

良性攝護腺肥大治療藥物與性功能障礙

曾一修

亞東紀念醫院 泌尿科

引言

現今治療攝護腺肥大相關的下泌尿症狀，第一線藥物是以 α 型阻斷劑及5- α 還原酶抑制劑為主。然而這些藥物的使用可能會造成性功能障礙，包括勃起功能障礙、射精功能障礙和性慾減低[1]。除了藥物的副作用外，年齡、下泌尿道症狀的嚴重度也會影響性功能。

性功能障礙副作用： α 型阻斷劑與5- α 還原酶抑制劑

α 型阻斷劑與性功能障礙有相關。Roehrborn在Reviews In Urology發表了一篇有關 α 型阻斷劑治療男性下泌尿道症狀的效用整理，在副作用方面，勃起功能障礙3%至5%；射精功能障礙1%至28%，其中以Silodosin治療產生的射精功能障礙最高(表1)[2]。

5- α 還原酶抑制劑也與性功能障礙有相關。Roehrborn等學者也在2002年Urology發表一及二型5- α 還原酶抑制劑Dutasteride對良性攝護腺治療的效用與副作用，經過Dutasteride治療一年後，在勃起功能障礙、射精功能障礙和性慾減低的副作用上，皆比安慰劑組的比例高(表1)[3]。McConnell在1998年New England Journal of Medicine發表一型5- α 還原酶抑制劑Finasteride對治療良性攝護腺肥大病患的長期效果報告，發現Finasteride對於勃起功能障礙、射精功能障礙和性慾減低的副作用上，也比安慰劑組的比例高(表1)[4]。在The Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS)研究結果中，Nickel等學者於British Journal of Urology發表比較Dutasteride和Finasteride對於良性攝護腺肥大的治療，發現兩者在性功能障礙副作用上的發生比例相當[5]。

另外在CombAT研究中，發現無論是合併使用Dutasteride及Tamsulosin，或是分別單獨使用，性功能障礙的副作用皆大於1%，尤其合併使用在勃起功能障礙的比例可達9%，然而大部份的性功能障礙副作用是發生在服藥的第一年，隨著服藥時間愈久，新出現的性功能障礙副作用發生率愈低[6]。Schulman等學者於2005年在British Journal of Urology發表Dutasteride的Phase III研究結果，結果顯示連續使用4年Dutasteride，其性功能障礙的發生率會逐年下降至低於1%[7]。

表 1. 治療良性攝護腺肥大藥物與性功能障礙副作用發生率

	勃起功能障礙(%)	射精功能障礙(%)	性慾減低(%)
α 型阻斷劑			
Alfuzosin	3	-	1
Doxazosin	4	0	3
Tamsulosin	4	10	-
Terazosin	5	1	3
Placebo	4	1	3
Silodosin	-	28	-
5- α 還原酶抑制劑			
Dutasteride	7.3	2.2	4.2
Placebo	4.0	0.8	2.1
Finasteride	8.1	4.5	6.4
Placebo	3.7	0.9	3.4

年齡與性功能障礙

勃起功能障礙、射精功能障礙在老年人是常見的性功能障礙，隨著年紀的增加，性功能障礙的發生率、盛行率也增加。

Corona等學者在2010年的The Journal of Sexual Medicine發表一篇由歐洲多家醫學中心聯合收集共3,369位40至79歲男性，調查年齡和健康的流行病學調查，發現約30%的男性有勃起功能障礙，6%男性無法達到性高潮，隨著年齡增加，中度至重度勃起功能障礙的盛行率也漸漸增加(6%~64%)；而最在意勃起功能障礙的年齡在50歲-59歲這組達到最高峰，隨後漸遞減(圖1)[8]。

Blanker等學者在2001年Urology也發表一篇收集1688位50歲至78歲男性民眾有關性功能的調查，勃起功能障礙的盛行率由50歲至54歲的3%，隨年齡增加而漸增至70歲至78歲的26%。

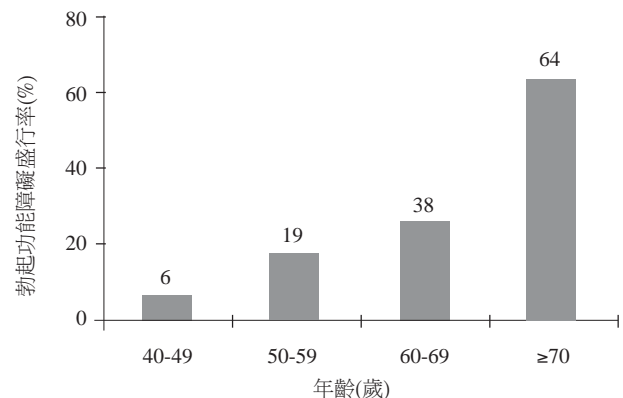


圖 1. 勃起功能障礙與年齡的關係

射精功能障礙也從 3% 升高至 35%[9]。

Johannes 等學者也調查過在 Massachusetts 地區 40 歲至 69 歲男性，勃起功能障礙的發生率由 40 歲至 49 歲的 12.4% 增加到 60 歲至 69 歲的 46.4%；而勃起功能障礙在低教育程度、糖尿病、心血管疾病與高血壓患者的發生風險較高[10]。

下泌尿道症狀與性功能障礙

McVary 對於良性攝護腺的流行病學與併發症的研究表示，在解剖組織學上，良性攝護腺肥大在 51 歲至 60 歲的男性有 50% 的盛行率，隨著年齡增加盛行率增加，到 81 歲至 90 歲可達 90% [11]。

Rosen 等學者在 2003 年 European Urology 也發表一個包含美國與歐洲多國的大規模研究，有 12,815 位 50 歲至 80 歲男性完成調查，發現 90% 的男性有不同程度的下泌尿道症狀；而勃起功能障礙也達 49%，其中完全無法勃起佔 10%，66% 男性合併中度以上下泌尿道症狀與勃起功能障礙[12]。射精功能障礙約有 46%，其中完全無法射精佔 5%，61% 男性合併中度以上下泌尿道症狀與射精功能障礙。研究中也發現，隨著年齡的增加，較嚴重的下泌尿道症狀與較嚴重的勃起功能障礙、射精功能障礙的發生率也隨之增加(圖 2)[12]。

臨床診斷與性功能障礙

性功能障礙的診斷，在臨床上常常被低估。Seftel 等學者在 2007 年發表由臨床醫師填寫的性功能障礙與攝護腺治療的研究，發現由泌尿科醫師診斷的病人中，僅 19% 合併下泌尿道症狀與性功能障礙；由家醫科醫師診斷的病人中有 27%[13]。但 Vallancien 等學者在 2003 年對 1,274 名歐洲男性研究性功能障礙與下泌尿道症狀的關係，發現勃起功能障礙 60 歲以下盛行率有 40%，70 歲以上有 80%，在輕度下泌尿道症狀患者有 55%，嚴重下泌尿道症狀患者有 68%[14]。明顯可看出，由醫師主動診斷與病患自評有

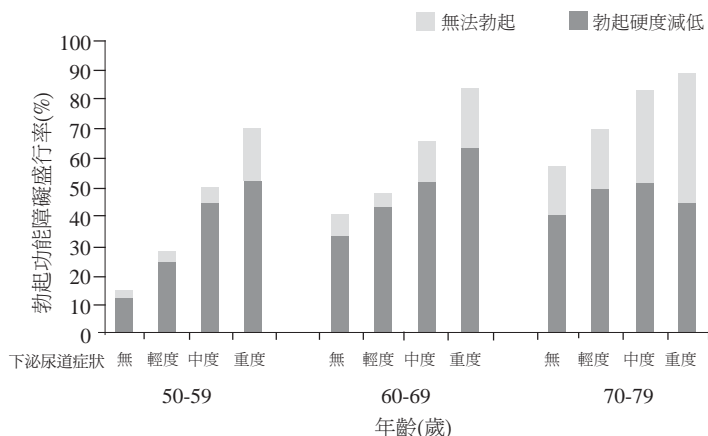


圖 2. 勃起功能障礙與年齡及下泌尿道症狀的關係

性功能障礙的落差，其原因可能歸咎於下泌尿道症狀患者就醫時，醫師無例行詢問其性功能方面而導致。

良性攝護腺治療藥物也可能被臨床醫師高估其性功能障礙副作用的發生。Seftel 等學者的研究中也發現，泌尿科醫師診斷由良性攝護腺治療藥物造成的勃起功能障礙有 23%，射精功能障礙 32%；家醫科醫師診斷的分別有 34% 及 22%[13]。比較各藥物 Phase III 的研究結果，良性攝護腺治療藥物造成性功能障礙皆低於 10%[2-4]。

反安慰劑效應 Nocebo effect

反安慰劑效應是指非藥物直接作用造成的，而是服藥病患對於藥物效用有負面的認定，造成症狀加劇或副作用發生。Mondain 等學者在 2007 年研究有關 Finasteride 和性功能障礙的關係，讓病患每日服用 Finasteride 5mg，分兩組其中一組告知可能有勃起功能障礙、射精功能障礙和性慾減低等副作用的發生但不常見，另一組未告知副作用，服藥一年後追蹤發現，有告知副作用的病患其性功能障礙為 43.6%，較未告知的 15.3% 高將近 3 倍(圖 3)[15]。這研究結果顯示反安慰劑效應在攝護腺藥物治療上需要納入考慮，而作者也認為，良好的醫病關係可以降低性功能障礙副作用的發生。反安慰劑效應也在 β 型阻斷劑的研究中發現，有告知副作用的病患其性功能障礙為 31.2% 較未告知的 15.6% 高[16]。

副作用的處理

Mirone 等學者認為性功能障礙無論是藥物引起的副作用或是合併症，皆需要完整評估其可能的原因(圖 4)[17]。首先是性功能應於治療攝護腺前先評估，可以使用國際勃起功能指標量表等，若已有性功能障礙，可考慮非藥物治療法，如減重、多運動可以幫助下泌尿道症狀緩解，也可以促進心血管健康；若必須以藥物治療攝護腺，則可考慮合併 PDE-5 抑制劑治療勃起功能障

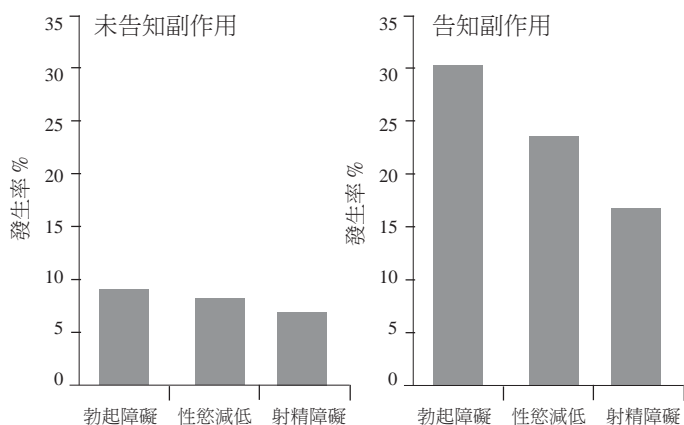


圖 3. 告知與未告知副作用的性功能障礙發生率

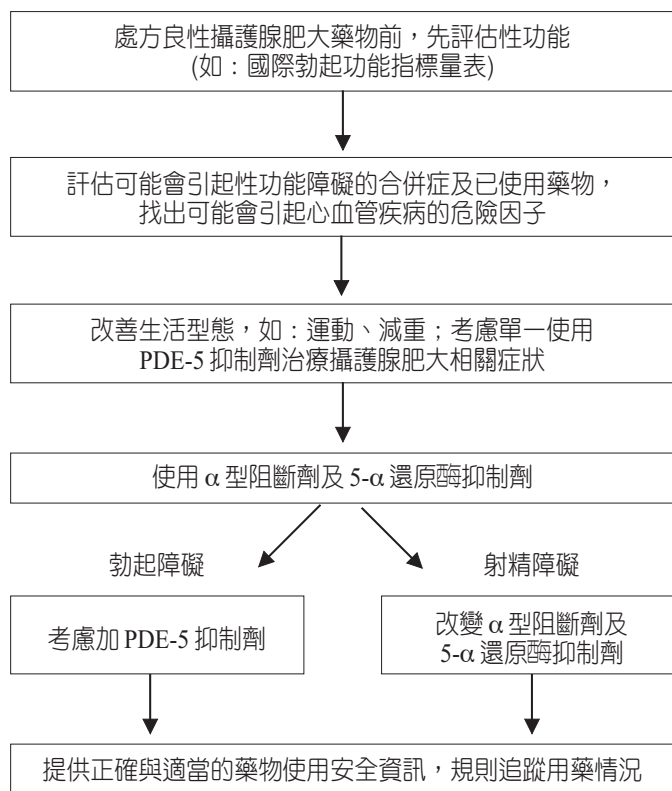


圖 4. 良性攝護腺肥大治療與性功能障礙的處理流程

礙。若性功能障礙在使用藥物治療攝護腺之後發生，可依障礙別分別治療。對於勃起功能障礙可考慮使用PDE-5抑制劑，同時治療攝護腺與勃起功能障礙[18]；對於射精功能障礙，可以更換 α 型阻斷劑或是單獨使用5- α 還原酶抑制劑。然而良好的醫病溝通，定期回診追蹤，提供藥物的使用安全資訊，是處理副作用的基礎。

結論

年紀大的男性易有攝護腺肥大與性功能障礙，而年齡、下泌尿道症狀皆是性功能障礙的危險因子。臨床醫師常低估下泌尿道症狀病人的性功能障礙，所以在治療良性攝護腺相關症狀前，應先評估性功能，並且和病患溝通可能會影響性功能的原因。針對需要使用藥物治療良性攝護腺肥大的病患，也需注意藥物可能造成的性功能障礙，或是反安慰劑效應。治療性功能障礙，需評估其他合併症與其他藥物的作用，才能減低可能的危險因子。良好的醫病溝通，才能創造雙贏。

參考文獻

1. Erdemir F, Harbin A, Hellstrom WJ: 5-Alpha Reductase Inhibitors and Erectile Dysfunction: The Connection. *J Sex Med* 2008; **5**:2917-2924.

2. Roehrborn CG: Efficacy of alpha-Adrenergic Receptor Blockers in the Treatment of Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Rev Urol* 2009; **11**:S1-S8.
3. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G; ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators: Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; **60**:434-441.
4. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al: The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med* 1998; **338**:557-563.
5. Nickel JC, Gilling P, Tammela TL, Morrill B, Wilson TH, Rittmaster RS: Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int* 2011; **108**:388-394.
6. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al: The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010; **57**:123-131.
7. Schulman C, Pommerville P, Hofner K, Wachs B: Long-term therapy with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride is well tolerated in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU International* *BJU Int* 2006; **97**:73-79.
8. Corona G, Lee DM, Forti G, et al: Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study (EMAS). *J Sex Med* 2010; **7**:1362-1380.
9. Blanker MH, Bosch JL, Groeneveld FP, et al: Erectile and ejaculatory dysfunction in a community-based sample of men 50 to 78 years old: prevalence, concern, and relation to sexual activity. *Urology* 2001; **57**:763-768.
10. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB: Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol* 2000; **163**:460-463.
11. McVary KT: BPH: epidemiology and comorbidities. *Am J Manag Care* 2006; **12**:S122-S128.
12. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al: Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003; **44**:637-649.
13. Seftel A, Rosen R, Kuritzky L: Physician perceptions of sexual dysfunction related to benign prostatic hyperplasia (BPH) symptoms and sexual side effects related to BPH medications. *Int J Impot Res* 2007; **19**:386-392.
14. Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ; Alf-One Study Group: Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2003; **169**:2257-2261.
15. Mondaini N, Gontero P, Giubilei G, et al: Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *J Sex Med* 2007; **4**:1708-1712.
16. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, et al: Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J* 2003; **24**:1928-1932.
17. Mirone V, Sessa A, Giuliano F, Berges R, Kirby M, Moncada I: Current benign prostatic hyperplasia treatment: impact on sexual function and management of related sexual adverse events. *Int J Clin Pract* 2011; **65**:1005-1013.
18. Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E: A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2008; **53**:1236-1244.