

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-95-102>

Нехирургические методы лечения болезни Пейрони

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

С.С. Красняк

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. 3-я Парковая 51, Москва, 105425, Россия

Контакт: Красняк Степан Сергеевич, krasnyakss@mail.ru

Аннотация:

Введение. По различным оценкам болезнь Пейрони (БП) поражает приблизительно 3–9% мужчин во всем мире и может проявляться болью, эректильной дисфункцией и деформацией полового члена, включая его укорочение. Это состояние оказывает значительное негативное влияние на качество жизни, самооценку и психологическое благополучие.

Цель. Изучить опубликованные на май 2020 года данные по наиболее эффективным и безопасным методам медикаментозного и иного нехирургического лечения болезни Пейрони.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты поиска по научным базам данных PubMed, MEDLINE, Embase по запросам «болезнь Пейрони», «медикаментозное лечение», «нехирургическое лечение», «инъекционная терапия». Было найдено 2532 научные публикации, после исключения дубликатов, литературных обзоров, материалов конференции для детального анализа отобрано 74 работы, включенные в настоящий обзор.

Результаты. Нехирургическое лечение, включая пероральную, тракционную, ударно-волновую и локальную инъекционную терапии, может позволить пациентам избежать осложнений, связанных с хирургическим вмешательством, и достичь улучшенных функциональных и эстетических результатов. В настоящее время при лечении БП используются несколько вариантов нехирургического лечения, которые могут уменьшить или стабилизировать как объективные показатели (например, длину и деформацию полового члена), так и субъективные показатели (включая сексуальную функцию, боль и удовлетворенность партнера).

Выводы. Пероральная терапия может включать в себя пара-аминобензойную кислоту, D-α-токоферол и L-карнитин, в качестве инъекционной терапии могут быть рекомендованы верапамил, клостридиальная коллагеназа. Экстракорпоральная ударно-волновая терапия может быть использована в Российской Федерации в рамках клинических исследований.

Ключевые слова: болезнь Пейрони; пара-аминобензойная кислота; тракционная терапия; пероральная терапия.

Для цитирования: Красняк С.С. Нехирургические методы лечения болезни Пейрони. Экспериментальная и клиническая урология. 2020;(3):95-102. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-95-102>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-95-102>

Non-surgical treatment of Peyronie's disease

LITERATURE REVIEW

S.S. Krasnyak

N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation. 51, 3-rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

Contacts: Stepan S. Krasnyak, krasnyakss@mail.ru

Summary:

Introduction. It is estimated that Peyronie's disease (PD) affects approximately 3–9% of men worldwide and may be associated with pain, erectile dysfunction, and penile deformity, including shortening of the penis. This condition has a significant negative impact on the quality of life, self-esteem and psychological well-being of men.

Purpose. Evaluate the data published on May 2020 on the most effective and safe methods of medical and other non-surgical treatment of Peyronie's disease.

Materials and methods. the search results in scientific databases PubMed, MEDLINE, Embase were analyzed for the queries «Peyronie's disease», «medical treatment», «non-surgical treatment», «intralesional injections». Totally 74 papers were included in recent review after exclusion of duplicates, conference proceedings and literature review.

Results: Non-surgical treatment, including oral, traction, shock wave and intralesional injection therapy, can allow patients to avoid complications associated with surgery, and achieve improved functional and aesthetic results. Currently, several non-surgical treatment options are used in the treatment of PD, which can reduce or stabilize both objective indicators (for example, penis length and deformation) and subjective indicators (including sexual function, pain and partner satisfaction).

Conclusions. Oral therapy may include para-aminobenzoic acid, D-α-tocopherol and L-carnitine; verapamil, clostridial collagenase may be recommended as injection therapy. Extracorporeal shock wave therapy can be used in the Russian Federation as part of clinical trials.

Key words: Peyronie's disease; para-aminobenzoic acid; traction therapy; oral therapy.

For citation: Krasnyak S.S. Non-surgical methods of treating Peyronie's disease. Experimental and clinical urology 2020;(3):95-102. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-95-102>

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Пейрони (БП) представляет собой доброкачественное фиброзное расстройство, приводящее к образованию бляшек в белочной оболочке полового члена. Распространенность БП оценивается в 3,2-8,9%, причем преимущественно страдают мужчины в возрасте от 40 до 70 лет [1–4]. Вместе с тем, состояние может также возникнуть у более молодых мужчин и подростков [5]. Причина БП до сих пор не полностью изучена.

Микротравматизация белочной оболочки, нарушения метаболизма коллагена и аутоиммунные нарушения являются основными путями развития болезни Пейрони [6, 7]. Также существует генетическая основа для БП, которая может влиять на развитие этого состояния у наиболее восприимчивых мужчин [8]. Симптомы БП включают искривление полового члена в какую-либо из сторон, его деформацию (по типу «песочных часов» и вдавление), укорочение полового члена, болезненные эрекции, эректильную дисфункцию (ЭД) и психологические расстройства [2]. Искривление полового члена является наиболее часто встречающейся у пациентов жалобой, так как оно приводит к невозможности совершения полового акта. Существует несколько вариантов консервативного и хирургического лечения БП.

Консервативная терапия, включающая пероральную, локальную инъекционную или ударно-волновую, направлена, главным образом, на облегчение боли в половом члене и предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При написании обзора были использованы данные о нехирургических методах лечения болезни Пейрони, опубликованные в базах PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Embase (<https://www.embase.com/login>) и сайтах профессиональных андрологических ассоциаций. Поиск в базах данных проводили по ключевым словам «Peyronie's disease», «medical treatment», «non-surgical treatment», «intralesional injections». На первом этапе поиска были найдены 2532 научных публикаций, которые имели отношение к теме обзора. Из них были исключены тезисы конференций, короткие сообщения, дублирующиеся публикации. После чего, исходя из актуальности данных, достоверности источников, импакт-факторов журналов и последовательности изложения материала в рукописи, непосредственно для цитирования в обзоре были отобраны 74 работы, изданные в научных международных рецензируемых журналах и одно практическое руководство.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Естественное течение болезни Пейрони

Первая фаза заболевания, известная как активная

или острая фаза, может характеризоваться болью в половом члене, которая чаще всего возникает во время эрекции. Кроме того, пациенты страдают от прогрессирующего искривления полового члена. В эту же активную фазу происходит образование и рост фиброзных бляшек, которые могут начать кальцифицироваться.

Активная фаза БП обычно длится несколько месяцев, но иногда может продолжаться до года и более, так как БП является гетерогенным заболеванием с переменным течением. Во второй фазе БП (хронической или стабильной фазе) боль в половом члене уменьшается, а степень искривления полового члена – стабилизируется.

Согласно существующим представлениям о естественном течении БП через 18 месяцев после начала заболевания 89% пациентов не испытывают боль без какого-либо лечения. Это демонстрирует спонтанное обезболивание с течением времени, вероятно, связанное со стиханием локального воспалительного процесса по мере естественного течения заболевания. У 12% пациентов в указанный период наблюдается уменьшение искривления полового члена, у 40% – степень искривления остается неизменной, а у 48% пациентов искривление полового члена будет прогрессировать в дальнейшем [9].

Консервативное лечение болезни Пейрони

При консервативном лечении БП при помощи различных методов введения (пероральный, локальный инъекционный, чрескожный (электрофорез, ионофорез)) применяются различные группы лекарственных и биологически активных веществ: ферменты, антиоксиданты, витамины, противовоспалительные, антиэстрогены, ангиопротекторы, противомитотические средства, блокаторы кальциевых каналов.

Пероральная терапия

Пероральная лекарственная терапия может использоваться для пациентов в активной фазе БП для адъювантной поддержки или, если пациент отказывается от других вариантов лечения, таких как инъекционная, тракционная терапия, физиотерапия во время активной фазы.

Пара-аминобензойная кислота (ПАБК)

Пара-аминобензойная кислота – это органическое соединение, аминокислота, производное бензойной кислоты, широко распространена в природе. ПАБК является предшественником в биосинтезе тетрагидрофолата и тетрагидрометанооптерина, важных кофакторов в поддержании нормального метаболизма аминокислот и нуклеиновых кислот. Являясь составной частью тетрагидрофолата, остаток пара-аминобензойной кислоты участвует в синтезе пуринов и пиримидинов и, следовательно, РНК и ДНК. Обладает как противомитотическим, так и противовоспалительным действием и используется для лечения такого заболевания, как контрактура Дюпюитриена,

характеризующемся избыточным образованием соединительной и рубцовой ткани. Пара-аминобензоат калия стабилизирует фермент тканевую серотонинмоноаминоксидазу и обладает прямым ингибирующим воздействием на цитоскелет фибробластов [10].

Еще в 1959 году было показано, что производное пара-аминобензойной кислоты (пара-аминобензоат калия) снижает выработку коллагена *in vitro* [11]. С тех пор ПАБК приобрела большую популярность в качестве первой линии лечения болезни Пейрони. В клиническом исследовании 2005 года сообщалось, что на фоне приема ПАБК произошло значительное уменьшение размера бляшек по сравнению с группой плацебо. Исследование показало, что у пациентов, принимающих ПАБК, был продемонстрирован значительный профилактический эффект в отношении искривления полового члена [12].

По результатам опроса 626 урологов Германии установлено, что 46% из них используют пара-аминобензоат калия в лечении БП [12].

Трехмесячное применение пара-аминобензоата калия, описанное С.С. Carson и соавт. в 1997 году, показало, что 44% пациентов отметили снижение интенсивности боли, в 56% случаев уменьшился размер бляшки, у 58% пациентов выявлено уменьшение искривления полового члена, полное исчезновение искривления отмечено у 26% мужчин [13].

В Германии было проведено двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование применения производного ПАБК (пара-аминобензоата калия) у пациентов с болезнью Пейрони в течение 12 месяцев. У 74,3% пациентов было отмечено снижение площади бляшки или снижение степени искривления как минимум на 30%. Средняя площадь бляшки уменьшилась с 259 мм² до 142 мм². В группе пациентов, получавших лечение, ни у одного пациента не было отмечено прогрессирования искривления полового члена [14].

В таблице 1 описаны результаты исследований, показывающих эффективность ПАБК при лечении болезни Пейрони.

Витамин Е (D-α-токоферол)

Витамин Е – жирорастворимый витамин, обладающий антиоксидантными свойствами, который, как считается, ограничивает окислительный стресс. При БП в острую и пролиферативную фазы формирования бляшки происходит чрезмерное высвобождение активных форм кислорода, что делает D-α-токоферол идеальным вариантом медикаментозной терапии [17].

Витамин Е ингибирует выработку трансформирующего фактора роста-β1 (TGF-β1), который отвечает за развитие соединительной ткани. Было показано, что D-α-токоферол и α-токоферол сукцинат ингибируют клеточную пролиферацию фибробластов при патологическом фиброзе человека [18,19]. Витамин Е также взаимодействует с ядерным фактором NF-κB, также препятствуя транскрипции провоспалительных цитокинов, подавляет активность циклооксигеназы-2 и пролиферацию клеток посредством ингибирования протеинкиназы C (PKC) [20–22].

Многие исследования подтверждают, что добавление витамина Е к другим препаратам, таким как верапамил или колхицин, существенно повышает эффективность лечения БП [23, 24].

Еще в 1949 году для лечения БП урологами применялся D-α-токоферол [25]. Считается, что благодаря его антиоксидантным свойствам и нейтрализации им свободных радикалов, витамин Е снижает выраженность фиброза полового члена [26–28]. Так, исследование 70 мужчин, получавших комбинированную терапию, включающую витамин Е и другие препараты, эффективные при лечении БП, подтвердило статистически значимое уменьшение размера фиброзной бляшки, .

Таблица 1. Результаты лечения болезни Пейрони препаратами ПАБК
Table 1. The results of the treatment of Peyronie's disease with PABA preparations

Исследование Study	N	Уменьшение боли Pain reduction	Уменьшение размеров бляшки Plaque reduction	Уменьшение искривления Curvature reduction
Zarafonitis C.J. и соавт. [11]	21	100%	76%	82%
Hasche-Klunder R. и соавт. [15]	25	100%	100%	71%
Riley A. и соавт. [16]	18	100%	11%	75%
Carson C.C. и соавт. [13]	32	44%	56%	58%

Таблица 2. Эффективность применения Витамина Е при болезни Пейрони
Table 2. Efficacy of Vitamin E in Peyronie's Disease

Исследование Study	N	Уменьшение боли Pain reduction	Уменьшение размеров бляшки Plaque reduction	Уменьшение искривления Curvature reduction
Scardino P.L. и соавт. [30]	21	100%	76%	82%
Chesney J. и соавт. [31]	25	100%	100%	71%
Pryor J. и соавт. [32]	18	100%	11%	75%
Devine C.J. и соавт. [33]	32	44%	56%	58%

уменьшение кривизны полового члена и увеличение среднего балла по международной шкале эректильной функции [24]. Более современное исследование, проведенное в 2017 году, продемонстрировало, что комбинация витамина Е с другими веществами пропорционально увеличивала эффективность при увеличении дозировки используемых агентов [29].

В таблице 2 представлена эффективность применения витамина Е при БП. Существенным преимуществом витамина Е перед другими препаратами является его безопасность. Витамин Е изредка вызывает побочные эффекты в виде тошноты, усталости, сыпи и головных болей.

L-карнитин и его эфиры

Молекула L-карнитина очень похожа на аминокислоту, у человека L-карнитин синтезируется в мышцах и других органах: печени, мозге и почках из незаменимых аминокислот метионина и лизина и с помощью фермента ALC-трансферазы. Карнитиновая система состоит из L-карнитина, его сложных эфиров (ацетил-L-карнитина, пропионил-L-карнитина) и сложной ферментативной системы, расположенной в митохондриальной мембране. Количество L-карнитина, вырабатываемого эндогенно, составляет 1,2 мкмоль/сут/кг массы тела, при этом у человека около 75% карнитина в организме поступает из пищевого рациона и только 25% – синтезируется *de novo* [34].

Пропионил-L-карнитин (PLC) представляет собой короткоцепочечное ацильное производное карнитина, которое стабилизирует клеточные мембраны и предотвращает внутриклеточную перегрузку Ca²⁺, оказывая антипролиферативное действие на эндотелиальные клетки человека [27].

Предполагается, что L-карнитин предотвращает пролиферацию фибробластов и образование коллагена за счет снижения активности свободных радикалов и внутриклеточной концентрации кальция. Он также защищает и восстанавливает клетки с повреждениями, вызванными воспалением и ишемией [35].

L-карнитин ингибирует пролиферацию и остеобластическую дифференциацию фибробластов [36]. Он облегчает поступление длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии клеток, которые затем используются в качестве энергетического субстрата. Предполагается, что L-карнитин ингибирует ацетил-коэнзим-А, что может помочь в восстановлении поврежденных клеток. Это приводит к увеличению митохондриального дыхания и активности моноаминоксидазы и, таким образом, усиливает метаболизм гистамина. Карнитины стабилизируют текучесть клеточных мембран, регулируя уровни фосфолипидов и снижая выработку церамидов и инсулиноподобного фактора роста, что уменьшает выраженность локального воспаления [37, 38].

Карнитин успешно используется для лечения БП. В рандомизированном контролируемом исследовании

2001 года G. Biagiotti и G. Cavallini после назначения ацетил-L-карнитина (ALC) (1 г два раза в день в течение 3 месяцев) пациентам с активной фазой БП сравнивали результаты с контрольной группой (тамоксифен 20 мг два раза в день) в течение 3 месяцев): в группе ALC по сравнению с группой тамоксифена облегчение эректильной боли наблюдалось у 92% по сравнению с 50% случаев ($p < 0,01$); уменьшение средней кривизны полового члена, 7,5 ° против 0,5 ° ($p < 0,01$); уменьшение размера бляшки (мм²) – 48,8 против 26,9 мм² ($p < 0,01$); замедление прогрессирования заболевания – 92% против 46% [37].

В другом контролируемом рандомизированном исследовании пациентов с прогрессирующей резистентной БП итальянские урологи показали, что PLC в дозе 1 грамм два раза в сутки в сочетании с 10 ежедневными локальными инъекциями 10 мг верапамила в течение 3 месяцев способна значительно снизить как объем бляшки ($p < 0,01$), так и кривизну полового члена ($p < 0,01$) по сравнению с комбинацией тамоксифен + верапамил [38].

Пентоксифиллин

Пентоксифиллин ранее являлся популярным препаратом при лечении острой фазы болезни Пейрони. Хотя механизм его действия до конца не изучен, считается, что пентоксифиллин подавляет TGF- β , одновременно увеличивая фибролитические свойства моноцитов и Т-клеток иммунной системы [39]. Недавно было показано, что пентоксифиллин в сочетании с другими антиоксидантными препаратами также может быть эффективным [40]. В настоящее время по данным литературы пентоксифиллин в рутинной клинической практике для лечения острой фазы болезни Пейрони не применяется [41].

Колхицин

Колхицин является распространенным противовоспалительным средством, используемым при лечении подагры. Его противовоспалительные свойства обусловлены ингибированием тубулина в лейкоцитах и раневых контрактурах, а также блокированием образования лейкотриена в цикле арахидоновой кислоты, что приводит к уменьшению выраженности фибротических процессов в тканях и может способствовать снижению распространения фиброза при болезни Пейрони [23, 42].

Пилотное исследование 1994 года впервые продемонстрировало ценность колхицина в лечении БП [43]. Тем не менее, последующие клинические испытания не подтвердили эффективность колхицина по сравнению с плацебо [44, 45].

Инъекционная терапия

В последние годы в научной литературе появляется большое число публикаций, посвященных локальной инъекционной терапии. ■

Интерферон альфа

Интерферон альфа теоретически может использоваться для лечения БП за счет снижения пролиферации, замедления производства коллагена и увеличения производства коллагеназы [46]. Одно нерандомизированное плацебо-контролируемое слепое исследование (n = 117) показало достоверное уменьшение кривизны полового члена и размера бляшек среди мужчин, получавших интерферон альфа-2b по сравнению с плацебо [47]. Другое исследование, в котором принял участие 131 мужчина, показало что локальные инъекции эффективны у 91% пациентов, особенно, в случае вентрально расположенных бляшек [48]. При использовании этого метода лечения почти у всех пациентов часто встречаются побочные эффекты, проявляющиеся в виде гриппоподобных симптомов [49].

Клостридиальная коллагеназа

Клостриальная коллагеназа – это бактериальный фермент, продуцируемый бактерией *Clostridium histolyticum*, и в нормальных условиях расщепляющий коллагеновые волокна.

Фармакодинамика клостридиальной коллагеназы была описана М.К. Gelbard и соавт. [50] в 1982 году, что обеспечило патофизиологическую поддержку применения препарата при БП. Коллагеназа, добавленная в образцы *in vitro*, растворяла ткань бляшек, не затрагивая миелин, гладкую мускулатуру сосудов или эластическую ткань. Исследования IMPRESS I и II привели к одобрению в 2013 году препарата клостридиальной коллагеназы (Xiaflex) американским управлением по надзору за лекарствами и пищевыми продуктами FDA для лечения БП [51].

В обоих исследованиях после цикла из 2 инъекций с интервалом 24-72 часа отмечено уменьшение кривизны без изменений в баллах боли или эректильной функции по шкале IIEF. Очень серьезными недостатками препаратов клостридиальной коллагеназы является их стоимость. В исследовании показано, что курс Xiaflex в 8 раз дороже, чем пенильная пластика у мужчин с БП, при лишь 50%-ной вероятности успеха у мужчин с умеренной выраженностью заболевания по сравнению с 90% вероятностью успеха оперативного лечения. Стоимость одного флакона препарата составляет около 3500 долларов США [52].

Безопасность клостридиальной коллагеназы также остается предметом дискуссии. Наиболее тяжелыми формами осложнений при данной терапии являются перелом полового члена и гематомы мягких тканей. Первоначальное исследование IMPRESS выявило 3 разрыва кавернозных тел и гематомы полового члена среди 551 пациента, получавших коллагеназу с риском развития серьезных нежелательных явлений в 1,1%. В исследовании III фазы среди 347 пациентов, получавших коллагеназу, сообщалось о 2 гематомах и 1 переломе при частоте встречаемо-

сти 0,8%. К.К. Yang и N. Bennett [53] сообщили об 1 переломе и 4 гематомах у 49 пациентов, получавших КЧ (уровень 10,2%) [54]. Недавнее исследование, проведенное членами Общества сексуальной медицины Северной Америки показало, что частота осложнений от инъекции клостридиальной коллагеназы может быть выше, чем считалось ранее. Из 100 респондентов 34% столкнулись с разрывом кавернозных тел и у 100% возникла как минимум одна серьезная гематома полового члена [55].

По состоянию на февраль 2020 года препараты клостридиальной коллагеназы для лечения болезни Пейрони в России не зарегистрированы.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК): верапамил и никардинин

Предложенный механизм действия для всех локально применяемых блокаторов кальциевых каналов связан с ингибированием кальций-зависимого внеклеточного транспорта коллагена и повышением активности коллагеназы в месте образования бляшек [56]. Большая часть литературы предлагает инъекционное применение в качестве контрольного метода при лечении другими препаратами. Лишь небольшое количество доступной литературы по БКК содержит группу плацебо, результаты которой не однозначны.

Исследование, проведенное в 1998 году, сравнивало результаты лечения 7 мужчин, получавших верапамил, с результатами у 7 мужчин, получавших физиологический раствор [57]. Размер бляшки и эректильная функция улучшились в группе верапамила по сравнению с плацебо. С другой стороны в исследовании М. Shirazi и соавт., сравнившего верапамил с физиологическим раствором у 80 мужчин, не было обнаружено достоверной положительной динамики боли, размера бляшки или степени искривления кавернозных тел в опытной группе. Мужчины из опытной группы в этом исследовании получали локальную инъекцию в бляшку 10 мг верапамила дважды в неделю на протяжении 12 недель [58].

Большинство исследований верапамила заключается в сравнении локального инъекционного применения верапамила с комбинированной терапией. Поскольку было опубликовано только два РКИ, которые показали противоречивые результаты, а в исследованиях комбинированной терапии отсутствует надлежащий контроль, FDA не одобрило верапамил для лечения БП. Одно РКИ в отношении другого блокатора кальциевых каналов, никардинина, показало более многообещающие результаты. J. Soh и соавт. [59] сравнили эффективность локальных инъекций никардинина 1 раз в 2 недели на протяжении 10 недель и плацебо. Исследователи обнаружили улучшение эректильной функции, уменьшение размера бляшки и боли в опытной группе без разницы в кривизне, по сравнению с плацебо. ■

Другие немедикаментозные методы лечения

Экстракорпоральная ударно-волновая терапия (ЭУВТ)

С. Bellorofonte и соавт. впервые описали экстракорпоральную ударно-волновую терапию как потенциальный метод лечения БП в 1989 году [60]. В последующие годы во многих исследованиях сообщалось о положительных результатах применения ЭУВТ в отношении уменьшения боли, в то время как об уменьшении искривления полового члена сообщалось нечасто [61, 62].

На сегодняшний день было опубликовано только 3 плацебо-контролируемых исследования, демонстрирующих минимальную пользу ЭУВТ при БП. Авторы показали, что боль при данном заболевании проходит быстрее при применении ЭУВТ, чем во время естественного течения болезни [63–65].

Однако в этом контексте возникает вопрос, следует ли лечить боль во время эрекции с помощью ЭУВТ, поскольку у большинства пациентов со временем происходит самопроизвольное улучшение.

За последние 5 лет было опубликовано два крупных систематических обзора и мета-анализ, нацеленные на оценку влияния ЭУВТ на течение БП. Все 3 статьи показывают, что ЭУВТ приводит к облегчению или даже полной ремиссии боли в половом члене у большинства пациентов; однако не было обнаружено, что ЭУВТ достоверно уменьшает кривизну полового члена [66–68]. Как Американская, так и Европейская урологические ассоциации заявляют, что ЭУВТ не следует использовать для уменьшения искривления полового члена ввиду отсутствия достоверных данных об ее эффективности, полученных на больших группах пациентов. [69].

Пенильная тракционная терапия (ПТТ)

Тракционная терапия полового члена основана на принципе механотрансдукции, при которой повторяющиеся силы растяжения вызывают реорганизацию и удлинение фиброзных бляшек за счет химических реакций. Данный метод лечения может применяться у пациентов, которые по тем или иным причинам отказываются от медикаментозного или хирургического лечения.

I. Moncada и соавт. [70] рандомизировали 93 мужчин на ПТТ в течение 3-8 часов в день или группу без вмешательства. Через 3 месяца они обнаружили уменьшение кривизны полового члена на 31,2⁰ по сравнению с исходным уровнем, с более выдающимися результатами при более длительном применении устройства. В другом исследовании тракционной терапии M. Ziegelmann и соавт. [71] случайным образом отобрали 110 мужчин для ПТТ в течение 30-90 минут в день или в группу наблюдения. Через 3 месяца они обнаружили уменьшение кривизны (11,7⁰ от исходного уровня), увеличение длины незарегистрированного полового члена и улучшение оценки по шкале ПЕФ у мужчин с исходным уровнем ЭД. Шестимесячные результаты представлены

в форме абстракта и показывают, что максимальные преимущества достигаются в течение первых 3 месяцев использования метода [72]. В каждом из этих исследований для терапии использовались разные устройства.

Побочные эффекты, о которых сообщается в литературе, обычно незначительны и состоят из местного дискомфорта или головокружения [73].

Вакуумные устройства (ВУ)

Вакуумные устройства чаще всего используются для лечения ЭД. Предполагается, что вакуумная терапия корректирует БП по тому же механизму, что и тракционная терапия. Не существует рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих эффективность применения ВУ для лечения БП. Существующие ограниченные данные, по-видимому, поддерживают гипотезу об уменьшении искривления полового члена и длины незарегистрированного полового члена, но из-за низкого качества этих данных трудно сделать какие-либо окончательные выводы на данный момент [73].

Современные решения для консервативной терапии болезни Пейрони

Фармацевтической компанией «ЭСЭЙЧ ФАРМА» специально для применения при болезни Пейрони было разработано комплексное средство «ПЕЙРОФЛЕКС», которое представляет собой сочетание пара-аминобензойной кислоты, высокой дозы D-α-токоферола и L-карнитина-тарtrate. В настоящее время «ПЕЙРОФЛЕКС» – это единственный направленный противofiбротический комплекс с подобным сочетанием высокоактивных ингредиентов, доступный для применения у пациентов с болезнью Пейрони.

«ПЕЙРОФЛЕКС» воздействует на различные звенья образования фиброзной бляшки, что особенно важно, учитывая сложность биохимических процессов при данном состоянии.

Специально подобранный комплекс активных компонентов оказывает положительный эффект при болезни Пейрони за счет уменьшения размера и плотности фиброзной бляшки белочной оболочки, остановки прогрессирования искривления полового члена и уменьшения боли во время эрекции.

Применение комплексного средства «ПЕЙРОФЛЕКС» в активную фазу болезни Пейрони может способствовать профилактике дальнейшего искривления и уменьшению потребности в оперативном лечении.

Выводы

Сегодня у специалистов в области андрологии, занимающихся ведением пациентов с болезнью Пейрони, есть внушительный арсенал пероральных, инъекционных и физических методов лечения, позволяющих с различной степенью эффективности активно воздейст-

воват на патологический процесс с самого начала заболевания. Грамотный выбор метода и конкретного современного решения может не только способствовать

замедлению развития болезни Пейрони, но и в ряде случаев позволяет избежать хирургического вмешательства. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chung E, Ralph D, Kagioglu A, Garaffa G, Shamsodini A, Bivalacqua T, et al. Evidence-based management guidelines on peyronie's disease. *J Sex Med* 2016;13(6):905–23. doi:10.1016/j.jsxm.2016.04.062
2. Hatzichristodoulou G, Lahme S. Peyronie's disease. In: *Urology at a Glance* 2014. p. 225–36. doi:10.1007/978-3-642-54859-8_44
3. Stuntz M, Perlaky A, Des Vignes F, Kyriakides T, Glass D. The prevalence of Peyronie's disease in the United States: A population-based study. *PLoS One* 2016;11(2). doi:10.1371/journal.pone.0150157
4. Dibenedetti DB, Nguyen D, Zografos L, Ziemiecki R, Zhou X. A population-based study of peyronie's disease: Prevalence and treatment patterns in the United States. *Adv Urol* 2011; doi:10.1155/2011/282503
5. Tal R, Hall MS, Alex B, Choi J, Mulhall JP. Peyronie's Disease in Teenagers. *J Sex Med* 2012;9(1):302–8. doi:10.1111/j.1743-6109.2011.02502.x
6. Moreland RB, Nehra A. Pathophysiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002;14(5):406–10. doi:10.1038/sj.ijir.3900875
7. Zargoosji J. Trauma as the cause of Peyronie's disease: penile fracture as a model of trauma. *J Urol* 2004;172(1):186–8. doi:10.1097/01.ju.0000132144.71458.86
8. Herati AS, Pastuszak AW. The Genetic Basis of Peyronie Disease: A Review. *Sex Med Rev* 2016;4(1):85–94. doi:10.1016/j.sxm.2015.10.002
9. Kadioglu A, Tefekli A, Erol B, Oktar T, Tunc M, Tellaloglu S. A retrospective review of 307 men with peyronie's disease. *J Urol* 2002;168(3):1075–9. doi: 10.1016/S0022-5347(05)64578-8
10. Nehra A, Alterowitz R, Culkun DJ, Faraday MM, Hakim LS, Heidelbaugh JJ, et al. Peyronie's Disease: AUA Guideline. *J Urol* [Internet]. 2015 Sep [cited 2019 Jun 7];194(3):745–53. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2015.05.098>. doi:10.1016/j.juro.2015.05.098
11. Zarafonitis CJ, Horrux TM. Treatment of Peyronie's disease with potassium para-aminobenzoate (potaba). *J Urol* 1959;81(6):770–2. doi:10.1016/S0022-5347(17)66108-1
12. Hauck EW, Bschiepfer T, Haag SM, Rohde V, Weidner W. Einschätzung der verschiedenen konservativen Therapieverfahren der Induration penis plastica unter deutscher UrologenAssessment among German urologists of various conservative treatment modalities for Peyronie's disease. *Urologe* 2005;44(10):1189–96. doi:10.1007/s00120-005-0867-8
13. Carson CC. Potassium para-aminobenzoate for the treatment of Peyronie's disease: is it effective? *Tech Urol* [Internet]. 1997 [cited 2019 Jun 7];3(3):135–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9422444>
14. Weidner W, Hauck EW, Schnitker J, Peyronie's Disease Study Group of Andrological Group of German Urologists. Potassium Paraaminobenzoate (POTABATM) in the Treatment of Peyronie's Disease: A Prospective, Placebo-Controlled, Randomized Study. *Eur Urol* 2005;47(4):530–6. doi:10.1016/j.eururo.2004.12.022
15. Hasche-Klünder R. [Treatment of peyronie's disease with para-aminobenzoic acid potassium (POTABA) (author's transl)]. *Urologe A* 1978;17(4):224–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/308273>
16. Riley A. Peyronie's disease—a report on a series of 18 patients treated with potassium para-aminobenzoate. *BR J Sex Med* 1979;6:29–33.
17. Sikka SC, Hellstrom WJG. Role of oxidative stress and antioxidants in Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002;18(5):353–60. doi:10.1038/sj.ijir.3900880
18. Tasanarong A, Kongkham S, Duangchana S, Thitiarchakul S, Eiam-Ong S. Vitamin E ameliorates renal fibrosis by inhibition of TGF-beta/Smad2/3 signaling pathway in UUO mice. *J Med Assoc Thai* 2011 ; 94 Suppl 7:S1–9.
19. Haas AL, Boscoboinik D, Mojon DS, Böhnke M, Azzi A. Vitamin E Inhibits Proliferation of Human Tenon's Capsule Fibroblasts in vitro. *Ophthalmic Res* 1996;28(3):171–5. doi:10.1159/000267899
20. Godbout JP, Berg BM, Krzyzstozon C, Johnson RW. α-Tocopherol attenuates NFκB activation and pro-inflammatory cytokine production in brain and improves recovery from lipopolysaccharide- induced sickness behavior. *J Neuroimmunol* 2005 [cited 2019 Jun 7];169(1–2):97–105. doi:10.1016/j.jneuroim.2005.08.003
21. Jiang Q, Yin X, Lill MA, Danielson ML, Freiser H, Huang J. Long-chain carboxychromanols, metabolites of vitamin E, are potent inhibitors of cyclooxygenases. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2008 [cited 2019 Jun 7];105(51):20464–9. doi:10.1073/pnas.0810962106.
22. Fazzio A, Marilley D, Azzi A. The effect of alpha-tocopherol and beta-tocopherol on proliferation, protein kinase C activity and gene expression in different cell lines. *Biochem Mol Biol Int* [Internet]. 1997 [cited 2019 Jun 7];41(1):93–101. doi:10.1080/15216549700201101
23. Halal AA, Geavlete P, Ceban E. Pharmacological therapy in patients diagnosed with Peyronie's disease. *J Med Life* 2012;
24. Paulis G, Brancato T, D'Ascenzo R, De Giorgio G, Nupieri P, Orsolini G, et al. Efficacy of vitamin E in the conservative treatment of Peyronie's disease: legend or reality? A controlled study of 70 cases. *Andrology* 2013;1(1):120–8. doi:10.1111/j.2047-2927.2012.00007.x
25. Shindel AW, Bullock TL, Brandes S. Urologist practice patterns in the management of peyronie's disease: A nationwide survey. *J Sex Med* 2008;5(4):954–64. doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00674.x
26. Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Mechanisms of disease: New insights into the cellular and molecular pathology of Peyronie's disease. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2(6):291–7 doi:10.1038/ncpuro0201
27. Safarinejad MR, Hosseini SY, Kolahi AA. Comparison of Vitamin E and Propionyl-L-Carnitine, Separately or in Combination, in Patients With Early Chronic Peyronie's Disease: A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Study. *J Urol* 2007;178(4):1398–403. doi:10.1016/j.juro.2007.05.162
28. Kohei H, Hisasue S, Ryuichi K. Outcome analysis for conservative management of Peyronie's disease. *Int J Urol* 2006;13(3):244–7. doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01270.x
29. Paulis G, Paulis A, Romano G, Barletta D, Fabiani A. Rationale of combination therapy with antioxidants in medical management of Peyronie's disease: Results of clinical application. *Res Reports Urol* 2017;9:129–39. doi:10.2147/RRU.S141748
30. Scardino PL, Scott WW. The Use of Tocopherols in the Treatment of Peyronie'S Disease. *Ann N Y Acad Sci* 1949;52(3):390–6. doi:10.1111/j.1749-6632.1949.tb55300.x
31. Chesney J. Peyronie's disease. *Br J Urol* 1975;47:209–18.
32. Pryor J, Farrell C. Controlled clinical trial of vitamin E in Peyronie's disease. *Prog Reprod Biol Med* 1983;9:41–5.
33. Devine CJ, Horton C. Bent penis. *Semin Urol* 1987;5:251–61.
34. Vaz FM, Wanders RJA. Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem J* [Internet]. 2002 [cited 2019 Jun 14];361(3):417. doi:10.1042/0264-6021.3610417
35. Jack GS, Gonzalez-Cadavid N, Rajfer J. Conservative management options for Peyronie's disease. *Curr Urol Rep* [Internet]. 2005 [cited 2019 Jun 14];6(6):454–60. doi: 10.1007/s11934-005-0041-2
36. Ge P, Cui Y, Liu F, Luan J, Zhou X, Han J. L-carnitine affects osteoblast differentiation in NIH3T3 fibroblasts by the IGF-1/PI3K/Akt signalling pathway. *Biosci Trends* 2015;9(1):42–8. doi:10.5582/bst.2015.01000
37. Biagiotti G, Cavallini G. Acetyl-L-carnitine vs tamoxifen in the oral therapy of Peyronie's disease: A preliminary report. *BJU Int* 2001;88(1):63–7. doi:10.1046/j.1464-410X.2001.02241.x
38. Cavallini G, Biagiotti G, Koverech A, Vitali G. Oral propionyl-L-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant Peyronie's disease. *BJU Int* 2002;89(9):895–900. doi:10.1046/j.1464-410X.2002.02738.x
39. Safarinejad MR, Asgari MA, Hosseini SY, Dadkhah F. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of pentoxifylline in early chronic Peyronie's disease. *BJU Int* 2010;106(2):240–8. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.09041.x
40. Valente EGA, Vernet D, Ferrini MG, Qian A, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. L-Arginine and phosphodiesterase (PDE) inhibitors counteract fibrosis in the Peyronie's fibrotic plaque and related fibroblast cultures. *Nitric Oxide* 2003;9(4):229–44. doi:10.1016/j.niox.2003.12.002
41. Paulis G, Barletta D, Turchi P, Vitarelli A, Dachille G, Fabiani A, et al. Efficacy and safety evaluation of pentoxifylline associated with other antioxidants in medical treatment of Peyronie's disease: A case-control study. *Res Reports Urol* 2015;8:1–10. doi: 10.2147/RRU.S97194.
42. Gur S, Limin M, Hellstrom WJG. Current status and new developments in Peyronie's disease: Medical, minimally invasive and surgical treatment options. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(6):931–44. doi:10.1517/14656566.2011.544252
43. Akkus E, Breza J, Carrier S, Kadioglu A, Rehman J, Lue TE. Is colchicine effective in Peyronie's disease? A pilot study. *Urology* 1994;44(2):291–5. doi:10.1016/S0090-4295(94)80155-X

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

44. Safarinejad MR. Therapeutic effects of colchicine in the management of Peyronie's disease: A randomized double-blind, placebo-controlled study. *Int J Impot Res* 2004;16(3):238–43. doi:10.1038/sj.ijir.3901185
45. Prieto Castro RM, Leva Vallejo ME, Regueiro Lopez JC, Anglada Curado FJ, Alvarez Kindelan J, Requena Tapia MJ. Combined treatment with vitamin E and colchicine in the early stages of Peyronie's disease. *BJU Int* 2003;91(6):522–4. doi:10.1046/j.1464-410X.2003.04134.x.
46. 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(2):89–94. doi:10.3109/00365599109024539
47. Hellstrom WJG, Kendirici M, Matern R, Cockerham Y, Myers L, Sikka SC, et al. Single-Blind, Multicenter, Placebo Controlled, Parallel Study to Assess the Safety and Efficacy of Intralesional Interferon α -2b for Minimally Invasive Treatment for Peyronie's Disease. *J Urol* 2006;176(1):394–8. doi:10.1016/S0022-5347(06)00517-9
48. Stewart CA, Yafi FA, Knoedler M, Mandava SH, McCaslin IR, Sangkum P, et al. Intralesional injection of interferon- α 2b improves penile curvature in men with Peyronie's disease independent of plaque location. *J Urol* 2015;194(6):1704–7. doi:10.1016/j.juro.2015.06.096.
49. Inal T, Tokatli Z, Akand M, Özdiler E, Yaman Ö. Effect of intralesional interferon-alpha 2b combined with oral vitamin E for treatment of early stage Peyronie's disease: A randomized and prospective study. *Urology* 2006;67(5):1038–42. doi:10.1016/j.urology.2005.11.005
50. Gelbard MK, Walsh R, Kaufman JJ. Collagenase for Peyronie's disease experimental studies. *Urol Res* 1982;10(3):135–40. doi:10.1007/BF00255956
51. Gelbard M, Goldstein I, Hellstrom WJG, McMahon CG, Smith T, Tursi J, et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. *J Urol* 2013;190(1):199–207. doi:10.1016/j.juro.2013.01.087
52. Cordon BH, Osmonov D, Hatzichristodoulou G, Morey AF. Peyronie's penile plication. *Transl Androl Urol* 2017;6(4):639–644. doi:10.21037/tau.2017.07.18
53. Levine LA, Cuzin B, Mark S, Gelbard MK, Jones NA, Liu G, et al. Clinical Safety and Effectiveness of Collagenase Clostridium Histolyticum Injection in Patients with Peyronie's Disease: A Phase 3 Open-Label Study. *J Sex Med* 2015;12(1):248–58. doi:10.1111/jsm.12731
54. Yang KK, Bennett N. Peyronie's Disease and Injectable Collagenase Clostridium histolyticum: Safety, Efficacy, and Improvements in Subjective Symptoms. *Urology* 2016;94:143–7. doi:10.1016/j.urology.2016.04.049
55. Yafi FA, Anaissie J, Zurawin J, Sikka SC, Hellstrom WJG. Results of SMSNA Survey Regarding Complications Following Intralesional Injection Therapy With Collagenase Clostridium Histolyticum for Peyronie's Disease. *J Sex Med* 2016;13(4):684–9. doi:10.1016/j.jsxm.2016.02.105
56. Levine LA, Merrick PF, Lee RC. Intralesional verapamil injection for the treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 1994;151(6):1522–4. doi:10.1016/S0022-5347(17)35291-6
57. Rehman J, Benet A, Melman A. Use of intralesional verapamil to dissolve Peyronie's disease plaque: A long-term single-blind study. *Urology* 1998;51(4):620–6. doi:10.1016/S0090-4295(97)00700-0
58. Shirazi M, Haghpanah AR, Badiee M, Afrasiabi MA, Haghpanah S. Effect of intralesional verapamil for treatment of Peyronie's disease: A randomized single-blind, placebo-controlled study. *Int Urol Nephrol* 2009;41(3):467–71; doi:10.1007/s11255-009-9522-4
59. Soh J, Kawauchi A, Kanemitsu N, Naya Y, Ochiai A, Naitoh Y, et al. Nicardipine vs. Saline injection as treatment for peyronie's disease: A prospective, randomized, single-blind trial. *J Sex Med* 2010;7(11):3743–9. doi:10.1111/j.1743-6109.2010.01924.x
60. Bellorofonte C, Ruoppolo M, Tura M, Zaatari C, Tombolini P, Menchini Fabris GF. Possibility of using the piezoelectric lithotripter in the treatment of severe cavernous fibrosis. *Arch Ital di Urol Nefrol Androl organo Uff dell'Associazione per la Ric Urol = Arch Ital Urol Nefrol Androl* 1989;61(4):417–22
61. Strelbel RT, Suter S, Sautter T, Hauri D. Extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease does not correct penile deformity. *Int J Impot Res* 2004;16(5):448–51. doi:10.1038/sj.ijir.3901192
62. Hauck EW, Hauptmann A, Bschiepfer T, Schmelz HU, Altinkilic BM, Weidner W. Questionable efficacy of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease: Results of a prospective approach. *J Urol* 2004;171(1):296–9. doi:10.1097/01.ju.0000099891.68488.4e
63. Chitale S, Morsey M, Swift L, Sethia K. Limited shock wave therapy vs sham treatment in men with Peyronie's disease: Results of a prospective randomized controlled double-blind trial. *BJU Int* 2010;106(9):1352–6. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09331.x
64. Hatzichristodoulou G, Meisner C, Gschwend JE, Stenzl A, Lahme S. Extracorporeal shock wave therapy in peyronie's disease: Results of a placebo-controlled, prospective, randomized, single-blind study. *J Sex Med* 2013;10(11):2815–21. doi:10.1111/jsm.1227565.
65. Palmieri A, Imbimbo C, Longo N, Fusco F, Verze P, Mangiapia F, et al. A First Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial Evaluating Extracorporeal Shock Wave Therapy for the Treatment of Peyronie's Disease. *Eur Urol* 2009;56(2):363–70. doi:10.1016/j.eururo.2009.05.012.
66. Fojecki GL, Tiessen S, Osthers PJS. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in urology: a systematic review of outcome in Peyronie's disease, erectile dysfunction and chronic pelvic pain. *World J Urol* 2017;35(1):1–9. doi:10.1007/s00345-016-1834-2
67. Gao L, Qian S, Tang Z, Li J, Yuan J. A meta-analysis of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2016 Sep;28(5):161–6 doi:10.1038/ijir.2016.24
68. Fode M, Hatzichristodoulou G, Serefoglu EC, Verze P, Albersen M. Low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction: Is the evidence strong enough? *Nat Rev Urol* 2017 Oct;14(10):593–606. doi:10.1038/nrurol.2017.119
69. Corona G, Boddi V, Balercia G, Rastrelli G, De Vita G, Sforza A, et al. The effect of statin therapy on testosterone levels in subjects consulting for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;7(4 PART 1):1547–56. doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01698.x
70. Moncada I, Krishnappa P, Romero J, Torremade J, Fraile A, Martinez-Salamanca JI, et al. Penile traction therapy with the new device 'Penimaster PRO' is effective and safe in the stable phase of Peyronie's disease: a controlled multicentre study. *BJU Int* 2019;123(4):694–702. doi:10.1111/bju.14602
71. Ziegelmann M, Savage J, Toussi A, Alom M, Yang D, Kohler T, et al. Outcomes of a Novel Penile Traction Device in Men with Peyronie's Disease: A Randomized, Single-Blind, Controlled Trial. *J Urol* 2019;202(3):599–610. doi:10.1097/JU.000000000000245
72. Joseph J, Ziegelmann M, Savage J, Meng Y, Kohler T, Trost L. 170 6-month Outcomes of RestoreX Penile Traction Therapy in Men with Peyronie's Disease: A Randomized, Controlled Trial. *J Sex Med* 2019;16(4):S86. doi:10.1016/j.jsxm.2019.01.179
73. Raheem AA, Garaffa G, Raheem TA, Dixon M, Kayes A, Christopher N, et al. The role of vacuum pump therapy to mechanically straighten the penis in Peyronie's disease. *BJU Int* 2010;106(8):1178–80. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09365.x

Сведения об авторе:

Красняк С.С. – м.н.с. отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрав России, krasnyakss@mail.ru, PИИЦ AuthorID 641107

Вклад автора:

Красняк С.С. – сбор и анализ статистических данных, разработка дизайна исследования, написание статьи, 100%.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Статья написана при поддержке фармацевтической компании SHPHARMA.

Статья поступила: 09.06.20

Принята к публикации: 13.07.20

Information about the author:

Krasnyak S.S. – Department of andrology and human reproduction of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, krasnyakss@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>

Authors' contributions:

Krasnyak S.S. – collection and analysis of statistical data, development of research design, writing the article, 100%.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. This article was written with the support of the pharmaceutical company SHPHARMA.

Received: 09.06.20

Accepted for publication: 13.07.20