

Plastická indurace penisu – lokální léčba verapamilem

MUDr. Libor Zámečník, FEBU¹, Mgr. Marie Korousová²

¹Urologická klinika VFN a 1. LF UK Praha

²Nemocniční lékárna VFN Praha

Induratio penis plastica – morbus Peyronie (MP) – je onemocnění charakterizované přítomností fibrózních plaků v tunica albuginea penisu. Primárně se jedná o onemocnění pojivové tkáně, plakky jsou složeny z hlavně z kolagenu a mohou výrazně měnit anatomii a funkci penisu. Léčba je svízelná, zpočátku by měla být vždy medikamentózní. V případě neúspěchu léčby perorální lze využít lokální injekční léčbu s aplikací přímo do plaku. Autor shrnuje literární údaje a výsledky léčby verapamilem u 17 pacientů.

Klíčová slova: induratio penis plastica, verapamil.

Plastic induration of penis – local therapy with verapamil

Induratio penis plastica or Peyronie's disease is characterized by the presence of fibrous plaques in the tunica albuginea of the penis. It is a connective tissue disease primarily affecting the tunica albuginea. The plaques are mainly composed of collagen and may significantly alter the anatomy and function of the penis. Treatment is difficult; medication therapy should always be initiated first. If oral medication fails, treatment with local injection applied directly into the plaque can be used. The author reviews the literature data and his own results of treatment with verapamil administered locally in 17 patients with this disease.

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

Úvod

Induratio penis plastica – morbus Peyronie (MP) – je benigní onemocnění pojivové tkáně, primárně postihující tuniku albugineu penisu, kde se vytváří plochá fibrózní ložiska (plakky). Ta jsou složena hlavně z kolagenu, bývají často kalcifikována a mohou výrazně měnit anatomii a funkci penisu. Jizevnatá tkáň, uložená v tunice dorzálně či mezi kavernózními tělesy (obrázek 1), způsobuje typické symptomy:

- hmatné zatvrdlé ložisko – tzv. plak
- bolest, která může být v klidu, či jen při erekci (parestézie glandu z útluhu dorzálního nervu (1))
- zahnutí penisu, zvláště při erekci, a to buď dorzálně, ventrálně, či laterálně – s možnými kombinacemi
- poruchu erekce (erektilní dysfunkci)

Fibrózní plakky, pokud jsou umístěny po celém obvodu penisu, mohou penis zužovat a zhoršovat možnost erekce a rigiditu při erekci distálně od tohoto ložiska (2). Změny, které při deformitách penisu vedou k poškození cévních struktur a z toho plynoucích obtíží (erektilní dysfunkce, bolesti) jsou nazývány „penilním kompartment syndromem“ (3).

Symptomatická forma onemocnění se vyskytuje asi u 0,3–3 % mužů, většinou středního věku (4). Během posledních 30 let toto onemocnění jeví kontinuálně se zvyšující tendenci (5).

Etiopatogeneze

Ani přes mnoho teorií, které se nabízejí, nejsou podmínky vzniku MP dostatečně objasněny. Některé teorie se opírají o možnost navození tvorby plaků mechanickým poraněním tkáně při mikrotraumatech v rámci sexuální aktivity. U pacientů s MP byla prokázána snížená produkce elastinu uvnitř tunica albuginea, což může vést ke snížení její mechanické odolnosti. Pak se i minimální poranění tkáně hojí patologicky, kdy proliferují fibroblasty, a dochází k ukládání extracelulární matrix. Někdy je vznik MP dáván do souvislosti s prodělanými pohlavními chorobami, aterosklerózou, diabetem (6, 7) deficitem vitamínu E, či chronickým abúzem různých léků (betablokátory, barbituráty). Induratio penis plastica snad může vznikat i jako autoimunitní onemocnění odpovědí na vaskulární trauma v tunica albuginea a podílet se na jeho vzniku mohou i „basic fibroblast growth factor“ (bFGF), změny v regulaci buněčného cyklu (p53) a cytogenetická instabilita (8).

Diagnostika

Vzhledem k projevům a lokalizaci je toto onemocnění většinou velmi dobře diagnostikovatelné. Pokud k lokalizaci nestačí palpace, 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 re-

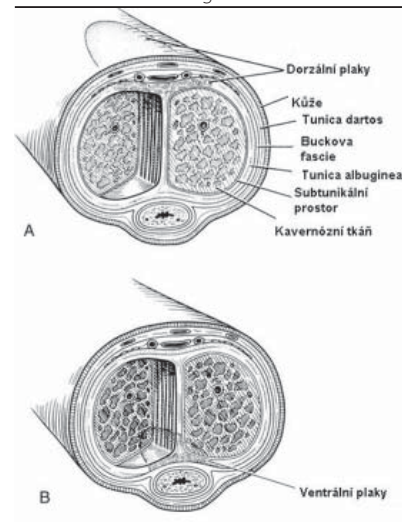
Urolog. pro Praxi, 2009; 10(2): 69–71

zistenci vůči konzervativní terapii. Pomocí barevného Dopplerova ultrazvukového vyšetření lze zachytit veno-okluzivní dysfunkci (9). Pro finanční náročnost se většinou rutinně nevyužívá diagnosticky přínosná nukleární magnetická rezonance.

Léčba

Je většinou svízelná a polypragmatická. Je nezbytné, aby byl pacient hned zpočátku informován o limitech každé z metod, léčba sama pak vyžaduje od lékaře i pacienta dosti značnou trpělivost. Můžeme ji dělit na medika-

Obrázek 1. Uložení fibrózních plaků v oblasti tunica albuginea



mentózní, fyzikální a operační. V praxi se začíná většinou perorální terapií, podle stupně obtíží a postižení lze využít i lokální aplikaci léku, či různé fyzikální metody dříve než indikujeme léčbu operační.

Perorální terapie

Tento typ léčby není předmětem sdělení. Uvádíme proto jen pouhý výčet možností, které přicházejí v úvahu v rámci ambulantní léčby i v České republice a měly by předcházet již invazivní léčbu injekční: **vitamin E**, **kolchicin**, **tamoxifen**, **acetyl-L-karnitin** a dříve používané léčivo **potaba (paraaminobenzoát sodný)**, **nesteroidní antiflogistika**, **wobenzym**. Všechny preparáty mají omezenou účinnost a nelze ani určit, za jakých okolností bude využití jednotlivých medikamentů nejvhodnější (10).

Lokální terapie

Vzhledem k většinou dobré dostupnosti plaku bylo nasnadě využití aplikace léčiva přímo do plaku. Již v roce 1954 použili Bodner s kolektivem k léčbě lokální aplikaci **kortizonu**, **hydrokortizonu** a **hyaluronidázy** do plaku (11). Asi v jedné třetině byl pozorován pozitivní účinek, ale působení kortikoidů – atrofie tkání a další jizvení – nakonec snižovalo možnosti úspěchu následného chirurgického řešení. Jiná pracoviště pozorovala efekt **dexametazonu** nebo **triamcinolonu**.

Skupina vedená Gelbardem již od roku 1980 studovala vliv působení **klostridiové kolagenázy** nejprve na excidovaných placích (12). 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 (13). 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 (14). Od té doby proběhlo mnoho studií s různými dávkovými schématy (1–3 MIU/týden), které potvrdily antifibrotické působení a stimulaci fibrinolýzy při aplikaci interferonu alfa-2b do plaku. V roce 2000 a 2006 publikovali své zkušenosti čeští autoři (15, 16). 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 (17). 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 bolesti, mírné zlepšení deformit a sexuálních funkcí, to vše bez vedlejších účinků. Obdobně nadějně výsledky popsala i pracoviště v České republice (18, 19). Jen velmi omezené výsledky mají na pracovišti autora výsledky léčby, která je využívána v západní Evropě již několik let (20, 21), a kterou začínají na pracovišti v současné době využívat – aplikaci verapamilu v metylcelulózovém gelu. Polypragmazie v léčbě Peyronieho choroby je patrná také ze snahy ovlivnit příznaky kombinací léčebných postupů. Například kombinací několika perorálních preparátů, kombinací perorální a injekční aplikace, užitím verapamilu v gelu či podpořením medikamentózní léčby terapií fyzikální – např. iontoforézou (22).

Vlastní pozorování

Cílem práce je zhodnotit zkušenosti a výsledky léčby pomocí lokální aplikace verapamilu do plaků u pacientů nereagujících na perorální léčbu.

Metodika

Od prosince 2005 do května 2008 bylo na našem pracovišti léčeno lokální aplikací verapamilu do plaku celkem 17 pacientů. Jejich věk byl 32–68 let (průměr 52,3 roku), délka sledování 5–30 měsíců (průměr 20,8 měsíce) a průměrná délka trvání choroby 3,9 roku. Indikací k léčbě byla symptomatická plastická indurace penisu, nereagující na předchozí perorální medikamentózní terapii (vitamin E, tamoxifen, kolchicin, nesteroidní antiflogistika). Dva z uvedených pacientů podstoupili před zahájením této léčby aplikaci **interferonu alfa-2b** do plaku bez většího efektu.

Při vyšetření jsme kromě palpce používali měření velikosti a lokalizaci plaku (ev. zhodnocení kalcifikace) pomocí ultrasonografie – vysokofrekvenční sondou 7,5 MHz. Velikost plaku se pohybovala v rozmezí od 1,0 do 2,7 cm (průměr 1,2 cm). Sonograficky jsme kalcifikace prokázali jen ve čtyřech případech. Ve dvou případech jsme, při špatné vyšetřitelnosti plaku palpací a ultrasonografií, provedli vyšetření pomocí nukleární magnetické rezonance – plak byl v obou případech lokalizován dorzálně a částečně za-

sahoval také mezi obě topořivá tělesa. Stupeň erektilní dysfunkce byl hodnocen pomocí dotazníku IIEF-5 (skóre 8–20, průměr 16,5). Typ a stupeň zakřivení jsme hodnotili buď pomocí nákresu provedeného pacientem či přinesenou fotografií penisu v erekci.

V uvedeném období bylo aplikováno jednotlivým pacientům 8–82 dávek po 5 mg neředěného verapamilu (Lekoptin® 5 mg/2 ml) v intervalu většinou jednoho týdne. U 6 pacientů byl po dobu 5 měsíců společně s injekční formou podáván i verapamil v metylcelulózovém gelu (2,5 mg v 1 ml). Frekvence aplikace na kůži nad oblastí plaku závisela na pacientovi – doporučené podání bylo 1x za 24 hodin.

Výsledky

Hodnotili jsme subjektivní stav a klinický nálezný po aplikaci uvedeného preparátu. Změny zakřivení penisu, ústup bolesti a změnu konzistence a velikosti plaku. Dotazovali jsme se také na stupeň závažnosti vedlejších účinků.

K obecně hodnocenému celkovému zlepšení došlo subjektivně u 14 pacientů (82,6 %). Při hodnocení konkrétních parametrů se u 5 (29,5 %) významně zmenšilo zakřivení penisu, u 13 (76,7 %) vymizely bolesti při erekci a ke změně konzistence a velikosti plaku došlo u 11 pacientů (64,9 %). K mírnému zlepšení erekce (zlepšení skóre IIEF-5 na 12–22, průměr 18) došlo u 10 pacientů (59 %). Vedlejší účinky injekční ani kožní aplikace verapamilu nebyly zaznamenány.

Diskuze

K lokální léčbě plaků při MP již v roce 1954 Bodner (14) použil kortikosteroidy, tato léčba však nezaznamenala rozšíření vzhledem k lokálním nežádoucím účinkům. Interferonům obdobný účinek na fibrózní ložiska byl připisován také inhibitoru kalciových kanálů **verapamilu**. Výhodou se především jevílo minimum vedlejších účinků a také finanční nenáročnost terapie. Ale ani množství studií (které nebyly zaslepené a placebem kontrolované) neprokázalo významnější účinnost, která byla popisována in vitro (20). Jistým přínosem měla být změna aplikace účinných látek – např. verapamil v gelu k lokálnímu použití při použití iontoforézy. Systematické **evidence-based** analýze podrobil všechny injekčně aplikované preparáty Russell s kolektivem (23). Zhodnotili všech 19 dostupných studií (vyjma neanglicky publikovaných) podle oxfordských kritérií. Devadesát procent z těchto studií uvedlo pozitivní výsledky, v 16 případech se jednalo o nerandomizované studie, jejichž výsledky

nebyly srovnatelné. Pro posouzení efektu v závislosti na ceně a nežádoucích účincích bude třeba vytvoření randomizovaných, dvojité zaslepených a prospektivních studií. Při hodnocení čtyř studií užívajících verapamil (24, 25, 17, 26) došlo u prospektivní randomizované a dvojité slepé placebem kontrolované studie Rehmana (26) u 57 % ke zmenšení plaku (oproti 28 % u placeba), zlepšení erektilní funkce bylo zaznamenáno u 43 % pacientů léčených verapamilem.

Ke zlepšení zakřivení došlo u 28,6 % pacientů léčených verapamilem.

Výsledky naší léčby se tedy vesměs shodují s literárními údaji, které uvádějí příznivý efekt na vývoj onemocnění (18, 26). Zatím jsme neměli možnost posoudit příznivý vliv většího naředění verapamilu (10 mg/20 ml fyziologického roztoku) na zvýšení efektu popisovaný Cavallinim (27), ani jsme při současném počtu pacientů nehodnotili ev. výrazný přínos kombinace podávání verapamilu do plaku injekčně a topicky transdermálně ve formě gelu (20).

Závěr

I přes kontroverzní literární údaje považujeme lokální aplikaci verapamilu při uvedeném schématu a vhodné indikaci (plak spíše nekalcifikovaný, dobře ohraničený, dostupný aplikaci), za výhodnější než chirurgické řešení. Výhodou je cenová dostupnost a minimum nežádoucích účinků. K definitivnímu posouzení výhod léčby tímto preparátem bude třeba více klinických studií, delší sledování pacientů a možné alternativní a účinné cesty podávání preparátu.

Literatura

- Amarencio 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. *Urolog. pro 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.
- 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. Intravesical 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.
- Fitch WP, 3rd, Easterling WJ, Talbert RL, Bordovsky MJ, Mosier M. Topical verapamil HCl, topical trifluoperazine, and topical magnesium sulfate for the treatment of Peyronie's disease—a placebo-controlled pilot study. *J Sex Med* 2007; 4: 477–484.
- Shindel AW, Bullock TL, Brandes S. Urologist practice patterns in the management of Peyronie's disease: a nationwide survey. *J Sex Med* 2008; 5: 954–964.
- Riedel CR, Plas E, Engelhardt P, Dahi K, Pfluger H. Iontophoresis for treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 2000; 163: 95–99.
- Russell S, Steers W, McVary KT. Systematic evidence-based analysis of plaque injection therapy for Peyronie's disease. *Eur Urol* 2007; 51: 640–647.
- Levine LA. Treatment of Peyronie's disease with intravesical verapamil injection. *J Urol* 1997; 158: 1395–1399.
- Levine LA, Goldman KE, Greenfield JM. Experience with intraplaque injection of verapamil for Peyronie's disease. *J Urol* 2002; 168: 621–625; discussion 625–626.
- Rehman J, Benet A, Melman A. Use of intravesical verapamil to dissolve Peyronie's disease plaque: a long-term single-blind study. *Urology* 1998; 51: 620–626.
- Cavallini G, Modenini F, Vitali G. Open preliminary randomized prospective clinical trial of efficacy and safety of three different verapamil dilutions for intraplaque therapy of Peyronie's disease. *Urology* 2007; 69: 950–954.

MUDr. Libor Zámečník, FEBU

Urologická klinika VFN
Ke Karlovu 6, 128 08 Praha 2
libor.zamecnik@lf1.cuni.cz