19].

Η Boston Area Community Health (BACH) study [20] αποτελεί μελέτη στην κοινότητα, που σχεδιάστηκε με τον σκοπό να στρατολογήσει έναν ίσο αριθμό ατόμων κατά ηλικία, φύλο και φυλή.

Παρότι δεν είναι ξεκάθαρο αν τα LUTS οδηγούν σε ΣΔ, αν η ΣΔ οδηγεί σε LUTS ή αν οι δύο αυτές καταστάσεις αναπτύσσονται ταυτόχρονα, υπάρχει στενή σχέση μεταξύ τους, ιδίως στις μεγαλύτερες ηλικίες. Επομένως, οι άντρες που εμφανίζονται με LUTS πρέπει να ελέγχονται και για ΣΔ, καθώς και οι άντρες που εμφανίζονται με ΣΔ να ελέγχονται και για LUTS.

Ο συνολικός επιπολασμός της ΣΔ (εκτίμηση με το IIEF-5, τη σύντομη μορφή του IIEF) ήταν 47% σε άντρες 30-79 ετών. Πάντως, λιγότεροι από το 10% ανέφεραν μετρίου ή σοβαρού βαθμού ΣΔ. Ο συνολικός επιπολασμός των LUTS ήταν 81%, αλλά μόνο το 19% ανέφερε μετρίου ή σοβαρού βαθμού συμπτώματα. Η συσχέτιση μεταξύ LUTS και ΣΔ παρέμενε ισχυρή, ανεξάρτητα από την ηλικία, την εθνικότητα/φυλή και την κοινωνική τάξη. Για κάθε μονάδα αύξησης της Διεθνούς Βαθμολογίας Συμπτωμάτων από τον Προστάτη (International Prostate Symptom Score – IPSS), υπήρχε μείωση κατά 0,16 μονάδες στο IIEF-5 (95% CI: -0.23 έως -0.09, $p < 0.0001$). Βεβαίως, η συσχέτιση αυτή εξασθενεί, όταν ληφθούν υπόψη άλλες συνυπάρχουσες παθήσεις. Πολύ ισχυρότερη συσχέτιση διαπιστώθηκε με την ακράτεια των ούρων και την παρουσία συμπτωμάτων που υποδηλώνουν την ύπαρξη προστατίτιδας. Αν ληφθούν υπόψη τα επτά συμπτώματα του IPSS ξεχωριστά, μόνο η νυχτουρία συνοδεύτηκε από αυξημένη βαρύτητα της ΣΔ.

Όλες οι ανωτέρω υπήρξαν συγχρονικές μελέτες επιπολασμού (cross-sectional). Ο σχεδιασμός αυτός δεν επιτρέπει τη διαπίστωση τυχόν προσωρινής μόνο σχέσης μεταξύ LUTS και ΣΔ. Επομένως, δεν είναι δυνατόν να τεκμηριωθεί μια αδιαμφισβήτητη αιτιολογική σχέση μεταξύ LUTS και ΣΔ. Υπάρχουν μόνο δύο διαμήκεις (longitudinal) προοπτικές μελέτες που εξετάζουν την αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ LUTS και ΣΔ. Οι Shiri και συν [21], σε πληθυσμιακή μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Tampere (Φινλανδία) σε όλους τους άντρες 50, 60 ή 70 ετών (2.198 συμμετέχοντες), ανέφεραν ότι η 5-ετής επίπτωση της ΣΔ ήταν μεγαλύτερη σε άντρες με ιστορικό LUTS. Σε σύγκριση με τους άντρες χωρίς LUTS (βαθμολογία IPSS: 0), η επίπτωση της ΣΔ ήταν 2,7 (95% CI: 1,3-5,5) φορές μεγαλύτερη μεταξύ αντρών με βαθμολογία στο IPSS 7 – 11 και 3,1 φορές μεγαλύτερη σε αυτούς με βαθμολογία 12 ή περισσότερο. Η ΣΔ σχετιζόταν ισχυρά τόσο με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, όσο

και με τον βαθμό ενόχλησης από αυτά· πάντως, οι άντρες με ήπιου βαθμού ενόχληση διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για ΣΔ σε σχέση με άντρες με ήπιου βαθμού συμπτώματα, γεγονός που καταδεικνύει τη δυναμική των ψυχολογικών παραγόντων της ΣΔ [22]. Επιπλέον, η επίπτωση των LUTS ήταν μεγαλύτερη σε άντρες με μετρίου ή σοβαρού βαθμού ΣΔ σε σχέση με αυτούς χωρίς ΣΔ [23]. Η Health Professionals Follow-Up Study (HPFS) [24] είναι μια προοπτική μελέτη κοόρτης (cohort) σε 51.529 αμερικανούς άντρες, επαγγελματίες υγείας. Οι άντρες με σοβαρού βαθμού LUTS, το 1994 ή νωρίτερα, διέτρεχαν 40% μεγαλύτερο κίνδυνο ΣΔ, στη συνέχεια, σε σχέση με άντρες χωρίς LUTS, όταν εκτιμήθηκαν το έτος 2000 (στατιστικά σημαντική διαφορά). Ο κίνδυνος της ΣΔ αυξήθηκε με την αύξηση της βαρύτητας των LUTS, και η θετική συσχέτιση μεταξύ LUTS και ΣΔ ήταν ισχυρότερη στους νεότερους σε σχέση με τους μεγαλύτερης ηλικίας άντρες. Εκτός από τις δύο προαναφερόμενες μελέτες, ο σχεδιασμός της μελέτης BACH προσφέρει τη δυνατότητα παροχής σημαντικών στοιχείων στον τομέα αυτό, καθώς πρόκειται να παρακολουθήσει τους άντρες για μια περίοδο 5 ετών.

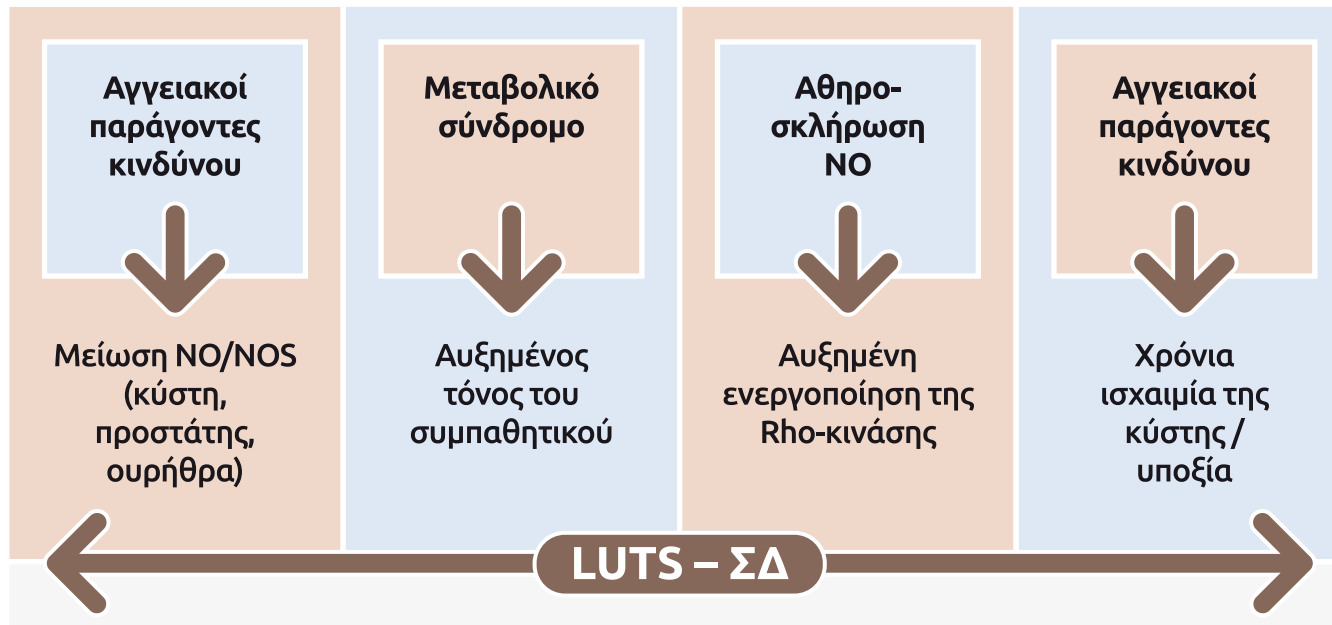
Συμπερασματικά, τα LUTS και η ΣΔ είναι συχνές καταστάσεις –ιδίως σε ηλικιωμένους άντρες– και συνοδεύονται από σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Παρότι δεν είναι ξεκάθαρο αν τα LUTS οδηγούν σε ΣΔ, αν η ΣΔ οδηγεί σε LUTS ή αν οι δύο αυτές καταστάσεις αναπτύσσονται ταυτόχρονα, υπάρχει στενή σχέση μεταξύ τους, ιδίως στις μεγαλύτερες ηλικίες. Επομένως, οι άντρες που εμφανίζονται με LUTS πρέπει να ελέγχονται και για ΣΔ, καθώς και οι άντρες που εμφανίζονται με ΣΔ να ελέγχονται και για LUTS.



Παθοφυσιολογία

Τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ξεκάθαρα ότι υπάρχει στενή σχέση μεταξύ LUTS και ΣΔ. Αν και οι κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πίσω από τη σχέση αυτή είναι άγνωστοι, έχουν διατυπωθεί τέσσερις υποθέσεις (εικόνα 1) [3,25].

Εικόνα 1. Προτεινόμενες θεωρίες για τους κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς μεταξύ συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό (Lower Urinary Tract Symptoms – LUTS) και στυτικής δυσλειτουργίας (ΣΔ).



Η πρώτη υπόθεση βασίζεται στη διαταραχή της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NOS) στο ενδοθήλιο των οργάνων της πυέλου (προστάτης, ουροδόχος κύστη, πέος) [26]. Έχει περιγραφεί μείωση της παραγωγής του μονοξειδίου του αζώτου (NO) στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (μεταβατική ζώνη) σε σχέση με τον φυσιολογικό προστατικό ιστό, που οδηγεί σε αύξηση του προστατικού τόνου και στην κλινική εμφάνιση των LUTS. Πάντως, η υπόθεση αυτή βασίζεται σε περιορισμένο αριθμό μελετών που αποδίδουν τη μείωση της NOS στον προστάτη, στην ουροδόχο κύστη και στο πέος σε αγγειακούς παράγοντες κινδύνου (διαβήτης, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία κ.ά.) [27-29]. Η θεωρία αυτή ενισχύεται περαιτέρω από τον χα-

ρακτηρισμό των ισοενζύμων της φωσφοδιεστεράσης (PDE) στον προστάτη [30]. Τα πιο συχνά ισοένζυμα της φωσφοδιεστεράσης είναι οι τύποι 4 και 5, αλλά έχει διαπιστωθεί και έκφραση του γονιδίου της PDE11A στους όρχεις, στους σκελετικούς μυς και στον προστάτη [31]. Η θεωρία αυτή ίσως ερμηνεύει και την κλινική βελτίωση των LUTS μετά τη χορήγηση των PDE5i για την αντιμετώπιση της ΣΔ.

Η δεύτερη υπόθεση βασίζεται στην υπερδραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος και στις επιπτώσεις του μεταβολικού συνδρόμου στην εμφάνιση των LUTS, στην ανάπτυξη του προστάτη και στη ΣΔ. Το αυτόνομο νευρικό σύστημα ελέγχει

τη διόγκωση του προστάτη, ενώ η υπερδραστηριότητά του έχει αρνητική επίπτωση στη στύση του πέους. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η αυξημένη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος οδηγεί σε υπερπλασία του προστάτη και ΣΔ, ενώ η αντιμετώπιση της υπέρτασης οδηγεί σε ανάκαμψη της στυτικής δραστηριότητας [32-34]. Το μεταβολικό σύνδρομο ως «πυροδοτητής» της υπερδραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος αποτελεί έναν αληθοφανή μηχανισμό λόγω της τεκμηριωμένης επίπτωσής του στη στυτική λειτουργία και του πιθανού ρόλου του στη γένεση των LUTS [35,36]. Πάντως, δεν είναι ξεκάθαρο αν η εμφάνιση των LUTS και της ΣΔ είναι αποτέλεσμα κεντρικής αύξησης της δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, συνεπεία περιφερικών σημάτων, ή αποτέλεσμα αλλαγής της λειτουργίας της κύστης και του πέους που οδηγεί σε αυξημένη κεντρική ενεργοποίηση. Οι McVary και συν, σε μια μελέτη σε 3.047 άντρες με LUTS λόγω καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, έδειξαν ότι η υπερδραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος σχετίζεται σημαντικά με την εμφάνιση των LUTS [37]. Επιπροσθέτως, η αύξηση των επιπέδων της νορεπινεφρίνης στο πλάσμα, κατόπιν της δοκιμασίας ανακλίσεως (tilt table), σχετίζεται (προβλέπει) με τον όγκο της μεταβατικής ζώνης του προστάτη.

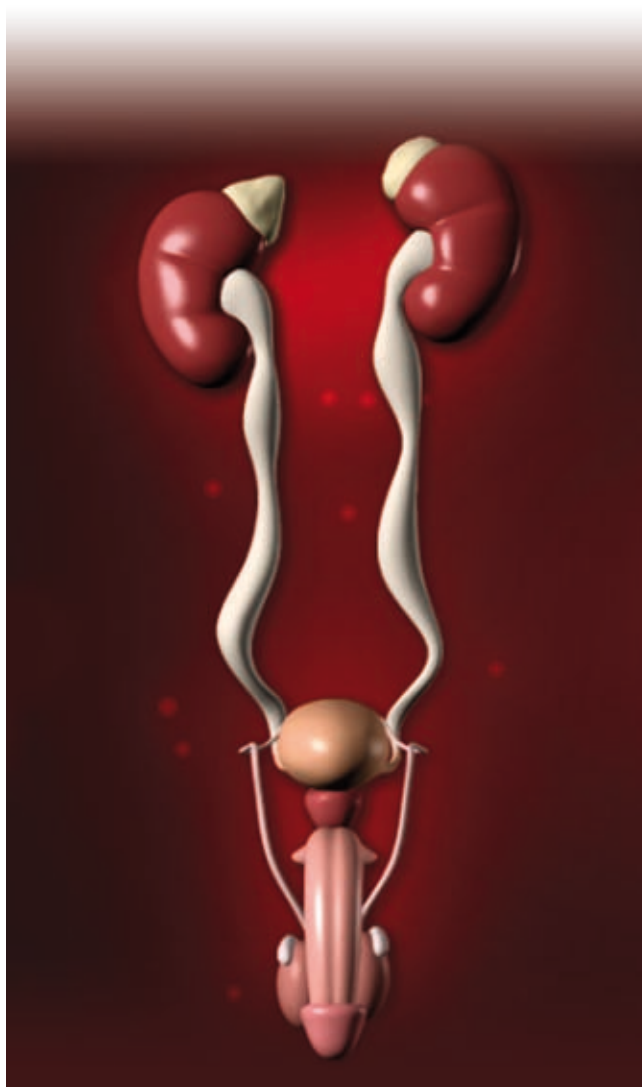
Η τρίτη υπόθεση βασίζεται στην αυξημένη ενεργοποίηση της Rho-κινάσης, με αποτέλεσμα μείωση της χάλασης των λείων μυϊκών ινών και –επομένως– αυξημένες αντιστάσεις στην έξοδο των ούρων και ΣΔ [38]. Οι Chang και συν ανέφεραν ότι οι λείες μυϊκές ίνες των σπραγγωδών σωμάτων σε κουνέλια, με μερική απόφραξη της κύστης, συνοδεύονται από ένα ευρύ φάσμα μοριακών και λειτουργικών διαφορών [39]. Η μεταβολή στη νύκρωση των λείων μυϊκών ινών των σπραγγωδών σωμάτων ως αποτέλεσμα νευρικής συμπίεσης είναι πιθανό να προκαλεί τροφικές μεταβολές που οδηγούν σε υπερέκφραση της SM-B ισομορφής της μυοσίνης, αυξημένη σύσπαση και μειωμένη

χάλαση των λείων μυϊκών ινών. Επίσης, δεν μπορεί να αποκλειστεί η ύπαρξη μιας πολυσυστηματικής δυσλειτουργίας της Rho-κινάσης, που οδηγεί τόσο σε ΣΔ, όσο και σε LUTS.

Η τέταρτη υπόθεση δείχνει την πυελική αθηροσκλήρωση και ισχαιμία ως τον κοινό μηχανισμό για τα LUTS και τη ΣΔ. Διάφοροι γνωστοί αγγειακοί παράγοντες κινδύνου (διαβήτης, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία και κάπνισμα) οδηγούν σε αθηροσκλήρωση και χρόνια ισχαιμία του πέους, της ουροδόχου κύστης και του προστάτη [40]. Η αυξημένη αντίσταση στην έξοδο των ούρων από την κύστη που οδηγεί σε απώλεια λείων μυϊκών ινών και μείωση της ευενδοτότητας έχει αποδειχτεί σε πειραματόζωα και μιμείται τις επιπτώσεις της υπερχοληστεριναιμίας και της πυελικής ισχαιμίας. Η υποξία προκαλεί υπερέκφραση της TGFb1 και μεταβάλλει την παραγωγή των προστανοειδών, με αποτέλεσμα εναπόθεση κολλαγόνου και ίνωση της ουροδόχου κύστης [35]. Δεδομένα σε ανθρώπους υποστηρίζουν, επίσης, αυτήν τη θεωρία. Η βαθμολογία του IPSS αυξήθηκε σημαντικά (24,2%) σε μια μελέτη σε 1.724 άντρες με δύο ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου σε σύγκριση με άντρες με κανέναν ή έναν αγγειακό παράγοντα κινδύνου [41].

Οι θεωρίες αυτές είναι συμβατές μεταξύ τους και μπορεί να επικαλύπτονται σημαντικά [42]. Οι θεωρίες της διαταραχής της NOS και των μειωμένων επιπέδων NO, η αυξημένη ενεργοποίηση της Rho-κινάσης, η αθηροσκλήρωση και η πυελική ισχαιμία συνδέονται από κοινούς αγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Η αθηροσκλήρωση μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των επιπέδων του NO και ενεργοποίηση της Rho-κινάσης. Η μειωμένη αρτηριακή παροχή στην πύελο οδηγεί σε μείωση των μυϊκών ινών του εξωστήρα της ουροδόχου κύστης και ίνωση του προστάτη με αποτέλεσμα μείωση της ευενδοτότητας της κύστης και αυξημένες ουρηθρικές αντιστάσεις, αντίστοιχα. Παρομοίως, η μειωμένη αρτηριακή παροχή στην πύελο οδηγεί σε μείωση

των λείων μυϊκών ινών των σφραγγωδών σωμάτων του πέους. Αυτές οι δομικές μεταβολές οδηγούν στην κλινική εμφάνιση των LUTS και της ΣΔ. Οι αναστολείς της PDE5 μπορούν να βελτιώσουν τόσο τα LUTS, όσο και τη ΣΔ, αποσκοπώντας σε διαφορετικούς μηχανισμούς (αυξάνοντας το cGMP ή ανταγωνιζόμενοι τις δράσεις της νορεπινεφρίνης και άλλων αγγελιοφόρων δεύτερης γραμμής) [42].



Οι θεωρίες αυτές είναι συμβατές μεταξύ τους και μπορεί να επικαλύπτονται σημαντικά [42]. Οι θεωρίες της διαταραχής της NOS και των μειωμένων επιπέδων NO, η αυξημένη ενεργοποίηση της Rho-κινάσης, η αθηροσκλήρωση και η πυελική ισχαιμία συνδέονται από κοινούς αγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

Πάντως, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι οι φαρμακευτικές και οι χειρουργικές μέθοδοι αντιμετώπισης της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη έχουν σημαντική επίπτωση στη σεξουαλική δραστηριότητα σε σχέση με την απλή παρακολούθηση.

Επίπτωση των μεθόδων αντιμετώπισης των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό (LUTS) λόγω καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη (ΚΥΠ) στη σεξουαλική λειτουργία

Όλες οι μέθοδοι αντιμετώπισης της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη μπορεί να συνοδεύονται από επιπτώσεις –αρνητικές αλλά και θετικές– στη στυτική λειτουργία. Παρ' όλα αυτά, η στυτική λειτουργία δεν θα επηρεαστεί σημαντικά στους περισσότερους ασθενείς. Οι διαταραχές της εκσπερμάτισης –κυρίως η παλίνδρομη εκσπερμάτιση– αποτελούν το συχνότερο σεξουαλικό πρόβλημα, ιδίως μετά τη χειρουργική αντιμετώπιση της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη (ΚΥΠ) [43]. Οι κύριες φαρμακευτικές μέθοδοι αντιμετώπισης της ΚΥΠ περιλαμβάνουν τους α-αδρενεργικούς ανταγωνιστές και τους αναστολείς της 5α-αναγωγής.

Οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση α-αδρενεργικών ανταγωνιστών έχουν γενικά καλύτερη στυτική λειτουργία σε σχέση με τους ασθενείς που αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση αναστολέων της 5α-αναγωγής, αλλά αναφέρουν συχνότερα διαταραχές της εκσπερμάτισης, ιδίως όταν χορηγείται η ταμσουλοσίνη ή η σιλοδοσίνη [44]. Η επίπτωση των ελάχιστα επεμβατικών μεθόδων αντιμετώπισης της ΚΥΠ στη στυτική λειτουργία και στην εκσπερμάτιση είναι γενικά μικρότερη των κλασικών χειρουργικών μεθόδων [45,46]. Οι επιπτώσεις των συντηρητικών μεθόδων αντιμετώπισης των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό (LUTS) λόγω ΚΥΠ στη σεξουαλική λειτουργία αναλύονται στη συνέχεια και παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

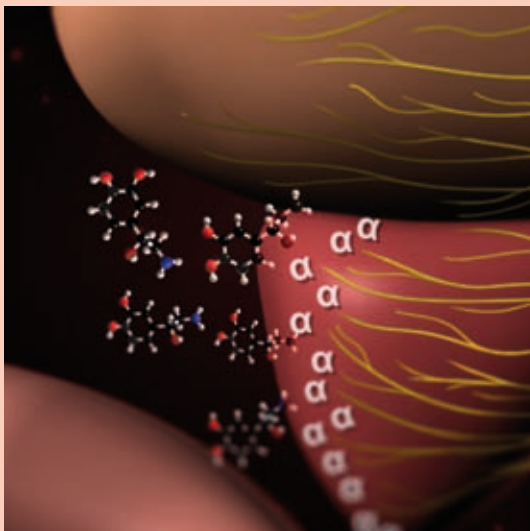
Παρακολούθηση (Watchful waiting)

Η παρακολούθηση προτείνεται ως αρχική μέθοδος αντιμετώπισης ασθενών με ελάχιστα συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό (IPSS≤7) και χαμηλό βαθμό ενόχλησης με ελάχιστη επίπτωση στην ποιότητα της ζωής τους [6]. Η μέθοδος βασίζεται στην παρακολούθηση των συμπτωμάτων (συνήθως σε εξαμηνιαία ή ετήσια βάση) και περιλαμβάνει τροποποίηση κάποιων συνηθειών, όπως η λήψη υγρών, το αλκοόλ και το κάπνισμα [47]. Η προοδευτική επιδείνωση των συμπτωμάτων συνοδεύεται από επιδείνωση τόσο της στυτικής λειτουργίας, όσο και της εκσπερμάτισης. Σε μια πρόσφατη μελέτη σε 670 ασθενείς με ΚΥΠ ηλικίας > 50 ετών, οι 234 ασθενείς που επέλεξαν την παρακολούθηση ως αρχική μέθοδο αντιμετώπισης ανέφεραν –9 μήνες μετά– βελτίωση της σεξουαλικής δραστηριότητας στο 10%, βελτίωση της σκληρότητας της στύσης στο 11% και μείωση της σκληρότητας της στύσης στο 6% (εκτίμηση με τη χρήση ενός ερωτηματολογίου 4 ερωτήσεων για τη σεξουαλική επιθυμία, τη σεξουαλική δραστηριότητα, τη στύση και τη σκληρότητά της) [43]. Συγκριτικά, οι 47 ασθενείς που έλαβαν φιναστερίδη ανέφεραν βελτίωση της σεξουαλικής δραστηριότητας στο 8%, βελτίωση της σκληρότητας της στύσης στο 7%, ενώ κανείς ασθενής δεν ανέφερε μείωση της σκληρότητας της στύσης. Τα αντίστοιχα αποτελέσματα στους 43 ασθενείς που έλαβαν έναν α-αδρενεργικό αναστολέα ήταν 8%, 13% και 7%. Πάντως, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι οι φαρμακευτικές και οι χειρουργικές μέθοδοι αντιμετώπισης της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη έχουν σημαντική επίπτωση στη σεξουαλική δραστηριότητα σε σχέση με την απλή παρακολούθηση [48].

Φυτικά εκχυλίσματα

Διάφορα φυτικά εκχυλίσματα έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση των LUTS λόγω ΚΥΠ (*Serenoa repens/saw palmetto*, *pygeum africanum*, *cucurbita pepo*, *secale cereale*, *urtica dioica*, *hypoxis rooperi*, *quercetin*). Έχουν αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση, ενώ προκαλούν

Οι α-αδρενεργικοί ανταγωνιστές μπορούν να διακριθούν στους παλαιότερους και μη ειδικούς (τεραζοσίνη, δοξαζοσίνη) και στους νεότερους και ειδικούς (αλφουζοσίνη, ταμσουλοσίνη, σιλοδοσίνη), όσον αφορά στους υποδοχείς α1A και α1D.



αναστολή των κυτοκινών b-FGF και EGF, ρύθμιση της 5α- αναγωγάσης και των σεξουαλικών ορμονών (τεστοστερόνη, DHT). Η χορήγησή τους μπορεί να συνοδεύεται από σημαντική μείωση της νυχτουρίας, βελτίωση της ουροροομετρίας και σημαντική μείωση του βαθμού ενόχλησης από τα συμπτώματα [49]. Επιπροσθέτως, τα σκευάσματα αυτά είναι εξαιρετικά ασφαλή. Σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 100 ασθενείς με ΚΥΠ δεν παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στη βαθμολογία του IIEF ύστερα από 12 μήνες χορήγησης της serenoa repens [50]. Τέλος, σε μια μελέτη σε 2.511 ασθενείς (δεδομένα από 3 τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές μελέτες, που σύγκριναν τη serenoa repens με τη φιναστερίδη και την ταμσουλοσίνη), παρατηρήθηκε μια ήπια αύξηση στις σεξουαλικές διαταραχές (κυρίως διαταραχές της εκσπερμάτισης) μετά τη χορήγηση της φιναστερίδης και της ταμσουλοσίνης – η σεξουαλική λειτουργία δεν μεταβλήθηκε 3 μήνες μετά τη χορήγηση της serenoa repens–, ενώ παρατηρήθηκε ήπια βελτίωση 6 μήνες μετά (εκτίμηση με το Male Sexual Function 4-item – MSF-4) [51]. Στη μελέτη αυτή, χορηγήθηκαν δύο σχήματα της serenoa repens: 160 mg, δύο φορές/ημέρα και 320 mg μια φορά/ημέρα. Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ τους, και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται σε μια ομάδα. Παρ’ όλα αυτά, οι περισσότερες από τις μελέτες αυτές χαρακτηρίζονται από μεθοδολογικά προβλήματα, που καθιστούν την εξαγωγή συμπερασμάτων επισφαλής [52].

α-αδρενεργικοί ανταγωνιστές

Οι α-αδρενεργικοί ανταγωνιστές μπορούν να διακριθούν στους παλαιότερους και μη ειδικούς (τεραζοσίνη, δοξαζοσίνη) και στους νεότερους και ειδικούς (αλφουζοσίνη, ταμσουλοσίνη, σιλοδοσίνη), όσον αφορά στους υποδοχείς α1A και α1D. Σε μια μετα-ανάλυση των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, δεν προέκυψαν διαφορές ως προς ό,τι σχετίζεται με την αποτελεσματικότητά τους, αλλά εντοπίστηκαν διαφορές όσον αφορά στο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών [6,53]. Οι επιπτώσεις τους

στη στυτική λειτουργία μπορεί να είναι είτε θετικές είτε αρνητικές. Οι θετικές αποδίδονται στην άμεση χάλαση των λείων μυϊκών ινών των σπραγγιδών σωμάτων αλλά και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής, ενώ οι αρνητικές στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς) [54,55]. Γενικά, οι κλινικές μεταβολές στη στυτική λειτουργία είναι ελάχιστες. Η κύρια σεξουαλική ανεπιθύμητη ενέργεια είναι οι διαταραχές της εκσπερμάτισης, που φαίνεται ότι αφορούν κυρίως στη σιλοδοσίνη, κατά δεύτερο λόγο στην ταμσουλοσίνη και λιγότερο στην αλφουζοσίνη. Τα δεδομένα των κλινικών μελετών αναλύονται στη συνέχεια.

Η χρήση της τεραζοσίνης και της δοξαζοσίνης έχει περιοριστεί σημαντικά σήμερα. Ο Lowe [56], σε ανασκόπηση 6 τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών σε 996 ασθενείς, ανέφερε ότι η επίπτωση της ΣΔ ήταν 1,6% στους ασθενείς που έλαβαν τεραζοσίνη (1-20 mg, οι περισσότεροι έλαβαν μέχρι 10 mg) και 0,6% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (μη στατιστικά σημαντική διαφορά). Οι Wilt και συν [57], σε συστηματική ανασκόπηση 17 μελετών σε 5.151 ασθενείς (μέση ηλικία: 65 έτη, διάρκεια: 4-52 εβδομάδες), διαπίστωσαν ότι το 6,2% και το 5,9% των ασθενών που έλαβαν τεραζοσίνη διέκοψαν την αγωγή λόγω ΣΔ, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και τη φιναστερίδη, αντίστοιχα.

Οι MacDonald και συν [58], σε συστηματική ανασκόπηση 13 μελετών (10 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, οι 2 από τις οποίες είχαν σκέλη με φιναστερίδη και συνδυασμό δοξαζοσίνης/φιναστερίδης, αντίστοιχα) σε 6.033 άντρες (μέση ηλικία: 64 έτη, διάρκεια: 1-54 μήνες), ανέφεραν ότι το σχετικό διαγώνιο πηλίκιο (odds ratio) για ΣΔ στους ασθενείς που έλαβαν δοξαζοσίνη ήταν 1,71 (95% CI: 0,77-3,79) στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, 1,18 (95% CI: 0,58-2,4) στην ελεγχόμενη με φιναστερίδη μελέτη και 3,14 (95% CI: 1,52-6,48) στη μελέτη συνδυασμού δοξαζοσίνης/φιναστερίδης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

| Μελέτη | Δείγμα (ανταποκριθέντες που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση) | Μέση Ηλικία (έτη) | Μέσος χρόνος παρακολούθησης | Μέθοδος αξιολόγησης | Αποτελέσματα |
|------------------------|---|-------------------|-----------------------------|--|--|
| Leliefeld και συν [43] | Παρακολούθηση: 234 Φιναστερίδη 5 mg: 47 α-αναστολείς: 43 Χειρουργική: 207 | 65,6 | 9 μήνες | 4 ερωτήσεις (σεξουαλική δραστηριότητα, στυτική ικανότητα, σκληρότητα και libido) | Παρόμοια βελτίωση και επιδείνωση σε όλες τις παραμέτρους |
| Zlotta και συν | Serepna gerens 320 mg: 1612 Φιναστερίδη 5 mg: 545 Ταμσουλοσίνη 0,4 mg: 354 (δεδομένα από 3 μελέτες) | 67,2 | 3 και 6 μήνες | MSF-4 | Απουσία αρνητικής επίπτωσης στη ΣΛ με τη Serepna gerens. Ήπια αρνητική επίπτωση με τη φιναστερίδη και την ταμσουλοσίνη (κυρίως στην εκσπερμάτιση) |
| Lowe και συν [56] | Placebo: 360 Τεραζοσίνη 1-20 mg: 636 (δεδομένα από 6 μελέτες) | 63 | 2-6 μήνες | ΜΔ | Τεραζοσίνη: 1,6% (ΣΔ) Placebo: 0,6% (ΣΔ) |
| Wilt και συν [57] | Placebo: 1.821 Τεραζοσίνη 2-20 mg: 2.438 Φιναστερίδη 5 mg ή άλλος α-blocker: 990 (δεδομένα από 17 μελέτες) | 65 | 4-52 εβδομάδες | Διακοπή αγωγής λόγω ΣΔ | Τεραζοσίνη: 6,2% έναντι Placebo: 3,9% Τεραζοσίνη: 5,9% έναντι Φιναστερίδη: 9,4% |
| MacDonald και συν [58] | Placebo: 1.460 Φιναστερίδη 5 mg: 1.208 Δοξαζοσίνη 4-8 mg: 2.337 Συνδυασμός: 105 (δεδομένα από 13 μελέτες) | 64 | 1-54 μήνες | ΜΔ | Odds ratio για ΣΔ στους ασθενείς που έλαβαν δοξαζοσίνη: 1,71 έναντι placebo 1,18 έναντι φιναστερίδης 3,14 έναντι συνδυασμού |
| Kirby και συν [59] | Δοξαζοσίνη 1-8 mg: 71 Δοξαζοσίνη XL 4-8 mg: 75 (μόνο ασθενείς με ΣΔ στην αρχή της μελέτης) | 50-80 | 13 εβδομάδες | IIEF | Βελτίωση του IIEF Δοξαζοσίνη: 26% Δοξαζοσίνη XL: 38% (p<0,019) |
| Lepore και συν [60] | Placebo: 254 Ταμσουλοσίνη 0,4 mg: 254 Ταμσουλοσίνη 0,8 mg: 248 | >45 | 3 μήνες | ΜΔ | Placebo: 6% (ΠΕ) Ταμσουλοσίνη: 18% (ΠΕ) και στις 2 ομάδες |
| Narayan και συν [62] | Ταμσουλοσίνη 0,4 -0,8 mg: 956 (ανοικτή επέκταση 3 μελετών) | 59,1 | 64 εβδομάδες | ΜΔ | ΣΔ: 6% ΠΕ: 30% |
| Michel και συν [63] | Ταμσουλοσίνη 0,4 mg: 1.784 (ανοικτή μελέτη) | 64,1 | 6 μήνες | ΜΔ | ΣΔ: 0,6% ΠΕ: 1,6% |
| Hellstrom και συν [65] | Placebo, Ταμσουλοσίνη 0,8 mg, Αλφουζοσίνη 10 mg (μελέτη crossover) | 25 | 5 ημέρες | Όγκος εκσπερμάτισης | Μείωση όγκου της εκσπερμάτισης κατά 20% ή περισσότερο Placebo: 12,5% Ταμσουλοσίνη: 89,6% με Αλφουζοσίνη: 20,8% (μόνο η διαφορά μεταξύ placebo και αλφουζοσίνης δεν ήταν σημαντική) |
| Lukacs και συν [66] | Αλφουζοσίνη 2,5 mg ή 5 mg: 2.442 (ανοικτή μελέτη) | 65,9 | 12 μήνες | BPHQL9 (3 ερωτήσεις σεξουαλικής λειτουργίας) | Βελτίωση της βαθμολογίας σεξουαλικής λειτουργίας κατά 191% |

Πίνακας 2. Επιπτώσεις των συντηρητικών μεθόδων αντιμετώπισης των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό (LUTS) λόγω ΚΥΠ στη σεξουαλική λειτουργία.

| Μελέτη | Δείγμα (ανταποκριθέντες που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση) | Μέση Ηλικία (έτη) | Μέσος χρόνος παρακολούθησης | Μέθοδος αξιολόγησης | Αποτελέσματα |
|--------------------------|--|----------------------|-----------------------------|---------------------------------|--|
| Buzelin και συν [69] | Placebo: 296 Αλφουζοσίνη 5 mg: 292 (δεδομένα από 2 μελέτες) | 51% > 65 | 3 μήνες | ΜΔ | Απουσία διαταραχών εκσπερμάτισης |
| Buzelin και συν [70] | Αλφουζοσίνη 2,5 mg: 118 Ταμσουλοσίνη 0,4 mg: 115 | ≥ 45 | 3 μήνες | ΜΔ | Αλφουζοσίνη: 2% (ΣΔ), Ταμσουλοσίνη: 3% (ΣΔ) Αλφουζοσίνη: 0% (ΠΕ), Ταμσουλοσίνη: 0,8% (ΠΕ) Μη στατιστικά σημαντικές διαφορές |
| Roehrborn και συν [72] | Placebo: 757 Αλφουζοσίνη 10 mg: 1.899 (δεδομένα από 3 μελέτες) | 66,4 63,8 67,3 | 2 έτη 1 έτος 2 έτη | ΜΔ ΜΔ BSFI | Συνολικά: ΣΔ: <1% - 2% ΠΕ: ≤ 1% |
| Kawabe και συν [76] | Placebo: 89 Ταμσουλοσίνη 0,2 mg: 192 Σιλοδοσίνη 4 mg: 176 | 65 | 3 μήνες | ΜΔ | Placebo: 0% (ΠΕ) Ταμσουλοσίνη: 1,6% (ΠΕ) Σιλοδοσίνη: 22,3% (ΠΕ) Στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο για τη σιλοδοσίνη |
| Yokoyamakai και συν [77] | Ταμσουλοσίνη: 45 Σιλοδοσίνη 4 mg: 45 Ναφτοπιδίλη 50 mg: 46 | 70 | 3 μήνες | IIEF-5 (ΣΔ) ΜΔ (ΔΕ) | Στατιστικά σημαντική βελτίωση του IIEF-5 μόνο για τη ναφτοπιδίλη (από 7 σε 7,4) Ταμσουλοσίνη: 2,6% (ΔΕ), Σιλοδοσίνη: 24,4% (ΔΕ), Ναφτοπιδίλη: 2,4% (ΔΕ) |
| Chapple και συν [78] | Placebo: 190 Ταμσουλοσίνη 0,4 mg: 384 Σιλοδοσίνη 8 mg: 381 | 65,8 | 3 μήνες | ΜΔ | Placebo: 1,1% (ΠΕ) Ταμσουλοσίνη: 2,1% (ΠΕ) Σιλοδοσίνη: 14,2% (ΠΕ) Στατιστικά σημαντική διαφορά για τη σιλοδοσίνη |
| Nickel και συν [81] | Placebo: 226 Φιναστερίδη 5 mg: 246 | 63,5 63 | 2 έτη | ΜΔ | Placebo: 6,3% (ΣΔ), Φιναστερίδη: 15,8% (ΣΔ) (p<0,01) Placebo: 1,7% (ΔΕ), Φιναστερίδη: 7,7% (ΔΕ) (p<0,01) |
| Wessells και συν [82] | Placebo: 1.516 Φιναστερίδη 5 mg: 1.524 | 64 | 4 έτη | ΜΔ | Σεξουαλικές διαταραχές Placebo: 7% Φιναστερίδη: 15% (p<0,001) (κατά το 1 έτος – επιπλέον 7% και στις 2 ομάδες στα επόμενα 3 έτη) |
| Moynour και συν [83] | Placebo: 9.223 Φιναστερίδη 5 mg: 9.267 | 63,17 63,1 | 6,5 έτη | Sexual Activity Scale, SF-36 | Αύξηση της βαθμολογίας στη Sexual Activity Scale σε σχέση με το placebo κατά 3,21 στους 6 μήνες και κατά 2,11 στο τέλος της μελέτης (p<0,001) |
| Roehrborn και συν [84] | Placebo: 1.516 Ντουταστερίδη 0,5 mg: 1.524 (δεδομένα από 3 μελέτες) | 66,1 66,5 | 2 έτη | ΜΔ | Placebo: 4% (ΣΔ), Ντουταστερίδη: 7% (ΣΔ) (p<0,001) Placebo: 0,8% (ΔΕ), Ντουταστερίδη: 2,2% (ΔΕ) (p<0,001) |
| Roehrborn και συν [85] | Ντουταστερίδη 0,5 mg: 1.301 Ταμσουλοσίνη 0,4 mg: 1.254 Συνδυασμός: 1.267 | 66 66,2 66 | 2 έτη | ΜΔ | Ντουταστερίδη: 6% (ΣΔ), Ταμσουλοσίνη: 3,8% (ΣΔ), Συνδυασμός: 7,4% (ΣΔ) Ντουταστερίδη: 0,6% (ΠΕ), Ταμσουλοσίνη: 1,1% (ΠΕ), Συνδυασμός: 4,2% (ΠΕ) Ντουταστερίδη: 0,5% (ΑΕ), Ταμσουλοσίνη: 0,8% (ΑΕ), Συνδυασμός: 2,4% (ΑΕ) |

IIEF: International Index of Erectile Function (Διεθνής Δείκτης Στυτικής Λειτουργίας), IIEF-5: συνοπτικό ερωτηματολόγιο IIEF με μόνο 5 ερωτήσεις (αντί για 15), BPHQL9: Benign Prostatic Hyperplasia Health Related Quality of Life 9-item), BSFI: Brief Sexual Function Inventory, ΣΔ: Στυτική Δυσλειτουργία, ΠΕ: Παλίνδρομη Εκσπερμάτιση, ΔΕ: Διαταραχές Εκσπερμάτισης, ΑΕ: Αδυναμία Εκσπερμάτισης, ΜΔ: Μη Διαθέσιμο

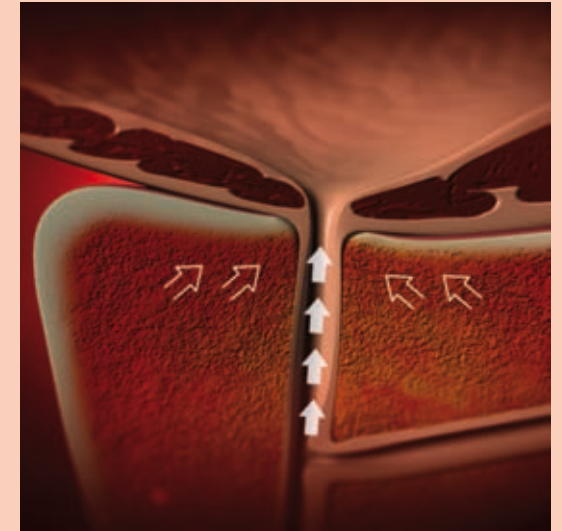
Οι Kirby και συν [59], σε τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 237 ασθενείς με ΚΥΠ και ΣΔ (σε σύνολο 680), οι οποίοι έλαβαν δοξαζοσίνη (κλασική μορφή 1-8 mg και παρατεταμένης απελευθέρωσης μορφή 4 ή 8 mg), διαπίστωσαν ότι από την αρχή της μελέτης η στυτική λειτουργία τους βελτιώθηκε κατά 38% μετά τη χορήγηση της μορφής παρατεταμένης απελευθέρωσης της δοξαζοσίνης και 26% μετά τη χορήγηση της κλασικής μορφής της δοξαζοσίνης ($p < 0,019$). Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα και στα άλλα πεδία του IIEF (σεξουαλική ικανοποίηση και ικανοποίηση από την επαφή, οργασμική λειτουργία και σεξουαλική επιθυμία).

Οι Lerog και συν [60], σε μια τρίμηνης διάρκειας, τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη δύο δόσεων της ταμσουλοσίνης (0,4 και 0,8 mg) σε 756 ασθενείς (> 45 ετών), ανέφεραν παλίνδρομη εκσπερμάτιση στο 6% και στο 18% ($p < 0,001$) στους ασθενείς που έλαβαν ταμσουλοσίνη 0,4 και 0,8 mg, αντίστοιχα. Σε μια επέκταση της μελέτης αυτής (διάρκειας 13 εβδομάδων), η επίπτωση της παλίνδρομης εκσπερμάτισης ήταν 10% και 26% για τις δύο δόσεις της ταμσουλοσίνης, αντίστοιχα [61]. Σε άλλη επέκταση τριών μελετών της ταμσουλοσίνης για επιπλέον 64 εβδομάδες σε σύνολο 949 ασθενών, η επίπτωση της ΣΔ ήταν 6% και των διαταραχών της εκσπερμάτισης 30% [62]. Οι Michel και συν [63], σε πολυκεντρική, ανοιχτή μελέτη σε 1.784 ασθενείς (μέση ηλικία: 64,1 έτη, παρακολούθηση: 6 μήνες) με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με ταμσουλοσίνη (0,4 mg, μια φορά την ημέρα), ανέφεραν ότι η συνολική επίπτωση της ΣΔ ήταν 0,6% και της παλίνδρομης εκσπερμάτισης 1,6%. Η παλίνδρομη εκσπερμάτιση αποδόθηκε στην ειδικότητα της ταμσουλοσίνης προς τους $\alpha 1A$ και $\alpha 1D$ αδρενεργικούς υποδοχείς του αυχένα της κύστης και των σπερματοδόχων κύστεων (χάλαση και παλινδρόμηση σπέρματος) αλλά και σε πιθανή δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (αναστολή των μηχανισμών της εκσπερμάτισης

ανταγωνιζόμενη τη δράση των υποδοχέων της σεροτονίνης και ντοπαμίνης) [63,64]. Οι Hellstrom και συν [65], σε διασταυρούμενη μελέτη 3 σκελών (εικονικό φάρμακο, αλφουζοσίνη 10 mg και ταμσουλοσίνη 0,8 mg) διάρκειας 5 ημερών, ανέφεραν ότι η μείωση του όγκου της εκσπερμάτισης κατά 20% ή περισσότερο ήταν 89,6% με την ταμσουλοσίνη, 20,8% με την αλφουζοσίνη και 12,5% με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$ μεταξύ αλφουζοσίνης και ταμσουλοσίνης και μεταξύ εικονικού φαρμάκου και ταμσουλοσίνης, ενώ η διαφορά μεταξύ εικονικού φαρμάκου και αλφουζοσίνης δεν ήταν σημαντική). Το πιο ενδιαφέρον στοιχείο της μελέτης ήταν ότι το 35,4% των ασθενών που έλαβαν ταμσουλοσίνη είχαν πλήρη απουσία εκσπερμάτισης (και όχι παλίνδρομη εκσπερμάτιση), κάτι που δεν παρατηρήθηκε ούτε με την αλφουζοσίνη ούτε με το εικονικό φάρμακο.

Οι Lukacs και συν [66], σε ανοιχτή μελέτη σε 2.829 ασθενείς (μέση ηλικία: 65,9 έτη, παρακολούθηση: 12 μήνες) με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με αλφουζοσίνη (2,5 mg, 3 φορές την ημέρα) ή αλφουζοσίνη SR (5 mg, 2 φορές την ημέρα), ανέφεραν βελτίωση της βαθμολογίας σεξουαλικής λειτουργίας κατά 191% (εκτίμηση με τις 3 ερωτήσεις σεξουαλικής λειτουργίας από το ερωτηματολόγιο BPHQL9 – Benign Prostatic Hyperplasia Health Related Quality of Life 9-item). Η βελτίωση αυτή ήταν μεγαλύτερη σε αυτούς με σοβαρού βαθμού συμπτώματα (εκτός από τους ασθενείς > 70 ετών). Επιπλέον, σε δύο άλλες ανοιχτές μελέτες δεν αναφέρθηκαν περιστατικά παλίνδρομης εκσπερμάτισης σε ασθενείς με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη που αντιμετωπίστηκαν με αλφουζοσίνη [67,68].

Οι Buzelin και συν [69], σε ανάλυση δύο τυχαίοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών σε 588 ασθενείς (το 51% των ασθενών ήταν ≥ 65 ετών, παρακολούθηση: 3 μήνες) με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με αλφουζοσίνη SR (5 mg, 2 φορές



Η παλίνδρομη εκσπερμάτιση αποδόθηκε στην ειδικότητα της ταμσουλοσίνης προς τους $\alpha 1A$ και $\alpha 1D$ αδρενεργικούς υποδοχείς του αυχένα της κύστης και των σπερματοδόχων κύστεων (χάλαση και παλινδρόμηση σπέρματος) αλλά και σε πιθανή δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (αναστολή των μηχανισμών της εκσπερμάτισης ανταγωνιζόμενη τη δράση των υποδοχέων της σεροτονίνης και ντοπαμίνης).

την ημέρα), δεν ανέφεραν κανένα περιστατικό διαταραχής της εκσπερμάτισης. Οι ίδιοι ερευνητές [70], σε τυχαίοποιημένη, συγκριτική μελέτη σε 282 ασθενείς (ηλικία ≥ 45 ετών, παρακολούθηση: 3 μήνες) με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, ανέφεραν συγκρίσιμα ποσοστά τόσο στυτικής δυσλειτουργίας (3% στην ομάδα της ταμσουλοσίνης και 2% στην ομάδα της αλφουζοσίνης), όσο και παλίνδρομης εκσπερμάτισης στις δύο ομάδες (0,8% στην ομάδα της ταμσουλοσίνης και 0% στην ομάδα της αλφουζοσίνης). Η δόση της ταμσουλοσίνης ήταν σταθερή (0,4 mg/ημέρα), ενώ της αλφουζοσίνης τιτλοποιήσιμη (από 2,5 mg/δύο φορές την ημέρα σε 2,5 mg/τρεις φορές την ημέρα). Ο Roehrborn [71], σε τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη 3 μηνών (528 ασθενείς, μέση ηλικία: 63,6 έτη), έδειξε ότι η επίπτωση της ΣΔ ήταν 1,1%, 2,8% και 1,1% στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου, αλφουζοσίνης 10 mg και αλφουζοσίνης 15 mg (μη κλινικά χορηγούμενη δόση), αντίστοιχα, και η παλίνδρομη εκσπερμάτιση ήταν 0%, 0,6% και 0,6%, αντίστοιχα. Τέλος, οι Roehrborn και συν [72], σε μια ανασκόπηση τριών μελετών, στις οποίες χορηγήθηκε αλφουζοσίνη 10 mg (ALTESS – 2ετής, τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή [73], ALFORTI – 9μηνια ανοιχτή επέκταση [74] και ALF-ONE – 2ετής [75]), ανέφεραν ότι η επίπτωση της ΣΔ κυμάνθηκε από <1% έως 2% και της παλίνδρομης εκσπερμάτισης ήταν ≤ 1 σε σύνολο 2.656 ασθενών.

Η σιλοδοσίνη είναι ένας υπερεκλεκτικός $\alpha 1A$ αδρενεργικός ανταγωνιστής. Οι Kawabe και συν [76], σε προοπτική μελέτη σε 457 άντρες (μέση ηλικία: 65 έτη, παρακολούθηση: 3 μήνες) με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, που τυχαίοποιήθηκαν σε σιλοδοσίνη (4 mg/2 φορές την ημέρα), ταμσουλοσίνη (0,2 mg/ημέρα) και εικονικό φάρμακο, ανέφεραν διαταραχές στην εκσπερμάτιση στο 22,3%, 1,6% και 0%, αντίστοιχα. Μόνο το 2,9% των ασθενών διέκοψε την αγωγή λόγω διαταραχών της εκσπερμάτισης. Οι Yokoyama και συν [77], σε προοπτική μελέτη σε 136 άντρες (μέση ηλικία: 70 έτη, παρακολούθηση: 3 μήνες) με καλοήγη υπερπλασία του

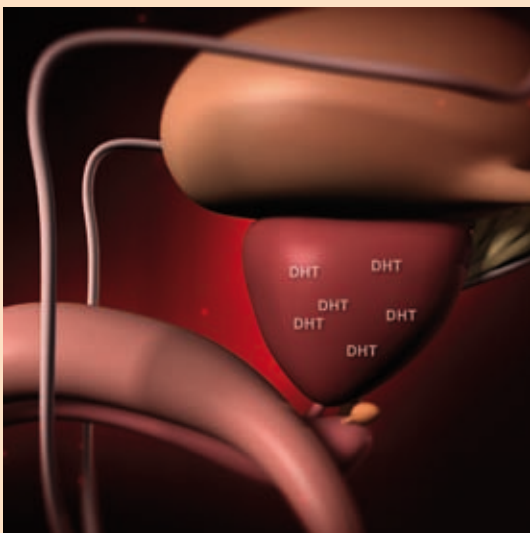
προστάτη, που τυχαίοποιήθηκαν σε σιλοδοσίνη (4 mg/2 φορές την ημέρα), ταμσουλοσίνη (0,2 mg/ημέρα) και ναφτοπιδίλη (50 mg/ημέρα, εκλεκτικός αναστολέας των $\alpha 1D$ αδρενεργικών υποδοχέων), ανέφεραν ότι παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της στυτικής λειτουργίας (αξιολόγηση με το IIEF-5) μόνο στην ομάδα της ναφτοπιδίλης (από 7 σε 7,4), ενώ οι μεταβολές στις άλλες 2 ομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Το 24,4% των ασθενών στην ομάδα της σιλοδοσίνης ανέφερε απουσία εκσπερμάτισης, ενώ το 2,4% στην ομάδα της ναφτοπιδίλης και το 2,6% στην ομάδα της ταμσουλοσίνης ανέφερε μείωση του όγκου της εκσπερμάτισης. Οι Charple και συν [78], σε πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και ταμσουλοσίνη (0,4 mg/ημέρα) μελέτη για την αποτελεσματικότητα της σιλοδοσίνης (8 mg/ημέρα) σε 1.228 άντρες (μέση ηλικία: 65,8 έτη, παρακολούθηση: 3 μήνες) με ΚΥΠ, ανέφεραν μείωση ή απουσία εκσπερμάτισης (που χαρακτηρίστηκε ως παλίνδρομη εκσπερμάτιση) στο 14,2% των αντρών που έλαβαν σιλοδοσίνη, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 2,1% και 1,1% στις ομάδες της ταμσουλοσίνης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Πάντως, μόνο το 1,3% των αντρών που έλαβαν σιλοδοσίνη διέκοψε τη θεραπευτική αγωγή λόγω παλίνδρομης εκσπερμάτισης.

Αναστολείς της 5 α -αναγωγής

Οι αναστολείς της 5 α -αναγωγής χαρακτηρίζονται από σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες στη σεξουαλική λειτουργία, που περιλαμβάνουν στυτική δυσλειτουργία (3-16%), διαταραχές της επιθυμίας (2-10%) και διαταραχές εκσπερμάτισης (1-8%) [79]. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν είναι ακριβώς γνωστός, αλλά αποδίδεται στη μείωση της διυδροτεστοστερόνης (DHT) και στη μείωση του NO και της NOS στα σπυγγώδη σώματα του πέους [80].

Η PROSPECT (PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year study) αποτελεί τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, προοπτική μελέτη 2 ετών, που

Μείωση ή απουσία εκσπερμάτισης (που χαρακτηρίστηκε ως παλίνδρομη εκσπερμάτιση) στο 14,2% των αντρών που έλαβαν σιλοδοσίνη, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 2,1% και 1,1% στις ομάδες της ταμσουλοσίνης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.



Η ΣΔ ύστερα από 24 μήνες ήταν 6% στην ομάδα της ντουταστερίδης, 3,8% στην ομάδα της ταμσουλοσίνης και 7,4% στην ομάδα που έλαβε τον συνδυασμό τους [85].

Η παλίνδρομη εκσπερμάτιση και η αδυναμία εκσπερμάτισης ήταν 0,6% και 0,5% στην ομάδα της ντουταστερίδης, 1,1% και 0,8% στην ομάδα της ταμσουλοσίνης και 4,2% και 2,4% στην ομάδα του συνδυασμού των δύο φαρμάκων, αντίστοιχα.

συνέκρινε τη φιναστερίδη με το εικονικό φάρμακο σε 613 ασθενείς (μέση ηλικία: 63 έτη). Το 15,8% των ασθενών που έλαβαν φιναστερίδη και το 6,3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ανέφερε ΣΔ, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά των διαταραχών της εκσπερμάτισης ήταν 7,7% και 1,7% ($p < 0,01$ και στις 2 περιπτώσεις) [81].

Η PLESS (Proscar Long-term Efficacy and Safety Study) είναι τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της φιναστερίδης σε 3.040 άντρες, ηλικίας 45-78 ετών, για 4 χρόνια [82]. Το 46% των ασθενών ανέφερε ΣΔ κατά την εισαγωγή στη μελέτη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, σε σχέση με τη σεξουαλική λειτουργία, ήταν 15% στην ομάδα της φιναστερίδης και 7% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου μετά το πρώτο έτος ($p < 0,001$). Στα επόμενα 3 έτη, αυξήθηκαν κατά 7% και στις δύο ομάδες. Μόνο το 4% των ασθενών στην ομάδα της φιναστερίδης και το 2% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου διέκοψε τη φαρμακευτική αγωγή εξαιτίας των ανεπιθύμητων σεξουαλικών ενεργειών. Από αυτούς, το 50% και το 41% ανέφερε αποκατάσταση της σεξουαλικής λειτουργίας μετά τη διακοπή της αγωγής με φιναστερίδη και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Η Prostate Cancer Prevention Trial αποτελεί τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (18.852 ασθενείς, >55 ετών, 7 χρόνια παρακολούθηση) της δυνατότητας της φιναστερίδης να εμποδίσει την ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη. Καταγράφηκε αύξηση στην κλίμακα σεξουαλικής δραστηριότητας (Sexual Activity Scale) κατά 3,21 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στους 6 μήνες και μείωση της ίδιας κλίμακας κατά 2,11 μονάδες στο τέλος της μελέτης (6,5 έτη, $p < 0,001$). Συνολικά, η σεξουαλική δυσλειτουργία αυξήθηκε κατά 1,26 μονάδες της κλίμακας σεξουαλικής δραστηριότητας από την αρχική τιμή, αντιστοιχώντας σε συνολική αύξηση κατά 8,22 μονάδες ($p < 0,001$) καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης [83].

Σε 3 τυχαίοποιημένες, διπλές-τυφλές κλινικές μελέτες σε συνολικά 4.325 άντρες που έλαβαν ντουταστερίδη (έναν αναστολέα και των δύο ισομορφών της 5α-αναγωγάσης), η ΣΔ είχε σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση ($p < 0,001$) στην ομάδα της ντουταστερίδης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (7,3% έναντι 4%), όπως και οι διαταραχές της εκσπερμάτισης (2,2% έναντι 0,8%) και οι διαταραχές της επιθυμίας (4,2% έναντι 2,1%) [84].

Στην CombAT, πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη για τον συνδυασμό ντουταστερίδης και ταμσουλοσίνης σε 4.844 άντρες με ΚΥΠ, η ΣΔ ύστερα από 24 μήνες ήταν 6% στην ομάδα της ντουταστερίδης, 3,8% στην ομάδα της ταμσουλοσίνης και 7,4% στην ομάδα που έλαβε τον συνδυασμό τους [85]. Η παλίνδρομη εκσπερμάτιση και η αδυναμία εκσπερμάτισης ήταν 0,6% και 0,5% στην ομάδα της ντουταστερίδης, 1,1% και 0,8% στην ομάδα της ταμσουλοσίνης και 4,2% και 2,4% στην ομάδα του συνδυασμού των δύο φαρμάκων, αντίστοιχα.

Ελάχιστα επεμβατικές μέθοδοι αντιμετώπισης της ΚΥΠ

Στις ελάχιστα επεμβατικές μεθόδους αντιμετώπισης της ΚΥΠ, συγκαταλέγεται η θερμοθεραπεία του προστάτη με μικροκύματα (Transurethral Microwave Thermotherapy – TUMT), η διουρηθρική εκτομή με βελόνα Transurethral Needle Ablation – TUNA), η διουρηθρική έγχυση αιθανόλης στον προστάτη (Transurethral Ethanol Ablation of the Prostate – TEAP) και η ενδοϊστική πήξη με laser (Interstitial Laser Coagulation – ILC). Οι Friebe και συν [45], σε μια συστηματική ανασκόπηση 33 μελετών με TUMT (6), TUNA (4), TEAP (2) και laser (21), έδειξαν ότι το 15,4% των ασθενών ανέφερε επιδείνωση της σεξουαλικής λειτουργίας, ενώ το 15,2%, βελτίωση.

Οι Francisca και συν [86], σε προοπτική, τυχαίοποιημένη, συγκριτική μελέτη μεταξύ TUMT και TURP σε 147 ασθενείς (μέση ηλικία: 65 έτη, παρακολούθηση: 1 έτος), ανέφεραν ΣΔ στο 29% μετά την

TUMT και στο 33% μετά την TURP (μη στατιστικά σημαντική διαφορά), ενώ παλίνδρομη εκσπερμάτιση είχε το 33% και 63%, αντίστοιχα ($p=0,006$). Σε μια μετα-ανάλυση 14 μελετών (6 συγκριτικές μεταξύ TUMT και TURP) σε 1.493 ασθενείς (μέση ηλικία: 67 έτη, παρακολούθηση: 3-60 μήνες), η TUMT συνοδευόταν από μειωμένο κίνδυνο για ΣΔ και παλίνδρομη εκσπερμάτιση σε σχέση με την TURP (σχετικός κίνδυνος 0,41 για ΣΔ και 0,39 για παλίνδρομη εκσπερμάτιση) [87].

Σε προοπτική, τυχαίοποιημένη μελέτη σε 121 ασθενείς (ηλικία: ≥ 50 έτη, παρακολούθηση: 1 έτος), η επίπτωση της ΣΔ ήταν 0% με τη μέθοδο TUNA και 12,7% με την TURP, ενώ η επίπτωση της παλίνδρομης εκσπερμάτισης ήταν 13% και 54%, αντίστοιχα ($p<0,0001$) [88]. Πέντε χρόνια μετά, η επίπτωση της ΣΔ ήταν 3,1% με τη μέθοδο TUNA και 21,4% με την TURP, ενώ η επίπτωση της παλίνδρομης εκσπερμάτισης ήταν 0% και 41,1%, αντίστοιχα [89]. Οι Bouza και συν, σε μια μετα-ανάλυση 35 μελετών (9 συγκριτικές, 26 μη συγκριτικές) με τη μέθοδο TUNA, ανέφεραν ότι η συνολική επίπτωση της ΣΔ ήταν 0,3%, της αιμοσπερμίας 0,3%, της παλίνδρομης εκσπερμάτισης 0,2% και της απουσίας εκσπερμάτισης 0,08% [90]. Σε 3 από τις 9 συγκριτικές μελέτες, τα αποτελέσματα της μεθόδου TUNA ήταν σημαντικά καλύτερα σε σχέση με της TURP, όσον αφορά στη στυτική λειτουργία, στη λειτουργία της εκσπερμάτισης και στη διατήρηση της σεξουαλικής επιθυμίας.

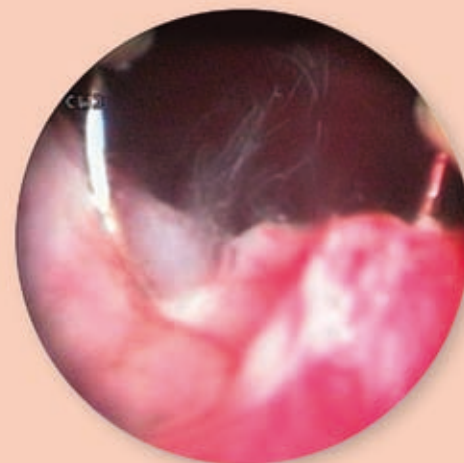
Οι Grise και συν [91], σε προοπτική μελέτη 115 ασθενών (> 50 ετών, παρακολούθηση: 1 έτος) που αντιμετωπίστηκαν με TEAP, ανέφεραν ΣΔ στο 3% και απουσία εκσπερμάτισης στο 1%. Οι Plante και συν [92], σε πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη ως προς 3 δόσεις αιθανόλης (15%, 25% και 40% του όγκου του προστάτη) μελέτη σε 79 ασθενείς (μέση ηλικία: 64 έτη, παρακολούθηση: 6 μήνες), οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με TEAP, ανέφεραν ΣΔ στο 4,1% και διαταραχές της εκσπερμάτισης επίσης στο 4,1%.

Οι αρχικές μελέτες του ILC έδειξαν ότι πρόκειται για ασφαλή μέθοδο που δεν συνοδεύεται από ΣΔ, ενώ τα ποσοστά πλήρους απώλειας και σοβαρής μείωσης της εκσπερμάτισης είναι 6% και 40%, αντίστοιχα [93]. Οι Kursh και συν [94], σε προοπτική, τυχαίοποιημένη μελέτη σε 72 ασθενείς (50-81 ετών), οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με TURP και ILC, ανέφεραν ότι η βαθμολογία ενός ερωτηματολογίου σεξουαλικής λειτουργίας (μη καθοριζόμενου ακριβώς) παρέμεινε σταθερή στην ομάδα του ILC, ενώ μειώθηκε προοδευτικά στην ομάδα της TURP ύστερα από 2 χρόνια παρακολούθησης. Σε άλλη προοπτική μελέτη σε 173 ασθενείς (52-84 ετών), που αντιμετωπίστηκαν με TURP, TUMT, TUNA και ILC, καταγράφηκε ήπια ή μετρίου βαθμού ΣΔ στο 26,5%, 18,2%, 18,4% και 20% των ασθενών, αντίστοιχα, ενώ η απουσία εκσπερμάτισης ή η σοβαρού βαθμού μείωση του όγκου εκσπερμάτισης ήταν 48,6%, 28,1%, 21,6% και 24,3%, αντίστοιχα [95]. Πάντως, τα συγκριτικά δεδομένα των ILC με άλλες ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές είναι ανεπαρκή για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων [96].

Χειρουργικές μέθοδοι

Η ανοιχτή προστατεκτομή είναι η παλαιότερη μέθοδος αντιμετώπισης της ΚΥΠ. Η εφαρμογή της έχει περιοριστεί σημαντικά σήμερα, με αποτέλεσμα τα δεδομένα της επίπτωσής της στη σεξουαλική λειτουργία να προέρχονται από παλαιότερες μελέτες, χωρίς αυστηρά μεθοδολογικά κριτήρια. Οι Windle και συν [97], σε μια κλασική μελέτη σε 89 ασθενείς (η ηλικία δεν αναφέρεται, παρακολούθηση: 6-30 μήνες), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε οπισθοβική, διακυστική και διουρηθρική προστατεκτομή και είχαν φυσιολογική σεξουαλική λειτουργία προεγχειρητικά, ανέφεραν ΣΔ στο 8,8%, 0% και 14,3% των ασθενών, αντίστοιχα, ενώ η επίπτωση της παλίνδρομης εκσπερμάτισης ήταν 58,8%, 71,4% και 51%, αντίστοιχα. Οι Gogiunov και συν [98] μελέτησαν τη σεξουαλική λειτουργία σε 818 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διακυστική (οι περισσότεροι) ή διουρηθρική προστατεκτομή. Από τους 542 ασθενείς, που είχαν σεξουαλική δραστηριότητα

Οι Windle και συν [97], σε μια κλασική μελέτη σε 89 ασθενείς (η ηλικία δεν αναφέρεται, παρακολούθηση: 6-30 μήνες), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε οπισθοβική, διακυστική και διουρηθρική προστατεκτομή και είχαν φυσιολογική σεξουαλική λειτουργία προεγχειρητικά, ανέφεραν ΣΔ στο 8,8%, 0% και 14,3% των ασθενών, αντίστοιχα, ενώ η επίπτωση της παλίνδρομης εκσπερμάτισης ήταν 58,8%, 71,4% και 51%, αντίστοιχα.



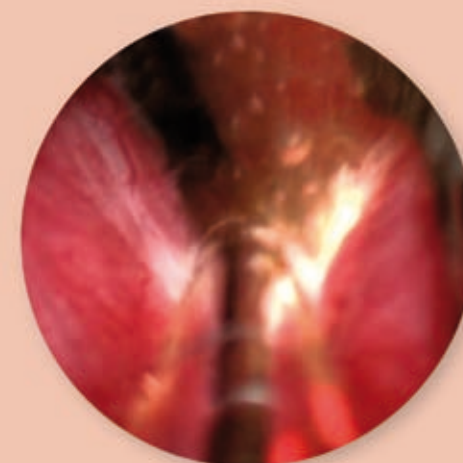
προεχειρητικά, οι 77 (14,2%) είχαν πλήρη απώλεια της στυτικής ικανότητας, οι 159 (29,3%) ανέφεραν μειωμένη στυτική ικανότητα, οι 176 (32,5%) ανέφεραν μειωμένη σεξουαλική επιθυμία, οι 244 (45%) είχαν παλίνδρομη εκσπερμάτιση και οι 188 (34,7%) είχαν επώδυνο οργασμό. Η διουρηθρική προστατεκτομή οδήγησε σε πλήρη απώλεια της ικανότητας για σεξουαλική επαφή στο 5,3% των ασθενών, ενώ η διακυστική προστατεκτομή στο 9,9% των ασθενών. Τέλος, οι Tubago και συν [99], σε προοπτική μελέτη σε 32 ασθενείς (μέση ηλικία: 69,5 έτη, παρακολούθηση: 6 μήνες), που υποβλήθηκαν σε διακυστική προστατεκτομή, ανέφεραν μικρή βελτίωση της ερωτικής επιθυμίας και μικρή επιδείνωση της ποιότητας της σύσης (στατιστικά σημαντικές διαφορές), ενώ δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή της ποιότητας της σεξουαλικής επαφής (εκτίμηση με απλές ερωτήσεις σε κάθε περίπτωση).

Η διουρηθρική προστατεκτομή (TURP) αποτελεί τη συχνότερα εφαρμοζόμενη μέθοδο αντιμετώπισης της ΚΥΠ. Παρά το γεγονός αυτό, τα δεδομένα σχετικά με τις επιπτώσεις της στη σεξουαλική λειτουργία είναι πολύ περιορισμένα, και οι περισσότερες μελέτες χαρακτηρίζονται από μεθοδολογικά προβλήματα. Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ουρολογικής Εταιρείας (AUA guidelines), ο επιπολασμός της ΣΔ και των διαταραχών της εκσπερμάτισης μετά την TURP είναι 10% και 65%, αντίστοιχα (μόλις 2% και 2% στην ομάδα ελέγχου) [6]. Ως πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί προτείνονται η νευροαπραξία, λόγω θερμικής βλάβης στα αγγειονευρώδη δεμάτια, ή απλώς η διάχυση θερμότητας γύρω από αυτά κυρίως σε μικρούς προστάτες με πιθανή ρήξη της προστατικής κάψας κατά την TURP [100].

Οι Tscholl και συν [101], σε μελέτη σε 98 άντρες (μέση ηλικία: 67,5 έτη) με φυσιολογική στυτική λειτουργία προεχειρητικά (έλεγχος με τη δοκιμασία Snap Gauze), ανέφεραν ΣΔ 4 ημέρες μετά την TURP στο 34,7% των ασθενών. Από αυτούς, το 76,5%

ανέκτησε τη στυτική λειτουργία 3 μήνες μετά την TURP, οπότε περιορίστηκε η επίπτωση της ΣΔ στο 8,2%. Στο ίδιο άρθρο, γίνεται και ανασκόπηση 18 μελετών σε 1.456 ασθενείς συνολικά και ποσοστά ΣΔ 0-40% (μόνο σε 3 μελέτες έγινε αντικειμενική καταγραφή της στυτικής δραστηριότητας, ενώ οι υπόλοιπες βασίστηκαν στις πληροφορίες από τους ασθενείς και –σε 3 μελέτες– και από τις συντρόφους τους). Οι Kupelius και συν [102] παρουσίασαν δεδομένα από 57 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TURP (μέση ηλικία: 69 έτη). Πριν από την επέμβαση, έγινε καταγραφή των σεξουαλικών λειτουργιών με τη χρήση ενός ερωτηματολογίου 22 θεμάτων, γεγονός που επαναλήφθηκε 6 και 12 μήνες μετά την TURP. Η μόνη στατιστικά σημαντική μεταβολή αφορούσε στη βελτίωση των πρωινών στύσεων μετά την TURP ($p < 0,01$). Επιπλέον, το 84% των ασθενών είχε παλίνδρομη εκσπερμάτιση τόσο στους 6, όσο και στους 12 μήνες μετά την TURP. Οι Roulakis και συν [103], σε ευρωπαϊκή μελέτη σε 629 ασθενείς (μέση ηλικία: 62 έτη, χρόνος παρακολούθησης: 6 μήνες), ανέφεραν ότι το ποσοστό της ΣΔ (εκτίμηση με το IIEF-5) μετά την TURP ήταν 12%. Αξίζει να σημειωθεί το υψηλό ποσοστό της ΣΔ προεχειρητικά (65%) στην ομάδα αυτών των ασθενών. Οι Brookes και συν [104], σε προοπτική μελέτη σε 340 άντρες –από τους οποίους οι 117 υποβλήθηκαν σε TURP–, ανέφεραν στατιστικά σημαντική βελτίωση 7,5 μήνες μετά την TURP στη στυτική λειτουργία (από 70% σε 55%, $p < 0,02$) και στη μείωση του πόνου ή της ενόχλησης κατά την εκσπερμάτιση (από 17% σε 2%, $p < 0,02$). Αντίθετα, οι διαταραχές της εκσπερμάτισης επιδεινώθηκαν (από 70% σε 83%, $p < 0,02$). Πρέπει να τονιστούν τα υψηλά προεχειρητικά ποσοστά σεξουαλικών διαταραχών αλλά και το γεγονός της αντικειμενικής καταγραφής αυτών με τη χρήση του ερωτηματολογίου ICSsex (International Continence Society Sex Questionnaire). Στην ίδια μελέτη, στους 117 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αντιμετώπιση με Laser και στους 106 που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά (δεν παρέχονται άλλες πληροφορίες), οι μεταβολές στη σεξουαλική λειτουργία δεν ήταν

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ουρολογικής Εταιρείας (AUA guidelines), ο επιπολασμός της ΣΔ και των διαταραχών της εκσπερμάτισης μετά την TURP είναι 10% και 65%, αντίστοιχα (μόλις 2% και 2% στην ομάδα ελέγχου)



στατιστικά σημαντικές. Στη σύγκριση μεταξύ των διαφορετικών μεθόδων, η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά αφορούσε στην TURP σε σχέση με τη συντηρητική αντιμετώπιση, όσον αφορά στη βελτίωση της στυτικής λειτουργίας ($p=0,014$), στην επιδείνωση των διαταραχών της εκσπερμάτισης ($p=0,0017$) και στη μείωση του πόνου ή της ενόχλησης κατά την εκσπερμάτιση ($p=0,0013$). Τέλος, οι Rasweiler και συν [105], σε μια ανασκόπηση μελετών σε πάνω από 9.000 ασθενείς, ανέφεραν ότι η παλίνδρομη εκσπερμάτιση αφορά στην πλειοψηφία των ασθενών (53-75%), ενώ τα ποσοστά

στυτικής δυσλειτουργίας κυμαίνονται από 2,1-24% (οι μεθοδολογικές πληροφορίες που παρέχονται είναι πρακτικά ανύπαρκτες). Ιδιαίτερα ενδιαφέροντα είναι τα δεδομένα που προκύπτουν από συγκριτικές μελέτες και συστηματικές ανασκοπήσεις των διάφορων μεθόδων αντιμετώπισης των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό λόγω ΚΥΠ, που συνοψίζονται στον πίνακα 3 [106-110].

Τα τελευταία χρόνια, παρουσιάζεται ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τις μεθόδους προστατεκτομής με laser. Η εκπυρήνιση του προστάτη με το Holmium

laser (HoLEP) και η φωτοεκλεκτική εξάχνωση του προστάτη (PVP) με το KTP laser είναι οι δύο κύριες μέθοδοι, σήμερα. Ως πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός της ΣΔ περιγράφεται η διάχυση της θερμότητας γύρω από τον προστάτη προς τα αγγειονευρώδη δεμάτια (όπως και στην TURP) [111,112], αν και υπάρχουν δεδομένα ότι μπορεί να υπάρχει και βελτίωση της στυτικής λειτουργίας πιθανώς λόγω βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών [44,113].

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες στη σεξουαλική λειτουργία σε συγκριτικές μελέτες κλασικών μεθόδων αντιμετώπισης των LUTS λόγω καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη.

| Μελέτη | Δείγμα (ανταποκριθέντες που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση) | Μέση Ηλικία (έτη) | Μέσος χρόνος παρακολούθησης | Μέθοδος αξιολόγησης | Αποτελέσματα |
|-------------------------|---|-------------------|-----------------------------|---|---|
| Wasson και συν [106] | Παρακολούθηση: 276 TURP: 280 | 66 | 2,8 έτη | Κλίμακα σεξουαλικής απόδοσης (1-100) | Παρακολούθηση: 35,6 TURP: 36 ($p=0,92$) |
| Riehmann και συν [107] | TURP: 56 TUIP: 61 | ΜΔ | 34 μήνες | ΜΔ | TURP: 68% (ΠΕ) TUIP: 35% (ΠΕ) ($p=0,02$) |
| Kursh και συν [94] | TURP: 35 ILC: 37 | 69,3 67,6 | 2 έτη | Standardized Sexual Function Summary Score (Κλίμακα 1-30) | Μείωση βαθμολογίας μετά την TURP (από 17 σε 10) – αύξηση μετά ILC (από 18 σε 19,5) |
| Soleimani και συν [108] | TURP: 125 Ανοιχτή: 121 | 63,7 | 6 μήνες | IIEF-5 | TURP: 13,4% (ΣΔ) Ανοιχτή: 11,25% (ΣΔ) |
| Chen και συν [109] | TURP: 50 TURIS: 50 | 71,2 69,7 | 2 έτη | IIEF-5 (ΣΔ) ΜΔ (ΠΕ) | TURP: 19,6 % (ΣΔ) / TURIS: 20,4 (ΣΔ) ($p=0,65$) TURP: 50 % (ΠΕ) / TURIS: 36% (ΠΕ) ($p=0,52$) |
| Lourenco και συν [110] | Συστηματική ανασκόπηση 10 μελετών TURP: 403, TUIP: 392 | 59-71 | ΜΔ | ΜΔ | TURP: 5,8% (ΣΔ) / TUIP: 3,4% (ΣΔ) ($p=0,45$) TURP: 51,8% (ΠΕ) / TUIP: 27,6% (ΠΕ) ($p<0,001$) |

IIEF: International Index of Erectile Function (Διεθνής Δείκτης Στυτικής Λειτουργίας), IIEF-5: συνοπτικό ερωτηματολόγιο IIEF με μόνο 5 ερωτήσεις (αντί για 15), TURP: TransUrethral Resection of the Prostate, TUIP: TransUrethral Incision of the Prostate, TURIS: TransUrethral Resection of the Prostate In Saline, ΣΔ: Στυτική Δυσλειτουργία, ΠΕ: Παλίνδρομη Εκσπερμάτιση, ΜΔ: Μη Διαθέσιμο

Οι Gilling και συν [114] παρουσίασαν δεδομένα από 3 προοπτικές μελέτες σε 38 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με HoLEP λόγω καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη (μέση ηλικία: 75,7 έτη, παρακολούθηση για 6,1 έτη). Η επίπτωση της παλίνδρομης εκσπερμάτισης ήταν 76% στους σεξουαλικά ενεργούς ασθενείς. Η μέση βαθμολογία του IIEF ήταν χαμηλή μετεγχειρητικά (9,6), αλλά δεν υπάρχουν αντίστοιχα προεγχειρητικά δεδομένα.

Οι Paick και συν, σε προοπτική μελέτη σε 45 ασθενείς (μέση ηλικία: 68,3 έτη, παρακολούθηση για 6 μήνες), οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με το KTP laser, παρατήρησαν βελτίωση τόσο στη στυτική λειτουργία (από 11,3 σε 14,7, $p = 0,015$), όσο και στη συνολική σεξουαλική λειτουργία (από 27,4 σε 34,9, $p=0,010$) με βάση το IIEF [115]. Οι Kanoussi και συν, σε άλλη προοπτική μελέτη σε 105 ασθενείς (> 70 ετών, παρακολούθηση για 12 μήνες), οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με το KTP laser, ανέφεραν διατήρηση της στυτικής λειτουργίας, με βάση τη βαθ-

μολογία του IIEF-5, στους 86 ασθενείς χωρίς μόνιμο καθετήρα προεγχειρητικά (από 10,7 σε 10,4, $p = 0,83$) και σημαντική βελτίωση στους 8 ασθενείς με μόνιμο καθετήρα (από 10,5 σε 23, $p = 0,0007$) [116]. Αξίζει να σημειωθεί ότι, σε μια υποομάδα 11 ασθενών που αντιμετωπιζόνταν προεγχειρητικά με διαλείποντες καθετηριασμούς, η στυτική δυσλειτουργία διατηρήθηκε στα ίδια επίπεδα, με βάση το IIEF-5 (από 6 σε 5,8, $p = 0,96$). Οι Hamann και συν [117], σε μελέτη σε 157 ασθενείς (μέση ηλικία: 67,2 έτη, παρακολούθηση: 1 έτος), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε KTP laser, ανέφεραν μια μικρή αλλά μη στατιστικά σημαντική βελτίωση του IIEF μετά την επέμβαση (από 12,8 σε 13,8). Οι Bruyere και συν [118], σε πρόσφατη προοπτική μελέτη σε 149 ασθενείς (μέση ηλικία: 74 έτη, παρακολούθηση: 2 έτη), οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με το KTP laser, δεν παρατήρησαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στη βαθμολογία του IIEF-5 πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση. Αντίθετα, στους ασθενείς με προεγχειρητική βαθμολογία του IIEF-5 > 19

(απουσία ΣΔ ή ήπια ΣΔ), παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επιδείνωση της στυτικής λειτουργίας (Μ.Ο. IIEF-5: από 22 σε 16,7, $p=0,0027$). Πρέπει να σημειωθεί ότι όλες οι μελέτες έγιναν με τη χρήση του KTP laser των 80Watt. Η μόνη –μέχρι σήμερα– μελέτη με χρήση του KTP laser των 120Watt (HPS) έγινε από τους Spaliviero και συν [119] σε 72 ασθενείς (μέση ηλικία: 69 έτη, παρακολούθηση: 1 έτος). Η μέση βαθμολογία του IIEF-5 αυξήθηκε από το 15 στο 17 (μη στατιστικά σημαντική μεταβολή, $p=0,259$). Επιδείνωση της στυτικής λειτουργίας (μείωση του IIEF-5 κατά 5 μονάδες) καταγράφηκε στο 7% των ασθενών, ενώ βελτίωση της στυτικής λειτουργίας (αύξηση του IIEF-5 κατά 5 μονάδες) καταγράφηκε στο 19,3% των ασθενών. Η επίπτωση της παλίνδρομης εκσπερμάτισης ήταν 30%.

Οι επιπτώσεις της laser προστατεκτομής στη σεξουαλική λειτουργία σε διάφορες συγκριτικές μελέτες παρουσιάζονται στον πίνακα 4 [113,120-123].

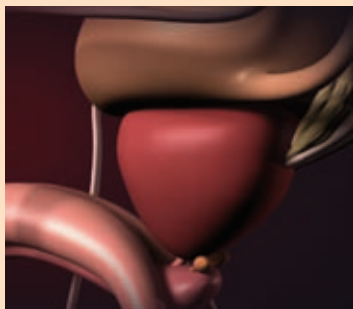
Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες στη σεξουαλική λειτουργία σε συγκριτικές μελέτες laser προστατεκτομής με κλασικές μεθόδους για την αντιμετώπιση των LUTS λόγω καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη.

| Μελέτη | Δείγμα (ανταποκριθέντες που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση) | Μέση Ηλικία (έτη) | Μέσος χρόνος παρακολούθησης | Μέθοδος αξιολόγησης | Αποτελέσματα |
|------------------------------|---|----------------------------|-----------------------------|------------------------|---|
| Briganti και συν [113] | HoLEP: 60 TURP: 60 | 65,2 | 2 έτη | IIEF (ΣΔ) GAQ (ΠΕ) | HoLEP: -3,4% (ΣΔ) / TURP: -6,3% (ΣΔ) ($p=0,55$) HoLEP: 78,3% (ΠΕ) / TURP: 78,3% (ΠΕ) |
| Wilson και συν [120] | HoLEP: 31 TURP: 30 | 71,7 70,3 | ΜΔ | ΜΔ | HoLEP: 15,4% (ΣΔ) / TURP: 16,6% (ΣΔ) HoLEP: 75% (ΠΕ) / TURP: 61,5% (ΠΕ) |
| Alivizatos και συν [121] | PVP: 65 Ανοικτή: 60 | 74 67,5 ($p=0,03$) | 12 μήνες | IIEF-5 | Καμία μεταβολή του IIEF-5 στις 2 ομάδες |
| Horasanli και συν [122] | PVP: 39 TURP: 37 | 69,2 68,3 | 6 μήνες | IIEF-5 (ΣΛ) ΜΔ (ΠΕ) | Μη σημαντική μεταβολή του IIEF-5 στις 2 ομάδες PVP: 49,9% (ΠΕ) TURP: 56,7 (ΠΕ) ($p=0,21$) |
| Bouchier-Hayes και συν [123] | PVP: 60 TURP: 59 | ΜΔ | 12 μήνες | BSFQ | Μη σημαντική μεταβολή της σεξουαλικής λειτουργίας στις 2 ομάδες |

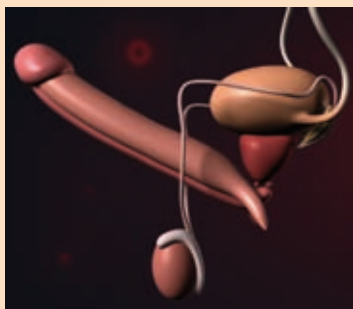
IIEF: International Index of Erectile Function (Διεθνής Δείκτης Στυτικής Λειτουργίας), IIEF-5: συνοπτικό ερωτηματολόγιο IIEF με μόνο 5 ερωτήσεις (αντί για 15), GAQ: General Assessment Question, BSFQ: Baseline Sexual Function Questionnaire, HoLEP: Holmium Laser Enucleation of the Prostate, PVP: Photoselective Vaporization of the Prostate, ΣΔ: Στυτική Δυσλειτουργία, ΠΕ: Παλίνδρομη Εκσπερμάτιση, ΜΔ: Μη Διαθέσιμο

Η βελτίωση ήταν στατιστικά σημαντική τόσο για τα ερεθιστικά, όσο και για τα αποφρακτικά συμπτώματα ($p < 0,0001$), αλλά δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στη μέγιστη ροή των ούρων στην ουροροομετρία ($p = 0,08$).

Θεραπεία διαταραχών ούρησης



Θεραπεία στυτικής δυσλειτουργίας



Ο ρόλος των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5i) στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό

Αποτελεσματικότητα

Οι Saigam και συν [124], σε μια μη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, έδειξαν ότι η χορήγηση σιλденаφίλης κατ' επίκληση σε 112 άντρες για την αντιμετώπιση της ΣΔ μπορεί να οδηγήσει (εκτός από τη βελτίωση της στυτικής λειτουργίας) και στη βελτίωση των LUTS (εκτίμηση με την κλίμακα IPSS). Όλοι οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού LUTS πριν από τη χορήγηση της σιλденаφίλης είχαν μετρίου βαθμού LUTS ύστερα από 3 μήνες χορήγησης της σιλденаφίλης, το 60% αυτών με μετρίου βαθμού LUTS είχαν πλέον ήπιου βαθμού LUTS, ενώ το 18% των ασθενών με ήπιου βαθμού LUTS είχαν πλέον μετρίου βαθμού συμπτώματα. Η βελτίωση των LUTS ήταν μεγαλύτερη σε άντρες με χαμηλή βαθμολογία στο IPSS πριν από τη χορήγηση της σιλденаφίλης. Σε μια άλλη, μη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, οι Mulhall και συν [125] έδειξαν ότι η χορήγηση 100 mg σιλденаφίλης κατ' επίκληση για τουλάχιστον 3 μήνες σε 48 άντρες (μέση ηλικία: 62 έτη) βελτίωσε τη βαθμολογία του IPSS στο 60% αυτών – το 35% των αντρών είχε βελτίωση στο IPSS τουλάχιστον κατά 4 μονάδες, και η ποιότητα ζωής βελτιώθηκε κατά 1,4 μονάδες (εκτίμηση με την τελευταία ερώτηση του IPSS). Η μέση τιμή του IPSS μειώθηκε από 14,8 σε 10,2 ($p = 0,013$).

Οι McVary και συν [126], στην πρώτη διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη καθημερινής χορήγησης 50-100 mg σιλденаφίλης για 12 εβδομάδες σε 369 άντρες με ΣΔ και LUTS (μέση ηλικία: 60 έτη), ανέφεραν στατιστικά

σημαντική βελτίωση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο IPSS (-6.32 έναντι -1.93, $p < 0,0001$), στον BPHII (Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index) (-2.0 έναντι -0.9, $p < 0,0001$), στη μέση βαθμολογία του International Prostate Symptom Score quality of life (-0.97 έναντι -0.29, $p < 0,0001$), στη συνολική βαθμολογία του SEAR (Self-Esteem And Relationship questionnaire) (24,6 έναντι 4,3, $p < 0,0001$) και στην ικανοποίηση από τη θεραπευτική αγωγή με βάση το EDITS (Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction) (71,2 έναντι 41,7, $p < 0,0001$). Η μεταβολή του IPSS ήταν μεγαλύτερη στους άντρες με σοβαρού βαθμού LUTS (-8,6 έναντι -2,4), σε σχέση με τους άντρες με ήπιου βαθμού LUTS (-3,6 έναντι -1,7). Η βελτίωση ήταν στατιστικά σημαντική τόσο για τα ερεθιστικά, όσο και για τα αποφρακτικά συμπτώματα ($p < 0,0001$), αλλά δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στη μέγιστη ροή των ούρων στην ουροροομετρία ($p = 0,08$). Η κύρια κριτική για τη μελέτη αυτήν ήταν η χαμηλή αποτελεσματικότητα του εικονικού φαρμάκου (μείωση του IPSS: 1,9), ενώ, στις περισσότερες μελέτες, η αποτελεσματικότητα του εικονικού φαρμάκου ήταν σαφώς μεγαλύτερη (μείωση του IPSS: 4-5 μονάδες [25]).

Οι McVary και συν [127] παρουσίασαν, επίσης, τα αποτελέσματα από άλλη διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη καθημερινής χορήγησης 5 mg ταδαλαφίλης (με τιτλοποίηση στα 20mg ύστερα από 6 εβδομάδες, 12 εβδομάδες συνολικά) σε 281 άντρες με ΣΔ και LUTS (μέση ηλικία: 61,5 έτη). Η ταδαλαφίλη βελτίωσε στατιστικά σημαντικά τη βαθμολογία του IPSS τόσο στις 6 εβδομάδες (5mg ταδαλαφίλης: -2,8 – εικονικό φάρμακο: -1.2, $p = 0,003$), όσο και στις 12 εβδομάδες (5/20mg ταδαλαφίλης: -3,8 – εικονικό φάρμακο: -1.7, $p < 0,001$). Στατιστικά σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε τόσο στα ερεθιστικά, όσο και στα αποφρακτικά συμπτώματα του IPSS ($p = 0,003$ και $p = 0,002$ στο τέλος της μελέτης, στη βαθμολογία του International Prostate Symptom quality of life index ($p = 0,008$), καθώς και του BPHII

($p=0,008$). Οι βαθμολογίες του IPSS και του IIEF βελτιώθηκαν στατιστικά σημαντικά στο 56% των αντρών με LUTS, που ήταν σεξουαλικά ενεργοί και είχαν ΣΔ. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη μέγιστη ροή των ούρων και στο υπολειπόμενο ποσό των ούρων μετά την ούρηση.

Οι Roehrborn και συν [128] παρουσίασαν τα αποτελέσματα από μια μελέτη ανεύρεσης της καταλληλότερης δόσης της ταδαλαφίλης σε άντρες με LUTS. Πρόκειται για τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη καθημερινής χορήγησης 2,5, 5, 10 και 20 mg ταδαλαφίλης σε 1.058 ασθενείς για 12 εβδομάδες (μέση ηλικία: 62 έτη). Ο μέσος όρος της μεταβολής των ελαχίστων τετραγώνων (least squares mean) αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά για τη δόση των 2,5 (-3,9, $p = 0,015$), των 5 (-4,9, $p < 0,001$), των 10 (-5,2, $p < 0,001$) και των 20 mg (-5,2, $p < 0,001$) της ταδαλαφίλης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (-2,3). Η βελτίωση της βαθμολογίας του IPSS στις 4, 8 και 12 εβδομάδες ήταν στατιστικά σημαντική για όλες τις δόσεις της ταδαλαφίλης και ήταν δοσοεξαρτώμενη. Η δόση των 2,5 mg βελτίωσε στατιστικά σημαντικά τα αποφρακτικά συμπτώματα του IPSS και τη βαθμολογία του IIEF (erectile function domain). Στατιστικά σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε για τις δόσεις των 5, 10 και 20 mg ταδαλαφίλης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο για τα ερεθιστικά και αποφρακτικά συμπτώματα του IPSS, για τη βαθμολογία του International Prostate Symptom Score Quality of Life και του BPHII (μη σημαντική για τη δόση των 10 mg), τη γενική ερώτηση εκτίμησης της αποτελεσματικότητας (Global Assessment Question) και τη βαθμολογία του IIEF (erectile function domain). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη μέγιστη ροή των ούρων, στο υπολειπόμενο ποσό των ούρων μετά την ούρηση και στις τιμές του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (Prostate Specific Antigen, PSA) για καμία από τις δόσεις της ταδαλαφίλης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η δόση των 5 mg συνοδεύτηκε

από το καλύτερο προφίλ ωφέλειας-κινδύνου.

Μετά την επιλογή της δόσης των 5 mg ως της καταλληλότερης, η μελέτη επεκτάθηκε για 1 έτος σε 427 από τους 886 ασθενείς [129]. Η μελέτη ήταν πλέον ανοιχτή, και 299 ασθενείς την ολοκλήρωσαν. Κατά τη διάρκεια της μελέτης αυτής, η αποτελεσματικότητα της ταδαλαφίλης διατηρήθηκε, όσον αφορά στη συνολική βαθμολογία του IPSS αλλά και στην επιμέρους βαθμολογία του IPSS, που σχετίζεται με τα ερεθιστικά και τα αποφρακτικά συμπτώματα και την ποιότητα ζωής αλλά και το BPHII. Είναι αξιοσημείωτο ότι οι ασθενείς που έλαβαν στην προηγούμενη μελέτη τη δόση των 2,5 mg είχαν περαιτέρω βελτίωση στη συνολική βαθμολογία του IPSS, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν τις δόσεις των 10 και 20 mg διατήρησαν τη βελτίωση παρά τη μείωση της δόσης στα 5 mg. Οι βαθμολογίες του IPSS, του International Prostate Symptom Score Quality of Life και του BPHII στους ασθενείς με ΣΔ ήταν παρόμοιες με των ασθενών χωρίς ΣΔ. Οι τιμές του PSA και του υπολειπόμενου ποσού ούρων μετά την ούρηση δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι αναμενόμενες, και μόνο το 5,2% των ασθενών διέκοψε την αγωγή λόγω αυτών.

Οι Porst και συν [130] ανέλυσαν περαιτέρω τη βάση δεδομένων της προηγούμενης μελέτης, περιοριζόμενοι στους ασθενείς με ΣΔ και LUTS (581 άντρες). Και στην ομάδα αυτήν, η βελτίωση του IPSS ήταν στατιστικά σημαντική για όλες τις δόσεις της ταδαλαφίλης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,05$). Οι μεταβολές της μέγιστης ροής των ούρων και του υπολειπόμενου μετά την ούρηση ήταν ελάχιστες και χωρίς κλινική σημασία. Ακολούθησε άλλη μια ανάλυση της ίδιας βάσης δεδομένων από τους Roehrborn και συν [131], που επιβεβαίωσε την απουσία στατιστικά σημαντικής μεταβολής της μέγιστης ροής των ούρων και του υπολειπόμενου ποσού των ούρων, αλλά κατέδειξε, επίσης, την απουσία στατιστικά σημαντικής μεταβολής της κωρητικότητας της κύστης (ποσό

Είναι αξιοσημείωτο ότι οι ασθενείς που έλαβαν στην προηγούμενη μελέτη τη δόση των 2,5 mg είχαν περαιτέρω βελτίωση στη συνολική βαθμολογία του IPSS, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν τις δόσεις των 10 και 20 mg διατήρησαν τη βελτίωση παρά τη μείωση της δόσης στα 5 mg.

ούρησης + υπολειπόμενο) και της αποδοτικότητας της ούρησης (ποσό ούρησης / χωρητικότητα κύστης). Τέλος, σε μια τρίτη ανάλυση από τους Broderick και συν [132] της ίδιας βάσης δεδομένων διαπιστώθηκε ότι η βελτίωση των LUTS ήταν παρόμοια στους ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ.

Οι Porst και συν [133] παρουσίασαν τα αποτελέσματα από μια νέα, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της ταδαλαφίλης 5 mg διάρκειας 12 εβδομάδων σε 325 άντρες ηλικίας > 45 ετών με IPSS >13 και μέγιστη ροή ούρων ≥ 4 και ≤ 15 ml/sec. Όλες οι βαθμολογίες του IPSS βελτιώθηκαν στατιστικά σημαντικά, καθώς και ο BPHII και ο IIEF. Η ιδιαιτερότητα, όμως, της μελέτης ήταν ότι έδειξε για πρώτη φορά ότι η βελτίωση είναι γρήγορη, γίνεται εμφανής από την πρώτη εβδομάδα και στατιστικά σημαντική από τον πρώτο μήνα. Η βαθμολογία του IPSS, μετά τον πρώτο μήνα, μεταβλήθηκε κατά -5,3 στην ομάδα της ταδαλαφίλης έναντι -3,5 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p=0,003$). Αντίστοιχα, η βαθμολογία του BPHII μεταβλήθηκε κατά -1,8 στην ομάδα της ταδαλαφίλης έναντι -1,2 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p=0,029$). Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν αυτό που αναμενόταν με βάση όλες τις προηγούμενες μελέτες.

Οι Dmochowski και συν [134] παρουσίασαν τα αποτελέσματα από τη μόνη –μέχρι σήμερα– πλήρη ουροδυναμική μελέτη της δράσης των PDE5i σε 200 ασθενείς με LUTS (μέση ηλικία: 58,6 έτη). Πρόκειται για τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη καθημερινής χορήγησης 20 mg ταδαλαφίλης για 12 εβδομάδες. Δεν διαπιστώθηκε καμία αρνητική επίπτωση στη λειτουργία της κύστης, όπως μετρήθηκε με την πίεση του εξωστήρα στη μέγιστη ροή των ούρων (μέση διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων: -2.2 cm H₂O, $p = 0,33$), ή σε μια πληθώρα άλλων ουροδυναμικών παραμέτρων, όπως η μέγιστη πίεση του εξωστήρα, η χωρητικότητα της κύστης και οι δείκτες σύσπασης και απόφραξης

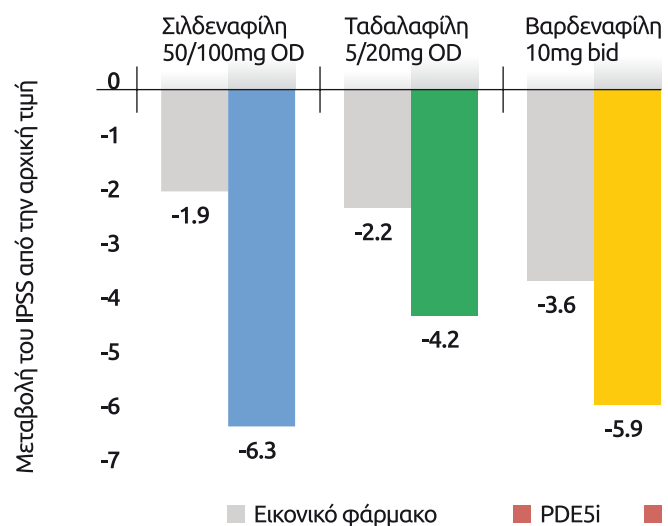
της εξόδου της κύστης (όλες οι μετρήσεις: $p \geq 0,13$). Παρ' όλα αυτά, η βελτίωση του IPSS ήταν στατιστικά σημαντική σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (μέση διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων: -4.2, $p < 0,001$). Η μεθοδολογία της ουροδυναμικής μελέτης αναλύθηκε περαιτέρω από τους Kraus και συν [135]. Στη μελέτη αυτήν, οι αποκλίσεις στη μέγιστη πίεση του εξωστήρα στη μέγιστη ροή των ούρων (PdetQmax) ήταν μικρότερες από τις αναμενόμενες (τυπική απόκλιση 15 έναντι αναμενόμενης 30), γεγονός που τονίζει την ανάγκη πλήρους τυποποίησης της ουροδυναμικής μελέτης και κεντρικής παρακολούθησής της ιδιαίτερα στις πολυκεντρικές μελέτες.

Τέλος, οι Stief και συν [136] παρουσίασαν τα αποτελέσματα από μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 8 εβδομάδων σε 222 άντρες (μέση ηλικία: 56 έτη) που έλαβαν 10mg βαρδεναφίλης, δύο φορές την ημέρα. Παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στη βαθμολογία του IPSS στην ομάδα της βαρδεναφίλης, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (-5.9 και -3.6, αντίστοιχα, $p=0,0013$). Η χορήγηση της βαρδεναφίλης συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντική βελτίωση τόσο στα ερεθιστικά, όσο και στα αποφρακτικά συμπτώματα του IPSS ($p=0,0017$ και $p=0,0081$, αντίστοιχα). Στατιστικά σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε, επίσης, στη βαθμολογία του IIEF ($p=0,0001$) και στην ποιότητα ζωής (εκτίμηση με το UroLife QoL-9, $p<0,0001$). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη μέγιστη ροή των ούρων και στο υπολειπόμενο ποσό των ούρων μετά την ούρηση.

Η ιδιαιτερότητα, όμως, της μελέτης ήταν ότι έδειξε για πρώτη φορά ότι η βελτίωση είναι γρήγορη, γίνεται εμφανής από την πρώτη εβδομάδα και στατιστικά σημαντική από τον πρώτο μήνα. Η βαθμολογία του IPSS, μετά τον πρώτο μήνα, μεταβλήθηκε κατά -5,3 στην ομάδα της ταδαλαφίλης έναντι -3,5 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p=0,003$).

Αναμφισβήτητα, όλες οι ανωτέρω μελέτες δείχνουν ξεκάθαρα ότι και οι τρεις διαθέσιμοι PDE5i είναι αποτελεσματικοί στη μείωση των LUTS, όπως μετριοούνται με τη βαθμολογία του IPSS (εικόνα 2). Η αποτελεσματικότητα αυτή αφορά τόσο στα ερευνητικά όσο και στα αποφρακτικά συμπτώματα. Παρ' όλα αυτά, η κλινική βελτίωση δεν συνοδεύεται από βελτίωση καμιάς ουροδυναμικής παραμέτρου (εικόνα 3). Οι παράμετροι αυτές θεωρούνται σημαντικές στις κλινικές μελέτες των φαρμάκων που χορηγούνται για την αντιμετώπιση των LUTS. Η ερμηνεία των δεδομένων αυτών δεν είναι γνωστή μέχρι σήμερα. Ο McVary [137] σχολίασε ότι πιθανώς πρόκειται για νέο παράδειγμα παθοφυσιολογίας, προβαίνοντας σε μια εναλλακτική ερ-

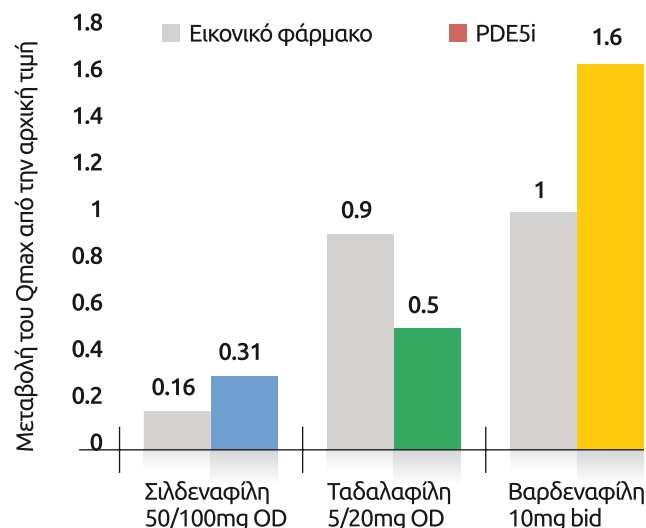
Εικόνα 2. Αποτελεσματικότητα των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5i), με βάση τις μεταβολές στη συνολική βαθμολογία του IPSS σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (δεδομένα για τη σιλδενafίλη από τους McVary K και συν [126], δεδομένα για την ταδαλαφίλη από τους McVary K και συν [127] και δεδομένα για τη βαρδεναφίλη από τους Stief CG και συν [136]). Όλες οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές ($p < 0,001$, $p < 0,001$ και $p = 0,0013$, αντίστοιχα).



OD: μια φορά την ημέρα, bid: δύο φορές την ημέρα

μηνεία της αιτιολογίας των LUTS, που δεν αφορά στη χάλαση των λείων μυϊκών ινών του προστάτη αλλά σε αλλαγές στην ευενδοτότητα της κύστης, βελτίωση της παροχής αίματος στο τοίχωμα της κύστης ή επίπτωση στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Οι Andersson και συν [138], σε μια πρόσφατη ανασκόπηση, σχολιάζουν ότι η παθοφυσιολογία των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό είναι πολύπλοκη με σημαντική επικάλυψη, όσον αφορά σε ασθενείς με ή χωρίς καλοήγη υπερπλασία του προστάτη.

Εικόνα 3. Αποτελεσματικότητα των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5i), με βάση τις μεταβολές στη μέγιστη ροή των ούρων (Qmax) σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (δεδομένα για τη σιλδενafίλη από τους McVary K και συν [126], δεδομένα για την ταδαλαφίλη από τους McVary K και συν [127] και δεδομένα για τη βαρδεναφίλη από τους Stief CG και συν [136]). Καμία διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.



OD: μια φορά την ημέρα, bid: δύο φορές την ημέρα

Ο McVary [137] σχολίασε ότι πιθανώς πρόκειται για νέο παράδειγμα παθοφυσιολογίας, προβαίνοντας σε μια εναλλακτική ερμηνεία της αιτιολογίας των LUTS, που δεν αφορά στη χάλαση των λείων μυϊκών ινών του προστάτη αλλά σε αλλαγές στην ευενδοτότητα της κύστης, βελτίωση της παροχής αίματος στο τοίχωμα της κύστης ή επίπτωση στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Όλοι οι ασθενείς προτίμησαν τον συνδυασμό ταδαλαφίλης και ταμσουλοσίνης. Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ δύο μόλις ασθενείς (ένας σε κάθε ομάδα) διέκοψαν την αγωγή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (κεφαλαλγία και δερματικό ερύθημα).

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του συνδυασμού PDE5i και α-αδρενεργικών ανταγωνιστών

Το προφίλ ασφάλειας των PDE5i κυμαίνεται σε πολύ υψηλά επίπεδα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν στις ανωτέρω μελέτες ήταν οι αναμενόμενες για τους PDE5i (κεφαλαλγία, δυσπεπτικά ενοχλήματα, ρινική συμφόρηση και εξάψεις). Η αποτελεσματικότητά τους, όσον αφορά στη μείωση της βαθμολογίας των συμπτωμάτων, είναι δεδομένη, αλλά δεν συνοδεύεται από βελτίωση των ουροδυναμικών παραμέτρων. Αντίθετα, οι α-αδρενεργικοί ανταγωνιστές βελτιώνουν όχι μόνο τα συμπτώματα αλλά και τις ουροδυναμικές παραμέτρους. Είναι, λοιπόν, δυνατόν να συνδυαστούν τα φάρμακα αυτά; Είναι ο συνδυασμός περισσότερο αποτελεσματικός; Υπάρχουν δεδομένα ασφάλειας – ιδίως μετά τις συστάσεις του Food and Drug Administration (FDA) και της European Medicines Agency (EMA) για προσοχή στον συνδυασμό αυτόν λόγω κινδύνου υπότασης (κυρίως όταν χρησιμοποιείται η δοξαζοσίνη);

Προκαταρκτικά δεδομένα δείχνουν ότι ο συνδυασμός αυτός μπορεί να συνοδεύεται από πλεονεκτήματα [139,140]. Οι Kaplan και συν [141] τυχαιοποίησαν 62 άντρες (μέση ηλικία: 63 έτη) με LUTS και ΣΔ σε αλφουζοσίνη 10 mg, σιλδεναφίλη 25 mg ή στον συνδυασμό τους για 12 εβδομάδες. Η μεγαλύτερη βελτίωση του IPSS καταγράφηκε με τον συνδυασμό τους (-24,1%) σε σχέση με τη μονοθεραπεία με αλφουζοσίνη (-15,6%) και σιλδεναφίλη (-16,9%). Επιπροσθέτως, η συχνουρία, η νυκτουρία, η μέγιστη ροή των ούρων και το υπολειπόμενο μετά την ούρηση βελτιώθηκαν σημαντικά με την αλφουζοσίνη ή με τον συνδυασμό αλλά όχι με τη σιλδεναφίλη. Το πεδίο στυτικής λειτουργίας του IIEF βελτιώθηκε κυρίως με τον συνδυασμό (+58,6%) σε σχέση με την αλφουζοσίνη (+16,7%) και τη σιλδεναφίλη (+49,7%). Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν παρέχονται πληροφορίες για το αν οι διαφορές μεταξύ

των 3 ομάδων ήταν στατιστικά σημαντικές. Ο συνδυασμός έγινε καλά ανεκτός, χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι Giuliano και συν [142], σε τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 18 υγιείς άντρες (μέση ηλικία: 53 έτη) που έλαβαν καθημερινά 10 mg αλφουζοσίνης για 7 ημέρες και είτε μια δόση 20 mg ταδαλαφίλης είτε μια δόση εικονικού φαρμάκου την 7^η ημέρα, ανέφεραν ότι δεν υπήρχε καμία σημαντική αιμοδυναμική αλληλεπίδραση της ταδαλαφίλης με την αλφουζοσίνη.

Οι Bechara και συν [143], σε πιλοτική, τυχαίοποιημένη, διασταυρούμενη, διπλή-τυφλή μελέτη 12 εβδομάδων, η οποία συνέκρινε τον συνδυασμό ταδαλαφίλης (20 mg/ημέρα) και ταμσουλοσίνης (0,4 mg/ημέρα) με την ταμσουλοσίνη ως μονοθεραπεία σε 27 άντρες με LUTS (μέση ηλικία: 63,7 έτη), έδειξαν ότι η βαθμολογία του IPSS βελτιώθηκε σημαντικά και με τα δύο σχήματα αλλά περισσότερο με τον συνδυασμό ($p < 0,05$). Και τα δύο σχήματα βελτίωσαν σημαντικά τόσο τη μέγιστη ροή των ούρων, όσο και το υπολειπόμενο μετά την ούρηση ($p < 0,001$), αλλά δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της μονοθεραπείας με ταμσουλοσίνη και του συνδυασμού ταμσουλοσίνης και ταδαλαφίλης ($p > 0,05$). Η βαθμολογία του IIEF βελτιώθηκε με τον συνδυασμό ($p < 0,001$) αλλά όχι με την ταμσουλοσίνη ως μονοθεραπεία ($p > 0,05$). Όλοι οι ασθενείς προτίμησαν τον συνδυασμό ταδαλαφίλης και ταμσουλοσίνης. Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ δύο μόλις ασθενείς (ένας σε κάθε ομάδα) διέκοψαν την αγωγή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (κεφαλαλγία και δερματικό ερύθημα).

Οι Ng και συν [144] παρουσίασαν δεδομένα ασφάλειας σε 37 ασθενείς με LUTS και ΣΔ (μέση ηλικία: 65,5 έτη) με τον συνδυασμό μιας νέας μορφής της δοξαζοσίνης (doxazosin gastrointestinal therapeutic system – μορφή παρατεταμένης

Συμπερασματικά, ο συνδυασμός PDE5i και α-αδρενεργικών αναστολέων μπορεί να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ΣΔ και LUTS.

Ο συνδυασμός μπορεί να βελτιώσει περαιτέρω τα LUTS σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται μόνο με α-αδρενεργικούς αναστολείς και τη ΣΔ σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται μόνο με PDE5i.

αποδέσμευσης με μεγαλύτερη ανεκτικότητα και καλύτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών) και βαρδεναφίλης. Πρόκειται για τυχαιοποιημένη, δι-ασταυρούμενη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 37 ασθενείς υπό αγωγή με τη νέα μορφή δοξαζοσίνης 4 και 8 mg, οι οποίοι έλαβαν στη συνέχεια 10 mg βαρδεναφίλης ή εικονικό φάρμακο με περίοδο έκπλυσης τουλάχιστον 7 ημερών μεταξύ τους. Ο συνδυασμός δοξαζοσίνης και βαρδεναφίλης οδήγησε σε μέγιστη μείωση της συστολικής πίεσης σε όρθια θέση κατά 6,18 mmHg (95% CI -12,02, -0,33; $p=0,039$). Μόνο ένας ασθενής είχε συστολική πίεση σε όρθια θέση μικρότερη από 85 mmHg χωρίς κλινικά συμπτώματα.

Οι Liguori και συν [145] τυχαιοποίησαν 66 ασθενείς (μέση ηλικία: 61,3 έτη) με LUTS και ΣΔ σε αλφουζοσίνη (10mg/ημέρα), ταδαλαφίλη (20 mg/κάθε δεύτερη ημέρα) ή στον συνδυασμό τους για 12 εβδομάδες. Το πεδίο στυτικής λειτουργίας του IIEF βελτιώθηκε κατά 15% με την αλφουζοσίνη ($p=0,026$), κατά 36,3% με την ταδαλαφίλη ($p=0,011$) και κατά 37,6% με τον συνδυασμό τους ($p=0,000$). Βελτίωση της μέγιστης ροής παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες, αλλά κυρίως στην ομάδα του συνδυασμού (29,6%, $p=0,000$) σε σχέση με τις ομάδες της αλφουζοσίνης (21,7%, $p=0,006$) και της ταδαλαφίλης (9,5%, $p=0,044$). Το IPSS βελτιώθηκε στην ομάδα της αλφουζοσίνης (-27,2%, $p=0,003$), αλλά η βελτίωση ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του συνδυασμού (-41,6%, $p=0,000$), ενώ η βελτίωση στην ομάδα της ταδαλαφίλης ήταν μικρή και μη στατιστικά σημαντική (-8,4%). Και στη μελέτη αυτή, δεν παρέχονται πληροφορίες για το αν οι διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων ήταν στατιστικά σημαντικές.

Οι Tuncel και συν [146] τυχαιοποίησαν 60 ασθενείς (μέση ηλικία: 58 έτη) με LUTS σε σιλδεναφίλη (25 mg, 4 φορές/εβδομάδα), ταμσουλοσίνη (0,4 mg/ημέρα) ή στον συνδυασμό τους για 8 εβδομάδες. Η βελτίωση του IPSS ήταν μεγαλύτερη στις ομάδες του συνδυασμού (40,1%) και της ταμσουλοσί-

νης (36,2%, μη στατιστικά σημαντική μεταξύ τους, $p=0,206$) σε σχέση με τη σιλδεναφίλη (28,2%, $p < 0,001$ και για τις δύο άλλες ομάδες). Αντίθετα, η στυτική λειτουργία (εκτίμηση με το IIEF-5) βελτιώθηκε σημαντικά μόνο στις ομάδες της σιλδεναφίλης (65%) και του συνδυασμού (67,4%, μη στατιστικά σημαντική μεταξύ τους, $p=0,755$) σε σχέση με την ταμσουλοσίνη (12,4%, $p=0,03$ και για τις δύο άλλες ομάδες).

Τέλος, οι Chung και συν [147], σε ανοικτή, προοπτική μελέτη, χορήγησαν 100 mg ουδεναφίλης (ένας νέος PDE5i διαθέσιμος κυρίως στην Κορέα) για 8 εβδομάδες σε 120 ασθενείς (μέση ηλικία: 58,4 έτη) με LUTS, οι οποίοι βρίσκονταν υπό σταθερή αγωγή με δοξαζοσίνη ή ταμσουλοσίνη ή αλφουζοσίνη (χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες). Η βαθμολογία του IPSS μειώθηκε από 14,3 σε 11,5, ενώ η βαθμολογία του IIEF-5 αυξήθηκε από 11,95 σε 18,32. Και οι δύο μεταβολές ήταν στατιστικά σημαντικές ($p<0,05$). Δεν παρατηρήθηκαν ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τον θεραπευτικό συνδυασμό. Επιπλέον, η αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός ρυθμός δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά.

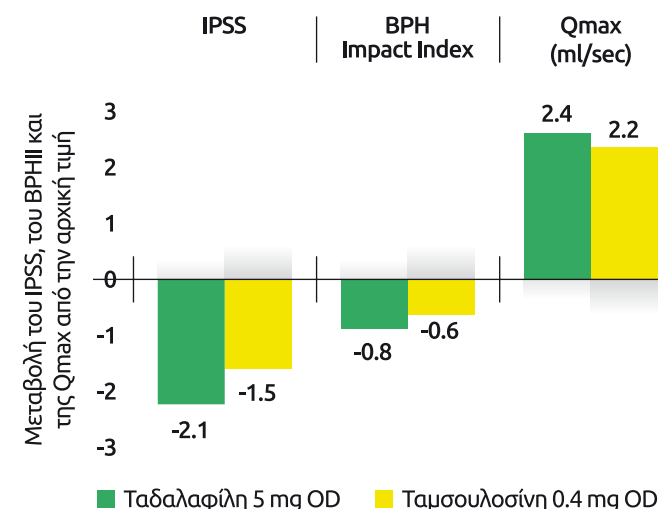
Συμπερασματικά, ο συνδυασμός PDE5i και α-αδρενεργικών αναστολέων μπορεί να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ΣΔ και LUTS. Ο συνδυασμός μπορεί να βελτιώσει περαιτέρω τα LUTS σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται μόνο με α-αδρενεργικούς αναστολείς και τη ΣΔ σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται μόνο με PDE5i. Πάντως, τα μέχρι σήμερα δεδομένα προέρχονται από μικρές μελέτες με βραχύ διάστημα παρακολούθησης. Φαίνεται, όμως, ότι ο συνδυασμός αυτός είναι ασφαλής, καθώς οι αιμοδυναμικές μεταβολές που καταγράφηκαν ήταν αμελητέες.

Αντίθετα, η βαθμολογία ποιότητας ζωής του IPSS και η βαθμολογία της κλίμακας ικανοποίησης από τη θεραπευτική αγωγή (Treatment Satisfaction Scale – BPH) βελτιώθηκε στατιστικά σημαντικά μόνο με την ταδαλαφίλη ($p=0,022$ έναντι $p=0,546$ με την ταμσουλοσίνη και $p=0,005$ έναντι $p=0,457$ με την ταμσουλοσίνη, αντίστοιχα).

Συγκριτικά δεδομένα PDE5i και α-αδρενεργικών ανταγωνιστών

Οι Oelke και συν [148] παρουσίασαν πρόσφατα τα αποτελέσματα από τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων ασθενών που έλαβαν ταδαλαφίλη 5 mg ή ταμσουλοσίνη 0,4 mg για 12 εβδομάδες (εικόνα 4). Τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη αφορούσαν σε άντρες ηλικίας > 45 ετών, βαθμολογία IPSS > 13, μέγιστη ροή ούρων ≥ 4 και ≤ 15 ml/sec. Συνολικά, η μελέτη συμπεριέλαβε 511 άντρες. Η βαθμολογία του IPSS βελτιώθηκε στατιστικά σημαντικά τόσο με την ταδαλαφίλη (-2,1; $p=0,001$), όσο και με την ταμσουλοσίνη (-1,5; $p=0,023$). Η βελτίωση αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ήδη από την πρώτη εβδομάδα της αγωγής (-1,5; $p<0,01$ τόσο για την ταδαλαφίλη, όσο και για την ταμσουλοσίνη). Ο BPHII βελτιώθηκε, επίσης, στατιστικά σημαντικά τόσο με την ταδαλαφίλη (-0,8; $p=0,003$), όσο και με την ταμσουλοσίνη (-0,6; $p=0,026$). Και στην περίπτωση αυτήν, η βελτίωση ήταν στατιστικά σημαντική ήδη από την τέταρτη εβδομάδα της αγωγής (-0,8; $p<0,001$ για την ταδαλαφίλη και -0,9; $p<0,001$ για την ταμσουλοσίνη). Αντίθετα, η βαθμολογία ποιότητας ζωής του IPSS και η βαθμολογία της κλίμακας ικανοποίησης από τη θεραπευτική αγωγή (Treatment Satisfaction Scale – BPH) βελτιώθηκε στατιστικά σημαντικά μόνο με την ταδαλαφίλη ($p=0,022$ έναντι $p=0,546$ με την ταμσουλοσίνη και $p=0,005$ έναντι $p=0,457$ με την ταμσουλοσίνη, αντίστοιχα). Όπως αναμενόταν, η βαθμολογία του IIEF βελτιώθηκε στατιστικά σημαντικά μόνο με την ταδαλαφίλη (4,0; $p<0,001$ έναντι -0,4; $p=0,699$ με την ταμσουλοσίνη). Η μέγιστη ροή των ούρων βελτιώθηκε στατιστικά σημαντικά τόσο με την ταδαλαφίλη (2,4 ml/sec, $p=0,009$), όσο και με την ταμσουλοσίνη (2,2 ml/sec, $p=0,014$). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι αναμενόμενες με βάση όλες τις προηγούμενες μελέτες. Πρέπει να τονιστεί ότι δεν ήταν δυνατή στη μελέτη αυτήν η απευθείας σύγκριση ταδαλαφίλης και ταμσουλοσίνης λόγω ανεπαρκούς στατιστικής ισχύος.

Εικόνα 4. Αποτελεσματικότητα της ταδαλαφίλης και της ταμσουλοσίνης, με βάση τις μεταβολές στη συνολική βαθμολογία του IPSS, του BPH Impact index και της μέγιστης ροής των ούρων (Q_{max}) [148]. Όλες οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές έναντι του εικονικού φαρμάκου. Δεν ήταν δυνατή η απευθείας σύγκριση ταδαλαφίλης και ταμσουλοσίνης.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΘΕΣΕΙΣ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ

Κατόπιν της ανάλυσης των δεδομένων που παρουσιάστηκαν, της συζήτησης και κριτικής που ακολούθησε, διατυπώθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη βέλτιστη αντιμετώπιση ασθενών που παρουσιάζουν συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό με σύγχρονη προστασία ή αποκατάσταση της σεξουαλικής λειτουργίας.

Οι οδηγίες αυτές συνοψίζονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη βέλτιστη αντιμετώπιση ασθενών που παρουσιάζουν συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό με σύγχρονη προστασία ή αποκατάσταση της σεξουαλικής λειτουργίας.

| Θέσεις Ομοφωνίας | Level of evidence | Grade of recommendation |
|---|-------------------|-------------------------|
| 1. Η συνύπαρξη LUTS και ΣΔ σε άντρες με ΚΥΠ είναι ευρεία | 1b | A |
| 2. Η βαρύτητα της ΣΔ σχετίζεται με τη βαρύτητα των LUTS | 1b | A |
| 3. Η ΚΥΠ μπορεί να αποτελεί άμεσο παθογενετικό παράγοντα στην πρόκληση της ΣΔ | 2 | B |
| 4. Ένας ή περισσότεροι κοινοί παθογενετικοί μηχανισμοί διέπουν LUTS και ΣΔ | 2 | B |
| 5. Η θεραπεία με φυτικά εκχυλίσματα δεν επηρεάζει τη σεξουαλική λειτουργία | 1b | A |
| 6. Η θεραπευτική χορήγηση των α-αδρενεργικών ανταγωνιστών μπορεί να προκαλέσει παλίνδρομη εκσπερμάτιση, απουσία εκσπερμάτισης ή μείωση του όγκου της εκσπερμάτισης (κυρίως η σιλδοσίνη και η ταμσουλοσίνη). | 1b | A |
| 7. Η επίπτωση των α-αδρενεργικών ανταγωνιστών στη στυτική λειτουργία μπορεί να είναι είτε οριακά θετική είτε οριακά αρνητική | 2 | B |
| 8. Η θεραπευτική χορήγηση των αναστολέων της 5α-αναγωγής μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τόσο τη στυτική λειτουργία, όσο και τη libido | 1b | A |
| 9. Οι κλασικές χειρουργικές επεμβάσεις (ανοικτή ή διουρηθρική προστατεκτομή) συνοδεύονται από παλίνδρομη εκσπερμάτιση στην πλειοψηφία των ασθενών, ενώ η επίπτωσή τους στη στυτική λειτουργία μπορεί να είναι αρνητική σε μικρό ποσοστό ασθενών | 2 | B |
| 10. Η HOLEP προστατεκτομή μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στη στυτική λειτουργία σε μικρό ποσοστό ασθενών (συγκρίσιμη με τις κλασικές χειρουργικές μεθόδους). Η φωτοεκλεκτική εξάχνωση του προστάτη (KTP laser) δεν συνοδεύεται από αρνητικές επιπτώσεις στη στυτική λειτουργία. Οι διαταραχές της εκσπερμάτισης (HOLEP ή KTP laser) είναι συγκρίσιμες με αυτές των κλασικών χειρουργικών μεθόδων | 1b | A |
| 11. Οι ελάχιστες επεμβατικές μέθοδοι αντιμετώπισης της ΚΥΠ χαρακτηρίζονται από σημαντικό καλύτερο προφίλ ασφάλειας, όσον αφορά τόσο στη στυτική λειτουργία, όσο και στις διαταραχές της εκσπερμάτισης σε σχέση με τις κλασικές χειρουργικές μεθόδους | 2 | B |
| 12. Οι PDE5i βελτιώνουν τόσο τη στυτική δυσλειτουργία, όσο και τα LUTS (αποφρακτικά και ερεθιστικά), αλλά δεν μεταβάλλουν τις παραμέτρους της ουροροομετρίας, το υπολειπόμενο μετά την ούρηση ή άλλες ουροδυναμικές παραμέτρους | 1b | A |

Περίληψη

Σκοπός:

Η παρουσίαση των σύγχρονων δεδομένων για τη σχέση μεταξύ των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό και των σεξουαλικών δυσλειτουργιών, καθώς και η ανάπτυξη οδηγιών για τη βέλτιστη αντιμετώπιση ασθενών που παρουσιάζουν συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό (LUTS) με σύγχρονη προστασία ή αποκατάσταση της σεξουαλικής λειτουργίας.

Υλικό και Μέθοδος:

Πραγματοποιήθηκε μια συστηματική έρευνα της βιβλιογραφίας, με χρήση των λέξεων ευρετηριασμού: «συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό», «καλοήθης υπερπλασία προστάτη», «διαταραχές εκσπερμάτισης», «στυτική δυσλειτουργία» και «σεξουαλική λειτουργία». Καθώς ακολουθήθηκε η μέθοδος Delphi, επιτεύχθηκε ομοφωνία στις συστάσεις που πρέπει να γίνουν για την αντιμετώπιση των ασθενών αυτών. Τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν σε ειδική ημερίδα, ενώ, κατόπιν κριτικής, οριστικοποιήθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες.

Αποτελέσματα:

Τα LUTS είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για στυτική δυσλειτουργία (ΣΔ) σε άντρες με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (ΚΥΠ). πιθανώς, υπάρχουν κοινοί παθογενετικοί μηχανισμοί που διέπουν LUTS και ΣΔ. Η θεραπεία με φυτικά εκχυλίσματα δεν επηρεάζει τη σεξουαλική λειτουργία. Αντίθετα, η θεραπευτική χορήγηση των α-αδρενεργικών ανταγωνιστών μπορεί να προκαλέσει παλίνδρομη εκσπερμάτιση, απουσία εκσπερμάτισης ή μείωση του όγκου της εκσπερμάτισης, ενώ η επίπτωσή τους στη στυτική λειτουργία μπορεί να είναι είτε οριακά θετική είτε οριακά αρνητική. Η θεραπευτική χορήγηση των αναστολέων της 5α-αναγωγής μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τόσο τη στυτική λειτουργία, όσο και τη libido. Τόσο η ανοιχτή, όσο και η διουρηθρική προστατεκτομή συνοδεύονται από παλίνδρομη εκσπερμάτιση στην πλειοψηφία των ασθενών,

ενώ η επίπτωσή τους στη στυτική λειτουργία είναι ελάχιστη. Η HOLEP προστατεκτομή μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στη στυτική λειτουργία σε μικρό ποσοστό ασθενών, ενώ η φωτοεκλεκτική εξάχνωση του προστάτη (KTP laser) δεν συνοδεύεται από αρνητικές επιπτώσεις στη στυτική λειτουργία. Οι διαταραχές της εκσπερμάτισης είναι συγκρίσιμες με αυτές των κλασικών χειρουργικών μεθόδων. Οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5i) βελτιώνουν τόσο τη ΣΔ, όσο και τα LUTS (αποφρακτικά και ερεθιστικά) και μπορούν να αποτελέσουν τη θεραπευτική μέθοδο επιλογής σε ασθενείς, στους οποίους συνυπάρχουν και οι δύο αυτές παθολογικές καταστάσεις.

Συμπεράσματα:

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που παρουσιάστηκαν αποτελούν το πλαίσιο για τη βέλτιστη κλινική αντιμετώπιση των ασθενών με LUTS και σύγχρονη προστασία ή αποκατάσταση της σεξουαλικής λειτουργίας.

Λέξεις ευρετηριασμού:

συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό, καλοήγη υπερπλασία προστάτη, διαταραχές εκσπερμάτισης, στυτική δυσλειτουργία, σεξουαλική λειτουργία και αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που παρουσιάστηκαν αποτελούν το πλαίσιο για τη βέλτιστη κλινική αντιμετώπιση των ασθενών με LUTS και σύγχρονη προστασία ή αποκατάσταση της σεξουαλικής λειτουργίας.

Abstract

Guidelines for the optimal treatment of lower urinary tract symptoms in men, with preservation and/or restoration of sexual function.

Hatzimouratidis K., Athanasopoulos A., Alivizatos G., Apostolidis A., Mitropoulos D., Perimenis P., Hatzichristou D.

Unit for the Study of Urological Diseases, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Objectives:

To discuss current knowledge on the association between lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual dysfunctions, and provide guidelines for the optimal treatment of LUTS in men, with preservation and/or restoration of sexual function.

Materials and Methods:

A Medline search was completed using the keywords: "lower urinary tract symptoms", "benign prostatic hyperplasia", "ejaculation disorders", "erectile dysfunction" and "sexual function". The Delphi method was used and a treatment recommendation has been prepared. All data have been presented at a consensus meeting. The treatment guidelines have been finalized following a critical discussion.

Results:

LUTS are an independent risk factor for erectile dysfunction (ED) with a common pathophysiological denominator. Plant extracts have no impact on sexual function. A-adrenergic antagonists may be associated with retrograde ejaculation, loss of ejaculation or ejaculate volume reduction. Their impact on erectile function is minimal (either positive or either negative). 5a-

reductase inhibitors may have a negative impact on erectile function as well as on libido. Both open and transurethral prostatectomy are associated to retrograde ejaculation in the majority of patients while their impact on sexual function is minimal. HOLEP prostatectomy may have a negative impact on sexual function in the minority of patients while KTP laser does not. Ejaculation disorders are comparable to the classic surgical treatments for BPH. Phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5i) improve both sexual function and LUTS (voiding and storage) and they can be a first treatment option in patients with both symptom complexes.

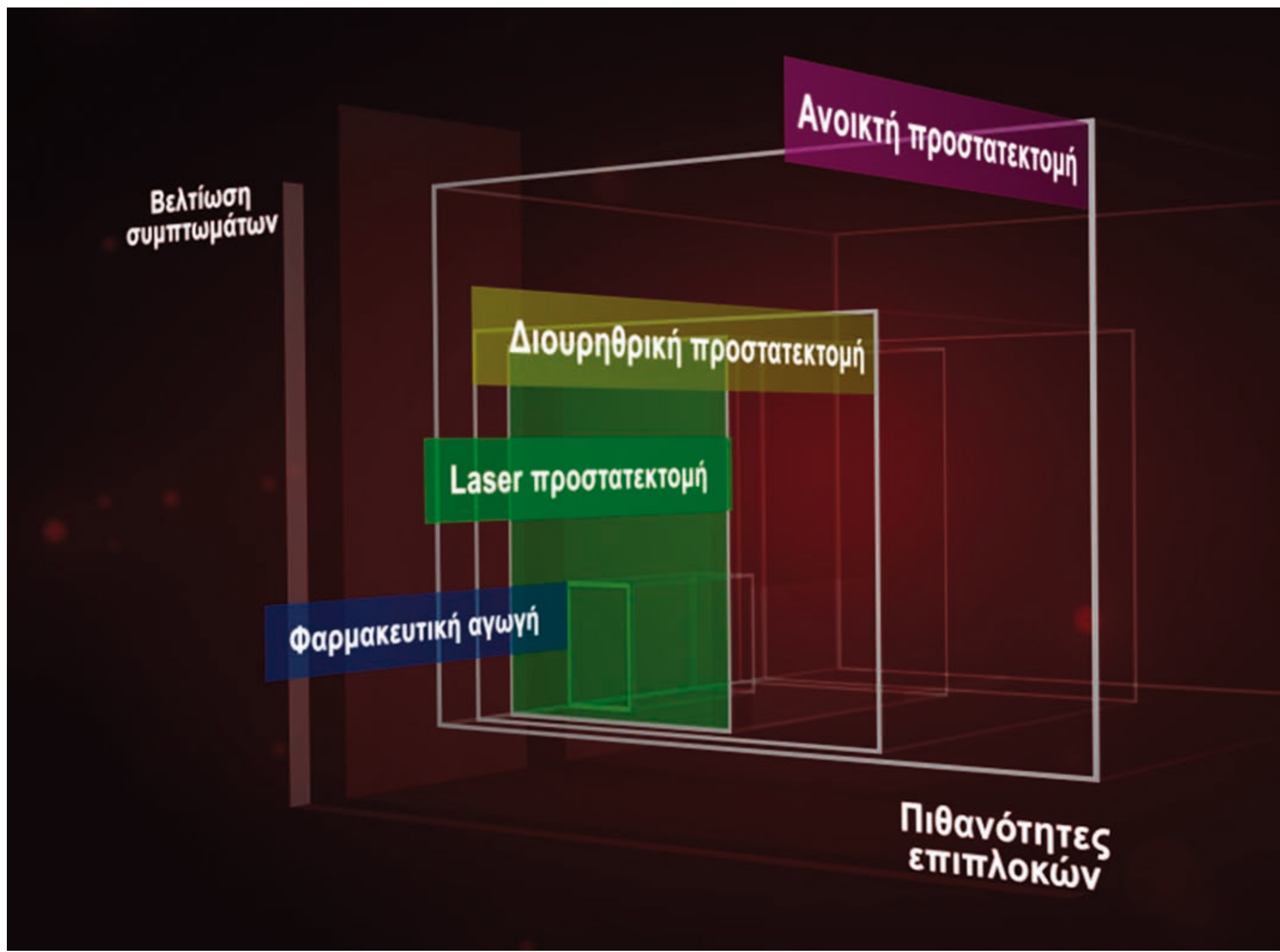
Conclusions:

These guidelines provide the frame for the optimization of treatment of male LUTS with concomitant preservation and/or restoration of sexual function.

Keywords:

lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, ejaculation disorders, erectile dysfunction, sexual function, phosphodiesterase inhibitors.

These guidelines provide the frame for the optimization of treatment of male LUTS with concomitant preservation and/or restoration of sexual function



Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003; 44: 637-49.
2. Robertson C, Link CL, Onel E, Mazzetta C, Keech M, Hobbs R et al. The impact of lower urinary tract symptoms and comorbidities on quality of life: the BACH and UREPIK studies. *BJU Int* 2007; 99: 347-54.
3. McVary KT. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *Eur Urol* 2005; 47: 838-45.
4. Rosen RC, Giuliano F, Carson CC. Sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 2005; 47: 824-37.
5. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, Barrett-Connor E, Billups K, Burnett AL et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005; 96: 313-21.
6. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2003; 170: 530-47.
7. Carbone DJ, Jr., Hodges S. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: sexual dysfunction and impact on quality of life. *International journal of impotence research* 2003; 15: 299-306.
8. Rosen RC, Wei JT, Althof SE, Seftel AD, Miner M, Perelman MA. Association of sexual dysfunction with lower urinary tract symptoms of BPH and BPH medical therapies: results from the BPH Registry. *Urology* 2009; 73: 562-6.
9. Uckert S, Oelke M, Stief CG, Andersson KE, Jonas U, Hedlund P. Immunohistochemical distribution of cAMP- and cGMP-phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate. *Eur Urol* 2006; 49: 740-5.
10. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *Jama* 1999; 281: 537-44.
11. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the "Cologne Male Survey". *Int J Impot Res* 2000; 12: 305-11.
12. Braun MH, Sommer F, Haupt G, Mathers MJ, Reifenrath B, Engelmann UH. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical "Aging Male" symptoms? Results of the "Cologne Male Survey". *Eur Urol* 2003; 44: 588-94.
13. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. *J Urol* 2001; 166: 569-74; discussion 74-5.
14. Blaker MH, Bohnen AM, Groeneveld FP, Bernsen RM, Prins A, Thomas S et al. Correlates for erectile and ejaculatory dysfunction in older Dutch men: a community-based study. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 436-42.
15. Blaker MH, Bosch JL, Groeneveld FP, Bohnen AM, Prins A, Thomas S et al. Erectile and ejaculatory dysfunction in a community-based sample of men 50 to 78 years old: prevalence, concern, and relation to sexual activity. *Urology* 2001; 57: 763-8.
16. Boyle P, Robertson C, Mazzetta C, Keech M, Hobbs R, Fourcade R et al. The association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in four centres: the UrEpik study. *BJU Int* 2003; 92: 719-25.
17. Nicolosi A, Glasser DB, Moreira ED, Villa M. Prevalence of erectile dysfunction and associated factors among men without concomitant diseases: a population study. *Int J Impot Res* 2003; 15: 253-7.
18. Nicolosi A, Moreira ED, Jr., Shirai M, Bin Mohd Tambi MI, Glasser DB. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction. *Urology* 2003; 61: 201-6.
19. Hansen BL. Lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual function in both sexes. *Eur Urol* 2004; 46: 229-34.
20. Brookes ST, Link CL, Donovan JL, McKinlay JB. Relationship between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: results from the Boston Area Community Health Survey. *J Urol* 2008; 179: 250-5; discussion 5.
21. Shiri R, Hakkinen JT, Hakama M, Huhtala H, Auvinen A, Tammela TL et al. Effect of lower urinary tract symptoms on the incidence of erectile dysfunction. *J Urol* 2005; 174: 205-9; discussion 9.
22. Shiri R, Hakkinen J, Koskimaki J, Huhtala H, Auvinen A, Hakama M et al. Association between the bothersomeness of lower urinary tract symptoms and the prevalence of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005; 2: 438-44.
23. Shiri R, Hakkinen J, Koskimaki J, Hakama M, Tammela TL, Auvinen A. Erectile dysfunction influences the subsequent incidence of lower urinary tract symptoms and bother. *Int J Impot Res* 2007; 19: 317-20.
24. Mondul AM, Rimm EB, Giovannucci E, Glasser DB, Platz EA. A prospective study of lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *J Urol* 2008; 179: 2321-6.
25. Ponholzer A, Madersbacher S. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction; links for diagnosis, management and treatment. *Int J Impot Res* 2007; 19: 544-50.
26. McVary KT, McKenna KE. The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: epidemiological, clinical, and basic science evidence. *Curr Urol Rep* 2004; 5: 251-7.
27. Bloch W, Klotz T, Loch C, Schmidt G, Engelmann U, Addicks K. Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide. *Prostate* 1997; 33: 1-8.
28. Takeda M, Tang R, Shapiro E, Burnett AL, Lepor H. Effects of nitric oxide on human and canine prostates. *Urology* 1995; 45: 440-6.
29. Guh JH, Hwang TL, Ko FN, Chueh SC, Lai MK, Teng CM. Antiproliferative effect in human prostatic smooth muscle cells by nitric oxide donor. *Mol Pharmacol* 1998; 53: 467-74.
30. Uckert S, Kuthe A, Jonas U, Stief CG. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol* 2001; 166: 2484-90.
31. Fawcett L, Baxendale R, Stacey P, McGrouther C, Harrow I, Soderling S et al. Molecular cloning and characterization of a distinct human phosphodiesterase gene family: PDE11A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 3702-7.
32. McVary KT, Razzaq A, Lee C, Venegas MF, Rademaker A, McKenna KE. Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system. *Biol Reprod* 1994; 51: 99-107.
33. Golomb E, Rosenzweig N, Eilam R, Abramovici A. Spontaneous hyperplasia of the ventral lobe of the prostate in aging genetically hypertensive rats. *J Androl* 2000; 21: 58-64.
34. Hale TM, Okabe H, Bushfield TL, Heaton JP, Adams MA. Recovery of erectile function after brief aggressive antihypertensive therapy. *J Urol* 2002; 168: 348-54.
35. Medina JJ, Parra RO, Moore RG. Benign prostatic hyperplasia (the aging prostate). *Med Clin North Am* 1999; 83: 1213-29.
36. Heidler S, Temml C, Broessner C, Mock K, Rauchenwald M, Madersbacher S et al. Is the metabolic syndrome an independent risk factor for erectile dysfunction? *J Urol* 2007; 177: 651-4.
37. McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL, Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 174: 1327-433.
38. Bing W, Chang S, Hypolite JA, DiSanto ME, Zderic SA, Rolf L et al. Obstruction-induced changes in urinary bladder smooth muscle contractility: a role for Rho kinase. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F990-7.
39. Chang S, Hypolite JA, Zderic SA, Wein AJ, Chacko S, DiSanto ME. Enhanced force generation by corpus cavernosum smooth muscle in rabbits with partial bladder outlet obstruction. *J Urol* 2002; 167: 2636-44.
40. Tarcan T, Azadzi KM, Siroky MB, Goldstein I, Krane RJ. Age-related erectile and voiding dysfunction: the role of arterial insufficiency. *Br J Urol* 1998; 82 Suppl 1: 26-33.
41. Ponholzer A, Temml C, Wehrberger C, Marszalek M, Madersbacher S. The association between vascular risk factors and lower urinary tract symptoms in both sexes. *Eur Urol* 2006; 50: 581-6.
42. Kohler TS, McVary KT. The Relationship between Erectile Dysfunction and Lower Urinary Tract Symptoms and the Role of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. *Eur Urol* 2009; 55: 38-48.
43. Liefeld HH, Stoevelaar HJ, McDonnell J. Sexual function before and after various treatments for symptomatic benign

prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2002; 89: 208-13.

44. Gacci M, Bartoletti R, Figlioli S, Sarti E, Eisner B, Boddi V et al. Urinary symptoms, quality of life and sexual function in patients with benign prostatic hypertrophy before and after prostatectomy: a prospective study. *BJU international* 2003; 91: 196-200.

45. Friebe RW, Lin HC, Hinh PP, Berardinelli F, Canfield SE, Wang R. The impact of minimally invasive surgeries for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia on male sexual function: a systematic review. *Asian J Androl* 2010; 12: 500-8.

46. Ahyai SA, Gillig P, Kaplan SA, Kuntz RM, Madersbacher S, Montorsi F et al. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *Eur Urol* 2010; 58: 384-97.

47. Gass R. Benign prostatic hyperplasia: the opposite effects of alcohol and coffee intake. *BJU international* 2002; 90: 649-54.

48. Kassabian VS. Sexual function in patients treated for benign prostatic hyperplasia. *Lancet* 2003; 361: 60-2.

49. Wilt TJ, Ishani A, Rutks I, MacDonald R. Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Public health nutrition* 2000; 3: 459-72.

50. Willetts KE, Clements MS, Champion S, Ehsman S, Eden JA. *Serenoa repens* extract for benign prostate hyperplasia: a randomized controlled trial. *BJU international* 2003; 92: 267-70.

51. Zlotta AR, Teillac P, Raynaud JP, Schulman CC. Evaluation of male sexual function in patients with Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) associated with Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) treated with a phytotherapeutic agent (Permixon), Tamsulosin or Finasteride. *European urology* 2005; 48: 269-76.

52. Dedhia RC, McVary KT. Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology* 2008; 179: 2119-25.

53. van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC. Effects of alpha(1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs* 2006; 66: 287-301.

54. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Haakenson C, Jones K. The impact of medical therapy on bother due to symptoms, quality of life and global outcome, and factors predicting response. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *J Urol* 1998; 160: 1358-67.

55. Schulman CC. Lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia: minimizing morbidity caused by treatment. *Urology* 2003; 62: 24-33.

56. Lowe FC. Safety assessment of terazosin in the treatment of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a combined analysis. *Urology* 1994; 44: 46-51.

57. Wilt TJ, Howe W, MacDonald R. Terazosin for treating symptomatic benign prostatic obstruction: a systematic review

of efficacy and adverse effects. *BJU Int* 2002; 89: 214-25.

58. MacDonald R, Wilt TJ, Howe RW. Doxazosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *BJU Int* 2004; 94: 1263-70.

59. Kirby RS, O'Leary MP, Carson C. Efficacy of extended-release doxazosin and doxazosin standard in patients with concomitant benign prostatic hyperplasia and sexual dysfunction. *BJU Int* 2005; 95: 103-9; discussion 9.

60. Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. *Urology* 1998; 51: 892-900.

61. Lepor H. Long-term evaluation of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: placebo-controlled, double-blind extension of phase III trial. Tamsulosin Investigator Group. *Urology* 1998; 51: 901-6.

62. Narayan P, Lepor H. Long-term, open-label, phase III multicenter study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 57: 466-70.

63. Michel MC, Bressel HU, Goepel M, Rubben H. A 6-month large-scale study into the safety of tamsulosin. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 609-14.

64. Larson TR. Current treatment options for benign prostatic hyperplasia and their impact on sexual function. *Urology* 2003; 61: 692-8.

65. Hellstrom WJ, Sikka SC. Effects of acute treatment with tamsulosin versus alfuzosin on ejaculatory function in normal volunteers. *J Urol* 2006; 176: 1529-33.

66. Lukacs B, Grange JC, Comet D. One-year follow-up of 2829 patients with moderate to severe lower urinary tract symptoms treated with alfuzosin in general practice according to IPSS and a health-related quality-of-life questionnaire. BPM Group in General Practice. *Urology* 2000; 55: 540-6.

67. Lukacs B, Grange JC, Comet D, McCarthy C. History of 7,093 patients with lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia treated with alfuzosin in general practice up to 3 years. *Eur Urol* 2000; 37: 183-90.

68. Sanchez-Chapado M, Guil M, Alfaro V, Badiella L, Fernandez-Hernando N. Safety and efficacy of sustained-release alfuzosin on lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in 3,095 Spanish patients evaluated during general practice. *Eur Urol* 2000; 37: 421-7.

69. Buzelin JM, Delauche-Cavallier MC, Roth S, Geffriaud-Ricouard C, Santoni JP. Clinical uroselectivity: evidence from patients treated with slow-release alfuzosin for symptomatic benign prostatic obstruction. *Br J Urol* 1997; 79: 898-904; discussion -6.

70. Buzelin JM, Fonteyne E, Kontturi M, Witjes WP, Khan A. Comparison of tamsulosin with alfuzosin in the treatment of patients with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia). The European Tamsulosin Study Group. *Br J Urol*

1997; 80: 597-605.

71. Roehrborn CG. Efficacy and safety of once-daily alfuzosin in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled trial. *Urology* 2001; 58: 953-9.

72. Roehrborn CG, Rosen RC. Medical therapy options for aging men with benign prostatic hyperplasia: focus on alfuzosin 10 mg once daily. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 511-24.

73. Roehrborn CG. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU International* 2006; 97: 734-41.

74. van Kerrebroeck P, Jardin A, van Cangh P, Laval KU. Long-term safety and efficacy of a once-daily formulation of alfuzosin 10 mg in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia: open-label extension study. *European Urology* 2002; 41: 54-60; discussion -1.

75. Elhilali M, Emberton M, Matzkin H, van Moorselaar RJ, Hartung R, Harving N et al. Long-term efficacy and safety of alfuzosin 10 mg once daily: a 2-year experience in "real-life" practice. *BJU International* 2006; 97: 513-9.

76. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y. Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int* 2006; 98: 1019-24.

77. Yokoyama T, Hara R, Fukumoto K, Fujii T, Jo Y, Miyaji Y et al. Effects of three types of alpha-1 adrenoceptor blocker on lower urinary tract symptoms and sexual function in males with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2011; 18: 225-30.

78. Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernandez Fernandez E. Silodosin Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms in Men with Suspected Benign Prostatic Hyperplasia: Results of an International, Randomized, Double-Blind, Placebo-and Active-Controlled Clinical Trial Performed in Europe. *Eur Urol* 2011; 59: 342-52.

79. Traish AM, Hassani J, Guay AT, Zitzmann M, Hansen ML. Adverse Side Effects of 5alpha-Reductase Inhibitors Therapy: Persistent Diminished Libido and Erectile Dysfunction and Depression in a Subset of Patients. *The journal of sexual medicine* 2010.

80. Erdemir F, Harbin A, Hellstrom WJ. 5-alpha reductase inhibitors and erectile dysfunction: the connection. *The journal of sexual medicine* 2008; 5: 2917-24.

81. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROSPECT Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 1996; 155: 1251-9.

82. Wessells H, Roy J, Bannow J, Grayhack J, Matsumoto

- AM, Tenover L et al. Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61: 579-84.
83. Moinpour CM, Darke AK, Donaldson GW, Thompson IM, Jr., Langley C, Ankerst DP et al. Longitudinal analysis of sexual function reported by men in the Prostate Cancer Prevention Trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99: 1025-35.
84. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60: 434-41.
85. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Morrill B et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *The Journal of urology* 2008; 179: 616-21; discussion 21.
86. Francisca EA, d'Ancona FC, Meuleman EJ, Debruyne FM, de la Rosette JJ. Sexual function following high energy microwave thermotherapy: results of a randomized controlled study comparing transurethral microwave thermotherapy to transurethral prostatic resection. *The Journal of urology* 1999; 161: 486-90.
87. Hoffman RM, Monga M, Elliot SP, Macdonald R, Wilt TJ. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane database of systematic reviews* 2007: CD004135.
88. Bruskewitz R, Issa MM, Roehrborn CG, Naslund MJ, Perez-Marrero R, Shumaker BP et al. A prospective, randomized 1-year clinical trial comparing transurethral needle ablation to transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology* 1998; 159: 1588-93; discussion 93-4.
89. Hill B, Belville W, Bruskewitz R, Issa M, Perez-Marrero R, Roehrborn C et al. Transurethral needle ablation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: 5-year results of a prospective, randomized, multicenter clinical trial. *The Journal of urology* 2004; 171: 2336-40.
90. Bouza C, Lopez T, Magro A, Navalpotro L, Amate JM. Systematic review and meta-analysis of Transurethral Needle Ablation in symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. *BMC urology* 2006; 6: 14.
91. Grise P, Plante M, Palmer J, Martinez-Sagarra J, Hernandez C, Schettini M et al. Evaluation of the transurethral ethanol ablation of the prostate (TEAP) for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a European multi-center evaluation. *European urology* 2004; 46: 496-501; discussion -2.
92. Plante MK, Marks LS, Anderson R, Amling C, Rukstalis D, Badlani G et al. Phase I/II examination of transurethral ethanol ablation of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; 177: 1030-5; discussion 5.
93. Arai Y, Okubo K, Okada T, Maekawa S, Aoki Y, Maeda H. Interstitial laser coagulation for management of benign prostatic hyperplasia: a Japanese experience. *The Journal of urology* 1998; 159: 1961-5.
94. Kursh ED, Concepcion R, Chan S, Hudson P, Ratner M, Eyre R. Interstitial laser coagulation versus transurethral prostate resection for treating benign prostatic obstruction: a randomized trial with 2-year follow-up. *Urology* 2003; 61: 573-8.
95. Arai Y, Aoki Y, Okubo K, Maeda H, Terada N, Matsuta Y et al. Impact of interventional therapy for benign prostatic hyperplasia on quality of life and sexual function: a prospective study. *The Journal of urology* 2000; 164: 1206-11.
96. Hoffman RM, MacDonald R, Wilt TJ. Laser prostatectomy for benign prostatic obstruction. *Cochrane database of systematic reviews* 2004: CD001987.
97. Windle R, Roberts JB. Ejaculatory function after prostatectomy. *Proc R Soc Med* 1974; 67: 1160-2.
98. Goriunov VG, Davidov MI. [Sexual readaptation after the surgical treatment of benign prostatic hyperplasia]. *Urol Nefrol (Mosk)* 1997: 20-4.
99. Tubaro A, Carter S, Hind A, Vicentini C, Miano L. A prospective study of the safety and efficacy of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2001; 166: 172-6.
100. Bieri S, Iselin CE, Rohner S. Capsular perforation localization and adenoma size as prognostic indicators of erectile dysfunction after transurethral prostatectomy. *Scandinavian journal of urology and nephrology* 1997; 31: 545-8.
101. Tscholl R, Largo M, Poppinghaus E, Recker F, Subotic B. Incidence of erectile impotence secondary to transurethral resection of benign prostatic hyperplasia, assessed by preoperative and postoperative Snap Gauge tests. *The Journal of urology* 1995; 153: 1491-3.
102. Kunelius P, Hakkinen J, Lukkarinen O. Sexual functions in patients with benign prostatic hyperplasia before and after transurethral resection of the prostate. *Urol Res* 1998; 26: 7-9.
103. Poulakis V, Ferakis N, Witzsch U, de Vries R, Becht E. Erectile dysfunction after transurethral prostatectomy for lower urinary tract symptoms: results from a center with over 500 patients. *Asian J Androl* 2006; 8: 69-74.
104. Brookes ST, Donovan JL, Peters TJ, Abrams P, Neal DE. Sexual dysfunction in men after treatment for lower urinary tract symptoms: evidence from randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 324: 1059-61.
105. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP) - incidence, management, and prevention. *Eur Urol* 2006; 50: 969-79; discussion 80.
106. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *The New England journal of medicine* 1995; 332: 75-9.
107. Riehmman M, Knes JM, Heisey D, Madsen PO, Bruskewitz RC. Transurethral resection versus incision of the prostate: a randomized, prospective study. *Urology* 1995; 45: 768-75.
108. Soleimani M, Hosseini SY, Aliasgari M, Dadkhah F, Lashay A, Amini E. Erectile dysfunction after prostatectomy: an evaluation of the risk factors. *Scandinavian journal of urology and nephrology* 2009; 43: 277-81.
109. Chen Q, Zhang L, Fan QL, Zhou J, Peng YB, Wang Z. Bipolar transurethral resection in saline vs traditional monopolar resection of the prostate: results of a randomized trial with a 2-year follow-up. *BJU international* 2010; 106: 1339-43.
110. Lourenco T, Shaw M, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J, Pickard R. The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials. *World journal of urology* 2010; 28: 23-32.
111. Rieken M, Ebinger Mundorff N, Bonkat G, Wyler S, Bachmann A. Complications of laser prostatectomy: a review of recent data. *World journal of urology* 2010; 28: 53-62.
112. Naspro R, Bachmann A, Gilling P, Kuntz R, Madersbacher S, Montorsi F et al. A review of the recent evidence (2006-2008) for 532-nm photoselective laser vaporisation and holmium laser enucleation of the prostate. *European urology* 2009; 55: 1345-57.
113. Briganti A, Naspro R, Gallina A, Salonia A, Vavassori I, Hurle R et al. Impact on sexual function of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results of a prospective, 2-center, randomized trial. *The Journal of urology* 2006; 175: 1817-21.
114. Gilling PJ, Aho TF, Frampton CM, King CJ, Fraundorfer MR. Holmium laser enucleation of the prostate: results at 6 years. *Eur Urol* 2008; 53: 744-9.
115. Paick JS, Um JM, Kim SW, Ku JH. Influence of high-power potassium-titanyl-phosphate photoselective vaporization of the prostate on erectile function: a short-term follow-up study. *The journal of sexual medicine* 2007; 4: 1701-7.
116. Kavoussi PK, Hermans MR. Maintenance of erectile function after photoselective vaporization of the prostate for obstructive benign prostatic hyperplasia. *The journal of sexual medicine* 2008; 5: 2669-71.
117. Hamann MF, Naumann CM, Seif C, van der Horst C, Junemann KP, Braun PM. Functional outcome following photoselective vaporisation of the prostate (PVP): urodynamic findings within 12 months follow-up. *Eur Urol* 2008; 54: 902-7.
118. Bruyere F, Puichaud A, Pereira H, Faivre d'Arcier B, Rouanet A, Floc'h AP et al. Influence of photoselective vaporization of the prostate on sexual function: results of a prospective analysis of 149 patients with long-term follow-up. *Eur Urol* 2010; 58: 207-11.

119. Spaliviero M, Strom KH, Gu X, Araki M, Culkin DJ, Wong C. Does Greenlight HPS() laser photoselective vaporization prostatectomy affect sexual function? *J Endourol* 2010; 24: 2051-7.
120. Wilson LC, Gilling PJ, Williams A, Kennett KM, Frampton CM, Westenberg AM et al. A randomised trial comparing holmium laser enucleation versus transurethral resection in the treatment of prostates larger than 40 grams: results at 2 years. *European urology* 2006; 50: 569-73.
121. Alivizatos G, Skolarikos A, Chalikopoulos D, Papachristou C, Sopilidis O, Dellis A et al. Transurethral photoselective vaporization versus transvesical open enucleation for prostatic adenomas >80ml: 12-mo results of a randomized prospective study. *European urology* 2008; 54: 427-37.
122. Horasanli K, Silay MS, Altay B, Tanriverdi O, Sarica K, Miroglu C. Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 mL: a short-term prospective randomized trial. *Urology* 2008; 71: 247-51.
123. Bouchier-Hayes DM, Van Appledorn S, Bugeja P, Crowe H, Challacombe B, Costello AJ. A randomized trial of photoselective vaporization of the prostate using the 80-W potassium-titanyl-phosphate laser vs transurethral prostatectomy, with a 1-year follow-up. *BJU Int* 2010; 105: 964-9.
124. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, Boustead GB, Hanbury DC. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2002; 90: 836-9.
125. Mulhall JP, Guhring P, Parker M, Hopps C. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2006; 3: 662-7.
126. McVary KT, Monnig W, Camps JL, Jr., Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2007; 177: 1071-7.
127. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Wachs B, Young JM et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; 177: 1401-7.
128. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008; 180: 1228-34.
129. Donatucci CF, Brock GB, Goldfischer ER, Pommerville PJ, Elion-Mboussa A, Kissel JD et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study. *BJU Int* 2011; 107: 1110-6.
130. Porst H, McVary KT, Montorsi F, Sutherland P, Elion-Mboussa A, Wolka AM et al. Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. *European urology* 2009; 56: 727-35.
131. Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Montelongo RM, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Changes in peak urinary flow and voiding efficiency in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia during once daily tadalafil treatment. *BJU international* 2010; 105: 502-7.
132. Broderick GA, Brock GB, Roehrborn CG, Watts SD, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia in men with or without erectile dysfunction. *Urology* 2010; 75: 1452-8.
133. Porst H, Kim ED, Casabe AR, Mirone V, Secrest RJ, Xu L et al. Efficacy and safety of tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results of an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011; 60: 1105-13.
134. Dmochowski R, Roehrborn C, Klise S, Xu L, Kaminetsky J, Kraus S. Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12-week clinical trial. *The Journal of urology* 2010; 183: 1092-7.
135. Kraus SR, Dmochowski R, Albo ME, Xu L, Klise SR, Roehrborn CG. Urodynamic standardization in a large-scale, multicenter clinical trial examining the effects of daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms with or without benign prostatic obstruction. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 741-7.
136. Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E. A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2008; 53: 1236-44.
137. McVary KT. Unexpected insights into pelvic function following phosphodiesterase manipulation - what's next for urology? *Eur Urol* 2006; 50: 1153-6.
138. Andersson KE, de Groat WC, McVary KT, Lue TF, Maggi M, Roehrborn CG et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 292-301.
139. Giuliano F. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: a common approach. *BJU Int* 2008; 101 Suppl 3: 22-6.
140. Oger S, Behr-Roussel D, Gorny D, Charles Tremereaux J, Combes M, Alexandre L et al. Combination of alfuzosin and tadalafil exerts in vitro an additive relaxant effect on human corpus cavernosum. *J Sex Med* 2008; 5: 935-45.
141. Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE. Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007; 51: 1717-23.
142. Giuliano F, Kaplan SA, Cabanis MJ, Astruc B. Hemodynamic interaction study between the alpha1-blocker alfuzosin and the phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil in middle-aged healthy male subjects. *Urology* 2006; 67: 1199-204.
143. Bechara A, Romano S, Casabe A, Haime S, Dedola P, Hernandez C et al. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. *J Sex Med* 2008; 5: 2170-8.
144. Ng CF, Wong A, Cheng CW, Chan ES, Wong HM, Hou SM. Effect of vardenafil on blood pressure profile of patients with erectile dysfunction concomitantly treated with doxazosin gastrointestinal therapeutic system for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2008; 180: 1042-6.
145. Liguori G, Trombetta C, De Giorgi G, Pomara G, Maio G, Vecchio D et al. Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Preliminary report. *J Sex Med* 2009; 6: 544-52.
146. Tuncel A, Nalcacioglu V, Ener K, Aslan Y, Aydin O, Atan A. Sildenafil citrate and tamsulosin combination is not superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *World J Urol* 2010; 28: 17-22.
147. Chung BH, Lee JY, Lee SH, Yoo SJ, Lee SW, Oh CY. Safety and efficacy of the simultaneous administration of udenafil and an alpha-blocker in men with erectile dysfunction concomitant with BPH/LUTS. *Int J Impot Res* 2009; 21: 122-8.
148. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* 2012; 61: 917-25.

Όλες οι φωτογραφίες του βιβλίου προέρχονται από την εκπαιδευτική ταινία του ΙΜΟΠ, Urofilm: Καλοήθης Υπερτροφία Προστάτη.

imop.gr

ISBN: 978-960-93-4130-1