

ALLAERT F.A.

Health Claims Evaluation Chair Ceren Business school and Cen Nutriment, Dijon

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ЦИСТИТОВ У ЖЕНЩИН: ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСТРАКТА *Hibiscus sabdariffa* L.

Резюме. Основной задачей данного контролируемого рандомизированного двойного слепого исследования было определение эффективности экстракта *Hibiscus sabdariffa* (HS) по сравнению с плацебо в отношении частоты рецидивов эпизодов цистита. Сорок женщин, средний возраст 37 ± 11 лет, были включены в исследование, 18 из них вошли в группу плацебо, а 22 — в группу HS. Среднее количество инфекций мочевых путей в течение 3 месяцев, предшествующих исследованию, было $2,00 \pm 1,09$ в группе плацебо и $2,36 \pm 1,40$ в группе HS. Частота эпизодов снизилась соответственно до $1,61 \pm 2,52$ и до $1,05 \pm 1,09$ в течение первого триместра и затем до $0,89 \pm 1,32$ и $0,25 \pm 0,55$ в течение второго триместра ($p < 0,001$).

HS может являться альтернативой системной антибиотикопрофилактике.

Ключевые слова: цистит, инфекции мочевых путей, *Hibiscus sabdariffa*.

Рекомендации Французского агентства по безопасности продуктов для здоровья (AFSSAPS) [1] определяют рецидивирующий цистит как 4 эпизода острой неосложненной инфекции в течение 12-месячного периода [2]. От 20 до 30 % больных с острым циститом имеют рецидивы [3]. Считается, что во Франции от 10 до 15 % женского населения (от 3 до 5 млн женщин в соответствии с последней переписью) страдает от рецидивирующего цистита [4]. Рекомендации AFSSAPS по диагностике и антибиотикотерапии инфекции мочевых путей (ИМП) у взрослых [1] концентрируют внимание на риске возникновения резистентности в результате высокой частоты таких инфекций и применения антибиотиков. В частности, бактерии *Escherichia coli*, которые вызывают от 70 до 95 % инфекций мочевыводящих путей [2], в настоящее время устойчивы к амоксициллину — в 40–50 % случаев [5–8], к комбинации амоксициллина + клавулановой кислоты — в 20–30 % случаев [6], к сульфаметоксазолу/триметоприму — в 20 % случаев [9] и к первому поколению хинолонов (налиндиксовой кислоте) — от 10 до 15 % случаев [10]. Несмотря на то что кишечная палочка остается очень восприимчивой к нитрофурантоину и фосфомицину трометамолу, такая повышенная резистентность является одним из основных поводов для беспокойства, особенно для пациентов с рецидивирующими циститами, которые часто требуют нескольких курсов антибиотиков как для лечения, так и для профилактики [2].

Для борьбы с ростом резистентных бактерий AFSSAPS в настоящее время рекомендует изучить другие профилактические методы. Они могут включать использование растительных или на

фруктовой основе биологически активных добавок, таких как клюква, при условии, что их профилактический эффект научно обосновывается исследованиями уровня А, в частности двойными слепыми и плацебо-контролируемыми [11].

Некоторые предварительные исследования показали эффективность экстракта сушеных цветков *Hibiscus sabdariffa* (HS) для лечения и профилактики рецидивирующего цистита. Было показано, что эти богатые антоцианом экстракты и их гликозильированные формы (в частности, самбубиосиды, проантоцианидины и флавоноиды) ингибируют *in vitro* рост колоний *E.coli* и *Candida albicans* как в жидкой, так и в твердой средах [12]. Кроме того, биодоступность соединений, содержащихся в экстрактах HS в моче, была доказана у крыс. Исследования при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии лиофилизированной мочи крыс, получавших диету, обогащенную экстрактом чашечек гибискуса, показали наличие антоциановых феноловых, флавоноидных и фенольных кислотных соединений, типичных для экстракта, хроматографический профиль которого соответствует первичным экстрактам, которые добавляли к диете. Результаты исследований как *in vitro*, так и на животных подтвердили необходимость создания исследования III фазы для определения преимуществ этих экстрактов для человека. Целью данного исследования была оценка клинической эффективности экстракта HS при профилактике рецидивирующего цистита.

© Allaert F.A., 2013

© «Почки», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

Пациенты и методы

Целью этого двойного слепого контролируемого рандомизированного клинического исследования, спонсором которого является Burgundy Botanical Extracts (Рейсуз, Франция), было оценить эффективность экстракта HS по сравнению с плацебо в отношении снижения числа эпизодов инфекций мочевых путей. Первичным показателем эффективности было количество эпизодов цистита. Вторичными критериями были: показатель мочевого комфорта, который оценивался по 7-балльной шкале (от «никакого дискомфорта» до «постоянного дискомфорта»); эффективность препарата, которая оценивалась самими женщинами по 5-балльной шкале Лайкерта (от «не работает вообще» до «очень хорошо работает») и их переносимость.

В этом исследовании приняли участие женщины в возрасте от 18 до 55 лет, каждая из которых перенесла минимум 4 эпизода ИМП за последние 12 месяцев и обратилась с мочевым дискомфортом на момент включения в исследование. Все пациентки подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были: эпизоды аллергии или пищевой непереносимости в анамнезе, беременность, отсутствие эффективной контрацепции и любая серьезная патология.

Повторный визит был назначен пациенткам через 3 (D84) и 6 месяцев (D168). Им были выданы дневники, в которые записывались эпизоды мочевого дискомфорта и инфекций, возникающих в течение шести месяцев периода мониторинга.

Исследуемым препаратом был экстракт HS в дозе 2 капсулы в день. Капсулы плацебо были строго идентичны по виду, но содержали только наполнитель. Исследование было проведено в одном центре, представителем которого является автор статьи, где пациентки были осмотрены врачом и включались в исследование согласно списку рандомизации.

Всем женщинам были даны общие рекомендации, касающиеся образа жизни и личной гигиены и, в частности, по необходимому количеству суточного потребления жидкости. Пациенток также попросили не принимать никаких антибиотиков в качестве превентивной меры при инфекции мочевыводящих путей в течение шести месяцев периода мониторинга; любая пациентка, которая не выполняла это условие, исключалась из исследования.

Результаты были представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения для количественных переменных и в виде совокупностей и процентов для качественных переменных. Полученные результаты были сравнены с использованием тестов ANOVA (дисперсионный анализ) и хи-квадрат с риском альфа = 0,05.

Результаты

Сорок женщин, средний возраст — 37 ± 11 лет (диапазон: 18–55 лет), были включены в исследование.

Восемнадцать были рандомизированы на получение плацебо, а оставшиеся 22 получали экстракт HS. Все эти пациентки завершили исследование. Две женщины в группе HS принимали Cysrégul® (Arkopharma) и экстракт клюквы соответственно. Эти пациентки были исключены из подсчета частоты инфекций мочевыводящих путей, возникающих в ходе исследования.

Изменение частоты инфекций мочевыводящих путей и дискомфорта у пациенток

Среднее число инфекций мочевыводящих путей, возникших за три месяца, предшествующих включению в исследование, было $2,00 \pm 0,97$ в группе плацебо и $2,36 \pm 1,40$ в группе HS (достоверно не различалось).

Частота инфекций снизилась до $1,61 \pm 2,52$ и $1,05 \pm 1,09$ в течение первых трех месяцев терапии в группе плацебо и группе HS соответственно, а затем до $0,89 \pm 1,32$ и $0,25 \pm 0,55$ ($p < 0,001$) соответственно в течение второй половины исследования (табл. 1). При сравнении с количеством эпизодов, возникающих в течение трех месяцев, предшествующих исследованию, число инфекций мочевыводящих путей в конце второго триместра лечения снизилось на 1,11 (т.е. на 56 %) в группе плацебо и на 2,11 (т.е. на 89 %) в группе HS ($p < 0,01$) (рис. 1).

В целом уменьшение числа мочевых инфекций, наблюдаемых на протяжении 6 месяцев исследования, было 0,75 (т.е. 38 %) по сравнению с 1,81 (т.е. 77 %, $p < 0,02$) в двух группах соответственно. Пациентки также сообщали об уменьшении мочевого дискомфорта, что по шкале дискомфорта составило снижение с $2,72 \pm 1,90$ до $1,83 \pm 0,71$ в группе плацебо и с $2,91 \pm 1,97$ до $1,90 \pm 1,16$ в группе HS после шести месяцев. Разница между оценками этого параметра в двух группах была недостоверной.

Врачебная оценка эффективности

Врач оценивал эффективность лечения на основании количества ИМП, наблюдаемых в течение каждого периода, и информации, представленной пациентами во время осмотра. Врач считает, что лечение было эффективным у 22 % больных в группе плацебо по сравнению с 68 % в группе HS ($p < 0,05$) (рис. 2).

Оценка переносимости

В течение первых 3 месяцев 3 больных в группе HS (13,6 %) имели побочные эффекты класса I или II (боли в эпигастрии, головокружение и вздутие живота), эти пациентки были в состоянии продолжать лечение, и жалобы пропали самостоятельно. У одной пациентки в группе плацебо (5,5 %) отмечалось ощущение наполненного желудка, но, опять же, лечение можно было продолжать, и сим-

Таблица 1. Изменение частоты моче­вых инфекций

	НС	Плацебо	p
Перед включением	2,36 ± 1,40	2,00 ± 0,97	Недостов­ерно
М3	1,05 ± 1,09	1,61 ± 2,52	Недостов­ерно
М6	0,25 ± 0,55	0,89 ± 1,32	0,0001

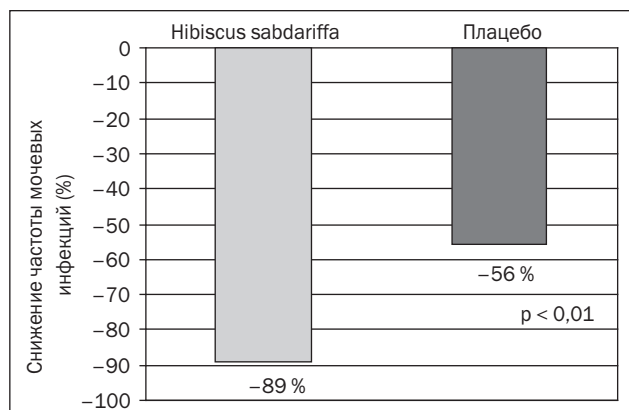


Рисунок 1. Снижение частоты моче­вых инфекций в конце второго триместра лечения

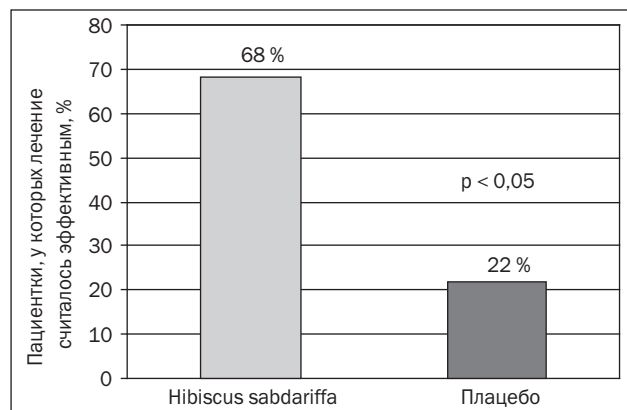


Рисунок 2. Процент пациенток, у которых лечение считалось эффективным

птом исчез спонтанно. Частота и тяжесть этих симптомов были одинаковыми в обеих группах.

Обсуждение

Данное исследование было проведено в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1924/2006 Европейского парламента и Совета по питанию и претензиям к продуктам питания в отношении здоровья, который на сегодня обязывает производителей диетических добавок к предоставлению научных доказательств их пользы для здоровья [11]. Результаты этого исследования являются интересными, но остаются вопросы относительно используемой методологии, механизма действия экстракта НС и их положения как альтернативы профилактической антибиотикотерапии.

Методология

С методологической точки зрения следует отметить, что двойной слепой рандомизированный плацебо-контролируемый дизайн был намеренно выбран для данного исследования с целью удовлетворения методологических стандартов, обязательных для лекарственных средств и для получения уровня доказательности, определенного Французским национальным Советом по здравоохранению. Это первая попытка выполнить данные требования, и в исследовании четко видны основные методологические недостатки. Возможно, наиболее яркими примерами являются низкое число включенных пациентов и отсутствие статистических расчетов по популяциям пациентов, необходимых для доказательства статистически достоверной разницы с заявленными альфа- и бета-рисками. Кроме того, не были оценены дополнительные влияющие факторы (частота сек-

суальных контактов, потребление жидкости, сопутствующие заболевания, прием лекарственных препаратов и т.д.), а также не было никакого указания относительно того, сопоставимы ли группы с этой точки зрения. Использование антибиотиков для других типов инфекции не оценивалось. Наконец, результаты анализов мочи не приводились систематически: таким образом, не было микробиологических доказательств инфекции и возбудители не были выделены. Поэтому не было известно, являлись ли бактерии, принимающие участие в воспалительном процессе, типичными для моче­вых инфекций или нет; это не было целью исследования, так как оно было разработано для того, чтобы показать клиническую эффективность экстракта НС. Дополнительные исследования могли бы быть проведены, чтобы исследовать этот аспект, если бы экстракт НС вошел в широкое применение для профилактики инфекции мочевыводящих путей.

В защиту авторов исследования следует отметить, что некоторые аспекты законодательства, регулирующего оценку пищевых добавок, по-прежнему достаточно неоднозначны. Действующие правила, созданные Регуляторным органом и Агентством по здоровью, разрешают производителям утверждать, что их добавки уменьшают один из факторов риска заболевания, но не частоту его возникновения [11].

Поэтому авторам трудно было опираться на бактериологические критерии оценки, которые могли бы затем быть истолкованы как слишком похожие на те, что применяются для лекарственных средств, особенно после того, как AFSSAPS не рекомендует систематическое проведение исследования мочи перед назначением антибиотиков при инфекциях мочевыводящих путей [1]. В ближайшем будущем

можно надеяться, что легализация диетических пищевых добавок будет утверждена по-другому, и будут приниматься во внимание те же объективные критерии, которые в настоящее время используются для лекарственных средств, по крайней мере в области инфектологии, где крайне смутное представление об «уменьшении факторов риска» довольно сложно принять.

Клинически говоря, результаты показывают, что экстракты HS эффективно уменьшают частоту инфекций мочевых путей у пациенток, включенных в исследование, тем самым подтверждая свою полезность, как минимум, в качестве превентивной меры. Основываясь на чисто клинической оценке, этот вывод подтверждает необходимость включения экстрактов HS в современные рекомендации для безантибиотиковой профилактики инфекций мочевыводящих путей, как это уже сделано с экстрактом клюквы [1]. Действительно, эти два экстракта имеют в целом множество составляющих, в частности антоцианиды и проантоцианидины [13, 14], которые, как было показано *in vitro*, способны предотвращать клеточную адгезию кишечной палочки к стенкам мочевого пузыря.

Фармакологическое действие

Результаты этого исследования показывают, что экстракт сушеных чашечек HS действительно может использоваться для профилактики рецидивирующих ИМП по типу цистита. Эта эффективность, по-видимому, связана с целым рядом факторов.

Во-первых, фенольные соединения, обнаруженные в экстракте HS, могут подавлять рост *E.coli* и *C.albicans* в твердой и жидкой средах [12]. Восьмиразовое уменьшение роста *E.coli* и пятиразовое — *C.albicans* в течение 24 часов наблюдалось при концентрациях, аналогичных стандартной дозе [12].

Во-вторых, следы фенольных соединений растительного происхождения, а именно флавоноиды и производные самбубиосидовых антоциановых и фенольных кислот, которые, как считается, отвечают за угнетающий эффект на микробную флору, имеют высокую биодоступность [12]. Эта биодоступность была продемонстрирована с помощью анализа мочи через 2 часа после приема. Это предполагает, что путь прохождения составляющими препарата почечного и интестинального барьеров и достижения просвета мочевого пузыря соответствует времени контакта с препаратом, необходимому для действия его *in situ*, с учетом частоты мочеиспусканий и объема мочи, который вызывает быстрое разбавление препарата в мочевыводящих путях.

Антибактериальное действие экстрактов HS также связано с другими механизмами. Экстракты HS содержат протокатеховую кислоту, антибактериальный эффект которой заслуживает пристального внимания [12–15]. Экстракты также оказывают ингибирующее воздействие на мети-

циллин-резистентные штаммы золотистого стафилококка, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* [16].

Альтернатива антибиотикопрофилактике?

Вопрос о профилактическом лечении часто возникает у пациентов с рецидивирующими инфекциями мочевых путей. Были предложены различные стратегии, основанные на антибиотикопрофилактике, но ни одно из веществ не было лицензировано специально для использования с этой целью. Метаанализ 19 исследований, опубликованных Х. Альберт с соавт. [18], оценивал эффективность и безопасность профилактического применения антибиотика у небеременных женщин. Превентивная антибиотикотерапия сравнивалась с плацебо в 10 исследованиях. Два различных антибиотика сравнивались в 6 исследованиях, и 2 исследования сравнивали различные схемы лечения одним и тем же препаратом. В одном исследовании сравнивали антибиотики и немедикаментозные методы лечения.

На основании этих результатов AFSSAPS пришло к выводу, что профилактический прием антибиотиков привел к снижению частоты как клинически, так и микробиологически доказанных рецидивов инфекций по сравнению с плацебо, но был связан с увеличением числа побочных эффектов (иногда в избытке, доходя до 20 %), включая тошноту, аллергию и вагинальный кандидоз, и риск развития резистентных бактерий [1]. Ни фторхинолоны, ни цефалоспорины не подходят для профилактики из-за риска развития приобретенной устойчивости, так как оба этих класса антибиотиков очень ценны для лечения тяжелых мочевых инфекций. В связи с этой ситуацией AFSSAPS рекомендует использовать альтернативные методы, указывая, что проантоцианидины могут быть полезны для лечения рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у женщин, что позволит сократить потребление антибиотиков. В то время как проантоцианидины не могут заменить антибиотики для лечения цистита путем предотвращения рецидива, они могут снизить потребность в повторных курсах антибиотиков. Необходимы дополнительные исследования для подтверждения их полезности в более широкой области применения, для предоставления дополнительной информации об их микробиологической эффективности и оценки их кратко- и долгосрочных побочных эффектов. Надо также определить оптимальную дозу и лекарственную форму препаратов и оценить комплаенс пациента к разным формам препарата при хроническом лечении им.

Заключение

Данные о действии HS для профилактики рецидивирующего цистита, полученные в этом ис-

слідованні, свідчать про користь розвитку альтернативних методів профілактики без використання антибіотиків.

Список літератури

1. Afssaps. Diagnostic et antibiothérapie des infections bactériennes communautaires de l'adulte — Recommandations de bonne pratique, June 2008 (pdf to be downloaded from: www.afssaps.fr/Infos-desecurite/Recommandations-de-bonne-pratique).
2. Nickel J.C. Practical management of recurrent urinary tract infections in premenopausal women // *Rev. Urol.* — 2005. — 7. — 11-7.
3. Caron F. Diagnostic bactériologique et antibiothérapie des infections urinaires // *Rev. Prat.* — 2003. — 53. — 1760-9.
4. Recensement Insee 2005, www.insee.fr
5. Conseil scientifique de l'ONERBA. Données de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne (ONERBA) // *Med. Mal. Infect.* — 2005. — 35. — 155-69.
6. Soussy C.J., Cavallo J.D., Courcol R., Drugeon H., Fabre R., Jarlier V. Sensibilité aux antibiotiques de souches d'*Escherichia coli* isolées en 1998 et 1999: résultats d'une enquête multicentrique française // *Med. Mal. Infect.* — 2000. — 30. — 650-6.
7. Lepelletier D., Caroff N., Reynaud A., Richet H. *Escherichia coli*: epidemiology and analysis of risk factors for infections caused by resistant strains // *Clin. Infect. Dis.* — 1999. — 29. — 548-52.
8. Henquell C., Siroi D., Chanal C., De Champs C., Chatron P., Lefeuvre B. Frequency of inhibitor-resistant TEM β -lactamases in *Escherichia coli* isolates from urinary tract infections in France // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1994. — 34. — 707-14.
9. Gupta K., Hooton T.M., Stamm W.E. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — 135. — 41-50.

10. Garau J., Xercavins M., Rodriguez-Carballeira M. et al. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community // *Antimicrob Agents Chemother.* — 1999. — 43. — 2736-41.
11. Règlement (CE) n° 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles de santé portantes sur les denrées alimentaires.
12. UTirose™: a natural answer to urinary tract infections issues. Brochure produit, RSO
13. Ali B.H., Al Wabel N., Blunden G. Phytochemical, pharmacological and toxicological aspects of *Hibiscus sabdariffa* L.: a review // *Phytother. Res.* — 2005. — 19. — 369-75.
14. Frank T., Janssen M., Netzel M. et al. Pharmacokinetics of anthocyanidin-3-glycosides following consumption of *Hibiscus sabdariffa* L. extract // *J. Clin. Pharmacol.* — 2005. — 45. — 203-10.
15. Babatunde F.E., Mokoje A.L.E. Performance of Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) as influenced by irrigation schedules // *Pakistan Journal of Nutrition.* — 2006. — 5. — 363-7.
16. Mounissamy V.M., Karimani S., Gunasegaran R. Antibacterial activity of gossypetin isolated from *Hibiscus sabdariffa* // *The Antiseptic.* — 2002. — 99. — 81-2.
17. Liu K.S., Tsao S.M., Yin M.C. In vitro antibacterial activity of roselle calyx and protocatechuic acid // *Phytother. Res.* — 2005. — 19. — 942-5.
18. Albert X., Huertas I., Pereiró I.I., Sanfèlix J., Gosalbes V., Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2004. — CD001209.

Перевод М.Г. Романюка,
ГУ «Інститут урології НАМН України»

Получено □

Allaert F.A.
Health Claims Evaluation Chair Ceren Business school and
Cen Nutriment, Dijon

Allaert F.A.
Health Claims Evaluation Chair Ceren Business school and
Cen Nutriment, Dijon, France

ПРОФІЛАКТИКА РЕЦИДИВУЮЧИХ ЦИСТИТІВ У ЖІНОК: ПОДВІЙНЕ СЛІПЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛЬОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСТРАКТУ HIBISCUS SABDARIFFA L.

PREVENTION OF RECURRENT CYSTITIS IN WOMEN: A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF HIBISCUS SABDARIFFA L. EXTRACT

Резюме. Основним завданням даного контрольованого рандомізованого подвійного сліпого дослідження було визначення ефективності екстракту *Hibiscus sabdariffa* (HS) порівняно з плацебо щодо частоти рецидивів епізодів циститу. Сорок жінок, середній вік 37 ± 11 років, були включені в дослідження, 18 із них увійшли до групи плацебо, а 22 — до групи HS. Середня кількість інфекцій сечових шляхів протягом 3 місяців, що передують дослідженню, була $2,00 \pm 1,09$ у групі плацебо й $2,36 \pm 1,40$ у групі HS. Частота епізодів знизилася відповідно до $1,61 \pm 2,52$ і до $1,05 \pm 1,09$ протягом першого триместру й потім до $0,89 \pm 1,32$ і $0,25 \pm 0,55$ протягом другого триместру ($p < 0,001$).

HS може бути альтернативою системної антибіотикопрофілактики.

Ключові слова: цистит, інфекції сечових шляхів, *Hibiscus sabdariffa*.

Summary. The main objective of this randomized, double-blind, controlled study was to determine the effectiveness of *Hibiscus sabdariffa* (HS) extract compared to placebo in term of recurrence rate of cystitis episodes. Forty women, mean age 37 ± 11 years, were included in the study, 18 of them were in the placebo group, and 22 — in HS group. The average number of urinary tract infections within the three months before the survey was 2.00 ± 1.09 in the placebo group and 2.36 ± 1.40 in HS group. The incidence decreased respectively to 1.61 ± 2.52 and 1.05 ± 1.09 up during the first trimester and then to 0.89 ± 1.32 and 0.25 ± 0.55 in the second trimester ($p < 0.001$).

HS may be an alternative to systemic antibiotic prophylaxis.

Key words: cystitis, urinary tract infections, *Hibiscus sabdariffa*.