

Втор балкански конгрес за урологија и четврт конгрес на македонското здружение за урологија
Струга, 30.09-02.10.2022

Терапија со дутастерид кај пациенти со БПХ – предизвик при појава на несакани ефекти

Доц. д-р Маја Софрониевска Главинов

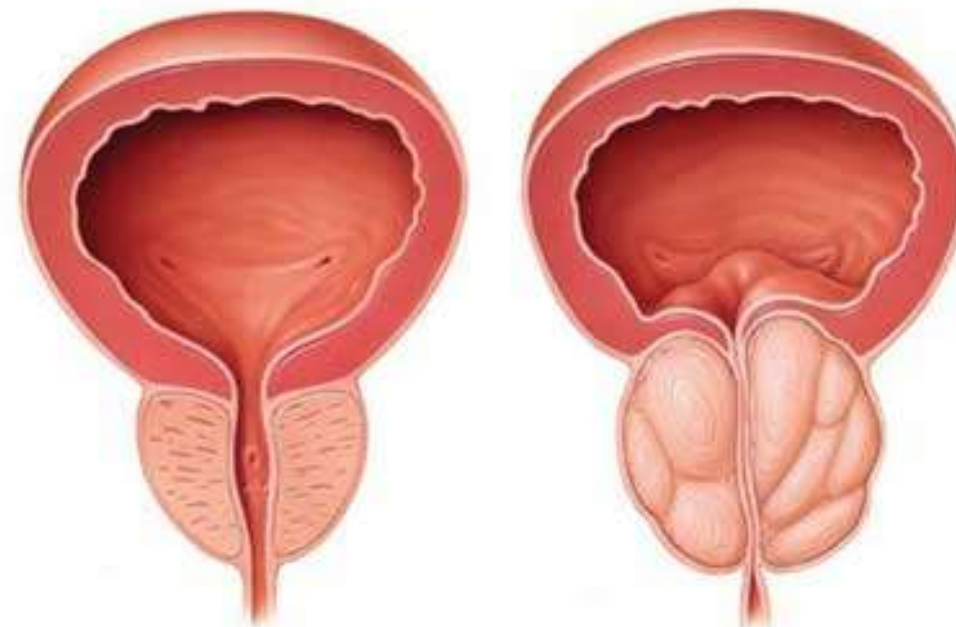
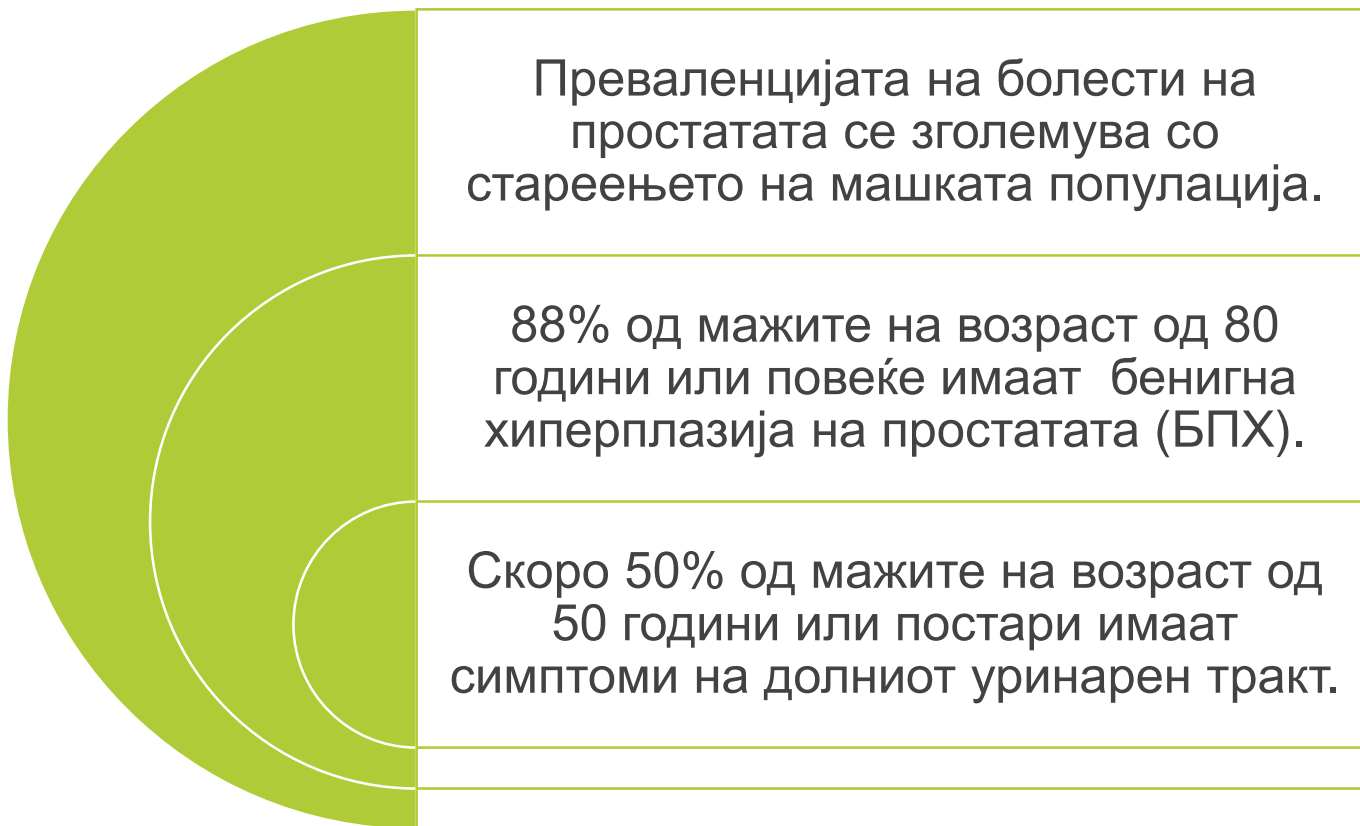
Спец. уролог и општ хирург

Универзитетска клиника по хируршки болести „Св. Наум Охридски“ Скопје

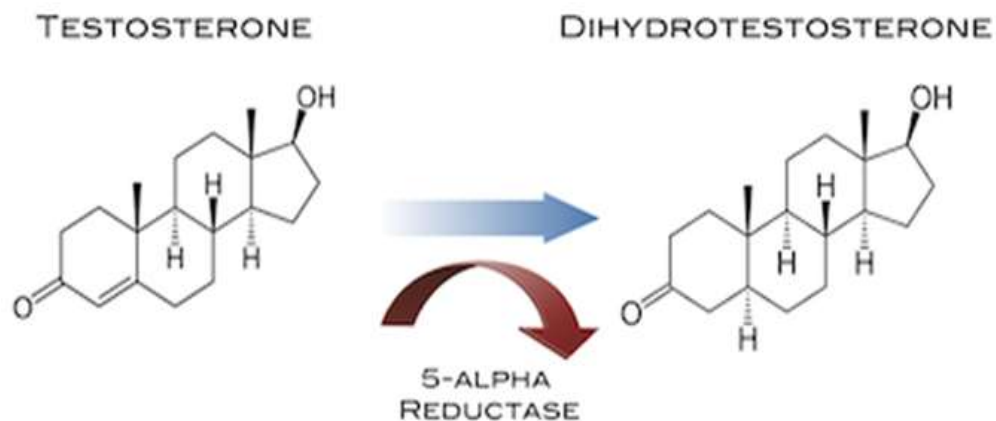
Факултет за медицински науки - Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип

Презентираниот случај претставува стручен преглед на темата и/или сопствено клиничко искуство на авторот. ПЛИВА ДООЕЛ СКОПЈЕ препорачува примена на лекот во одобрени индикациски подрачја. Авторот со ова потврдува дека сите наводи за лековите во презентацијата се во согласност со последното одобрено упатство за пациентот и збирниот извештај за особините на лекот во Република Македонија. Пред препишување на било кој лек потребно е внимателно да се прочита последниот одобрен збирен извештај за особините на лекот.

Преваленција на БПХ



Патофизиологија на БПХ



БПХ е нарушување на матични клетки во кое „заспаните“ матични клетки во простатата почнуваат да се делат, со што се зголемува бројот на клетки кои подложат на терминална диференцијација но истовремено постои и дисбаланс во програмираната смрт (Bushman, 2009).

Тестостеронот / дихидротестостеронот е одговорен за растот преку врзување и активирање на андрогените рецептори со цел регулирање на различни клеточни процеси (Bruchovsky, 1968).

Андростендион од надбубрежните жлезди со периферниот метаболизам се конвертира во тестостерон (<5%) и не е значително доволен да го стимулира растот на нормалната простата (Hagstrom et al. 1992).

5- α РЕДУКТАЗИ

Катализатори
на метаболната
биоконверзија
на
холестеролот
во:

- жолчни киселини
- андрогени/естрогени
- невростероиди.

Изоформи на 5 α -редуктазата :

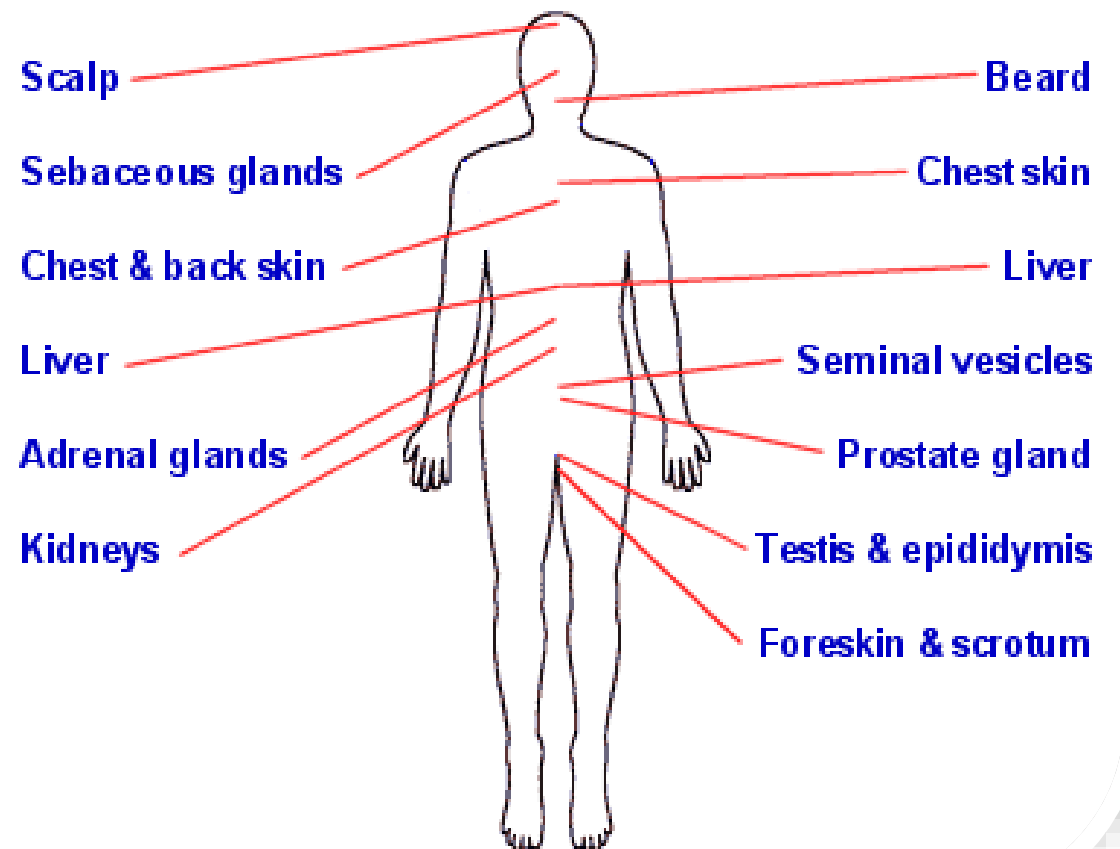
SRD5A1 или тип 1

SRD5A2 или тип 2

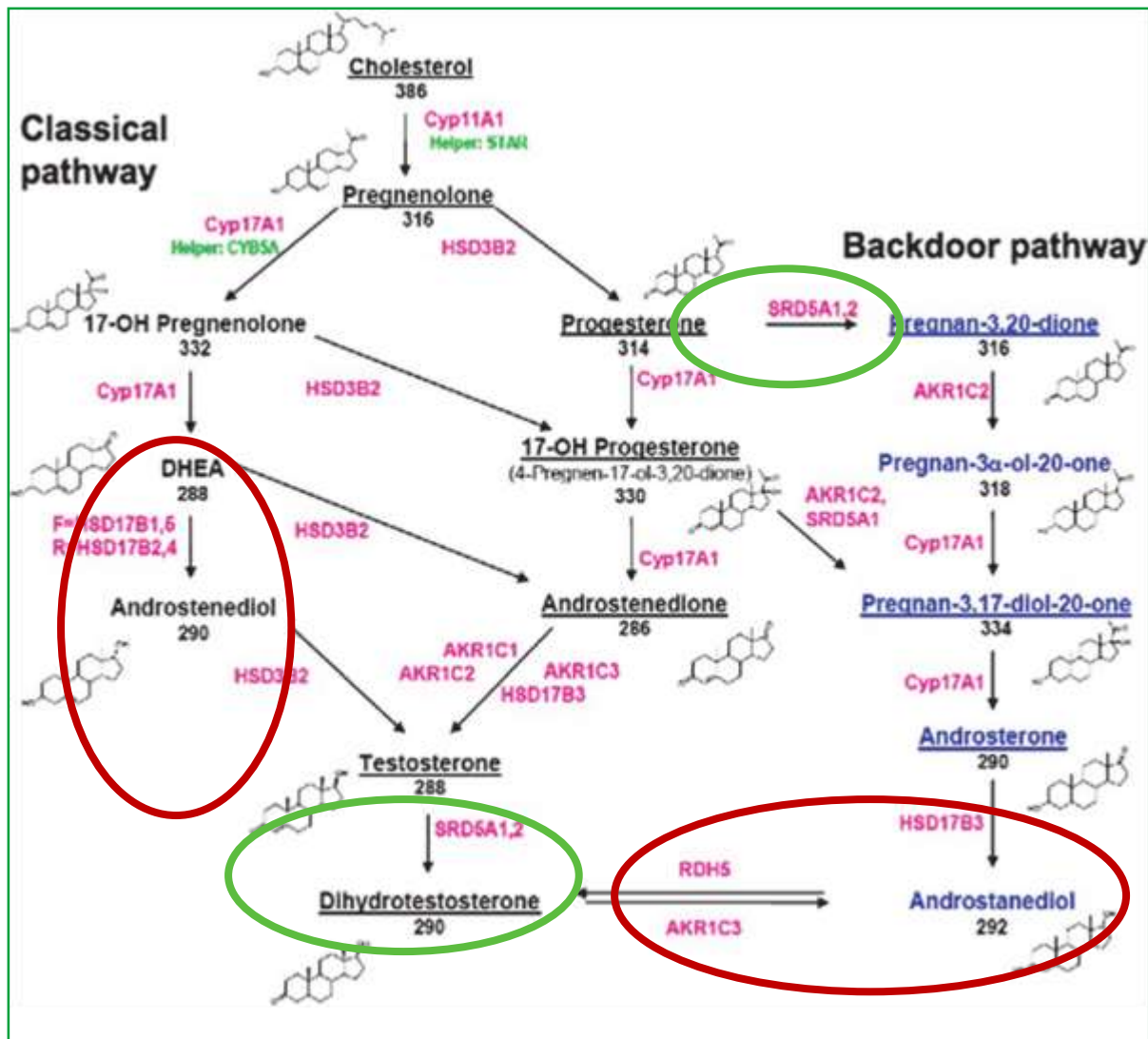
SRD5A3 или тип 3

Type I
5 α Reductase

Type II
5 α Reductase



Биоконверзија на стероиди



SRD5A1 и SRD5A2 учествуваат во конверзија на тестостерон и невростероиди

Тестостеронот иреверзибилно се метаболизира во дихидротестостерон, естрадиол и етиохоланолон и реверзибилно во андростенедион (Rizner et al 2002)

Конверзијата на ДХЕА(С) во невростероиди НЕ е посредувана од 5 алфа редуктазите (Baulieu & Robel, 1998)

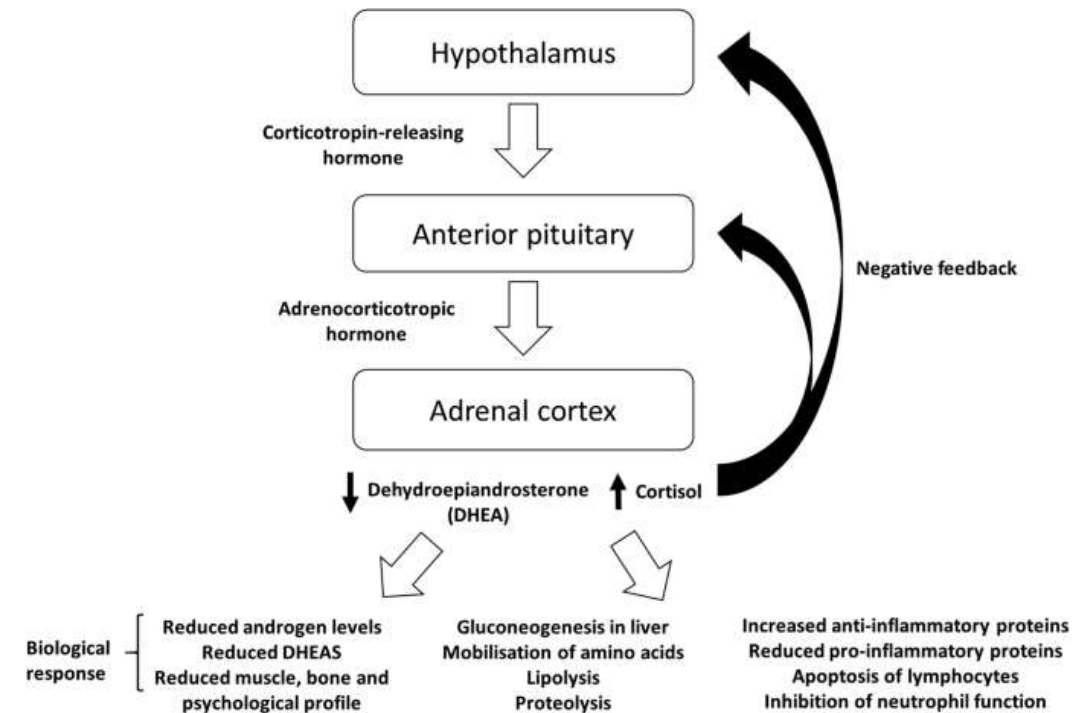
Дехидроепиандростерон (сулфат) - скриена карика во стероидната палета

ДХЕАС - адrenalна зона ретикуларис преку хидроксистероид сулфотрансфераза (90%) и во гонадите (10%).*

Серумските нивоа на ДХЕАС се околу 250 пати повисоки од серумските нивоа на ДХЕА и ја претставуваат формата ДХЕАС/ДХЕА.**

Концентрацијата на ДХЕАС/ДХЕА - максимум помеѓу 20 и 30 години, а потоа се намалува за 10% во просек на секои 10 години.***

ДХЕАС/ДХЕА во мозокот може да се синтетизира “de novo” придонесувајќи за регулирање на активноста на неврните.****



*Traish AM, Kang HP, Saad F. Dehydroepiandrosterone (DHEA)—a precursor steroid or an active hormone in human physiology. *J Sex Med.* 2011;8:2960–2982.

**Labrie F, Bélanger A, Cusan L. Physiological changes in dehydroepiandrosterone are not reflected by serum levels of active androgens and estrogens but of their metabolites: intracrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2403–2409.

***Orentreich N, Brind JL, Rizer RL. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;59:551–555.

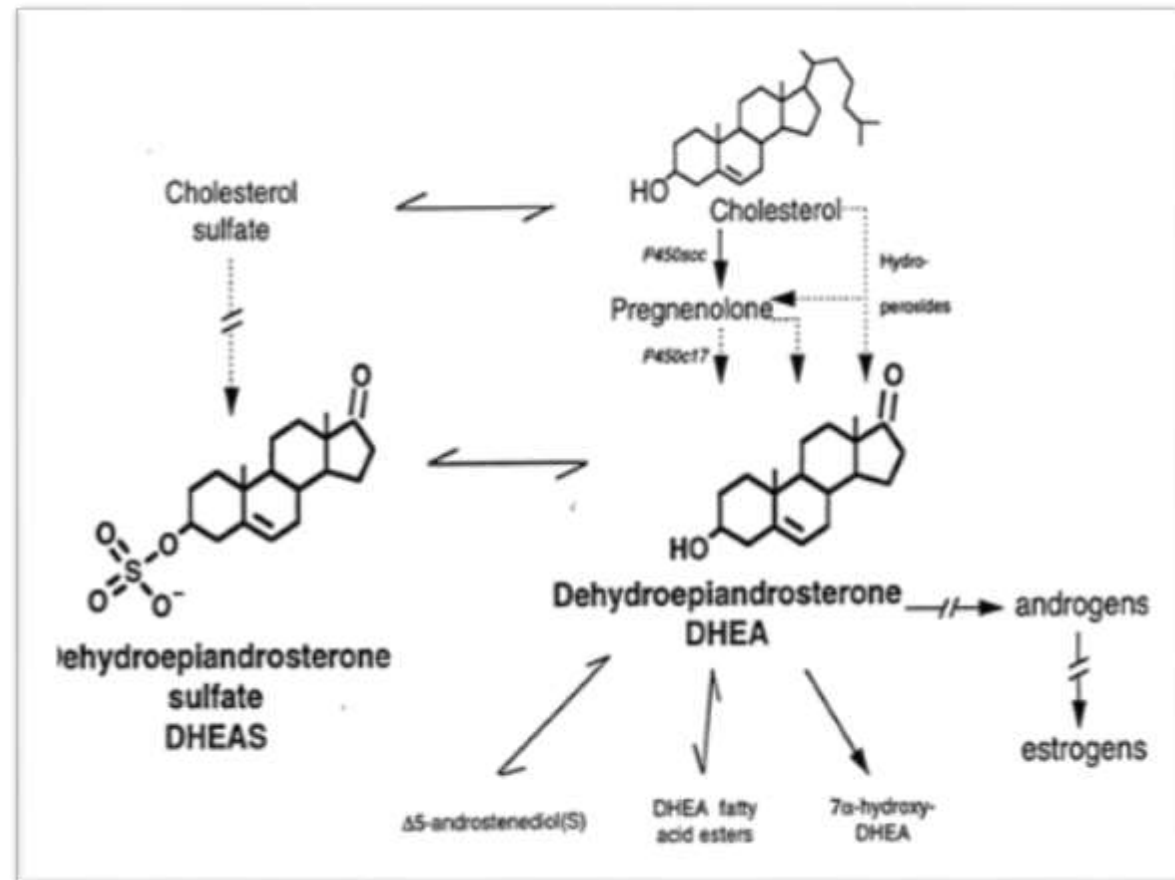
****Majewska MD, Demirgören S, Spivak CE. The neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate is an allosteric antagonist of the GABAA receptor. *Brain Res.* 1990;526:143–146.

Улога на ДХЕАС/ДХЕА

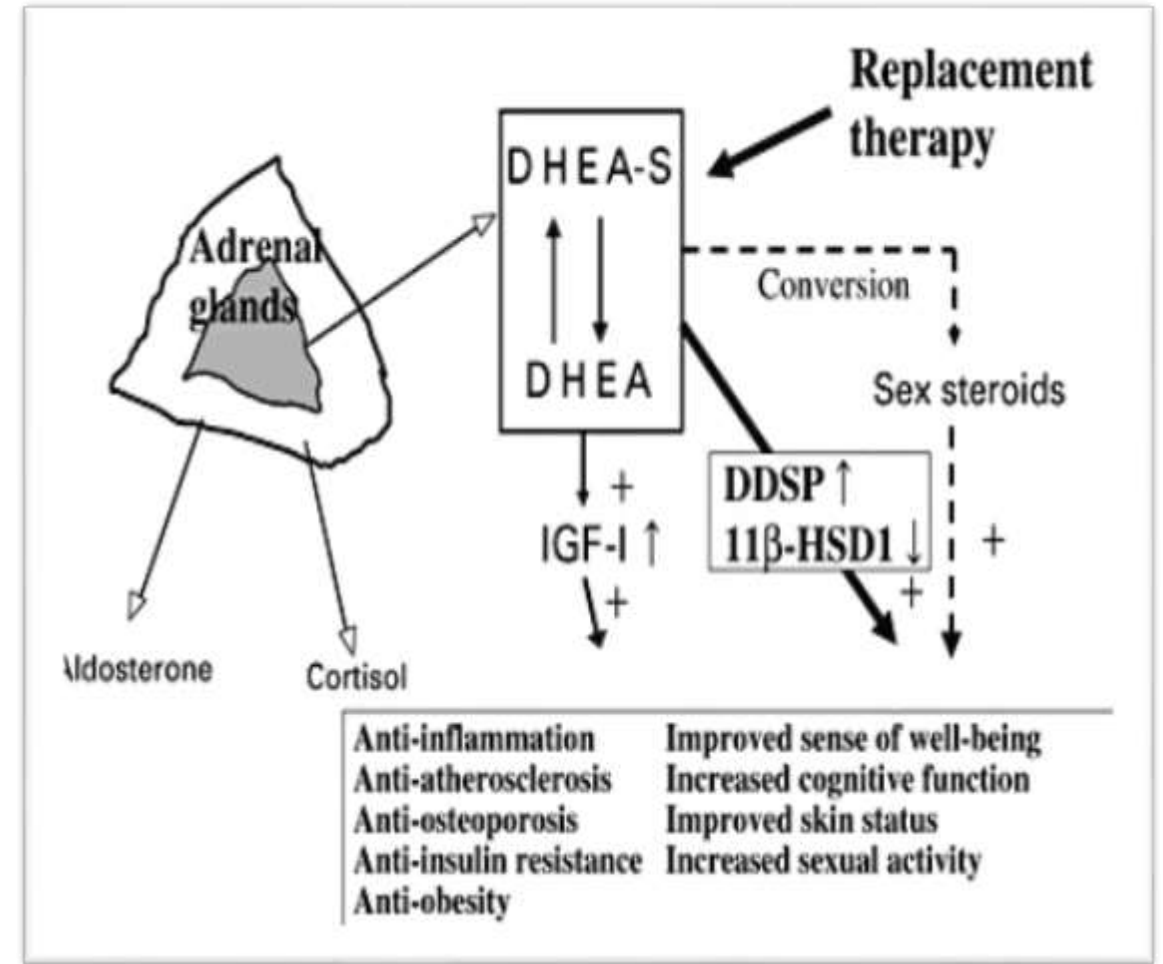
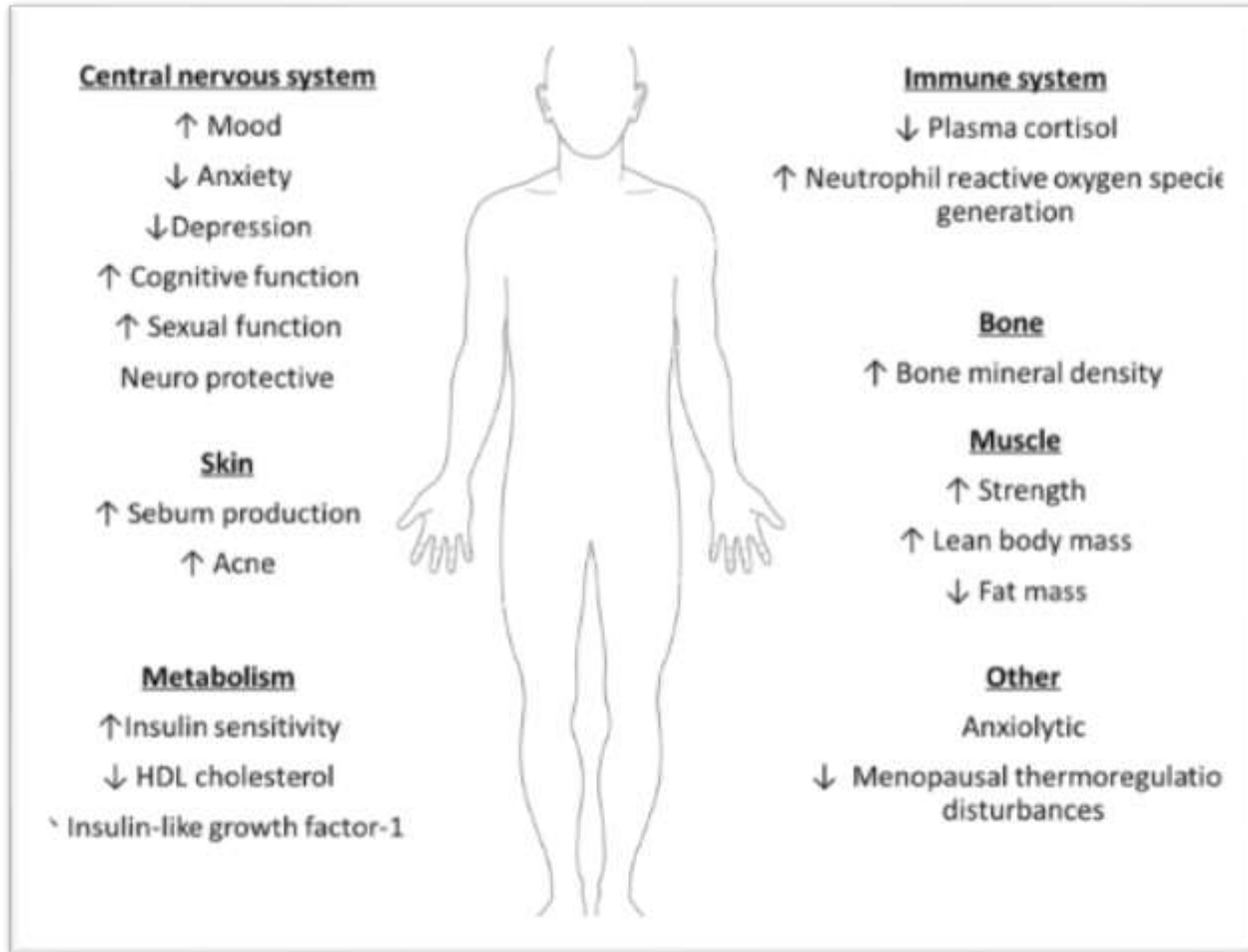
ВАЗОДИЛАТОР - директно активирање на ендотелната азотна оксидаза во артериските садови, што резултира со вазодилатација.

НЕВРОМОДУЛАТОР - синтеза на невростероиди кои имаат антидепресивно, антианксиозно и когнитивно својство, а и самиот делува како таков.

Единствениот во групата невростероиди кој не е подложен на активноста на 5 α -редуктаза



Ефекти на ДХЕАС/ДХЕА



Ефикасност на дутастерид

Првата клиничка студија за ефикасноста на дутастерид во доза од 0,5 mg/ден е објавена во 2002 година*


Примарните крајни точки по 24 месеци:

- Намалување на AUA-SI 21%.
- Намалување на ризикот од акутна уринарна ретенција (AUR) 57%.

Секундарните крајни точки по 24 месеци:

- Намалување на PSA до 52,4%.
- Намалување на волумен на простата за 25,7% .
- Подобрување на Qmax за 2,2mL/s.
- Намалување на потребата за хируршки интервенции 48%.

Што велат студиите за дутастерид ?



Асоциран е со намален ризик од уринарни инфекции по трансректална биопсија на простата и поврзана хоспитализација.¹

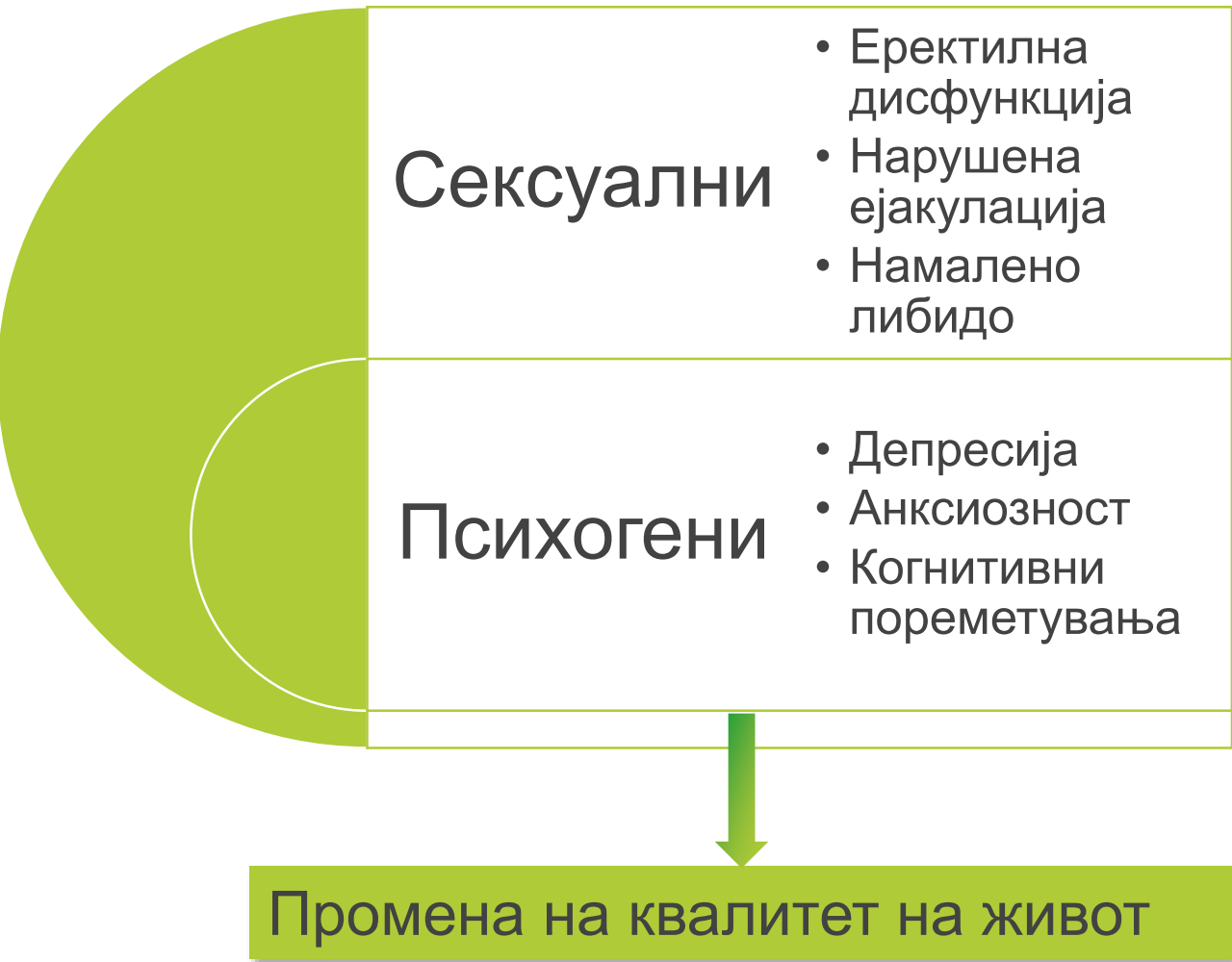
Многу студии ја потврдуваат ефикасноста и безбедноста на дутастерид при долготрајна употреба (4 години).²

Нема трудови за ограничување на времето на терапија или за потреба од прекини во лекувањето со дутастерид.

1. Moreira DM, Andriole GL, Nickel JC, Roehrborn CG, Castro-Santamaria R, Freedland SJ. Dutasteride is associated with reduced risk of transrectal prostate biopsy-associated urinary tract infection and related hospitalizations. *World J Urol.* 2017 Oct;35(10):1525-1530. doi: 10.1007/s00345-017-2036-2. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28396999.

2. Frans Debruyne, Jack Barkin, Peter van Erps, Mario Reis, Teuvo L.J. Tammela, Claus Roehrborn, Efficacy and Safety of Long-Term Treatment with the Dual 5 α -Reductase Inhibitor Dutasteride in Men with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia, *European Urology*, Volume 46, Issue 4, 2004, 488-495, ISSN 0302-2838, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.05.008>.

Безбедност и подносливост- несакани ефекти



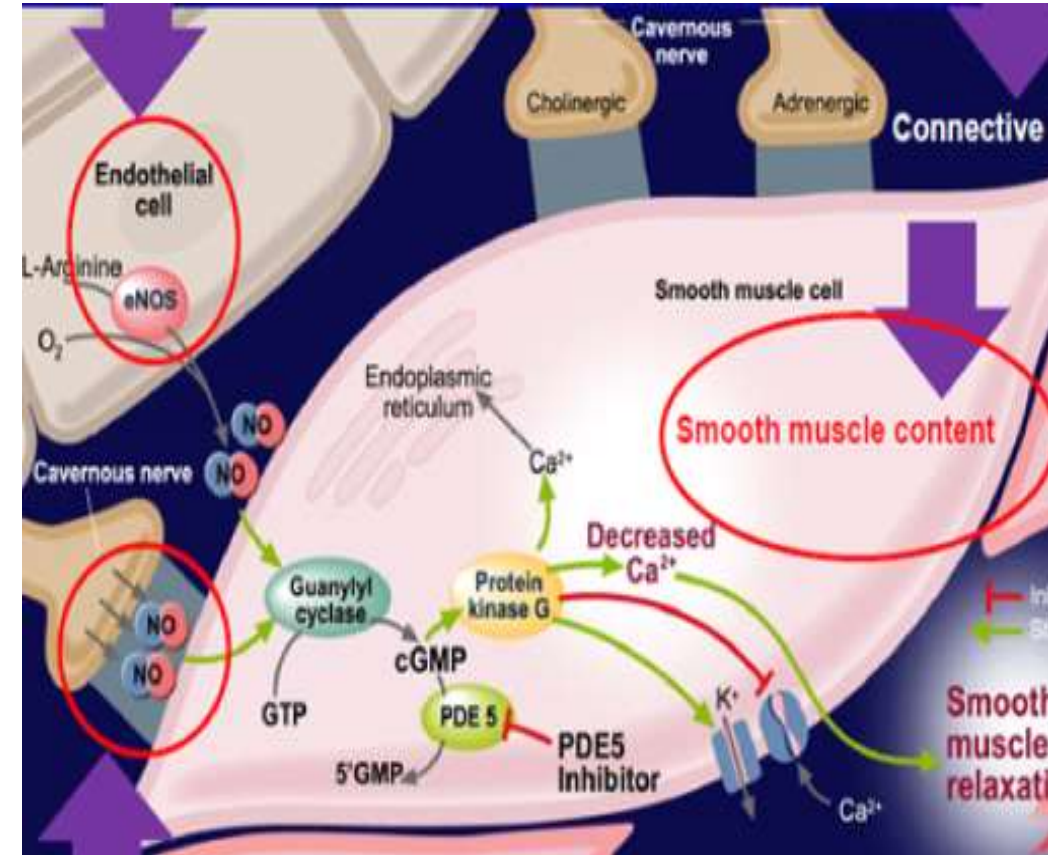
ЕД е најчеста причина за прекин на терапијата на пациентите во групата на дутастерид.*

Инциденцата на повеќето сексуални несакани дејства поврзани со лекот се намалува кај пациентите кои примаат дутастерид по 24/48 месечен период.**

Еректилна (дис)функција - механизам

Тестостеронот и ДХТ имаат докажан геномски ефект - стимулирање на експресијата на невронската азот оксид синтетаза (NOs) – вазодилатација**

ДХЕА(С) = ја активира ендотелната NO-синтетаза, ги релаксира мазните мускулни клетки со последователна дилатација на артериите и блокирање на вазоконстрикција предизвикана од хипоксија.***



Sooriyamoorthy T, Leslie SW. Erectile Dysfunction. [Updated 2022 May 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562253/>

Podlasek, C. A., Mulhall, J., Davies, K., Wingard, C. J., Hannan, J. L., Bivalacqua, T. J., ... & Burnett II, A. L. (2016). Translational perspective on the role of testosterone in sexual function and dysfunction. *The journal of sexual medicine*, 13(8), 1183-1198.

Simoncini, T., Mannella, P., Fornari, L., Varone, G., Caruso, A., & Genazzani, A. R. (2003). Dehydroepiandrosterone modulates endothelial nitric oxide synthesis via direct genomic and nongenomic mechanisms. *Endocrinology*, 144(8), 3449-3455.

Улогата на тестостерон и ДХТ во појавата на несакани ефекти

СНАМР Студијата (1700 мажи, 70 години и постари) не пријави никаква поврзаност помеѓу вредностите на ДХТ и сексуалната желба и еректилната функција.

Потврдена е конзистентна поврзаност помеѓу намалувањето на серумскиот тестостерон и либидото, но не и на појава на еректилната дисфункција.

JOURNAL ARTICLE

The Longitudinal Relationship of Sexual Function and Androgen Status in Older Men: The Concord Health and Ageing in Men Project FREE

Benjamin Hsu, Robert G. Cumming, Fiona M. Blyth, Vasi Naganathan, David G. Le Couteur, Markus J. Seibel, Louise M. Waite, David J. Handelsman ✉

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 100, Issue 4, April 2015, Pages 1350–1358, <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4104>

Published: 01 April 2015 **Article history** ▼

Улогата на ДХЕАС/ДХЕА во појавување несакани ефекти од дутастерид

KNOWLEDGE – International Journal
Vol.46.4

THE ROLE OF DEHYDROEPIANDROSTERONE SULPHATE AND TESTOSTERONE IN ERECTILE DYSFUNCTION IN PATIENTS TREATED WITH 5 ALPHA REDUCTASE INHIBITORS

Maja Sofronievska Glavinov
University Surgical Clinic "ST.Naum Ohridski", Skopje, Republic of North Macedonia

Sex Med. 2021 Aug; 9(4): 100386.

Published online 2021 Jul 14. doi: [10.1016/j.esxm.2021.100386](https://doi.org/10.1016/j.esxm.2021.100386)

PMCID: PMC8360929

PMID: [34273785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34273785/)

The Relationships of Dehydroepiandrosterone Sulfate, Erectile Function and General Psychological Health

Kecolai Li, BD,^{1†} Shaoyan Lin, MD,^{2†} Yuyao Shi, BD,² Ying Zhou, MD,³ Liqing Xie, BD,¹ Jiali Feng, BD,² Zhongcheng Chen, MD,³ Qingling Li, MD,^{2*} and Zhaoyu Gan, PhD^{4,*}

[Author information](#) • [Article notes](#) • [Copyright and License information](#) • [Disclaimer](#)

Abstract

[Go to:](#) *

Introduction

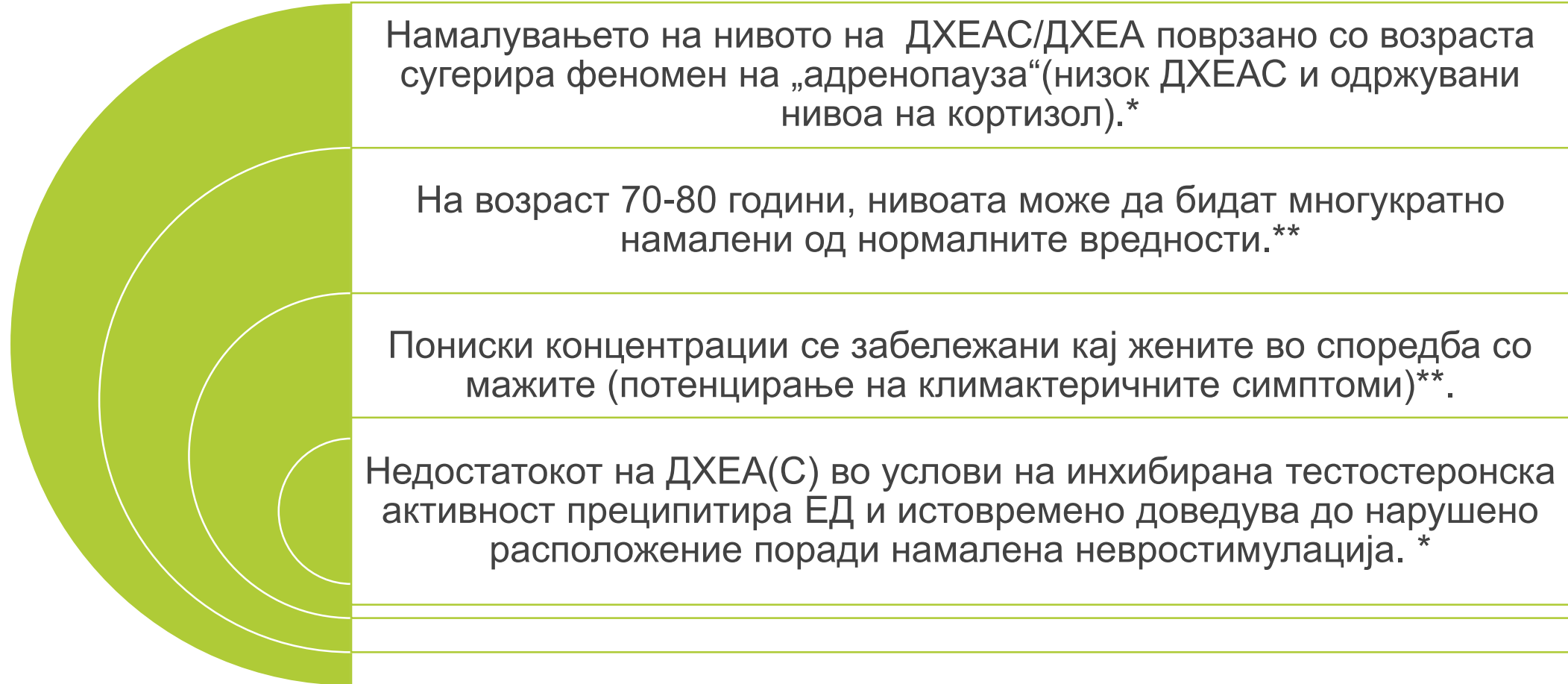
Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) has been reported to be associated with sexual function and general psychological health respectively, however, no one has ever examined their mutual relationships in a single study.

Во студија од 2021 година анализирани се 120 пациенти со БПХ третирани со дутастерид поради БПХ

Кај 26 утврдено е влошување на ИИЕФ-5 со појава на ЕД

Следењето на тестостерон и ДХЕАС кај сите 26 пациенти покажа ниски серумски вредности ($p < 0,05$)

Дефицит на ДХЕАС/ДХЕА



*Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, Faucounau V, Girard L, Hervy MP, Latour F, Leaud MC, Mokrane A, Pitti-Ferrandi H, Trivalle C, de Lacharrière O, Nouveau S, Rakoto-Arison B, Souberbielle JC, Raison J, Le Bouc Y, Raynaud A, Girerd X, Forette F. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:4279–4284

**Genazzani AD, Lanzoni C, Genazzani AR. Might DHEA be considered a beneficial replacement therapy in the elderly? *Drugs Aging*. 2007;24:173–185

Lebrun CE, van der Schouw YT, de Jong FH, Pols HA, Grobbee DE, Lamberts SW. Relations between body composition, functional and hormonal parameters and quality of life in healthy postmenopausal women. *Maturitas*. 2006;55:82–92.

ЗАКЛУЧОЦИ

1

- Несаканите ефекти поради употреба на дутастерид во третманот на БПХ се јавуваат само кај одреден број пациенти што го чини овој лек безбеден за употреба.

2

- Нарушената еректилна функција е тесно меѓусебно поврзана со нарушеното расположение и е двонасочна што покажува дека не мора секогаш да корелира со употребата на дутастерид.

3

- Појавата на несаканите ефекти од дутастерид може да се превенира и надмине со следење на ТСТ и ДХЕАС.
-

Благодарам

Доц. д-р Маја Софрониевска Главинов