

ПОЈАВАТА НА ПОСТ 5АРИ СИНДРОМ КАЈ ТРЕТМАН НА БЕНИГНА ПРОСТАТИЧНА ХИПЕРПЛАЗИЈА СО 5 АЛФА РЕДУКТАЗА ИНХИБИТОРИ

Маја Софрониевска Главинов¹, С Јовевска², Михаил Кочубовски³

¹Универзитетска клиника по хируршки болести „Св.Наум Охридски“, Скопје, Р. Македонија

²Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“, Штип, Р. Македонија

³Институт за јавно здравје на Република Македонија, Скопје, Р. Македонија

Кореспонденција: Маја Софрониевска Главинов (msofronievska@yahoo.com)

Medicus 2019, Vol. 24 (1): 17-23

ИЗВАДОК

Медикаментозниот третман на бенигна простатична хиперплазија подразбира користење на главно две групи лекови: селективни алфа блокатори и 5 алфа редуктаза инхибитори. Кај пациентите кои се на двојна терапија, по воведувањето на 5АРИ во лекувањето, може да се појават несакани дејства кои го чинат „пост 5АРИ синдромот“ кој опфаќа сексуални нарушувања и Бекова депресија. Целта на оваа студија е да ја истражи појавата на несакани ефекти, сексуална дисфункција и нарушување на расположението со цел полесно надминување на истите. Спроведовме рандомизирана контролирана проспективна фармакоепидемиолошка студија за евалуација на корелацијата на несаканите ефекти од употребата на 5-алфа-редуктаза инхибитори (5АРИ) кај мажи со бенигна простатична хиперплазија (БПХ). Во прилог на оваа анализа испитани се поврзаноста на еректилната дисфункција и депресијата во моментот на започнување на терапијата и во времето на активна употреба на терапијата во два последователни периоди од по 6 месеци, вкупно во тек на 12 месеци. Направивме евалуација на две групи пациенти преку 3 прашалници и тоа: ИПСС (Интернационален простата скор систем) за скорирање на симптомите од бенигната простатична хиперплазија (лесни, средни или тешки), ИИЕФ (Интернационален индекс за еректилна функција) прашалник за еректилна дисфункција (ЕД) и прашалник за Бекова депресија. Првата (контролна) група ја сочинуваат пациенти со БПХ кои се на терапија со алфа блокатор, додека втората група (испитувана) од пациенти се на комбинирана терапија со алфа блокатор и 5 алфа редуктаза инхибитор. Заклучивме дека постои правопрпорционална врска помеѓу еректилната дисфункција и депресивното расположение во рамките на пост 5АРИ синдромот кај пациентите со БПХ лекувани со 5АРИ.

Клучни зборови: БПХ, еректилна дисфункција, депресија

ВОВЕД

Бенигна хиперплазија на простата (БПХ) е бенигно зголемување на простатата во кое доаѓа до прекумерен раст на нормалните клетки (жлездените и/или мускулните), и кое предизвикува симптоми на долниот уринарен тракт (СДУТ). Преваленцата на БПХ се зголемува со стареењето и на возраст од 80 години надминува 80%.¹

Главните ризик фактори за настанување на болеста се возраста и хормоните кои ги продуцира нормалниот тестис. За растот на простатичните клетки како во текот на ембриолошкиот развој, така и кај возрасните

мажи најголема улога има дихидротестостеронот (ДХТ) кој е многу помоќна верзија на тестостеронот. Оваа конверзија ја овозможува ензимот 5 алфа редуктазата кој се јавува во две изоформи: тип 1 и тип 2. Освен оваа функција, според неколку истражувања спроведени со животни, дихидротестостеронот ја подобрува генската експресија на азот оксид синтетазата (NOA) во корпус кавернозум и игра важна улога и во ерекцијата на кавернозните тела.²

Медикаментозниот третман на БПХ подразбира користење на главно две групи лекови: селективни

алфа блокатори и 5 алфа редуктаза инхибитори.

Пет АРИ ја инхибираат конверзијата на тестостерон (ТСТ) во дихидротестостерон (ДХТ) кој е примарно одговорен за развојот и растот на простатата.³ Од таа причина 5АРИ влијаат на намалување на СДУТ, редуцирајќи го волуменот на простатата до 20-30%.⁴

Кај пациентите кои се на двојна терапија, по воведувањето на 5АРИ во лекувањето, може да се појават несакани дејства кои го чинат „пост 5АРИ синдромот“ кој опфаќа сексуални нарушувања и Бекова депресија.

Најчестите несакани ефекти од 5АРИ подразбираат сексуална дисфункција како што се еректилна дисфункција, намалено либидо и ејакулаторни нарушувања. Големиот број на податоци во литературата покажуваат дека по 2 годишна терапија со 5АРИ околу 12% од пациентите мораат да го прекинат третманот со овие лекови заради појавата на несакани ефекти, особено еректилната дисфункција.^{5 6}

Несаканите ефекти од терапијата со 5АРИ најчесто се појавуваат во почетокот на земањето на лекот и евидентно се намалуваат по интензитет и фреквентност со текот на времето.^{7 8 9}

Резултатите од истражувањата укажуваат на тоа дека 5АРИ освен што ја блокираат конверзијата на тестостерон во дехидротестостерон, тие предизвикуваат и редукција на активноста на азотната оксид синтаза (NOA), заради што е компрометирана и ерекцијата кај овие единки.¹⁰

Инхибиторите на 5 алфа редуктаза се група на лекови кои не делуваат само на конверзијата на тестостерон во дихидротестостерон, туку и на конверзијата на други стероиди и неуростероиди кои во мозочното ткиво делуваат како антиепилептици, антидепресиви и анксиолитици.

Инхибиторите на 5 алфа редуктаза се одговорни за продукција на неколку неуроактивни стероиди.¹¹

Исто така, тестостеронот и дихидротестостеронот го модулираат неуроендокриниот одговор на стрес и се обратнопропорционални со депресивните состојби.^{12 13 14 15}

Неуростероидот алопрегнанолон кој е продуциран од 5 алфа редуктазата, покажува пониски вредности кај мажите со депресивни симптоми.^{16 17} Исто така докажано е дека пациентите со клиничка депресија

имаат пониски вредности на 5 алфа редуктаза во префронталниот кортекс.¹⁵

Заради тоа што до сега има многу малку клинички студии за поврзаноста на симптомите на депресија во рамките на пост 5АРИ синдромот кај пациентите кои страдаат од БПХ, се изнудува потребата од повеќе клинички анализи за поврзаноста на овие симптоми како меѓу себе така и со останатите симптоми на бенигната простатична хиперплазија.

Целта на оваа студија е да ја истражи појавата на несакани ефекти, сексуална дисфункција и нарушување на расположението со цел полесно надминување на истите.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Спроведовме рандомизирана контролирана проспективна фармакоепидемиолошка студија за евалуација на корелацијата на несаканите ефекти од употребата на 5-алфа-редуктаза инхибитори (5АРИ) кај мажи со бенигна простатична хиперплазија (БПХ). Овие несакани ефекти се опфатени во т.н пост 5АРИ синдром, кој се карактеризира со сексуални нарушувања и Бекова депресија.

Инклузиони критериуми за анализа беа мажи со БПХ на возраст од 45 до 70 години. Ексклузиони критериуми беа деменција, глувост, медицинска историја за ментални нарушувања, васкуларни заболувања и инфаркт на миокардот и простатичен карцином. Дијагнозата на БПХ беше поставена со рутинска анализа на волуменот на простата со ехосонографија, одредување на простата специфичен антиген (ПСА) и јачина на СДУТ со ИПСС.

Во прилог на оваа анализа испитани се поврзаноста на еректилната дисфункција и депресијата во моментот на започнување на терапијата и во времето на активна употреба на терапијата во два последователни периоди од по 6 месеци, вкупно во тек на 12 месеци. Откако пациентите потпишаа согласност за користење на податоците за изработка на студијата, урологот го одреди ИПСС скорот и степенот на ЕД преку прашалник и им даде прашалник за самоевалуација за Бекова депресија. Самоевалуацијата се смета дека дава пообјективен увид на степенот на депресија, бидејќи пациентот не се срами да даде објективен одговор кога се самоевалуира, што би се случило ако е соочен со лекарот. Притоа урологот го нотира и интерпретира крајниот скор од прашалниците.

За реализација на студијата се користеа 3 прашалници и тоа: ИПСС (Интернационален простата скор систем) за скорирање на симптомите од бенигната простатична хиперплазија (лесни, средни или тешки), ИИЕФ (Интернационален индекс за еректилна функција) прашалник за еректилна дисфункција (ЕД) и прашалник за Бекова депресија. Скорот добиен од ИПСС прашалникот ги класифицира во три групи пациентите со БПХ и тоа: пациенти со лесни (1-7), средни (8-19) и тешки (20-35) симптоми.

Бековата депресија ја евалуиравме преку спроведување на прашалник за Бекова депресија кој содржи 21 прашање и е предмет на самоevaluација на пациентите. Скорирањето и интерпретацијата на резултатите ја направи уролог, при што според скалата за БД беа класифицирани пациентите: нормални осцилации (1-10), умерени осцилации (11-16), гранична клиничка депресија (17-20), умерена депресија (21-30) и тешка депресија (>40).

Прашалникот за еректилна функција ИИЕФ содржи 5 прашања за самоevaluација на пациентите, кои ги скорира и интерпретира уролог. Според добиениот скор пациентите може да бидат класифицирани како што е прикажано на табела 1.

Табела 1. ИИЕФ-5 класификација на пациентите во однос на еректилната функција

КРАЕН ЗБИР ОД ИИЕФ-5 ПРАШАЛНИКОТ	СТЕПЕН НА ЕД
22-25	Нема ЕД
17-21	Лесна ЕД
12-16	Лесна до средна ЕД
8-11	Средна ЕД
5-7	Тешка ЕД

РЕЗУЛТАТИ

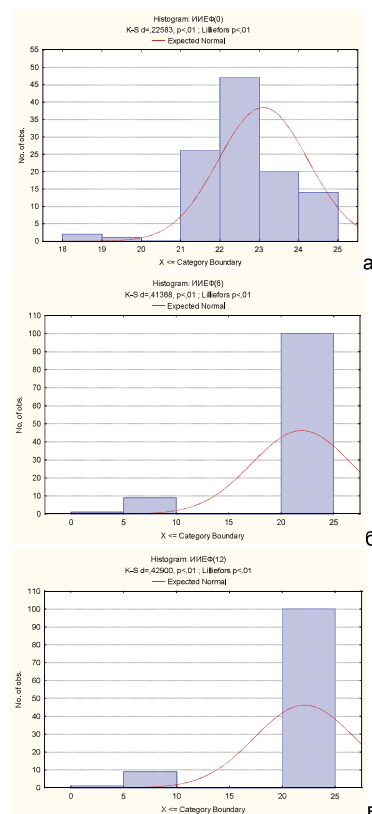
Податоците кои ги добивме во текот на истражувањето беа внесени во датабаза и обработени со програмот Статистика 7.

Од направените анализи на добиените податоци добивме увид во влијанието на терапијата на сексуалната функција на пациентите со БПХ.

Како што е прикажано на графикон 1а индексот на еректилна функција кај сите пациенти пред почетокот на терапијата се движи во распон од 18 до 25, со преобладавања на пациенти со ИИЕФ 22 кои имаат нормална еректилна функција. По воведување на терапија за БПХ по 6-тиот месец (графикон 1б),

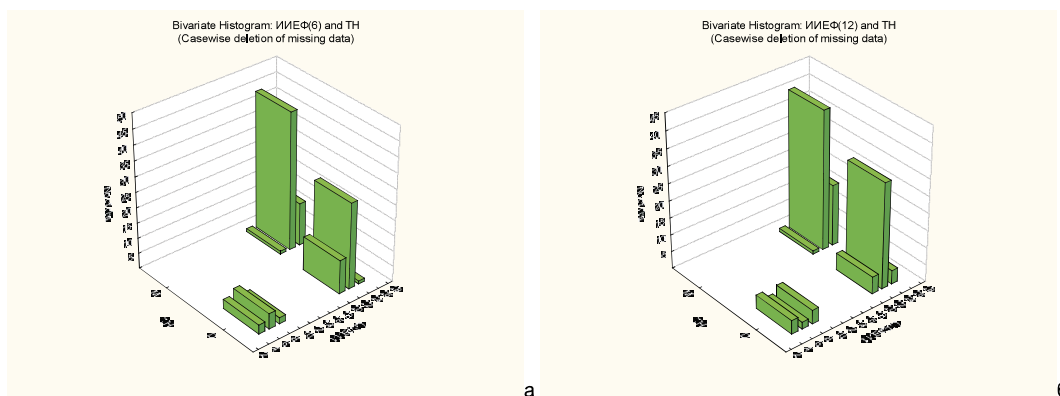
еректилната функција се подобрува кај значителен број на пациенти и ИИЕФ се движи помеѓу 20 и 25. Задоволителната еректилна функција се должи на намалување на симптомите на долен уринарен тракт и подобрувањето на квалитетот на живот на повеќето пациенти како резултат на терапијата за БПХ.

Кај дел од пациентите (n=12) доаѓа до нарушување на еректилната функција, кој тренд продолжува и по 12 месеци терапија (графикон 1в). Ова се должи на терапијата со 5АРИ и појавата на несакани ефекти во рамки на пост 5АРИ синдром.

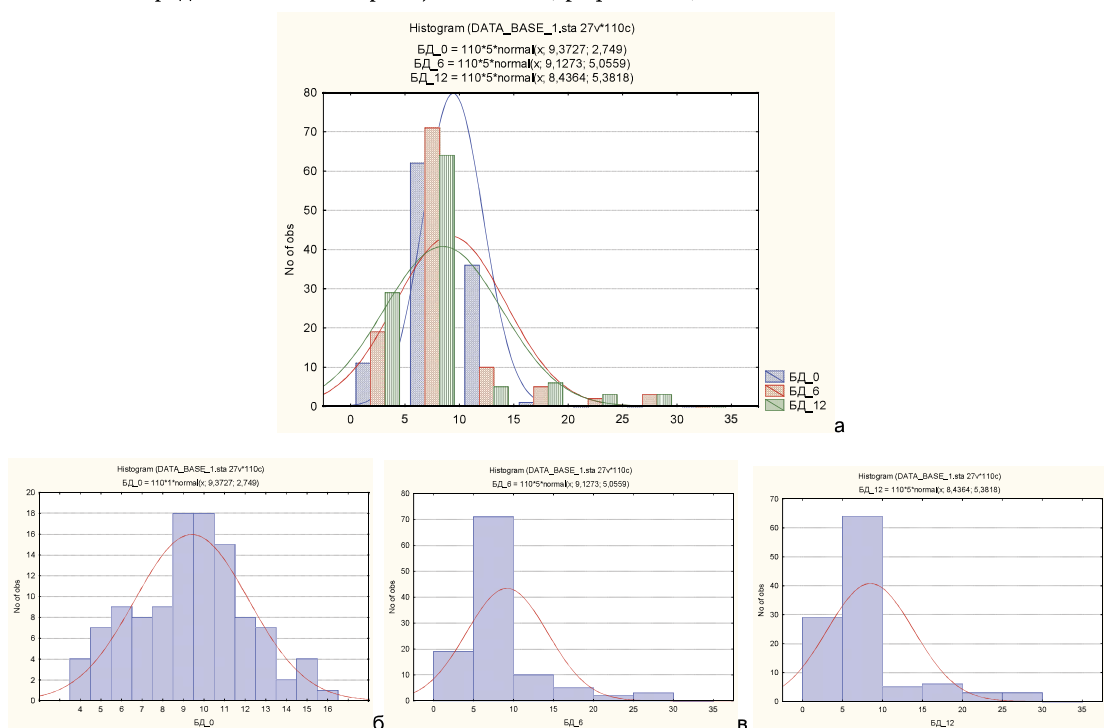


Графикон 1. Еректилна функција кај сите n=110 пациенти а) пред почеток на терапија, б) по 6 месеци терапија и в) по 12 месеци терапија

Анализирајќи ги поединечно контролната и испитуваната група, констатиравме дека кај пациентите од контролната група (n=56/110) третирани со алфа блокатор, сексуалната функција по 6 и по 12 месеци беше еднакво сочувана и уредна. Кај испитаниците од втората група (n=54/110), третирани со комбинирана терапија од алфа блокатор и 5АРИ беше евидентирана појава на сексуална дисфункција кај одреден број пациенти (n=12/54) како што е прикажано на графиконот 2а и 2б.



Графикон 2. Појава на ЕД кај пациенти во двете групи а) по 6 месеци терапија б) по 12 месеци терапија
 Од добиените резултати утврдивме дека пациентите пројавуваат различни степени на нарушување на расположението пред почетокот на терапијата за БПХ (графикон 3а).



Графикон 3. Депресивно расположение кај сите пациенти (а) во почетокот (б) по 6 месеци (в) и по 12 месеци (г) терапија за БПХ
 Нарушувањето на расположението и појавата на депресивни симптоми пред почнувањето на терапијата се должи на СДУТ особено на ноктуријата и фреквенцијата. (графикон 4). По 6-тиот месец депресивните симптоми се подобруваат како резултат на подобрување на ИПСС скорот и квалитетот на живот. Корелацијата на ИПСС со индексот на депресија е прикажана на графикон 4.

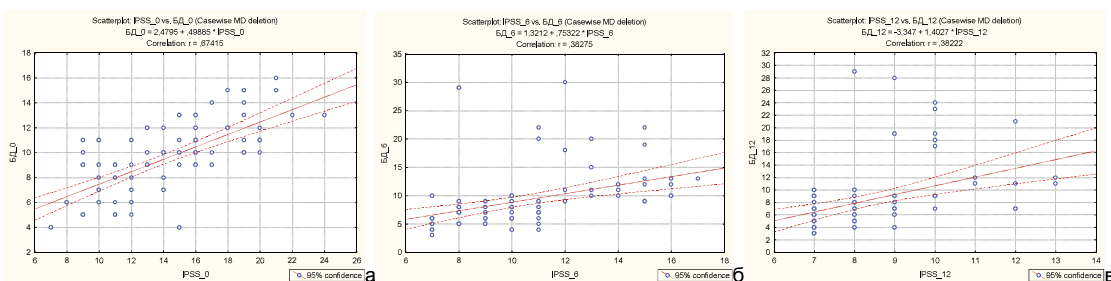
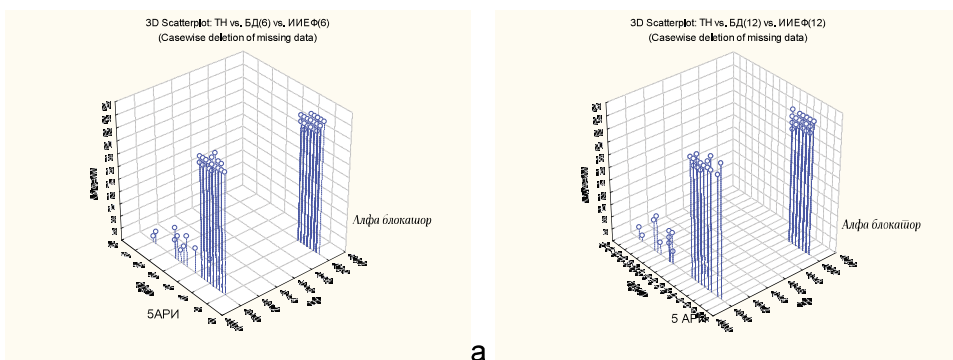


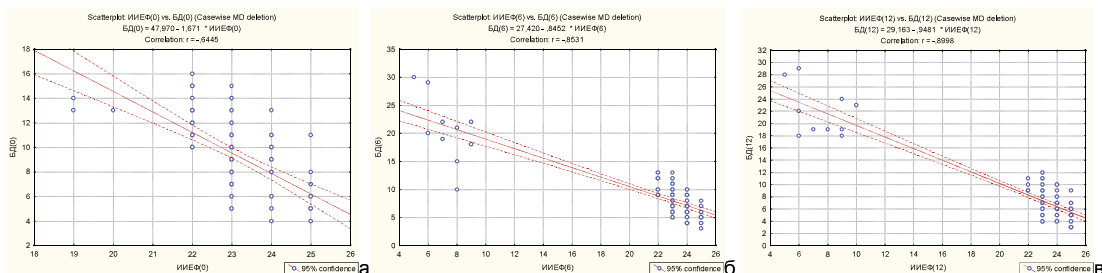
График 4. Корелацијата на ИПСС со индексот на депресија а) пред терапијата б) по 6 месеци и в) по 12 месеци терапија за БПХ

Пациентите кои по 6 и 12 месеци од терапијата пројавија ерекtilна дисфункција, истовремено имаа повисок индекс на Бекова депресија, во прилог на нарушување на расположението (графикон 5а и 5б).



Графикон 5. Корелација помеѓу БД и ЕД кај двете групи пациенти а) по 6 месеци терапија б) по 12 месеци терапија

Статистички сигнификантна е корелацијата помеѓу појавата на ерекtilна дисфункција и депресивно расположение кај пациентите од испитуваната група. Оваа позитивна корелација е евидентна и по 6-тиот и по 12-тиот месец од комбинираната терапија (графикон 5 и 6).



Графикон 6. Корелација на ерекtilната функција и депресивните симптоми кај сите (n=110) пациенти со БПХ во а) нулто време, б) по 6 месеци терапија и в) по 12 месеци терапија

ДИСКУСИЈА

Ерекtilната дисфункција и депресивното расположение настануваат заради блокирањето на 5 алфа редуктазата и пореметувањето на настанувањето на дихидротестостерон и неуростероиди.

Дихидротестостеронот покрај својата улога да ги храни простатичните клетки игра улога и во активирањето на азот оксид синтетазата (НО-с) на ниво на кавернозните

тела. Инхибиторите на 5 алфа редуктазата спречувајќи ја конверзијата на тестостерон во дихидротестостерон, делуваат и на намалување на ерекtilната функција. Ерекцијата на кавернозните тела не зависи само од ТСТ и ДХТ; на неа делува и дехидроепиандростеронот (ДХЕА), прохормон синтетизиран во адrenalните жлезди. Неговата улога не е до крај разјаснета, но се смета дека кај пациентите кај кои со 5АРИ е блокирана конверзијата на тестостерон во ДХТ, има значење во

одржувањето на ерекцијата. Појавата на еректилна дисфункција само кај некои од пациентите кои се на терапија со 5АРИ може да доаѓа од иницијално ниските нивоа на ДХЕА кај овие пациенти, што би требало да биде предмет на понатамошни истражувања.

Истовремено блокирањето на синтезата на неуростероиди како на пример алопрегнолон во мозокот, доведува до појава на нарушувања на расположението и варијабилен степен на депресија кај пациентите со БПХ кои се лекуваат со 5АРИ. Депресивната состојба дополнително придонесува кон настанување на психолошка еректилна дисфункција кај овие пациенти.

ЗАКЛУЧОК

Употребата на 5 АРИ во терапијата на БПХ во значајна мера ги намали компликациите на болеста како што е акутната уринарна ретенција и потребата од хируршки третман на БПХ. Сепак кај дел од пациентите се јавуваат несакани ефекти од оваа терапија т.е пост 5АРИ синдром кој го чинат еректилната дисфункција и депресивно расположение.

Од сето погоре изнесено се заклучува дека постои правопрпорционална врска помеѓу еректилната дисфункција и депресивното расположение во рамките на пост 5АРИ синдромот кај пациентите со БПХ лекувани со 5АРИ.

Заради прецизирањето и дефинирањето на профилот и карактеристиките на пациентите кај кои се јавува пост 5 АРИ синдромот потребно е да се продлабочи истражувањето во насока на прецизирање од кои фактори зависи настанувањето на несакани ефекти кај пациентите како би можеле соодветно да влијаеме на пресретнување и отклонување на истите.

ЛИТЕРАТУРА

- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL (1984) The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*132:474-479.
- Park KH, Kim SW, Kim KD, Paick JS. Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum. *BJU Int* 1999;83:327-33.
- Iehlé C, Délos S, Guirou O, Tate R, Raynaud JP, Martin PM. Human prostatic steroid 5 alpha-reductase isoforms--a comparative study of selective inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol*1995;54:273-9.
- Marihart S, Harik M, Djavan B. Dutasteride: a review of current data on a novel dual inhibitor of 5alpha reductase. *Rev Urol* 2005;7:203-10.
- Edwards JE, Moore RA. Finasteride in the treatment of clinical benign prostatic hyperplasia: a systematic review of randomised trials. *BMC Urol* 2002;2:14.
- Byung Hoon Chi, Sae Chul Kim Changes in Sexual Function in Benign Prostatic Hyperplasia Patients Taking Dutasteride: 1-Year Follow-Up Results [www.kjurology.org](http://www.kjurology.orghttp://dx.doi.org/10.4111/kju.2011.52.9.632)
- Wessells H, Roy J, Bannow J, Grayhack J, Matsumoto AM, Tenover L, et al. Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003;61:579-84.
- Stoner E. Three-year safety and efficacy data on the use of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology*1994;43:284-92.
- Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T, Freedman S, Tuttle J, Gittleman M, et al. Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia *Urology* 2004;63:709-15.
- Seo SI, Kim SW, Paick JS. The effects of androgen on penile reflex, erectile response to electrical stimulation and penile NOS activity in the rat. *Asian J Androl* 1999;1:169-74.
- Celec P, Ostatnikova D, Hodosy J. On the effects of testosterone on brain behavioral functions. *Front Neurosci.* 2015;9(12):1-17.
- Handa RJ, Kudwa AE, Donner NC, McGivern RE, Brown R. Central 5-alpha reduction of testosterone is required for testosterone's inhibition of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis response to restraint stress in adult male rats. *Brain Res.* 2013;1529:74-82.
- Barrett-Connor E, Von Muhlen DG, Kritz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84 (2):573-577.
- Agis-Balboa RC, Guidotti A, Pinna G. 5α-reductase type I expression is downregulated in the prefrontal cortex/Brodmann's area 9 (BA9) of depressed patients. *Psychopharmacology (Berl).*2014;231(17):3569-3580.
- Hammond GL, Hirvonen J, Vihko R. Progesterone, androstenedione, testosterone, 5 alpha-dihydrotestosterone and androsterone concentrations in specific regions of the human brain. *J Steroid Biochem.* 1983;18(2):185-189.

- 16 Uzunova V, Sheline Y, Davis JM, et al. Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(6):3239-3244.
- 17 Melcangi RC, Caruso D, Abbiati F, et al. Neuroactive steroid levels are modified in cerebrospinal fluid and plasma of post-finasteride patients showing persistent sexual side effects and anxious/depressive symptomatology. *J Sex Med*. 2013;10(10):2598-2603 2013;10(10):2598-2603.