

А. О. Морозов,
Е. Ю. Тимофеева,
А. Ю. Суворов,
С. Н. Алленов,
Л. Г. Спивак

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ
ПРЕПАРАТА АДЕНОПРОСИН
У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.
СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И
МЕТА-АНАЛИЗ**

А. О. Морозов, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

Е. Ю. Тимофеева, Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

А. Ю. Суворов, Научный центр мирового уровня «Цифровой дизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

С. Н. Алленов, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

Л. Г. Спивак, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Автор для связи: Л. Г. Спивак – д.м.н., профессор, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: leonid.spivak@gmail.com

Для цитирования: Морозов А.О., Тимофеева Е.Ю., Суворов А.Ю., Алленов С.Н., Спивак Л.Г. Эффективность и безопасность препарата Аденопросин у пациентов с заболеваниями предстательной железы. Систематический обзор и метаанализ. Урология. 2023;5:102-112. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.102-112>

На сегодняшний день проведено большое число исследований препаратов биологического происхождения для лечения больных хроническим простатитом (ХП). Энтомологический препарат Аденопросин на основе биомассы личинок насекомых непарного шелкопряда (*Lymantria dispar*) продемонстрировал эффективность при данной нозологии, в первую очередь за счет противовоспалительного эффекта. Растущее количество оригинальных исследований диктует необходимость систематизации результатов.

Цель работы: ретроспективная оценка эффективности и безопасности препарата Аденопросин в лечении больных ХП и/или ДГПЖ.

Представленные систематический обзор и мета-анализ были проведены в соответствии с протоколом PRISMA. Для поиска статей использовались базы данных Scopus, MEDLINE, Elibrary, Google Scholar, Cyberleninka и ключевые слова «хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы и «Аденопросин». В анализ были включены рандомизированные клинические исследования. Показатели были оценены до проведения лечения и спустя 4 нед. Идентифицировано 11 работ, соответствующих критериям включения. В экспериментальной группе проводилась терапия Аденопросином в сочетании со стандартной терапией, в контрольной – только стандартная терапия. Достоверное преимущество от добавления Аденопросина отмечено по изменению следующих показателей: домен «боль» в опроснике NIH-CPSI (-2.06 (95%ДИ:-3.32,-0.45); $p<0,01$) и сумме баллов по опроснику NIH-CPSI (-3.39 (95% ДИ:-5.66,-1.12); $p=0,01$), балл по IPSS (-2.51 (95% ДИ:-4.47,-0.56); $p=0,01$), балл по опроснику МИЭФ-5 (+2.68 (95% ДИ: 2.08; 3.28), $p<0,01$), Qmax (+2.34 мл/с (95% ДИ: 0.27, 4.41); $p=0.04$). Добавление Аденопросина к стандартной схеме терапии больных хроническим простатитом, в том числе в сочетании с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), достоверно уменьшает симптомы нижних мочевыводящих путей и улучшает эректильную функцию (на основании опросников NIH-CPSI, IPSS, МИЭФ-5 и урофлоуметрии). Аденопросин при добавлении к стандартной терапии продемонстрировал эффективность по данным опросника QoL, снижению объема предстательной железы и остаточной мочи, снижению количества лейкоцитов в секрете простаты по отношению к стандартной терапии. Отдельные авторы сообщают об улучшении показателей эякулята на фоне приема лекарственного препарата, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: хронический простатит, синдром хронической тазовой боли, Аденопросин, энтомологическая терапия, симптомы нижних мочевых путей, предстательная железа, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, систематический обзор, мета-анализ

Введение. Хронический простатит (ХП) – это широко распространенное заболевание, частота симптомов которого в популяции, по разным оценкам, может достигать 9–25% [1, 2]. Следует отметить, что ХП не представляет непосредственной угрозы жизни, но существенно снижает ее качество [3], [4], за счет чего относится к социально значимым заболеваниям. Для ХП характерна полиморфная симптоматика: помимо боли, симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП), ухудшения эректильной функции у пациентов могут отмечаться бессонница, повышенная утомляемость и депрессивные эпизоды [5, 6]. На сегодняшний день

предложено множество вариантов терапии ХП: антибиотики широкого спектра действия, ингибиторы 5- α редуктазы, альфа-адреноблокаторы, НПВП, модуляторы невропатической боли, препараты природного происхождения и др. [7, 8]. Точный механизм действия некоторых из них пока не установлен. Несмотря на широкий выбор препаратов и предложенные эффективные схемы многокомпонентной длительной терапии, ХП склонен к рецидивированию. Ввиду этого научное сообщество продолжает искать новые и альтернативные методы лечения [9].

Одним из перспективных направлений в лечении ХП является применение препаратов биологического происхождения [10]. Среди их преимуществ: минимальное количество побочных эффектов и патогенетический подход. В ряде работ было доказано, что они обладают противовоспалительным, иммуномодулирующим эффектами, влияют на метаболические процессы в ПЖ, усиливают синтез антигистаминовых и антисеротониновых антител, а также улучшают микроциркуляцию в ПЖ [11]. Препараты на основе экстракта простаты крупного рогатого скота снижали выраженность болевого синдрома и других симптомов хронического простатита [12,13]. Экстракт *Serenoa repens*, изначально предложенный для профилактики прогрессирования ДГПЖ, также нашел свое применение в терапии простатита [10].

В 2010 г. на фармацевтическом рынке появился новый энтеномологический препарат, Аденопросин, действующее вещество которого получают из биомассы личинок насекомых вида Непарный шелкопряд (*Lymantria dispar*) [14]. Препарат представлен в виде суппозиторий. Основным терапевтическим эффектом Аденопросина является выраженное противовоспалительное и антиоксидантное действия [15]. На сегодняшний день проведено достаточно много клинических исследований, демонстрирующих его эффективность в лечении пациентов с ХП и ДГПЖ, однако эти сведения еще не были должным образом обобщены. Цель данной работы – оценить в рамках систематического обзора и мета-анализа эффективность и безопасность Аденопросина в лечении больных ХП и/или ДГПЖ.

Стратегия поиска, отбор статей

Систематический обзор и мета-анализ были проведены в соответствии с протоколом PRISMA. Для поиска статей использовались базы данных MEDLINE, Elibrary, Google Scholar, Cyberleninka. Поиск проводился с использованием комбинации ключевых слов «*хронический простатит*», «*доброкачественная гиперплазия предстательной железы*» и «*Аденопросин*», а также «*chronic prostatitis*», «*benign prostatic hyperplasia*» и «*Adenoprosin*». Хронологические ограничения не применялись. В соответствии с мнемоническим правилом PICO область интереса исследования была следующей: Patients – мужчины, страдавшие хроническим простатитом и/или гиперплазией простаты; Intervention – терапия Аденопросином (монотерапия или сочетание со стандартным лечением); Comparison – стандартная терапия ХП и ДГПЖ или плацебо; Outcomes – симптомы ХП и ДГПЖ на основании валидированных опросников, а также инструментальные исследования – показатели урофлоуметрии, объем простаты и остаточной мочи, количество лейкоцитов в секрете простаты, IIEF-5, Study types – рандомизированные контролируемые клинические исследования.

Критерии включения статей в анализ: исследования на русском/английском языке, наличие данных о сравнении Аденопросина (в составе комплексной терапии или в качестве монотерапии) с группой контроля (стандартная терапия без Аденопросина или плацебо) у пациентов, страдавших ХП и/или ДГПЖ.

Критерии невключения: другие типы исследований (обзорные статьи, описание единичных клинических случаев, абстракты, книги, комментарии, рекомендации, тезисы, протоколы исследований, клинические исследования без группы сравнения или без рандомизации); статьи на языках, отличных от русского и английского; статьи о других заболеваниях мочеполовой системы, доклинические исследования. На первом этапе систематического поиска оценивалось соответствие названия публикации с интересующей темой и анализировался абстракт. Были исключены явно несоответствующие критериям работы. На втором этапе были исключены дубликаты статей. На третьем этапе был проведен анализ полных текстов работ в соответствии с критериями включения и невключения.

Извлечение данных

Из статей были извлечены и внесены в таблицу следующие данные: количество пациентов, рандомизированных в группу комплексного лечения с Аденопросином и в группу стандартной терапии, и их возраст. Показатели: баллы по опросникам NIH-CPSI (домен «боль», сумма баллов, домен качества жизни), IPSS (сумма баллов), МИЭФ-5, объем предстательной железы и остаточной мочи, концентрация лейкоцитов в секрете простаты, Q_{max} . Показатели оценены до проведения лечения и спустя в среднем 4 нед.

Статистический анализ

Анализ данных и мета-анализ проводились с использованием программы R v. 4.2 с библиотеками meta, metafor, dmetar [16]. Для всех включенных исследований были доступны измерения в начале и в конце исследования. Из них были вычислены дельты изменения, как: $\mu_{изменения} = \mu_{конец} - \mu_{начало}$

Стандартные отклонения изменений были рассчитаны на основании метода, предложенного в Руководстве кокрановского сотрудничества[17]:

$$sd_{изменения} = \sqrt{(sd^2_{конец} + sd^2_{начало} - 2 \times \rho \times sd_{конец} \times sd_{начало})}$$

где ρ – коэффициент корреляции между конечным и начальным измерениями. В связи с тем что данный коэффициент является неизвестным, было принято допущение о том, что эмпирический коэффициент $\rho=0,5$. После вычислений была оценена динамика изменений по каждой группе (экспериментальная и контрольная) в каждом исследовании.

В качестве размера эффекта в мета-анализе проводилось сравнение рассчитанной динамики между экспериментальной и контрольной группами в виде среднего значения.

Гетерогенность была оценена методом обратной дисперсии, и ограниченный оценщик максимального правдоподобия (REML) был использован для оценки разброса распределения эффектов в модели случайных эффектов (τ^2). Оценка гетерогенности была проведена путем расчета-статистики и ее значимости, а также статистик I^2 – Хиггинса и Томпсона. Приведены результаты для моделей и с фиксированными, и случайными эффектами. При низкой (I^2 менее 25%) и умеренной гетерогенности рекомендуется ориентироваться на результаты модели с фиксированными эффектами, при более высокой гетерогенности – на результаты модели со случайными эффектами [18]:

Анализ чувствительности был проведен на основе leave- one-out подхода, когда оценивается влияние исключения каждого отдельного исследования на взвешенный эффект и гетерогенность. Оценка потенциального публикационного смещения была проведена визуально с помощью воронковидных графиков (применяя метод trim-and-fill), тест Эггера не выполнялся в связи со сравнительно малым количеством исследований в мета-анализе [19].

Уровень статистической значимости различий между выборками был установлен на $p<0,05$.

| Результаты спустя 4 недели терапии Аденопросином и стандартной терапии | | | | | | | | | | | | Таблица |
|--|----------------------|-------------------|------------------|------------------------|----------------------|------------|---------------------|------------------|-------------|-----------------|-------------------|---------------|
| Авторы | Количество пациентов | Возраст пациентов | Группы сравнения | NIH-CPSI, домен «боль» | NIH-CPSI, общий балл | QoL, балл | Остаточная моча, мл | Лейкоцитов в п.з | IPSS | V простаты, см³ | Qmax, мл/с | МИЭФ-5 |
| 1. А. Гайбуллаев 2010 [14] | 20 | — | Аденопросин | 4,0±0,5 | — | 3,5 ±0,3 | — | 12,4 ±0,8 | — | — | — | — |
| | 10 | | Стандарт | 5,0±0,5 | — | 4,0 ±0,5 | — | 13,5 ±0,9 | — | — | — | — |
| 2. Б. Шалекенов 2012 [30] | 22 | — | Аденопросин | 0,8±0,2 | — | — | — | 2,2 ±0,2 | 5,2±1,38 | 28,1±0,4 | 18,5±0,6 | — |
| | 13 | | Стандарт | 1,7±0,1 | — | — | — | 2,0 ±0,1 | 12,01±0,7 | 28,0±0,4 | 17,5±0,4 | — |
| 3. И. Думбрэвян 2017 [23] | 30 | 39,4±6,4 | Аденопросин | — | 6,77±4,58 | — | — | — | — | — | — | 20,77±2,85 |
| | 30 | | Стандарт | — | 11,06±3,12 | — | — | — | — | — | — | 18,97±3,07 |
| 4. Л. Сайдудлоев, 2018 [28] | 61 | 33,2±1,2 | Аденопросин | 3,8±1,2 | 4,0±1,8 | — | — | — | 1,2±0,6 | — | — | — |
| | 74 | | Стандарт | 7,3±1,3 | 4,3±1,8 | — | — | — | 2,1±0,7 | — | — | — |
| 5. Е.В. Кульчавеня 2020 [25] | 18 | 36,2±4,7 | Аденопросин | 1,5±0,1 | — | 2,1±0,2 | — | 8,9±3,2 | 6,2±0,7 | — | 19,3±1,2 | — |
| | 22 | | Стандарт | 2,8±0,6 | — | 4,1±0,5 | — | 12,4±2,7 | 8,6±0,6 | — | 14,5±1,3 | — |
| 6. В. Медведев 2020 [21] | 30 | 31,3±2,8 | Аденопросин | — | 7,5 | — | — | 4,9±2,7 | 4,6±1,5 | — | — | — |
| | 30 | | Стандарт | — | 10,2 | — | — | 6,5±2,0 | 6,2±2,4 | — | — | — |
| 7. А.С. Аль-Шукри, 2021 [20] | 39 | 63,6±6,4 | Аденопросин | — | — | 1,9±0,2 | 44,8±5,7 | — | 10,6±1,1 | 54,3±12,7 | 14,1±0,5 | — |
| | 40 | | Стандарт | — | — | 2,2±0,1 | 46,1±10,3 | — | 12,5±1,5 | 54,9±12,3 | 12,5±0,8 | — |
| 8. А.В. Кузьменко 2021 [22] | 30 | — | Аденопросин | — | 18,1±2,1 | 2,6±1,1 | 25,4±8,3 | 17,1±2,1 | 14,0±1,1 | 51,7±12,1 | 11,0±2,4 | — |
| | 30 | | Стандарт | — | 18,4±2,5 | 3,7±1,2 | 26,2±9,1 | 17,2±3,1 | 14,1±1,2 | 54,2±10,6 | 10,8±2,2 | — |
| 9. В.А. Филиппович 2022 [29] | 30 | 42,5±7,2 | Аденопросин | 11,4±0,6 | 21,5±0,9 | 3,9±0,1 | — | — | — | — | — | — |
| | 30 | | Стандарт | 12,1±0,6 | 21,4±1,3 | 3,2±0,3 | — | — | — | — | — | — |
| 10. А.В. Полищук 2022 [27] | 30 | — | Аденопросин | — | 12,3±1,9 | — | — | — | 5,2±1,4 | — | 14,7±1,1 | 18,9±1,4 |
| | 30 | | Стандарт | — | 17,6±0,4 | — | — | — | 8,2±0,9 | — | 13,1±1,6 | 15,3±1,1 |
| 11. М. Франк [26] | 30 | 41±9 | Аденопросин | — | 15 [13; 18] | 2,5 [2; 3] | — | — | 12 [10; 17] | — | 15,7 [9,5; 22,0] | 21,5 [8; 23] |
| | 30 | | Стандарт | — | 17 [13; 21] | 3 [2; 4] | — | — | 15 [12; 17] | — | 13,5 [8,0; 21,75] | 21,0 [18; 23] |

Поиск в базах данных на 19.06.2023 позволил идентифицировать в общей сложности 196 работ. После применения всех указанных критериев включения и невключения и удаления дубликатов в обзор вошли 12 исследований [14, 15, 20–23, 25–30], опубликованных в период с 2010 по 2022 г. (см. таблицу). В приведенных

исследованиях показатели в группах до начала терапии не имели статистических различий, поэтому они не приведены в данной таблице. Данные до начала и по окончании терапии, использованные в статистических расчетах, доступны в дополнительных материалах к статье. В таблице во избежание дублирования данных не приведена статья А. В. Кузьменко и соавт. [15], посвященная отдаленным результатам лечения, так как она основывается на той же выборке, что и предыдущая статья авторов с меньшим сроком наблюдения [22]. В экспериментальной группе проводилась терапия Аденопросином в сочетании со стандартной терапией, в контрольной – аналогичная стандартная терапия без Аденопросина. Количество пациентов, получавших Аденопросин в каждом исследовании, варьировалось от 18 до 61, группы контроля были сопоставимыми по размеру с экспериментальной группой. Диапазон продолжительности исследования составлял от 3 до 12 нед.

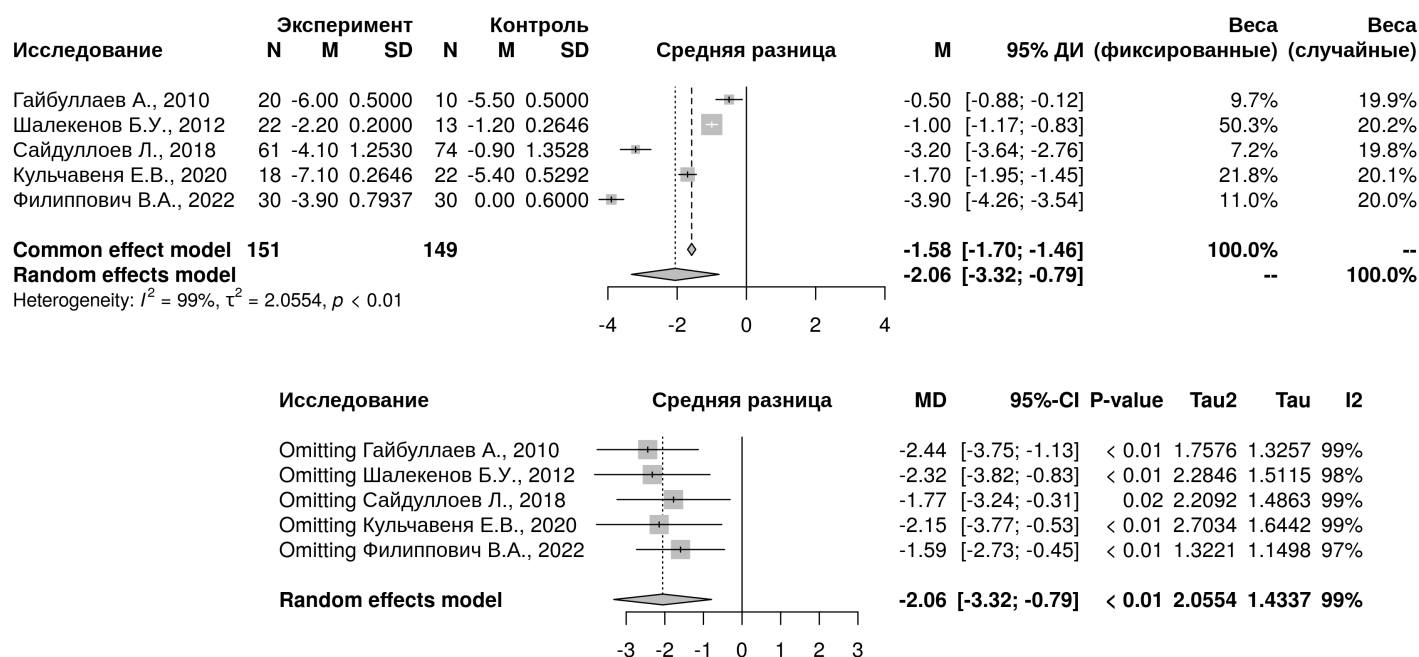


Рис. 1. Опросник NIH-CPSI, домен «боль». Лесовидный график и анализ чувствительности

NIH-CPSI, домен «боль»

Данные опросника NIH-CPSI, домен «боль» были представлены в пяти исследованиях [14, 25, 28–30], все они вошли в мета-анализ. Лесовидный график приведен на рис. 1. Несмотря на высокую статистическую гетерогенность исследований ($I^2=99\%$), обе модели (фиксированных и случайных эффектов) демонстрируют статистически значимое преимущество экспериментальной группы над стандартной терапией (более значительное снижение балла по опроснику): -2,06 (95% доверительный интервал [ДИ]: -3.32, -0.45); $p < 0,01$. Поочередное исключение исследований (анализ чувствительности) не сказалось на результате: все они показывают положительный эффект от Аденопросина.

NIH-CPSI, общий балл

Данные о сумме баллов по шкале NIH-CPSI также представлены в семи исследованиях [14, 22, 23, 25, 27–29]. Лесовидный график (рис. 2) показывает более значимые изменения в экспериментальной группе, различия статистически достоверны, в модели случайных эффектов разница: -3.39 (95% ДИ: -5.66, -1.12); $p = 0,01$.

Помимо этих работ, 2 исследования не были включены в мета-анализ: статья Медведева с соавт. [21] так как не указано среднеквадратичное отклонение, и статья Франка с соавт. [26], где результат приведён в виде медианы и межквартильного интервала. Оба эти автора сообщают о статистически значимом превосходстве экспериментальной группы (получавшей Аденопросин).

IPSS

В мета-анализ вошли все шесть исследований [20, 22, 25, 27, 28, 30], содержащих результаты

анкетирования по шкале IPSS. Наблюдается достоверное и существенное улучшение в каждой из моделей (рис. 3): -2,51 (95% ДИ: -4.47, -0.56); $p=0.01$. Гетерогенность была высокой ($I^2=98\%$). Несмотря на некоторое преобладание веса работы Сайдуллоева и соавт. [28], анализ чувствительности не выявил исследований, исключение которых могло бы сделать результат недостоверным. Также статистически достоверные различия в пользу Аденопросина получены в работе Медведева с соавт. [21], однако, они не включены в мета-анализ из-за отсутствия данных о среднеквадратичном отклонении исходной величины.

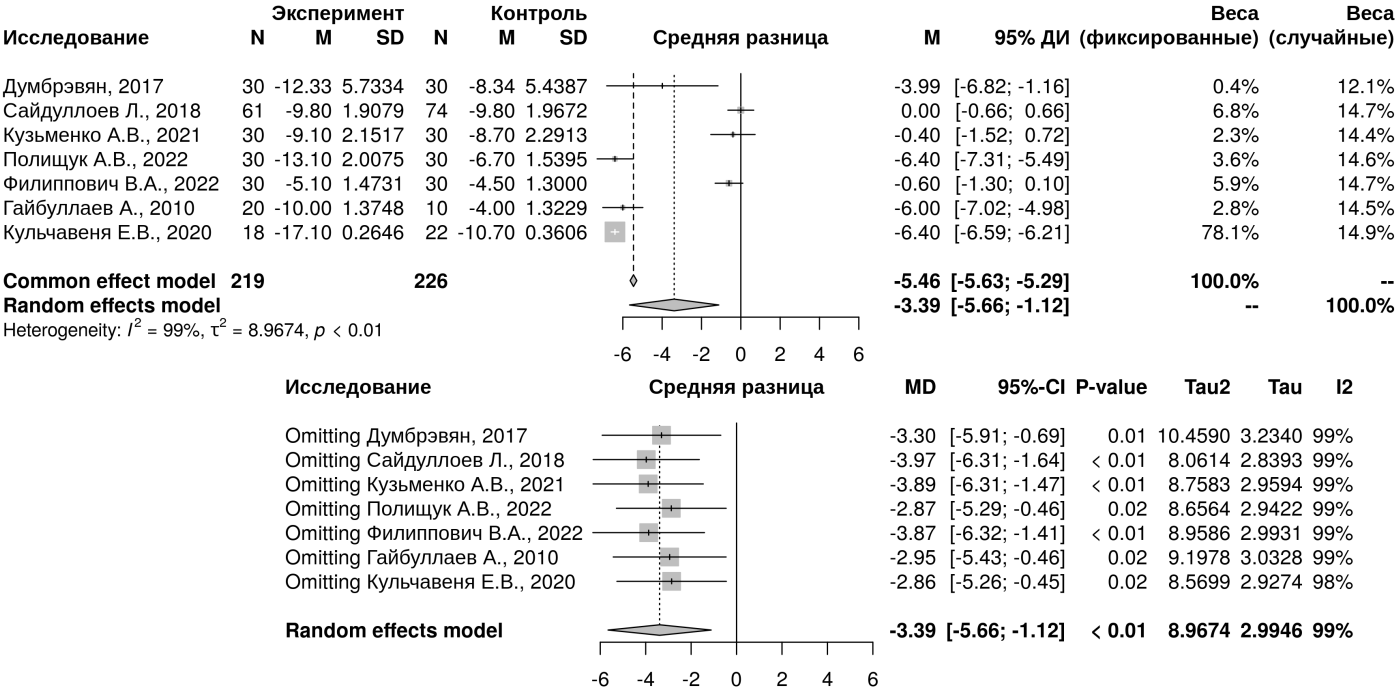


Рис. 2. Опросник NIH-CPSI, сумма баллов. Лесовидный график и анализ чувствительности

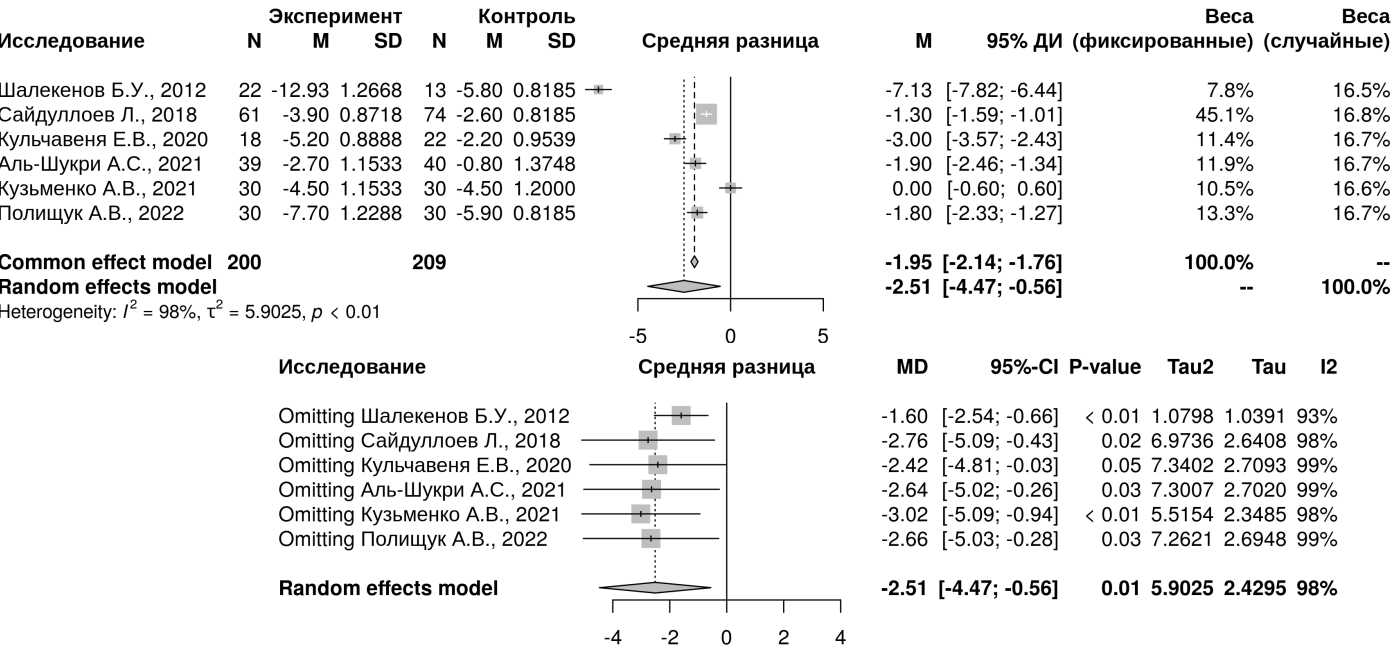


Рис. 3. Опросник IPSS, сумма баллов. Лесовидный график и анализ чувствительности

QoL, балл

Оценка качества жизни проводилась по соответствующим доменам опросника NIH-CPSI (3 исследования [14, 25, 29]), результаты мета-анализа приведены на *рис. 4*. Статистически достоверных изменений не выявлено, разница в изменении показателя между группами составила -0.75 (95%ДИ: -2.94, 1.44); $p=0$. Интересно, что среди статей в мета-анализе наблюдали: в работе Е. В. Кульчавени и соавт. [25] в экспериментальной группе балл по домену QoL снизился достоверно больше, чем в группе контроля (то есть качество жизни улучшилось более значительно); в работе В. А. Филипповича и соавт. [29] – у пациентов основной группы показатели IPSS и качества жизни (QoL) выглядели предпочтительнее. Особенно обращает на себя внимание исследование А. В. Кузьменко с соавт. 2022 г. [15], в котором QoL значительно улучшились и по сравнению с группой контроля не ухудшалось в течение 12 мес. наблюдения.

МИЭФ-5

Результаты заполнения опросника МИЭФ-5 приведены лишь в двух работах [23, 27], *рис. 5*. Примечательна высокая статистическая однородность результатов, $I^2=0$. Оба исследования показали увеличение этого показателя, 2,68 (95% ДИ: 2.08; 3.28), $p<0,01$.

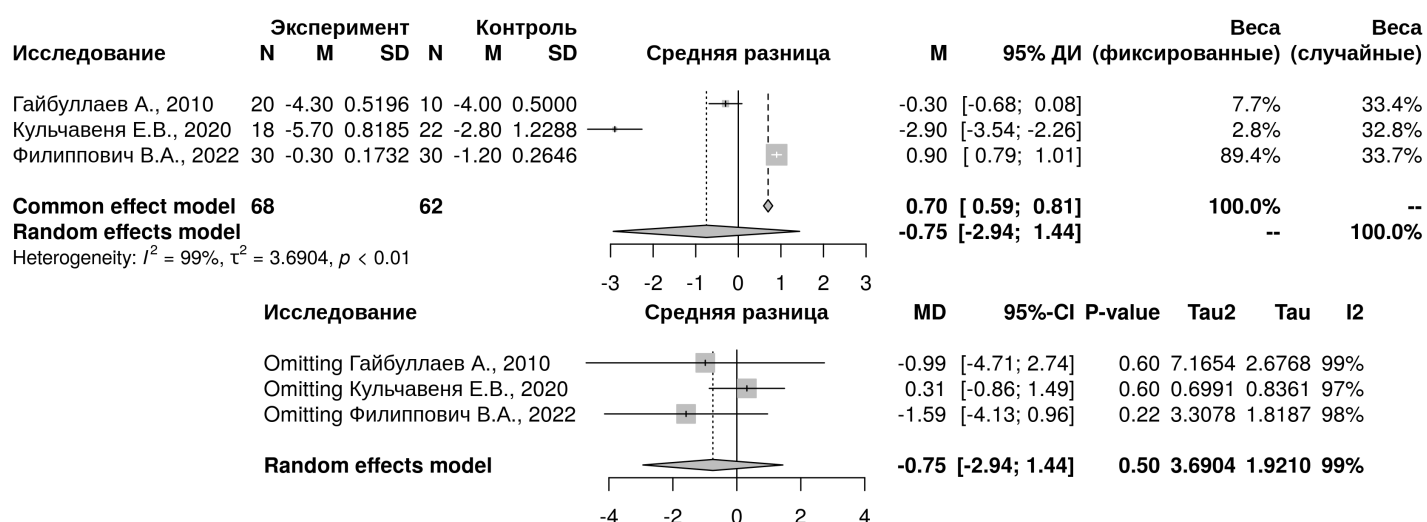


Рис. 4. Опросник NIH-CPSI, домен QoL. Лесовидный график и анализ чувствительности

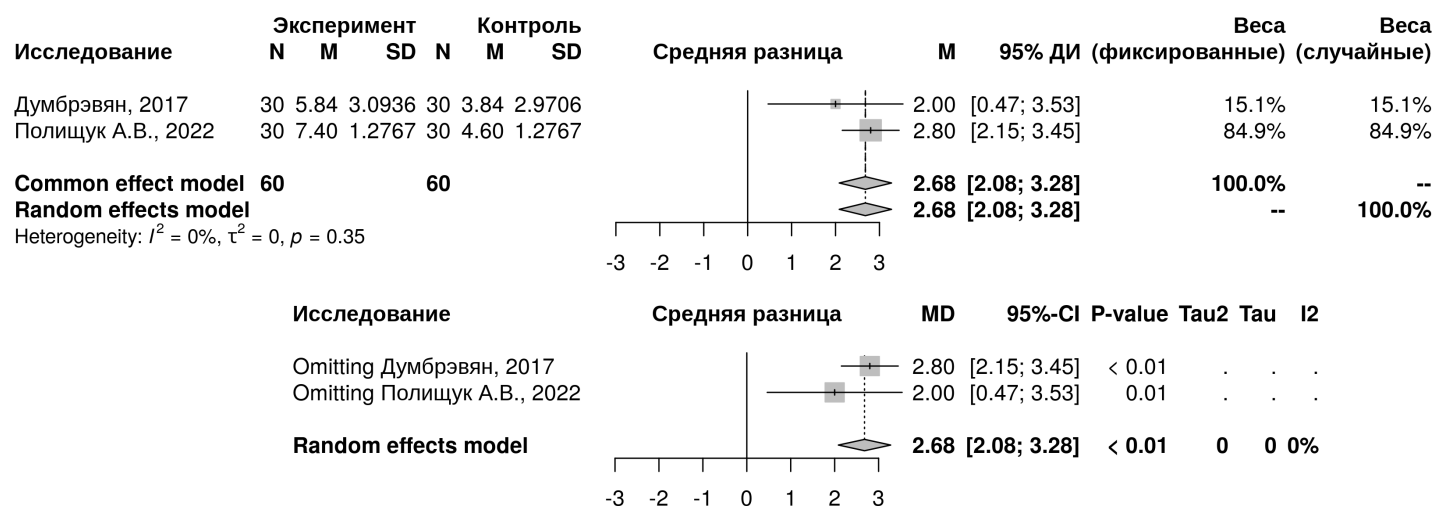


Рис. 5. МИЭФ-5. Лесовидный график и анализ чувствительности

Q_{max}, мл/с

Данные о Q_{max} были представлены в пяти исследованиях [20, 22, 25, 27, 30], лесовидный график представлен на рис. 6. Прирост скорости мочеиспускания оказался более значительным при добавлении Аденопросина, 2,34 (95% ДИ: 0.27, 4.41); $p=0.04$. Гетерогенность данных была высокой, $I^2=97\%$. Примечательны результаты исследования Е. В. Кульчавени и соавт. [25], где прирост максимальной объемной скорости потока мочи в экспериментальной группе был выше на 6,4 (95% ДИ: 5.56; 7.24) мл/с.

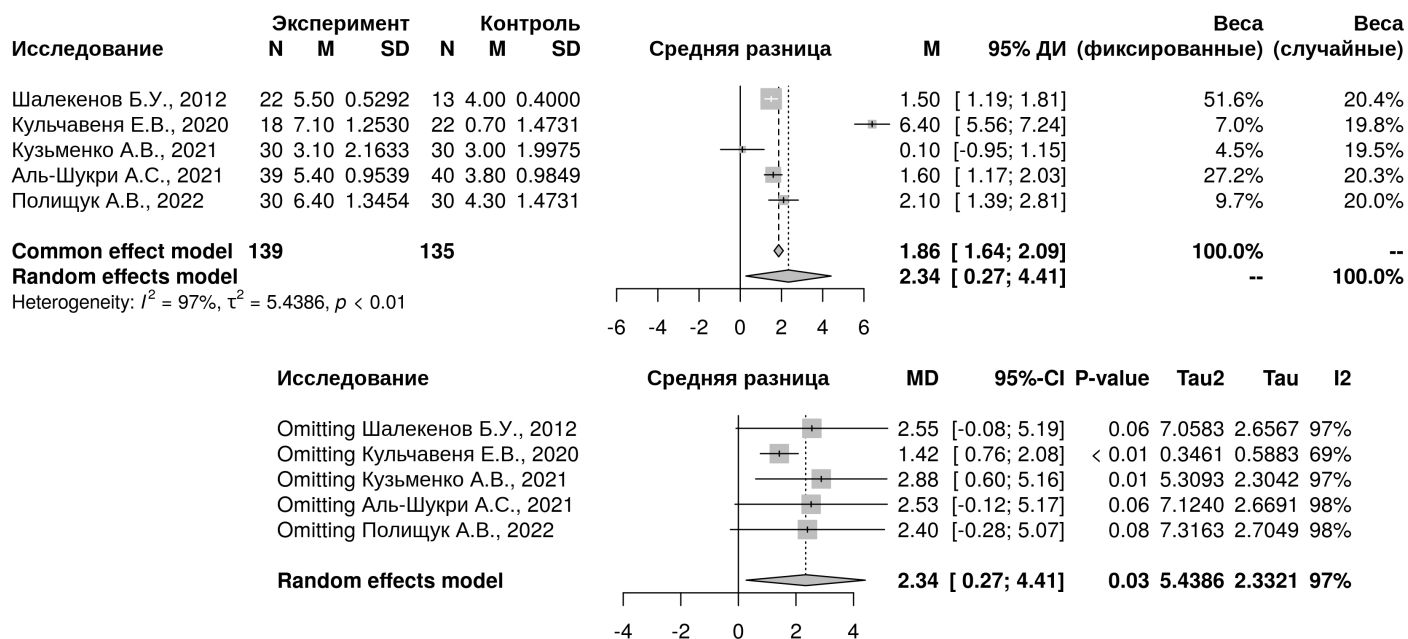


Рис. 6. Q_{max}. Лесовидный график и анализ чувствительности

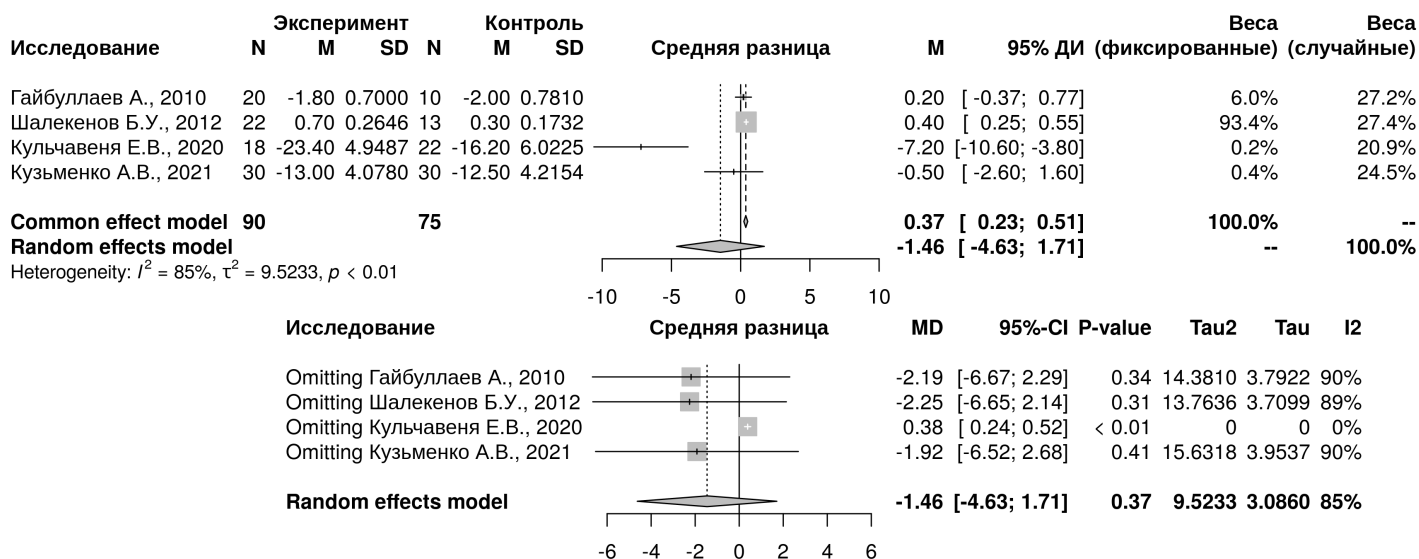


Рис. 7. Лейкоциты в секрете простаты. Лесовидный график и анализ чувствительности

Концентрация лейкоцитов в секрете простаты

Данные о количестве лейкоцитов в секрете простаты были представлены в четырех исследованиях [14, 22, 25, 30]. И здесь рассматривать результаты нельзя в отрыве от исходных абсолютных значений. Так, в работе Б. У. Шалекенова и соавт. [30] исходная концентрация лейкоцитов была повышена незначительно. Авторы комментируют это включением пациентов с длительно- и вялотекущим абактериальным простатитом. Напротив, Е. В. Кульчавеня и соавт. [25] включили пациентов в существенным превышением концентрации лейкоцитов (в экспериментальной группе $32,3 \pm 5,7$ в п./зр., в контрольной $28,6 \pm 6,9$ в п./зр.) и получили более существенное снижение этого показателя по завершении лечения в группе Аденопросина, $-7,2$ (95%ДИ: $-10,6$; $-3,8$), по сравнению с контрольной группой.

Соответственно, данные в мета-анализе оказались гетерогенными, $I^2=85\%$, а средние изменения – незначимыми: $-1,46$ (95%ДИ: $-4,63$, $1,71$); $p=0,37$ (рис. 7). Также данные о концентрации лейкоцитов приведена в работе Медведева с соавт. [21], однако, из-за отсутствия данных о среднеквадратичном отклонении исходного значения, они не были включены в мета-анализ. Автор сообщает о существенном снижении концентрации лейкоцитов в обеих группах, при этом в группе Аденопросина изменений были достоверно более значимыми.

Объем остаточной мочи

Данные о количестве остаточной мочи были представлены только в двух исследованиях [20, 22], рис. 8. Результаты отличались высокой статистической однородностью, $I^2=0$. Оба исследования не обнаружили достоверных преимуществ той или иной группы по данному показателю (так как исходные объемы остаточной мочи были небольшими – до 100 мл), $-1,3$ (95% ДИ: $-4,84$, $2,24$); $p=0,47$.

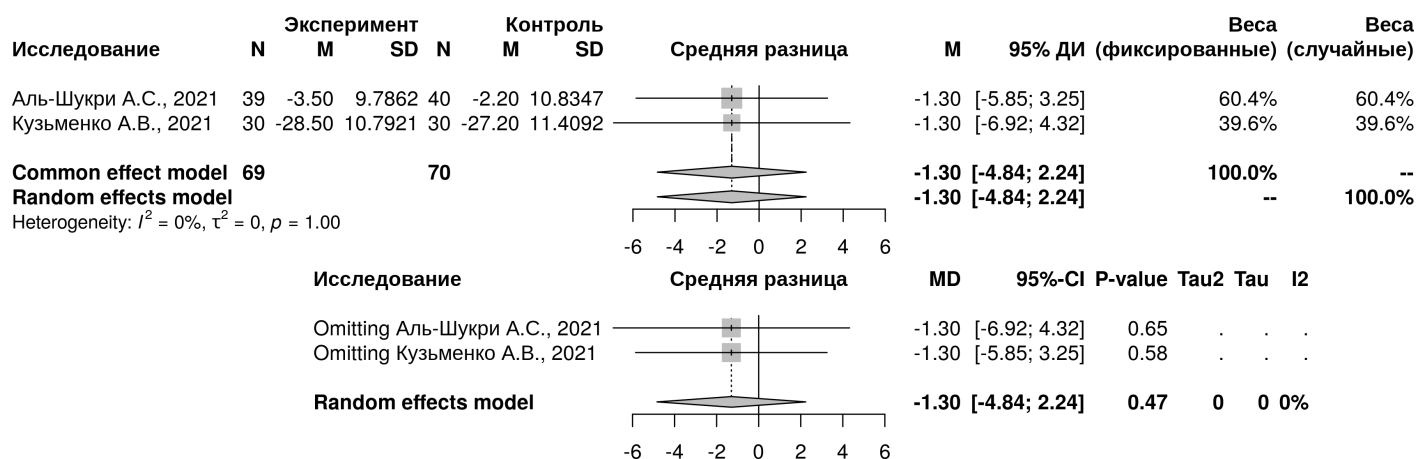


Рис. 8. Остаточная моча. Лесовидный график и анализ чувствительности

В работе А. С., Аль-Шукри и соавт. [20] отмечено снижение объема остаточной мочи у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно на 7,1 и 4,2 %. В исследовании А. В. Кузьменко и соавт. [22] объем остаточной мочи в обеих группах снизился примерно вдвое. Следует отметить, что в последнем случае терапия была более интенсивной (Тамсулозин+Левифлоксацин+ Аденопросин).

В предстательной железе

Данные об объеме предстательной железы извлечены из трех исследований [20, 22, 30] рис. 9. Полученные данные о различиях гомогенны, $I^2=0\%$, и разницы в изменении между группами не отмечено, $-0,11$ (95% ДИ: $-0,49$, $0,27$); $p=0,56$. Более того, в 2 из 3 этих работ не наблюдалось изменений в объеме простаты. Полученные результаты обусловлены тем, что в исследовании Б. У. Шалекенова с соавт. [30] объем простаты у пациентов до лечения в их выборке был близок к норме. А в работе А. В. Кузьменко с соавт. [22] при исходном среднем объеме простаты $60,7 \text{ см}^3$ в группе Аденопросина объем уменьшился на 9 см^3 .

Также данные о динамике объема простаты приведены в исследовании А. В. Полищука и соавт. [27], однако оценка проведена спустя 90 дней от начала терапии, что не позволило включить работу

в мета-анализ. Авторы сообщают о достоверном уменьшении объема простаты в экспериментальной группе (Аденопросин+ тамсулозин, исходный объем – 42,6±2,5 см³, по окончании терапии – 33,5±3,1 см³), в то время как в группе сравнения (только тамсулозин) существенных изменений не отмечено.

Воронковидные графики, отражающие публикационное смещение, для всех вышеперечисленных показателей приведены в дополнительных материалах к статье. Наличие публикационного смещения можно заметить для показателей качества жизни, однако с учетом небольшого количества статей с этим параметром говорить о значимости данной находки затруднительно. По остальным показателям графики в достаточной степени симметричны.

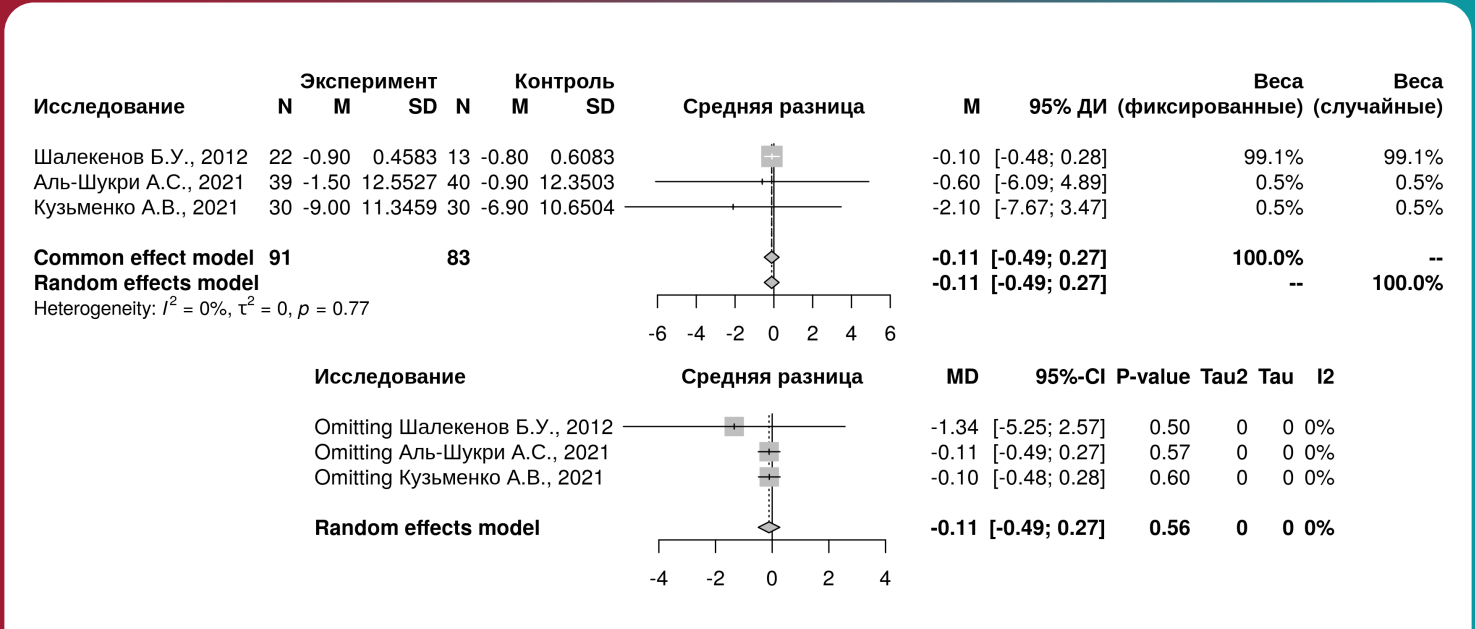


Рис. 9. Объем предстательной железы. Лесовидный график и анализ чувствительности

Обсуждение. В данном систематическом обзоре и мета- анализе мы оценили различные показатели у больных хроническим простатитом, в том числе в сочетании с ДГПЖ, на фоне терапии Аденопросином. Сравнение проводилось со стандартной терапией. Среди субъективных показателей наиболее существенное и единообразное преимущество экспериментальной группы отмечено в улучшении домена «боль», а также общего балла по опроснику NIH-CPSI. Клинически и статистически значимые положительные сдвиги от добавления Аденопросина видны и по опроснику IPSS. Следует отметить, что это не отразилось на опросниках качества жизни, возможно, вследствие их меньшей чувствительности. Качество жизни – более многофакторный показатель, чем опросники качества мочеиспускания, помимо СНМП на него влияют побочные эффекты проводимой терапии, а также психологические факторы [31]. Терапия Аденопросином также дала значимые улучшения по опроснику МИЭФ-5. Среди объективных показателей достоверные положительные изменения зарегистрированы относительно Qmax. Объем предстательной железы и остаточной мочи в обеих группах не изменился.

Говоря о возможных областях применения Аденопросин, хотелось бы также обратиться к ряду исследований, невошедших в данный обзор. Х. С. Ибишев и соавт. выбрали особенно сложную категорию больных – с хроническим рецидивирующим бактериальным простатитом и множественной резистентностью микрофлоры к антибиотикам [32]. Исследование не было включено в наш анализ по причине отсутствия группы сравнения: все пациенты получали Аденопросин, проведен лишь анализ подгрупп в зависимости от длительности терапии. Важно, что Аденопросин был назначен в качестве монотерапии (в отличие от исследований в нашей выборке, где он добавлялся к стандартной терапии). Авторы отметили улучшение как субъективных (опросники NIH-CPSI и IPSS), так и объективных (показатели микроскопии секрета простаты и даже концентрация бактерий в нем) параметров, причем применение Аденопросина в течение 3 мес. позволяло достигать лучшего и более стойкого результата, чем в течение 1 мес. А. И. Неймарк и соавт. также

назначали Аденопросин в качестве монотерапии, но больным хроническим абактериальным простатитом; в исследовании не было группы сравнения. В дополнение к стандартным показателям они оценили качество эякулята. На выборке из 73 пациентов отмечено небольшое увеличение объема эякулята (+0,5 мл) и концентрации сперматозоидов (+8,1 млн/мл), а также увеличение доли активно-подвижных сперматозоидов и снижение доли патологических форм практически в 2 раза [33]. Ghicavii и соавт. кратко представили свои данные на ежегодном конгрессе SIU (Société Internationale d'Urologie) [34]. Интересно, что авторы проводили терапию Аденопросином пациентам с гиперплазией простаты, без указания на сопутствовавший хронический простатит. Они сообщили об улучшении со стороны СНМП, уменьшении объема остаточной мочи и увеличении скорости мочеиспускания. Таким образом, эти сведения приводят нас к заключению, что применение Аденопросина оправданно в отношении самых разных категорий пациентов, а его эффекты носят разносторонний и комплексный характер. На изучение подобных аспектов и стоит направлять будущие работы.

Большинство авторов сходятся во мнении, что в основе механизма действия препарата лежат два эффекта. Противовоспалительный реализуется посредством ингибирования цикла арахидоновой кислоты и подавления синтеза А2-фосфолипазы. Это уменьшает синтез простагландинов и лейкотриенов (ИЛ-6, ИЛ-8 и других). Антиоксидантный эффект обусловлен ингибированием перекисидации липидов [14, 26]. В свою очередь это несет вазопротективное и иммуномодулирующее действия, а на макроуровне проявляется уменьшением отека и тонуса ткани простаты. Данные патогенетические эффекты благотворно сказываются на течении заболевания. Особенность любых препаратов природного происхождения – это сложный состав и, соответственно, множественные механизмы действия и эффекты; некоторые из них еще предстоит проверить в будущих работах.

Ограничения. Наиболее достоверные данные могут быть получены из рандомизированных исследований с плацебо-контролем. К сожалению, мы не идентифицировали таких исследований для Аденопросина, поэтому в данный мета-анализ вошли работы по сравнению исследуемого препарата в комбинации со стандартной терапией против только стандартной терапии. Это может сказаться на точности полученных данных, так как принятые в разных учреждениях схемы терапии могут различаться, однако нужно понимать, что и плацебо-контроль не идеален [35]. Сравнительно большое количество пациентов в исследованиях и исследований в нашем обзоре позволяют рассчитывать, что данное влияние может быть нивелировано. Другое ограничение – разнородность представленных в статье данных, что не позволило включить все их в мета-анализ. Во включенных статьях также присутствовала неоднородность отдельных показателей до начала лечения (например, концентрации лейкоцитов), тем не менее эти особенности позволяют нам оценивать эффекты от препарата у разнообразных категорий пациентов, что соответствует реальной клинической практике.

Заключение. Добавление Аденопросина к стандартной схеме терапии больных хроническим простатитом, в том числе в сочетании с ДГПЖ, достоверно улучшает симптомы нижних мочевыводящих путей и эректильную функцию (на основании опросников NIH-CPSI, IPSS, МИЭФ-5 и урофлоуметрии). Существенных различий с группой стандартной терапии по опросникам QoL, по объему предстательной железы и остаточной мочи, снижению количества лейкоцитов в секрете простаты не отмечено, однако данные по этим оценочным параметрам выглядели предпочтительнее в группе Аденопросина. Отдельные авторы сообщают об улучшении показателей эякулята на фоне приема Аденопросина, что требует дальнейшего изучения.

Литература/References

1. Roberts R.O., Jacobsen S.J. Epidemiology of Prostatitis. Curr. Urol. Rep. 2000;1(2):135–141.
2. Schaeffer A.J. Classification (traditional and national institutes of health) and demographics of prostatitis. Urology. 2002;60(6):5–6.
3. Kulchavenya E.V., Breusov A.A. Entomotherapy bidirectional effect in chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia management. Consilium Medicum. 2020;22(6):64–67. Doi: 10.26442/20751753-2020.6.200178 Russian (Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Двухнаправленный эффект энтомотерапии при хроническом простатите и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Consilium medicum. 2020;22(6):64–67).
4. Bartoletti R. et al. Prevalence, Incidence Estimation, Risk Factors and Characterization of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome in Urological Hospital Outpatients in Italy: Results of a Multicenter Case-Control Observational Study. J Urol. 2007;178(6):2411–2415.
5. Mändar R. et al. Dramatically deteriorated quality of life in men with prostatitis-like symptoms. Andrology. 2020;8(1):101–109.

6. Liang C.Z. et al. The Prevalence of Prostatitis-Like Symptoms in China. *J Urol*. 2009;182(2):558–563.
7. Qin Z. et al. Oral pharmacological treatments for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *eClinicalMedicine*. 2022;48:101457.
8. Oelke M. et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur. Urol*. 2013;64(1):118–140.
9. Zhang J., Liang C.Z., Shang X., Li H. Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Disease or Symptom? Current Perspectives on Diagnosis, Treatment, and Prognosis. *Am. J. Mens. Health*. 2020;14(1).
10. Zhang et al. K. The efficacy and safety of Serenoa repens extract for the treatment of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *World J. Urol*. 2021;39(9):3489–3495.
11. Guan Q., Zheng Y., Wei X., Wang S., Su B., Yu S. The Effect of Flavonoids on Chronic Prostatitis: A Meta-analysis of Published Randomized Controlled Trials. *J Natl. Med. Assoc*. 2019;111(5):555–562.
12. Морозов А.О., Вовденко С.В., Мальцагова П.Ш., Спивак Л.Г. Эффективность и безопасность препарата Простатекс у больных хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли. Результаты исследования IV фазы «Престиж». *Урология*. 2023;2:41–47. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.41-47>. Russian (Morozov A.O., Vovdenko S.V., Maltsagova P.Sh., Spivak L.G. Efficiency and safety of Prostatex in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Results of the Phase IV Prestige trial. *Urologiia*. 2023;2:41–47). Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.41-47>.
13. Yakovets Ya.V., Neymark A.I. Syndrome of chronic abacterial prostatitis –aspects of possible conservative treatment in modern realities. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2022; (4):44–48. Russian (Яковец Я.В., Неймарк А.И. Синдром хронического абактериального простатита – спекты возможного консервативного лечения в современных реалиях. *Фармакология & Фармакотерапия*. 2022; (4):44–48. Doi: 10.46393/27132129_2022_4_44.
14. Gaibullaev A.A., Kariev S.S. Complex treatment results of patients suffering from prostatitis 3-rd categories using Adenoprosin-250. *Arta Medica*. 2010;1(1):53–56. Russian (Гайбуллаев А.А., Кариев С.С. Результаты комплексного лечения больных простатитом категории 3 с применением препарата «Аденопросин-250». *Arta Medica*. 2010;1(1):53–56).
15. Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A., Kuzmenko G.A. Evaluation of long-term results of the use of entomological drug in the combination therapy of patients with benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis. *Urologiia*. 2022;6:30–35. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2022.6.30-35>. Russian (Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А., Кузьменко Г.А. Оценка отдаленных результатов применения энтомологического препарата в комплексной терапии пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом. *Урология*. 2022; 6:30–35. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2022.6.30-35>).
16. Team R.C. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2022.
17. Higgins J.P.T., Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
18. Dettori J.R., Norvell D.C., Chapman J.R. Fixed-Effect vs RandomUROLOGIЯ, 2023, №5 / UROLOGIЯ, 2023, №5 111 Effects Models for Meta-Analysis: 3 Points to Consider. *Glob. spine J*. 2022;12(7):1624–1626.
19. Egger M., Smith G.D., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629–634.
20. Al-Shukri A.S., Kostyukov S.V., Maksimova A.V. Efficacy evaluation of entomological drug Adenoprosin® usage in combined treatment of patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostate enlargement. *Urol. reports (St.-Petersburg)*. 2021;11(4):337–344.
21. Medvedev V.L., Efremov M.E. The efficacy of Adenoprosin® in combined treatment of patients with chronic bacterial prostatitis. *Innovative Medicine of Kuban*. 2020;(3):45–51. Doi: 10.35401/2500-0268-2020-19-3-45-51. Russian (Медведев В.Л., Ефремов М.Е. Эффективность применения препарата аденопросин® в комплексном лечении пациентов с хроническим бактериальным простатитом. *Инновационная медицина Кубани*. 2020;(3):45–51. Doi: 10.35401/2500-0268-2020-19-3-45-51).
22. Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Entomological drug adenosine for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis. *Urologiia*. 2021;1:39–44. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.1.39-44> Russian (Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Энтомологический

препарат Аденопросин в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом. Урология. 2021;1:39–44).

23. Dumbreavean I. et al. The use of entomological drugs in the complex treatment of patients with chronic prostatitis and erectile dysfunction. *Moldovan Journal of Medical Sciences*. 2017;14(4). Russian (Думбрэвян И. и соавт. Применение энтомологических препаратов в комплексном лечении пациентов с хроническим простатитом и эректильной дисфункцией. *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2017;14(4).

24. Ibishev H.S., Kogan M.I., Naboka Y.L., Ismailov R.S. Efficacy and safety of Adenoprosine in chronic recurrent bacterial prostatitis with multiple resistance of uropathogens isolated from prostate secretions to antibacterial drugs. 2022;9(4):5–13. Russian (Ибишев Х.С., Коган М.И., Набока Ю.Л., Исмаилов Р.С. Эффективность и безопасность Аденопросина при хроническом рецидивирующем бактериальном простатите с множественной устойчивостью уропатогенов, выделенных из секрета предстательной железы, к антибактериальным препаратам. 2022;9(4):5–13).

25. Kulchavenya E.V., Breusov A.A. Entomotherapy bidirectional effect in chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia management. *Consilium Medicum*. 2020;22(6):64–67. Doi: 10.26442/20751753.2020.6.200178 Russian (Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Двухнаправленный эффект энтомотерапии при хроническом простатите и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Consilium medicum*. 2020;22(6):64–67).

26. Frank M.A. Evaluation of the effectiveness of the drug adenoprosin in patients with chronic prostatitis. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2004;1:1–1. Russian (Франк М.А. Оценка эффективности препарата аденопросин у пациентов с хроническим простатитом. *Фармакология & Фармакотерапия*. 2004;1:1–14).

27. Polishchuk A.V. Adenoprosine in the complex treatment of lower urinary tract symptoms in combination with prostatitis of category III. *Andrology and genital surgery*. 2017;19:61–69. Russian (Полищук А.В. Аденопросин в комплексном лечении симптомов нижних мочевых путей в сочетании с простатитом III категории. *Андрология и генитальная хирургия*. 2017;19:61–69).

28. Saydullov L. et al. The effectiveness of adenoprosine in patients with chronic prostatitis. *Bulletin of the Academy of Medical Sciences of Tajikistan*. 2018;3:361–368. Russian (Сайдуллоев Л. и соавт. Эффективность применения аденопросина у больных хроническим простатитом. *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана*. 2018;3:361–368).

29. Filippovich V., Mosko Yu., Filippovich D. Study of the efficacy and safety of the use of the medicine Adenoprosin in mixed therapy of patients with chronic prostatitis (II and/or IIIA categories) in comparison with standard therapy. *Reproduktivnoye zdorovye. Vostochnaya Evropa = Reproductive Health. Eastern Europe* 2022;12(2):281-7. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.2.013>.

30. Shalekenov B.U., Gilyazov A.H., Boguspaev D.A., Al Albani H.I. The use of Adenoprosin 250 mg (suppositories) in the complex treatment of chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia. *Bulletin of Surgery of Kazakhstan*. 2012;1:72–74. Russian (Шалекенов Б.У., Гильязов А.Х., Богуспаев Д.А., Аль Тальбани Х.И. Применение Аденопросина 250 мг (суппозитории) в комплексном лечении хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Вестник хирургии Казахстана*. 2012;1:72–74).

31. Pinto J.D.O., He H.-G., Chan S.W.C., Wang W. Health-related quality of life and psychological well-being in men with benign prostatic hyperplasia: An integrative review. *Japan J. Nurs. Sci*. 2016; 13(3):309–323.

32. Ibishev Kh.S. et al. Efficacy and safety of Adenoprosin® in the therapy of chronic recurrent bacterial prostatitis with multidrug resistance to antibiotics of uropathogens isolated from expressed prostatic secretion. *Urology and Andrology*. 2021;9(4):5–13.

33. Neymark A.I. The use of the drug adenoprosin in patients with chronic abacterial prostatitis. *Urology*. 2020;4:9–12. Russian (Неймарк А.И. Применение препарата аденопросин у больных хроническим абактериальным простатитом. *Урология*. 2020; 4:9–12).

34. Ghicavii V., Tanase A., Ceban E., Dumbraveanu I., Ciuhrii V. MP-09.07 New Direction in the Treatment of Benign Prostate Hyperplasia Using Adenoprosin: Biologically Active Entomological Medicine. *Urology*. 2011;78(3):S96.

35. Morozov A. et al. A systematic review and meta-analysis of placebo effect in clinical trials on chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Prostate*. 2022;82(6):633–656.