

Нов подход за лечение на неусложнен цистит: резултати от рандомизирано, плацебо контролирано клинично проучване

Никола Салваторели^a Алехандро Гарсия-Лароса^b Алесандро Алегрини^c Даниеле Павоне^c

^aОбщопрактикуващ лекар, Местна здравна агенция на Пескара, Пескара, Италия; ^bОтделение по урология, болница „дел Мар“, Барселона, Испания;

^cFourPharma CRO srl, Колефери (RM), Италия

Ключови думи

Цистит • Инфекции на уринарния тракт • Рецидив • Клинично изпитване

Резюме

Цел: Да се оцени ефикасността и безопасността на ново медицинско изделие (MD; капсула с основен компонент – напречно свързан протеин) за превенция на рецидиви на неусложнен цистит. **Методи:** В рандомизирано, двойно-сляпо клинично изпитване са включени възрастни жени със симптоми на остър цистит и чувствителен на ципрофлоксацин изолат в уринна култура. Пациентите са лекувани с ципрофлоксацин 500 mg/ден и 1 капсула/ден или съответстващото плацебо за 5 дни, 1 капсула/ден или плацебо за 15 допълнителни дни и 2 допълнителни цикъла с 1 капсула/ден или плацебо за 15 дни в първия и втория месец след първоначалното лечение. **Резултати:** В първия месец на проследяване при лекуваната с MD група не е наблюдаван рецидив. Освен това след 6 месеци симптоматичният рецидив намалява с 19.4% в сравнение с плацебо. **Заключение:** Новото MD може да помогне за превенция на рецидив от неусложнен цистит, както и за намаляване на антибиотичната употреба при лечение на жени с инфекция на уринарния тракт.

© 2016 S. Karger AG, Basel

Въведение

Инфекциите на уринарния тракт (UTI) са едни от най-превалентните бактериални болести. Заболеваемостта от тях и използваните ресурси [1] са значителни, защото налагат чести посещения в кабинет по първични грижи и спешни отделения, както и антибиотична терапия [2]. Около 90% от придобитите в общността неусложнени UTI са причинени от Грам-отрицателни бактерии във фекалната флора от семейството на *Enterobacteriaceae*, предимно *Escherichia coli* [3]. Тези бактерии могат да колонизират гениталната област, включително периуретралната зона и могат да достигнат уретера, а дори и пикочния мехур. Развитие на UTI зависи от баланса на редица фактори, включително бактериалния товар вътре в уринарния тракт и в периуретралната зона, локалните защитни механизми и бактериалната вирулентност [4].

UTI са сигнификантно по-чести при жените, отколкото при мъжете [2]. Симптомите на остър цистит се развиват бързо и включват дизурия, увеличена честота на уриниране, неотложен позив за уриниране и/или супрапубисна болка. Когато тези симптоми се представят самостоятелно или в комбинация при жена, вероятността от цистит е 50 и 90%, респективно [5]. Още повече, при приблизително 20-35% от жените с първи епизод на

цистит, рецидивът ще се представи през следващите 6 месеци [6-8], като при мнозинството от тях симптомите се проявяват през първите 2 месеци [9]. Повечето рецидиви са реинфекция от екстра-уринарни места, като ректума [9].

Антибиотиците са основната терапия за лечение на УТИ. Бактериалната резистентност към антимикробните средства обаче нараства постоянно с обезпокоителна скорост [10]. Съществена тревога относно здравето буди резистентността към Грам-отрицателните уропатогени, а превалентността от резистентни *Enterobacteriaceae* към бета-лактами, флуорохинолони, аминоглюкозиди и сулфонамиди, включително *E. coli* [11], се увеличава бързо [12]. Според европейско проучване на жени с остър неусложнен цистит, резистентността на *E. coli*, конкретно към ципрофлоксацин и триметоприм съществено се е увеличила [13]. Предизвикателството, представено от тази бактериална резистентност, изисква разумна употреба на антибиотици [14], а също и прилагането на други нелекарствени терапии за лечение и превенция на УТИ [11].

За контрол и превенция на УТИ е одобрено ново медицинско изделие (MD): капсула, която се състои основно от напречно свързан протеин, с включени също хибискус и прополис (капсула MD). Представяме резултатите от клинично проучване, проведено сред жени с неусложнен остър цистит, лекуван с ципрофлоксацин и новото MD или плацебо. Главната цел е да се оцени ефикасността на капсулите MD за превенция на рецидиви от цистит в сравнение с плацебо. Вторичната цел е да се провери дали при лечение с ципрофлоксацин капсулите променят симптоматичното развитие на остър цисти през първите 20 дни след началото на антибиотичната терапия, т.е. да се оцени потенциала им да подобрят симптомите на остър цистит.

Методи

Пациенти

В проучването са включени бели жени на възраст >18, които се представят със симптоми на остър цистит и чувствителен към ципрофлоксацин бактериален изолат ($>10^3$ CFU/ml) от уринарна култура от средна урина. Първоначално протоколът на проучването е предвиждал пациенти от двата пола. Поради различната патофизиология на УТИ при мъжете и жените обаче, включени са само жени-пациенти.

Критериите за изключване са температура (дефинирана като аксиларна температура >37 °C или >98.6 °F), бременност, кърмене, познати нарушения на уринарния тракт и/или всяка позната предходна диагноза на относима болест (сърце, бели дробове, бъбреци, черен дроб и/или болест на кръвта).

Проучването (EudraCT идентификатор 2012-000938-19) е одобрено от независима етична комисия и е разработено в съответствие с Декларацията от Хелзинки. От всички участници се изисква да подпишат формуляр за информирано съгласие преди включването им в проучването.

Дизайн на проучването

Между октомври 2012 г. и май 2014 г. в Италия е проведено проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано с паралелни групи клинично изпитване.

При първоначалната оценка са набрани пациенти със симптоми на остър цистит и са събрани проби от урина. Въз основа на тотална рандомизационна процедура пациентите са разпределени в едно от двете лечебни рамена: ципрофлоксацин 500 mg/ден и 2 капсули MD/ден или ципрофлоксацин 500 mg/ден и съответстващото плацебо за 5 дни. Всяка капсула MD съдържа 125 mg напречно свързан (мрежест) протеин, 100 mg екстракт от чашките на *Hibiscus sabdariffa* и 100 mg прополис. След този период за още 15 дни пациентите са лекувани с 1 капсула MD/ден или съответстващото плацебо. Контроли са направени на 3-тия, 5-тия и 20-тия ден. В ден 20 са оценени уринните култури и пациентите с чувствителен към ципрофлоксацин изолат за включени в проучването.

На 1-вия и 2-рия месец след първоначалното лечение участниците са получили 2 допълнителни цикъла от 1 капсула MD/ден за 2 седмици. Като цяло тази схема съответства на позологията на капсули MD за лечение на УТИ и превенция на рецидиви, съгласно най-вероятното време за настъпване на рецидив [9]. Контролни посещения са направени след 1, 2, 3 и 6 месеци. Ако пациентите се представят със симптоматичен цистит, лекувани са с антибиотик и допълнителен цикъл с 2 капсули MD/ден или съответстващото плацебо за 5 дни.

Пациентите ежедневно попълват дневник на миктурицията, от началото на лечението по проучването за 6 месеца, до последното посещение по проучването.

Крайни точки и оценки

Първичната крайна точка е процентът рецидиви на симптоматичен цистит за 6 месеци. Вторичните крайни точки са броят на миктурициите, записани в дневника и дизурия, основани на количествена скала (0: няма дизурия; 1: лека; 2: умерена; 3: тежка).

За оценка на безопасността са използвани жизнените показатели (аксиларна температура, кръвно налягане (BP) и пулс (HR)), физикален преглед и стандартни лабораторни изследвания.

Статистически анализ

Дескриптивният анализ включва абсолютните и относителни честоти за качествените променливи, както и средното и стандартно отклонение за количествените променливи. Този тест на хипотеза за количествените променливи се основава на t-теста на Стюдънт. За анализа на рецидивите е използван тестът на Мантел-Хензел (логаритмичен рангов тест). Всички пациенти, завършили проследяването, са включени в анализа и по този начин е спазен принципът за анализ на всички рандомизирани пациенти. Счита се, че стойност на $p < 0.05$ показва статистическа значимост.

Оценките на безопасността са основани на анализ на безопасността на популацията, дефинирана като пациенти, получили една или повече дози от проучването лекарство в условията на двойно-сляп дизайн и за които са налични някои данни от проследяването.

Постулира се желано намаление на риска от рецидив на цистит от 35 до 5% през първите 6 месеци. Съгласно оценката при използването на коригиран нормален метод, за алфа риск от 5%,

сила от 80% и връзка от 1 между експерименталната и контролна групи са необходими 44 пациенти в група. При допускане, че 20% отпадат след рандомизация, трябва да се наберат 108 пациенти.

Функции на
преживяемост

Кумулативна
преживяемост
(абсцисна ос)

Време (месеци)
(ординатна ос)

Терапия
- капсула MD
- плацебо
-i- цензурирана капсула MD
-i- плацебо-цензурирана

Фиг. 1. Рецидив на остър неусложнен цистит при жени, лекувани с ново MD или плацебо.

Таблица 1. Изходни характеристики на анализиранията популация

Изходни характеристики	Капсули MD (n = 43), средно ± SD	Плацебо (n=35), средно ± SD
Възраст, години	26.86±6.88	27.54±10.17
Тегло, kg	61.05±6.25	60.46±7.18
Височина, cm	166.42±4.85	163.29±5.42
BMI, kg/m ²	22.04±2.08	22.63±2.37
Температура, °C	36.62±0.22	36.58±0.24
Систолно BP, mmHg	125.26±7.46	126.20±6.45
Диастолно BP, mmHg	73.42±6.18	73.20±5.72
HR, bpm	68.00±5.75	67.57±5.66

BMI = Индекс на телесна маса; bpm = удари в минута;
BP = кръвно налягане; HR = пулс;
SD = стандартно отклонение

Резултати

От първоначално набраните 102 пациенти, 24 са изключени поради липса на чувствителни към ципрофлоксацин изолати в уринната култура. Изходните характеристики на 78-те пациенти са показани на таблица 1.

Ефикасност

След първия месец на проследяване не е наблюдаван рецидив при групата, лекувана с MD (фиг. 1). След 6 месеци симптоматичният рецидив сред лекуваните с капсули MD пациенти са намалени с 19.4% в сравнение с плацебо групата (95% CI 11.25-27.55; p = 0.015).

Броят на миктурициите сред лекуваните с капсули MD пациенти е статистически и

сигнификантно намален в сравнение с този в плацебо групата в ден 3 и ден 20 (таблица 2). Освен това, скорът на дизурия се подобрява след 20 дни терапия и в двете групи. Не са наблюдавани обаче статистически значими разлики между двете групи (p > 0.05; таблица 3).

Безопасност

По време на цялото проучване диастолното BP и HR не се променят в никоя група (таблица 4). Въпреки че систолното BP е значително по-високо в плацебо групата, разликата не се счита за клинично сигнификантна или свързана с проучваното лекарство. Оценките на безопасността, основани на физикален преглед и стандартните лабораторни изследвания са в очакваните норми. Не са наблюдавани тежки нежелани събития.

Таблица 2. Промяна в броя миктуриции на 24 часа

Брой миктуриции	Капсули MD (n = 43), средно ± SD	Плацебо (n = 35), средно ± SD	Средна разлика (95% CI)	р стойност
Изходно състояние	9.56±1.74	8.94±1.75	0.615 (-0.174 to 1.405)	0.125
Промяна в ден 3	-1.23±1.07	-0.71±0.89	-0.52 (-0.97 to -0.07)	0.025
Промяна в ден 5	-2.33±1.38	-1.86±1.33	-0.47 (-1.08 to -0.15)	0.133
Промяна в ден 20	-3.37±1.59	-2.57±1.60	-0.80 (-1.52 to -0.08)	0.030

Таблица 3. Промени в дизурията

Дизурия	Капсули MD (n = 43), средно ± SD	Плацебо (n = 35), средно ± SD	Средна разлика (95% CI)	р стойност
Изходно състояние	2.14±0.77	2.00±0.80	0.14 (-0.22 to 0.50)	0.439
Промяна в ден 3	-0.72±0.77	-0.49±0.51	-0.24 (-0.54 to 0.07)	0.123
Промяна в ден 5	-1.44±0.88	-1.11±0.93	-0.33 (-0.74 to 0.08)	0.116
Промяна в ден 20	-1.77±0.87	-1.49±1.01	-0.28 (-0.71 to 0.14)	0.190

Таблица 4. Анализ на безопасността: промени в ВР и НР спрямо изходното състояние

Променливи на безопасността	Капсули MD (n = 43), средно ± SD	Плацебо (n = 35), средно ± SD	Средна разлика (95% CI)	р стойност
Систолно ВР, mmHg	-0.07±3.04	1.38±3.01	-1.44 (-2.85 to -0.03)	0.045
Диастолно ВР, mmHg	0.19±3.48	-0.75±3.19	0.94 (-0.63 to 2.50)	0.237
НР, bpm	-0.67±3.14	0.34±3.39	-1.02 (-2.53 to 0.49)	0.183

bpm = удари в минута.

Дискусия

Резултатите от предходно проучване показват, че капсулите MD подобряват симптомите на УТИ и намаляват необходимостта от антибиотична терапия в сравнение с плацебо [15]. В нашето проучване въвеждането на капсули MD заедно с антибиотична терапия подобряват контрола върху симптомите на остър цистит, със статистически значимо намаление в броя на дневните миктуриции в сравнение с плацебо. Освен контрол на симптомите капсулите намаляват симптоматичните рецидиви по време на проследяването, с разлика от 19.4% спрямо плацебо.

Въпреки че след регресия на цистит не се препоръчва конкретна мярка, високата честота на рецидиви може да подкрепи прилагането на някои превантивни мерки. Увеличената бактериална резистентност към антибиотици обаче означава, че специален интерес представляват други терапии за контрол и превенция на УТИ [9, 11]. Превантивното действие на капсулите MD може да се дължи на бариерния ефект, който компонентите създават в червата като намаляват контакта между уропатогенните бактерии и епителната лигавица, и по този начин намаляват бактериалната пролиферация и натоваване. Може да има и допълнителен ефект върху везикалната среда като нарушава бактериалното преживяване и развиване.

Въпреки че много УТИ са причинени от бактерии от чревен произход, повечето превантивни мерки за рецидиви на цистит не действат на това ниво. Сапрофитната чревна флора може да се промени само чрез антибиотична терапия в продължение на много месеци. Антибиотичната терапия обаче предизвиква резистентност и непоносимост [8]. Наред с това продължителна антибиотична профилактика може да се асоциира с нежелани събития [16]. Механичният ефект на напречно свързвания протеин намалява бактериалната адхезия и пролиферация вътре в червата. Съответно, може да предотврати миграцията на ентеробактериите в

урогениталната област, както и последваща УТИ. Всъщност подобни продукти започват да се употребяват за лечение на остър гастроетерит, защото намаляват чревната пролиферация на ентеробактериите, включително на *E. coli* [17].

В допълнение, експерименти с животни показват, че *H. sabdariffa* може да намали рН на урината [18], а подкиселяването на урината се свързва с лечение и превенция на [19].

Установено е, че *H. sabdariffa* понижава леко ВР при хипертонични пациенти [20]. Според критериите за включване на проучването обаче никой от пациентите ни няма хипертония или хипотония. Освен това увеличаването на систолното ВР в плацебо групата не е клинично сигнификантно. Използваната в нашето проучване доза *H. sabdariffa* не води до намаляване на ВР, а HR не се увеличава.

Проучването ни е потенциално ограничено поради това, че се съсредоточаваме върху уринарните симптоми и не оценяваме потенциалния ефект на капсулите MD върху червата.

Необходими са допълнителни клинични изпитвания, за да оцени ефектът на всеки компонент в капсулите MD и да се сравнят с плацебо, и със самата капсула. Но това проучване показва, че капсулите MD са по-добри от плацебо за намаляване на риска от рецидив на неусложнен остър цистит при жени. Когато капсулите MD се въвеждат заедно с антибиотична терапия, контролът върху симптомите е по-добър и броят на миктурициите е по-малък в сравнение с плацебо.

Заклучваме, че капсулите MD могат да помогнат за превенция от неусложнен цистит, както и да намалят антибиотичната употреба при лечение на УТИ при жени.

Благодарности

Предоставена бе редакторска помощ от Content Ed Net, Мадрид, Испания.

Библиография

- 1 Foxman B: Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28:1-13.
- 2 Foxman B: Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon* 2003;49:53-70.
- 3 Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, Marchese A: The ARESC study: Urol Int DOI: 10.1159/000445326 an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:407-413.
- 4 Andreu A: [Pathogenesis of urinary tract infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(suppl 4):15-21.
- 5 Bent S, Saint S: The optimal use of diagnostic testing in women with acute uncomplicated cystitis. *Am J Med* 2002;113(suppl 1A):20S- 28S.
- 6 Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, Marsh JV, Spear S, Sobel JD, Marty MJ, Marrs CF: Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000; 151:1194-1205.
- 7 Ronald A: The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002;113(suppl 1A):14S-19S.
- 8 Gonzalez-Chamorro F, Palacios R, Alcover J, Campos J, Borrego F, Damaso D: [Urinary tract infections and their prevention]. *Actas Urol Esp* 2012;36:48-53.

- 9 Hickling DR, Nitti VW: Management of recurrent urinary tract infections in healthy adult women. *Rev Urol* 2013;15:41-48.
- 10 Carlet J, Collignon P, Goldmann D, Goossens H, Gyssens IC, Harbarth S, Jarlier V, Levy SB, N'Doye B, Pittet D, Richtmann R, Seto WH, van der Meer JW, Voss A: Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. *Lancet* 2011;378:369-371.
- 11 Oteo J, Perez-Vazquez M, Campos J: Extended-spectrum [beta]-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:320-326.
- 12 Zowawi HM, Harris PN, Roberts MJ, Tambyah PA, Schembri MA, Pezzani MD, Williamson DA, Paterson DL: The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology. *Nat Rev Urol* 2015;12:570-584.
- 13 Kahlmeter G, Ahman J, Matuschek E: Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* causing uncomplicated urinary tract infections: a European update for 2014 and comparison with 2000 and 2008. *Infect Dis Ther* 2015;4:417-423.
- 14 Prieto L, Esteban M, Salinas J, Adot JM, Arlandis S, Peri L, Cozar JM: Consensus document of the Spanish urological association on the management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. *Actas Urol Esp* 2015;39:339-348.
- 15 Garcia-Larrosa A, Alexe O: [Utipro®: a new, effective treatment against acute cystitis symptoms]. *Tenerife, LXXIX Congreso Nacional de Urologia*, June 11-14, 2014, p 118.
- 16 Albert X, Huertas I, Pereiro II, Sanfelix J, Gosalbes V, Perrota C: Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3:CD001209.
- 17 Ruszczyński M, Urbanska M, Szajewska H: Gelatin tannate for treating acute gastroenteritis: a systematic review. *Ann Gastroenterol* 2014;27:121-124.
- 18 Ndu OO, Nworu CS, Ehiemere CO, Ndukwe NC, Ochiogu IS: Herb-drug interaction between the extract of *Hibiscus sabdariffa* L. and hydrochlorothiazide in experimental animals. *J Med Food* 2011;14:640-644.
- 19 Carlsson S, Wiklund NP, Engstrand L, Weitzberg E, Lundberg JO: Effects of pH, nitrite, and ascorbic acid on nonenzymatic nitric oxide generation and bacterial growth in urine. *Nitric Oxide* 2001;5:580-586.
- 20 Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Andrica F, Banach M: Effect of sour tea (*Hibiscus sabdariffa* L.) on arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2015;33:1119-1127.