

Αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας μετά από ριζική προστατεκτομή

Α. ΖΑΡΚΑΔΟΥΛΙΑΣ¹, Λ. ΡΟΥΣΗΣ²

¹Ειδικευόμενος Ουρολόγος, Ουρολογική Κλινική Νοσοκ. «Αμαλία Φλέμινγκ»

²Χειρουργός Ουρολόγος

Η στυτική δυσλειτουργία μετά από ριζική προστατεκτομή είναι ένα συχνό πρόβλημα που αφορά στην ποιότητα ζωής και το οποίο επηρεάζει 14-84% των ανδρών, οι οποίοι υποβάλλονται σε ριζική προστατεκτομή για τη θεραπεία του τοπικού καρκίνου του προστάτη. Η πρόοδος που σημειώθηκε στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της στυτικής δυσλειτουργίας μετά από προστατεκτομή άνοιξε το δρόμο για τη φαρμακευτική αγωγή, που σκοπό έχει την πρώιμη μετεγχειρητική βελτίωση της πλήρωσης των σπραγγωδών σωμάτων με αίμα. Η απουσία πρώιμων μετεγχειρητικών στύσεων σχετίζεται με την πτωχή οξυγόνωση των σπραγγωδών σωμάτων, η οποία διευκολύνει την ανάπτυξη ίνωσης των σπραγγωδών και οδηγεί σε δυσλειτουργία της φλεβικής απόφραξης. Συνεπώς, η πρόληψη ισχαιμίας του πέους μετά από την επέμβαση θα μπορούσε να συμβάλει στη διατήρηση της στυτικής λειτουργίας.

Οι Montorsi και συν.¹ έδειξαν ότι η πρώιμη θεραπεία με ενδοσπραγγώδεις ενέσεις αλπροσταδίνης σε μια ομάδα ασθενών, μετά από ριζική προστατεκτομή με αμφοτερόπλευρη διατήρηση των αγγειονευρωδών δεματίων, αύξησαν τα ποσοστά εμφάνισης αυτόματων στύσεων σε σχέση με την ομάδα ασθενών στους οποίους δεν εφαρμόστηκε καμία θεραπεία. Οι Brock και συν.², επίσης, έδειξαν ότι η μακροχρόνια θεραπεία με ενδοσπραγγώδεις ενέσεις αλπροσταδίνης βελτιώνει σημαντικά την αιμοδυναμική του πέους και προάγει την επάνοδο των αυτόματων στύσεων (μερικών ή ολικών) σε ασθενείς με αρτηριακής αιτιολογίας στυτική δυσλειτουργία.

Αυτά τα στοιχεία επιβεβαιώνουν ένα πιθανό θεραπευτικό ρόλο των ενδοσπραγγωδών ενέσεων αλπροσταδίνης στη θεραπευτική αγωγή ασθενών που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή, η οποία συχνά σχετίζεται με την μετεγχειρητική αγγειακή βλάβη του πέους (συμπεριλαμβανομένης και της ανεπάρκειας των σπραγγωδών αρτηριών) και την ποικίλου βαθμού καταστροφή των νεύρων. Οι Mulhall και συν.³ πρόσφατα έδειξαν ότι οι μετεγχειρητικές ενδοσπραγγώδεις ενέσεις αλπροσταδίνης, σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή με διατήρηση των αγγειονευρωδών δεματίων και οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με από του στόματος χορήγηση σιλδεναφίλης, οδήγησαν σε μεγαλύτερα ποσοστά αυτόματων λειτουργικών στύσεων και ανταπόκρισης σε φάρμακα που προκαλούν στύση 18 μήνες μετά από την επέμβαση, σε σχέση με την ομάδα ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε καμία άλλη θεραπευτική αγωγή.

Η πρώιμη μετεγχειρητική χρήση μιας συσκευής σύσφιξης κενού (vacuum constriction device), επίσης, προτάθηκε ως θεραπεία αποκατάστασης της στυτικής λειτουργίας, έχοντας στόχο την παροχή επαρκούς οξυγόνωσης στα σπραγγωδη και κατά συνέπεια την πρόληψη της μετεγχειρητικής ίνωσης του πέους⁴.

Οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-5 έφεραν επανάσταση στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας. Πρόσφατες μελέτες διαφώτισαν κάποιους πιθανούς μηχανισμούς που μπορεί να εξηγούν την δράση αυτών των φαρμάκων στην ανάκτηση της στύσης⁵⁻⁷. Οι Montorsi και συν. έδειξαν ότι μετά από λήψη σιλδεναφίλης 100mg πριν τον ύπνο σε ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία διαφόρων αιτιών, η συνολική ποιότητα νυχτερινών στύσεων, όπως αυτή καταγράφηκε με συσκευή RigiScan (Endocare, Irvine, CA) είναι σημαντικά καλύτερη από την αντίστοιχη

που μετρήθηκε σε ασθενείς μετά από χορήγηση placebo φαρμάκου. Επιπλέον, η πρώιμη χορήγηση υψηλών δόσεων σιλδεναφίλης μετά από ριζική προστατεκτομή φαίνεται να σχετίζεται με τη διατήρηση της αναλογίας ηείων μυϊκών ινών μέσα στα σπραγγωδη σώματα⁶. Ακόμα έχουν αναφερθεί και αποτελέσματα από πειράματα που αφορούν τους πιθανούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στη χρόνια χορήγηση σιλδεναφίλης ως θεραπείας ανάκτησης της στύσης⁷.

Οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-5 έφεραν επανάσταση στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας. Πρόσφατες μελέτες διαφώτισαν κάποιους πιθανούς μηχανισμούς που μπορεί να εξηγούν την δράση αυτών των φαρμάκων στην ανάκτηση της στύσης. Η πρώιμη χορήγηση υψηλών δόσεων σιλδεναφίλης μετά από ριζική προστατεκτομή φαίνεται να σχετίζεται με τη διατήρηση της αναλογίας ηείων μυϊκών ινών μέσα στα σπραγγωδη σώματα.

Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε αρσενικά ποντίκια εξέτασε τα αποτελέσματα της χορήγησης σιλδεναφίλης (υποδορίως σε δόση 60 mg/kg/μέρα) κατά τη διάρκεια 8 εβδομάδων σε ηλεκτρικώς επαγόμενες στύσεις in vivo, πριν και μετά από μια ένεση σιλδεναφίλης (ενδοφλέβια δόση 0,3 mg/kg). Στη συνέχεια εξετάστηκαν in vitro ταινίες σπραγγωδών σωμάτων και πιο συγκεκριμένα η ενδοθηλιακά εξαρτώμενη και ενδοθηλιακά μη εξαρτώμενη χαλάρωσή τους και συγκρίθηκαν με αντίστοιχες ταινίες σπραγγωδών σωμάτων από ποντίκια που δεν έλαβαν θεραπεία. Το αποτέλεσμα που προέκυψε ήταν ότι η ενδοθηλιακά εξαρτώμενη χαλάρωση που επάγεται από την ακετυλχολίνη ήταν σημαντικά αυξημένη σε ποντίκια που είχαν υποβληθεί σε χρόνια θεραπεία με σιλδεναφίλη συγκρινόμενα με τα ποντίκια που δεν είχαν λάβει θεραπεία.

Αυτό αποτελεί ένδειξη ότι είτε οι μωσκαρινικοί υποδοχείς είτε οι μηχανισμοί που οδηγούν στην ενεργοποίηση της ενδοθηλιακής σύνθεσης νιτρικού οξειδίου γίνονται υπερευαίσθητοι από τη χρόνια θεραπεία με σιλδεναφίλη. Επιπλέον, λειτουργικές in vivo εκτιμήσεις έδειξαν ότι η χρόνια αγωγή με σιλδεναφίλη αύξησε σημαντικά τις εξαρτώμενες από τη συχνότητα στυτικές απαντήσεις και σχετίστηκε με μεγαλύτερη απάντηση σε μια ένεση σιλδεναφίλης σε ποντίκια υπό αγωγή σε σχέση με τους μάρτυρες. Αυτή η μελέτη παρέχει το πρώτο πειραματικό στοιχείο που υποστηρίζει την ιδέα ότι η χρόνια χρήση σιλδεναφίλης σχετίζεται με μεγαλύτερο ποσοστό επανόδου της στυτικής λειτουργίας, μετά από ριζική προστατεκτομή.

Σε αυτό το πλαίσιο ο Padma-Nathan και συν.⁸ ασχολήθηκαν με τη χορήγηση 50mg και 100mg σιλδεναφίλης έναντι placebo, καθημερινά πριν τον ύπνο, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή με διατήρηση των αγγειονευρωδών δεματίων. Προεγχειρητικά όλοι οι άνδρες είχαν καλή στυτική λειτουργία. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δυο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα οι ασθενείς έλαβαν σιλδεναφίλη και στη δεύτερη placebo, 4 εβδομάδες μετά από την επέμβαση, και η θεραπεία κράτησε 36 εβδομάδες. Η στυτική λειτουργία εκτιμήθηκε 8 εβδομάδες μετά από τη διακοπή της θεραπείας, μέσω ερωτηματολογίου και του διεθνούς δείκτη της στυτικής λειτουργίας (International Index of Erectile Function, IIEF) και με δοκιμασίες νυκτερινών διογκώσεων του πέους. Η απάντηση στη θεραπεία ορίστηκε ως το συνδυασμένο άθροισμα για τις ερωτήσεις 3 και 4 του IIEF μεγαλύτερο ή ίσο του 8 και στύσεις επαρκείς για ικανοποιητική σεξουαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 4 εβδομάδων.

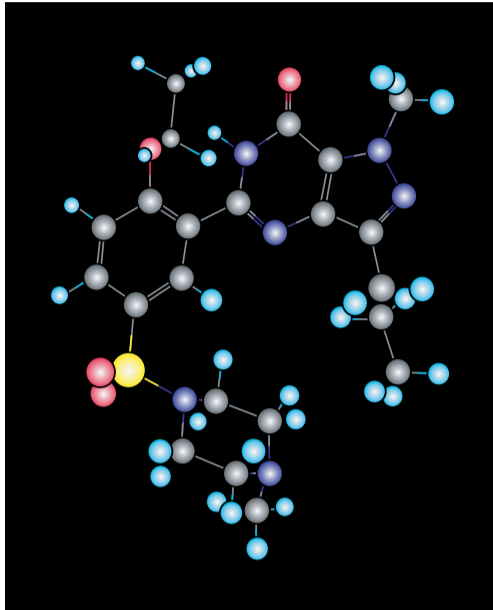
Συνολικά 27% των ασθενών που έλαβαν σιλδεναφίλη ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, σε σχέση με 4% των ασθενών της ομάδας που έλαβε placebo (p=0,01). Πιστεύεται ότι στα χέρια έμπειρων χειρουργών ένα συνολικό ποσοστό 27% επιστροφής στη φυσιολογική στυτική λειτουργία, μετά από ριζική προστατεκτομή με διατήρηση των αγγειονευρωδών δεματίων, είναι εντυπωσιακό, αλλή το σημαντικό μήνυμα από αυτή τη μελέτη είναι ότι η μετεγχειρητική χορήγηση σιλδεναφίλης 50mg ή 100mg καθημερινά, πριν τον ύπνο, θα μπορούσε να βελτιώσει τα αποτελέσματα κάθε χειρουργού.

Αν και παρόμοια στοιχεία δεν είναι ακόμα διαθέσιμα για την τανταλαφίλη ή την βαρντεναφίλη, δεν υπάρχει λόγος να μην αναμένουμε παρόμοια ευρήματα και με αυτά τα

φάρμακα.

Παρά τον ενθουσιασμό που προέρχεται από αυτές τις μελέτες το πλεονέκτημα της θεραπείας ανάκτησης της στυτικής λειτουργίας με αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-5, σε σχέση με την μετά από επιθυμία του ασθενούς χορήγηση αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης-5, δεν έχει ακόμα επιβεβαιωθεί. Οι Montorsi και συν.⁹ μελέτησαν αναδρομικά 80 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή με διατήρηση των αγγειονευρωδών δεματίων. Μετά από την επέμβαση οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 4 ομάδες.

Στην πρώτη δεν έλαβαν καμία θεραπεία, στη δεύτερη μετά από απαίτηση τους χορηγήθηκαν ενδοσπραγγώδεις ενέσεις προσταγλανδίνης E1, στην τρίτη μετά από απαίτηση τους χορηγήθηκαν αναστολείς φωσφοδιεστεράσης-5 και στην τέταρτη χορηγήθηκε θεραπεία ανάκτησης της στύσης με αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-5 (είτε κάθε μέρα, είτε κάθε δεύτερη μέρα, για 3 μήνες). Σε 12 μήνες μετά την επέμβαση δεν βρέθηκε κάποια σημαντική διαφορά στο μέσο IIEF άθροισμα μεταξύ ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς φωσφοδιεστεράσης-5 κατ' απαίτηση και σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία ανάκτησης της στύσης. Περαιτέρω, μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες απαιτούνται για να επιβεβαιωθούν αυτά τα προκαταρκτικά στοιχεία.



Είναι ενδιαφέρον ότι η προφυλακτική θεραπεία με μεθυληπρεδνιζολόνη ερευνήθηκε σε 70 ασθενείς ηλικίας 40-60 ετών που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή με διατήρηση των αγγειονευρωδών δεματίων. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δυο ομάδες. Η πρώτη ομάδα έλαβε αυξανόμενες δόσεις μεθυληπρεδνιζολόνης για 6 ημέρες, αρχίζοντας από την πρώτη μετεγχειρητική μέρα, και η δεύτερη ομάδα έλαβε placebo¹⁰. Η λογική της χρήσης μεθυληπρεδνιζολόνης χωρίς μετά την επέμβαση βασίζεται στην πιθανή δράση του φαρμάκου στη μείωση της φλεγμονής των νεύρων και του τοπικού οιδήματος, τα οποία μπορεί να συμβάλλουν στη μετεγχειρητική δυσλειτουργία των αγγειονευρωδών δεματίων. Πάντως κανένα πλεονέκτημα στην ανάκτηση της στυτικής λειτουργίας δεν αναφέρθηκε στους ασθενείς που έλαβαν το στεροειδές, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν placebo, στη βάση του IIEF μετά από εκτίμηση στους 3, 6 και 12 μήνες (p=0,08, p=0,50 και p=0,71, αντίστοιχα).

Συμπερασματικά, θεωρείται ότι σε προεγχειρητικά πλήρως ικανούς νέους ασθενείς που υποβάλλονται σε ριζική προστατεκτομή με διατήρηση των αγγειονευρωδών δεματίων από χειρουργούς με αποδεδειγμένη εμπειρία, η κατ' απαίτηση χορήγηση αναστολέων φωσφοδιεστεράσης-5 είναι πολύ αποτελεσματική στην ανάκτηση της στυτικής λειτουργίας. Επομένως, ένα πρωτόκολλο θεραπείας ανάκτησης σε αυτήν την υποομάδα

ασθενών δεν είναι απαραίτητο. Παρόλα αυτά η ανάγκη για μετεγχειρητική προφυλακτική στυτική θεραπεία θα έπρεπε να συζητείται με τους ασθενείς όταν συμβουλευόμαστε για ριζική προστατεκτομή, ώστε οι ασθενείς να έχουν την ευκαιρία να πάρουν την απόφαση για τη θεραπεία με πλήρη κατανόηση των φαρμακολογικών θεραπειών για την μετεγχειρητική ανάκτηση της στυτικής λειτουργίας.

Βιβλιογραφία

1. Montorsi F, et al. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1997; 158:1408-1410.
2. Brock G, et al. Return of spontaneous erection during long-term intracavernosal alprostadil (Caverject) treatment. *Urology* 2001; 57:536-541.
3. Mulhall JP, et al. The use of an erectogenic pharmacotherapy regimen following radical prostatectomy improves recovery of spontaneous erectile function. *J Sex Med* 2005; 2:532-545.
4. Raina R, et al. Early use of vacuum constriction device following radical prostatectomy facilitates early sexual activity and potentially earlier return of erectile function. *Int J Impot Res* 2006; 18:77-81.
5. Montorsi F, et al. Sildenafil taken at bedtime significantly increases nocturnal erections: results of a placebo-controlled study. *Urology* 2000; 56:906-911.
6. Schwartz EJ, et al. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2004; 171:771-774.
7. Behr-Roussel D, et al. Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of tachyphylaxis. *Eur Urol* 2005; 47:87-91.
8. Padma-Nathan H, et al. Postoperative nightly administration of sildenafil citrate significantly improves the return of normal spontaneous erectile function after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Am J Med*, in press.
9. Montorsi F, et al. There is no significant difference between on-demand PDE5-I vs PDE5-I as rehabilitative treatment in patients treated by bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. Program and abstracts of the American Urological Association 2006 Annual Meeting; May 20-25 2006, Atlanta, Georgia. Abstract 695.
10. Parsons JK, et al. Effect of methylprednisolone on return of sexual function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2004; 64:987-990.