MODIFICĂRILE FUNCŢIEI SEXUALE SECUNDARE TERAPIEI MEDICAMENTOASE PENTRU ADENOMUL DE PROSTATĂ

Niţă Gh., Georgescu D., Bancu Ş., Geavlete P.

Clinica de Urologie, Spitalul Clinic de Urgenţă „Sfântul Ioan" – Bucureşti

Pentru corespondenţă: Prof. Dr. **P.Geavlete**
Clinica de Urologie
Spitalul Clinic de Urgenţă "Sf. Ioan"
Sos. Vitan-Barzesti nr.13, 042122 Bucureşti, Romania
Tel: +40.21.334.50.00., Fax: +40.21.334.50.00.
E-mail: geavlete@net4u.ro

Rezumat

Introducere şi obiective: Menţinerea unei activităţi sexuale normale reprezintă o dimensiune importantă a calităţii vieţii inclusiv la pacientul în vârstă, aflat în tratamentul medical pentru adenomul de prostată. Obiectivul acestui studiu prospectiv a fost determinarea efectelor tratamentului medical al adenomului de prostată asupra funcţiei sexuale.

Material şi metodă: În perioada septembrie 2004 – iulie 2006 a fost evaluată activitatea sexuală la un număr de 110 pacienţi cu adenom de prostată cu indicaţie de tratament medicamentos. Dintre aceştia, 53 au urmat tratament cu alfa blocante, 34 cu inhibitori de 5 alfa reductază iar la 23 s-a iniţiat terapia combinată. Pacienţii au fost evaluaţi prin scorul IIEF

determinat înainte de iniţierea tratamentului şi după şase luni de tratament. Au fost urmărite tulburările de libidou, erecţie şi ejaculare.

Rezultate: Rezultatele sunt sintezitate în tabelul următor:

	Alfa blocante	**Inhibitori de 5 alfa reducatază**	**Terapie combinată**
Libidou			
Fără modificări	86,7% (46)	85,4% (29)	87% (20)
Creştere	7,5% (4)	2,9% (1)	0% (0)
Scădere	5,7% (3)	11,7% (4)	13% (3)
Erecţie			
Fără modificări	86,7% (46)	82,3% (28)	78,3% (18)
Creştere	9,5% (5)	0% (0)	4,3% (1)
Scădere	3,8% (2)	17,7% (6)	17,4% (4)
Ejaculare			
Fără modificări	88,6% (47)	100% (34)	91,3% (21)
Modificări de ejaculare	11,4% (6)	0% (0)	8,7% (2)

Din lotul studiat un pacient aflat în tratamentul cu 5 alfa reductază a solicitat discontinuarea tratamentului datorită efectelor negative asupra funcţiei sexuale.

Concluzii: Terapia cu inhibitorii de 5 alfa reductază poate determina în special afectarea secundară a erecţiei şi a libidoului în timp ce terapia cu alfa blocante determină o rată superioară a tulburărilor de ejaculare.

Cuvinte cheie: adenom de prostată, alfa-blocante, disfuncţie erectilă, funcţie sexuală, inhibitori de 5 alfa-reductază,

Introducere

Tratamentul hipertrofiei benigne de prostată (HBP) urmăreşte realizarea unui echilibru între ameliorarea simptomatologiei şi împiedicarea progresiei bolii pe de o parte şi menţinerea calităţii vieţii pe de altă parte.

În ultima decadă s-au înregistrat modificări fundamentale ale terapiei HBP. Astfel, numărul intervenţiilor chirurgicale a scăzut constant, în paralel cu creşterea progresivă a cazurilor tratate medicamentos. Ghidurile moderne de diagnostic şi tratament (elaborate de societăţile urologice europene sau americane) recunosc drept alternative principale de tratament medicamentos al HBP două clase de substanţe: antagoniştii de α1-adrenoreceptori şi inhibitorii de 5α-reductază. Aceste medicamente diferă între ele prin capacitatea de a controla simptomatologia urinară şi profilul de siguranţă. De asemenea, în cadrul aceleaşi clase medicamentoase există diferenţe în ceea ce priveşte reacţiile adverse, deşi eficacitatea nu este foarte diferită.

Tulburările de dinamică sexuală (TDS) asociate HBP sau LUTS prezintă o prevalenţă crescută. În literatură există numeroase studii epidemiologie care subliniază faptul că severitatea LUTS reprezintă un factor de risc important pentru TDS, independent de vârstă şi de alte afecţiuni cardiovasculare [1]. Majoritatea autorilor apreciază existenţa unei relaţii directe între diferite alternative de tratament ale HBP şi TDS. Menţinerea unei activităţi sexuale normale reprezintă o dimensiune importantă a calităţii vieţii inclusiv la pacientul în vârstă, aflat în tratament medical pentru adenomul de prostată.

Obiectivul acestui studiu prospectiv a fost determinarea efectelor tratamentului medical al adenomului de prostată asupra funcţiei sexuale.

Material şi metodă

În perioada septembrie 2004 - iulie 2006 în cadrul Clinicii de Urologie a Spitalului Clinic de Urgenţă „Sfântul Ioan" Bucureşti şi a altor şase centre private a fost realizat un studiu prospectiv care a urmărit evaluarea activităţii sexuale la pacienţii cu adenom de prostată tratat medicamentos.

Astfel, au fost incluşi în studiu un număr de 130 pacienţi cu vârste cuprinse între 50 şi 70 de ani, diagnosticaţi cu adenom de prostată, care au fost evaluaţi prin scorul IIEF înainte de iniţierea tratamentului şi după şase luni de tratament. Dintre aceştia au putut fi analizaţi numai 110, 11 fiind pierduţi din evidenţă iar la nouă pacienţi diagnosticându-se în cursul perioadei de urmărire diverse comorbidităţi cu implicaţii asupra funcţiei sexuale: hiperlipemie (un caz), diabet zaharat insulinodependent (trei cazuri), insuficienţă cardiacă (două cazuri) şi hipertensiune arterială severă (patru cazuri).

Din cei 110 pacienţi evaluaţi, 53 au urmat tratament cu alfa blocante, 34 cu inhibitori de 5 alfa reductază iar la 23 s-a iniţiat terapia combinată. Distribuţia pacientilor în funcţie de fiecare agent terapeutic este sintetizată în Tabelul 1:

	Agent terapeutic	**Număr pacienţi**
Alfa blocante	Tamsulosin	16
	Alfuzosin	19
	Doxazosin	18

Inhibitori de 5 alfa reductază	Finasteridă	18
	Dutasterida	16
Terapie combinată	Alfuzosin/Finasteridă	9
	Doxazosin/Finasteridă	6
	Tamsulosin/Dustasteridă	8

Tabel 1. Distribuţia pacienţilor din lotul studiat funcţie de agentul terapeutic utilizat

Evaluarea funcţiei sexuale s-a realizat pe baza chestionarului IIEF (International Index of Erectile Function), cuprinzând cele 15 întrebări grupate pe aspecte ale activităţii sexuale: erecţie, orgasm, libidou, satisfacţie sexuală. Chestionarul a a fost completat de pacient în prezenţa medicului (pentru a-i oferi explicaţii suplimentare acolo unde a fost cazul). Toate informaţiile au fost introduse într-o bază de date şi analiza s-a realizat computerizat. Au fost urmărite tulburările de libidou, erecţie şi ejaculare.

Rezultate

În ceea ce priveşte libidoul, la peste 80% din pacienţi nu s-au înregistrat modificări ale acestuia. La pacienţii care au primit tratament cu alfa blocante s-a observat o creştere semnificativă a libidoului (7.5%) comparativ cu cei trataţi cu inhibitori de 5 alfa reductază (2.9%) sau terapie combinată. Scăderi importante ale libidoului (11.7%) au fost observate în

cazul grupului tratat cu inhibitori de 5 alfa reductază. Nu s-au constat diferente semnificative între dutasteridă şi finasteridă în ceea ce priveşte alterarea libidoului. Din contră, în grupul pacienţilor trataţi cu alfa blocante, s-a observat o scădere a libidoului mai ales în cazul doxazosinului (din cei trei pacienţi cu scăderea libidoului, doi primeau tratament cu doxazosin). Rezultatele obţinute în urma analizei computerizate a datelor în ceea ce priveşte impactul terapiei medicamentoase asupra libidoului sunt sintetizate în Tabelul 2.

	Alfa blocante	**Inhibitori de 5 alfa reducatază**	**Terapie combinată**
Fără modificări	86,7% (46)	85,4% (29)	87% (20)
Creştere	7,5% (4)	2,9% (1)	0% (0)
Scădere	5,7% (3)	11,7% (4)	13% (3)

Tabel 2. Impactul terapiei medicamentoase asupra libidoului

Analiza datelor studiului demonstrează că activitatea erectilă este influenţată diferit funcţie de principiul terapeutic folosit pentru tratamentul HBP. Astfel, nu s-a înregistrat nici un caz cu creşteri ale funcţiei erectile la pacienţii trataţi cu inhibitori de 5 alfa reductază. Din contră, creşterea activităţii erectile s-a obiectivat la 9.5% (cinci cazuri) din cazurile tratate cu alfa blocante, şi mai ales pentru alfuzosin (trei din cele cinci cazuri primeau alfuzosin). Scăderea activităţii erectile a fost semnificativ mai importantă în cazul pacienţilor trataţi cu inhibitori de 5 alfa reductază (17.7%) respectiv terapie combinată (17.4%) comparativ cu cei

la care s-au adeministrat alfa blocante (3.8%). Sinteza acestor date este prezentată în Tabelul 3.

	Alfa blocante	**Inhibitori de 5 alfa reducatază**	**Terapie combinată**
Fără modificări	86,7% (46)	82,3% (28)	78,3% (18)
Creştere	9,5% (5)	0% (0)	4,3% (1)
Scădere	3,8% (2)	17,7% (6)	17,4% (4)

Tabelul 3. Impactul terapiei medicamentoase asupra erecţiei

Modificările de ejaculare (Tabelul 4) au fost înregistrate cu precădere în cazul pacienţilor trataţi cu alfa blocante (11.4% comparativ cu 0% in cazul pacienţilor cu inhibitori de 5 alfa reductază). De asemenea, s-a observat o incidenţă mai mare a acestor modificări de ejaculare la cazurile tratate cu tamsulosin (patru din cei şase pacienţi cu tulburari de ejaculare erau trataţi cu tamsulosin).

	Alfa blocante	**Inhibitori de 5 alfa reducatază**	**Terapie combinată**
Fără modificări	88,6% (47)	100% (34)	91,3% (21)
Modificări de ejaculare	11,4% (6)	0% (0)	8,7% (2)

Tabelul 4. Impactul terapiei medicamentoase asupra ejaculării

Discuţii

Inhibitorii de 5α-reductază (finasterida sau dutasterida) acţionează prin inhibiţia conversiei testosteronului la 5α-DHT. Cele mai multe dintre studiile clinice recente au dovedit că finasterida şi dutasterida au efect similar în ceea ce priveşte reducerea dimensiunilor prostatei, a valorilor PSA seric şi a riscului de retenţie acută de urină sau intervenţie chirurgicală. Efectele secundare sunt legate mai ales de activitatea sexuală şi includ diminuarea libidoului, disfuncţie erectilă (DEr) şi disfuncţie ejaculatorie (DEj).

Rezultatele obţinute pe acest lot redus de pacienţi sunt similare datelor publicate în lieratură, deşi acest studiu nu a fost unul dublu orb. Astfel, Hence, într-o meta-analiză publicată de AUA [2], arată că tratamentul cu finasteridă se asociază cu creşterea incidenţei DEr (11-15%), diminuarea libidoului (5-7%) şi DEj (2%) comparativ cu placebo (4%, 3% şi respectiv 1%).

Profilul de interferenţă a funcţiei sexuale la dutasteridă este similar cu al finasteridei. Intr-o analiză a trei studii dublu-orb placebo care a cuprins 4325 de barbaţi cu HBP, dutasterida a fost administrată pe o perioadă de doi ani asociind o incidenţă crescută a DEr (10%), diminuarea libidoului (5,2%), ginecomastie (2,3%) şi DEj (2,2%) comparativ cu placebo (4%, 2,1%, 0,7% şi respectiv 0,8%).[3]

Nu există diferenţe semnificative între cele două tipuri de agenţi terapeutici în ceea ce priveşte alterarea funcţiei sexuale.

Într-un studiu comparativ direct de un an pe 1630 de pacienţi, dutasterida şi finasterida au avut incidenţe comparabile ale reacţiilor adeverse sexuale [4].

Fiziopatologia disfuncţiei sexuale secundare terapiei cu inhibitori de 5α-reductază este insuficient cunoscută dar pare să fie în interrelaţie cu reducerea DHT. Comparativ cu şoarecii normali, cei castraţi au o reactivitate mai mare la stimularea α1-adrenoreceptorior [5]. Pe de altă parte, s-a demonstrat că androgenii stimulează NO-sintetaza de la nivelul corpilor cavernoşi la şoareci şi că DHT are un efect mai pronunţat comparativ cu testosteronul [6].

Deşi a fost dovedită echivalenţa efectului clinic a reprezentanţilor α1-blocanţilor aceştia diferă prin reacţiile adverse. Astfel, datorită prezenţei α1-adrenoreceptorilor în peretele vascular pot apare efecte ale vasodilataţiei periferice (cefalee, ameţeli, greaţă, hipotensiune ortostatică şi chiar sincopă). Acestea apar mai ales la generaţiile mai vechi de α1-blocanţi (terazosin) care pot fi folosite şi pentru tratamentul hipertensiunii arteriale.

Aşa cum reiese şi din rezultatele studiului prezentat, α1-Blocanţii diferă de asemenea şi prin impactul asupra funcţiei sexuale. O meta-analiză AUA demonstrază că tamsulosinul se asociază mai frecvent cu DEj (10%) comparativ cu restul α1-blocanţilor (0-1%) şi cu placebo (1%). Diminuarea libidoului (2-5%) şi a DEr (3-5%) este comparabilă cu placebo (3% respectiv 5%). Într-un studiu placebo controlat, Hence a arătat că DEj la administrarea tamsulosinului a crescut de la 6% la o doză de 0,4mg la 18% la 0,8 mg [7].

De asemenea incidenţa DEj creşte odată cu prelungirea perioadei de administrare aşa cum s-a arătat în studiile pe termen lung de faza a III-a. Astfel, după o perioadă de 53 de săptămâni de tratament, DEj a fost raportată la 10% dintre pacienţi [8]. După 64,5 săptămâni de tratament 30 % dintre pacienţi au acuzat DEj [9]. Mecanismul DEj nu este complet

elucidat. Majoritatea autorilor consideră este că tamsulosinul produce o relaxare a colului vezical şi ejaculare retrogradă secundară.

Totuşi, pentru a elucida fiziopatologia DEj asociată tratamentului cu α1-blocanţi, un studiu dublu orb, placebo-controlat (ABEJAC - ABnormal EJACulation), a comparat efectele asupra ejaculării ale alfuzosinului şi tamsulosinului la voluntari sănătoşi cu vârste cuprinse între 18 şi 36 ani şi viaţă sexuală normală [10]. Studiul a demonstrat o scădere a volumului ejaculat >20% la 90% dintre pacienţii trataţi cu tamsulosin comparativ cu doar 21% dintre pacienţii trataţi cu alfuzosin şi 12,5% cu placebo. Reducerea sau absenţa ejaculării nu s-a produs prin ejaculare retrogradă, acest fapt fiind confirmat prin absenţa unei concentraţii mărite de spermă la nivelul urinii. Astfel, studiul ABEJAC susţine ipoteza lipsei de implicare a ejaculării retrograde în mecanismul DEj.

Studiile recente demonstrează o distribuţie importantă a α1A- adrenoreceptorilor la nivelul structurilor implicate în mecanismul de ejaculare (epididim, vas deferent, vezicule seminale), jucând astfel un rol important în faza de emisie a spermei. Acest fapt explică incidenţa crescută a tulburărilor de ejaculare la pacienţii trataţi cu tamsulosin, datorită selectivităţii sale crescute faţă de receptorii α1A (afectând astfel faza de emisie a ejaculării).

Concluzii

Opţiunile terapeutice în cazul pacienţilor cu BPH ar trebui să difere şi în funcţie de impactul agenţilor terapeutici asupra DEr, DEj şi libidoului. Astfel inhibitorii de 5α-reductază pot determina mai ales DEr şi diminuarea libidoului, pe când antagoniştii de α1-adrenoreceptori se asociază cu o rată mai mică a disfuncţiilor sexuale dar cu o creştere a

tulburărilor de ejaculare, mai ales în cazul tamsulosinului. Efectul tamsulosinului nu se datorează ejaculării retrograde ci consecutiv efectelor periferice pe veziculele seminale şi/sau ductul deferent.

Datorită interrelaţiei dintre severitatea LUTS şi afectarea vieţii sexuale precum şi a posibilelor implicaţii secundare tratamentului, evaluarea şi managementul unui pacient cu HBP trebuie să ia în considerare şi aceste aspecte.

Bibliografie

1. Giuliano F: *Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function*. BJU Int. 2006; 97 (Suppl. 2): 34-9
2. AUA Practice Guidelines Committee: *AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment recommendations*. J Urol. 2003; 170:530-47
3. Roehrborn CG, Boyle P: *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
4. Andriole GL, Kirby R: *Safety and tolerability of the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia*. Eur Urol. 2003; 44:82-8

5. Reilly CM, Stopper VS: *Androgens modulate the alpha-adrenergic responsiveness of vascular smooth muscle in the corpus cavernosum*. J. Androl. 1997;18:26-31

6. Park KH, Kim SW: *Effects of androgens on nitrite oxide mRNAs in rat corpus cavernosum*. BJU Int. 1999; 83:327-33

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

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

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

10. Hellstrom W, Smith W: *Effects of alpha-blockers on ejaculatory function in normal subjects*. J.Urol. 2005; 173 (Suppl):237, A874.