



Φαρμακευτική θεραπεία συμπτωμάτων κένωσης

Βασίλειος Ι. Τζελέπης

MD, PhD, FEBU

Ουρολογική Κλινική 401 ΓΣΝΑ



EAU GUIDELINES

Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO)

S. Gravas (Chair), T. Bach, A. Bachmann,
M. Drake, M. Gacci, C. Gratzke, S. Madersbacher,
C. Mamoulakis, K.A.O. Tikkinen

EAU
European
Association
of Urology

© European Association of Urology 2015





Συμπτώματα κατώτερου ουροποιητικού

- Συχνουρία.
- Νυκτουρία.
- Επίσχεση ούρων.
- Επιτακτική ούρηση.
- Μείωση ροής ούρων.
- Διακοπτόμενη ούρηση.
- Απώλεια σταγόνων μετά την ούρηση.
- Ακράτεια από έπειξη.
- Δυσκολία στην έναρξη.
- Απώλεια σταγόνων μετά την κένωση.

Συμπτώματα κατώτερου ουροποιητικού

• ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗΣ

1. Συχνουρία.
2. Νυκτουρία.
3. Επιτακτική ούρηση.
4. Ακράτεια από έπειξη.

• ΚΕΝΩΣΗΣ

1. Μείωση ροής ούρων.
2. Δυσκολία στην έναρξη.
3. Διακοπτόμενη ούρηση.
4. Απώλεια σταγόνων μετά το τέλος της ούρησης.
5. Αίσθημα ατελούς κένωσης.
6. Επίσχεση ούρων.



Ποια Φάρμακα

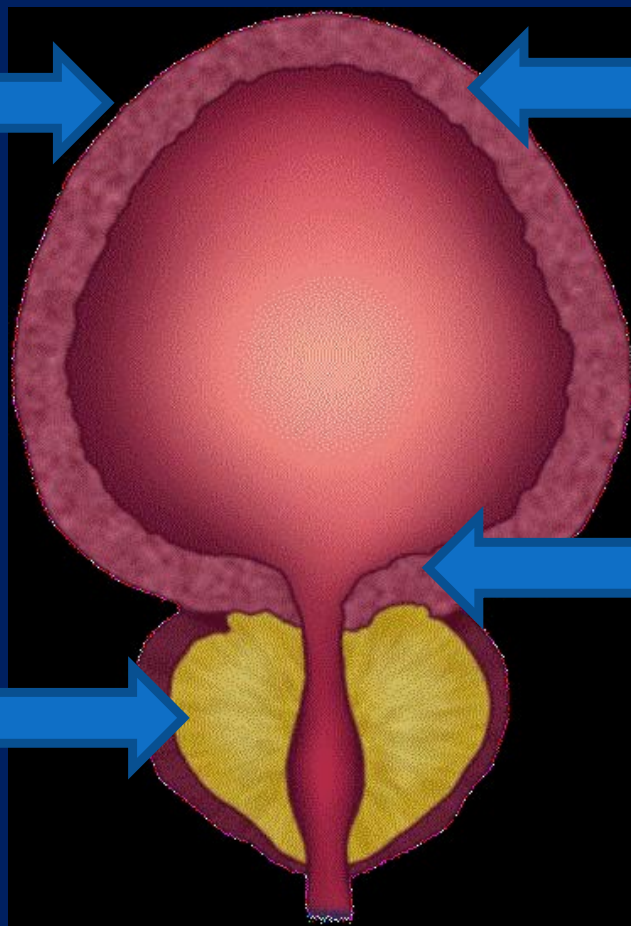
- Α- Blockers.
- 5 ARIs.
- Συνδυασμός.
- Αντιχολινεργικά.
- Αναστολείς PDE5.
- Β3 Αγωνιστές.

Μηχανισμός Δράσης

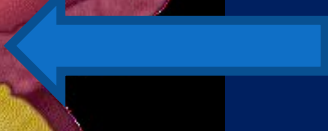
Β3 Αγωνιστές



Αντιχολινεργικά



Α- Blockers



5 ARIs



A- Blockers

- Πραζοσίνη.
- Δοξαζοσίνη (Maguran)
- Τεραζοσίνη (Hytrin)
- Αλφουζοσίνη (Xatral)
- Ταμσουλοσίνη (Omnic, Pradif)
- Σιλοδοσίνη (Silodyx, Urorec)
- Α1a εντόπιση κυρίως στον προστάτη.
- Α1d εντόπιση κυρίως στην κύστη.

| | <u>Rank Order of Receptor</u> |
|------------|---|
| | <u>Selectivity</u> |
| Prazosin | $\alpha_{1A} = \alpha_{1B} = \alpha_{1D}$ |
| Doxazosin | $\alpha_{1A} = \alpha_{1B} = \alpha_{1D}$ |
| Terazosin | $\alpha_{1B} = \alpha_{1D} > \alpha_{1A}$ |
| Alfuzosin | $\alpha_{1A} = \alpha_{1B} = \alpha_{1D}$ |
| Tamsulosin | $\alpha_{1A} = \alpha_{1D} > \alpha_{1B}$ |
| Silodosin | $\alpha_{1A} > \alpha_{1D} \gg \alpha_{1B}$ |

Δράση α1- Blockers

- Δράση στον αυχένα της κύστης και τον προστάτη (μείωση του τόνου των λείων μυϊκών ινών).
- Έναρξη δράσης μέσα σε λίγες ώρες.
- Σε μερικές εβδομάδες πλήρες αποτέλεσμα.
- Δράση σε συμπτώματα αποθήκευσης και κένωσης.
- Μείωση IPSS 30-40%. **LE 1a**
- Αύξηση Q_{max} 20-25%. **LE 1a**
- Καλύτερη δράση σε μικρούς προστάτες.

Βιβλιογραφία

| Meta-analysis | WKS | Treatment arms | Pts | ΔSymptom (IPSS) | ΔQmax (ml/sec) | LE |
|-------------------------|------|----------------|------|-----------------|----------------|-----------|
| Mc Donald and Wilt 2005 | 4-26 | Placebo | 1039 | -1,8 | +1,2 | 1a |
| | | alfuzosin | 1928 | | | |
| Cochrane Database 2003 | 4-26 | placebo | 4122 | -2,1 | +1,1 | 1a |
| | | Tamsulosin | | | | |
| Cochrane Database 2002 | 4-52 | Placebo | 5151 | -3,9 | +1,7 | 1a |
| | | Terazocin | | | | |



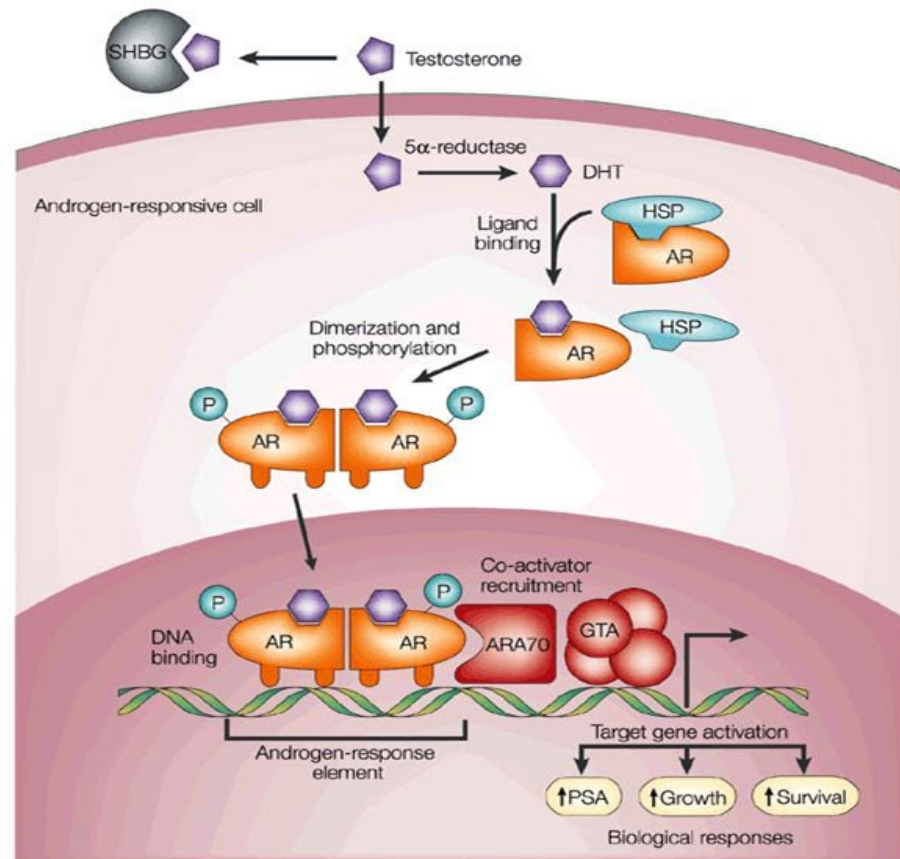
Παρενέργειες

- Ορθοστατική υπόταση.
- Ζάλη.
- Αδυναμία.
- Διαταραχή εκσπερμάτισης.
- Ναυτία.
- Ρινική συμφόρηση.
- Διάρροια.
- IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome).
- Δόση προσαρμογής.

Αναστολείς 5^α- Αναγωγής

5^α-ρεδουκτάση

- Μεταβολισμός τεστοστερόνης σε Διϋδροτεστοστερόνη (DHT)
- Androgen-Androgen receptor (AR)



Αναστολείς 5^α- Αναγωγάσης

Τύπος 1

Τύπος 2

- Φιναστερίδη (αναστολή του τύπου 1) Proscar
- Ντουταστερίδη (αναστολή των τύπου 1 και 2) Avodart
- Μείωση του μεγέθους του προστάτη 18-28% και του PSA κατά 50% μετά από 6-12 μήνες .
- Αύξηση IPSS 15-30% και Qmax 1,5-2,0 ml/sec.
- Μείωση της DHT κατά 70% με φιναστερίδη και 95% με ντουταστερίδη.
- DHT στον προστάτη 85-90% και από τις δύο.
- **LE 1b.**



Παρενέργειες

- Μείωση σεξουαλικής επιθυμίας.
- Μείωση όγκου σπέρματος.
- Στυτική Δυσλειτουργία.
- Γυναικομαστία.
- Ευαισθησία στους μαστούς.
- Καταθλιπτική διάθεση.
- Κνησμός.



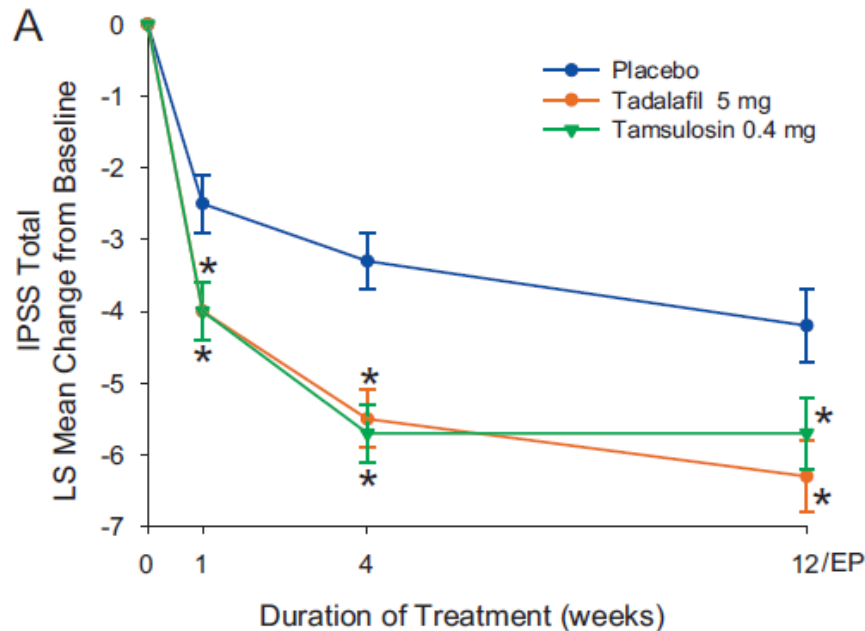
Τανταναφίλη

- Αναστολέας της PDE-5.
- Αύξηση αιμάτωσης και μείωση της φλεγμονής.
- Μηχανισμός δράσης μη καλά κατανοητός.
- Μείωση του IPSS 22-37%. **LE 1a**
- Μη μεταβολή στην Qmax. **LE 1a**
- Αντένδειξη σε λήψη νιτρωδών, ασταθή στηθάγχη, πρόσφατο έμφραγμα, καρδιακή ανεπάρκεια, υπόταση και ισχαιμική οπτική νευροπάθεια.

Τανταναφίλη και LUTS

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

Matthias Oelke^{a,*}, François Giuliano^b, Vincenzo Mirone^c, Lei Xu^d, David Cox^d, Lars Viktrup^d



Η χρήση τανταναφίλης έδωσε αντίστοιχα ποσοστά στη βελτίωση του IPSS και Q_{max} με την ταμσουλοσίνη

LE 1a

Εβδομάδα ειδικευομένων 2019

| | Placebo (n = 172) | Tadalafil 5 mg (n = 171) | Tamsulosin 0.4 mg (n = 168) |
|--------------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Q _{max} , ml/s: | n = 147 | n = 156 | n = 144 |
| Baseline | 10.5 ± 4.1 | 9.9 ± 3.6 | 9.4 ± 3.3 |
| Mean change | 1.2 ± 4.8 | 2.4 ± 5.5 | 2.2 ± 4.1 |
| Median change | 0.3 | 1.6 | 1.6 |
| p value vs placebo | - | 0.009 | 0.014 |



Παρενέργειες Τανταναφίλης

- Κεφαλαλγία.
- Οσφραλγία-μυαλγία.
- Ρινική συμφόρηση.
- Δυσπεψία.
- Αίσθημα παλμών.
- Παρατετεμένη στύση.
- Υπόταση.
- Διαταραχές όρασης.
- Προσοχή στη χορήγηση με α -blockers.

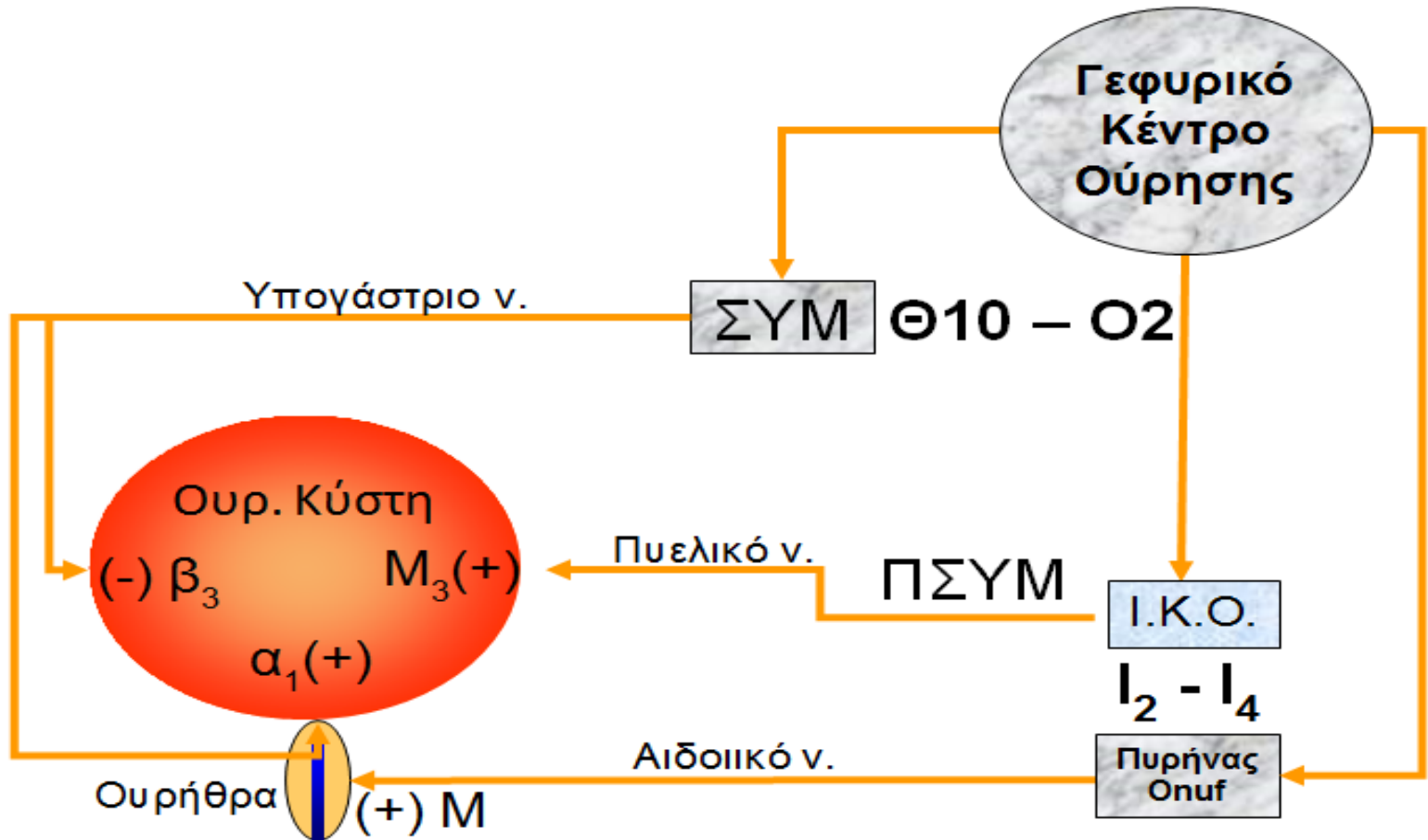


Φυτοθεραπεία



| | | | | (IPSS) † | [ml/s] | |
|---------------------------------|--|--|------|-----------|---------|---------|
| Bach (2000) [6] | 52 | placebo | 243 | -5.5 | n.s. | n.s. |
| | | Cucurbita pepo (Prosta Fink™ forte) | 233 | -6.7 a | n.s. | n.s. |
| Berges et al. (1995) [8] | 24 | placebo | 100 | -2.3 | +1.1 | -16.8 |
| | | <i>Hypoxis rooperi</i> (Harzol™) | 100 | -7.4 a | +5.2 a | -35.4 a |
| Klippel et al. (1997) [9] | 26 | placebo | 89 | -2.8 | +4.3 | -4.1 |
| | | <i>Hypoxis rooperi</i> (Azuprostat™) | 88 | -8.2 a | +8.8 a | -37.5 a |
| Wilt et al. (2000) [7] | 4-26 | placebo | 475 | -4.9 b | +3.9 b | -28.6 b |
| | <i>Hypoxis rooperi</i> | | | | | |
| Wilt et al. (2002) [10] | 4-18 | placebo | 1562 | RR 2.07 b | +2.5 b | -13.2 b |
| | <i>Pygeum africanum</i> (β-sitosterol) | | | | | |
| Wilt et al. (2000) [11] | 12-24 | placebo | 444 | RR 2.4 b | -1.6 | -14.4 |
| | <i>Secale cereale</i> (Cernilton™) | | | | | |
| Wilt et al. (2002) [18] | 4-48 | placebo | 3139 | -1.41 b | +1.86 b | -23 b |
| | <i>Serenoa repens</i> /Sabal cerrulata | | | | | |
| Bent et al. (2006) [19] | 52 | placebo | 113 | -0.7 | -0.01 | -19 |
| | | <i>Serenoa repens</i> | 112 | -0.7 | +0.42 | -14 |
| Carraro et al. (1996) [20] | 26 | finasteride | 545 | -6.2 | +3.2* | - |
| | | <i>Serenoa repens</i> (Permixon™) | 553 | -5.8 | +2.7 | - |
| Debruyne et al. (2002) [21] | 52 | tamsulosin | 354 | -4.4 | +1.9 | - |
| | | <i>Serenoa repens</i> (Permixon™) | 350 | -4.4 | +1.8 | - |
| Schneider & Rübber (2004) [14] | 52 | placebo | 122 | -4.7 | +2.9 | -4 |
| | | <i>Urtica dioica</i> (Bazoton uno™) | 124 | -5.7 a | +3.0 | -5 |
| Safarinejad (2005) [15] | 26 | placebo | 316 | -1.5 | +3.4 | 0 |
| | | <i>Urtica dioica</i> | 305 | -8.0 a | +8.2 a | -37 |
| Lopatkin et al. (2005) [16] | 24 | placebo | 126 | -4 | +1.9 | - |
| | | <i>Sabal cerrulata</i> + <i>Urtica dioica</i> (Prostatgutt™ forte) | 127 | -6 b | +1.8 | - |
| Sökeland & Albrecht (1997) [17] | 48 | finasteride | 244 | -5.6 | +2.8 | -17.1 |
| | | <i>Sabal cerrulata</i> + <i>Urtica dioica</i> (Prostatgutt™ forte) | 245 | -4.8 | +2.0 | -10.2 |

Αντιχολινεργικά και β_3 αγωνιστές



ΣΥΜ: Συμπαθητικό νευρικό σύστημα, **ΠΣΥΜ:** Παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα, **Ι.Κ.Ο.:** Ιερό Κέντρο Ούρησης



The Role of Antimuscarinics in the Management of Men With Symptoms of Overactive Bladder Associated With Concomitant Bladder Outlet Obstruction: An Update

Anastasios Athanasopoulos^{a,*}, Christopher Chapple^b, Clare Fowler^c, Christian Gratzke^d, Steven Kaplan^e, Christian Stief^d, Andrea Tubaro^f

SYSTEMATIC REVIEW

IJCP THE INTERNATIONAL JOURNAL OF
CLINICAL PRACTICE

Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review

ec Editor's
Choice

S. A. Kaplan,¹ C. G. Roehrborn,² P. Abrams,³ C. R. Chapple,⁴ T. Bavendam,⁵ Z. Guan⁵

Τα αντιχολινεργικά και οι β3 αγωνιστές φαίνεται να είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των ασθενών με κυρίως συμπτώματα αποθήκευσης

LE 1b



Αντιχολινεργικά

- Αποκλεισμός χολινεργικών υποδοχέων--->Μείωση διέγερσης --->Μείωση σύσπασης μυικών ινών.
- Δεν επηρεάζουν σημαντικά την Qmax.
- Δεν αυξάνουν σημαντικά τον υπολειπόμενο όγκο ούρων.
- Σε επίπεδα PSA < 1,3 ng/dl καλύτερη αποτελεσματικότητα με αντιχολινεργικά.
- Δεν υπάρχει διαφορά στην επίπτωση AUR.



Αντιχολινεργικά και β3 Αγωνιστές

- Οξυβουτινίνη (Ditropan).
- Τολτεροδίνη (Detrusitol,toldesor,detrulon).
- Σολιφενακίνη (Vesicare, solnatec).
- Φεσοτεροδίνη (Toviaz).
- Τρόσπιο (Uricesc).
- Μιραμπεγρόνη (Betmiga) Β3 αγωνιστής.



Παρενέργειες Αντιχολινεργικά και β3 Αγωνιστές

- Ξηροστομία.
- Ταχυκαρδία.
- Υπέρταση.
- Δυσκοιλιότητα.
- Επίσχεση ούρων.
- Ζάλη.
- Αντένδειξη σε γλαύκωμα κλειστής γωνίας.
- Αντένδειξη η υψηλή ΑΠ για β3 αγωνιστές.



Συνδυασμός Φαρμάκων

- Α-blockers και 5ARIs.
- Α-blockers και αντιχολινεργικών.
- Α-blockers και τανταναφίλη.
- Τανταναφίλη και 5ARIs.

Medical Therapy Of Prostatic Symptoms (MTOPS)

2000s. MTOPS study
(Medical Therapy of Prostatic Symptoms)

3047 PATIENTS

Finasteride 5mg Doxazosin 4-8mg Combined therapy Placebo

Follow-up: 4.5 years

Age >50
IPSS 8-30
Q max 8-15 ml/sec
No requirements of prostate volume
No requirements regarding minimum PSA

MTOPS

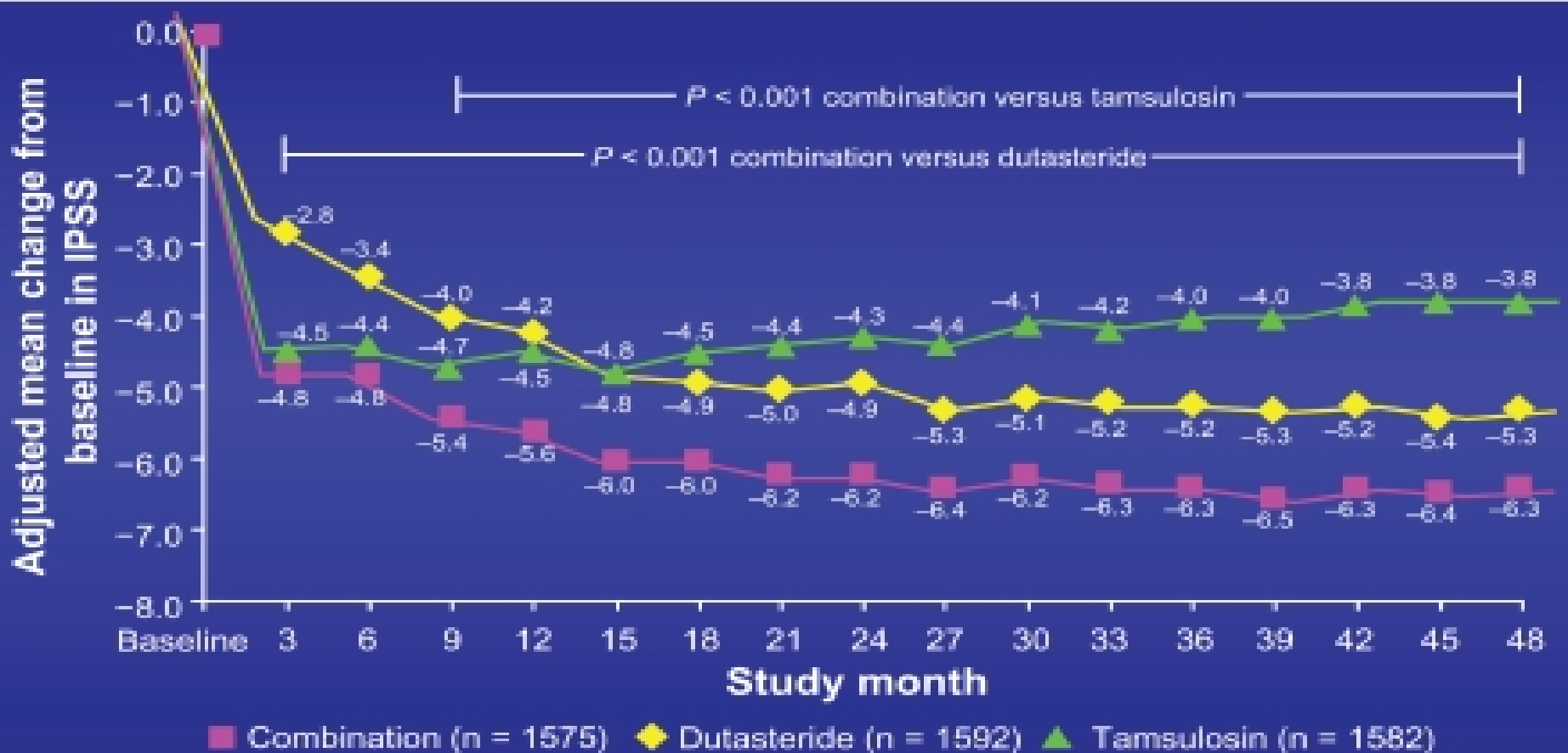
- ◆ Reduction in risk of overall clinical BPH progression
 - Combination 66%
 - Doxazosin 39%
 - Finasteride 34%
- ◆ Reduction in risk of:

| | AUR | Surgery |
|---------------|----------|---------|
| - Doxazosin | 31% (ns) | 8% (ns) |
| - Finasteride | 68% | 64% |
| - Combination | 81% | 69% |

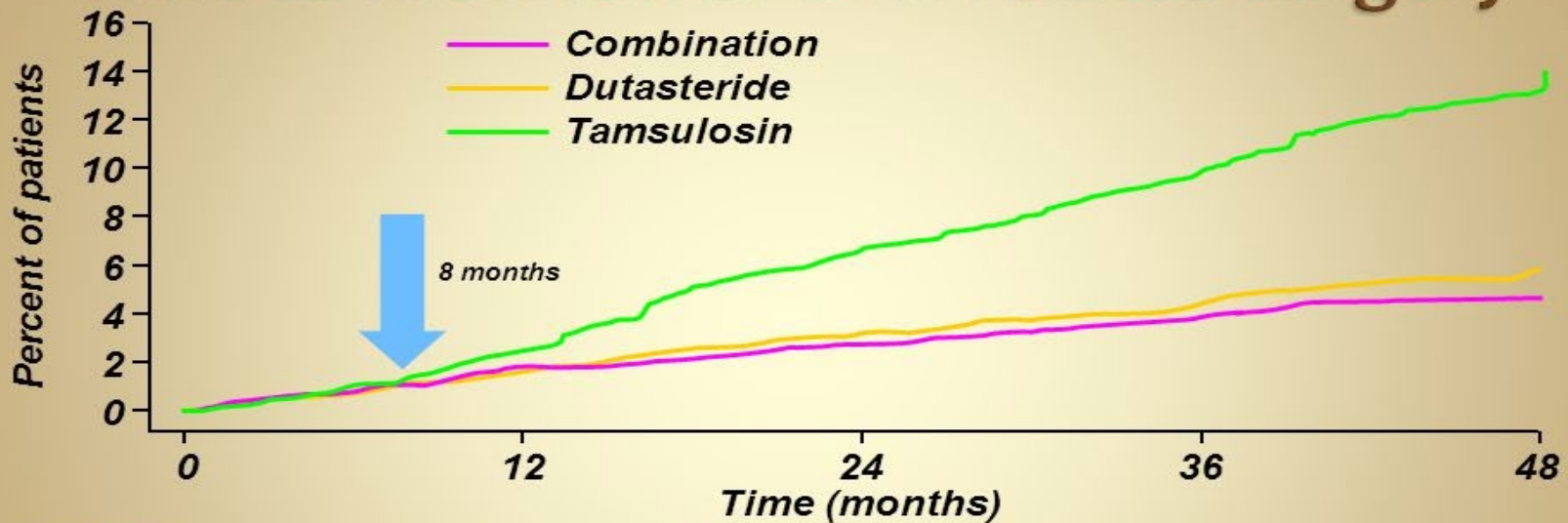
Overall risks of AUR and surgery in this study were considered low

McConnell JD, et al. *N Engl J Med.* 2003;349:2387-2398.

CombAT



CombAT 4-year primary endpoint: Time to first AUR or BPH-related surgery



| | | | | |
|--------------------------|------|------|------|------|
| Combination | | | | |
| Cumulative no. of events | 29 | 43 | 58 | 67 |
| No. at risk | 1610 | 1457 | 1347 | 1274 |
| Dutasteride | | | | |
| Cumulative no. of events | 27 | 49 | 65 | 84 |
| No. at risk | 1623 | 1484 | 1365 | 1277 |
| Tamsulosin | | | | |
| Cumulative no. of events | 40 | 102 | 146 | 191 |
| No. at risk | 1611 | 1464 | 1307 | 1176 |

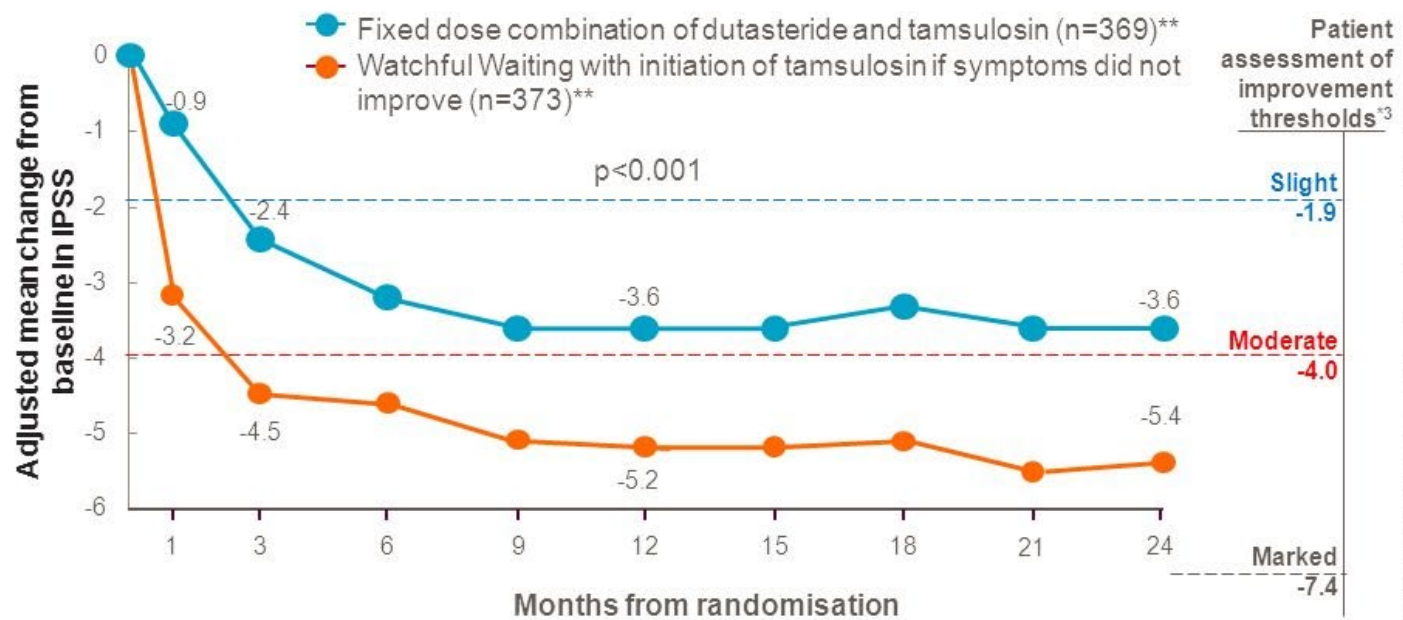
Ανεπιθύμητες ενέργειες

| | Συνδυασμός (n=1610) | Dutasteride (n=1623) | Tamsulosin (n=1611) |
|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
| Στυτική Δυσλειτουργία | 7.4% | 6.0% | 3.8% |
| Παλ/μη Εκσπερμάτιση | 4.2% | 0.6% | 1.1% |
| Μείωση libido | 3.4% | 2.8% | 1.7% |
| Αποτυχία εκσπερμάτισης | 2.4% | 0.5% | 0.8% |
| Μείωση σπέρματος | 1.8% | 0.3% | 0.8% |
| Απώλεια libido | 1.7% | 1.3% | 0.9% |
| Ζάλη | 1.6% | 0.7% | 1.7% |
| Γυναικομαστία | 1.4% | 1.8% | 0.8% |
| Πόνος στις Θηλές | 1.2% | 0.6% | 0.3% |

Roehrborn et al. J Urol 2008

Μελέτη CONDUCT

Combination therapy was superior in symptom reduction vs watchful waiting + tamsulosin if symptoms did not improve



*Improvement thresholds were selected for the lower IPSS baseline score (8-19)

**Both treatment arms included lifestyle advice administered

1. Study Results Summary at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01294592?term=NCT01294592&rank=1> (Accessed on 5 April 2015)
 2. Adapted from Roehrborn CG et al. *BJU Int* 2015 doi:10.1111/bju.13033
 3. Adapted from Barry et al: *J Urol*. 1995 Nov;154(5):1770-4

Zinc Code ID/DUTY/0005/15 AD: DD/MI/M/YY ED: DDMM/YY For Healthcare Professionals Use Only

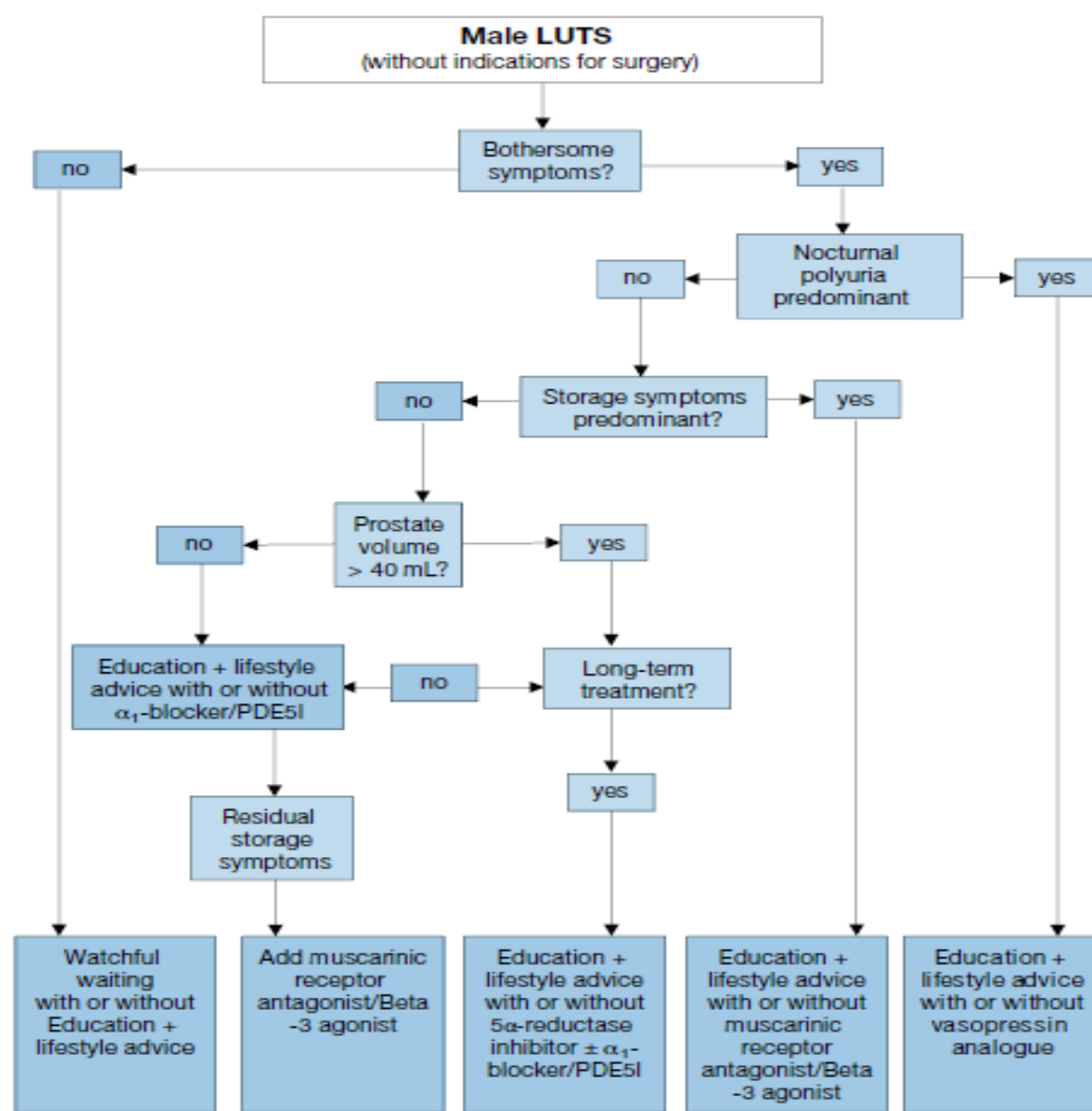


Συνδυασμός α -blockers και αντιχολινεργικών ή β_3 αγωνιστών

- Αποτελεσματική σε ασθενείς με εμμένοντα συμπτώματα αποθήκευσης μετά από θεραπεία με α -blocker.
- Επιτακτικότητα.
- Συχνουρία.
- Νυκτουρία.
- Βελτίωση του IPSS. **LE 1b**
- Προσοχή στη χορήγηση σε ασθενείς με $PVR > 150$ ml **LE 2b.**

Επανάλεγχος ασθενών

| | 1 ^{ος} Επανάλεγχος | Συνέχεια |
|---------------------------------|-----------------------------|-----------------|
| A-blockers | 4-6 Εβδ | 6 μήνες-Ετησίως |
| 5ARIs | 12 Εβδ | 6 μήνες-Ετησίως |
| Αντιχολινεργικά | 4-6 Εβδ | 6 μήνες-Ετησίως |
| PDE5 | 4-6 Εβδ | 6 μήνες-Ετησίως |
| A-blockers+ 5ARIs | 4-6 Εβδ | 6 μήνες-Ετησίως |
| A-blockers + Αντιχολινεργικά | 4-6 Εβδ | 6 μήνες-Ετησίως |



LUTS = lower urinary tract symptoms; PDE5I = phosphodiesterase type 5 inhibitors.



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

