

# ŠESTÝ KONGRES EVROPSKÉ SPOLEČNOSTI SEXUÁLNÍ MEDICÍNY Istanbul 16. – 19. listopadu 2003

MUDr. René Skoumal

Urocentrum, Brno

Před rokem jsem na tomto místě referoval o pátém kongresu ESSIR tedy Evropské společnosti pro výzkum sexuality a impotence, který se konal v Hamburku v prosinci 2002. Organizace ESSIR se mezitím rozhodla vypustit z názvu poněkud obsolentní a pejorativní výraz „impotence“ a změnila si název na „Evropskou společnost sexuální medicíny – ESSM“. Jedná se však stále o tutéž organizaci se stejným předsednictvem, členstvem a předmětem zájmu. Proto i její další kongres byl označen jako šestý v pořadí.

Několik let pečlivě připravované akce se zúčastnilo přes 2000 lékařů z 52 zemí a vyslechlo asi 200 odborných sdělení.

Protože jsem byl od svého návratu mnohokrát dotazován na Istanbul, Turecko a teroristické atentáty, neodpustím si několik „turistických postřehů“, také s ohledem na to, že město poměrně dobře znám z minulých návštěv. V Istanbulu se měla v březnu t. r. konat také konference Evropské urologické asociace. Díky atentátům byla přeložena do Vídně, jak už asi víte. Dle oficiálního sdělení EAU však zůstává Istanbul na seznamu měst, kde se jedna z dalších EAU konferencí bude konat, takže několik praktických informací se může hodit.

Češi bohužel potřebují do Turecka vízum. To se ještě nedávno za poplatek 10 amerických dolarů paušálně udělovalo každému Čechovi při příjezdu do Turecka. Od roku 2003 je však třeba o vízum žádat na turecké ambasádě v Praze a poplatek je o cca 10 dolarů vyšší. To je asi nejnejpříjemnější komplikace pro cestu do Turecka vůbec.

Třiasedmdesát milionů obyvatel Turecka žije na o dost vyšší životní úrovni, než je u nás známo. V každém případě nabízí Turecko nesrovnatelně lepší dopravní infrastrukturu, hygienickou úroveň stravování a ubytování než např. Bulharsko nebo Rumunsko.

Většina Čechů neví, že Istanbul je jedno z největších světových měst vůbec a určitě největší město Evropy. Počet obyvatel se uvádí mezi 13–15 miliony. Doufám, že tak jako se nepřestalo po 11. září jezdit do stejně velkého New Yorku, nepřestane se po listopadových atentátech 2003 jezdit do Istanbulu. Asi je to chabá útěcha, ale pravděpodobnost, že v takové megalopoli přijdete do styku s atentátníky je mizivá.

V pozadí atentátů stál islámský fundamentalismus. V Istanbulu – do roku 1453 Konstantinopoli – je k vidění několik unikátních památek na období východořímské a byzantské říše. O nich se můžete dočíst v každém turistickém průvodci. Já bych rád upozornil na to, že to co je, podle mého názoru, v Istanbulu nejzajímavější, je právě islám, jenže ve své právě opačné, civilizované podobě. Pokud

vím, je Turecko jediná islámská země, kde je povolen a s naprostou samozřejmostí tolerován vstup jinověrce do mešity, a to i v průběhu modliteb. Krásných mešit je v Istanbulu nepřeberně a tak máte unikátní možnost se účastnit muslimské bohoslužby. Myslím, že podobný zážitek, zejména, když si předtím o islámu něco nastudujete, patří ke všeobecnému rozhledu.

K málo známým, ale mimořádným atraktivitám Istanbulu patří také „Muzeum staroorientálního umění“. Osmanská říše, kdysi zabírala celý Blízký Východ a tomu vděčíme za exponáty tohoto muzea. Patří mezi ně vůbec nejstarší objevené písmo na světě z období sumerské říše a originály Cham-murapiho zákoníku či nejstarší mírová smlouva na světě mezi egyptským faraonem Ramsesem II a chetitským králem.

Konferenční středisko (v blízkosti náměstí Taksim) je ale na opačném břehu Zlatého rohu, než je historické jádro města. Obě středové části města bohužel nejsou spojeny kvalitní hromadnou dopravou. Linky metra nejsou přes Zlatý roh propojeny a autobusy nejsou dobře označeny. Nezbyvá než využívat taxi. Zde je moje poslední praktická rada na závěr. Při příjezdu do Turecka si dobře prostudujte bankovky. Před lety byla v Turecku velká inflace a z té doby zůstalo placení „miliony“. Za jeden americký dolar dostanete 1 400 000 tureckých lir. Cesta taxi stojí většinou mezi 5–10 miliony tureckých lir. Přitom všechny bankovky mají stejnou lící stranu a přepočítávání nul v pološeru taxi není snadné. Taxikáři běžně šidí zákazníky záměnou mezi jedno a desetimilionovou bankovkou. Turečtina se píše latinkou a tak bych každému návštěvníkovi Turecka doporučil naučit se dvě turecká slova: „bir“ – jeden a „on“ – deset. Ty jsou na bankovkách o hodně lépe patrné než sled nul.

Pokud jste si přečetli tento dlouhý úvod, jistě si nyní již také společně se mnou přejete, aby se některá další EAU konference v Istanbulu konala a vy jste nečetli mé „praktické rady“ zbytečně.

ESSM konference pokrývala ve svých 200 přednáškách všechna běžná sexuologicko-urologická témata, tedy základní výzkum, etiologii, diagnos-

tiku erektilní dysfunkce (dále jen ED), hormonální změny ve vztahu k mužské a ženské sexualitě, poruchy ejakulace, chirurgické léčebné přístupy a ženskou sexuální dysfunkci.

Nosným tématem konference však byla perorální léčba erektilní dysfunkce a na tu se ve svém sdělení zaměřím. Rok 2003 byl prvním rokem, kdy byla ve většině Evropských zemí (včetně ČR) dostupné všechny tři blokátory fosfodiesterasy typu 5 tedy sildenafil – Viagra, tadalafil – Cialis a vardenafil – Levitra. Srovnání jejich žádoucích a nežádoucích účinků a jejich využití v klinické praxi bylo nejčastěji diskutovaným tématem.

Ve vývoji jsou úplně nové inhibitory fosfodiesterasy typu 5 (dále jen PDE 5 inhibitory). Selim Cellek (velmi respektovaný britský sexuolog právě tureckého původu, nositel několika mimořádných cen) prezentoval látku s pracovním názvem NCX-911. Jde o variantu sildenafilu přímo uvolňující oxid dusnatý. Tento základní mediátor v procesu relaxace hladkých svalových buněk penilních arteriol postrádají právě pacienti s nejhůře léčitelnými formami ED např. diabetici na inzulinu nebo pacienti s míšním poraněním. Podobným mechanismem působí další vyvíjený PDE 5 inhibitor s pracovním názvem DA-8159, opět spřažený s donátorem oxidu dusnatého.

Centrálně působící erektogenní látky jsou nadále v intenzivním výzkumu, jak o nich referoval prof. Andersson ze Švédska. Nicméně jediná centrálně působící erektogenní látka v klinické praxi – apomorfín SL – UPRIMA – se dostává zcela na okraj léčebného spektra. Ian Eardley z Leedsu (který přednášel na jaře v Praze) prezentoval výsledky léčby 118 pacientů jak sildenafilem, tak apomorfínem. Pětasedmdesát procent pacientů na sildenafilu bylo schopno penetrace proti 35% na apomorfínu. Spokojenost s léčbou vyjádřilo 81% pacientů na sildenafilu proti 22% na apomorfínu. Apomorfín není kontraindikován u pacientů na nitrátech, takže se logicky nabízelo aplikovat jej u mužů s ED na nitrátech závislých. Ukazuje se však, že i pro tyto nemocné je UPRIMA (apomorfín) nevhodná. Právě takoví mají totiž těžký stupeň

cévního poškození a apomorfín je přijatelně účinný jen u lehčích forem ED. UPRIMU však nelze zcela vyřadit z našeho armamentária. Italští autoři referovali o úspěšné léčbě poruch dosažení orgasmu a opožděné ejakulace právě apomorfínem, také v léčbě orgastických poruch u žen se zdá být apomorfín SL úspěšný.

Sildenafil – VIAGRA – zůstává perorálním erektogenním lékem s největším množstvím nashromážděných klinických zkušeností. Přesto je prokázáno, že téměř polovina léčených pacientů samo po určité době léčbu Viagrou ukončí. Nad příčinami se zamýšlel dr. Basar z Turecka, tedy ze země se životní úrovní srovnatelnou s ČR. Asi 20% jím léčených pacientů ukončilo léčbu Viagrou proto, že jejich stav se zcela upravil – pacienti byli schopni normálního koitu bez Viagry, 5,3% pacientů léčbu opustilo z důvodu nežádoucích účinků a celých 65,6% pacientů v léčbě nepokračovalo z finančních důvodů – nebyli schopni si lék pravidelně kupovat. Studie izraelských autorů kolem prof. Vardiho opakovaně prokazuje, že asi 33% pacientů nedostává s receptem na Viagru žádné poučení o tom, v jakém časovém rozmezí a za jakých podmínek lék užívat. Pacienti také nejsou pozváni na další návštěvu, aby se s nimi diskutovaly jejich léčebné výsledky. Z těchto nepoučených pacientů se pak rekrutují falešní „non – responderi“. Dnes se prosazuje názor, že „když pacient tvrdí, že mu Viagra (ale i jakýkoliv jiný PDE 5 inhibitor) nezabírá je to teprve začátek léčby – podrobné instrukce o správném užívání léku – a ne konec léčby“. Vardiho skupina dosáhla po důkladném zaškolení u 59% tzv. non-responderů na Viagru dobrého klinického efektu.

V minulosti jsem byl vícekrát konfrontován s otázkou, zda Viagra zlepšuje erekci i u zcela zdravých mužů. Skupina dr. Chena z Izraele a dr. Andrea Salonii z Itálie zaznamenávala RigiScanem kvalitu erekce u 21 let starých dobrovolníků po 100mg dávce Sildenafilu. Všechny sledované parametry – délka trvání erekce, počet erekcí, kvalita tumescence – byly po Viagře i u zdravých dobrovolníků statisticky významně zlepšeny.

Určitě však nepochybně existují pacienti, kterým Viagra ani po opakované správné aplikaci nezabírá. Nabízí se samozřejmě k léčbě jiné PDE inhibitory. Zakladatel a prezident ESSM prof. Dimitrios Hatzichristou z řecké Soluně vystoupil s výsledky multicentrické studie „PROVEN“ – Patient Response with Vardenafil in sildenafil non – responders“. Dvojitě zaslepené studie se zúčastnilo 463 mužů, u kterých nebyla 100mg dávka sildenafilu opakovaně účinná. Po dvanáctitýdenní léčbě 30% sildenafil non-responderů uvádělo dosažení erekce dostatečné k penetraci.

Prezident Belgické urologické asociace prof. Schulman a jeho kolega dr. Roumeguere ve svém posteru upozorňovali na významná metodická rizika vzájemného srovnávání PDE inhibitorů. Je třeba uvážit, velmi vysoký placebo efekt léčby erektilních poruch, který se zpravidla pohybuje

kolem 30%. Je však velmi individuální a tak výběr pacientů může významně deformovat výsledky. Tomu se autoři snaží čelit metodikou „cross over study“, tedy aplikací různých léků těm stejným pacientům. Tady se ovšem vystavujeme riziku ovlivnění výsledku přirozeným průběhem choroby v čase. Prof. Schulman doporučuje zaměřit se na nejvýtěžnější otázky v diagnostice tedy především na otázku číslo 4 v IIEF velkém dotazníku event. otázku 3 v SEP dotazníku, tedy na to, zda je pacient schopen zachovat erekci i po penetraci, event. udržet ji až do ejakulace.

Protože rok 2003 byl prvním rokem, kdy bylo více PDE inhibitorů na trhu, nedalo se srovnávání jejich účinku odolat. Tak jako tak, každý urolog – sexuolog se svých pacientů ptá, jak jsou s jednotlivými PDE inhibitory spokojeni.

Nejvíce bylo slyšet názor profesora Hartmuta Porsta z Hamburku, který patří k nerespektovanějším evropským urologům-sexuologům. Prof. Porst podával svým 150 pacientům ve své žádné firmou nesponzorované studii postupně Sildenafil, Tadalafil a Vardenafil. Pro další léčbu si pak zvolilo 45% pacientů tadalafil, 30% pacientů vardenafil, 13% pacientů sildenafil a zbývajících 12% pacientů nevidělo mezi uvedenými třemi léky žádné rozdíly.

Ke zhlédnutí byl ale i poster prof. Franka Sommera z Kolína na Rýně, který u svých 86 pacientů evidoval 46,8% preferenci vardenafilu, 34,0% preferenci sildenafilu a jen 19,1% preferenci pro tadalafil.

Nejvěrohodnější se zdály výsledky tzv. „Starter studie“ dr. Freda Goviera a dr. Axela-Jürga Potempy z USA a Mnichova. Tato studie zahrnující 215 mužů splňuje většinu přísných kritérií předložených prof. Schulmanem. Jde o multicentrickou, dvojitě zaslepenou studii porovnávající preferenci mezi Sildenafilem a Tadafilem v pečlivě promyšlené cross over studii. Pacienti bez ohledu na vstupní závažnost ED, bez ohledu na svůj věk, bez ohledu na to, zda v minulosti někdy užívali sildenafil nebo jej nikdy neužívali a bez ohledu na délku trvání své ED preferovali v 66,3% tadalafil před sildenafilem v 33,7%.

Rád bych zdůraznil, že preference mezi jednotlivými erektogenními léky vůbec není synonymem pro to, že pokud jeden PDE inhibitor neúčinkuje, pak bude účinkovat s uvedenými čísly jiný. Preference pouze znamená, že responder na léčbu PDE inhibitorem zhruba ve dvou třetinách případů oceňuje délku trvání erekční pohotovosti u tadalafilu. Toto terapeutické okno u tadalafilu trvá totiž většinou nejméně 36 hodin, což dvě třetiny pacientů považují pro intimní styk za důležité.

Pak nám ovšem ještě zbývá non-responder na léčbu prvním podaným PDE inhibitorem. Přednášející se v Istanbulu shodli, že záměnou jednoho PDE inhibitoru za jiný zvyšujeme pravděpodobnost účinné léčby jen o asi 10–12%. Asi jste si všimli, že konsenzus konference se tedy v tomto bodu významně lišil od výsledků prezentovaných

prezidentem ESSM prof. Hatzichristou o vardenafilu – Levitře.

PDE 5 inhibitory jsou léky velmi podobné struktury, a proto mají i společné lékové interakce a touto problematikou bych zakončil své sdělení.

Všechny PDE 5 inhibitory jsou kontraindikovány u pacientů s dlouho působícími nitráty. Přitom právě pacienti s ICHS na nitrátech velmi často trpí ED. Touto problematikou se opakovaně zabývá prof. Graham Jackson z kardiologického centra St. Thomas Hospital v Londýně. Obecně platí, že nitrát si pacient může aplikovat až po uplynutí trojnásobku poloviny biologického poločasu PDE 5 inhibitoru. Prof. Jackson proto prosazuje záměnu dlouho působících nitrátů (které vysadit krátkodobě de facto nelze) za krátce působící nitráty anebo se snaží nitráty u pacientů úplně vysadit.

V své studii provedl znovuzhodnocení kardiologického stavu u 234 mužů s ED. Dlouho působící nitráty z těchto pacientů užívalo 21%. Prof. Jackson u 48% pacientů nitráty po kardiologickém vyšetření úplně vysadil a u 63% z nich pak dosáhl normálního sexuálního života po léčbě PDE 5 inhibitory. Žádný z těchto pacientů neměl při léčbě PDE 5 inhibitory kardiologické obtíže. Stejný autor v jiné skupině 205 pacientů s ICHS a zároveň ED zjišťuje, že jen 31% pacientů by mělo mít u sebe pro případ anginózních bolestí krátkodobě působící nitráty a z těchto 31% pacientů je nakonec 63% nikdy nepotřebovalo. Dvě třetiny z těchto kardiaků je přitom pravidelně léčeno PDE 5 inhibitory.

Ještě zajímavější jsou lékové interakce mezi PDE 5 inhibitory a alfa-blokátory. Již před rokem jsem na tomto místě uváděl, nově zjištěnou významnou souvislost mezi syndromy LUTS a vznikem ED. Je tedy logické, že přibývá pacientů léčených oběma těmito lékovými skupinami zároveň. Obě dvě lékové skupiny však mohou vést k významnému poklesu krevního tlaku. Britští autoři prof. Jackson a prof. Kloner sledovali synergický efekt tadalafilu a doxazosinu na krevní tlak kontra synergický efekt tadalafilu a tamsulosinu na krevní tlak. U 28% pacientů současně léčených tadafilem a doxazosinem poklesl systolický krevní tlak ve stoje pod 85 mmHg! U žádného pacienta léčeného tamsulosinem a zároveň tadafilem nedocházelo k významnému ovlivnění krevního tlaku. Tato významná zjištění se týkají všech PDE 5 inhibitorů a vedla dokonce k tomu, že v USA je t. č. doporučen do kombinace s jakýmkoliv PDE 5 inhibitorem z alfa – blokátory pouze právě tamsulosin. Ten však ve vysokém procentu vyvolává retrográdní ejakulaci, takže probíhají intenzivní studie s alfu-zosinem, který se principiálně pro uvedené kombinace jeví nejvhodnější, nicméně tyto studie dosud nejsou uzavřeny.

Závěrem bych rád poděkoval firmě Glaxo Smith Kline Česká republika za laskavou podporu mé účasti na „Šestém kongresu Evropské společnosti pro sexuální medicínu“.