

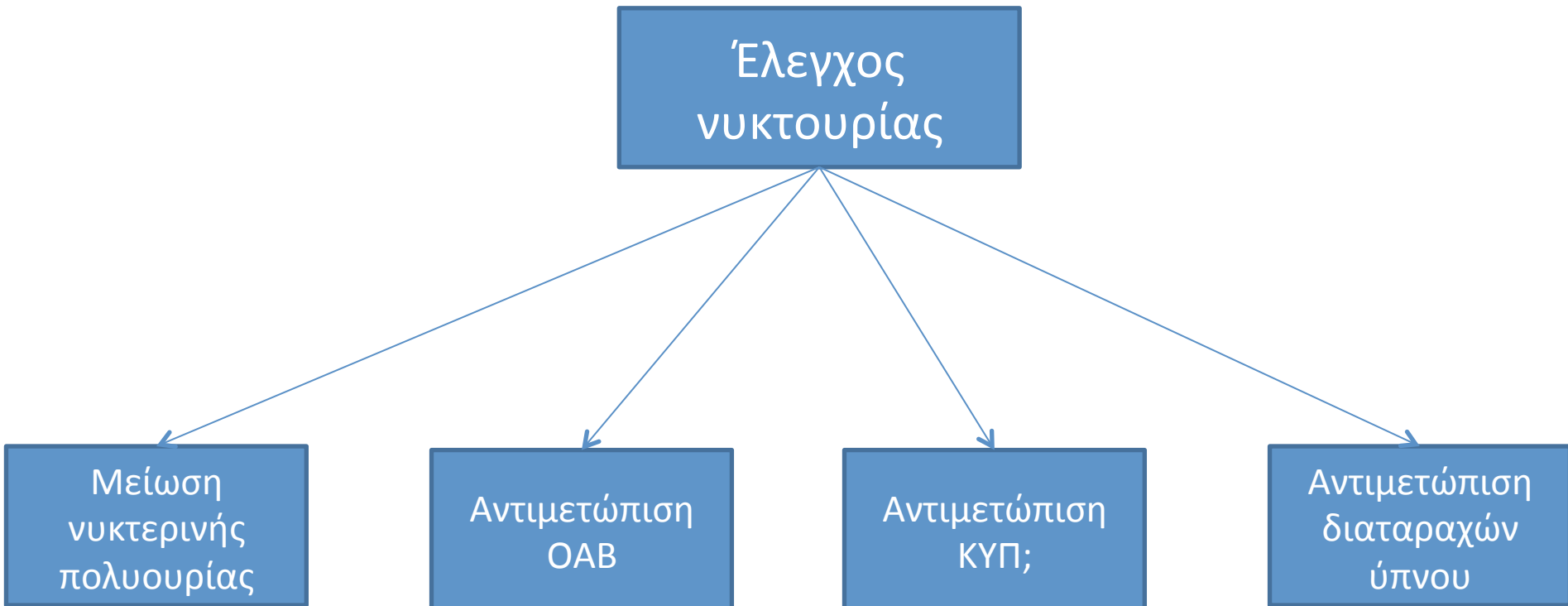
Μπορούμε να ελέγξουμε τη νυκτουρία;

Α. Αποστολίδης

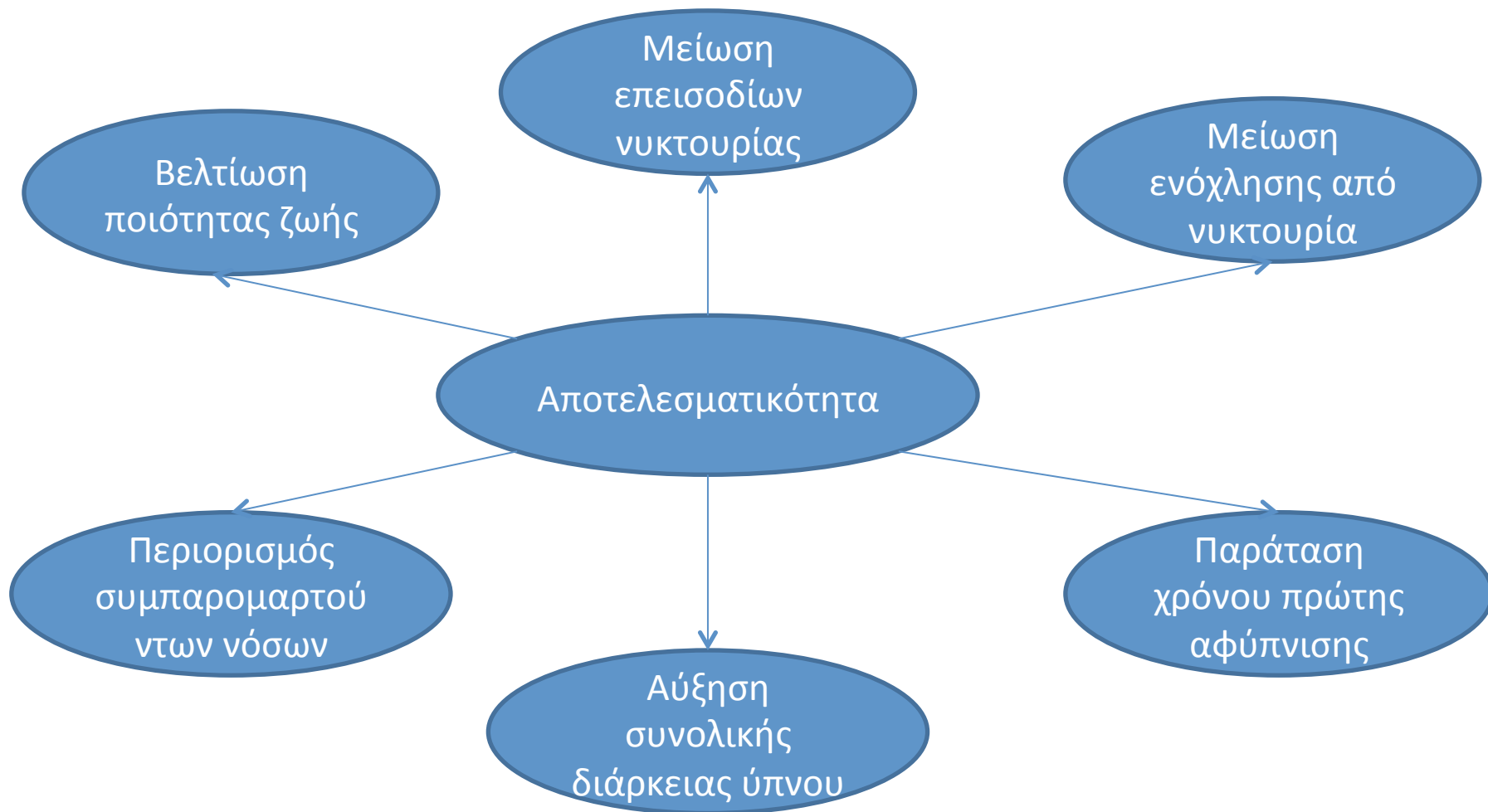
Επικ. Καθ. Ουρολογίας-
Νευροουρολογίας ΑΠΘ



Αιτιοπαθογενετικοί άξονες αντιμετώπισης



Τί θεωρείται αποτελεσματικό στην θεραπεία της νυκτουρίας;



Προσαρμογή τρόπου ζωής



Ενστάσεις!

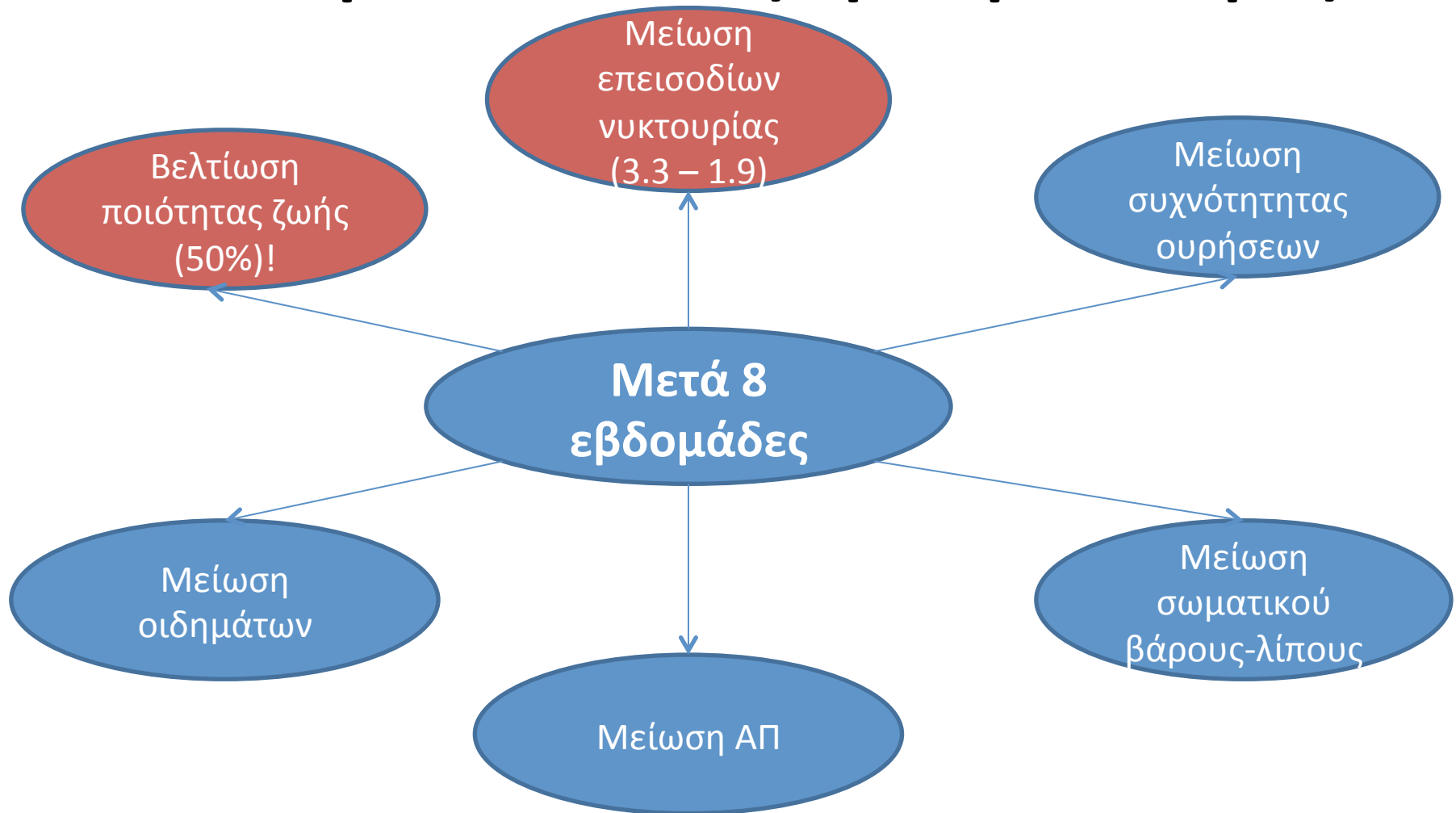


- Λίγα δεδομένα – απουσία ελεγχόμενων μελετών
- Η νυκτερινή λήψη υγρών και η πρόσληψη καφφείνης δεν βρέθηκαν να σχετίζονται με τη νυκτουρία σε ηλικιωμένους!
- Περιορισμός 24-ωρης πρόσληψης υγρών κατά 25% πέτυχε αμφίβολης κλινικής αξίας αποτελέσματα (-0,1 επεισόδια νυκτουρίας)
- Δυσκολία τήρησης παρεμβατικών προγραμμάτων από τους ασθενείς
- Παρεμβάσεις σε λήψη υγρών, ασκήσεις πυελικού εδάφους και εκπαίδευσης της κύστης αποτελεσματικές σε ασθενείς με OAB-νυκτουρία

Μεταβολές καθημερινών συνηθειών: Περπάτημα και νυκτουρία

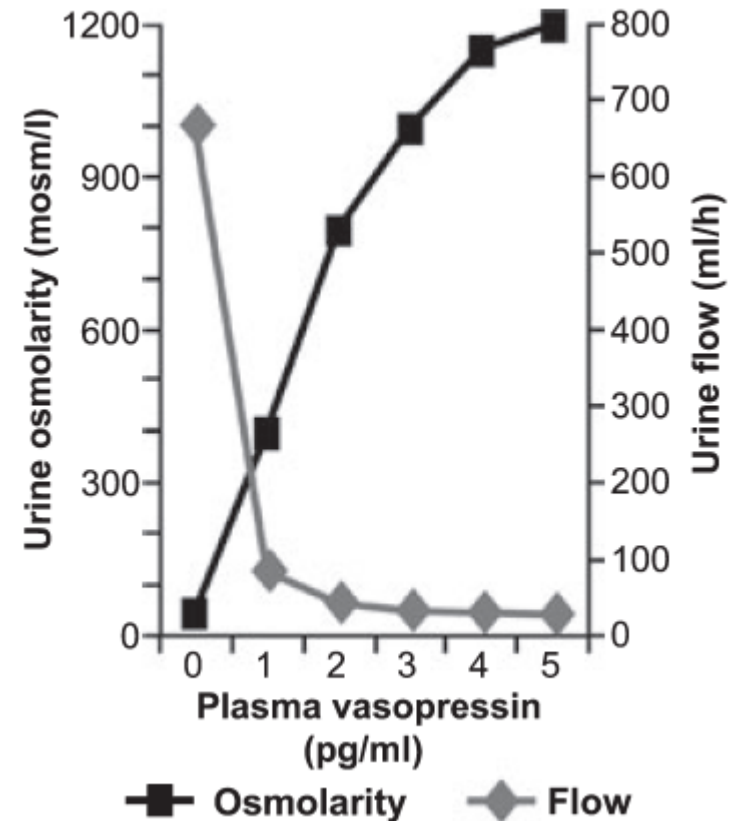


Γρήγορο βραδυνό περπάτημα και νυκτουρία: «ο ύπνος έγινε βαθύτερος»



Δεσμοπρεσίνη και νυκτουρία

- Εκλεκτικός αγωνιστής του V2 υποδοχέα
- Αποφυγή αγγειοκινητικών παρενεργειών του V1
- Ισχυρότερη και μακρύτερη διάρκεια δράσης από την βαζοπρεσίνη
- Αυξάνει την επαναρόφηση H₂O στα απομακρυσμένα και αθροιστικά σωληνάρια και την συγκέντρωση των ούρων, μειώνοντας την παραγωγή τους



Δεσμοπρεσσίνη και νυκτουρία

- Σημαντικός αριθμός ελεγχόμενων, τυχαιοποιημένων μελετών (ICI 2008: LoE 1, Recommendation grade A)
- Αποτελεσματικότητα (μείωση επεισοδίων νυκτουρίας $\geq 50\%$): 33-46% έναντι 3-11% εικονικού φαρμάκου
- Διατήρηση ή και βελτίωση αποτελεσματικότητας σε παράταση αγωγής μέχρι 10-12 μήνες
- Παράπλευρες ωφέλειες:
 - Βελτίωση ποιότητας ύπνου (ώρες αδιατάρακτου πρώτου ύπνου)
 - Βελτίωση ποιότητας ζωής
 - Θετική σχέση αποτελέσματος/κόστους, κυρίως χάρη στην βελτίωση παραγωγικότητας

Ανταποκρίνονται το ίδιο άντρες και γυναίκες στη δεσμοπρεσσίνη;



- Αθροιστικά δεδομένα 3 μελετών
- Σημαντικά μεγαλύτερη μείωση νυκτερινού όγκου ούρων στις γυναίκες
- 2,7 φορές μικρότερο ED(50) του φαρμάκου στις γυναίκες = αυξημένη ευαισθησία
- Διπλάσια μείωση επιπέδων Na στις γυναίκες στην υψηλότερη δόση του φαρμάκου
- Σύσταση: θεραπευτική δόση 50-100μg melt στους άνδρες έναντι 25 μg στις γυναίκες



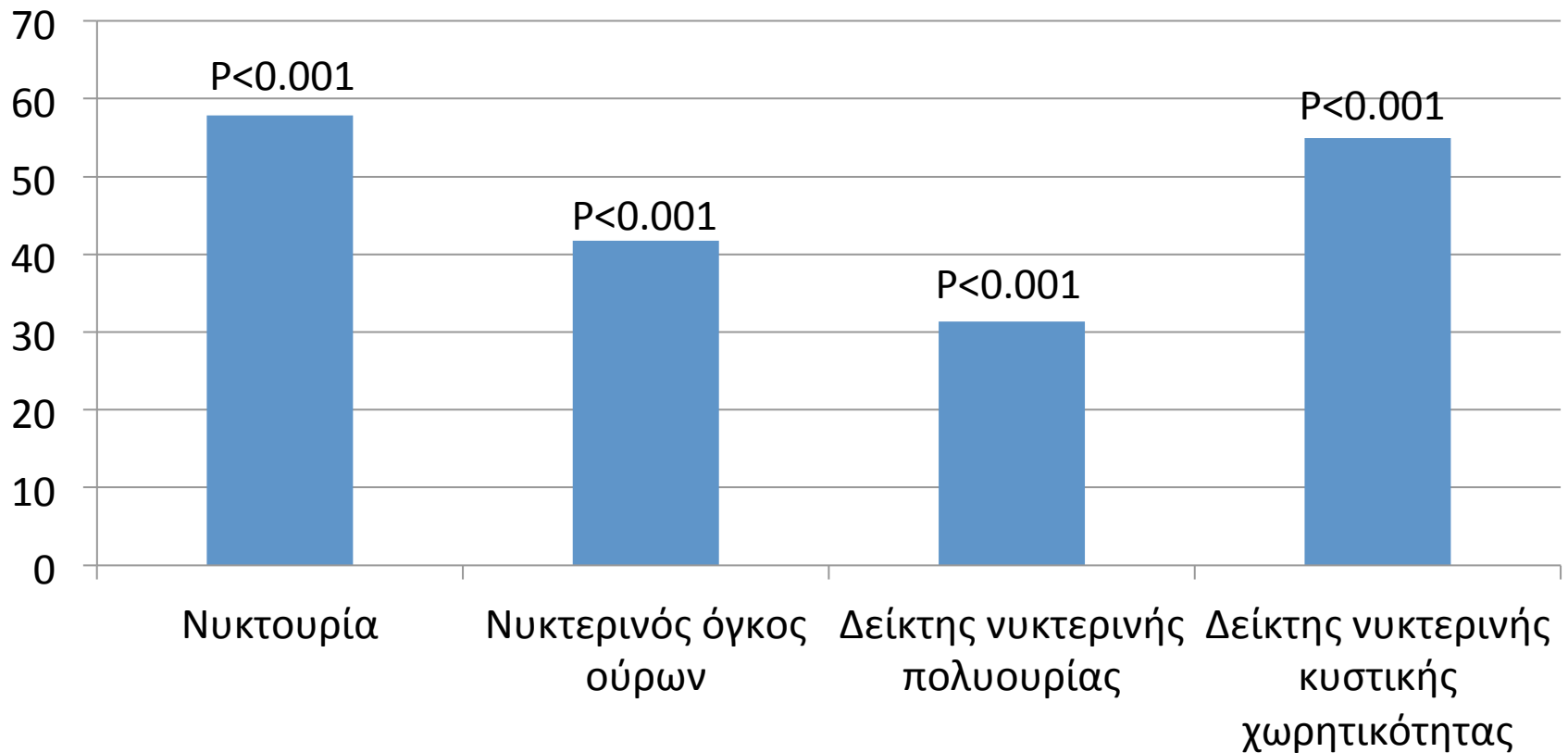
Δεσμοπρεσσίνη για νυκτουρία λόγω νυκτερινής πολυουρίας

Endpoint	n	All			Women			Men				
		mean	SD	P	n	SD	P	mean	SD	P		
Nocturnal voids												
Pbo	156	-0.86		—	66		—	1.09		—		
10 µg	155	-0.83			77			0.99		0.09		
25 µg	152	-1.00			77			1.15		0.6		
50 µg	148	-1.18										
100 µg	146	-1.43										
33% Response												
Pbo										—		
10 µg										0.2		
25 µg										0.2		
50 µg	148									0.7		
100 µg	146									0.05*		
Initial period of undisturbed sleep												
Pbo								86		—		
10 µg								107		—		
25 µg								99		0.18		
50 µg								100		0.07		
100 µg								100		0.0006*		
Urinary volume, nocturnal (ml)												
Pbo	140							-125	219	—		
10 µg							0.012	-125	257	0.96		
25 µg							<0.0001*	-163	238	0.15		
50 µg							<0.0001*	-286	309	0.0029*		
100 µg	135	-315		0.01			<0.0001*	80	-306	302	<0.0001*	
Urinary volume, total (ml)												
Pbo	139	-155		—	-127	529	—	90	-176	335	—	
10 µg	137	-220		0.37	73	-242	481	0.23	82	-200	470	0.86
25 µg	142	-249		0.11	65	-350	456	0.019*	87	175	396	0.76
50 µg	137	-264		0.16	71	-236	449	0.22	77	290	571	0.49
100 µg	132	-346		0.0015*	66	-279	400	0.097	80	-398	631	0.0055*

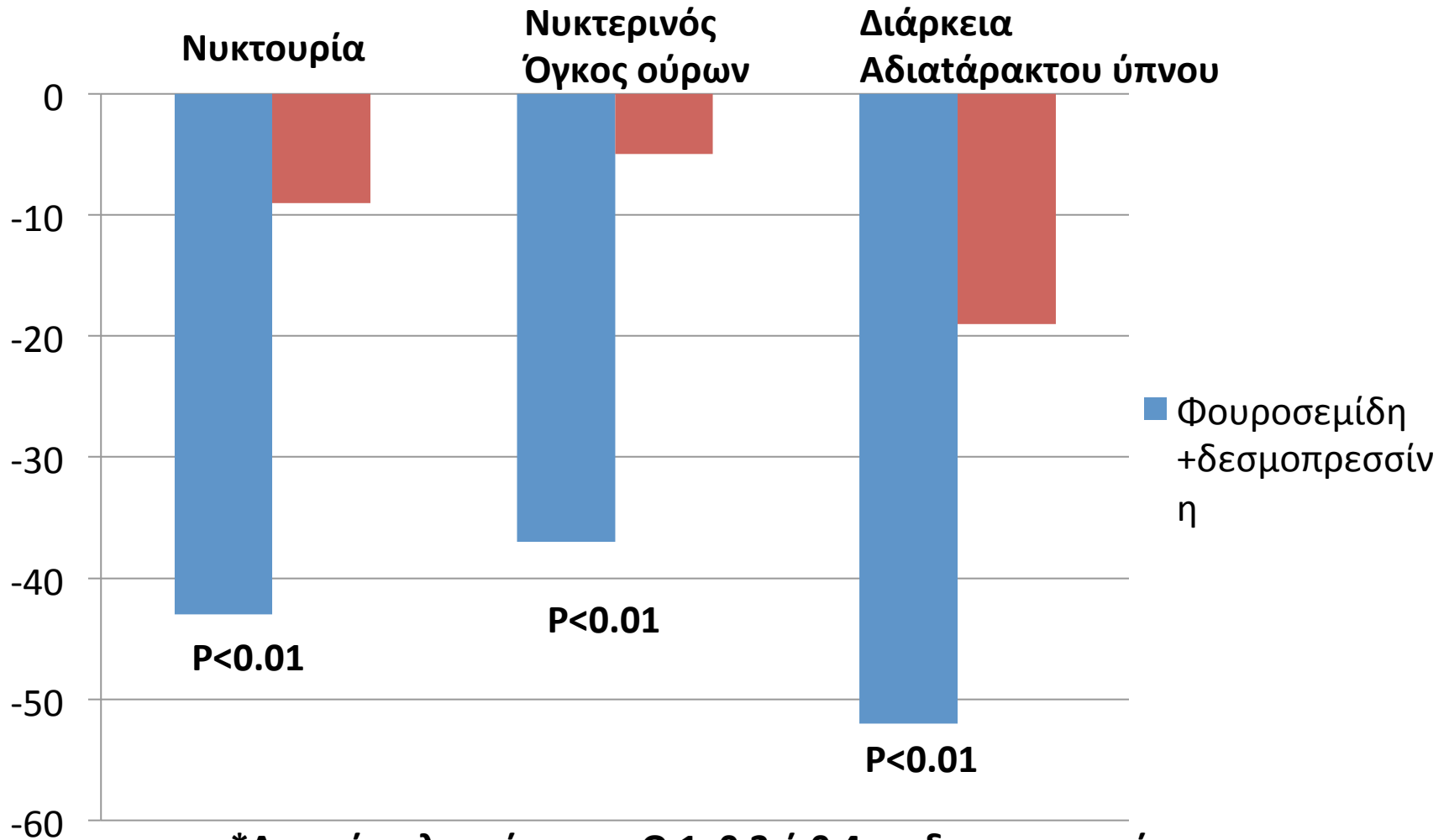
Ελάχιστη αποτελεσματική δόση 25µg στις γυναίκες έναντι 100µg στους άνδρες!

Δεσμοπρεσσίνη για μικτή νυκτουρία: νυκτερινή πολυουρία+μειωμένη κυστική χωρητικότητα

% μεταβολή



Φουροσεμίδη+δεσμοπρεσσίνη

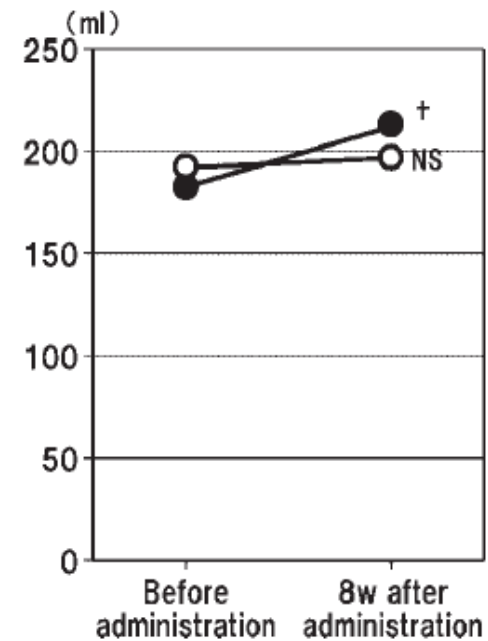
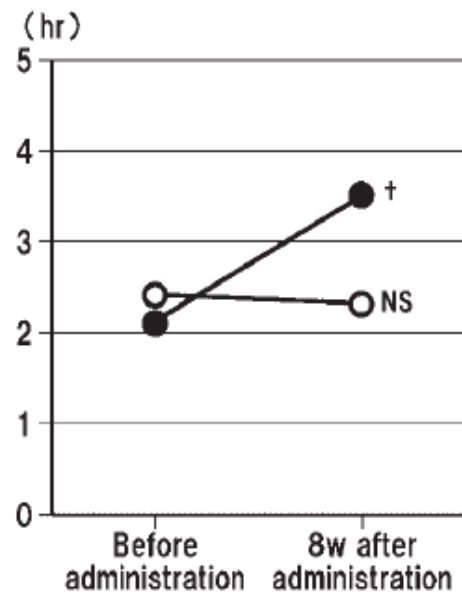
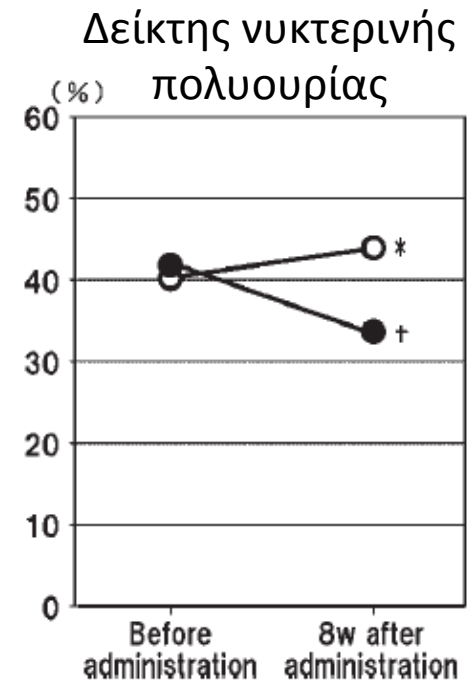
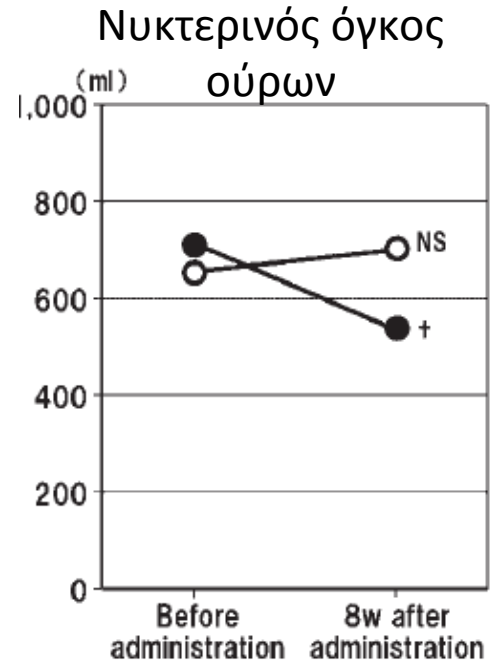


*Αρχική τιτλοποίηση σε 0,1, 0,2 ή 0,4mg δεσμοπρεσσίνης

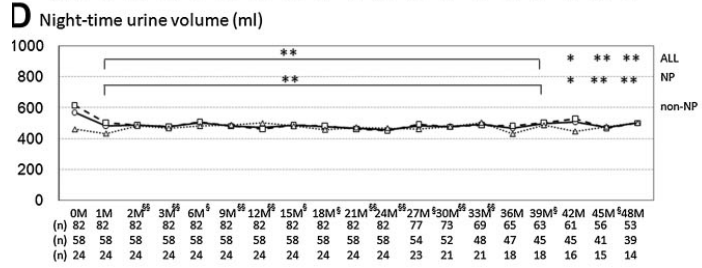
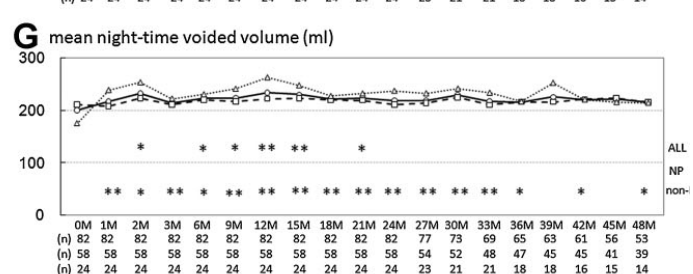
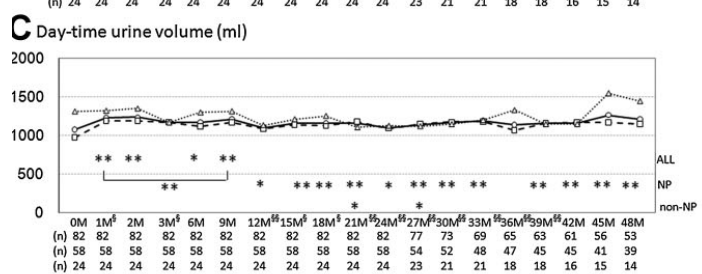
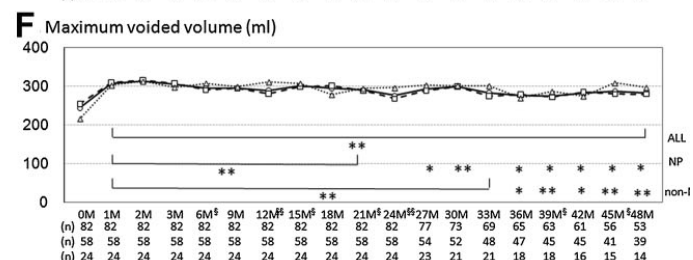
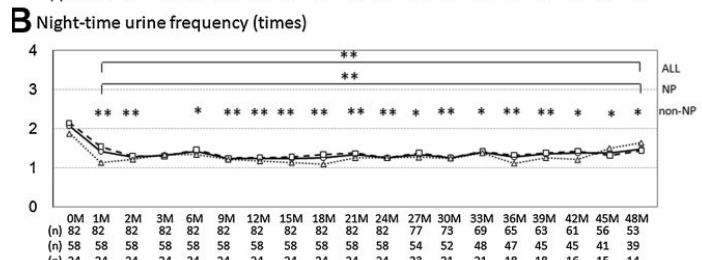
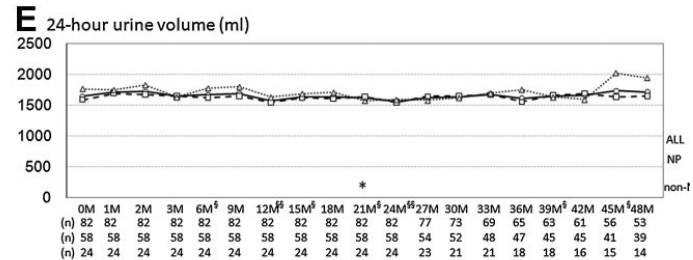
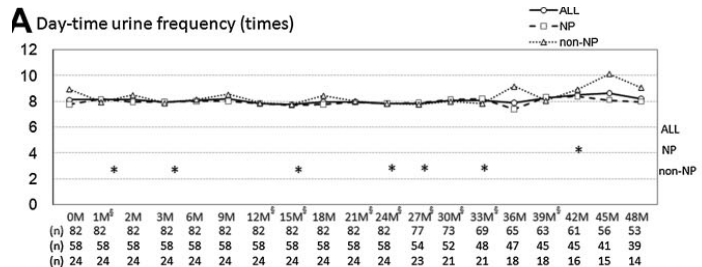
Δεσμοπρεσσίνη και υπονατριαιμία

- Ήπια υπονατριαιμία (130-135mmol/l): 15% ασθενών
- Σοβαρή υπονατριαιμία: 5% ασθενών
- Προδιαθεσικοί παράγοντες:
 - Υψηλές δόσεις,
 - Ηλικία > 65 ετών,
 - Χαμηλά φυσιολογικά επίπεδα Na,
 - Υψηλός αποβαλλόμενος όγκος ούρων 24-h
 - Συγχορηγούμενα φάρμακα (θειαζιδικά διουρητικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, χλωροπρομαζίνη, καρβαμαζεπίνη, λοπεραμίδη, NSAIDs)

α-αποκλειστές (ταμσουλοσίνη) και νυκτουρία



Η ταμσουλοσίνη διορθώνει τον κερκάρδιο ρυθμό παραγωγής ούρων σε ασθενείς με ΚΥΠ και ΝΠ



Χειρουργική θεραπεία ΚΥΠ και νυκτουρία: μία 'προβληματική' σχέση



Προστατεκτομή και νυκτουρία: θετικά μεσοπρόθεσμα αποτελέσματα

TABLE 2 Questionnaire results and characteristics before treatment, with the IT-NQoL sensitivity to change (results after treatment)

Questionnaire	Mean (SD) (range) or n			P*	Mean (SD) After treatment	P*	Spearman's ρ
	LUTS/BPO	Controls					
IT-NQoL (items)							
Total score (1–13)	23.49 (10.11)	0.72 (1.06)		<0.001	8.11 (3.45)	0.009	–0.362
Sleep/energy (1–7)	9.52 (4.32)	0.39 (0.57)		<0.001	1.09 (0.92)	<0.001	–0.253
Bother/concern (8–12)	9.26 (4.20)	0.16 (0.37)		<0.001	1.06 (1.04)	<0.001	–0.289
Impact on QoL (13)	4.70 (1.98)	0.16 (0.37)		<0.001	0.93 (0.89)	<0.001	–0.132
Completion time, min	5 (3–7)	6 (4–7)		0.987			
Patients requiring explanations	3	–		+			
IPSS (Items)							
Total score (1–7)	18.31 (7.95)	0.56 (1.20)		<0.001	1.50 (2.05)	<0.001	0.89
Emptying (1)	2.44 (1.48)	0.62 (0.24)		<0.001	0.14 (0.47)	<0.001	–0.18
Frequency (2)	2.83 (1.12)	0.14 (0.46)		<0.001	0.19 (0.47)	<0.001	–0.001
Intermittency (3)	2.91 (1.33)	0.08 (0.27)		<0.001	0.22 (0.46)	<0.001	0.16
Urgency (4)	2.14 (1.83)	0.04 (0.20)		<0.001	0.37 (0.61)	<0.001	0.08
Weak stream (5)	1.67 (1.37)	0.08 (0.27)		<0.001	0.18 (0.38)	<0.001	–0.04
Hesitancy (6)	2.86 (1.17)	0.14 (0.41)		<0.001	0.27 (0.63)	<0.001	0.18
Nocturia (7)	3.42 (1.20)	0		<0.001	0.08 (0.27)	<0.001	0.26
Completion time, min	4 (2–6)	3 (3–5)		0.926			
Patients requiring explanations	5	2		+			
PSQI (Items)							
Total score (1–19)	3.29 (2.77)	0.62 (1.08)		<0.001	0.96 (1.04)	<0.001	0.76
Sleep quality (9)	0.62 (0.68)	0		<0.001	0.19 (0.40)	0.033	0.35
Sleep onset latency (2 + 5)	0.42 (0.49)	0.33 (0.59)		0.378	0.42 (0.49)	1.000	1.00
Sleep duration (4)	0.37 (0.63)	0.20 (0.45)		0.003	0.06 (0.24)	0.042	0.35
Sleep efficacy (h asleep/h in bed × 100)	0.45 (0.76)	0.40 (0.20)		<0.001	0.06 (0.24)	0.145	0.31
Sleep disturbances (sum 5b to 5j)	1.13 (0.34)	0.41 (0.209)		0.001	0.21 (0.41)	0.118	–0.20
Use of sleeping medication (6)	0	0		+	0	+	0
Daytime dysfunction (7 + 8)	0.27 (0.45)	0		<0.001	0	0.153	–0.30
Completion time, min	6 (4–7)	7 (3–9)		0.997			
Patients requiring explanations	1	–		+			
ESS (Items)							
Total score (1–8)	10.36 (2.85)	0.50 (0.98)		<0.001	2.06 (1.56)	<0.001	0.194
Completion time, min	2 (1–4)	3 (3–5)		0.906			
Patients requiring explanations	–	1		+			

Προστατεκτομή και νυκτουρία: μακροπρόθεσμα αποτελέσματα

- Άντρες με νυκτουρία ≤ 2 : 35% προ θεραπείας έναντι 91% 3 χρόνια μετά TUR-P
- 29% ασθενών χάθηκαν στον επανέλεγχο

*Bruskewitz RC, et al.
J Urol 1986;136 :613*

- Η νυκτουρία ανταποκρίνεται λιγότερο καλά στην TUR-P από τα άλλα LUTS
- Η μέση βελτίωση στη νυκτουρία είναι 1 επεισόδιο

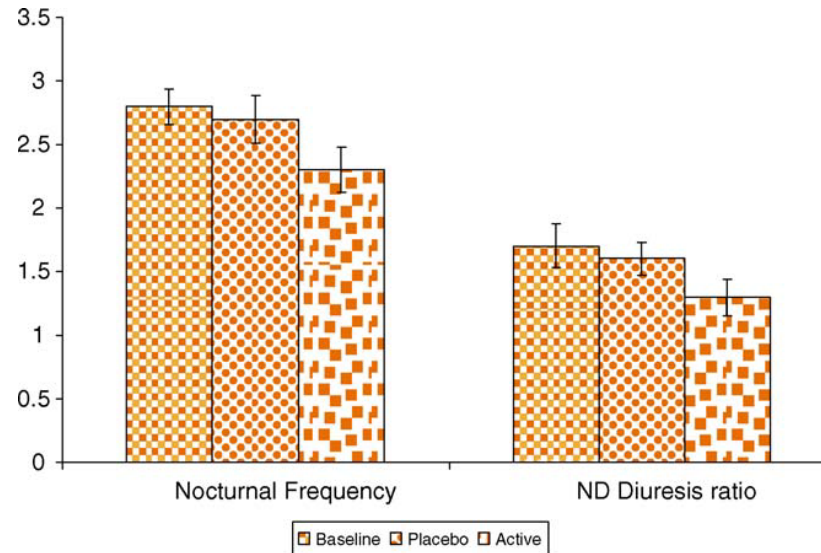
*Yoshimura K, et al. Urology
2003;61:786–90*

Α-αποκλειστές ή προστατεκτομή;

- Tamsulosin 0.4 mg per os (n = 33) or TURP (n = 33)
- 72-h ημερολόγιο ούρησης – νυκτουρία και ώρες αδιατάρακτου ύπνου
- IPSS, ICIQ-N & ICIQ-Nqol
- Επανάλεγχος σε 3 και 12 μήνες
- Η TURP πέτυχε σημαντικότερες βελτιώσεις σε όλες τις παραμέτρους εκτός των HUS

Αντιφλεγμονώδη και νυκτουρία

(Addla S, et al. Eur Urol 2006; 49:720-6)



Parameters	Baseline (\pm SEM)	Placebo (\pm SEM)	Active (\pm SEM)	p value
1 Nocturnal frequency	2.8 (0.14)	2.7 (0.18)	2.3 (0.18)	0.004
2 Nocturnal % of 24 h urine volume	44 (2)	44 (2.2)	39 (2.3)	0.001
3 N/D Diuresis ratio	1.7 (0.17)	1.6 (0.13)	1.3 (0.13)	0.009
4 Night-time urine out put in ml	836 (60)	802 (67)	745 (60)	0.05
5 First sleep period in minutes	155 (10.1)	159 (10.4)	177 (12.3)	0.05
6 Day time Frequency	7.7 (0.5)	7.6 (0.5)	8.1 (0.5)	0.09
7 24 h frequency	10.4 (0.51)	10.3 (0.61)	10.4 (0.52)	0.7
8 24 h urine volume in ml	1892 (96)	1817 (98)	1893 (87)	0.19

- Δικλοφενάκη 50 mg ή placebo, cross-over, 2 + 2 εβδομάδες, νυκτερινή λήψη
- 35% ασθενών ανέφεραν βελτίωση
- Ανακατανομή 24ωρου παραγωγής ούρων αντί κατακράτησης υγρών

Αναστολέας COX-2 και νυκτουρία (ΚΥΠ)

Parameter	Baseline		At 1 mo		P Value
	Placebo Group	Celecoxib Group	Placebo Group	Celecoxib Group	
International Prostate Symptom Score	18.4 ± 3.1	18.2 ± 3.4	18 ± 3.9	15.5 ± 4.2	0.80* <0.0001 [†]
Peak flow rate (mL/s)	12.1 ± 2.1	12.5 ± 2.5	12.3 ± 2.5	12.9 ± 2.7	<0.0001 [†] 0.69* 0.51 [†]
Nocturia frequency	5.30 ± 2.4	5.17 ± 2.1	5.12 ± 1.9	2.5 ± 1.9	0.96 [†] 0.98* <0.0001 [†] <0.0001 [†]

Variable	Placebo Group	Celecoxib Group
Patients	40 (100)	40 (100)
Response		
Excellent	3 (7.5)	28 (70)
Improved	6 (15)	5 (12.5)
Unchanged	31 (77.5)	7 (17.5)

Νυκτερινή λήψη Celecoxib 100mg ή placebo για 1 μήνα

Αντιμουςκαρινικά και νυκτουρία: αυξανόμενα δεδομένα – αντικρουόμενα αποτελέσματα

© Original Artist

Reproduction rights obtainable from
www.CartoonStock.com



Η μελέτη ASSIST: η σολιφенаκίνη +ταμσουλοσίνη δεν βελτίωσε τη νυκτουρία σε άντρες με OAB

Table 2. Change from baseline to end of treatment (full analysis set)

	TAM + PBO (n = 212)	TAM + SOL 2.5 mg (n = 210)	P Value*	TAM + SOL 5 mg (n = 213)	P Value*
Bladder diary					
Urgency episodes per 24 h [†]	-1.93 (-2.23, -1.63) (209)	-2.18 (-2.48, -1.88) (210)	.245	-2.36 (-2.65, -2.06) (208)	.049
Micturitions per 24 h	-0.22 (-0.51, 0.06) (209)	-1.27 (-1.55, -0.99) (210)	<.001	-1.06 (-1.34, -0.77) (208)	<.001
Nocturia episodes per 24 h [†]	-0.08 (-0.21, 0.05) (199)	-0.21 (-0.34, -0.08) (203)	.167	-0.17 (-0.30, -0.04) (201)	.337
Urgency incontinence episodes per 24 h [‡]	-0.94 (-1.11, -0.77) (58)	-1.08 (-1.26, -0.91) (54)	.243	-1.05 (-1.21, -0.89) (67)	.351
IPSS					
IPSS total score	-3.1 (-3.7, -2.5)	-3.5 (-4.1, -2.9)	.323	-3.1 (-3.7, -2.5)	.864
Storage symptom score	-1.8 (-2.1, -1.5)	-2.3 (-2.6, -2.0)	.022	-2.4 (-2.7, -2.1)	.011
Voiding symptom score	-0.9 (-1.2, -0.6)	-0.9 (-1.2, -0.6)	.992	-0.4 (-0.8, -0.1)	.059
Post micturition symptom score	-0.3 (-0.4, -0.2)	-0.2 (-0.4, -0.1)	.596	-0.3 (-0.4, -0.2)	.884
QOL score	-1.0 (-1.1, -0.8)	-1.1 (-1.3, -0.9)	.279	-1.1 (-1.3, -1.0)	.196
OABSS					
OABSS total score	-2.3 (-2.7, -2.0)	-3.2 (-3.5, -2.9)	<.001	-3.1 (-3.5, -2.8)	<.001
Daytime frequency score	-0.1 (-0.2, 0)	-0.3 (-0.3, -0.2)	<.001	-0.2 (-0.2, -0.1)	.031
Night-time frequency score	-0.2 (-0.3, -0.1)	-0.4 (-0.4, -0.3)	.071	-0.3 (-0.4, -0.2)	.244
Urgency score	-1.5 (-1.7, -1.3)	-1.9 (-2.1, -1.7)	.021	-1.9 (-2.1, -1.7)	.007
Urgency incontinence score	-0.5 (-0.6, -0.4)	-0.7 (-0.8, -0.6)	.006	-0.7 (-0.8, -0.6)	.017

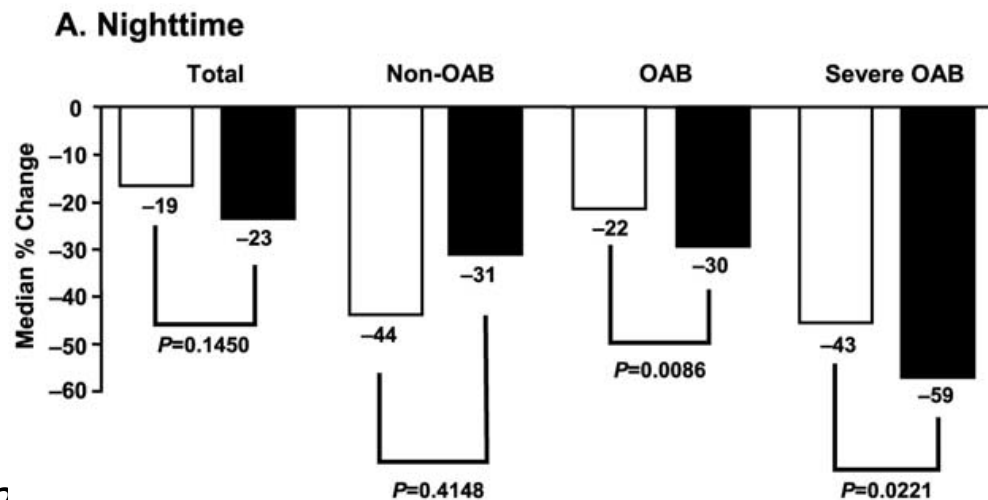
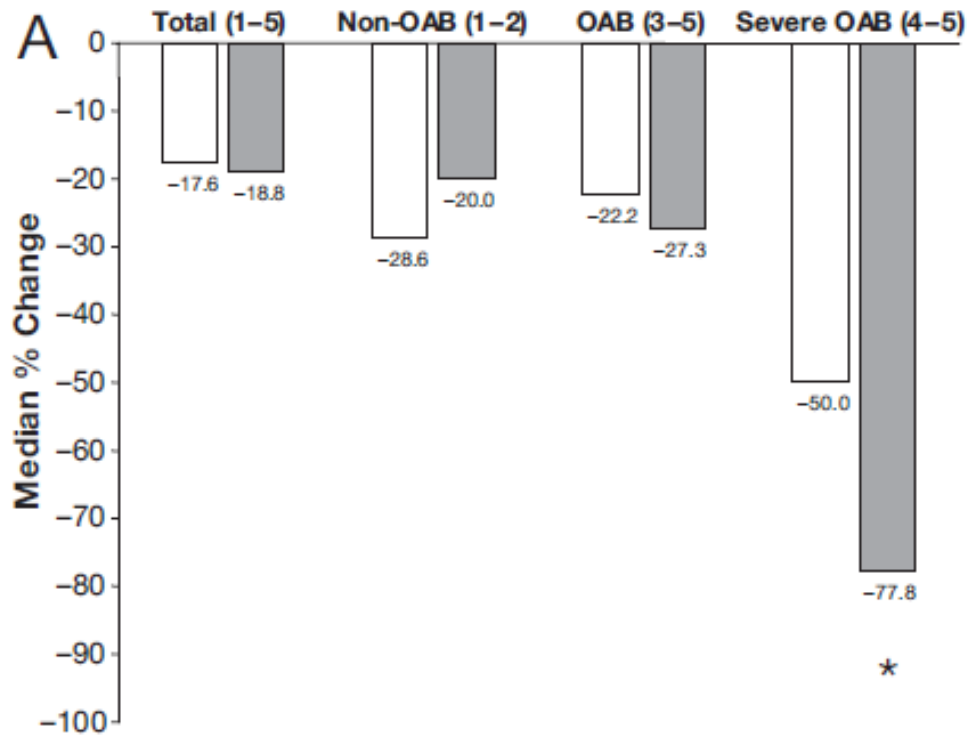
638 ασθενείς – νυκτουρία ≥ 2
σολιφенаκίνη σε δόσεις 2.5 και 5 mg

Η σολιφенаκίνη βελτίωσε χαρακτήρες ύπνου σχετικούς με νυκτουρία σε άντρες και γυναίκες με OAB (Ιαπωνία)

- 962 ασθενείς
- Σολιφенаκίνη 5 ή 10 mg έναντι placebo
- Μείωση νυκτουρίας (- 0.46 επεισόδια - $p = 0.045$ - μόνο σολιφенаκίνη 10mg)
- Αύξηση διάρκειας αδιατάρακτου ύπνου (σολιφенаκίνη 5 & 10mg)
- Βελτίωση ποιότητας ζωής σχετικής με ύπνο (σολιφенаκίνη 5 & 10mg)

Η νυκτερινή χορήγηση τολτεροδίνης μειώνει τη νυκτουρία που σχετίζεται με επιτακτικότητα

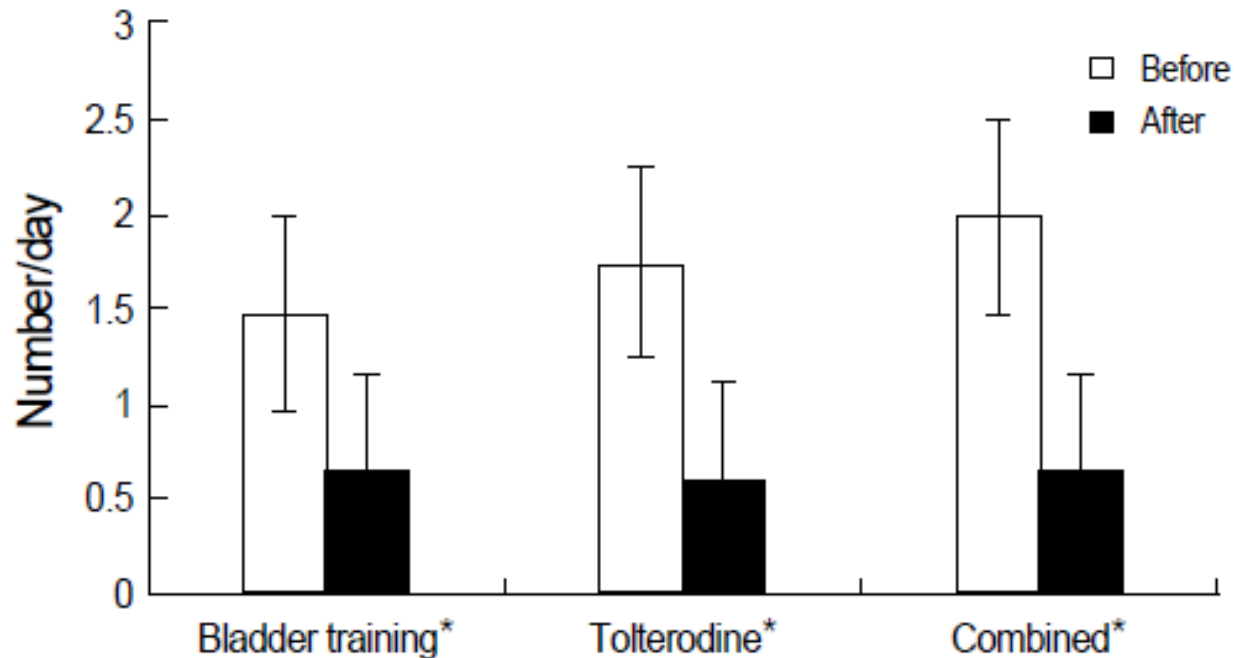
n = 745 & n = 850
Νυκτουρία $\geq 2,5$



Kaplan S, et al. UROLOGY 2006; 68: 328-332

Rackley R, et al. UROLOGY 2006; 67:731-6

Τολτεροδίνη vs εκπαίδευση κύστης vs συνδυασμένη θεραπεία: συγκρίσιμα αποτελέσματα

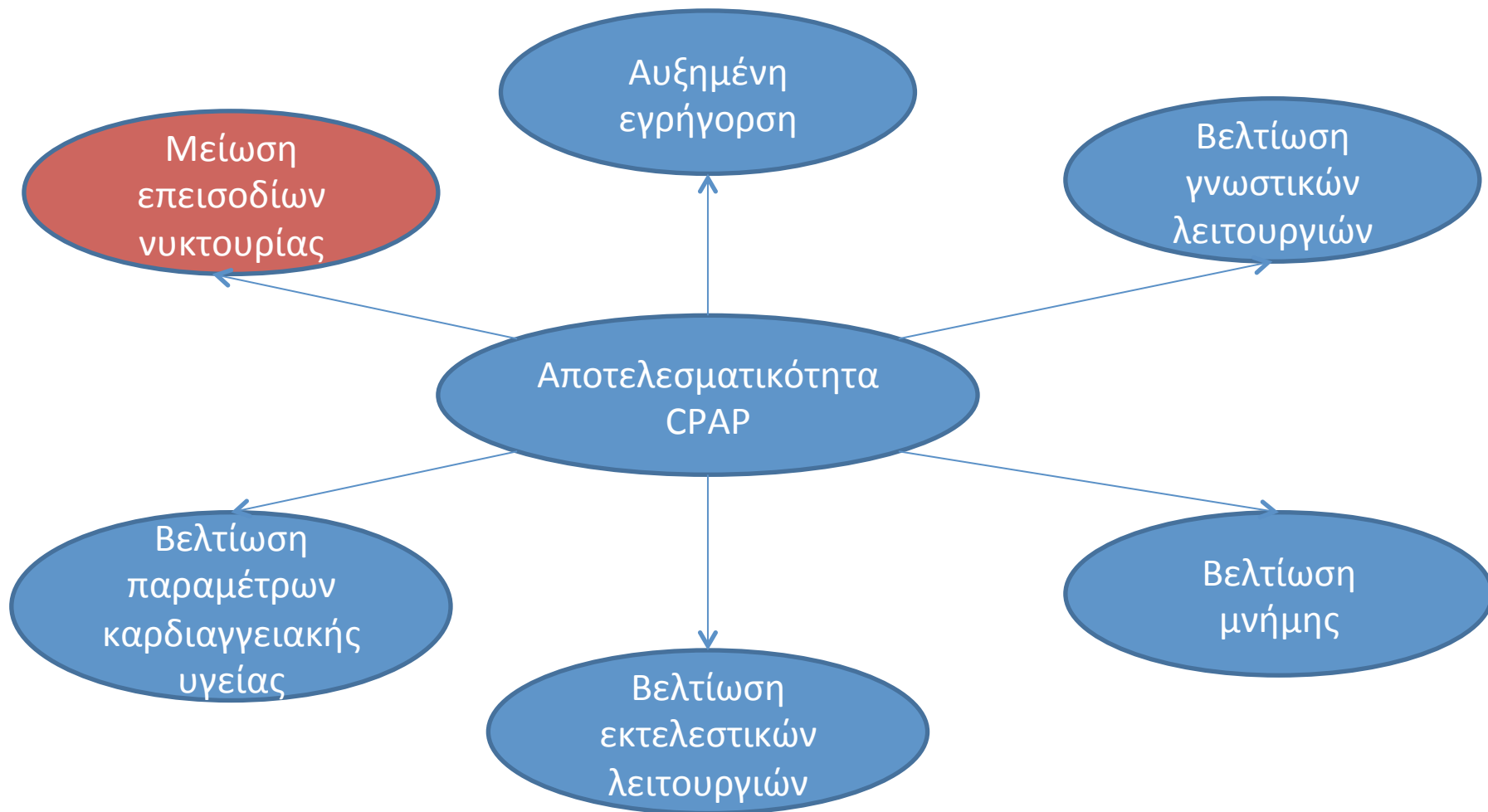


Τυχαιοποιημένη μελέτη – 139 γυναίκες – 12 εβδ.

Αντιμετώπιση διαταραχών ύπνου

- Μελατονίνη (υπναγωγό) έναντι ριλφαμαζόνης (υπνωτικό): εξίσου αποτελεσματικά βραχυπρόθεσμα στη μείωση της νυκτουρίας
 - Sugaya K. J Int Med Res. 2007;35:685-91
- Η ζολπιδέμη (υπνωτικό) βελτίωσε σημαντικά τη νυκτουρία, συμπτώματα ούρησης και IPSS σε άνδρες που δεν ανταποκρίνονταν σε α-αποκλειστή
 - Song YS, Ku JH. Int Urol Nephrol. 2007;39:1147-52

Αντιμετώπιση υπνικής άπνοιας σε ηλικιωμένους



CPAP και νυκτουρία: απουσία ελεγχόμενων μελετών

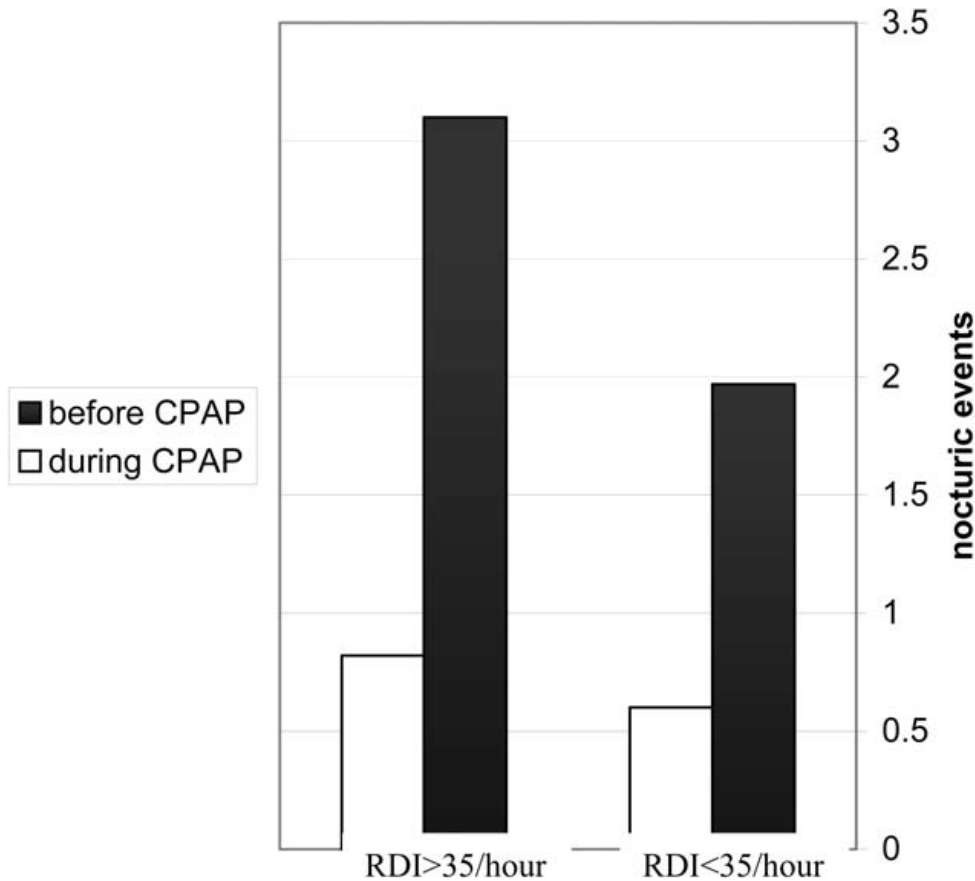
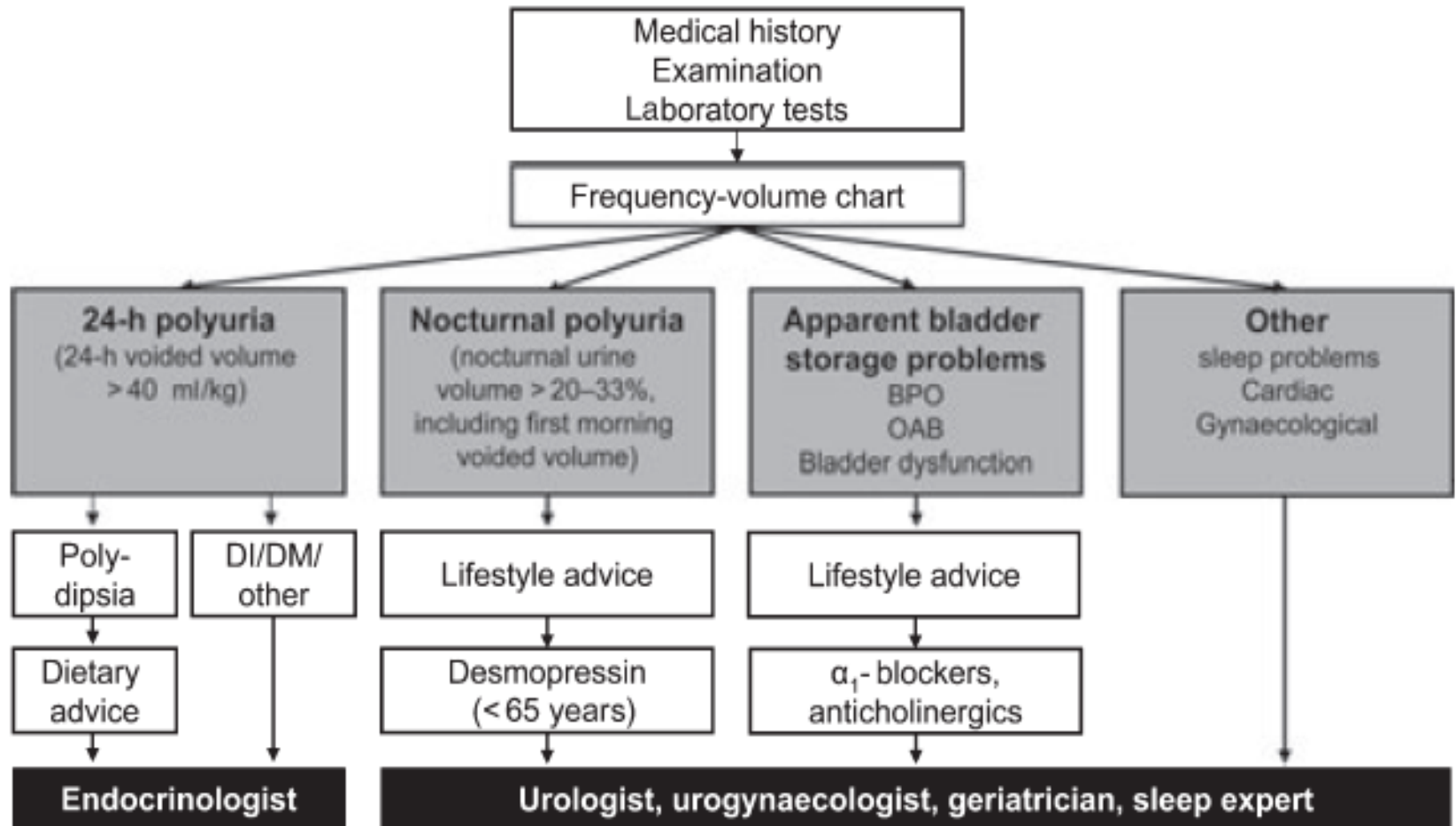


TABLE II. Mean \pm SD awakenings to urinate per night

	Before CPAP	During CPAP	P Value
Home	2.5 \pm 2.4	0.7 \pm 0.6	<0.001
Laboratory	1.1 \pm 0.9	0.5 \pm 0.6	<0.001

Αλγόριθμος αντιμετώπισης νυκτουρίας



Συμπεράσματα

- ❖ Η αντιμετώπιση της νυκτουρίας πρέπει να είναι αιτιολογική και μπορεί να απαιτεί συνεργασία περισσότερων ειδικοτήτων
- ❖ Μεταβολές του τρόπου ζωής και των συνθηκών ύπνου συστήνονται, αν και χωρίς ευρεία βάση δεδομένων
- ❖ Η δεσμοπρεσσίνη είναι αποτελεσματική στη μείωση της νυκτουρίας ανεξέρτητα αιτιολογίας, βελτιώνοντας παράλληλα τις παραμέτρους του ύπνου
- ❖ Αναγνώριση παραγόντων κινδύνου υπονατριαιμίας!
- ❖ Τόσο η φαρμακευτική όσο και η χειρουργική θεραπεία της ΚΥΠ βελτιώνουν μακροπρόθεσμα τη νυκτουρία
- ❖ Πολλές (αλλά όχι όλες) μελέτες στηρίζουν το ρόλο των αντιμουςκαρινικών
- ❖ Περισσότερα δεδομένα απαιτούνται για τον ρόλο των αντιφλεγμονωδών παραγόντων και της αντιμετώπισης των διαταραχών ύπνου στον έλεγχο της νυκτουρίας

Το μέλλον στη νυκτουρία: αναπάντητα ερωτήματα

- Καθορισμός του 'κλινικά σημαντικού' στη νυκτουρία
- Συσχέτιση ενόχλησης από τη νυκτουρία με την καθημερινότητα των ασθενών
- Ασθενοκεντρικός προσδιορισμός της αποτελεσματικότητας της θεραπείας
- Μελέτη της οικονομικής επιβάρυνσης της νυκτουρίας σε ασθενείς και κοινωνικό σύνολο

Το μέλλον στη νυκτουρία: ερευνητικά ερωτήματα

- Έρευνα στην παθογένεια της νυκτουρίας
 - Ηλικιακές μεταβολές κερκαδιανού ρυθμού
 - Συσχέτιση με στάδια και διαταραχές ύπνου
 - ‘Παρολίγον’ νυκτουρία έναντι πραγματικής νυκτουρίας
- Κλινική έρευνα νυκτουρίας
 - Προσδιορισμός ενδείξεων αντιδιουρητικής και αντιμουςκαρινικής αγωγής
 - Συσχέτιση υπνικής άπνοιας με νυκτουρία, νυκτερινή πολυουρία και αποτελεσματικότητα θεραπείας
 - Συσχέτιση παχυσαρκίας, πρόσληψης υγρών και νυκτουρίας
 - Μελέτη πολυεστιακών σχημάτων αντιμετώπισης
 - Αλγόριθμοι αντιμετώπισης προσαρμοσμένοι σε πληθυσμιακά χαρακτηριστικά ((παραγωγικές ηλικίες, Τρίτη ηλικία, άντρες / γυναίκες)