

Ελληνική Ουρολογική Εταιρεία
Εβδομάδα Ειδεικευομένων
07/03/2017 Αθήνα

Αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας

Μωυσίδης Κυριάκος Λέκτορας Ουρολογίας
Νοσ. Παπαγεωργίου.
Β' Ουρολογική Κλινική του Α.Π.Θ.





Προσδιορισμός της επόμενης μέρας της θεραπείας. Ο ασθενής θέλει αυτήν την επόμενη μέρα ?

- Είναι ο ασθενής διατεθειμένος να έχει τις εφικτές προσδοκίες από την θεραπεία.
- Θέλει πραγματικά να δώσει μία λύση στο πρόβλημά του?
- Πρέπει να διαχωρίσουμε το „θέλω,, από το „μπορώ,,.
- Η λύση υπάρχει για κάθε στυτική δυσλειτουργία και οποιασδήποτε αιτιολογίας



Θεραπείες υπάρχουν , γιατροί όμως

- Ένας γιατρός ο οποίος έχει σκοπό να αφιερώσει χρόνο και ενέργεια να ακούσει τον ασθενή του.
- Θα τον κατανοήσει.
- Αυτός θα εκτιμήσει το επίπεδο του ασθενή του και θα συναποφασίσει μαζί του για το καλύτερο θεραπευτικό μονοπάτι για αυτόν.
- Ολιστική προσέγγιση.
- Θεραπευτικό μοντέλο.



Υπάρχει γιατρός που θέλει να ασχοληθεί ?

- Θα ζητήσει εάν είναι δυνατόν να υπάρχει και η σύντροφος.
- Η σεξουαλική πράξη περιλαμβάνει κάτι περισσότερο από την στύση.



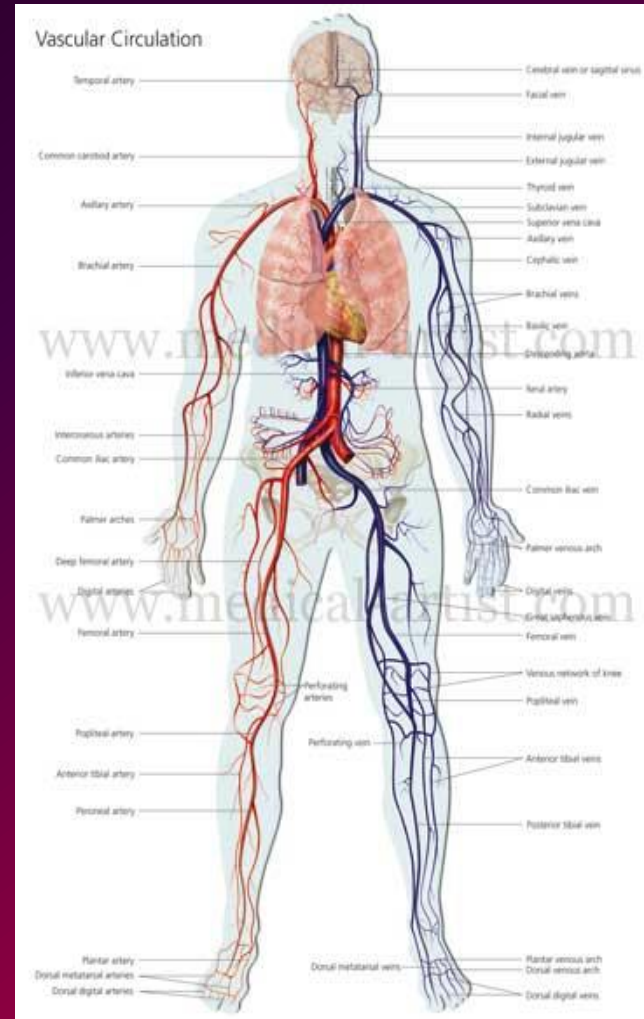
Τα πρώτα βήματα

- Αναγνώριση ορμονικών διαταραχών (υπογοναδισμός, υπερπρολακτιναιμία)
- Μεταβολικό σύνδρομο.
- Τραυματικής αιτιολογίας ΣΔ
- Τροποποίηση παραγόντων κινδύνου



Τροποποίηση παραγόντων κινδύνου

- Η αύξηση της άσκησης, η απώλεια βάρους και η διακοπή του καπνίσματος μπορούν να βελτιώσουν ή και να αποκαταστήσουν τη στυτική λειτουργία ιδίως σε ασθενείς με άλλα συνυπάρχοντα νοσήματα.
- Ο καλύτερος έλεγχος του διαβήτη και της υπέρτασης και η χρήση φαρμάκων με μικρότερη επίπτωση στη στυτική λειτουργία μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη ή στην αποφυγή επιδείνωσης.



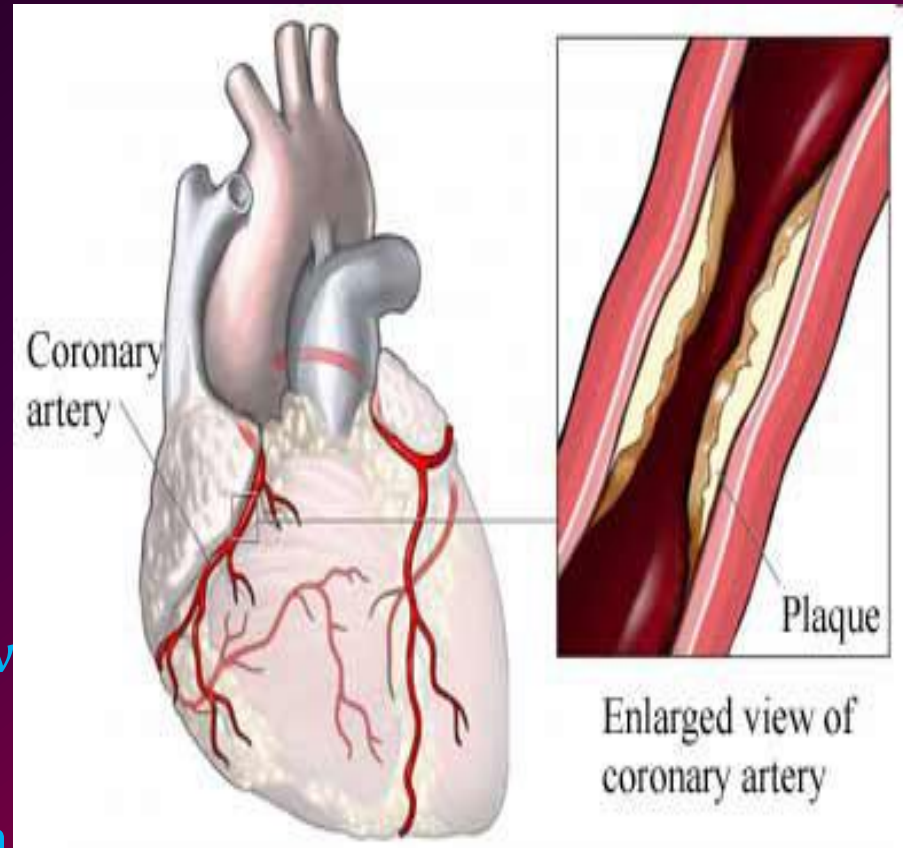
Τι γίνεται με τα αντιοξειδωτικά . Επιδημιολογική μελέτη σε 25 χιλ άνδρες(στρατολόγηση 51,5 χιλ) χρόνος παρακολούθησης 10 έτη.

- Η καθημερινή λήψη φλαβονοειδών και ανθοκυανιδινών , είναι συνδεδεμένη με μείωση της συχνότητας (16%) εμφάνισης της στυτικής δυσλειτουργίας.
- Aedyn Cassidy Am J Clin Nutr. 2016 Feb; 103(2): 534-541.



Τι ισχύει για τους καρδιολογικούς ασθενείς

- Κάθε ασθενείς με e.d , είναι ένας εν δυνάμει σ/ν μέχρι αποδείξεως του αντίθετου.
- Η πιθανότητα εμφράγματος αυξάνεται σε 20 περιστατικά/εκατομμύριο ασθενείς/ώρα με σ/ν.
- Δεν υπάρχουν διαφορές σε εμφράγματα , στηθάγχη , ορθοστατική υπόταση.
- Ασταθής στηθάγχη , συνδιασμός αντιυπερτασικών , χρειάζονται την συμβολή καρδιολόγου.
- Νιτρώδη απόλυτη αντένδειξη

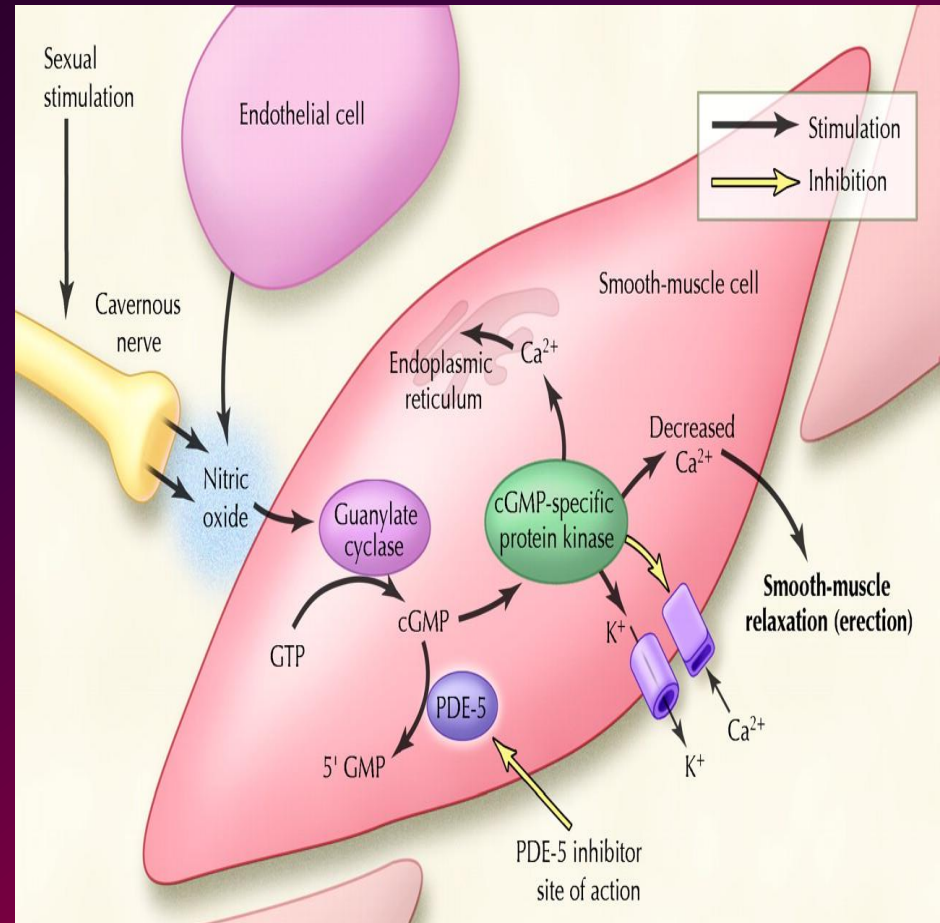


Σταθμοί στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΣΔ

Πριν το 1980	Πεϊκές προθέσεις, Συσκευές αρνητικής πίεσης
1982	Παπαβερίνη
1996	Αλπροσταδίλη (PGE1)
1997	Ενδοουρηθρική PGE1
1998	Σιλденаφίλη
2001	Απομορφίνη
2003	Βαρδεναφίλη, Ταδαλαφίλη
2008	Ταδαλαφίλη (καθημερινή χορήγηση)
2010	Βαρδεναφίλη ODT
2013	Αβαναφίλη
2014	Τοπική αλπροσταδίλη

Πως δουλεύουν οι PDE-5. Τι είναι το NO ?

- Αιμόσταση (αναστολή συγκόλληση αιμοπεταλίων)
- Ανοσοποιητικό σύστημα
- Παράγεται από το νευρικό ιστό , από τα μακροφάγα , από το ενδοθήλιο.
- Αγγειοδιαστολή.



Ισοένζυμα PDE

PDE	Κύρια εντόπιση	Πιθανή δράση
PDE1	Εγκέφαλος, καρδιά, αγγειακές λείες μυϊκές ίνες	Αγγειοδιαστολή, ταχυκαρδία
PDE2	Φλοιός επινεφριδίων, εγκέφαλος, σηραγγώδη σώματα	Άγνωστο
PDE3	Καρδιά, σηραγγώδη σώματα, ήπαρ, αγγειακές λείες μυϊκές ίνες	Θετική ινότροπη δράση, αγγειοδιαστολή, συγκόλληση αιμοπεταλίων
PDE4	Πνεύμονες, μαστοκύτταρα, αγγειακές λείες μυϊκές ίνες, σηραγγώδη σώματα	Βρογχοδιαστολή, αγγειοδιαστολή, αντιφλεγμονώδης δράση
PDE5	Σηραγγώδη σώματα, αγγειακές λείες μυϊκές ίνες, αιμοπετάλια	Αγγειοδιαστολή, στύση
PDE6	Αμφιβληστροειδής χιτώνας	Διαταραχές όρασης
PDE7	Σκελετικοί μύες, T-λεμφοκύτταρα	Άγνωστο
PDE8	Μη επαρκώς χαρακτηρισμένη εντόπιση	Άγνωστο
PDE9	Ευρεία έκφραση, μη επαρκώς χαρακτηρισμένη	Άγνωστο
PDE10	Εγκέφαλος, όρχεις	Άγνωστο
PDE11	Νεφροί, όρχεις, προστάτης, σκελετικοί μύες, ήπαρ, καρδιά	Άγνωστο

Διαθέσιμοι PDE5i στην Ευρώπη - 2015



Αβαναφίλη



Βαρδεναφίλη



Σιλδεναφίλη



Ταδαλαφίλη

Η αβαναφίλη προστίθεται στους υπάρχοντες 3 PDE5i

Θεραπευτικές δόσεις των PDE5i

- Αβαναφίλη
 - 50mg, 100mg, 200mg
- Βαρδεναφίλη
 - 5mg, 10mg, 20mg (10mg για την ODT μορφή)
- Σιλδεναφίλη
 - 25mg, 50mg, 100mg
- Ταδαλαφίλη
 - 10mg, 20mg
 - 2,5mg, 5mg για καθημερινή χορήγηση

	T _{max} (min)
Avanafil	~35
Sildenafil (Viagra®)	60
Vardenafil (Levitra®)	60
Tadalafil (Cialis®)	120

Copyright © 2009 VIVUS Inc. All rights reserved. | www.vivus.com

7

Φαρμακολογικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες των PDE5i

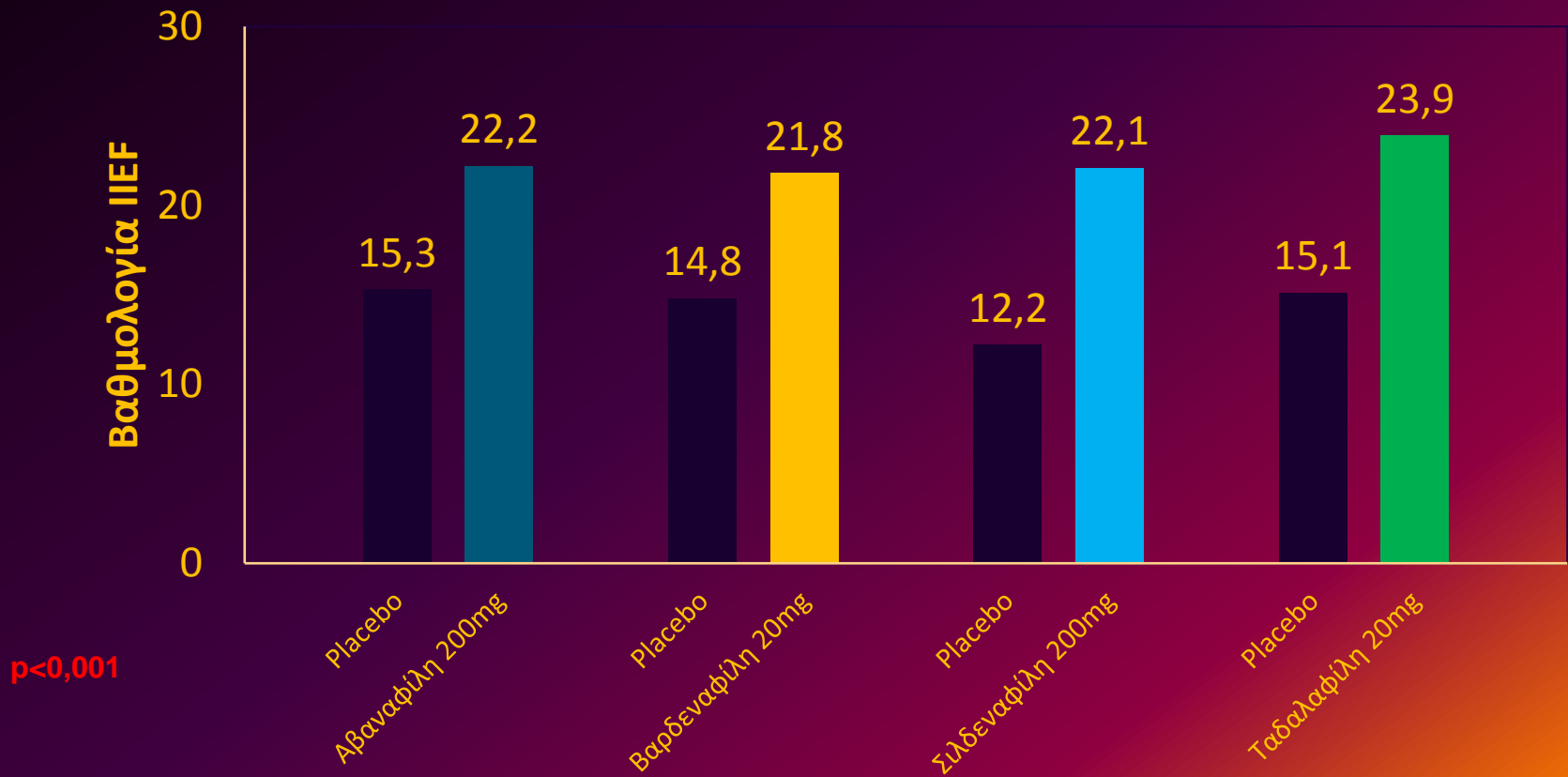
Χαρακτηριστικό	Αναστολέας PDE5			
	Αβαναφίλη	Σιλτεναφίλη	Βαρντεναφίλη	Τανταλαφίλη
T _{max} (εύρος)	30-45 λεπτά	30-120 λεπτά	30-120 λεπτά	Δεν έχει αναφερθεί
T _{max} (διάμεση τιμή)	0,5-0,75 ώρες	1 ώρα	1 ώρα	2 ώρες
Επίδραση τροφής στον T _{max}	Καθυστέρηση κατά 1,25 ώρες*	Καθυστέρηση κατά 1 ώρα*	Καθυστέρηση κατά 1 ώρα*	Καμία
Δέσμευση πρωτεϊνών στο πλάσμα	99%	96%	95 %	94%
Ημίσεια ζωή	<6	3-5 ώρες	4-5 ώρες	17.5 ώρες (μέσος όρος)
Συσώρευση στο πλάσμα	Καμία	Δεν έχει αναφερθεί	Καμία	Δεν έχει αναφερθεί
<i>Επίδραση στην έκθεση/κάθαρση των εξής:</i>				
Ηλικία	Καμία	Μειωμένη κάθαρση	Μειωμένη κάθαρση	Μειωμένη κάθαρση
Ήπια νεφρική δυσλειτουργία	Καμία	Καμία	Καμία	Αυξημένη έκθεση
Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία	Καμία	Καμία	Καμία	Αυξημένη έκθεση
Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία	Δεν υπάρχουν δεδομένα	Αυξημένη έκθεση	Αυξημένη έκθεση	Αυξημένη έκθεση
Ήπια ηπατική δυσλειτουργία	Καμία	Αυξημένη έκθεση	Αυξημένη έκθεση	Καμία
Μέτρια ηπατική δυσλειτουργία	Μειωμένη έκθεση	Αυξημένη έκθεση	Αυξημένη έκθεση	Καμία
Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία	Δεν έχει μελετηθεί	Δεν έχει μελετηθεί	Δεν έχει μελετηθεί	Περιορισμένα δεδομένα

Έναρξη και διάρκεια δράσης των PDE5i

Αναστολέα ς PDE5	Έναρξη δράσης (λεπτά μετά από τη λήψη της δόσης)	Διάρκεια (ώρες)
Αβαναφίλη	Περίπου 30	> 6
Βαρδεναφίλη FCT	25-60	12
Βαρδεναφίλη ODT	25-60	12
Σιλденаφίλη	60	12
Ταδαλαφίλη	Τουλάχιστον 30	36



Πεδίο στυτικής λειτουργίας (IIEF)

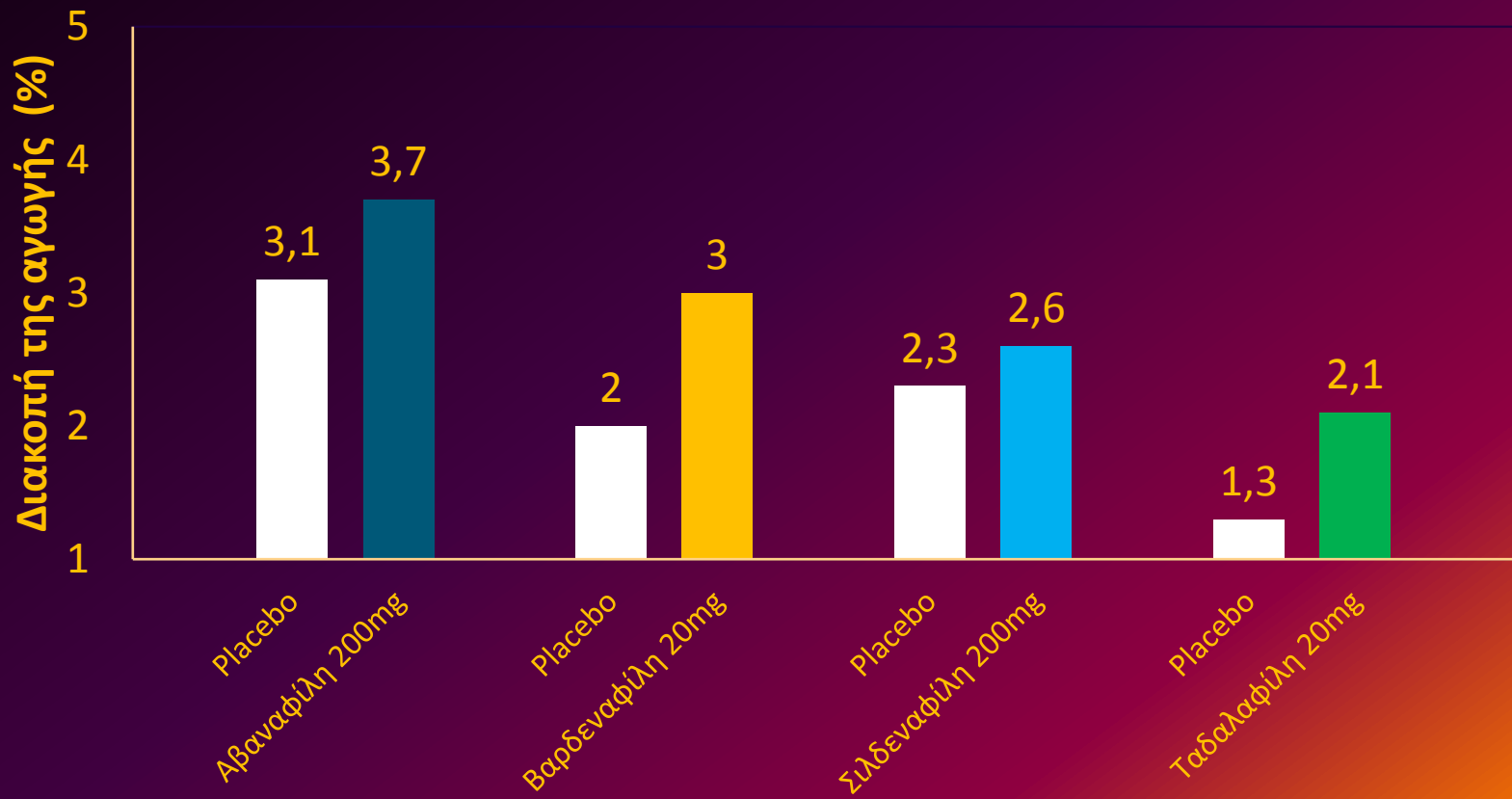


Hellstrom WJG et al. Urology 2003, 61(S4A):8-14, Goldstein I et al. NEJM 1998, 338:1397-1404
Brock G et al. J Urol 2002, 168:1332-1336, Goldstein I et al. J Sex Med 2012, 9:1122-1133

Ανεπιθύμητες ενέργειες των PDE5i

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Αβαναφίλη	Βαρδεναφίλη	Σιλδεναφίλη	Ταδαλαφίλη
Κεφαλαλγία	9,3	16%	15.8%	14%
Εξάψεις	3,7	12%	10.5%	4%
Δυσπεψία	<1%	4%	6.5%	10%
Ρινίτιδα	3,7	10%	4.2%	5%
Ραχιαλγία	1,9		2.2%	6%
Μυαλγία				5%
Οπτικές διαταραχές		<2%	2.7%	

Διακοπή της αγωγής λόγω ΑΕ



Hatzichristou DG et al. Eur Urol 2004, 45:634-641, Morales A et al. IJR 1998, 10:69-74
Brock G et al. J Urol 2002, 168:1332-1336, Goldstein I et al. J Sex Med 2012, 9:1122-1133

Αντενδείξεις χορήγησης PDE5i

- Σύγχρονη χορήγηση νιτρωδών
- Καταστάσεις που δεν επιτρέπουν τη σεξουαλική δραστηριότητα
 - Ασταθής στηθάγχη
 - Μη ελεγχόμενη υπέρταση
 - Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (κλάση III ή IV)
 - Πολύ πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (<2 εβδομάδες)
 - Αρρυθμίες υψηλού κινδύνου
 - Αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια
 - Μέτρια/σοβαρή βαλβιδοπάθεια



Ποιόν PDE5i θα χορηγήσουμε;

- Η επιλογή του 'καλύτερου' PDE5i πρέπει να βασίζεται στο σεξουαλικό προφίλ του ασθενή
- Τα προηγούμενα χρόνια δόθηκε βαρύτητα στις μελέτες προτίμησης. Οι περισσότερες έδειξαν προτίμηση στην ταδαλαφίλη σε σχέση με τη σιλденаφίλη ή τη βαρδεναφίλη
- Οι μελέτες αυτές συνοδεύονται από μεθοδολογικά προβλήματα που εμποδίζουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων και μειώνουν την κλινική τους σημασία



Mulhall JP, Montorsi F. Eur Urol 2006, 49:30-37.

Morales AM, et al. Int J Impot Res 2011, 23:1-8.

Κανένας PDE5i δεν είναι κατάλληλος για κάθε ασθενή ή σε κάθε περίπτωση

- Όταν δόθηκε η δυνατότητα στους ασθενείς να δοκιμάσουν όλους τους διαθέσιμους PDE5i, η συμμόρφωση αυξήθηκε στο 86%
- Το 25% των ασθενών άλλαξε την προτίμηση του κατά τη διάρκεια 3 ετών χρήσης PDE5i
- Η αλλαγή της προτίμησης ήταν συχνότερη σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή στο παρελθόν σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν αγωγή για πρώτη φορά

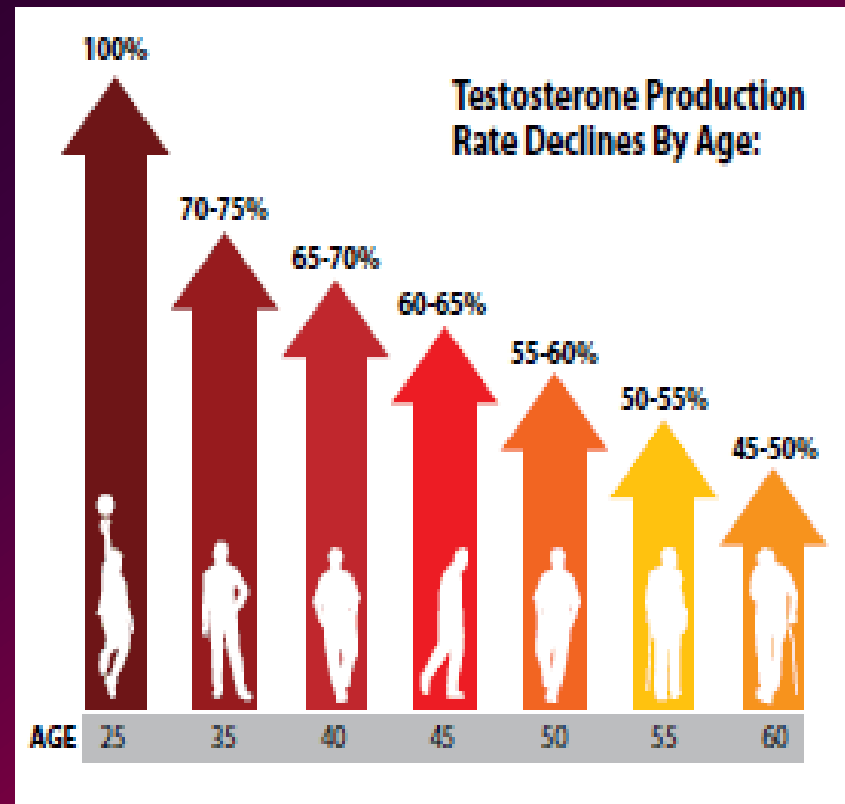


Παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τη θεραπευτική επιλογή

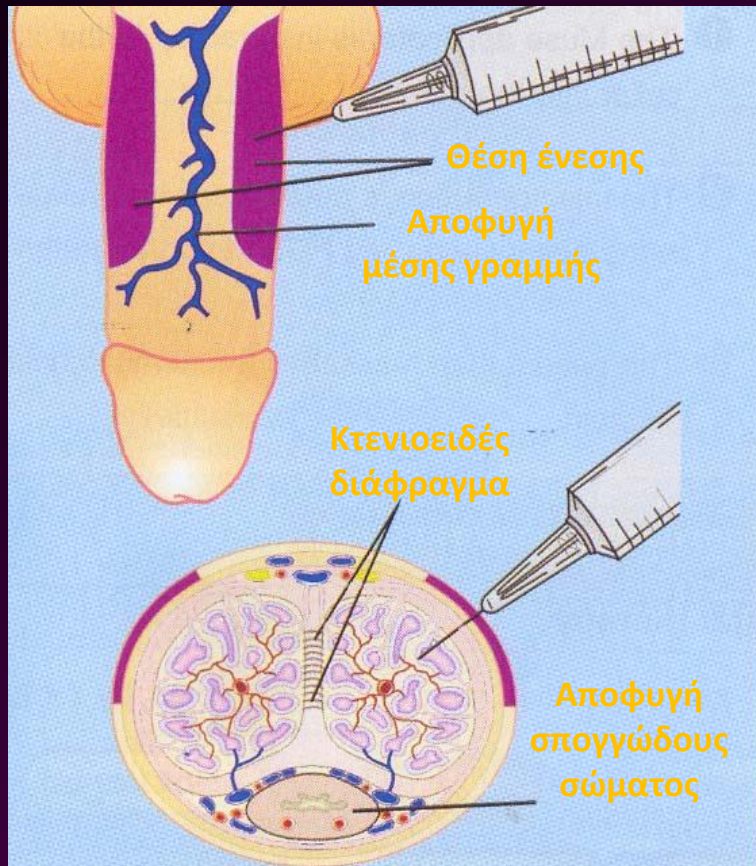
Παράγοντες που σχετίζονται με το φάρμακο	Παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή	Παράγοντες που σχετίζονται με τον ιατρό
Αποτελεσματικότητα	Ηλικία	Εμπειρία
Ασφάλεια	Γάμος	Οικειότητα
Ανεκτικότητα	Κουλτούρα	Εξειδίκευση
Φήμη	Οικονομική κατάσταση	
Είναι καινούργιο;	Άλλα νοσήματα	
Τιμή	Προσδοκίες	

Χορήγηση τεστοστερόνης σε υπογοναδισμό

- Από το στόμα : σπάνια , ελάχιστα αποτελεσματική , ηπατοτοξική.
- Ενδομυικά/2 εβδομάδες με συνεχείς μετρήσεις.
- Δερματικά επιθέματα /μέρα.
- Τοποθέτηση μοσχευμάτων / 3μηνο/6μηνο(απώλεια μοσχεύματος , μόλυνση).



Ενδοσηραγγώδεις ενέσεις



- PGE1 (Caverject™): >70%
- Παπαβερίνη + φαιντολαμίνη + PGE1: >90%
- Ανεπιθύμητες ενέργειες:
 - πόνος (50% αρχικά, μειώνεται με τη χρήση)
 - ίνωση (5 – 10%)
 - παρατεταμένες στύσεις (5%)
 - πριαπισμός (1%)

Τοπικές Θεραπείες (αλπροσταδίνη)

Muse®: 125, 250, 500, 1000 µg



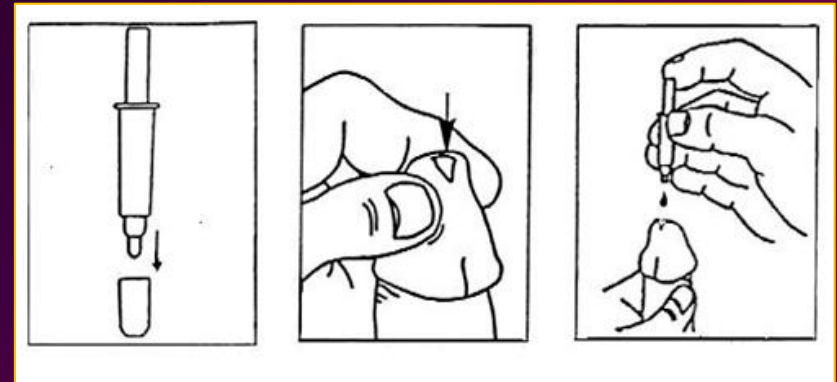
Ανταπόκριση: 30%

Ορθοστατική υπόταση: 41,3%

Πόνος: 33%

Χρήση στο σπίτι: 18,6%

Vitaros®: 300 µg



Ανταπόκριση: 42% (Placebo:30%)

**Τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες: 25%
(καύσος, πόνος, ερυθρότητα)**

**Συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες:
<1% (υπόταση, κεφαλαλγία)**

Fulgham PF et al. J Urol 1998, 160:2041-2046

Hanchanale V, Eardley I. Expert Opin Pharmacother 2014, 15:421-428

Συσκευές αρνητικής πίεσης



A

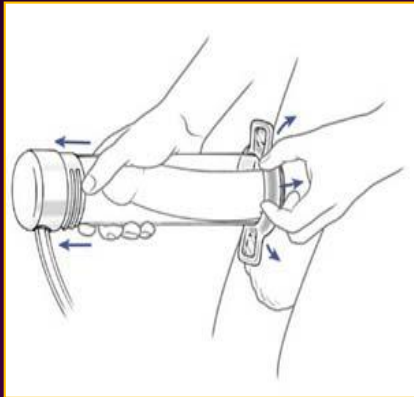
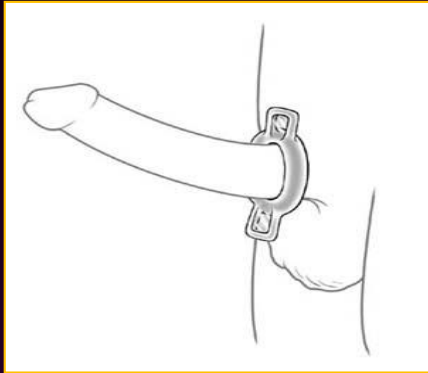


B



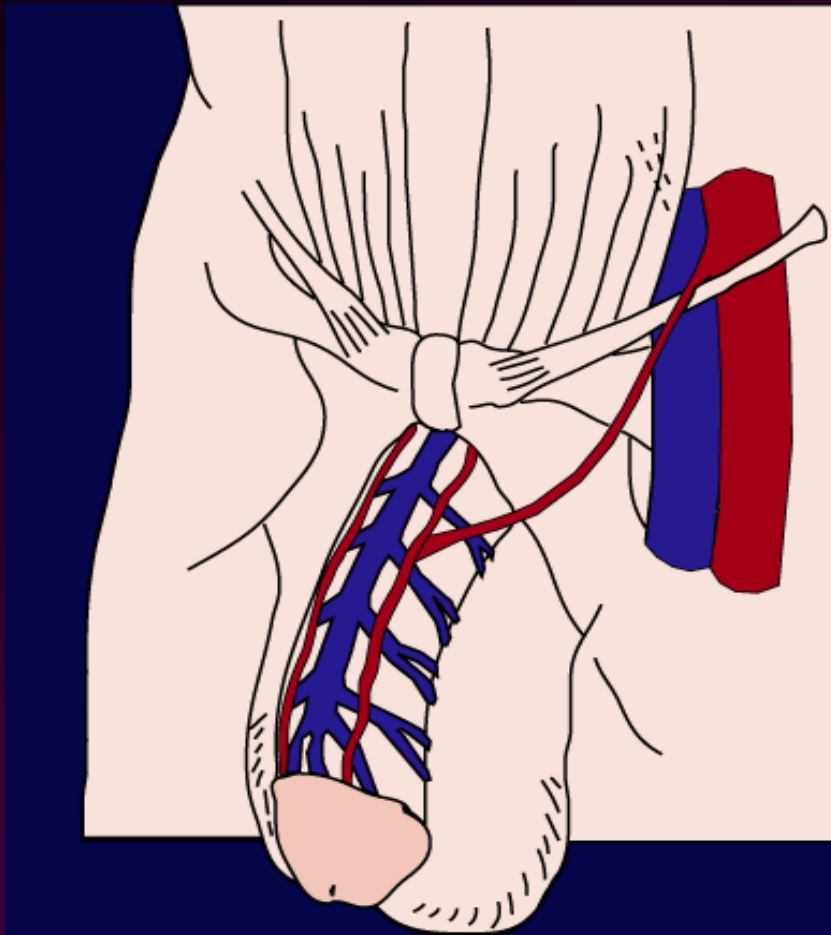
Γ

Τρόπος εφαρμογής



- Ικανοποίηση ασθενών: 27 – 94%
- Χρήση μετά 2 χρόνια: 50 – 64%
- Ανεπιθύμητες ενέργειες:
 - πόνος
 - αδυναμία εκσπερμάτισης
 - πετέχειες
 - εκχυμώσεις

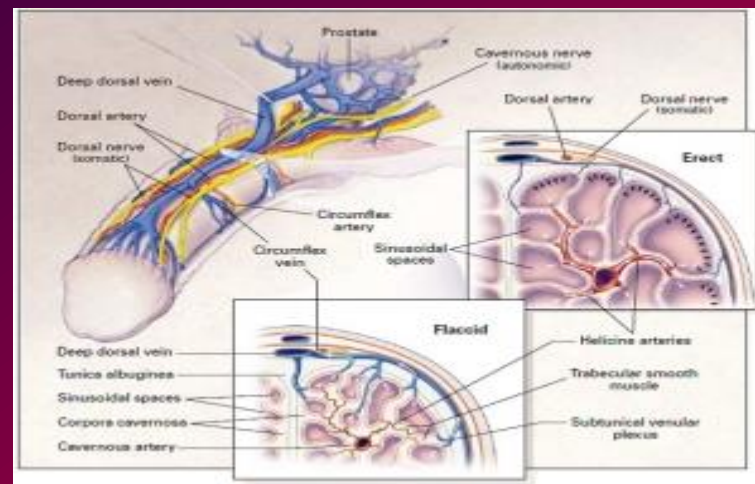
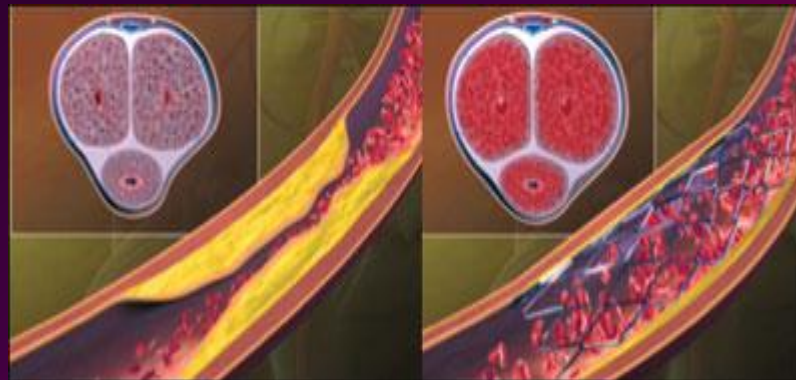
Επαναγγείωση του πέους



- Ένδειξη μόνο σε νέους ασθενείς (<45 ετών) χωρίς προδιαθετικούς αγγειακούς παράγοντες
- Εντοπισμένη βλάβη στις αρτηρίες του πέους μετατραυματικής αιτιολογίας

Επεμβατικές πράξεις

- Τεχνικές επαναγγείωσης.
Σε νέους ασθενείς με τοπική απόφραξη.
Αναστόμωση με την επιγαστρία αρτ.
- Τεχνικές απολίνωσης της φλεβικής παροχέτευσης.



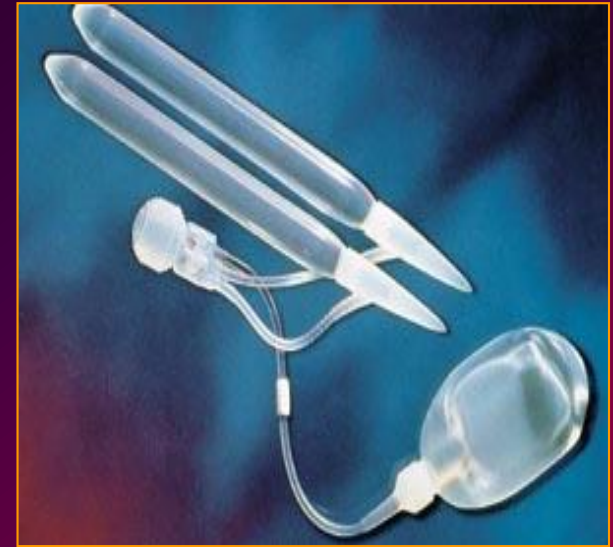
Τύποι πεικίων προθέσεων



1 τμήματος



2 τμημάτων



3 τμημάτων

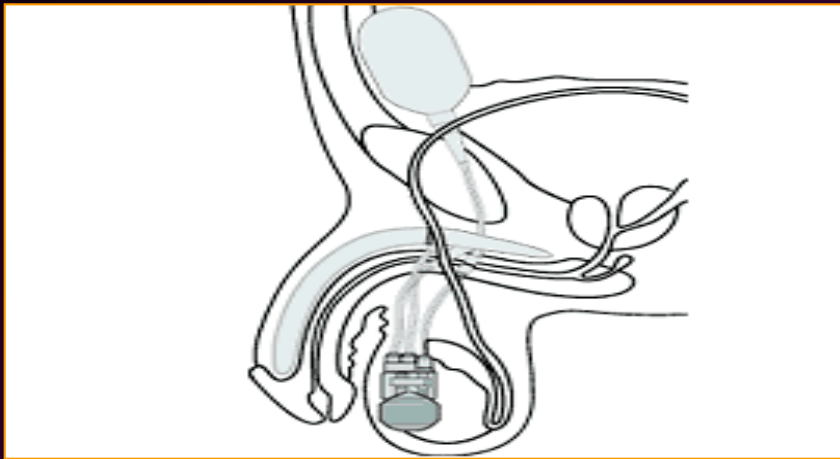
Η τοποθέτηση πεικίας πρόθεσης είναι η πλέον επεμβατική θεραπευτική μέθοδος αφού συνοδεύεται από καταστροφή των σηραγγωδών σωμάτων

Η πρόθεση προσφέρει μόνο μια ικανοποιητική σκληρότητα του πέους με σκοπό μια επιτυχή σεξουαλική επαφή

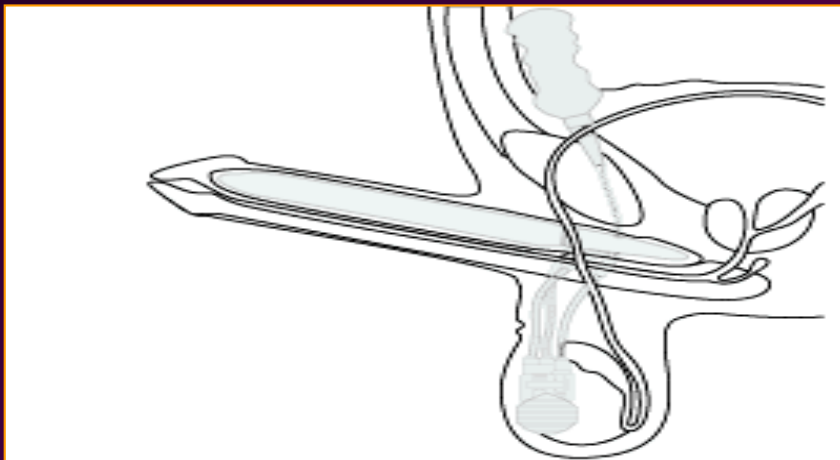
Η 'στύση' είναι αποτέλεσμα μιας μηχανικής διαδικασίας και όχι αποτέλεσμα σεξουαλικού ερεθισμού

Μηχανισμός 'στύσης'

Χάλαση



Στύση



Ικανοποίηση ασθενών: > 80%

Μηχανικές βλάβες: <5%

Φλεγμονή: <2%

Ιδίως με την τοποθέτηση υδρόφιλης πρόθεσης ή με αντιβιοτική επικάλυψη

Τα κρουστικά κύματα χαμηλής έντασης προάγουν την αγγειογένεση

Διατμητική τάση (Shear Stress)



Ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια ανταπόκριση



Διεγείρει την ενδοθηλιακή συνθετάση του οξειδίου του αζώτου (eNOS)



Απελευθέρωση VEGF

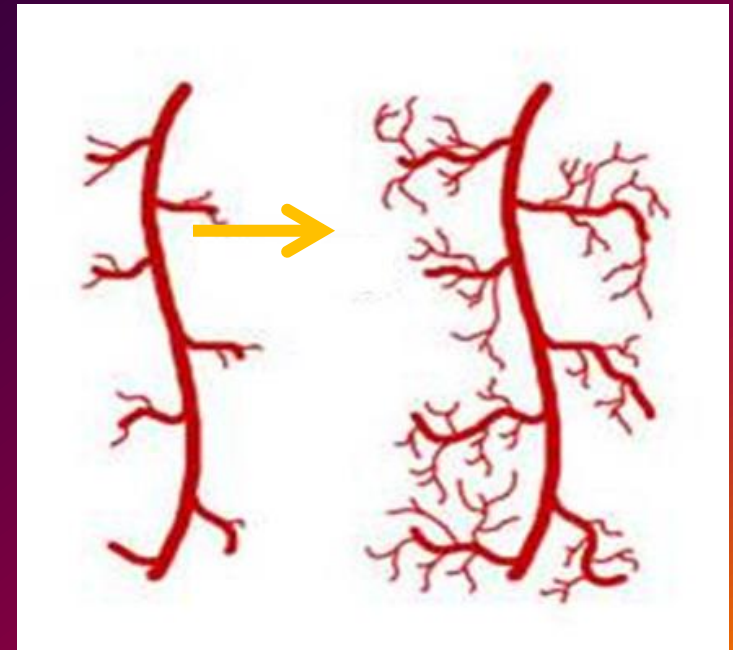


Παραγωγή του πυρηνικού αντιγόνου πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων (PCNA)



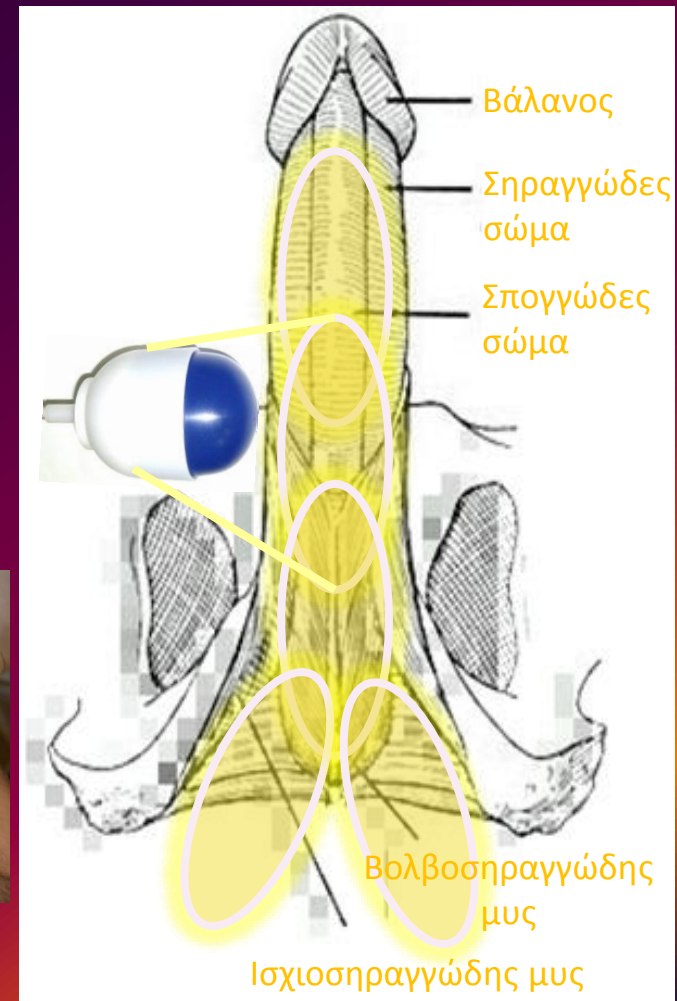
Νέο-αγγειογένεση

Αγγειογένεση

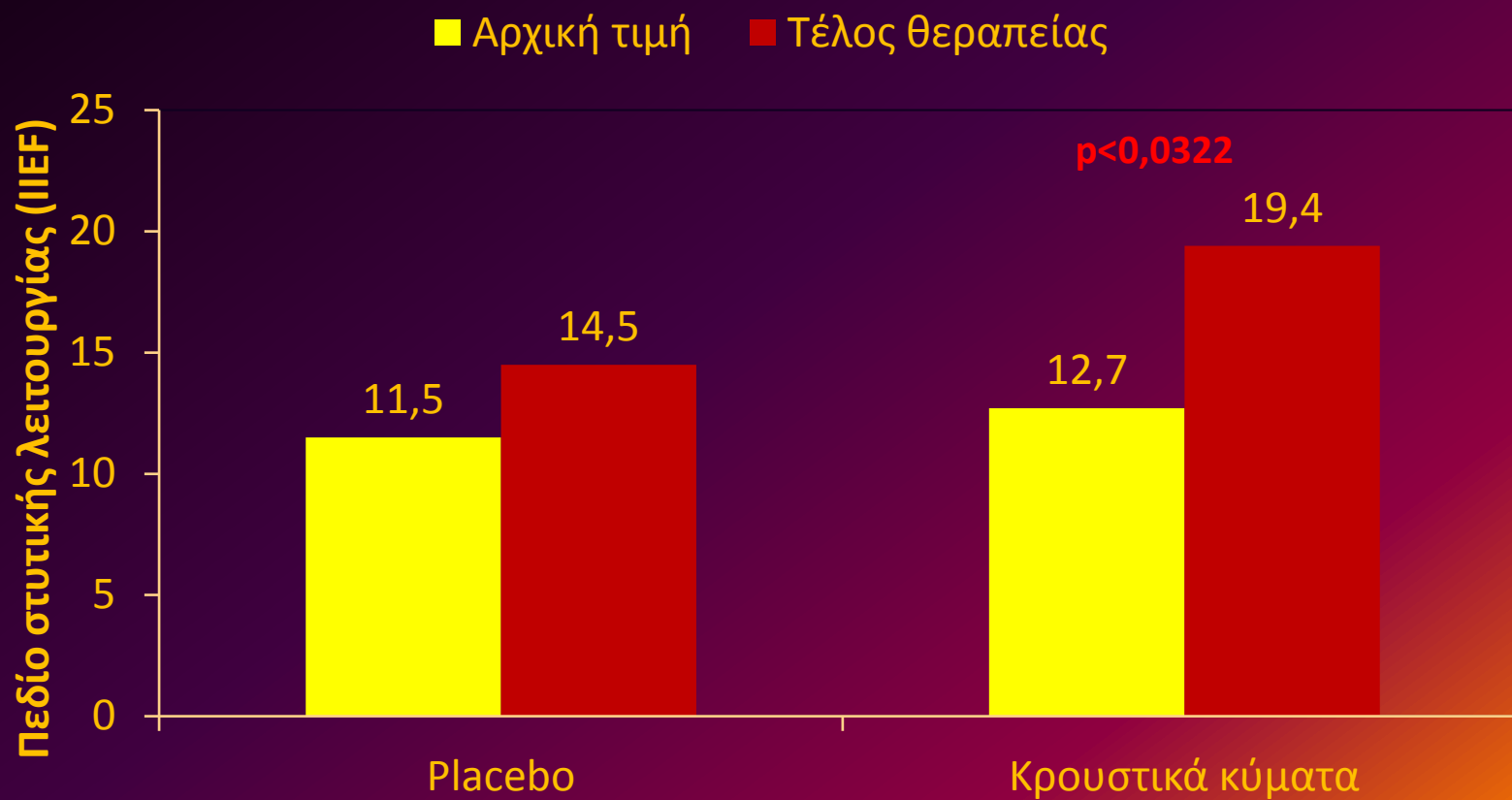


Μεθοδολογία

- Εφαρμογή σε 5 διαφορετικές περιοχές (σώμα και σκέλη σηραγγωδών σωμάτων)
- Κάθε εφαρμογή περιλαμβάνει χορήγηση 300 κρουστικών κυμάτων (σύνολο 1500 σε 20 λεπτά)
- 2 συνεδρίες/εβδομάδα για 3 εβδομάδες
- Επανάληψη μετά από 3 εβδομάδες(σύνολο 6-9 εβδ)
- Σύνολο 12 συνεδρίες



Αποτελέσματα



Θεραπεία με βλαστικά κύτταρα

- Πειραματική μελέτη με 90 ποντίκια.
- Υποβλήθηκαν σε αμφοτερόπλευρο τραυματισμό σηραγγωδών νεύρων.
- Υπήρχε ομάδα ελέγχου.
- Έγινε έγχυση βλαστικών κυττάρων στα σηραγγώδη
- 4 εβδομάδες μετά την θεραπεία φάνηκε μία βελτίωση στην επανανεύρωση, αλλά και στυτική λειτουργία.
 - Xin Chen Stem Cells Int. 2016; 2016: 5161248.



Συμπεράσματα

- Ολιστική προσέγγιση του ασθενούς , συμβουλευτική.
- 1^η γραμμή θεραπείας ψυχοσεξουαλική θεραπεία και φάρμακα.
- 2^η γραμμή ενδοπειακές ενέσεις , συσκευές κενού.
- 3^η γραμμή θεραπείας επεμβατικές πράξεις.



