

**Μπαλτογιάννης Δ., Φιλιάδης Ι.,
Τσαρπαλάς Σ., Κούλας Α., Τσουμάνης Φ.,
Χαρπηλομάτης Π., Γιαννακόπουλος Ξ.**

**Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ουρολογική Κλινική
Εργαστήριο Παθοφυσιολογίας του
Ουροποιογεννητικού Συστήματος
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωάννινα**

**Λέξεις ευρετηριασμού:
Καλοήθης Υπερπλασία Προστάτη
Α1-Αδρενεργικοί Αναστολείς
Υποκυστικό Κώλυμα
Συντηρητική αγωγή**

Αποτελέσματα από την χρήση της ταμσουλοζίνης (Α1α εκλεκτικός αδρενεργικός ανταγωνιστής) στην καλοήθη υπερπλασία του προστάτη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Ταμσουλοζίνη είναι ένας εκλεκτικός Α1α - εκλεκτικός αναστολέας των αδρενεργικών υποδοχέων. Πρόκειται για φάρμακο που χορηγείται στην συντηρητική αντιμετώπιση της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη αδένου. Κατά την περίοδο Δεκέμβριος 1996 - Δεκέμβριος 1998 στην Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική Ιωαννίνων αξιολογήθηκαν και μελετήθηκαν τα αποτελέσματα μετά από την χορήγηση Ταμσουλοζίνης σε 60 ασθενείς, που παρουσίαζαν κλασική συμπτωματολογία ενοχλημάτων από υποκυστικό κώλυμα, λόγω καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη. Στους μελετηθέντες ασθενείς η χορήγηση της Ταμσουλοζίνης ως μονοθεραπεία είχε σαφώς ευεργετική δράση η οποία γίνεται αντιληπτή ήδη από τα πρώτα 24ωρα μετά την έναρξη της θεραπείας χωρίς να εμφανίζει καμία επίπτωση στην αρτηριακή πίεση και την σεξουαλική λειτουργία του ασθενούς.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο προστάτης είναι ένας αδένας του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος. Βρίσκεται μπροστά από το ορθό και ακριβώς κάτω από την ουροδόχο κύστη όπου διαπερνάται σε όλο το μήκος του από την προστατική ουρήθρα. Έχει το μέγεθος και το σχήμα ενός κάστανου και ζυγίζει περίπου 15-20 gr. (μετά την περίοδο της εφηβείας και κατά την ενεργό σεξουαλική ζωή). Ο προστάτης αποτελείται κυρίως από μυϊκούς και αδενικούς ιστούς. Η κύρια λειτουργία του είναι η παραγωγή του προστατικού υγρού το οποίο βοηθά στην μεταφορά και τον εμπλουτισμό του σπέρματος (2,4,8).

Περισσότεροι από τους μισούς άνδρες άνω των 60 ετών έχουν διογκωμένο και υπερτροφικό προστάτη και οι πιθανότητες εμφάνισης καλοήθους υπερπλασίας αυξάνουν με το πέρασμα του χρόνου. Στην ηλικία των 80 ετών, περίπου το 80% των ανδρών έχει διογκωμένο προστάτη, αλλά μόνον το 40 - 50% παρουσιάζει πράγματι κάποιο σύμπτωμα που να οφείλεται στην καλοήθη υπερπλασία (2,3,8).

Η καλοήθης υπερπλασία σαν απία δυσλειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού είναι γνωστή από την αρχαιότητα. Έχει αναφερθεί στους Αιγυπτιακούς παπύρους ήδη από το 1500π.χ. και έχει συζητηθεί εκτενώς από τον Ιπποκράτη 1000 χρόνια μετά.

Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι η υπερπλασία του προστάτη αδένου δεν είναι καρκίνος ούτε οδηγεί σε καρκίνο, αν και σ' έναν άνδρα είναι δυνατόν να συνυπάρχουν υπερπλασία του προστάτη και αδενοκαρκίνωμα του οργάνου (4,14).

Η International Consensus on BPH συνιστά εκτός από την χειρουργική αντιμετώπιση της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη και την συντηρητική θεραπεία τόσο με αναστολείς της 5α - αναγωγάσης όσο και με τους α1 - αδρενεργικούς αναστολείς ως θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με ενοχλητικά συμπτώματα λόγω καλοήθους υπερπλασίας, που όμως δεν έχουν δημιουργήσει άλλου είδους επιπλοκές (4,17,18,22).

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Κατά την χρονική περίοδο Δεκέμβριος 1996 - Δεκέμβριος 1998 εκ του συνόλου των ασθενών που παρουσιάστηκαν στα Εξωτερικά Ιατρεία της Πανεπιστημιακής Ουρολογικής Κλινικής Ιωαννίνων επιλέχθηκαν 60 ασθενείς οι οποίοι συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη μας για τα αποτελέσματα της χορήγησης της Ταμσουλοζίνης ως μονοθεραπεία στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη. Μέσος όρος ηλικίας αυτών των ασθενών ήταν 67 +/-5 έτη. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης μας παρουσίαζαν καλοήγη υπερπλασία του προστάτη αδένα με την κλασική συμπτωματολογία αποφρακτικού τύπου, λόγω υποकुστικού κωλύματος χωρίς όμως να παρουσιάζουν επιπλοκές (π.χ. ουρητηρο-υδρονέφρωση, νεφρική ανεπάρκεια, λιθίαση της ουροδόχου κύστεως κ.λ.π.).

Σε όλους τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στο πρωτόκολλο μας, για την μελέτη των ευεργετικών και θεραπευτικών αποτελεσμάτων μετά από την χορήγηση της Ταμσουλοζίνης, πριν την έναρξη της θεραπείας έγινε ο ακόλουθος κλινικοεργαστηριακός έλεγχος για την καλύτερη και ασφαλέστερη αξιολόγηση των ασθενών :

1. αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος
2. μέτρηση των τιμών του PSA
3. U/S ουροποιητικού
4. I.V.P.
5. DRE (δακτυλική εξέταση εκ του ορθού)
6. εκτίμηση του I.P.S.S (International Prostatic Symptom Score)
7. ουροροομέτρηση - Qmax
8. έλεγχος υπολείμματος ούρων.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν το σκεύασμα per os ½ ώρα μετά το πρόγευμα και σε δοσολογία 0,4 mg / day. Η εκτίμηση του I.P.S.S. έγινε με μια καλώς εμπεριστατωμένη και λεπτομερή λήψη ιστορικού των ενοχλημάτων των ασθενών, όπου κατά μέσο όρο σε αριθμούς ήταν της τάξεως του 20. Στον έλεγχο υπολείμματος ούρων που έγινε βρέθηκαν τιμές που ήταν μεταξύ 80 και 130 ml και η τιμή μέσης ροής των

βρέθηκε μια μείωση της τάξεως του 50 ml στον έλεγχο υπολείμματος ούρων. Μείωση επίσης παρουσίασε ο δείκτης I.P.S.S. όπου από τον μέσο όρο του 20 που βρισκόταν πριν την έναρξη της θεραπείας, μετά από 12 μήνες μετρήθηκε στο 5 - 6.

Αύξηση παρουσίασε η μέση τιμή ροής των ούρων (Qmax) κατά περίπου 5ml/sec, δηλαδή από 10ml/sec βελτιώθηκε μετά στο 15ml/sec.

Εκ του συνόλου των ασθενών μόνον 2 από αυτούς απεχώρησαν από την μελέτη και υπήρξε διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου λόγω μικτών καρδιολογικών προβλημάτων.

Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, λαμβάνοντας υπ'οψιν την ηλικία των ασθενών της μελέτης, όπου συνήθως κάνουν χρήση φάρμακα και άλλων κατηγοριών για διάφορες παθήσεις.

Ανεπιθύμητες παρενέργειες αναφέρθηκαν σε ποσοστό 1-2% όπως κεφαλαλγία, αδυναμία, αίσθημα παλμών, ορθοστατική υπόταση χωρίς όμως να προκαλέσουν την διακοπή της θεραπείας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η χορήγηση της Ταμσουλοζίνης (A1a - εκλεκτικός αδρενεργικός αναστολέας) ως μονοθεραπεία στους μελετηθέντες ασθενείς με την κλασική συμπτωματολογία αποφρακτικού τύπου λόγω υποकुστικού κωλύματος από καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, είχε σαφώς ευεργετική δράση η οποία έγινε αισθητή αμέσως από τα πρώτα 24ώρα της έναρξης της θεραπείας (1,2,3,5,8,17,25).

Τα κυριότερα συμπτώματα που εμφανίζονται στους άνδρες με Κ.Υ.Π. (χωρίς να είναι απαραίτητο να συνυπάρχουν όλα μαζί), αναφέρονται στον πίνακα 1.

Όπως είναι γνωστό το στρώμα του προστάτη αδένα αποτελείται κυρίως από λείες μυϊκές και αποτελεί το 75% του όγκου του προστάτη. Αυτό το ποσοστό αυξάνεται στην καλοήγη υπερπλασία του αδένα. Ενώ στον φυσιολογικό προστάτη ο λόγος

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Τα κυριότερα συμπτώματα που εμφανίζονται σε άνδρες με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη αδένα (Κ.Υ.Π.).

ΣΥΝΗΘΗΣ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ Κ.Υ.Π.**ΠΟΙΟΤΗΤΑ - ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΡΟΗΣ ΟΥΡΩΝ**

A/A	ΣΥΜΠΤΩΜΑ
1.	Εξασθένηση ροής των ούρων
2.	Ατελής κένωση της ουροδόχου κύστεως
3.	Διακεκομμένη ούρηση
4.	Μείωση της ακτίνας των ούρων
5.	Ενοστάλαξη μετά το τέλος της ούρησης

ΧΡΟΝΟΣ - ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΡΟΠΟΣ ΟΥΡΗΣΗΣ

A/A	ΣΥΜΠΤΩΜΑ
1.	Δυσκολία έναρξης της ούρησης
2.	Συχνουρία
3.	Επιτακτική ούρηση
4.	Νυκτουρία

ούρων (Qmax) περίπου 10 ml/sec.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων 12 μήνες μετά την λήψη Ταμσουλοζίνης με δοσολογία 0,4 mg/day, ήταν ότι παρουσιάστηκε εμφανής βελτίωση των υποκειμενικών ενοχλημάτων λόγω υποकुστικού κωλύματος από καλοήγη υπερπλασία του προστάτη.

στρώμα / επιθήλιο είναι 2:1, στην καλοήγη υπερπλασία αυτός ο λόγος αυξάνεται στο 5:1 (3,16,20). Στις λείες μυϊκές ίνες του προστάτη, του αυχένα της ουροδόχου κύστεως καθώς και στον ραβδωτό σφιγκτήρα υπάρχει πληθώρα από α1- αδρενεργικούς υποδοχείς, η διέγερση των οποίων προκαλεί μυϊκή σύσπαση με συνέπεια τον περιορισμό των ούρων στην έξοδο, και την εμφάνιση της κλασικής συμπτωματολογίας λόγω υποकुστικού κωλύματος

(9,16). Αυτή η ύπαρξη των α1- αδρενεργικών υποδοχέων στις λείες μυϊκές ίνες του προστάτη έδωσαν τα ερεθίσματα στους ερευνητές να πραγματοποιήσουν μελέτες για την χορήγηση α-blokers, με τελικό σκοπό την μείωση της απόφραξης της προστατικής μοίρας της ουρήθρας για την βελτίωση της υποκειμενικής συμπτωματολογίας λόγω υποकुστικού κωλύματος από την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (3,8,17).

Η Ταμσουλοζίνη με μοριακό βάρος 444,98 και χημική ονομασία :

(-)-(R)-5-[2-{{2-(0-αιθοξυφαινοξυ)αιθυλο}αμινο}προπυλο]-2μεθοξυβενζενосуλφοαμίδιο, είναι ένα φαρμακευτικό παρασκεύασμα πολύ δραστικό στους μετασυναπτικούς αδρενεργικούς υποδοχείς α1- υποτύπου (A1a) του κατωτέρου ουροποιητικού συστήματος και ιδίως του προστάτη αδένου και όχι στους υποτύπους που βρίσκονται στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων (7,11,12,19).

Αυτό έχει ως συνέπεια την ελαχιστοποίηση της πτώσεως της αρτηριακής πίεσης από αγγειοδιαστολή η οποία μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση, ζάλη, κεφαλαλγία, ταχυκαρδία, και λιποθυμία ενώ προκαλεί αύξηση της αποτελεσματικότητας στην βελτίωση λειτουργικών συμπτωμάτων από υποकुστικό κώλυμα λόγω καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη αδένου (9,13,15,21).

Βεβαίως πρόκειται για μια μη επεμβατικού τύπου αντιμετώπιση της καλοήθους υπερπλασίας χωρίς αυτό να αποκλείει μια μελλοντική χειρουργική αντιμετώπιση της πάθησης (4). Η συντηρητική αυτή μονοθεραπεία με follow-up 12 μηνών δεν παρουσίασε καμία ουσιώδη επίπτωση στην αρτηριακή πίεση, ούτε επέδρασε αρνητικά στην σεξουαλική δραστηριότητα των ασθενών ώστε να διακοπή η χορήγηση της Ταμσουλοζίνης από του στόματος (6,10,26). Το γεγονός ότι η Ταμσουλοζίνη δεν παρουσίασε αλληλοεπιδράσεις με άλλες κατηγορίες φαρμάκων όπως η Ατενολόλη, η Εναλαπρίλη, και η Νιφεπιδίνη είναι ένα πλεονέκτημα στην συνολική αντιμετώπιση των ηλικιωμένων ασθενών και βοήθησε στην εξασφάλιση μιας καλύτερης ποιότητας ζωής σ'αυτήν την ειδική ομάδα τρίτης ηλικίας του ανδρικού πληθυσμού (23,24).

Προκειμένου να καθιερωθεί η Ταμσουλοζίνη στην φαρμακευτική φαρμάκων των Ουρολόγων για την συντηρητική αντιμετώπιση της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη αδένου, χρειάζονται ακόμα μεγαλύτερες σε αριθμό ασθενών διπλές τυφλές κλινικές μελέτες και με μεγαλύτερο follow up, ώστε να αξιολογηθούν καλύτερα και με ουσιώδη τεκμηρίωση τα ευεργετικά αποτελέσματα από την χορήγηση της Ταμσουλοζίνης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abrams P, Schulman CC, Vaage S, for the European Tamsulosin Study Group. The efficacy and safety of 0.4mg tamsulosin once daily in symptomatic BPH. *J. Urol.* 1995;153 Suppl.:274A(abs.183).
2. Barry MJ, Cockett ATK, Holtgrewe HL, McConnell JD, Sihnelnik SA, Winfield HN. Relationship between symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*

1993;150:351-358.

3. Boyarsky S, Jones G, Paulson DF, Prout GR. A new look at bladder neck obstruction by the food and drug administration regulators: guide lines for investigation of benign prostatic hypertrophy. *Trans. Am. Assoc. Genitourinary. Surg.* 1997;68:29-31.

4. Brendler C, Schlegel P, Dowd J, Kirby R, Zattoni F. Surgical treatment for benign prostatic hyperplasia. *Cancer* 1992;70(1 Suppl.1):371-373.

5. Bylund DB, Eikenberg DC, Hhible JP, Langer SZ, Lefkowitz RJ, Minneman KP, et al. IV. International union of pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol. Rev.* 1994;46(2):121-136.

6. Chapple CR. Selective α1 - adrenoceptor antagonist in benign prostatic hyperplasia: rational and clinical experience. *Eur. Urol.* 1996;129-144.

7. Chapple CR, Burt RP, Anderson PO, Greengrass P, Wyllie M, Marshall I.

α1 - adrenoceptor subtypes in the human prostate. *Br. J. Urol.* 1994;74:585-589.

8. Drach GW, Layton TN, Binard WJ. Male peak urinary flow rate: relationship to volume voided and ages. *J Urol.* 1979;122:210-214.

9. Eri LM, Tvester KJ: α - blockade in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1995;154:923-924.

10. Fauer C, Pimoule C, Vallancien G, Langer SZ, Graham D. Identification of α1- adrenoceptor subtypes present in the human prostate. *Life Sci.* 1994;54(21): 1595-1605.

11. Foglar R, Shibata K, Horie K, Hirassawa A, Tsujimoto G. Use of recombinant α1- adrenoceptors to characterize subtype selectivity of drugs for the treatment of prostatic hypertrophy. *Eur. J. Pharmacol. (Mol. Pharmacol. Sect.)* 1995;288:201-207.

12. Ford APDW, Williams TJ, Blue DR, Clarke DE. α1 - adrenoceptor classification: sharpening Occams razor. *Trends Pharmacol. Sci. (TiPS)* 1994;15:167-170.

13. Forray C, Bard JA, Wetzel JM, Chiu G, Shapiro E, Tang R, et al. The α1- adrenergic receptor that mediates smooth muscle contraction in human prostate has the pharmacological properties of the cloned human α1c subtype. *Mool. Pharmacol.* 1994;45(4):703-708.

14. Girman CJ, Panser LA, Chute CG, Oesterling JE, Barrett DM, Chen CC, et al. Natural history of prostatism: urinary flow rates in a community based study. *J. Urol.* 1993;150:887-892.

15. Hatano A, Takahashi H, Takamaki M, Komeyama T, Koizumi T, Takeda M. Pharmacological evidence of distinct α1- adrenoceptor subtypes mediating the contraction of human prostatic urethra and peripheral artery. *Br. Pharmacol.* 1994;113:723-728.

16. Lepor H, Tang R, Shapiro E. The α - adrenoceptor subtype mediating the tension of the prostatic smooth muscle. *The Prostate* 1993;22:301-307.

17. McKelvie GB, Collins GN, Hehir M, Rogers CAN. A study of benign prostatic hyperplasia a challenge to British Urology. *Br. J. Urol.* 1993;71:38-42.

18. Michle MC, Grubbel B, Mollhoff S, Otto T, Gerhardt W, Kropfl D. α1- adrenoceptor affinities of drugs for the treatment of benign prostatic hyperplasia.

sia in human prostate, rat tissues and at cloned subtypes. Proceedings of the 23rd Congress of the Societe Internationale dUrologie, Sydney, 18-22 September 1994:254(abs.649).

19. Minneman KP, Esbenshabe TA. A1- adrenergic receptor subtypes. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1994;34:117-133.

20. Miranda HF, Ramirez H, Castillo o, Minneman KP, Pinardi G. A1a- adrenergic receptors in the isolate human prostate. *Pharmacol. Commun.* 1994;4(3):181-188.

21. Price DT, Schwinn DA, Lomansey JW, Allen LF, Caron MC, Lefkowitz RJ. Identification, quantification, and localization of mRNA for three distinct alpha- adrenergic receptor subtypes in human prostate. *J. Urol.* 1993;150:546-551.

22. Schalken JA, Van Stratum P, Smit F, Van Bokhoven A, De la Rosettw J, Korstanje C, et al. Differential expression of alpha-1-adrenergic receptor subtypes in BPH determined by reverse transcriptase PCR (Polymerase Chain Reaction). Proceedings of

the 23rd Congress of the Societe Internationale dUrologie, Sydney, 18-22 September 1994:253 (abs.648).

23. Testa R, Roggessi E, Taddei C, Guarneri L, Iba M, Leonardi A. REC 15/2739, a new a1- antagonist selective for the lower urinary tract: in vitro studies. *Neurol. Urodyn.* 1994;1394:473-474(abs84B).

24. Wilde MI, Fitton A, Tavish D. Alfuzosin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in benign prostatic hyperplasia. *Drugs* 1993;45(3):410-429.

25. Wilde MI, Fitton A, Sorkin EM. Terazosin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in benign prostatic hyperplasia. *Drugs & Aging* 1993;3(3):258-277.

26. Yamada S, Syzyki M, Tanaka C, Mori R, Kimura R, Inagaki O, et al. Comparative study on a1- adrenoceptor antagonist binding in human prostate and aorta. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1994;21(5):405-411.