

# EFICACITATEA UTILIZĂRII EXTRACTULUI DIN AFINE ÎN PREVENIREA RECURENȚEI INFECȚIILOR RECIDIVANTE ALE TRACTULUI URINAR INFERIOR

Pavel Banov, Emil Ceban, Adrian Tănase

Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală, USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, Republica Moldova

## Summary

### THE EFFECTIVENESS OF CRANBERRIES EXTRACT IN PREVENTION OF LOWER URINARY TRACT INFECTION RECURRENCE

Urinary tract infections are among the most prevailing infectious diseases with a substantial financial burden on society. In addition to the cost burden, increasing antibiotic resistance is making treatment of these infections more problematic. Thus, safe and effective nonantimicrobial prevention strategies are needed. One preventive approach that has been used for generations is ingestion of cranberry products. The effectiveness of using of cranberries extract in profilactic treatment of recurrent lower urinary tract infection was studied in the article.

## Rezumat

Infecțiile tractului urinar prevalează printre bolile de origine infecțioasă, care afectează financiar societatea. În afară de aspectul financiar, creșterea rezistenței la antibiotice face mai problematic tratamentul acestor infecții. De aceea este necesară dezvoltarea strategiilor de prevenire sigure și eficiente, care nu conțin preparate antimicrobiene. O metoda de prevenție, care a fost folosită timp de generații, este ingestia de afine. În articol a fost studiată eficacitatea utilizării extractului din afine în prevenirea recurenței infecțiilor recidivante ale tractului urinar inferior.

## Introducere

Infecțiile tractului urinar (ITU) reprezintă o problema frecventă în rândul femeilor tinere și active, care duce la majorarea morbidității și cheltuielilor pentru asistență medicală [1,2].

Infecțiile tractului urinar prevalează printre bolile de origine infecțioasă, care afectează financiar societatea. În SUA, anual se înregistrează > 7 milioane de vizite la medic din cauza ITU [3]. Aproximativ 15% din toate antibioticele prescrise în SUA sunt atribuite tratamentului ITU [4]. Date similare sunt înregistrate și în unele țări europene [5]. În SUA, ITU reprezintă > 100.000 adresări anuale la spital, cel mai frecvent cauza fiind pielonefrita [3]. Aceste date nu includ pacienții cu patologii urologice complicate cu ITU, prevalența cărora nu este bine cunoscută. Cel puțin 40% din infecțiile nozocomiale sunt reprezentate de ITU, majoritatea cazurilor fiind cateter asociate [6]. Bacteriuria se dezvoltă în până la 25% din pacienții, care au avut nevoie de instalare cateterului

urinar timp de o săptămână sau mai mult, cu un risc zilnic de 5-7% [7,8]. Studiile recente efectuate de Global Prevalence Infection in Urology (Cercetarea Globală a Prevalenței Infecției în Urologie) au arătat, că 10-12% din pacienții spitalizați în secțiile urologice dezvoltă o infecție nozocomială. Tulpinile prelevate de la acești pacienți au o rezistență crescută [9].

În afară de aspectul financiar, creșterea rezistenței la antibiotice face mai problematic tratamentul acestor infecții [10 - 12]. De aceea este necesară dezvoltarea strategiilor de prevenire sigure și eficiente, care nu conțin preparate antimicrobiene. O metoda de prevenție, care a fost folosită timp de generații, este ingestia de afine [13,14]. Studiile în vitro au arătat că afinele inhiba P-fimbriile tulpinilor uropatogenice principale ale Escherichiei coli, ceea ce împiedică aderarea lor la uroepiteliu, care este o etapă critică în dezvoltarea ITU [15-16]. Cu toate acestea, descoperirile date nu au fost corelate direct cu rezultatele clinice sau verificate în cadrul studiilor clinice. Produsele de afine au fost evaluate, ca agent de prevenire a ITU, la mai multe categorii de pacienți, inclusiv copii și adulți cu vezici neuropatice, vârstnici, femei însărcinate, și la femei sănătoase, neînsărcinate [17-25]. Rezultatele unora studii dintre acestea, sugerează că afinele pot reduce incidența bacteriuriei și ITU, în special la femeile cu cistită acută, necomplicată [14].

### **Scopul lucrării:**

Evaluarea eficacității și siguranței preparatului Tsunami® (Vaccinium macrocarpon) la pacienții cu infecțiile recidivante ale tractului urinar inferior.

### **Material și metode**

Studiul a fost efectuat pe un lot de pacienți cu infecție non-complicată recidivantă a tractului urinar inferior tratați ambulator în clinica de Urologie și Nefrologie Chirurgicală IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Spitalul Clinic Republican în perioada 1 mai – 15 septembrie 2015.

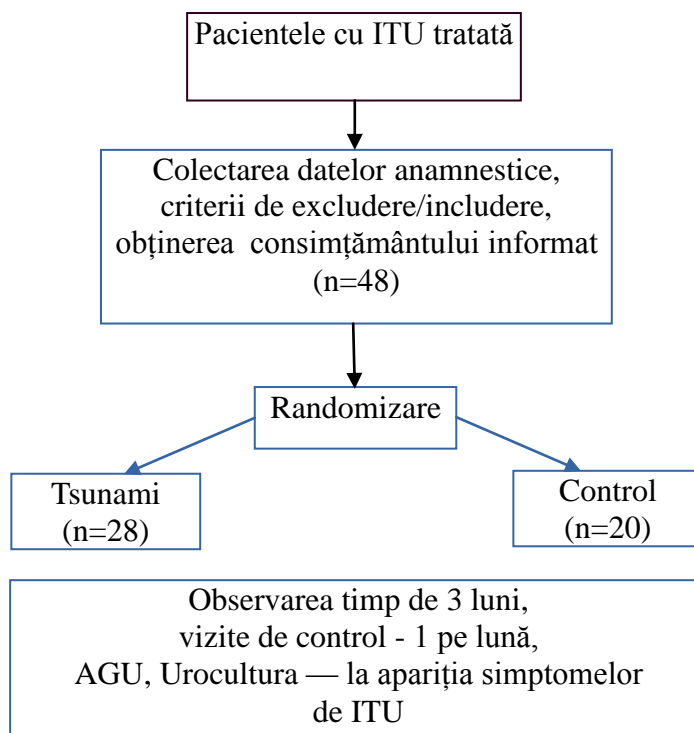
Au fost recrutate femeile la care s-a diagnosticat și s-a tratat ITU non-complicată, cauzată de Escherichia coli ( $>10^5$  unități formatoare de colonii /ml în urina colectată din jetul urinar mijlociu). Pacientelor, care n-au avut necesitate de tratament profilactic cu preparate antibacteriene și din datele anamnestice au suportat acutizarea precedentă a ITU nu mai mult de 3 luni în urmă, li s-a propus participarea în studiu. După obținerea consimțământului informat femeile au fost repartizate în 2 loturi de cercetare randomizat, folosind tabele de numere aleatoare (fig 1).

Criteriile de excludere din studiu sunt: prezența maladiilor concomitente grave, necesitatea tratamentului cu preparate antibacteriene, ITU complicată, refuzul la participarea în studiu.

Femeilor din lotul de cercetare de baza (n=28) le-a fost administrat preparatul Tsunami®, care conține într-o capsulă: Concentrat uscat din suc de afine (Vaccinium macrocarpon) -200 mg și Extract uscat din fructe de afine -3 mg, în doză de 1 capsulă pe zi, timp de 3 luni.

Lotul de control, care a constituit 20 de femei ce au primit recomandări generale (ex.: hidratare adecvată – 2-2,5 l de apă în 24 ore, ceaiuri cu plante diuretice, dieta fără iritanți (iute,

piperat, acru, alcool), limitarea cofeinei etc.).



**Figura 1. Design-ul studiului (AGU-analiza generală urinei)**

La apariția la participanții în cercetare a simptomelor care sugerează ITU (polakiurie, chemări imperative la micție, disurie, algurie, hematurie, tenesme vezicale, nocturie, febra sau dureri lombare) au fost efectuate analiza generală urinei și urocultura.

Toate analizele au fost efectuate în laboratorul Spitalului Clinic Republican. Colaboratorii laboratorului n-au fost informați despre apartinența pacienților la loturile de cercetare. Analizele au fost efectuate conform procedurilor standarte, bacteriuria  $>10^5$  UFC/ml a fost socotită ca criteriu de ITU.

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute a fost efectuată cu ajutorul pachetului de programe MS Excel 2003 și programului SPSS 20 (StatSoft), au fost utilizate statistici descriptive și procentuale, testele t-Student și  $\chi^2$ , graficele Kaplan-Meier, testul Log-rank. Pragul de semnificație pentru comparații a fost stabilit la 5% ( $p < 0,05$ ).

### **Rezultate și discuții**

În studiul prospectiv au fost incluse 48 paciente cu infecția non-complicată recidivantă a tractului urinar inferior. Vârsta medie a pacientelor a fost 36,3 ani (18 - 58 ani).

Vârsta medie a pacientelor lotului de baza și de control a fost de 35,5 și 37,2 ani, respectiv ( $p > 0,05$ ). Distribuția pacienților din loturile de studiu în funcție de indicii demografici este prezentată în tabelul 1. Loturile de cercetare au fost statistic comparabile conform indicilor demografice și factorilor de risc a ITU (tab. 1).

Tabelul 1

## Distribuția pacienților în loturile de cercetare în funcție de indicii demografici

Indici	Lotul de bază	Lotul de control	p
Vârsta, ani (Mean±SD)	35,5±12,3	37,2±14,7	>0,05
<30; n (%)	8 (28,6)	7 (35,0)	>0,05 ( $\chi^2 = 0,22$ )
30-55; n (%)	14 (50,0)	9 (45,0)	
>55; n (%)	6 (21,4)	4 (20,0)	
ITU în antecedente			
≤2; n (%)	6 (21,4)	7 (35,0)	>0,05 ( $\chi^2 = 1,35$ )
3-5; n (%)	11 (39,3)	6 (30,0)	
≥6; n (%)	11 (39,3)	7 (35,0)	
Nr. de cistita acută în ultimul an (Mean±SD)	1,2±0,7	1,1±0,8	>0,05
Pielonefrita în antecedente, n (%)	9 (32,1)	5 (20,0)	>0,05 ( $\chi^2 = 0,29$ )
Folosirea contracepției*	22 (78,8)	16 (80,0)	>0,05 ( $\chi^2 = 0,02$ )

**Nota:** \*Inclusiv condoame, sterilete și contraceptive orale; nici o femeie n-a folosit diaphragme sau spermicide.

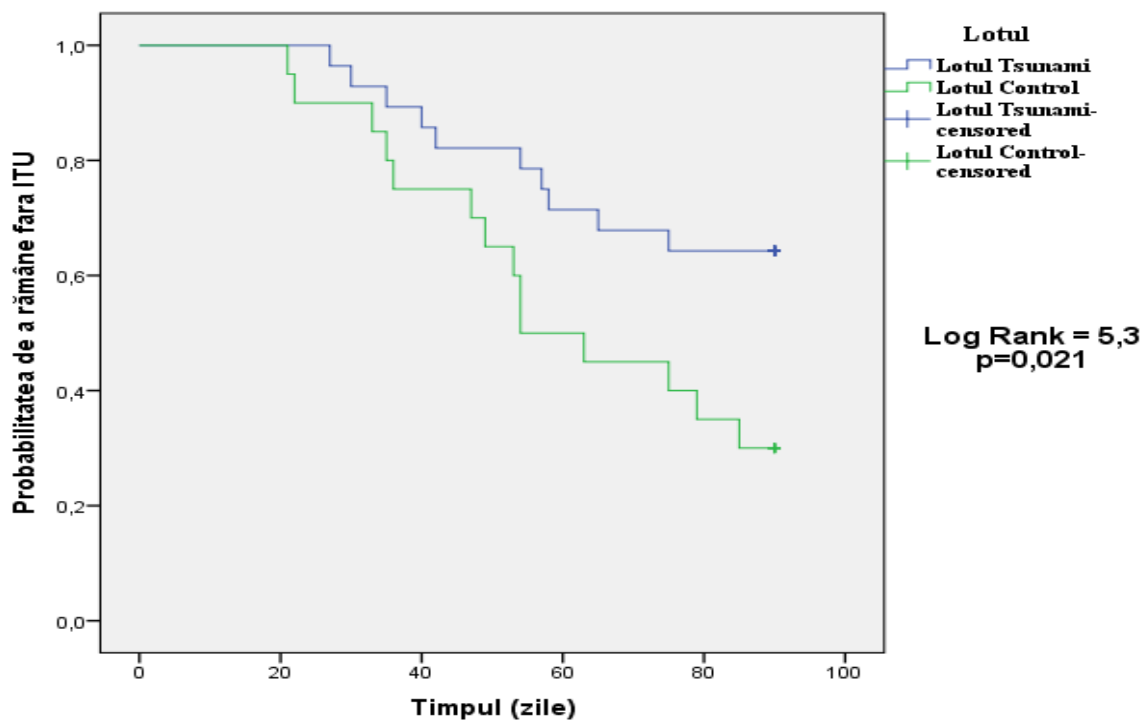


Figura 2. Curba Kaplan-Meier pentru perioada de timp (zile) pînă la progresia bolii.

N-au fost înregistrate efecte adverse severe în lotul de cercetare. Efectele adverse minore, care au inclus: dereglări gastrointestinale (constipație, diaree, perosis), vaginale (uscăciunea mucoasei) și altele (cefalee), au fost înregistrate la 6 (21,4%) femei. Numai o femeie a întrerupt administrarea preparatului din cauza simptomelor gastrointestinale (suspectând că cauza este preparatul cercetat).

Recurența ITU în lotul de cercetare a fost înregistrată în 10 (35,7%) cazuri, în lotul de control - la 14 (70,0%) paciente. Diferența între loturile de cercetare și de control a fost statistic semnificativă (Interval de Confidență 95%: 0.03 - 0.68,  $p=0,03$ ).

Timpul de observare în ambele loturi a fost de 90 zile. Potrivit criteriului log-rank diferență statistică între loturile de studiu după durata până la recurența ITU a fost semnificativă ( $p = 0,021$ ). Curba Kaplan-Meier pentru timpul până la recurența ITU este prezentată în figura 2.

Pentru a măsura efectul administrării preparatului Tsunami® a fost calculat Riscul Relativ (RR). Riscul relativ este de 0,51 (Interval de Confidență 95% - 0,29-0,91,  $p<0,05$ ) deci, rezultă că riscul de recurența ITU este de 1,96 ori mai mic la cei din lotul de cercetare comparativ cu lotul de control.

#### **Concluzii:**

1. Preparatul Tsunami® are toleranța bună și efecte adverse minimale.
2. Preparatul Tsunami® poate fi o alternativă în tratamentul profilactic a ITU inferior.
3. Studiul efectuat a constatat o diferență semnificativă statistic în eficacitatea, rata și timpul până la recurența ITU între Tsunami® monoterapie și recomandări standard.

#### **Bibliografie**

1. Dielubanza E.J., Schaeffer A.J. Urinary tract infections in women. *Med Clin North Am.* 2011;95(1):27-41.
2. Griebing T.L. Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in women. *J Urol.* 2005;173(4):1281-1287.
3. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med,* 2002. 113 Suppl 1A: p. 5s-13s.
4. Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *J Urol,* 2002. 168(4 Pt 2): p. 1720-2.
5. UVI - nedre urinvägsinfektioner hos kvinnor [UTI - lower urinary tract infections in females]. The Medical Products Agency, Sweden, 2007. 18 (2).
6. Ruden H, et al. Nosocomial and community-acquired infections in Germany. Summary of the results of the First National Prevalence Study (NIDEP). *Infection,* 1997. 25(4): p. 199-202.
7. Maki DG, et al. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis,* 2001. 7(2): p. 342-7.
8. Tambyah P, et al. Urinary catheters and drainage systems: definition, epidemiology and risk factors. In *Urogenital Infections,* Naber KG, et al. Editors. European Association of Urology:

- Arnhem, The Netherlands. 2010. p. 523-31.
9. Bjerklund Johansen TE, et al. Prevalence of hospital-acquired urinary tract infections in urology departments. *Eur Urol*, 2007. 51(4): p. 1100-11; discussion 1112.
  10. Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund Johansen T.E. et al. EAU Ghidelines on Urological Infections - Limited Update March 2015, 86 p. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-v2.pdf>
  11. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G., et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103-e120.
  12. Zalmanovici Trestioreanu A., Green H., Paul M., Yaphe J., Leibovici L. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;10:CD007182.
  13. Raz R., Chazan B., Dan M. Cranberry juice and urinary tract infection. *Clin Infect Dis*. 2004;38(10):1413-1419.
  14. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;1:CD001321.
  15. Tempera G, Corsello S, Genovese C, Caruso FE, Nicolosi D. Inhibitory activity of cranberry extract on the bacterial adhesiveness in the urine of women: an ex-vivo study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(2):611-618.
  16. Howell AB, Botto H, Combescure C, et al. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis*. 2010;10:94.
  17. Gupta K, Chou MY, Howell A, Wobbe C, Grady R, Stapleton AE. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *J Urol*. 2007;177(6):2357-2360.
  18. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ*. 2001;322(7302):1571.
  19. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol*. 2002;9(3):1558-1562.
  20. Schlager TA, Anderson S, Trudell J, Hendley JO. Effect of cranberry juice on bacteriuria in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterization. *J Pediatr*. 1999; 135(6):698-702.
  21. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA*. 1994;271(10):751-754.
  22. Haverkorn MJ, Mandigers J. Reduction of bacteriuria and pyuria using cranberry juice. *JAMA*. 1994;272(8):590.
  23. McMurdo ME, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? a randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(2):389-395.
  24. Wing DA, Rumney PJ, Preslicka CW, Chung JH. Daily cranberry juice for the prevention of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized, controlled pilot study. *J Urol*. 2008; 180(4):1367-1372.

25. Hess MJ, Hess PE, Sullivan MR, Nee M, Yalla SV. Evaluation of cranberry tablets for the prevention of urinary tract infections in spinal cord injured patients with neurogenic bladder. *Spinal Cord*. 2008;46(9):622-626