Zkušenosti s aplikací verapamilu do plaku u pacientů s induratio penis plastica – morbus Peyronie

MUDr. Marek Broul, Ph.D., FECSM^{1,2}, MUDr. Petra Hokůvová¹, MUDr. Jan Schraml, Ph.D.¹

¹Klinika urologie a robotické chirurgie Fakulty zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Krajské zdravotní, a. s. – Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

²Sexuologické oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

Induratio penis plastica – morbus Peyronie – je onemocnění charakterizované přítomností fibrózních plaků v tunica albuginea penisu. Jedná o onemocnění pojivové tkáně, přičemž plaky jsou složeny z kolagenu a mohou výrazně měnit anatomii a funkci penisu. Autor shrnuje literární údaje a výsledky léčby verapamilem u 19 pacientů.

Klíčová slova: induratio penis plastica, morbus Peyronie, intrakavernózní léčba, verapamil.

Experience with administration of verapamil into the plaque in patients with induratio penis plastica (Peyronie's disease)

Induratio penis plastica, or Peyronie's disease, is a condition characterized by the presence of fibrous plaques in the tunica albuginea of the penis. It is a connective tissue disease in which the plaques composed of collagen may significantly alter the anatomy and function of the penis. The author summarizes literature data and the results of treatment with verapamil in 19 patients.

Key words: induratio penis plastica, Peyronie's disease, intracavernous therapy, verapamil.

Úvod

Induratio penis plastica (IPP), nazývaná také jako morbus Peyronie (MP), je benigní onemocnění pojiva. Postihuje primárně tuniku albuginea penisu, kde vytváří plochá fibrózní ložiska (plaky). Tyto plaky jsou složeny z velkého množství kolagenu a často v nich dochází k ukládání vápníku. Tyto kalcifikovaná ložiska následně mění anatomii a funkci penisu. Plaky jsou uloženy v tunice dorzálně či mezi kavernózními tělesy. Tuto chorobu poprvé popsal francouzský chirurg François Gigot de la Peyronie (1678–1747).

Tyto kalcifikované plaky způsobují typické symptomy:

- hmatné tvrdé ložisko – tzv. plak,
- bolest, která může být v klidu či jen při erekci – parestézie glans penis z útlaku dorzálního nervu (1, 2),

- zahnutí penisu, zvláště při erekci, a to buď dorzálně, ventrálně či laterálně – s možnými kombinacemi (obrázek 1),
- poruchy erekce (erektilní dysfunkce – ED).

Pokud jsou fibrózní plaky umístěny po celém obvodu penisu, mohou penis zužovat do tvaru přesýpacích hodin. Poté postupně dochází ke zhoršování erekce a snížení rigidity při erekci distálně od tohoto ložiska (3). Změny, které při deformitách penisu vedou k postižení cévních struktur a z toho plynoucích obtížích (erektilní dysfunkce, bolesti) nazýváme „penilním kompartment syndromem“ (4). Symptomatická forma onemocnění se vyskytuje asi u 0,3–3 % mužů, většinou středního věku (5). V posledních 40 let má toto onemocnění kontinuálně se zvyšující incidenci (6).

Etiopatogeneze

Podmínky vzniku IPP dosud nejsou dostatečně objasněny. Některé teorie uvádějí možnost navození vzniku plaků mechanickým poraněním tkání při mikrotraumatech v rámci sexuální aktivity. U pacientů s IPP byla prokázána snížená produkce elastinu uvnitř tunica albuginea. To poté může vést ke snížení její mechanické odolnosti. Pak se i minimální poranění tkáně hojí patologicky, kdy dochází k proliferaci fibroblastů a dochází k ukládání extracelulární matrix. Někdy je vznik IPP dáván do souvislosti s prodělanými pohlavními chorobami, aterosklerózou, diabetem (7, 8), deficitem vitamínu E či chronickým abúzem různých léků (betablokátory, barbituráty). IPP snad může vzniknout i jako autoimunitní onemocnění odpovědí na vaskulární trauma v tunica albuginea a podílet se na jeho vzniku mohou i „basic fibroblast growth

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Marek Broul, Ph.D., Marek.Broul@kzcr.eu
Klinika urologie a robotické chirurgie Fakulty zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně
Sociální péče 3 316, 401 13 Ústí nad Labem

Cit. zkr: Urol. praxi 2018; 19(1): 29–32
Článek přijat redakcí: 1. 10. 2017
Článek přijat k publikaci: 3. 2. 2018

Obr. 1. Fibrózní plak v tunica albuginea (Zdroj: <https://www.urologyhealth.org/urologic-conditions/peyronies-disease/symptoms>)

Obr. 2. NMR penisu

factor" (bFGF), změny v regulaci buněčného cyklu (p53) a cytogenetická instabilita (9).

Diagnostika

Vzhledem k projevům a lokalizaci je toto onemocnění většinou velmi dobře diagnostikovatelné. Pokud k lokalizaci nestačí palpce, s výhodou lze využít ultrazvukového vyšetření, pomocí kterého můžeme přesně popsat umístění, velikost, resp. rozsah plaku, a také možné kalcifikace, které ložiska předurčují k větší rezistenci vůči konzervativní terapii. Pomocí barevného Dopplerova ultrazvukového vyšetření lze zachytit veno-okluzivní dysfunkci (10). Dále při nejasných nálezech indikujeme nukleární magnetickou rezonanci penisu (NMR), obrázek 2.

Jako experimentální metodu jsme na našem pracovišti vyzkoušeli i RTG penisu měkkým zářením (obrázek 3), ale tato metoda nepřinesla žádné zvláštní výhody oproti UZ a NMR.

Terapie

Léčba je většinou velice problematická. Pacient musí být na počátku léčby informován o omezených možnostech každé z metod. Léčbu rozdělujeme na medikamentózní, fyzikální a operační. V praxi se začíná zpravidla perorální terapií, podle stupně obtíží a postižení lze využít i lokální aplikaci léku, či různé fyzikální metody dříve než indikujeme léčbu operační (11).

Obr. 3. RTG penisu měkkým zářením

Perorální terapie

V rámci ambulantní léčby je možno využít následujících preparátů: vitamin E, kolchicin, tamoxifen, acetyl-L-karnitin, nesteroidní antiflogistika a Wobenzym. Dříve používaná Potaba (paraaminobenzoát sodný) se již nyní v léčbě IPP nepoužívá. Všechny tyto léky mají omezenou účinnost a nelze ani určit za jakých okolností bude využití jednotlivých medikamentů nejvhodnější (12). Dřívější doporučení, že perorální medikamentózní léčba by vždy měla předcházet injekční invazivní léčbě dle posledních Guidelines Evropské urologické asociace (EAU) již neplatí (1).

Lokální terapie

Lokální terapie využívá aplikace léčiva přímo do plaku. V roce 1954 použili Bodner s kolektivem k léčbě lokální aplikaci kortizonu, hydrokortizonu a hyaluronidázy do plaku (13). Asi v jedné třetině byl pozorován pozitivní účinek, ale působení kortikoidů (atrofie tkání a další jizvení) snižovalo možnosti úspěchu následného chirurgického řešení. Jiná pracoviště pozorovala efekt dexametazonu nebo triamcinolonu. Skupina vedená Gelbardem v roce 1980 studovala vliv působení klostridiové kolagenázy nejprve na excidovaných placích (14). V roce 1985 aplikovali 31 mužům purifikovanou kolagenázu do plaku s dobrým efektem u 20 z těchto pacientů. Prospektivní randomizovanou studii kontrolovanou placebem však uveřejnil tento autor až v roce 1993, a to na 49 mužích, s vynikajícími výsledky a bez nežádoucích účinků (15). V dávce 6000–14000 jednotek je však léčba neúměrně drahá a málo využitelná k rutinnímu použití. První experimenty s možností využití aplikace interferonů, hlavně interferonu alfa-2b pro normalizaci aktivity fibroblastů, snížení produkce

extracelulárního kolagenu a zvýšení produkce kolagenázy, provedl kolektiv Duncana v roce 1991 (16). Od té doby proběhlo mnoho studií s různými dávkovacími schémata (1–3 MIU / týden), které potvrdily antifibrotické působení a stimulaci fibrinolýzy při aplikaci interferonu alfa-2b do plaku. V roce 2000 a 2006 publikoval své zkušenosti Zámečník a kol. (17, 18). Účinnost je udávána od 5 do 25 %, vedlejšími účinky jsou myalgie, teploty a celková nevolnost do 48 hodin po aplikaci.

Inhibitor kalciových kanálů – verapamil – byl poprvé použit k aplikaci do plaku Levinem v roce 1994 (19). V opakovaných studiích byl potvrzen teoretický předpoklad, spočívající v reakci, která vede ke zvýšené sekreci kolagenázy v extracelulární matrix, snížené syntéze a sekreci kolagenu a fibronektinu – tyto procesy jsou závislé na kalciových iontech. U několika skupin pacientů bylo zaznamenáno vymizení bolestí, mírné zlepšení deformit a sexuálních funkcí, to vše bez vedlejších účinků. Obdobně nadějně výsledky popsala i pracoviště v České republice (20–22).

Soubor

Cílem naší práce bylo zhodnotit zkušenosti a výsledky léčby pomocí lokální aplikace verapamilu do plaků u pacientů nereagujících na perorální léčbu. Na Klinice urologie a robotické chirurgie a na oddělení sexuologie v Masarykově nemocnici v Ústí nad Labem byla původní lokální léčba IPP pomocí extrakorporálních rázových vln (23) v roce 2014 nahrazena léčbou založenou na aplikaci verapamilu (Lekopin©) s přímým vstříkáváním do plaku.

Výzkum hodnotí účinnost léčby u 19 pacientů. Léčba byla provedena vždy 1x týdně po dobu celkem 10 týdnů. Při každém sezení

Obr. 4. Erigovaný penis s úhlem ohnutí 50°

Obr. 5. Erigovaný penis s úhlem ohnutí 50°

byly aplikovány 2 mililitry verapamilu přímo do plaku v tunica albuginea. Léčba byla zahájena ve stabilizované době onemocnění, vždy jeden rok po prvních potížích pacientů. Průměrný věk pacientů byl 63,1 let. Plaky se nacházely na dorzu penisu při koření, průměrná velikost byla 10,2 mm. Průměrný úhel deviace penisu při erekci byl 60 stupňů.

Při vyšetření jsme, kromě palpce kavernózních těles penisu, používali i měření velikosti a lokalizaci plaku a případné kalcifikace pomocí ultrasonografie – vysokofrekvenční sondou 7,5 MHz. Při obtížné vyšetřitelnosti plaku palpací a ultrasonografií jsme provedli vyšetření i pomocí nukleární magnetické rezonance. Typ a stupeň zakřivení jsme hodnotili buď pomocí nákresu provedeného pacientem či fotografií penisu v erekci, kterou si pacienti pořídili sami pomocí fotoaparátu či mobilního telefonu (obrázky 4 a 5).

Erektivní funkce byla hodnocena pomocí dotazníku International index of erectile function – jeho pětioptázkové verze – IIEF-5 (obrázek 6). Průměrné skóre IIEF-5 před léčbou bylo 13,5 bodů.

Dále jsme hodnotili bolestivost výkonu pomocí stupnice VAS (vizuální analogová škála 1–10 bodů) (obrázek 7), změny úhlu deviace penisu při erekci (obrázek 8), výsledek IIEF-5 dotazníku, změny velikosti plaku a ovlivnění subjektivního hodnocení kvality sexuálního zdraví muže před a po terapii.

Výsledky

Samotná aplikace se ukázala jako bezbolestná u všech pacientů. Pacienti hodnotili stupnici bolesti pomocí skóre 1 nebo 2 v analogové škále

Obr. 6. Dotazník IIEF 5

Dotazník

sexuálního zdraví muže (IIEF-5)

Sexuální zdraví je velmi důležitou součástí celkového zdravotního stavu a kvality života. Erektivní dysfunkce je poměrně častou sexuální poruchou. Dnes je však k dispozici řada léčebných možností. Tento dotazník pomůže i Vašemu lékaři zjistit, zda i Vy netrpíte určitým stupněm erektivní dysfunkce, a prodiskutovat eventuální léčebné možnosti.

U každé z otázek je uvedeno několik možných variant odpovědí. Vaším úkolem je zvolit tu, která nejlépe odpovídá Vaší skutečné situaci. Je třeba zodpovědět všechny otázky, přičemž u každé z nich je třeba zvolit pouze jednu odpověď.

Sebehodnocení – v průběhu uplynulých šesti měsíců

Datum
hodnocení

1 Jak byste hodnotil svou důvěru v možnost dosažení a udržení erekce

	Velmi nízká	Nízká	Střední	Vysoká	Absolutní
	1	2	3	4	5

2 Pokud u Vás došlo při sexuální stimulaci k erekci, jak často byla dostatečná k pohlavnímu styku?

Neměl jsem žádnou sexuální aktivitu	Téměř nikdy/nikdy	Jen ojediněle (v méně než polovině případů)	Občas (zhruba v polovině případů)	Většinou (více než v polovině případů)	Téměř vždy/vždy
0	1	2	3	4	5

3 Pokud došlo k pohlavnímu styku, jak často jste byl schopen udržet erekci i po penetraci (zavedení penisu do pochvy)?

Žádný pokus o penetraci	Téměř nikdy/nikdy	Jen ojediněle (v méně než polovině případů)	Občas (zhruba v polovině případů)	Většinou (více než v polovině případů)	Téměř vždy/vždy
0	1	2	3	4	5

4 Pokud došlo k pohlavnímu styku, jak obtížné bylo udržet erekci po celou dobu, až do jeho ukončení (do ejakulace)?

Žádný pokus o penetraci	Mimořádně obtížné	Velmi obtížné	Obtížné	Nepříliš obtížné	Snadné
0	1	2	3	4	5

5 Pokud jste se pokusil o pohlavní styk, jak často byl pro Vás uspokojivý?

Žádný pokus o pohlavní styk	Téměř nikdy/nikdy	Jen ojediněle (v méně než polovině případů)	Občas (zhruba v polovině případů)	Většinou (více než v polovině případů)	Téměř vždy/vždy
0	1	2	3	4	5

Pokud je Vaše skóre 21 nebo méně, mohlo by se jednat o určitý stupeň erektivní dysfunkce. Bylo by proto vhodné tyto obtíže probrat s lékařem.

Skóre

VGR-2008.02.36

Obr. 7. Vizuální analogová škála (VAS) bolesti

Tab. 2. Vývoj úhlu deviace penisu, velikosti plaku a výsledků IIEF-5 dotazníku

	Před léčbou	Po léčbě	Zlepšení o
Úhel deviace penisu	53,0°	24,5°	53,7 %
Velikost plaku	8,9 mm	5,3 mm	40,5 %
IIEF-5 skóre	13,5	16,1	19,2 %

(VAS). 2 pacienti (10,5 %) hlásili hematoma pokožky penisu po jedné z řady aplikací. Nebyly hlášeny žádné závažné komplikace. Účinnost léčby byla hodnocena dva nebo tři měsíce po poslední injekci. Objektivní i subjektivní zlepšení bylo zjištěno u 12 mužů (63,2 %). Odchylna penisu byla snížena na 24,5 stupně (zlepšeno tedy o 53,7 %). Velikost plaku byla snížena na 5,3 milimetrů (zlepšení o tedy 40,5 %) a dotazník IIEF-5 dosáhl 16,1 bodu (zlepšení o 19,2 %) (tabulky 1 a 2).

Závěr

Je zřejmé, že skupina 19 pacientů je příliš malá, abychom mohli správně vyhodnotit účinnost léčby. Dlouhodobé zkušenosti na našem pracovišti ale potvrzují, že léčba s použitím verapamilu má podobnou či vyšší účinnost ve srovnání s léčbou pomocí extra-

korporálních rázových vln. Ale tato metoda (extrakorporální rázové vlny) je doporučována dle Guidelines EAU jen pro ústup bolestí, nikoli k redukci zahnutí a zmenšení plaku (1). Naše výsledky ukazují, že aplikace verapamilu je efektivní a bezpečná metoda. Značný počet pacientů uvádí zlepšení jejich sexuálního zdraví. Metodu tedy hodnotíme jako rutinní metodu konzervativní léčby IPP.

Diskuze

Modernější a zřejmě i účinnější než léčba verapamilem se jeví léčba pomocí kolagenázy. Kolagenáza je enzym, který degraduje intersticiální kolagen, díky tomu se nabízí jako logická volba při léčbě IPP (24, 25). Její první použití je popsáno při léčbě IPP v roce 1982 (26). Jordan v roce 2008 popsal bezpečnost a účinnost této

Tab. 1. Objektivní zlepšení a komplikace léčby

Objektivní zlepšení	12 pacientů	63,2 %
Komplikace	2 pacienti	10,5 %

Obr. 8. Hodnocení úhlu deviace

léčby na malém počtu pacientů (27). V roce 2013 pak velká multicentrická studie fáze IIb prokázala statisticky signifikantní zlepšení zakřivení penisu při léčbě v porovnání s placebem (28). Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 1 % pacientů ve skupině s kolagenázou. Méně závažné nežádoucí účinky, jako jsou otok, ekchymóza a bolest v místě vpichu byly častější a byly řešeny konzervativně. V České republice o použití kolagenázy (Xiapex©) referuje MUDr. Zámečník (29).

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

- Guidelines Evropské urologické asociace, neonkologické Guidelines, mužské sexuální dysfunkce, <http://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/>
- Amarengo G, Casanova JM. Lesion of the dorsal nerve of the penis in Peyronie's disease. *Prog Urol* 1991; 1: 906–910.
- Kubiček V. Současný stav léčby Peyronieho choroby. *Urol Praxi* 2003; 3: 11–13.
- Kisselgoff D, Lebensart PD, Shenfeld OZ. Penile compartment syndrome: a possible explanation for penile pain in Peyronie disease shown by penile sonography. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 657–660.
- Sommer F, Schwarzer U, Wassmer G, Bloch W, Braun M, Klotz T, Engelmann U. Epidemiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002; 14: 379–383.
- Levine LA, Estrada CR, Storm DW, Matkov TG. Peyronie disease in younger men: characteristics and treatment results. *J Androl* 2003; 24: 27–32.
- Arafa M, Eid H, El-Badry A, Ezz-Eldine K, Shamloul R. The prevalence of Peyronie's disease in diabetic patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2007; 19: 213–217.
- Kendirci M, Trost L, Sikka SC, Hellstrom WJ. Diabetes mellitus is associated with severe Peyronie's disease. *BJU Int* 2007; 99: 383–386.
- Hauck EW, Hauptmann A, Haag SM, Weidner W. New insights into the etiological pathogenesis of Peyronie's disease. *Akt Urol* 2003; 34: 387–391.
- Kadioglu A, Tefekli A, Erol H, Cayan S, Kandirali E. Color Doppler ultrasound assessment of penile vascular system in men with Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2000; 12: 263–267.
- Zámečník L, Korousová M. Plastická indurace penisu – lokální léčba verapamilem. *Urol Praxi*. 2009; 10(2): 69–71.
- Trost LW, Gur S, Hellstrom WJ. Pharmacological Management of Peyronie's Disease. *Drugs* 2007; 67: 527–545.
- Bodner H, Howard A H, Kaplan J H. Peyronie's disease: Cortisone-hyaluronidase-hydrocortisone therapy. *J Urol* 1954; 72: 400–403.
- Gelbard M, Walsh R, Kaufman JJ. Clostridial collagenase and Peyronie disease. *Urology* 1980; 15: 536.
- Gelbard MK, James K, Riach P. Collagenase versus placebo in the treatment of Peyronie's disease: a double-blind study. *J Urol* 1993; 149: 56–58.
- Duncan MR, Berman B, Nseyo UO. Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie's disease fibroblasts by interferons-alpha, -beta and -gamma. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 25: 89–94.
- Zámečník L, Soukup V, Stolz J, Hanuš T. Local application of interferon-alpha 2b in treatment of Peyronie's disease: our experience in 19 patients. *Asian J Androl* 2006; 8: 63.
- Zámečník L, Stolz J, Soukup V, Hanuš T. Využití lokální aplikace Interferonu-alfa 2b v léčbě induratio penis plastica. *Čes Urol* 2004; 8: 11–12.
- Levine LA, Merrick PF, Lee RC. Intraleisional verapamil injection for the treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 1994; 151: 1522–1524.
- Hrabec M, Študent V. Our experience in local application of the verapamil in patients with induratio plastica penis. *Eur Androl Suppl* 2007; 1: 50.
- Zámečník L. Local application of verapamil in the treatment of Peyronie's disease: our experience in 12 patients. *Eur Androl Suppl* 2007; 1: 50.
- Broul M, Schraml J, Skála P, Štrbavý M, Zoubek M. The findings gained from the application of Verapamil into the plaque of patients suffering from induratio penis plastica (Ipp)–morbus Peyronie. *The Journal of Sexual Medicine* 2017; 14(5): e332.
- Broul M, Schraml J, Skála P, Štrbavý M. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) as a treatment for Peyronie's disease The Journal of Sexual Medicine 2016; 13(5): S221.
- Jordan GH, Carson CC, Lipshultz LI. Minimally invasive treatment of Peyronie's disease: evidence-based progress. *BJU Int*. 2014; 114(1): 16–24.
- Honig SC. Intraleisional collagenase in the treatment of Peyronie's disease. *Ther Adv Urol*. 2014; 6(2): 47–53.
- Gelbard MK, Walsh R, Kaufman JJ. Collagenase for Peyronie's disease experimental studies. *Urol Res*. 1982; 10(3): 135–140.
- Jordan GH. The use of intraleisional clostridial collagenase injection therapy for Peyronie's disease: a prospective, single-center, non-placebo-controlled study. *J Sex Med*. 2008; 5(1): 180–187.
- Gelbard M, Hellstrom WJ, McMahon CG, et al. Baseline characteristics from an ongoing phase 3 study of collagenase clostridium histolyticum in patients with Peyronie's disease. *J Sex Med*. 2013; 10(11): 2822–2831.
- Zámečník L. Neinvazivní nechirurgická léčba plastické indurace penisu. *Urol. praxi* 2015; 16(1): 21–24.