

## **Simptomele aparatului urinar inferior (lower urinary tract symptoms = LUTS) și Disfuncția Erectilă**

Simptomele aparatului urinar inferior, denumite LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms), sunt împărțite în simptome ale fazei de umplere (imperiozitate, urinare frecventă) și simptome ale fazei de golire (dificultate de inițiere a micțiunii, efortul de a urina, jetul slab și/sau întrerupt, driblingul terminal, senzația de golire incompletă) (Abrams, 1994).

LUTS și hipertrofia benignă de prostată (HBP) sunt două comorbidități foarte prevalente la bărbatul vârstnic. HBP reprezintă proliferarea, histologic benignă, care poate apare în prostata bărbatului după 45 de ani, care se poate însoți sau nu de LUTS. HBP este responsabilă de apariția simptomelor fazei de golire vezicală (jet slab, care pornește greu, golire incompletă), aceste simptome fiind denumite LUTS sugestive de HBP.

În acest capitol ne vom referi doar la legătura dintre aceste „LUTS sugestive de HBP” și DE.

DE este și ea frecventă la bărbatul vârstnic și ca urmare LUTS și DE coexistă frecvent la acești pacienți. Dar oare este doar vârsta singura legătură dintre ele?

Aceasta este prima întrebare la care dorește să răspundă acest capitol:

1. există cauzalitate fiziopatologică între LUTS și DE, poate LUTS determina apariția DE?

Alte necunoscute sunt:

2. care este legătura dintre tratamentul medical al LUTS și DE,
3. care este legătura dintre tratamentul DE și LUTS,
4. care este legătura între disfuncția ejaculatorie și LUTS,
5. care este legătura între tratamentul chirurgical al HBP și disfuncțiile sexuale.

### 1. Legătura dintre LUTS sugestive de BPH și DE

Prevalența DE la bărbații între 40-70 de ani este de 52 % ea crescând odată cu vârsta (la 70 de ani fiind mai mare de 70%). LUTS sugestive de HBP sunt de asemenea pozitiv corelate cu vârsta, fiind prezente la 40% din bărbații de 50 de ani și la 80% din cei de 80 de ani (1).

Gravitatea DE și a LUTS sunt estimate prin chestionare, cea a DE prin IIEF și cea a LUTS prin IPSS, chestionare ce sunt validate și utilizate în toate studiile clinice și epidemiologice ce evaluează aceste afecțiuni.

Studiul MSAM-7 (Multinational Survey of the Aging Male) efectuat în 2003 (2), folosind cele două chestionare a relevat date certe asupra legăturii dintre vîrstă, LUTS și DE., însă nu a putut stabili o legătură de cauzalitate între LUTS și DE:

Un alt studiu, efectuat în 2004, (3) pe 234 pacienți veniți la consult urologic, a folosit IPSS și SHIM (o variantă mai scurtă a IIEF) și a luat în calcul și antecedentele personale patologice, volumul prostatei, debitul urinar și reziduul postmictional. Studiul a folosit analiza statistică multivariată pentru a observa dacă vreunul din parametrii măsurați sau din antecedente se corelează cu scorul SHIM. Doar IPSS-ul obstructiv și depresia s-au corelat semnificativ statistic cu SHIM. Apoi au eliminat variabila vîrstă și au observat că IPSS obstructiv se corelează cu SHIM, adică au reușit să demonstreze legătura de cauzalitate între gravitatea LUTS obstructive și DE.

Odată demonstrată statistic legătura directă (și independentă de alți factori) între LUTS obstructive și DE a apărut întrebarea care este explicația fiziopatologică a acestei legături ?

Prima ipoteză a fost că LUTS obstructive scad marcat calitatea vieții, prin interferențele pe care le au aceste simptome cu somnul și rutina zilnică, urmarea fiind apariția unei stări psihice negative care alterează viața sexuală (1).

Experimentele pe un model animal au adus însă date noi și au schimbat această idee. Khan în 1999 (4) a creat la șoareci obstrucție subvezicală prin legarea parțială a uretrei proximale. După 3-6 săptămîni a observat creșterea depunerii de colagen în corpii cavernoși, fibrele de colagen înlocuind treptat fibrele de mușchi neted. El a reușit astfel să demonstreze legătura între LUTS obstructive și DE, legătură independentă de vîrstă, comorbidități și de factorii psihosociali.

Mai multe mecanisme sunt în studiu în momentul de față pentru a găsi explicația legăturii fiziopatologice între LUTS obstructive și DE.

- a. **Receptorii alfa noradrenergici** au fost identificați atît în prostata umană cît și în corpii cavernoși. Stimularea receptorilor alfa produce atît contracția mușchilor netezi din prostată cît și a celor din corpii cavernoși. Este demonstrat că LUTS provoacă o stare de excitabilitate a simpaticului la nivel pelvin, ce are ca efect creșterea nivelului de norepinefrine, la nivel local, care stimulează receptorii alfa și determină contracția mușchilor netezi din pelvis. Tratamentele cu medicamente alfa blocante s-au dovedit de succes în ameliorarea LUTS iar injecțiile intracavernoase cu

alfa blocante au produs erecție completă (1). Un studiu al impactului alfa blocantelor, folosite pentru tratarea HTA, asupra DE a arătat că rata DE nu crește în urma tratamentului, pentru pacienții tratați cu doxazosin fiind cea mai mică (1).

- b. Al doilea mediator implicat în explicația cauzalității LUTS-DE este **oxidul nitric (NO)**. Starea de excitabilitate simpatică și, urmarea acesteia, tendința la contractilitate a mușchilor netezi determină o scădere a capacității de relaxare a mușchilor netezi prin calea mediată de NO. Această alterare, a relaxării NO mediate, a fost pusă în evidență la animalul de laborator cu obstrucție subvezicală indusă, pe fișii de mușchi neted din colul vezical și din corpii cavernoși (4). Deja studii pilot au verificat varianta terapeutică a lanțului fiziopatologic prezentat mai sus, anume au administrat sildenafil și au observat o ușoară îmbunătățire a LUTS și a DE (5). Studiile randomizate dublu orb vor spune dacă în viitor va exista o singură tabletă pentru ambele indicații.
- c. Un alt mediator implicat în contracția mușchiului neted, **Rho-kinaza**, poate oferi explicația legăturii LUTS-DE. Rho-kinaza este promotorul contracției și tonusului mușchiului neted, prin fosforilarea lanțurilor de miozină. A fost demonstrat rolul ei în menținerea stării flacide a penisului, în menținerea tonusului vascular și eventual în provocarea HTA și în tonusul pelvin cu implicații în LUTS (1). Legat de Rho-kinază există două ipoteze de acțiune. Prima, susține că LUTS obstructive (de fapt obstrucția subvezicală) produce DE prin stimularea formării și activării Rho-kinazei, a doua susține că există o disfuncție a Rho-kinazei, premergătoare acestor patologii, care determină apariția atât a LUTS obstructive cât și a DE. Rezultatele experimentelor pe animale sunt așteptate să confirme una din ipoteze.
- d. **Sindromul metabolic** este o entitate nou descrisă ce include disfuncția mai multor sisteme, incluzând intoleranța la glucoză, hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, și obezitatea centrală. Toate aceste patologii determină alterarea endoteliului vascular, care la rândul său este o cauză a DE. Pe de altă parte studiile clinice au evidențiat, statistic, o legătură certă între HBP și sindromul metabolic (respectiv diabetul zaharat noninsulinodependent, BMI, HTA diastolică,

hiperlipidemie). În concluzie, sindromul metabolic poate reprezenta o cauză fiziopatologică comună pentru ambele afecțiuni, HBP și DE și, în același timp, legătura dintre ele (1).

- e. **Ateroscleroza pelvină**, la nivelul penisului, a detrusorului și a prostatei este urmare a sindromului metabolic prezentat mai sus, însă oferă și o altă posibilă explicație a legăturii dintre LUTS și DE. Ischemia și hipoxia consecutivă ei, care apar ca urmare a aterosclerozei duc la alterări ale mușchilor netezi din detrusor și corpilor cavernoși, ce sunt înlocuiți de fibre de colagen, fibroza avînd ca urmare alterarea contractilității dar și a capacității de relaxare a mușchiului neted (5).

## 2. Care este legătura dintre tratamentul medical al LUTS și DE

LUTS obstructive sugestive de BPH beneficiază în acest moment de două clase de medicamente a căror eficiență de tratament a fost dovedită de studiile clinice: blocanții alfa adrenergici (BAA) și inhibitorii de 5 alfa reductază (5 ARI).

BAA cele mai utilizate sunt alfuzosin, doxazosin și tamsulosin. Efectele lor asupra LUTS sunt apropiate, respectiv îmbunătățirea scorului IPSS cu 4-6 puncte și creșterea debitului urinar (6). Administrarea BAA ar trebui să ducă și la o îmbunătățire a DE, LUTS obstructive și DE avînd cauze comune. Astfel, un studiu efectuat pe o perioadă de un an, a evidențiat îmbunătățirea concomitentă a activității sexuale la pacienții cu LUTS obstructive a căror simptome urinare au fost tratate și s-au îmbunătățit semnificativ, la administrare de alfuzosin (6).

Pînă în prezent s-a crezut că tratarea LUTS obstructive cu BAA provoacă DE, însă studiile clinice au arătat că nu există o diferență semnificativă statistic a incidenței DE între placebo și BAA (7).

Medicamentele 5 ARI sunt indicate la pacienții cu risc de progresie crescut al bolii obstructive determinate de HBP (respectiv prostată mai mare de 30 cc și PSA mai mare de 1,5 ng/ml). Două molecule sunt comercializate în prezent, finasterida și dutasterida cu eficiență și efecte adverse asemănătoare. Efectele adverse asupra vieții sexuale sunt semnificative, anume DE în 8% din cazuri și scăderea libidoului în 5% din cazuri (6) probabil ca urmare a scăderii dihidrotestosteronului.

## 3. Care este legătura dintre tratamentul DE și LUTS

Așa cum am menționat mai sus, există studii pilot în care s-a administrat pacienților sildenafil și s-a observat îmbunătățirea concomitentă a LUTS obstructive cu cea a vieții sexuale (5).

Ceea ce este mai important de remarcat pentru practica clinică este concluzia studiului (8). Acesta a stabilit că adăugarea unui inhibitor PDE-5, pentru a trata DE, la tratamentul cronic cu BAA pentru LUTS obstructive, nu produce hipotensiune semnificativă și combinația poate fi considerată sigură.

#### 4. Legătura dintre LUTS (și tratamentul lor) și funcția ejaculatorie

Pacienții cu LUTS obstructive sugestive de HBP prezintă în proporție de 20% disconfort și/sau durere la ejaculare (9). Cei care au LUTS mai accentuate au șanse mai mari de a avea ejaculare dureroasă. Vallancien în 2006 (9) a tratat 997 pacienți cu LUTS obstructive și ejaculare dureroasă (dar și cu DE) cu alfuzosin, timp de 6 luni. Analiza rezultatelor a arătat îmbunătățiri, semnificative statistic, a scorurilor LUTS și DE, dar și a durerii și/sau disconfortului la ejaculare.

Alfablocantele însă, sunt cunoscute pentru reducerea ejaculatului și ejaculare retrogradă. Se pare însă că influența asupra ejaculatului nu se face prin inducerea ejaculării retrograde ci prin acțiunea asupra veziculelor seminale și a vaselor deferente, cât și printr-un efect central asupra centrilor ejaculării (6). Rata afectării ejaculării este redusă, 0-1%, excepție făcând tamsulosinul, cu o rată de 10% pentru doza de 0,4 mg (1, 6).

#### 5. Tratamentul chirurgical al HBP și disfuncțiile sexuale

Rezecția transuretrală a prostatei (TURP) este considerată standardul de aur al intervențiilor pentru HBP și la acestea se referă rezultatele altor proceduri.

Cînd pacienți cu DE concomitentă sunt operați TURP pentru HBP obstructivă, s-a observat că DE scade de la 38% din cazuri, preoperator la 20% postoperator (1).

Disfuncția ejaculatorie apare la 65-90% din pacenții operați prin TURP (6). TURP, deci, nu produce DE, poate îmbunătăți performanța sexuală dar, toți pacienții trebuie preveniți că riscul ejaculării retrograde este foarte mare (1, 10).

Chirurgia deschisă pentru HBP oferă rezultate asemănătoare TURP.

Pentru cei cu prostate mai mici de 30 cc, TUIP (incizia transuretrală a prostatei), o operație care nu îndepărtează țesut prostatic, reprezintă o soluție pentru conservarea funcției ejaculatorii, aceasta fiind afectată doar la 30-35% din pacienții operați (6).

Terapiile cu laser au efecte asemănătoare cu TURP, urmarea lor asupra prostatei fiind tot crearea unei cavități în țesutul adenomatos.

TUMT (transurethral microwave thermotherapy) constă în încălzirea prostatei cu ajutorul microundelor, introduse transuretral și îndepărtarea țesutului necrozat ce apare ulterior. DE apare doar la 1% din pacienți și disfuncția ejaculatorie la 16% din pacienți după TUMT.

TUNA (transurethral needle ablation) încălzește prostata cu energie cu frecvență radio, cauzând, la fel, necroza țesutului. Produce DE în 3% din cazuri și disfuncție ejaculatorie în doar 4%, fiind metoda ideală de tratament chirurgical pentru cei care vor să păstreze funcția ejaculatorie (6, 10).

## Concluzii

LUTS obstructive sugestive de HBP și DE au o asociere cauzală certă. Cauzele fiziopatologice comune sunt în curs de explorare, cercetările urmărind a releva cauza care le determină pe amândouă.

Păstrarea și eventual îmbunătățirea calității vieții pacienților cu LUTS impune ca, înainte de orice formă de tratament, pacientul să fie întrebat de viața sexuală. Deasemnea, pacientul trebuie avizat asupra reacțiilor adverse pe care le pot avea tratamentele asupra vieții sexuale și preferințele sale trebuie respectate.

Este foarte probabil ca noi medicamente să apară, urmare a cercetării cauzelor comune a LUTS și DE și dacă acestea vor avea reacții adverse nesemnificative, să ofere soluțiile perfecte pe care nu le avem încă în prezent.

## Bibliografie

1. Schiff JD ; Mulhall JP. The link between LUTS and ED: clinical and basic science evidence. *J Androl.* 2004; 25(4):470-8 (ISSN: 0196-3635).
2. Rosen R, Altwein J, Bozle P. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction; the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol.* 2003;44:637-649.
3. Elliott SP ; Gulati M ; Pasta DJ ; Spitalny GM ; Kane CJ ; Yee R ; Lue TF. Obstructive lower urinary tract symptoms correlate with erectile dysfunction. *Urology.* 2004; 63(6):1148-52 (ISSN: 1527-9995)
4. Khan MA, Dashwood MR, Thompson CS. Downregulation of endothelin-B receptor sites in cavernosal tissue of a rabbit model of partial bladder outlet obstruction: potential clinical relevance. *World J Urol* 1999;17:290-295.
5. McVary KT. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *Eur Urol.* 2005; 47(6):838-45 (ISSN: 0302-2838)
6. A Ponholzer; S Madersbacher. Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction; Links for Diagnosis, Management and Treatment. *Int J Impot Res.* 2007;19(6):544-550
7. Kaminetsky J. Comorbid LUTS and erectile dysfunction: optimizing their management. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22(12):2497-506 (ISSN: 1473-4877).
8. Giuliano F, Kaplan SA, Cabanis MJ, Astruc B. Hemodynamic interaction study between the alpha1-blocker alfuzosin and the phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil in middle-aged healthy male subjects. *Urology* 2006;67:1199-1204.
9. Nickel JC ; Elhilali M ; Emberton M ; Vallancien G. The beneficial effect of alfuzosin 10 mg once daily in 'real-life' practice on lower urinary tract symptoms (LUTS), quality of life and sexual dysfunction in men with LUTS and painful ejaculation. *BJU Int.* 2006; 97(6):1242-6 (ISSN: 1464-4096).
10. Miner M ; Rosenberg MT ; Perelman MA. Treatment of lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia and its impact on sexual function. *Clin Ther.* 2006; 28(1):13-25 (ISSN: 0149-2918).