

Στυτική Δυσλειτουργία και Καλοήθης Υπερπλασία Προστάτη

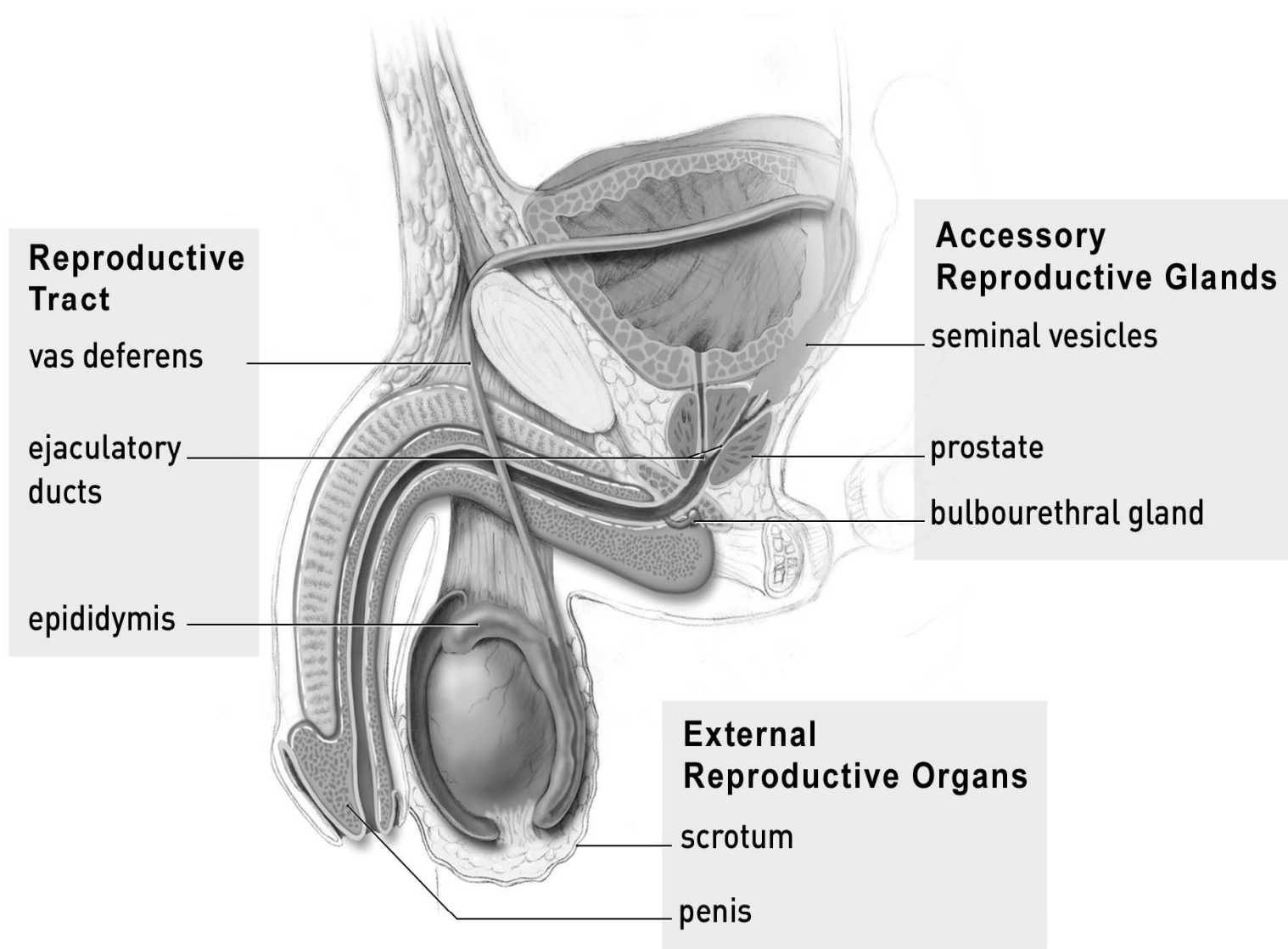
ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΡΗΓΑΣ MD, FEBU, PHD

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ
ΕΥΡΩΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΘΗΝΩΝ**

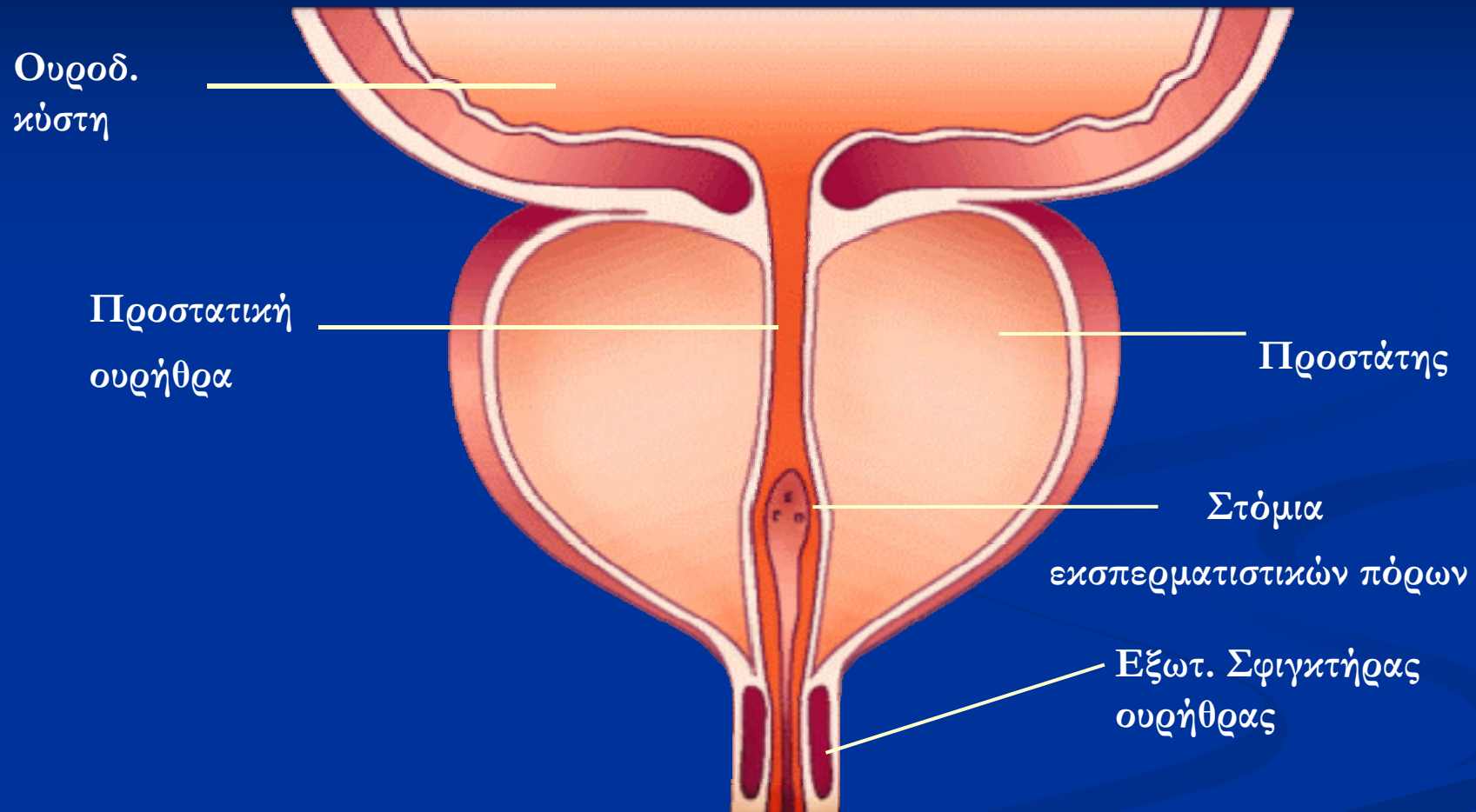
3ο Π.Χ ΑΙΩΝΑ Ο ΗΡΟΦΙΛΟΣ ΙΑΤΡΟΣ ΤΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΑΣ

ΑΝΑΚΑΛΥΨΕ ΕΝΑ ΜΙΚΡΟ ΟΡΓΑΝΟ ΠΟΥ
ΠΕΡΙΕΒΑΛΕ ΤΗΝ ΟΥΡΗΘΡΑ ΑΚΡΙΒΩΣ
ΜΠΡΟΣΤΑ ΑΠΌ ΤΗΝ ΟΥΡΟΔΟΧΟ ΚΥΣΤΗ
ΚΑΙ ΤΟ ΟΝΟΜΑΣΕ

ΠΡΟΣΤΑΤΗ

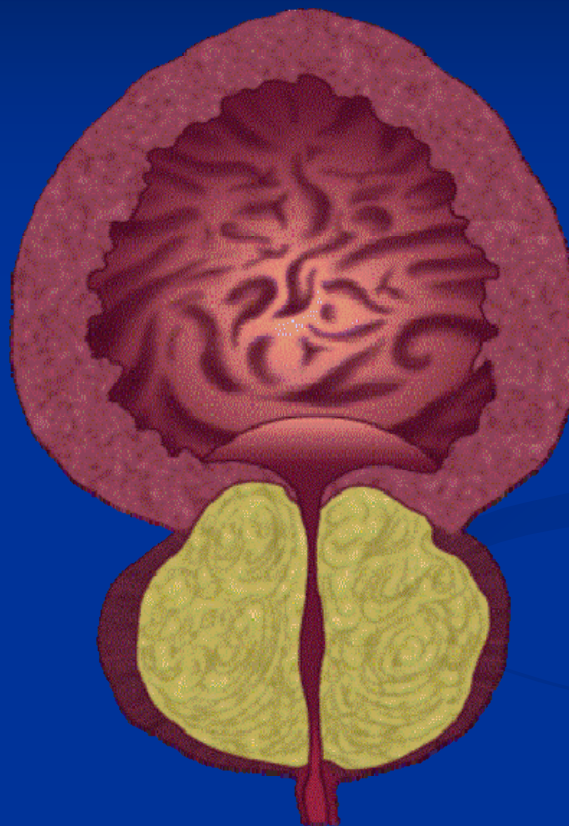
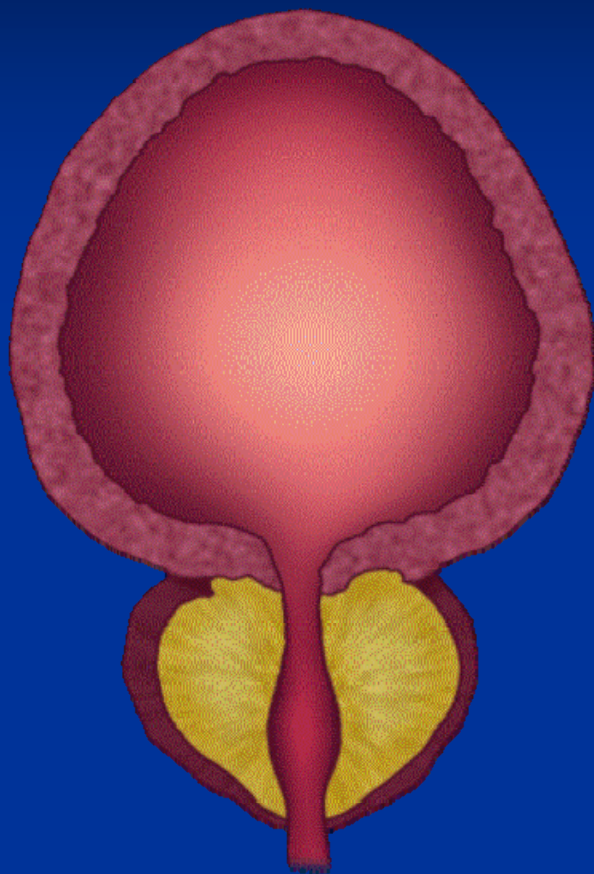


Ανατομία προστάτη αδένος



Kirby R et al (Eds) Adapted from
Textbook of BPH 1996

Καλοήθης Υπερπλασία Προστάτου



ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΑ

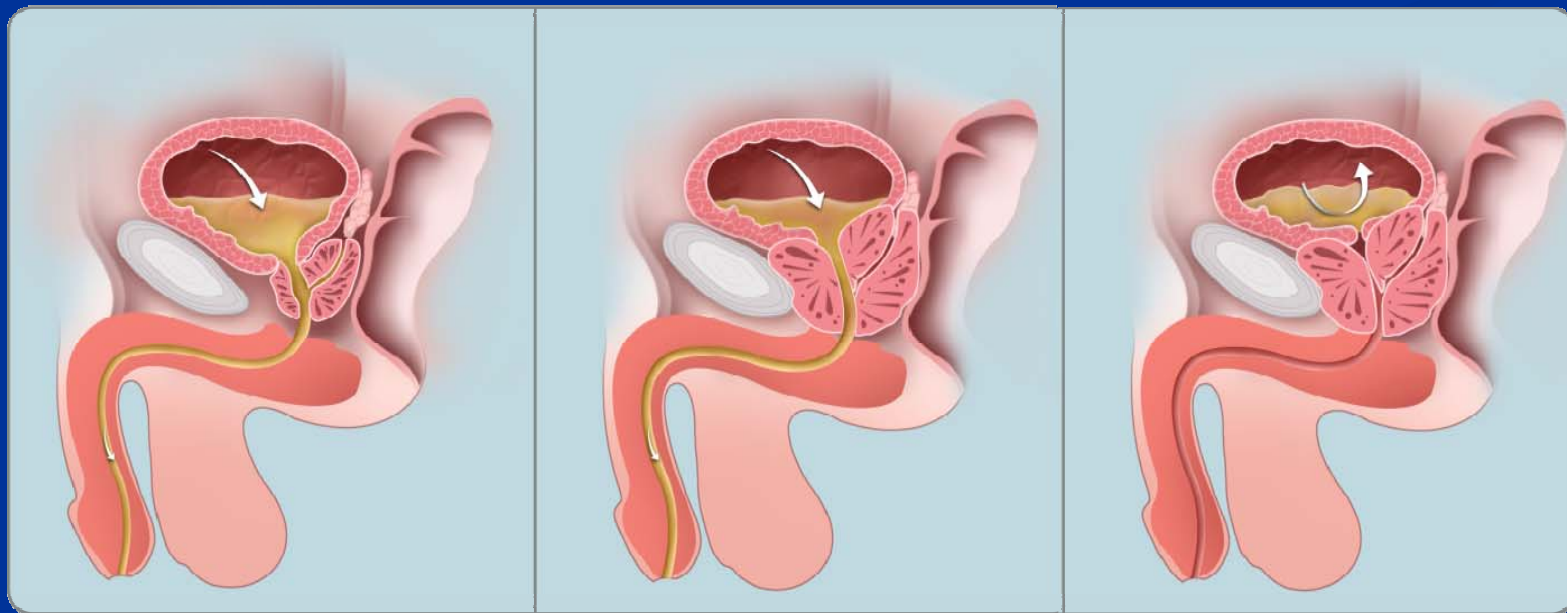
- Αίσθημα ατελούς κένωσης ουρ. κύστεως
- Διακοπτόμενη ούρηση
- Ελάττωση ακτίνας και δέσμης ούρησης
- Δισταγμός έναρξης ούρησης

ΕΡΕΘΙΣΤΙΚΑ

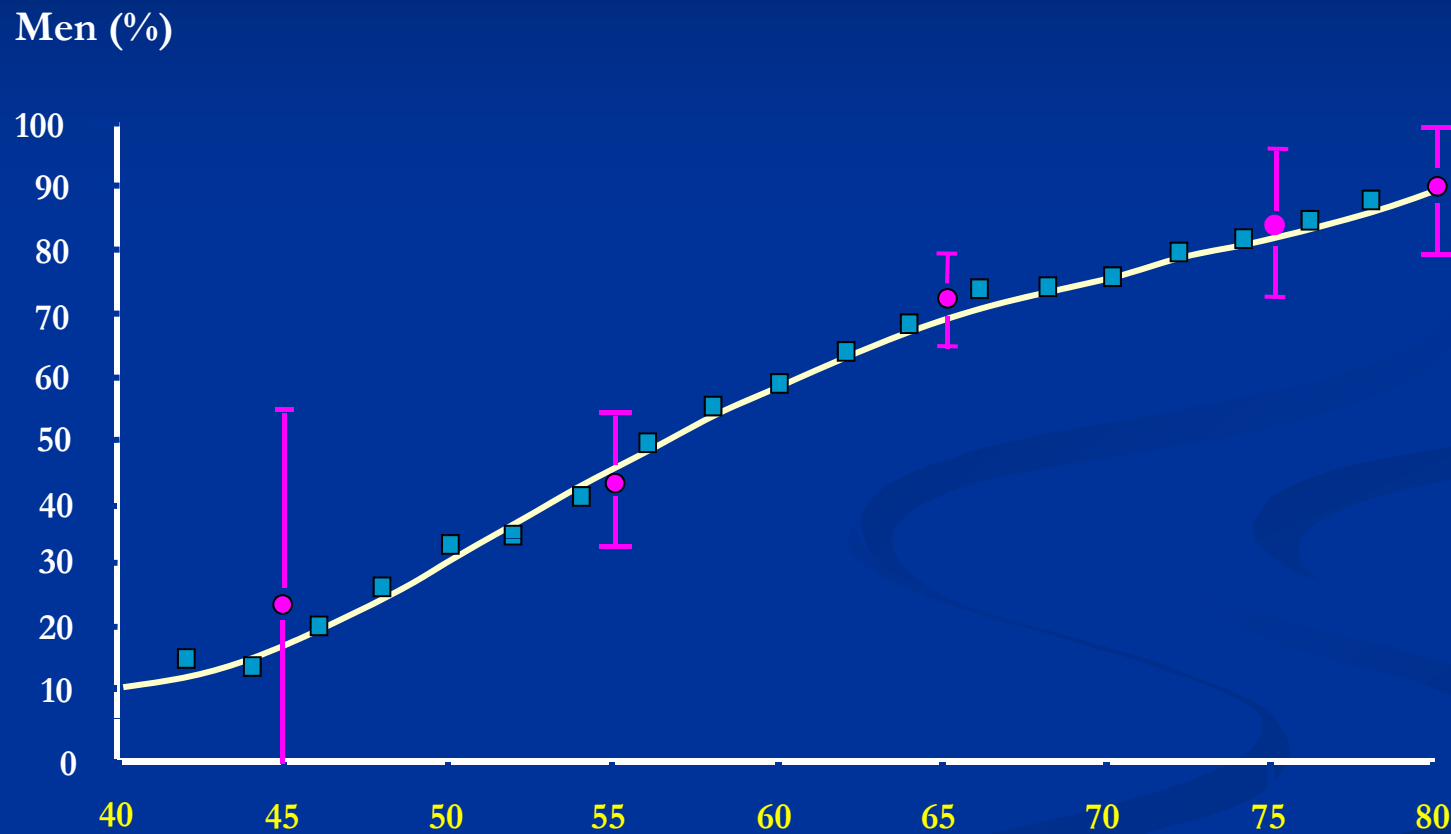
- Συχνουρία
- Επιτακτικότητα
- Νυκτουρία

Καλοήθης υπερπλασία του προστάτη (ΚΥΠ)

- Ιστολογική διάγνωση
- Η ιστολογική επιβεβαίωση της ΚΥΠ και το μέγεθος του προστάτη δε σχετίζονται απαραίτητα με την παρουσία συμπτωμάτων (LUTS)



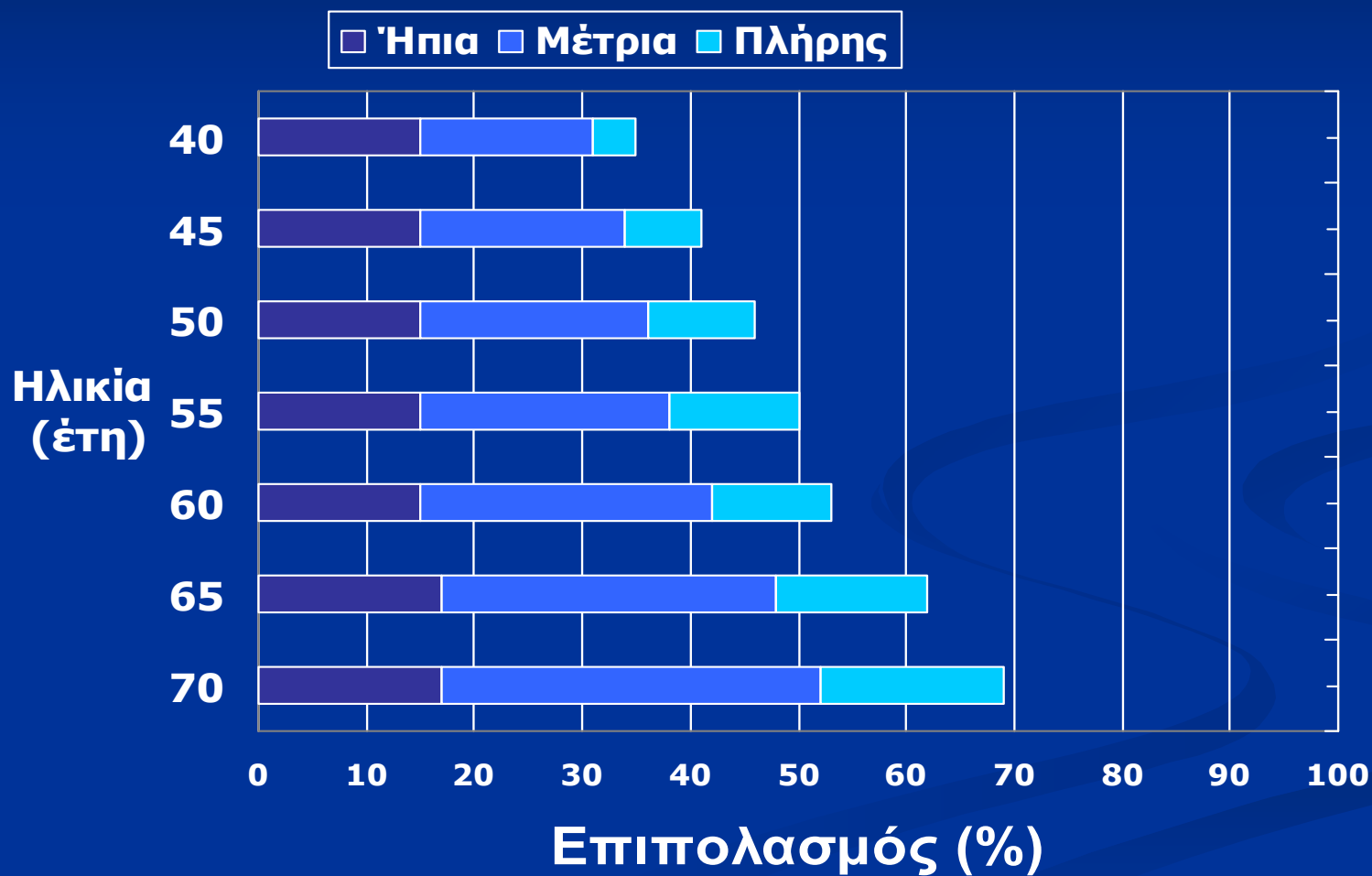
Συχνότητα ΚΥΠ σε σχέση με την ηλικία



Guess HA et al. Prostate 1990; 17: 241-6

Η ΣΔ εμφανίζεται και αυξάνεται με την ηλικία:

Cologne Male Survey



LUTS-ΚΥΠ: Συνυπάρχουσες παθήσεις



N=6909

Roehrborn CG et al. BJU Int 2007, 100:813-819

MSAM-7: Τα LUTS αποτελούν τον κυριότερο προγνωστικό παράγοντα ΣΔ

12815 άντρες ηλικίας 50-80 ετών



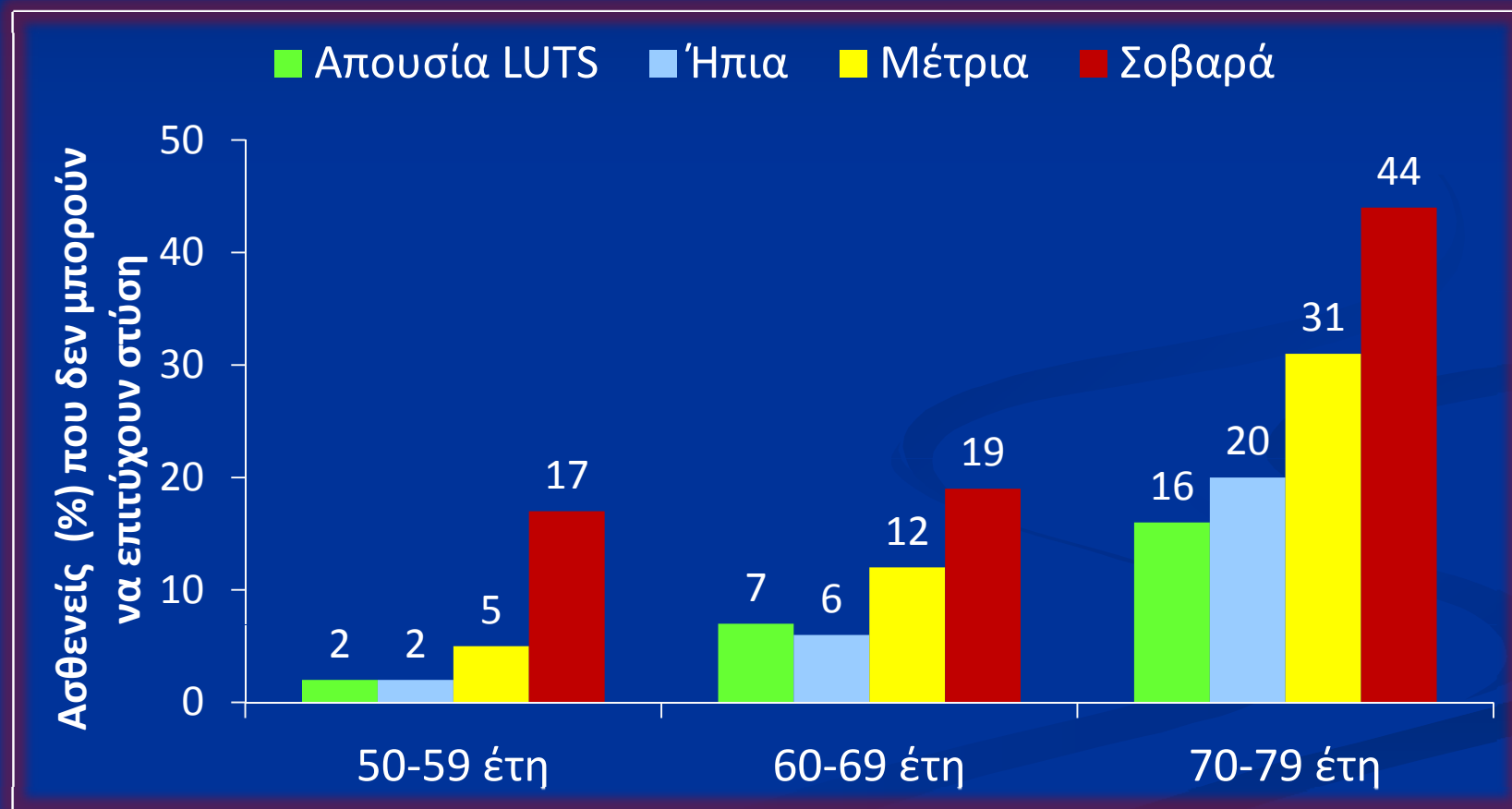
*70-80 έναντι 50-59 ετών

**σοβαρού βαθμού έναντι απουσίας LUTS

Rosen R et al. Eur Urol 2003, 44:637-649

ΣΔ και βαρύτητα των LUTS

(Multinational Survey of the Aging Male-7)



Στυτική Δυσλειτουργία (ΣΔ) και Καλοήθους Υπερπλασία Προστάτη (ΚΥΠ)/(ΣΚΟ)

- Οι δύο αυτές καταστάσεις συνδέονται επιδημιολογικά.
- Πιθανώς υπάρχει ένας κοινός παθοφυσιολογικός μηχανισμός [1,2].
- Αμφισβητείται η κοινή πεποίθηση ότι πρόκειται για δύο ανεξάρτητες παθολογικές καταστάσεις που απλώς είναι συχνές στις μεγαλύτερες ηλικίες.

1.McVary KT. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. Eur Urol 2005;47:838-45.

2.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.

ΣΔ και ΚΥΠ/ΣΚΟ

- Η ΚΥΠ/ΣΚΟ και η ΣΔ είναι συχνές καταστάσεις – ιδίως σε ηλικιωμένους άντρες – και έχουν σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών.
- Δεν είναι ξεκάθαρο αν
 - Η ΚΥΠ/ΣΚΟ οδηγούν σε ΣΔ,
 - αν η ΣΔ οδηγεί σε ΚΥΠ/ΣΚΟ,
 - ή αν οι δύο αυτές καταστάσεις αναπτύσσονται ταυτόχρονα
- Επομένως, οι άντρες που εμφανίζονται με ΚΥΠ/ΣΚΟ πρέπει να ελέγχονται και για ΣΔ καθώς και οι άντρες που εμφανίζονται με ΣΔ να ελέγχονται και για ΚΥΠ/ΣΚΟ;

ΣΔ και ΚΥΠ/ΣΚΟ

- Η διόγκωση του προστάτη (εκτίμηση με διορθικό υπερηχογράφημα) σχετίζεται με τη σοβαρού βαθμού ΣΔ ^[1,2]



ΟΜΩΣ

- Η σχέση αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική σε μοντέλα πολλαπλής λογαριθμικής εξάρτησης (multiple logistic regression models)

- 1.Blanker 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.
- 2.Blanker 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.

ΣΔ και ΚΥΠ/ΣΚΟ

- Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες (8) είναι συγχρονικές μελέτες επιπολασμού (cross-sectional).
- Ο σχεδιασμός αυτός επιτρέπει τη διαπίστωση προσωρινής μόνο σχέσης μεταξύ ΚΥΠ/ΣΚΟ και ΣΔ.
- Επομένως, είναι δυνατόν να τεκμηριωθεί μια αδιαμφισβήτητη αιτιολογική σχέση μεταξύ ΚΥΠ/ΣΚΟ και ΣΔ;



Μελέτες προοπτικής

- Tampere study ⁽¹⁾
- Health Professionals Follow-Up Study (HPFS) ⁽²⁾
- Boston Area Community Health (BACH) ⁽³⁾

ΣΔ ↔ ΚΥΠ/ΣΚΟ

1. 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.
2. 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.
3. 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.

Θεωρίες για τους κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ΣΔ ↔ ΚΥΠ/ΣΚΟ



Θεωρία 1 : $\downarrow$ NOS/NO

- διαταραχή της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NOS) στο ενδοθήλιο των οργάνων της πυέλου (προστάτης, ουροδόχος κύστη, πέος) [1].
- Υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών.

1. 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.



Διαταραχή της NOS

- μείωση της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO)
 - στην **ΚΥΠ** (μεταβατική ζώνη) που οδηγεί σε αύξηση του προστατικού τόνου και στην κλινική εμφάνιση των **ΣΚΟ**
 - ελάττωση αρτηριακής παροχής που οδηγεί σε **ΣΔ**
- η μείωση της **NOS** στον προστάτη, στην ουροδόχο κύστη και στο πέος αποδίδεται σε αγγειακούς παράγοντες κινδύνου (διαβήτης, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία κ.α.)-
μεταβολικό σύνδρομο ^(1,2,3)

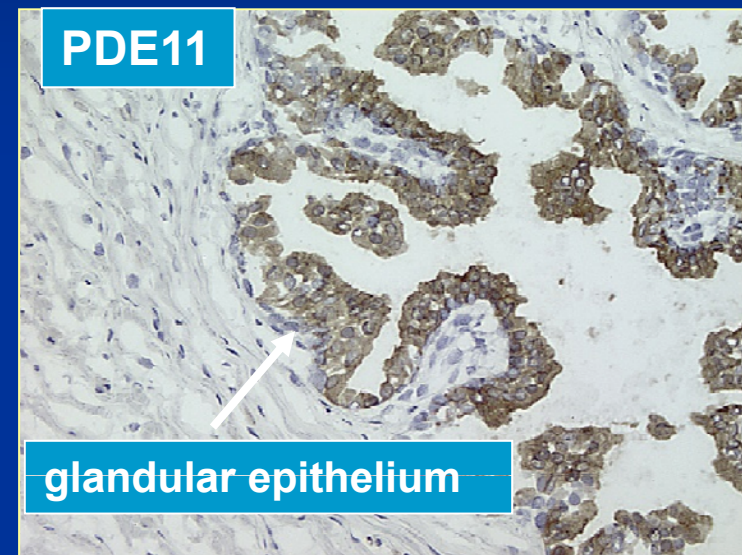
Διαταραχή της NOS

- Η αναγνώριση ισοενζύμων της φωσφοδιεστεράσης (PDE) στον προστάτη ενισχύει περαιτέρω τη θεωρία αυτή (1).
- Τα πιο συχνά ισοένζυμα της φωσφοδιεστεράσης είναι οι τύποι 4 και 5 αλλά έχει διαπιστωθεί και έκφραση του γονιδίου της PDE11A στους όρχεις, στους σιελετικούς μύες και στον προστάτη (2).

1.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.

2.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.

Εντοπισμός PDE στον προστατικό ιστό



Διαταραχή της NOS

- Η θεωρία αυτή ίσως ερμηνεύει και την κλινική βελτίωση των ΣΚΟ μετά από τη χορήγηση των PDE5i για την αντιμετώπιση της ΣΔ.



Θεωρία 2: ↑ τόνου συμπαθητικού

- υπερδραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος οφειλόμενη στο **μεταβολικό σύνδρομο** οδηγεί σε
 - διόγκωση του προστάτη και στην εμφάνιση των ΣΚΟ,
 - εμφάνιση ΣΔ [1,2].
- Δεν είναι ξεκάθαρο αν η εμφάνιση των ΣΚΟ και της ΣΔ είναι:
 - αποτέλεσμα κεντρικής αύξησης της δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος
 - ή είναι*
 - συνέπεια αλλαγής της λειτουργίας της κύστης και του πέους που οδηγεί σε αυξημένη κεντρική ενεργοποίηση.



Υπερδραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος

- Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η αυξημένη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος
 - οδηγεί σε ΚΥΠ και ΣΔ
 - ενώ η αντιμετώπιση της υπέρτασης οδηγεί σε ανάκαμψη της στυτικής δραστηριότητας (1,2,3).

1. 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.

2. 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.

3. 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.

Υπερδραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος και ούρηση

- Τα Υπερτασικά ποντίκια παράγουν αυξημένο NGF (nerve growth factor).
- Υψηλός NGF προκαλεί νοραδρενεργική υπερ-νεύρωση της ουροδόχου κύστης.
- Τα υπερτασικά ποντίκια ουρούσαν 3 φορές συχνότερα από τα φυσιολογικά.
- Ουροδυναμικά παρατηρηθήκαν συσπάσεις του εξωστήρα και χαμηλοί όγκοι ούρησης. (1)

Υπερδραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος

- Σε μελέτη σε 3047 άντρες με ΚΥΠ/ΣΚΟ , φάνηκε ότι η υπερδραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος σχετίζεται σημαντικά με την εμφάνιση των ΣΚΟ ⁽¹⁾.
- Διέγερση του αυτόνομου νευρικού συστήματος προκαλεί σύσπαση του εξωστήρα μύ ⁽²⁾.

1.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.

2.Wein AJ. Overactive bladder: Defining the disease. Am J. Manag Care 2000; 6:S559-564

Υπερδραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος και μεταβολικό σύνδρομο

- Η αντίσταση στην ινσουλίνη (βασικό συστατικό του **μεταβολικού συνδρόμου**) οδηγεί σε υπερινσουλιναιμία και συνδυάζεται με ΚΥΠ.
- Η υπερινσουλιναιμία αυξάνει το κυττοσολικό ελεύθερο ασβέστιο στους λείους μύες και στο νευρικό ιστό με αποτέλεσμα **αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού** που σημαίνει αύξηση του τόνου των μυϊκών ινών του προστάτη με αποτέλεσμα **ΣΚΟ** ανεξαρτήτως της αύξησης του μεγέθους του προστάτη.
- Η υπερδραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος φαίνεται ότι αυξάνει τα ΣΚΟ αλλά δεν τα προκαλεί.

Υπερδραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος

Το **μεταβολικό σύνδρομο** ως ‘πυροδοτητής’ της υπερδραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, αποτελεί έναν αληθοφανή μηχανισμό λόγω της τεκμηριωμένης επίπτωσης του στη στυτική λειτουργία και του πιθανού ρόλου του στη γένεση της ΚΥΠ/ΣΚΟ (1,2).

1.Medina JJ, Parra RO, Moore RG. Benign prostatic hyperplasia (the aging prostate). Med Clin North Am 1999;83:1213-29.

2.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.

Θεωρία 3: ↑ Rho κινάσης

- η αυξημένη ενεργοποίηση της Rho-κινάσης με αποτέλεσμα μείωση της χάλασης των λείων μυϊκών ινών
→αυξημένες αντιστάσεις στην έξοδο των ούρων και ΣΚΟ
→ελάττωση αιμάτωσης σηραγγωδών και $\Sigma\Delta$ [1].



1.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.

Αυξημένη ενεργοποίηση της Rho-κινάσης

- Οι Chang και συν, ανέφεραν ότι οι λείες μυϊκές ίνες των σπυραγγιδών σωμάτων σε κουνέλια με μερική απόφραξη της κύστης συνοδεύονται από ένα ευρύ φάσμα μοριακών και λειτουργικών διαφορών ⁽¹⁾.

1.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.

Αυξημένη ενεργοποίηση της Rho-κινάσης

- Η μεταβολή στη νεύρωση των λείων μυϊκών ινών των σπασμωδικών 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.

Θεωρία 4: Αθηροσκλήρυνση

- Η τέταρτη **υπόθεση** δείχνει την αθηροσκλήρυνση ως τον κοινό μηχανισμό για την ΚΥΠ/ΣΚΟ και τη ΣΔ [1,2].

- 1.Tarcan T, Azadzoι 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.
- 2.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



Αθηροσκλήρωση

- Διάφοροι γνωστοί αγγειακοί παράγοντες κινδύνου (διαβήτης, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία και κάπνισμα), στοιχεία του **μεταβολικού συνδρόμου**, οδηγούν σε αθηροσκλήρωση και χρόνια ισχαιμία του πέους, της ουροδόχου κύστης και του προστάτη ⁽¹⁾.

1.Tarcan T, Azadzo 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.

Αθηροσκλήρυνση

- Η μειωμένη αρτηριακή παροχή στην πύελο οδηγεί σε μείωση των μυικών ινών του εξωστήρα της ουροδόχου κύστης και ίνωση του προστάτη με αποτέλεσμα μείωση της συσταλτικότητας της κύστης και αυξημένες ουρηθρικές αντιστάσεις, αντίστοιχα.
- Η μειωμένη αρτηριακή παροχή στην πύελο οδηγεί σε μείωση των λείων μυικών ινών των σιεραγγωδών σωμάτων του πέους.
- Αυτές οι δομικές μεταβολές οδηγούν στην κλινική εμφάνιση της ΚΥΠ/ΣΚΟ και της ΣΔ

1.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.

Αθηροσκλήρυνση

- Η βαθμολογία του IPSS αυξήθηκε σημαντικά (24,2%) σε μελέτη 1724 ανδρών με δύο ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου σε σύγκριση με άντρες με κανέναν ή ένα αγγειακό παράγοντα κινδύνου ⁽¹⁾.

1. 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.



Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί

- Οι θεωρίες αυτές είναι συμβατές μεταξύ τους και μπορεί να επικαλύπτονται σημαντικά ⁽¹⁾.
- Οι θεωρίες :- διαταραχής της NOS/NO
 - αυξημένης δραστηριότητας ANΣ
 - η αυξημένη ενεργοποίηση της Rho-κινάσης
 - η αθηροσκλήρυνση και η πυελική ισχαιμία
- Συνδέονται από κοινούς αγγειακούς παράγοντες κινδύνου και αποτελούν στοιχεία του **μεταβολικού συνδρόμου** .

1.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.

Παράγοντες κινδύνου για LUTS ή/και ΣΤ.Δ.

Παράγοντες κινδύνου/ συνυπάρχουσες νόσοι

Μηχανισμός

Ηλικία

Αγγειακή δυσλειτουργία
Μειωμένα επίπεδα eNOS
Αυξημένα επίπεδα RhoA/RhoK

Διαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο,
παχυσαρκία, καθιστικός τρόπος ζωής

Υπερδραστηριότητα του ANΣ*,
Αυξημένο IGF**
Αγγειακή δυσλειτουργία

Αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσος,
Υπέρταση

Αγγειακή δυσλειτουργία
Μειωμένα επίπεδα eNOS
Υπερδραστηριότητα του ANΣ

Φλεγμονές

Επιθηλιακή έκκριση κυτοκινών.

ANS:** αυτόνομο νευρικό σύστημα *IGF:** ινσουλινοτρόπος αυξητικός παράγων

LUTS/ΚΥΠ και ΣΔ

Κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Μείωση
NO-cGMP

Αύξηση
RhoA-ROCK

Υπερδραστηριότητα
του αυτόνομου

Αθηροσκλήρωση
της πυέλου

Λειτουργικές
επιπτώσεις
στους ιστούς
(σηραγγώδη σώματα,
προστάτης,
ουρήθρα, κύστη)

- Μειωμένη δραστηριότητα νεύρων και ενδοθηλίου
- Μεταβολή στη σύσπαση ή στη χάλαση των λείων μυικών ινών
- Αρτηριακή ανεπάρκεια, μείωση αιματικής ροής και βλάβη ιστών λόγω υποξίας



LUTS/ΚΥΠ
ΣΔ

Χρόνια φλεγμονή

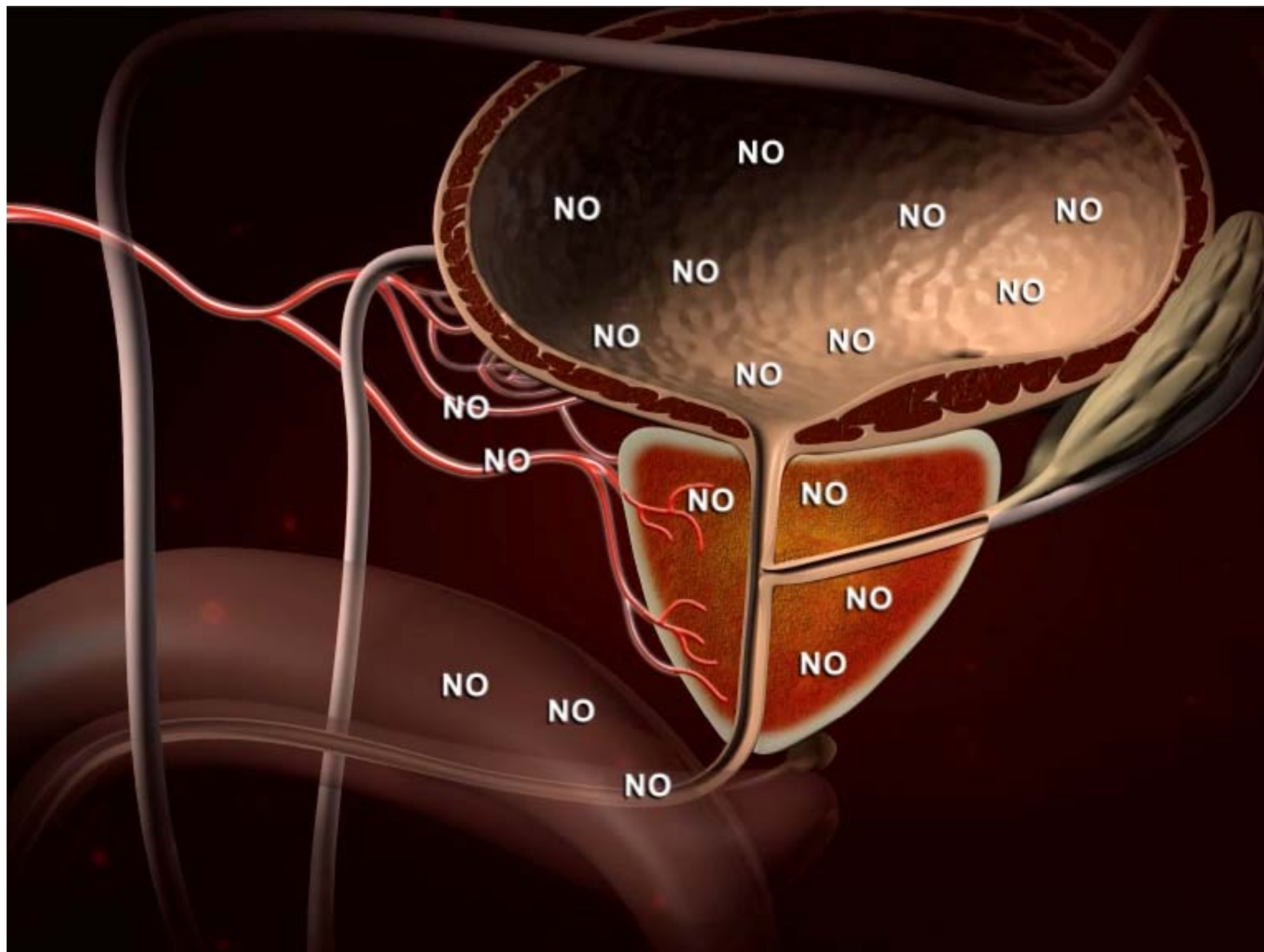
Διαταραχή στεροειδών ορμονών

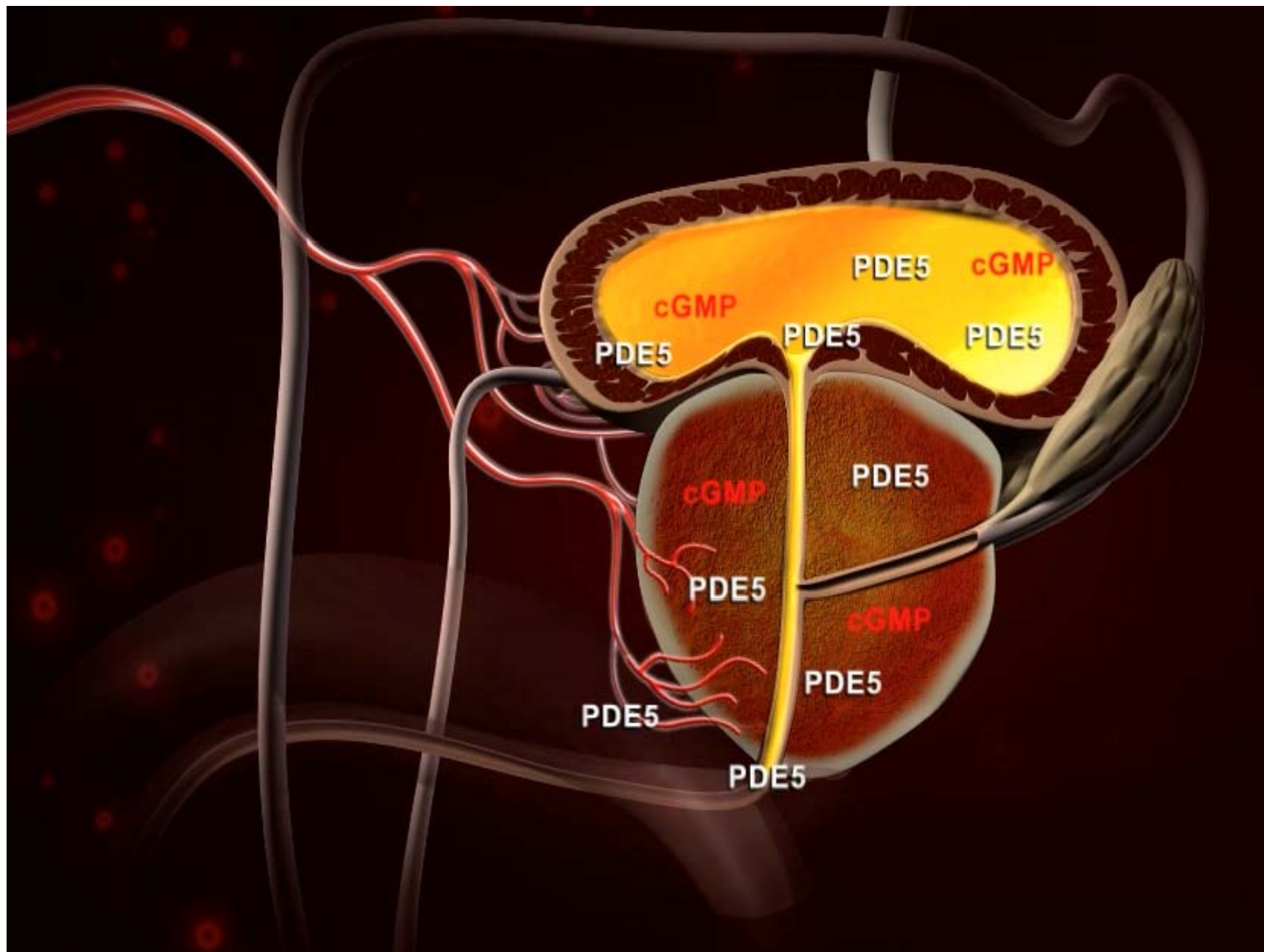
Συνυπάρχουσες παθήσεις
(υπέρταση, μεταβολικό σύνδρομο, διαβήτης κλπ)

Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί

- Οι αναστολείς της PDE5 μπορούν να βελτιώσουν τόσο την ΚΥΠ/ΣΚΟ όσο και τη ΣΔ στοχεύοντας σε διαφορετικούς μηχανισμούς (αυξάνοντας το NO, αυξάνοντας το cGMP ή ανταγωνιζόμενοι τις δράσεις της νορεπινεφρίνης και άλλων αγγελιοφόρων δεύτερης γραμμής) (1).

1.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.





Πως μπορεί η ταδαλαφίλη να βελτιώσει τα συμπτώματα;

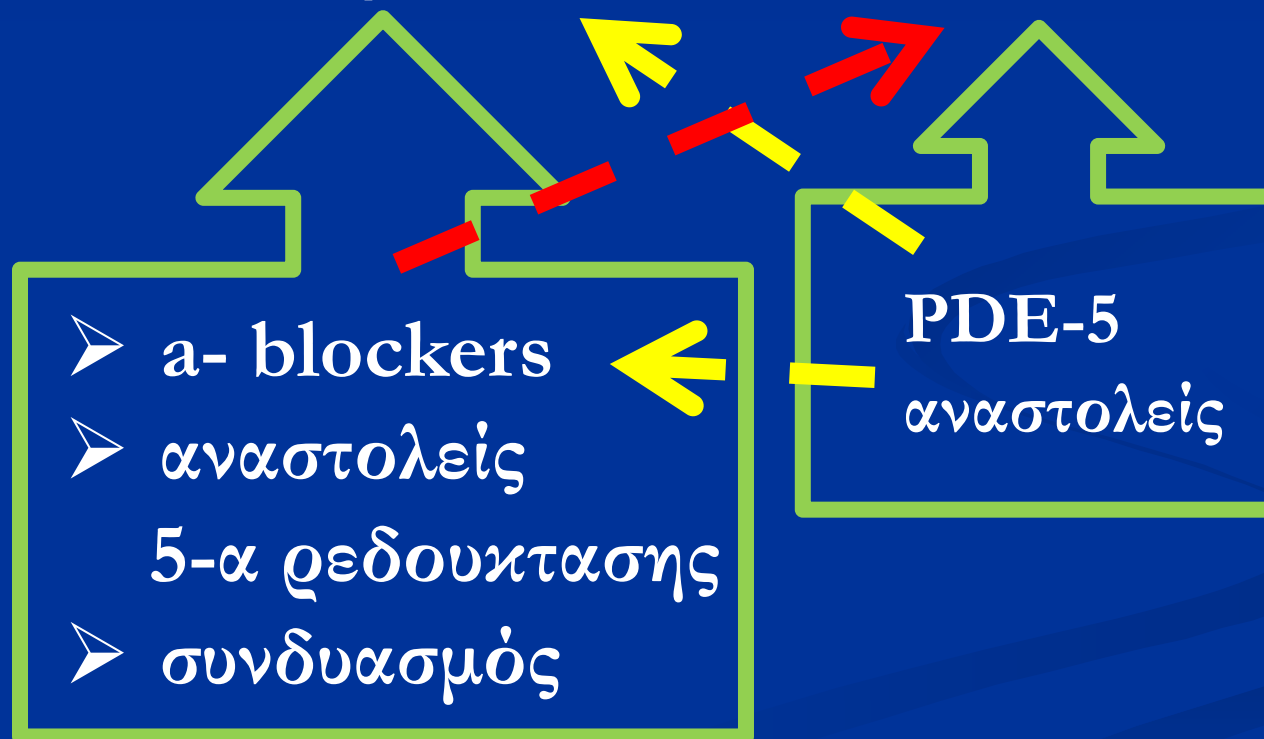


ΘΕΡΑΠΕΙΑ



ΚΥΠ/ΣΚΟ

ΣτΔ



Ποια είναι σήμερα η βέλτιστη αντιμετώπιση ασθενών που παρουσιάζουν ΚΥΠ/ΣΚΟ με σύγχρονη προστασία ή/και αποκατάσταση της ΣΔ;

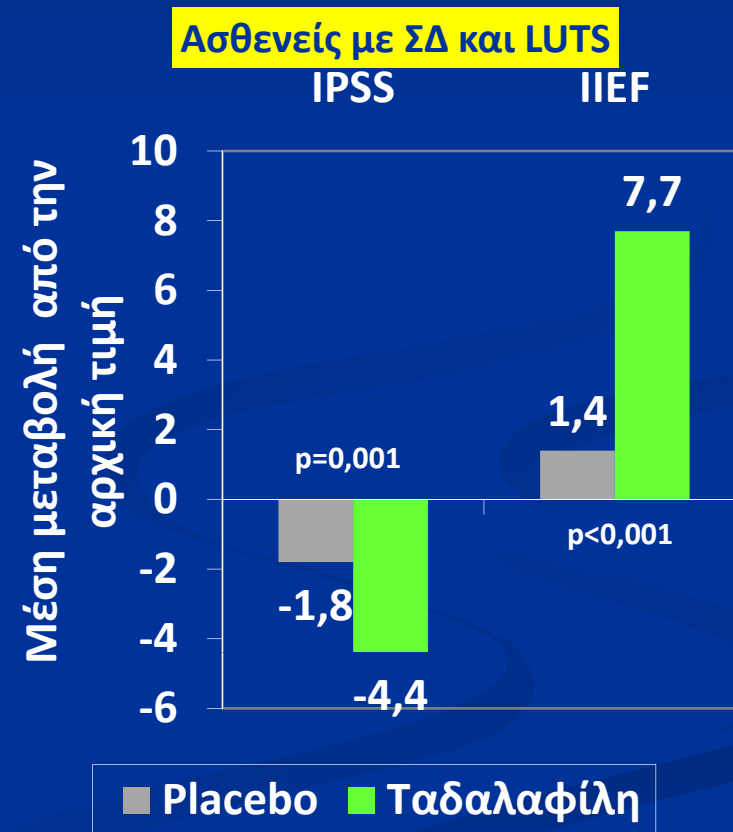
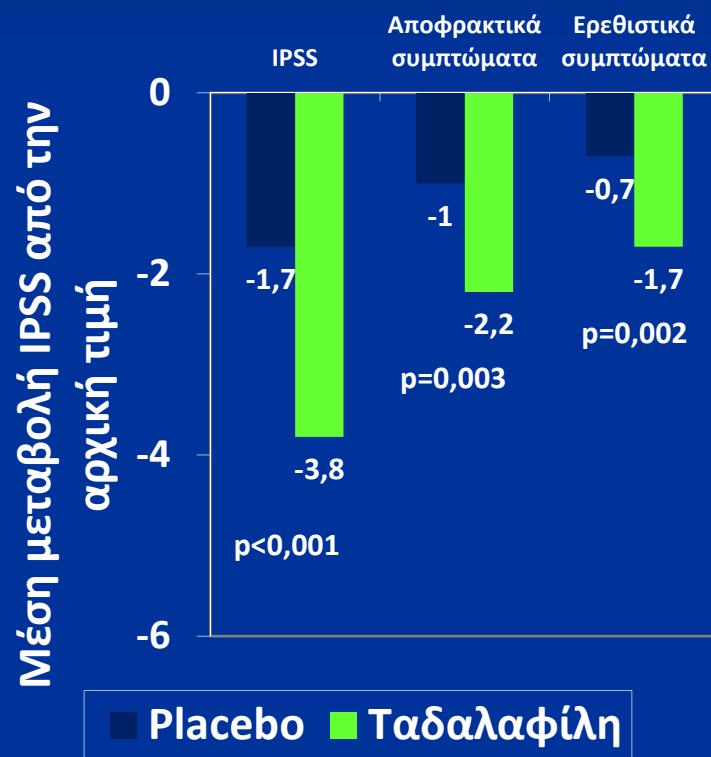


Οι μελέτες της ταδαλαφίλης

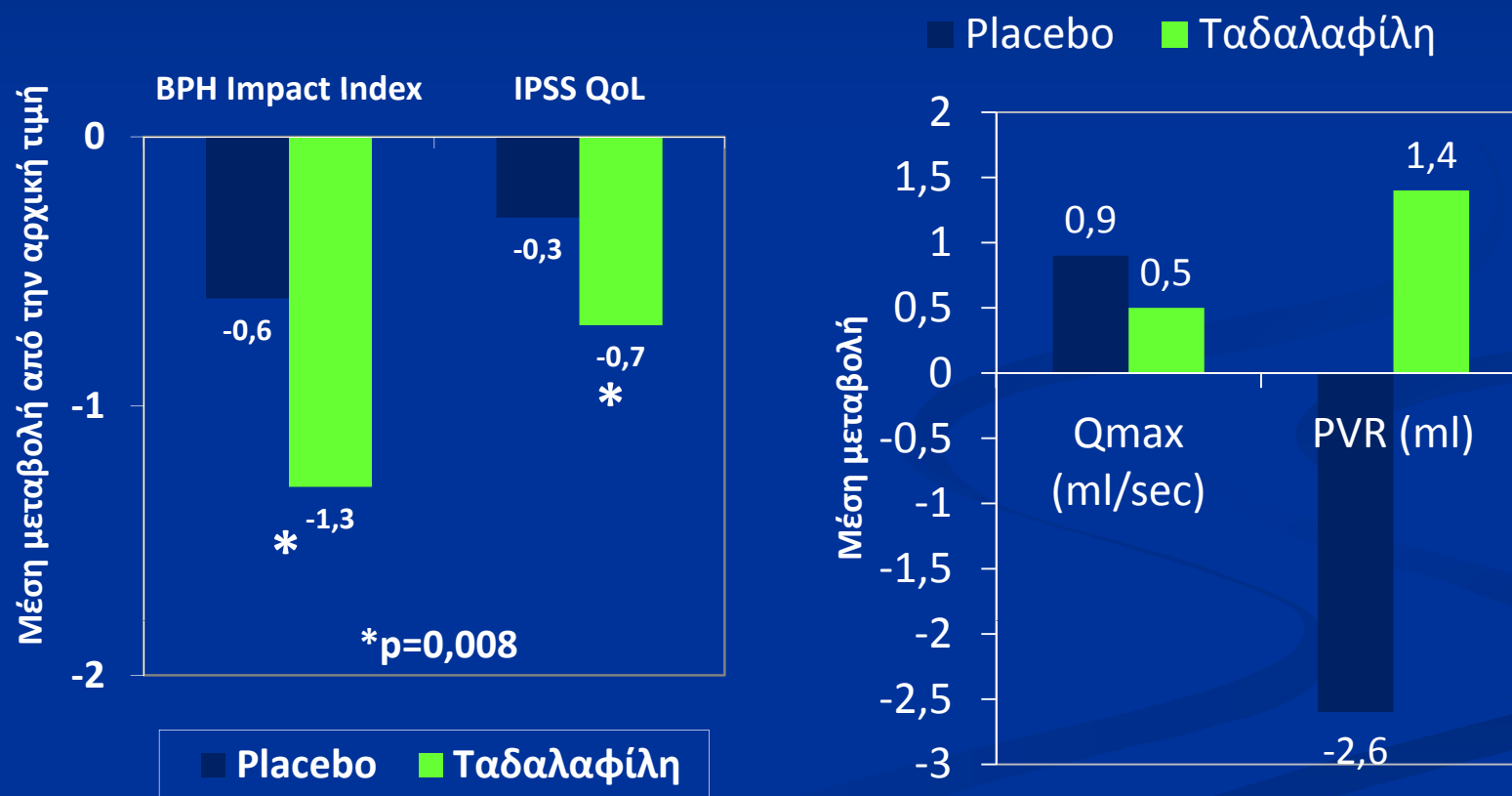
Ταδαλαφίλη σε ασθενείς με LUTS

- Διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη σε άντρες ≥ 45 ετών, με IPSS ≥ 13 , Qmax 4-15ml/sec και PVR < 200ml (n=281).
- Χορήγηση 5mg ταδαλαφίλης καθημερινά
- Δυνατότητα τιτλοποίησης της δόσης (μέχρι 20mg) μετά από 6 εβδομάδες.
- Υποομάδα ασθενών με ΣΔ και LUTS (n=156).

Η ταδαλαφίλη βελτιώνει τα συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό



Η ταδαλαφίλη βελτιώνει την ποιότητα ζωής αλλά όχι την ουροροομετρία και το υπολειπόμενο μετά ούρηση



McVary KT et al. J Urol 2007, 177: 1401-1407

Ποια δόση ταδαλαφίλης είναι η καταλληλότερη;

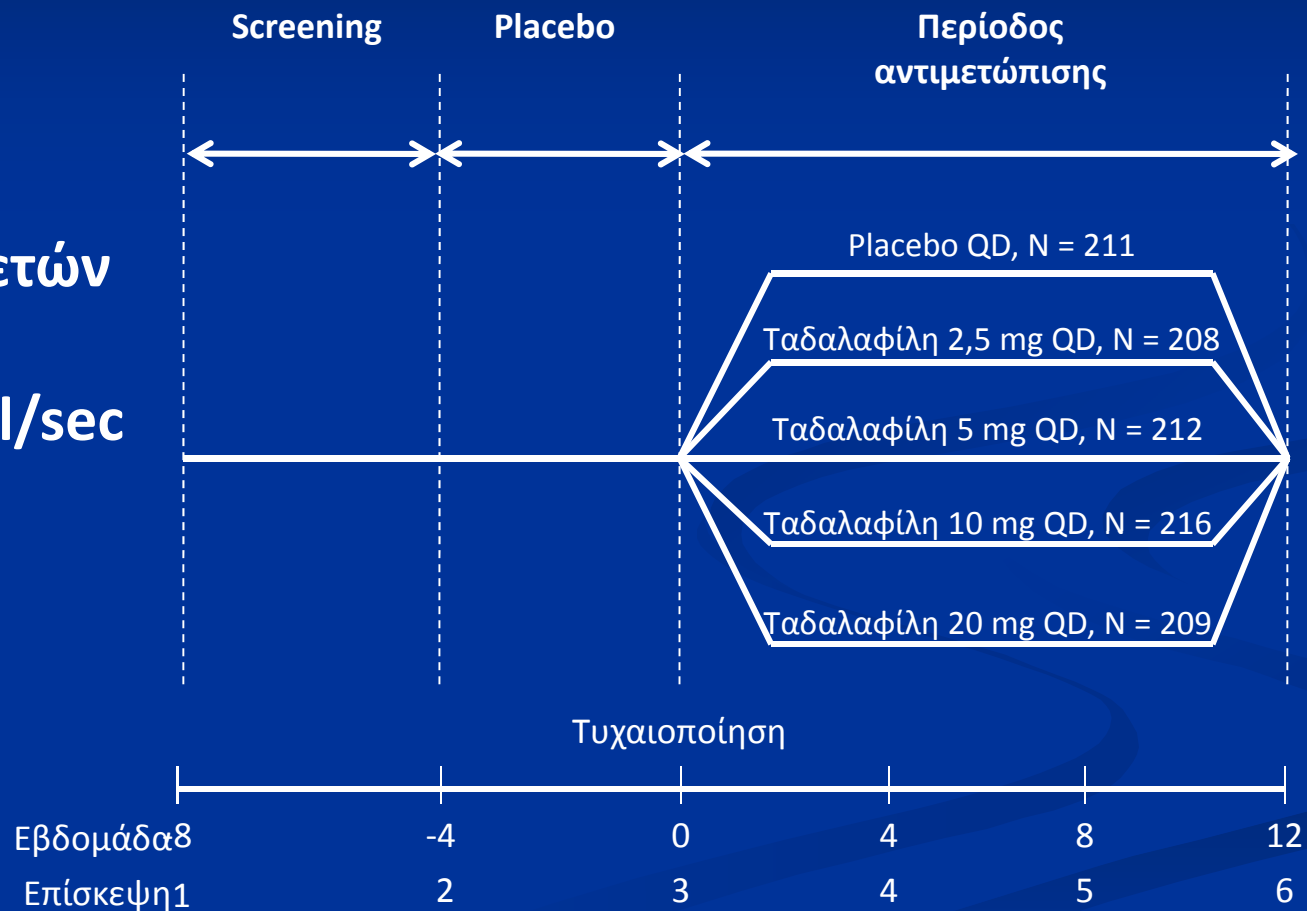
N=1058

Άντρες ≥ 45 ετών

IPSS ≥ 13

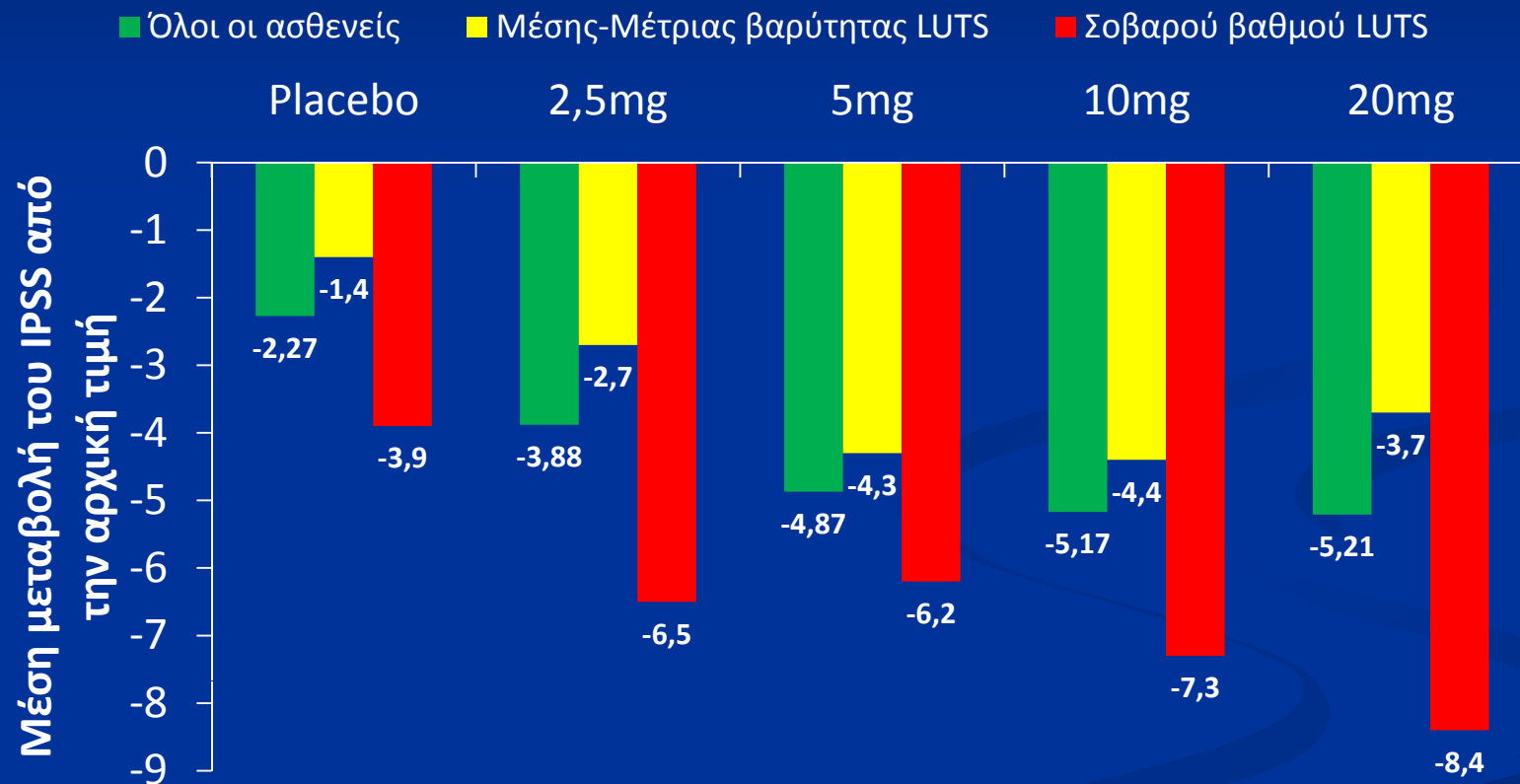
Q_{max} 4-15ml/sec

PVR < 300ml



Roehrborn CG et al. J Urol 2008, 180:1228-1234

Όλα τα δοσολογικά σχήματα είναι αποτελεσματικά



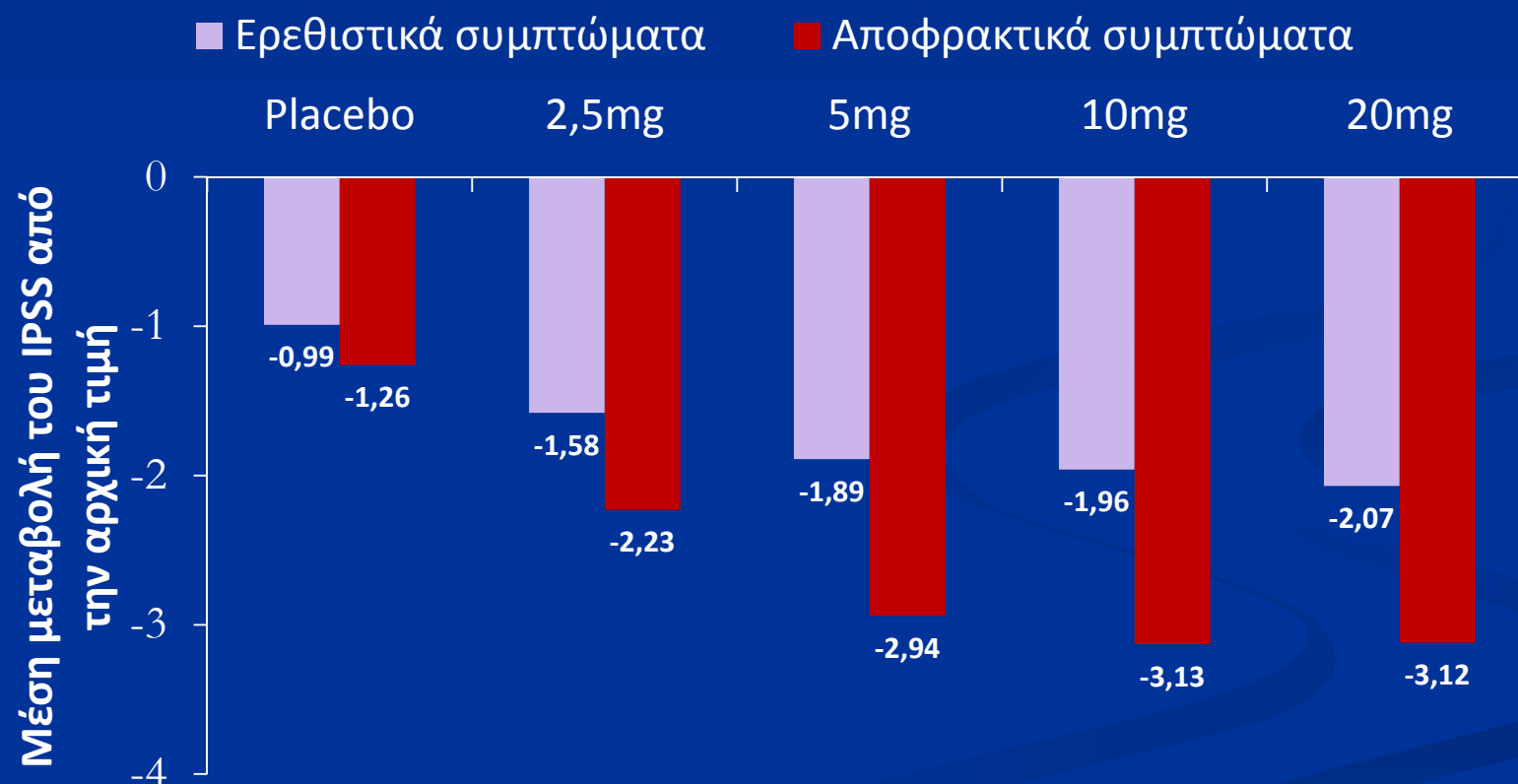
$p < 0,001$ (Όλοι οι ασθενείς)

$p < 0,001$ (Μέσης-Μέτριας βαρύτητας LUTS)

$p < 0,05$ (σοβαρού βαθμού LUTS)

Roehrborn CG et al. J Urol 2008, 180:1228-1234

Όλα τα δοσολογικά σχήματα είναι αποτελεσματικά τόσο στα αποφρακτικά όσο και στα ερεθιστικά συμπτώματα



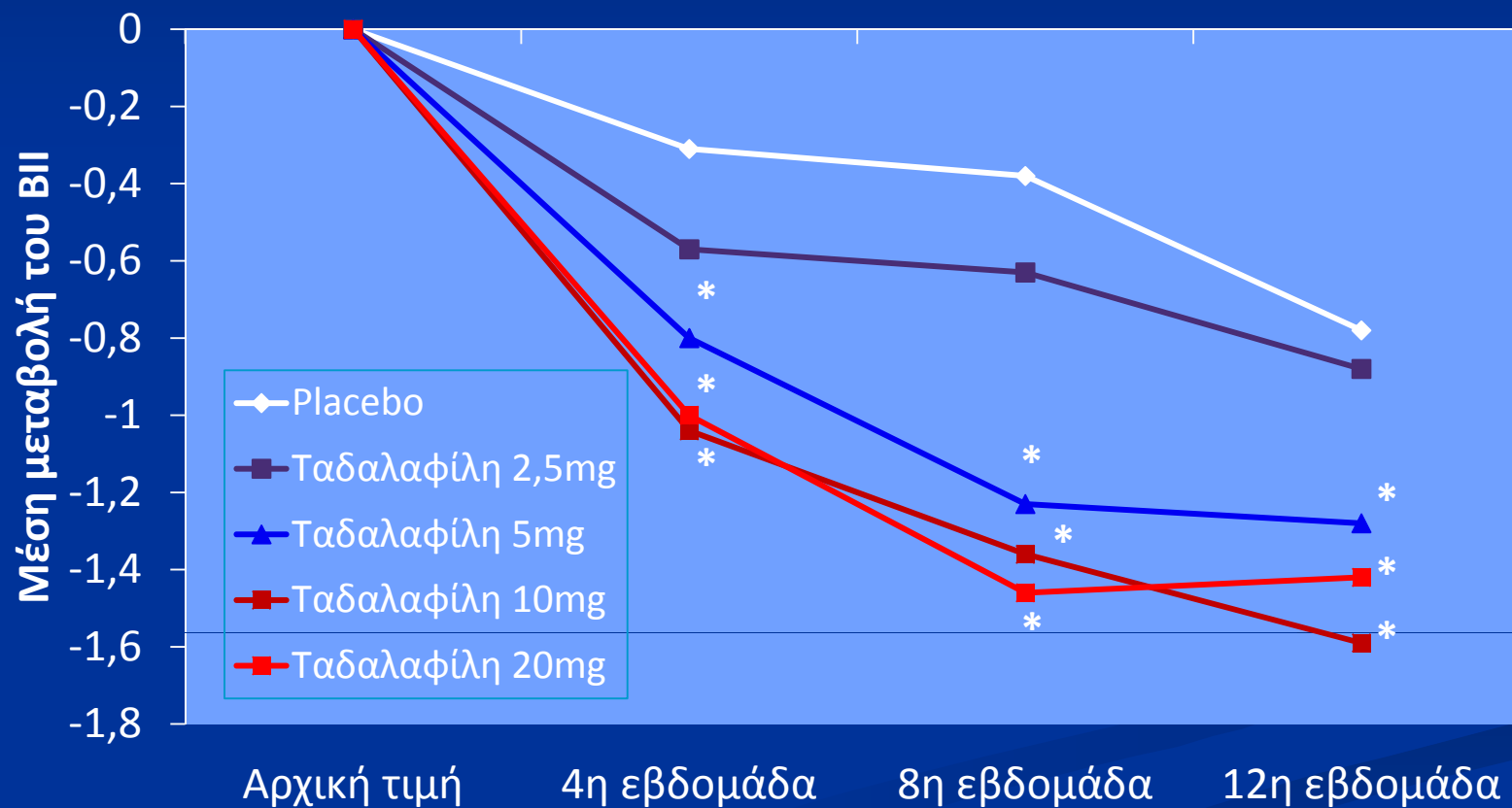
$p < 0,01$ (ερεθιστικά συμπτώματα)

$p < 0,001$ (αποφρακτικά συμπτώματα)

Roehrborn CG et al. J Urol 2008, 180:1228-1234

Η δόση των 5mg συνοδεύεται από το καλύτερο προφίλ οφέλους/κινδύνου

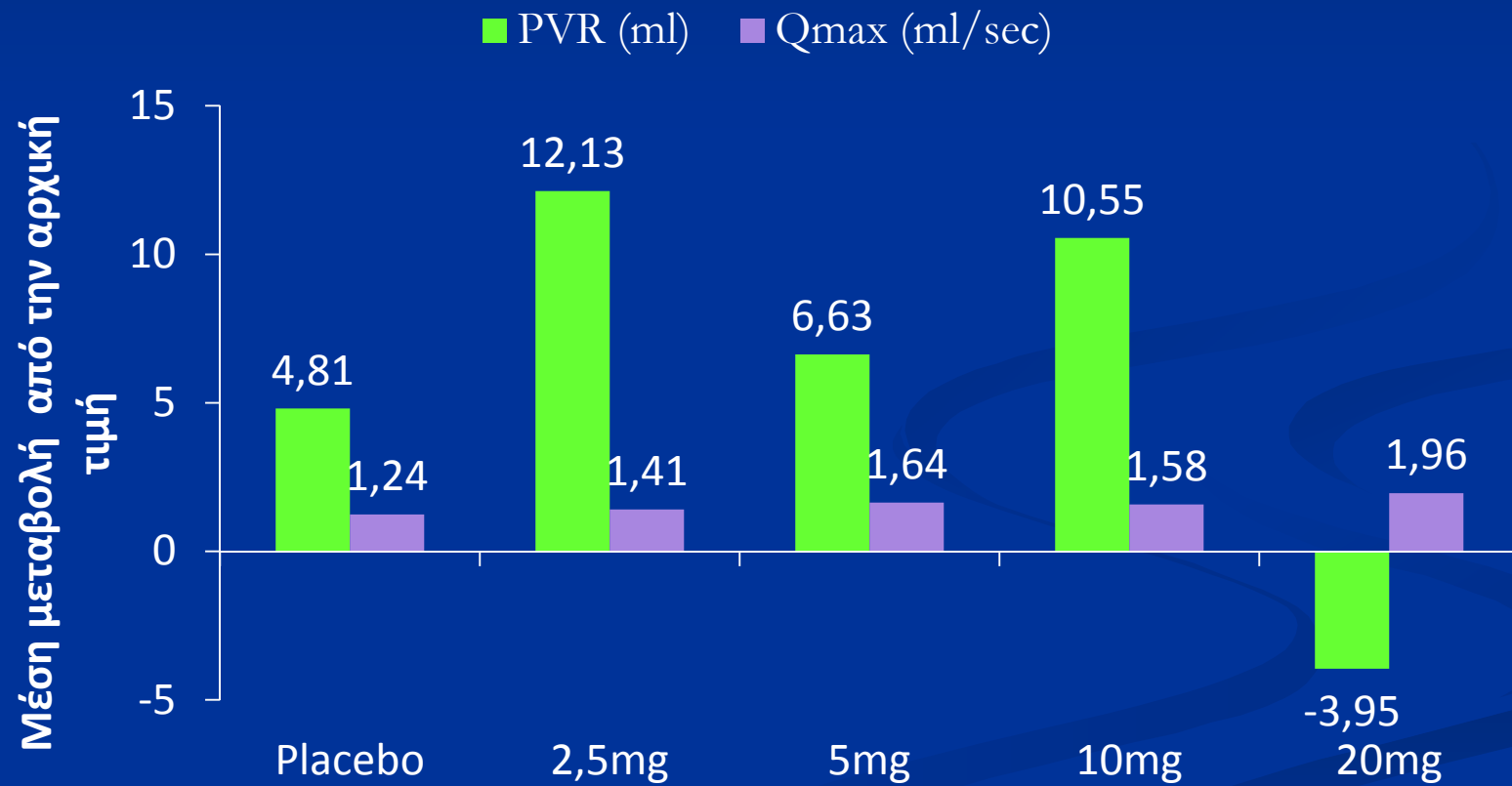
Μόνο η δόση των 2,5mg δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά με το placebo



* $p < 0.05$

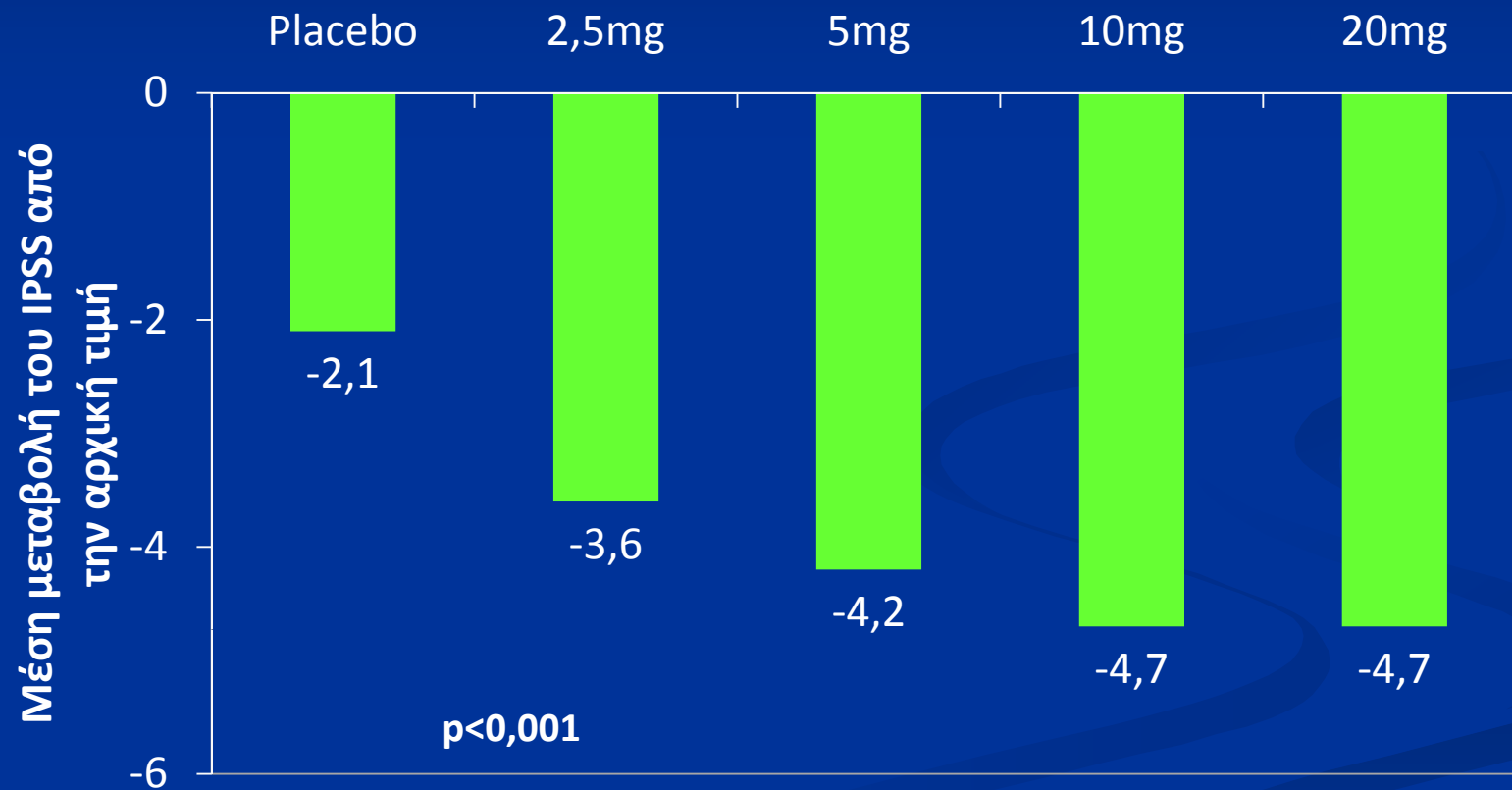
Roehrborn CG et al. J Urol 2008, 180:1228-1234

Το PVR και η Qmax δε μεταβλήθηκαν σημαντικά



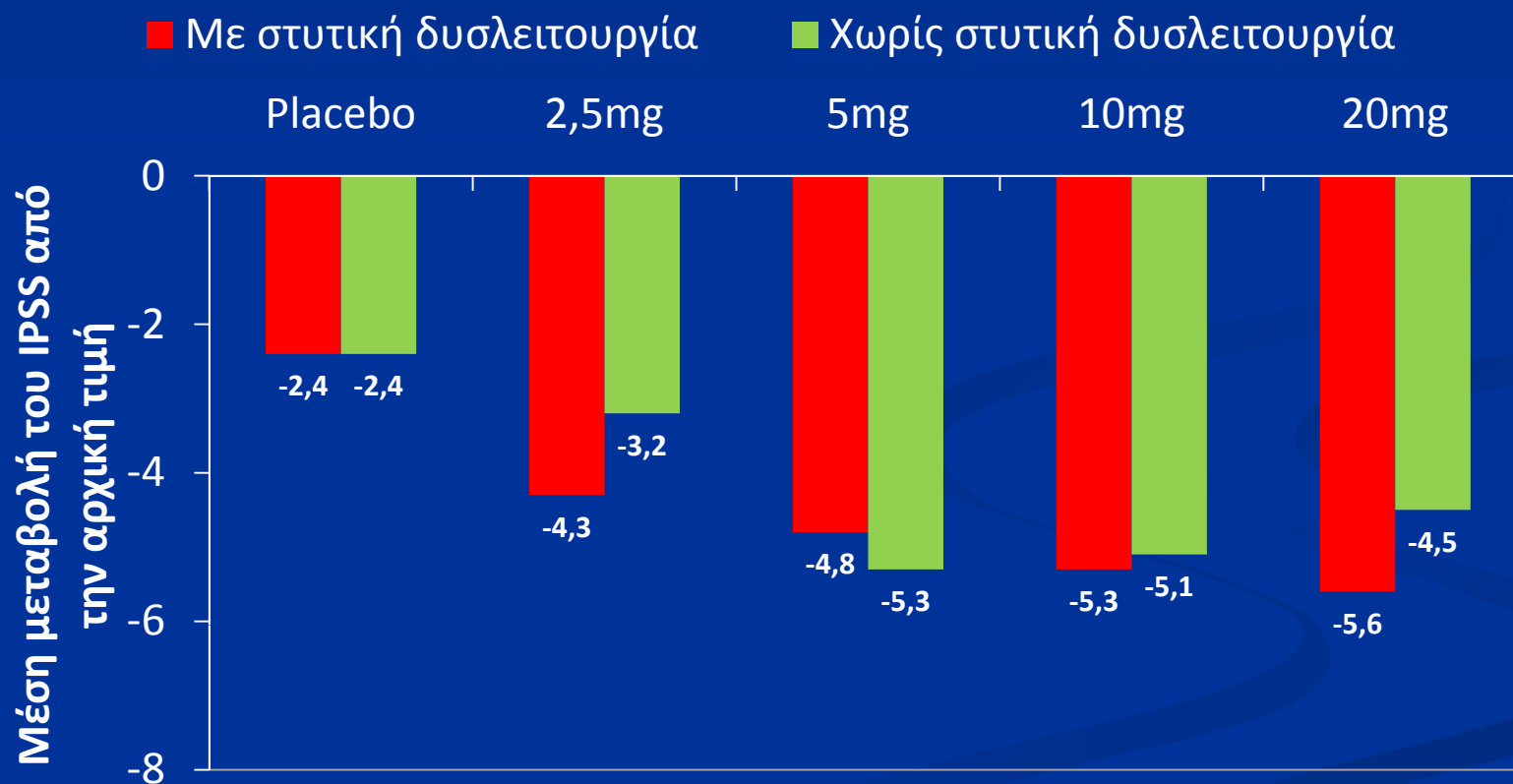
Roehrborn CG et al. J Urol 2008, 180:1228-1234

Καθημερινή χορήγηση ταδαλαφίλης σε ασθενείς με ΣΔ και LUTS: Το IPSS βελτιώθηκε σημαντικά



Porst H et al. Eur Urol 2009, 56:727-736

Οι επιπτώσεις της ταδαλαφίλης στα LUTS είναι παρόμοιες στους ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ



Broderick G et al. Urology 2010, 75:1452-1459

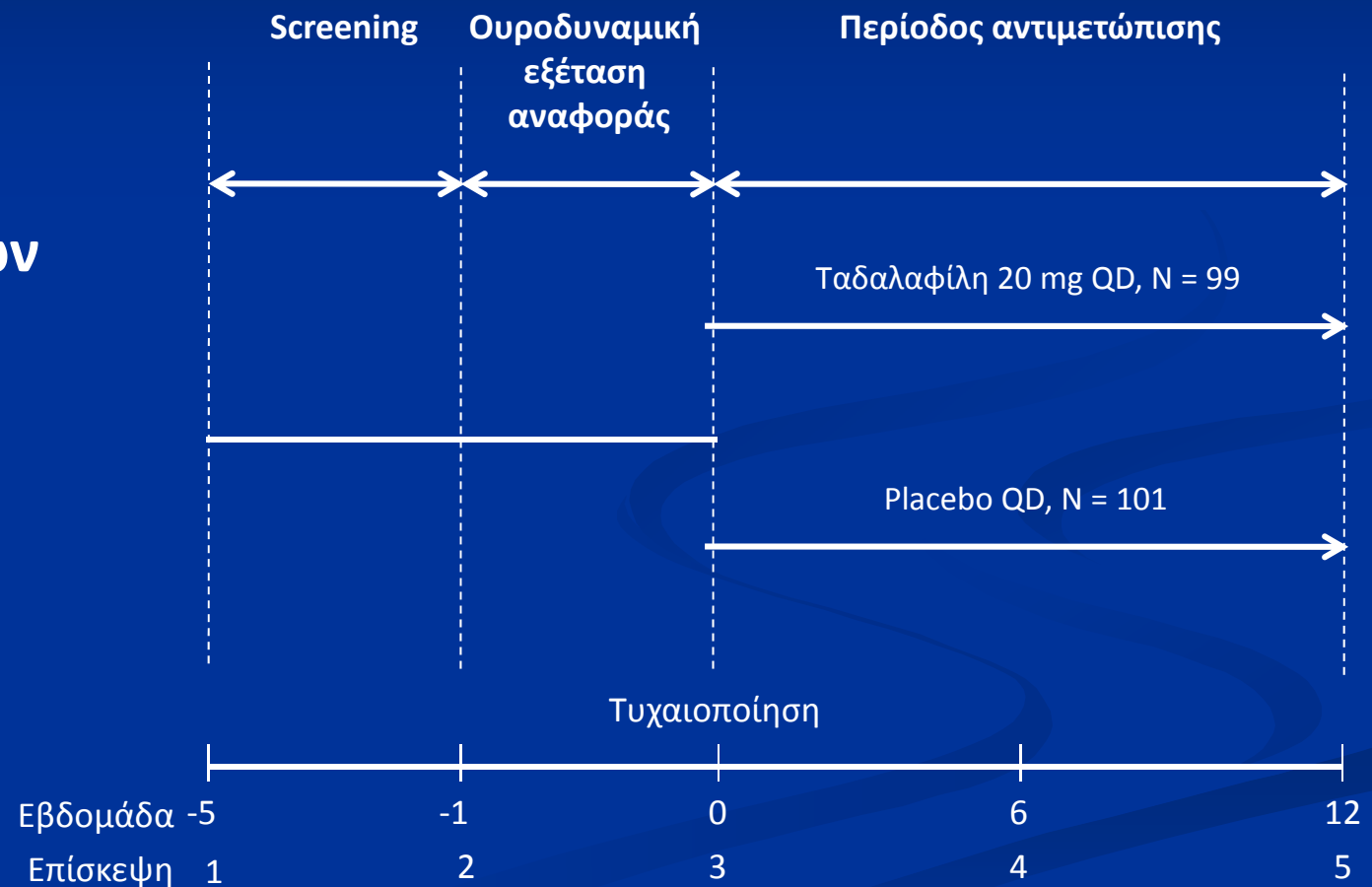
Μεταβάλλονται οι ουροδυναμικές παράμετροι από την καθημερινή χορήγηση ταδαλαφίλης;

N=200

Άντρες ≥ 40 ετών

IPSS ≥ 13

PVR $< 350\text{ml}$

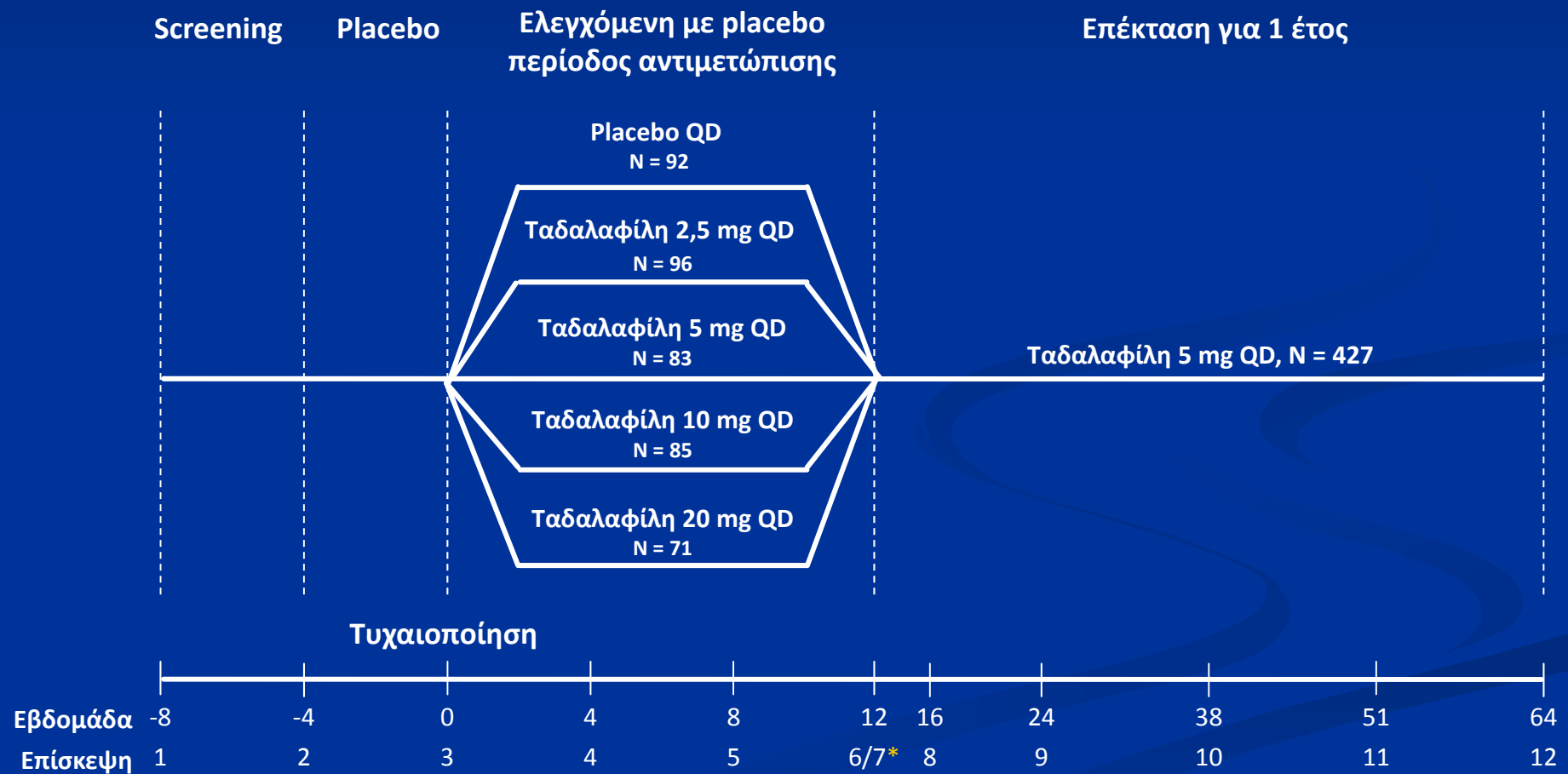


Dmochowski R et al. J Urol 2010, 183:1092-1097

Οι μεταβολές στις ουροδυναμικές παραμέτρους δεν ήταν στατιστικά σημαντικές

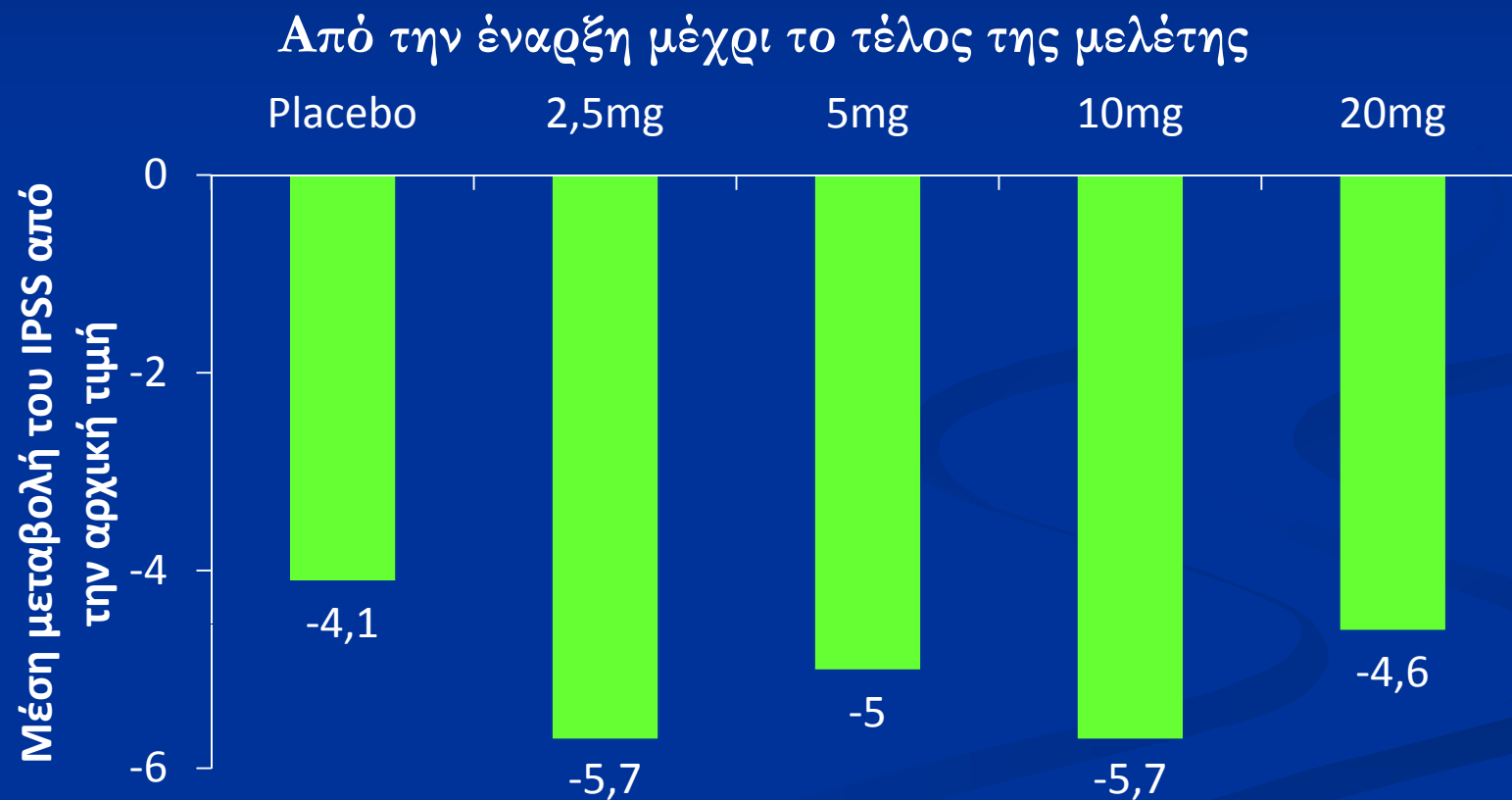
		Placebo			Ταδαλαφίλη		
		n	Μέση αρχική τιμή (SD)	Μέση μεταβολή (SD)	n	Μέση αρχική τιμή (SD)	Μέση μεταβολή (SD)
Παράμετροι πίεσης-ροής	Q _{max} (ml/sec)	76	9.5 (4.9)	0.5 (2.9)	67	10.3 (4.5)	0.4 (2.9)
	Q _{ave} (ml/sec)	85	4.6 (2.4)	0.5 (1.6)	80	5.5 (2.7)	0.6 (1.9)
	V _{comp} (ml)	75	294.5 (148.1)	4.1 (141.9)	67	297.9 (143.7)	13.6 (100.2)
	Max p _{det} (cm H ₂ O)	81	67.3 (31.9)	- 3.4 (20.6)	77	71.6 (38.6)	- 3.2 (22.0)
	BCI	89	102.2 (33.0)	2.8 (17.8)	83	107.7 (31.8)	- 0.2 (19.0)
	BOOI	89	36.0 (31.2)	- 0.9 (18.2)	83	35.6 (32.7)	- 2.8 (15.6)
Μη επεμβατικές παράμετροι	Q _{max} (ml/s)	76	13.3 (7.5)	0.5 (8.0)	67	15.5 (11.1)	- 0.1 (9.3)
	Q _{ave} (ml/s)	67	7.1 (4.5)	- 0.1 (4.1)	55	7.4 (4.3)	0.9 (3.0)
	V _{comp} (ml)	75	262.6 (138.0)	- 15.6 (147.4)	67	270.8 (154.8)	- 1.4 (153.6)
	PVR _{cath} (ml)	68	62.1 (68.0)	- 1.8 (86.6)	64	52.6 (68.9)	- 10.4 (78.1)
	Χωρητικότητα κύστης (ml)	67	333.1 (169.0)	- 29.0 (180.7)	63	323.1 (195.1)	- 12.3 (196.4)
	Αποδοτικότητα ούρησης (%)	67	83.5 (14.8)	0.6 (17.2)	63	85.1(13.7)	1.9 (17.6)

Αποτελέσματα μακροχρόνιας αντιμετώπισης



Donatucci et al. BJUInt 2011, 107:1110-1116

Η βελτίωση του IPSS διατηρείται και μετά από 1 έτος



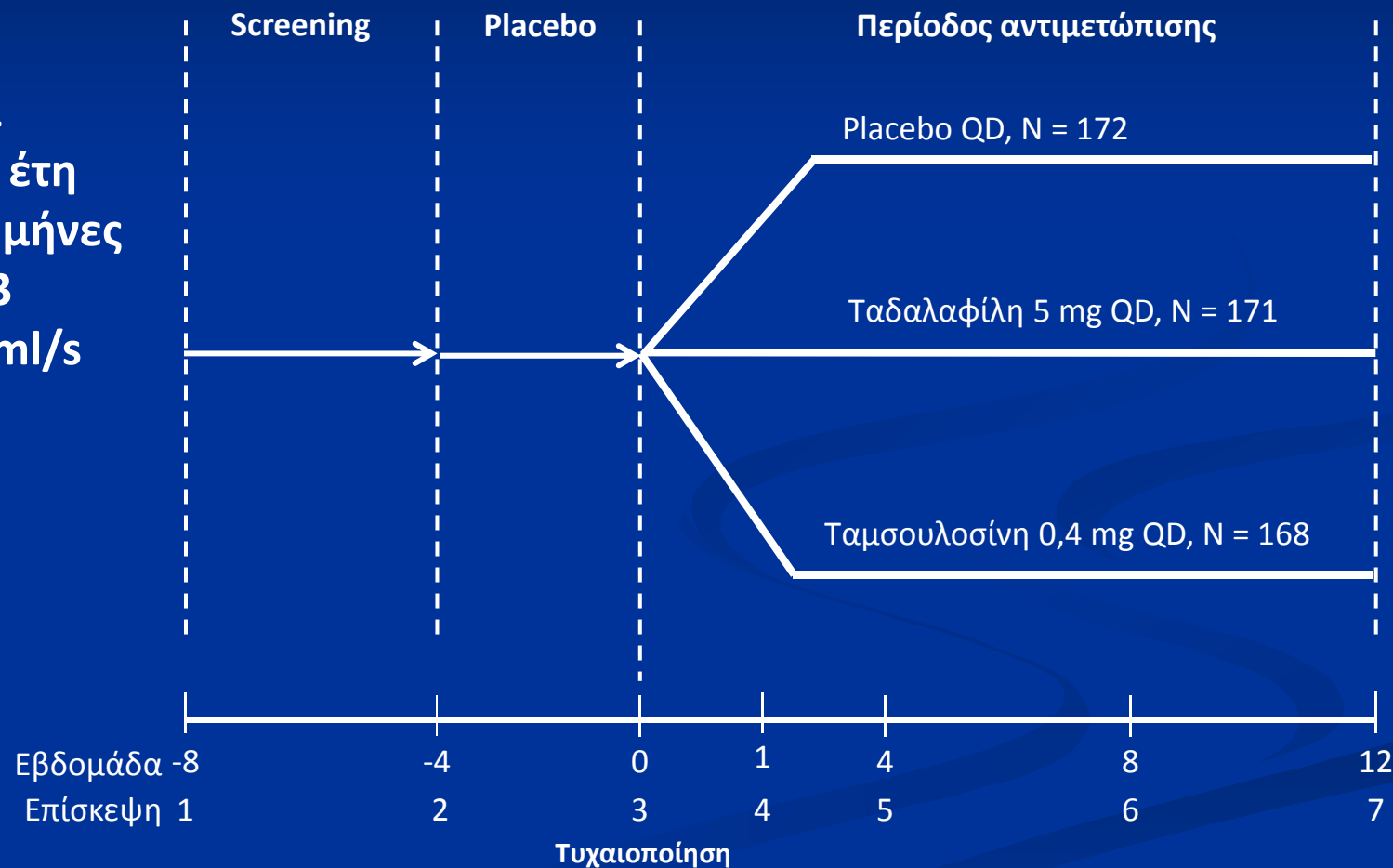
Donatucci et al. BJUInt 2011, 107:1110-1116

Ανεπιθύμητες ενέργειες

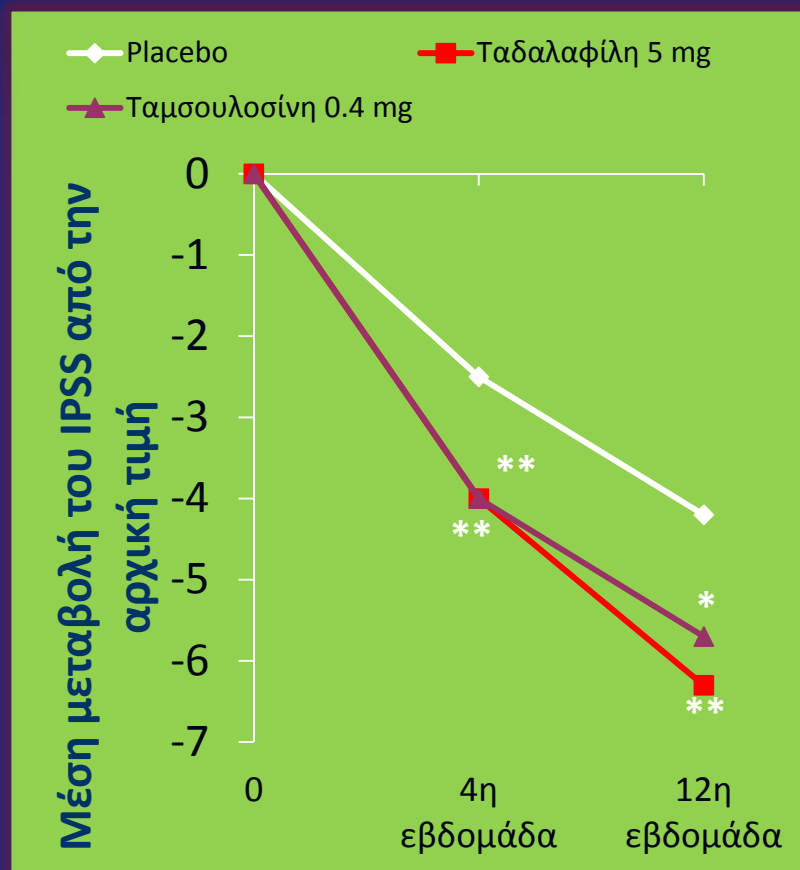
	Αγωγή κατά την ελεγχόμενη με placebo περίοδο					Όλες οι ομάδες (N = 427)
	Placebo (N = 92)	2,5 mg (N = 96)	5 mg (N = 83)	10 mg (N = 85)	20 mg (N = 71)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ασθενείς με ≥ 1 ΑΕ	50 (54.3)	52 (54.2)	47 (56.6)	49 (57.6)	48 (67.6)	246 (57.6)
ΑΕ σε $\geq 2\%$ των ασθενών (όλες οι ομάδες)						
Δυσπεψία	4 (4.3)	3 (3.1)	4 (4.8)	3 (3.5)	3 (4.2)	17 (4.0)
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	2 (2.2)	4 (4.2)	2 (2.4)	5 (5.9)	4 (5.6)	17 (4.0)
Back pain	4 (4.3)	5 (5.2)	2 (2.4)	3 (3.5)	2 (2.8)	16 (3.7)
Κεφαλαλγία	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.1)	4 (5.6)	13 (3.0)
Ρινική συμφόρηση	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (2.4)	5 (5.9)	3 (4.2)	12 (2.8)
Υπέρταση	0 (0.0)	3 (3.1)	3 (3.6)	3 (3.5)	2 (2.8)	11 (2.6)
Βήχας	1 (1.1)	3 (3.1)	1 (1.2)	2 (2.4)	2 (2.8)	9 (2.1)
Ασθενείς με ≥ 1 σοβαρό επεισόδιο	5 (5.4)	3 (3.1)	6 (7.2)	4 (4.7)	2 (2.8)	20 (4.7)
Ασθενείς που διέκοψαν λόγω ΑΕ	6 (6.5)	4 (4.2)	4 (4.8)	5 (5.9)	3 (4.2)	22 (5.2)

Σύγκριση μονοθεραπείας με ταδαλαφίλη και ταμσουλοσίνη

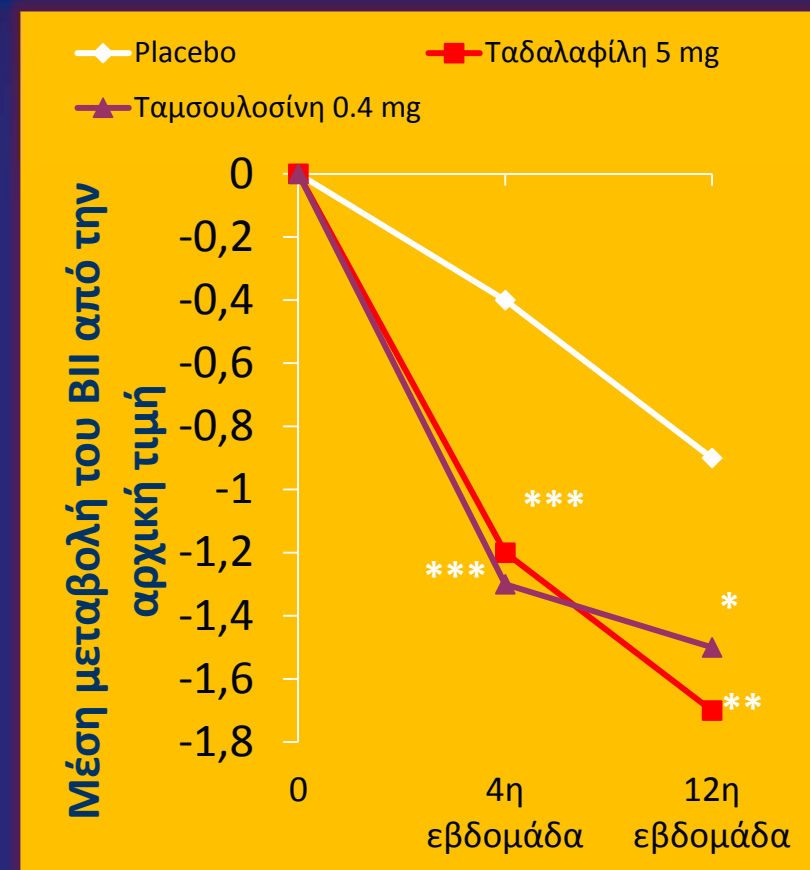
N = 511
Ηλικία ≥ 45 έτη
ΚΥΠ-LUTS > 6 μήνες
IPSS ≥ 13
 $Q_{\max}$: 4-15 ml/s



Η βελτίωση των LUTS είναι παρόμοια



* $p < 0,05$, ** $p \leq 0,001$ vs placebo



* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p \leq 0,001$ vs placebo

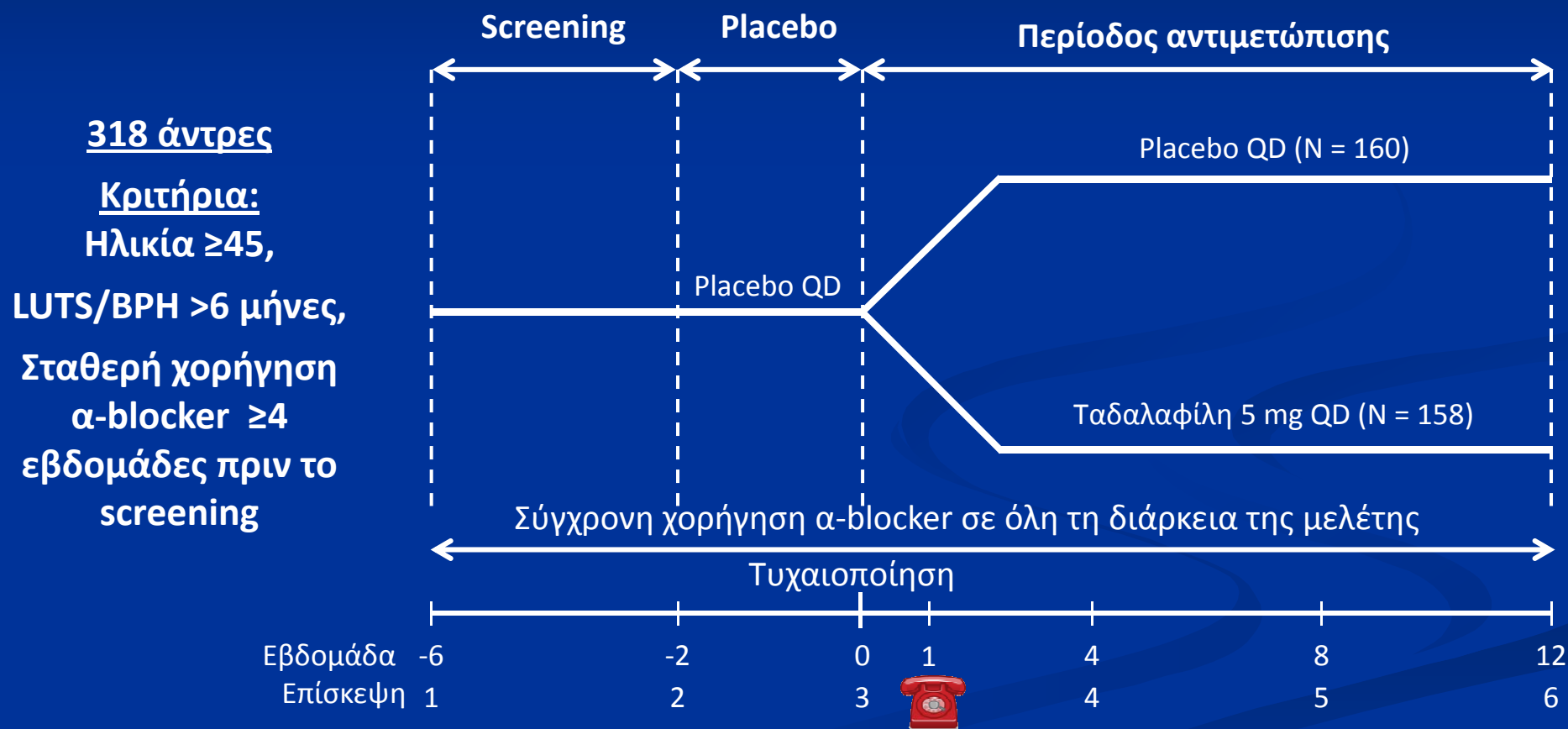
Η Q_{max} βελτιώθηκε σημαντικά και παρόμοια τόσο με την ταδαλαφίλη όσο και με την ταμσουλοσίνη

Δείκτης	n	Placebo (N = 172)		n	Ταδαλαφίλη 5 mg (N = 171)		n	Ταμσουλοσίνη 0.4 mg (N = 168)	
		Αρχική τιμή Mean ± SD	Μέση μεταβολή ± SD		Αρχική τιμή Mean ± SD	Μέση μεταβολή ± SD		Αρχική τιμή Mean ± SD	Μέση μεταβολή ± SD
Q _{max} , ml/s	14 7	10.5 ± 4.1	1.2 ± 4.8	156	9.9 ± 3.6	2.4 ± 5.5**	144	9.4 ± 3.3	2.2 ± 4.1*
Q _{ave} , ml/s	14 7	6.1 ± 2.4	0.7 ± 2.7	156	5.9 ± 2.1	1.6 ± 3.2**	145	5.8 ± 2.3	1.3 ± 3.0*
V _{void} , ml	14 7	270.3 ± 109.2	4.6 ± 110.9	156	257.7 ± 94.3	8.2 ± 101.5	145	237.6 ± 97.4	21.4 ± 109.3
Χωρητικότητα κύστης, ml	14 7	319.9 ± 122.4	4.2 ± 123.7	156	310.0 ± 109.4	3.5 ± 113.8	145	297.7 ± 122.0	11.9 ± 130.4
PVR, mL	15 7	50.2 ± 50.9	-1.2 ± 56.5	163	53.3 ± 50.4	-4.6 ± 47.0	156	61.5 ± 59.0	-10.2 ± 59.2

*p<0.05, **p<0.01

Oelke M et al. Eur Urol 2012, 61:917-925

Αιμοδυναμικές επιπτώσεις της ταδαλαφίλης σε ασθενείς με LUTS/BPH υπό αγωγή με α-blockers



Goldfischer E et al. Urology 2012, 79:875-882

Αίσθημα ζάλης σχετιζόμενης με υπόταση

	Placebo (%)	Ταδαλαφίλη 5 mg (%)	p
Ασθενείς με ≥ 1 ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη θεραπευτική αγωγή	9 (5,7)	11 (7)	0,403
Ζάλη	8 (5)	10 (6,3)	
Ορθοστατική ζάλη	1 (0,6)	1 (0,6)	

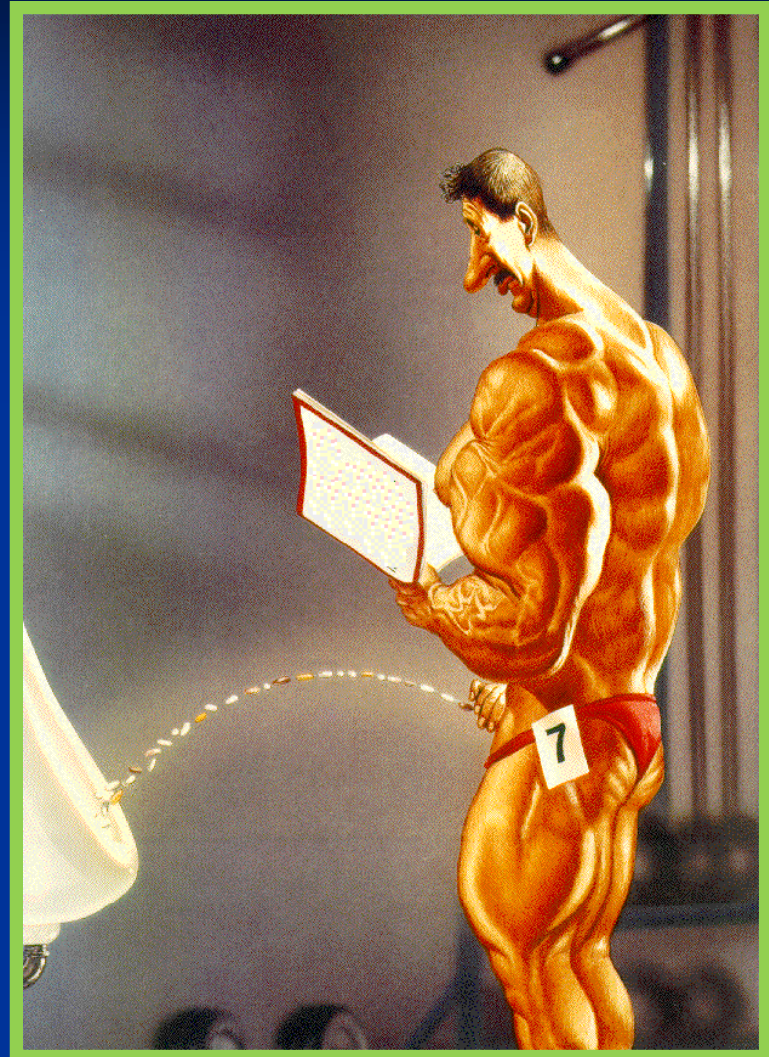
Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ελαχιστοποιούνται όταν χορηγούνται εκλεκτικοί α -blockers

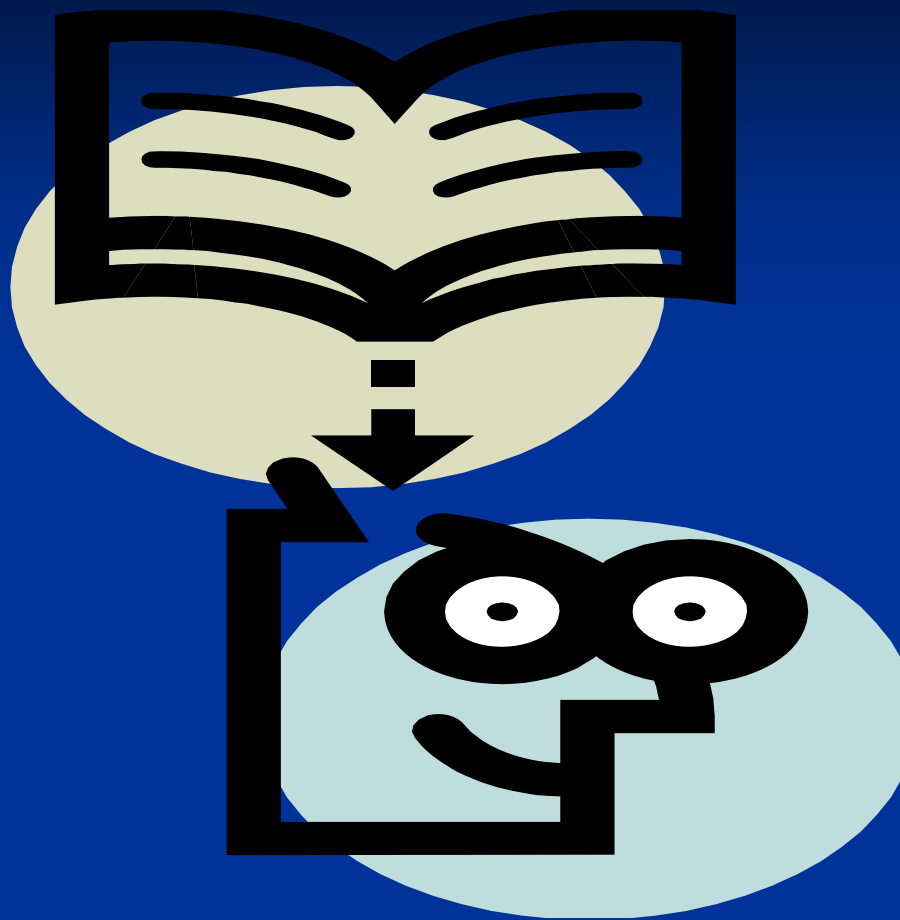
	Placebo/ Μη εκλεκτικός (n=53)	Ταδαλαφίλη 5 mg/ Μη εκλεκτικός (n=52)	Placebo/ Εκλεκτικός (n=108)	Ταδαλαφίλη 5 mg/ Εκλεκτικός (n=106)
Ασθενείς με ≥ 1 ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη θεραπευτική αγωγή	5 (9,4)	8 (15,4)	5 (4,6)	4 (3,8)
Σύγχρονη χορήγηση α -blocker				
Αλφουζοσίνη	-	-	3 (12)	4 (20)
Σιλοδοσίνη	-	-	0 (0)	0 (0)
Ταμσουλοσίνη	-	-	2 (2,4)	0 (0)
Δοξαζοσίνη	1 (3,6)	7 (22,6)	-	-
Τεραζοσίνη	4 (16,0)	1 (4,8)	-	-

Συμπεράσματα

- Όλοι οι 'κλασικοί' παράμετροι κλινικής εκτίμησης της αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής αγωγής για ΚΥΠ/LUTS βελτιώνονται με την ταδαλαφίλη
- Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν όμως ότι η ταδαλαφίλη δε μεταβάλλει τις ουροδυναμικές παραμέτρους
- Η αποτελεσματικότητα της αντιμετώπισης των LUTS/ΚΥΠ διατηρείται τουλάχιστον για 1 έτος
- Το προφίλ ασφάλειας είναι εξαιρετικό

Οι ασθενείς με ΚΥΠ/LUTS
και ΣΔ αποτελούν την
‘ιδανική’ ομάδα
καθημερινής χορήγησης
PDE5i καθιστώντας δυνατή
την αντιμετώπιση δύο πολύ
συχνών παθολογικών
καταστάσεων με μια
φαρμακευτική αγωγή





Ευχαριστώ