Приложение на Ренохелп М при пациенти с рецидивиращи уроинфекции

Б. Златков[1], Ж. Филипов[1], Е. Паскалев[1], Б. Маркова[2], Ю. Мартева-Проевска[2] и А. Колевски[2]

[1]Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ „Александровска" – София
[2]Централна лаборатория по микробиология, УМБАЛ „Александровска" – София

Use of Renohelp M in patients with recurrent urinary tract infections

B. Zlatkov[1], Zh. Filipov[1], E. Paskalev[1], B. Markova[2], Yu. Marteva-Proevska[2] and A. Kolevski[2]

[1]Clinic of Nephrology and Transplantation, UMHAT "Aleksandrovska" – Sofia
[2]Central Laboratory of Microbiology, UMHAT "Aleksandrovska" – Sofia

Резюме:

Уроинфекциите са едни от най-честите възпалителни заболявания при човека. Една от групите с много висока честота на уроинфекциите са бъбречнотрансплантирани реципиенти – от 30 до 80%. Целта на настоящото проучване е да се определи ефектът на препарата Ренохелп М при пациенти с рецидивиращи уроинфекции, както и при бъбречнотрансплантирани реципиенти с рецидивиращи уроинфекции, причинени от Гр(–) и Гр(+) бактерии, третирани с подходяща антибактериална терапия. Наблюдавани и лекувани са 70 пациенти с рецидивиращи уроинфекции в Клиника по нефрология и трансплантация. Те са разделени на две групи – 35 пациенти с бъбречна трансплантация и 35 нетрансплантирани пациенти. Всички са третирани с подходящата антибиотична терапия според микробиологичното изследване, след което е използван препаратът Ренохелп М за период от три месеца. Проследи се честотата на рецидивите на уроинфекциите. При по-голяма част от тях се установи, че Ренохелп М има подпомагащо антибактериално и антисептично въздействие при лечение на уроинфекциите. Препаратът доведе до намаляване честотата на рецидивите на уроинфекциите през наблюдавания период при 58 пациенти – 83%. В групата на бъбречнотрансплантираните те са 28, или 80%, а при нетрансплантираните – 30, или 86%. Приемането на Ренохелп М води до повишаване на очистващата функция на трансплантирания бъбрек, което се изразява в сигнификантно понижение на серумния креатинин и урея и повишаване на креатининовия клирънс. Установи се сигнификантно понижение на нивото на пикочната киселина (514 ± 16 на 439 ± 15 при мъже и 408 ± 12 на 324 ± 11 при жени – $p < 0.05$), успоредено с известно повишаване на диурезата. Резултатите ни дават основание да прилагаме успешно препарата Ренохелп М при пациенти – бъбречнотрансплантирани и нетрансплантирани, с рецидивиращи уроинфекции.

Ключови думи: Ренохелп М, уроинфекции, креатининов клирънс, пикочна киселина

Адрес за кореспонденция: *Проф. Емил Паскалев, Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ „Александровска", ул. „Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София, тел. 02 9230 539, e-mail: emilpaskalev@abv.bg*

Summary:

Urinary tract infections (UTIs) are one of the most common infections in the human population. Patients who underwent renal transplantation represent a group with very high risk for UTIs with a much higher incidence been reported – 30% to 80%. The purpose of this study was to determine the effect of the product "Renohelp M" in patients with recurrent UTIs, as well as in renal transplant recipients with UTIs caused by Gram-negative and Gram-positive bacteria, who were treated with an appropriate antibacterial therapy. A total of 70 patients with recurrent UTIs treated at the Clinic of Nephrology and Transplantation have been observed in the study. They were divided into two groups – 35 renal transplant recipients and 35 non-transplant patients. All patients received appropriate antibiotic therapy according to microbiological results. After patients have completed the antibiotic course, treatment with Renohelp M was initiated for a period of three months. The frequency of UTIs was

followed-up. In a large proportion of the patients we found that the preparation "Renohelp M" exhibited antibacterial and antiseptic effects and assisted in the treatment of UTIs. Renohelp M reduced the recurrence rate of UTIs during the reference period in 83% (58/70) of all patients. In the group of renal transplants the recurrence rate of UTIs was reduced with 80% (28/35 patients) and in the non-transplant group with 86% (30/35 patients). The use of Renohelp M results in increased cleaning function of the renal transplant, a significant decrease of serum creatinine and urea, and increase of creatinine clearance. Moreover, we established a significant decrease in the level of uric acid (from 514 ± 16 mmol/L at baseline to 439 ± 15 mmol/L in men and from 408 ± 12 mmol/L to 324 ± 11 mmol/L in women, $p < 0.05$), along with some increase in urine output. The results allow us to conclude that Renohelp M could be successfully applied in patients who underwent renal transplantation and in non-transplant patients with recurrent UTIs.

Key words: Renohelp M, urinary tract infections, creatinine clearance, uric acid

Address for correspondence: *Prof. Emil Paskalev, M. D., Clinic of Nephlology and Haemodyalisis, University Hospital "Aleksandrovska", 1, Sv. G. Sofiyski St., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 9230 539, e-mail: emilpaskalev@abv.bg*

ВЪВЕДЕНИЕ

Уроинфекциите се нареждат на второ място по честота сред възпалителните заболявания при хората след тези на белите дробове [1, 18]. Те представляват неспецифични, деструктивни заболявания на бъбречния интерстициум, бъбречното легенче и пикочните пътища, развили се поради директно попадане в тях най-често на бактерии, по-рядко на вируси или микоплазми, съпроводени с възпалителна реакция от страна на болния [1, 20]. Най-често срещаните причинители са: Грам-отрицателните бактерии (ешерихия коли, клебсиела, протеус, псевдомонас, ацинетобактер, серация), Грам-положителните бактерии (ентерококи, стафилококи, хламидии – хл. трахоматис), рядко гъбички (кандида албиканс), трихомони, гонококи, вируси, причинителят на туберкулоза [1, 18, 20] и др. Най-често уроинфекциите рецидивират при диабетици, пациенти с потисната имунна система, пациенти с голяма коморбидност, жени, при преумора и стрес.

Инфекциите на пикочните пътища (ИПП) са най-често срещаните бактериални инфекции при бъбречнотрансплантирани реципиенти. При пациенти, които не получават антимикробна профилактика, честотата на ИПП варира от 35 до 79% [1, 6, 20]. Шестдесет процента от бактериемиите при бъбречнотрансплантирани реципиенти са произлезли от уринарния тракт. Факторите, които допринасят за тази висока честота на инфекции на ИПП, са използването на уретрални катетри след трансплантацията, физическа и имунологична травма на бъбречния алографт и високата доза имуносупресивна терапия, получена непосредствено в периода след трансплантацията. Уретралният катетър, който обикновено се поставя в първите няколко дни след трансплантацията, може да служи като входна врата за бактериална инвазия. Комбинацията от тази инокулация на бактерии в отделителната система, заедно с травмата на алографта, която се получава по време на процеса на експлантацията, транспортирането и имплантирането, може да доведе до дълбоко проникване на инфекции на пикочните пътища. Имуносупресивният режим също допринася за развитието на инфекции на пикочните пътища в този ранен период [18, 20].

Не само патогенезата, но също така и тежестта на инфекциите на пикочните пътища варира в зависимост от времето след трансплантация. През първите три месеца след трансплантацията инфекциите на пикочните пътища често са свързани с пиелонефрит, бактериемия и висок процент на рецидиви независимо от лечение с типичен курс на антибиотици. Следователно активният подход за диагностика и лечение на инфекциите на пикочните пътища е задължителен в ранния посттрансплантационен период. Инфекции на пикочните пътища, които възникват повече от три месеца след трансплантацията, обикновено са много по-доброкачествени и могат да бъдат лекувани с относително кратки курсове антибиотици [6, 18, 20]. Уроинфекциите при бъбречно трансплантирани реципиенти могат да предизвикат дисфункция на трансплантата и да предразположат към развитие на реакция на отхвърляне [6, 18, 20]. Те често водят до влошаване на бъбречната функция, увеличаване на азотните тела в кръвта, намаляване на гломерулната филтрация, увеличаване на пикочната киселина, намаляване на диурезата.

В нашето проучване наред с традиционното антимикробно лечение на уроинфекциите като

основно помощно средство сме използвали комбинирания билков препарат Ренохелп М. Той съдържа: сух екстракт от леспедеза капитата (Lespedeza Capitata) – 250 mg; сух екстракт от листа на бреза (Betula sp.) – 250 mg; сух екстракт от червена боровинка (Vaccinium vitis-idaea L) – 100 mg.

Lespedeza capitata Mich. е многогодишно растение, което принадлежи към семейство Fabaceae (бобови), разпространено в Северна Америка, Китай, Япония и Индия. Употребата му като диуретично средство произхожда от местното население – американци, които са ползвали листата за чай, корените му – като противоотрова, а стъбълцето при ревматизъм [3].

Уникалните свойства на продукта като природен коректор на различни видове обменни процеси на клетъчно ниво и освобождаване на организма от различни отпадни метаболитни продукти го правят широко приложим при бъбречно-каменна болест, пиелонефрит, гломерулонефрит като изключително ефективен хипоазотемик, умерен диуретик, който стабилизира водно-солевата обмяна и действа противовъзпалително [3].

Lespedeza е единствената диуретична билка при бъбречна недостатъчност, която не дава никакви усложнения. Активни съставки на lespedeza capitata са флавоноиди – леспедин, калеин, кретеин и други. Отварите от lespedeza capitata имат приятен вкус и могат да се използват вместо чай, като терапевтични и профилактични възможности за предотвратяване на бъбречни заболявания и херпес-вирусни инфекции [3].

Листата от бреза съдържат 1-3% флавонол гликозиди, основно хиперозид и други кверцетин (3,5,7,3',4'-penta-hydroxyl-flavone) гликозиди, заедно с гликозиди на кемпферол (3,4',5,7- tetra-hydroxyl-flavone) и мирицетин [5, 7, 13, 22].

Листата от бреза съдържат главно полимерни проантоцианидини – общото им съдържание, изчислено като сухо вещество, е 39 mg/g [9].

В днешно време листа от бреза се използват като поддържаща терапия при бактериални и възпалителни заболявания на пикочните пътища, камъни в бъбреците и увеличаване количеството на урината.

Изследванията по отношение на клиничната ефикасност са оскъдни. Може да се отбележи фактът, че в България колектив от Катедра по урология в Университетската Александровска болница извършва първите клинични проучвания, като използват сух екстракт от листа на бреза [5]. Направените заключения и обобщените данни оформят по-ясна перспектива за използване на хранителни добавки, съдържащи сух екстракт от листа на бреза, и представят доказани свойства относно благоприятния ефект върху здравето.

Ефектите на екстракта от листа на бреза (диуретично, урикозурично, противовъзпалително, антибактериално и литолитично действие) се определят основно от флавоноидите, които оказват въздействие върху редица ензимни системи, имащи важна роля в живота на клетката, като осъществяват модулация на P-гликопротеина, цитохромните ензими и MRP-протеина [5, 7, 9, 10, 22].

От векове северноамериканските индианци използват червените боровинки както за лекарство, така и за храна. Още преди 300 години индианците използват плодовете за зарастване на рани и облекчаване на болката [8, 11, 12]. Днес червената боровинка е известна с многобройните си здравословни ефекти. Особено значима е способността ù да предотвратява инфекциите на пикочните пътища поради нейния уникален антибактериален ефект. Плодовете на боровинката са богати на витамини, микроелементи, минерали, дъбилни вещества, флавоноиди, есенциални мастни киселини – линолеова киселина (OMEGA-6), алфалинолеова киселина (OMEGA-3), каротеноиди и фитостероли. Съдържат около 6% арбутин, следи от хидрохинон, около 8% катехинови танини, флавоноидните вещества кверцетин, хиперозид, изокверцетин, урзолова, хлорогенова и кафена киселина, витамин С [8, 15, 19]. Поради наличие на дъбилни вещества от катехинов тип листата на червената боровинка се понасят по-добре от тези на мечото грозде. Те са мощен антиоксидант – активността на витамин А ефективно неутрализира действието на свободните радикали. Притежава и антисептични свойства. Днес повече от 20 млн. души в Европа използват боровинката като антиоксидант. Най-ефективният е съдържащият се в диви плодове токотриенол, рядко срещана форма на витамин Е, открит в червената боровинка [8, 12, 14, 19]. Този антиоксидант е 40-60 пъти по-ефективен от токоферол, най-често срещаната форма на витамин Е. От всички натурални масла това от червената боровинка съдържа най-голямо количество от въпросния антиоксидант. Червената боровинка се използва при възпаление и камъни в пикочните пътища, цистити и др., като пикочогонно и противовъзпалително средство [8, 14]. Проантоцианидините пречат на бактериите да навлизат в уринарните пътища и помагат да се предотвратят съответните оплаквания [11, 19]. Патогенните бактерии имат ресни, благодарение на които лесно могат да се залепят към уринарния тракт. Проантоцианидините пречат на тези ресни да се захващат за пикочните пътища и бактериите не могат да си възвърнат способността за прикрепяне. По този начин бактериите не могат да засегнат уринарния тракт [11, 19].

Целта на настоящото проучване е да се определи ефектът на препарата Ренохелп М при пациенти с рецидивиращи уроинфекции, както и при бъбречнотрансплантирани с рецидивиращи уроинфекции, причинени от Гр(–) и Гр(+) бактерии, третирани с подходяща антибактериална терапия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването обхваща 32 БТ пациенти с рецидивиращи уроинфекции, наблюдавани в Клиниката по нефрология и трансплантация, УМБАЛ „Александровска". От общия брой пациенти мъжете са 30, а жените са 40. В групата на трансплантираните 20 са жени и 15 са мъже на възраст от 23 до 67 г., средна възраст 46,5 ± 11 г. Средната продължителност от трансплантацията в месеци е 42 ± 9. В групата на нетрансплантираните жените са също 20, а мъжете – 15, при средна възраст 36 ± 12 г. – от 19 до 59 г.

Намаление на рецидивите се приема при разреждане с ≥ 2 рецидива в сравнение с предходния период, който е със същата продължителност.

Пикочните инфекции са доказани при наличие на сигнификантна бактериурия в съчетание с дизурия и/или фебрилитет, и/или уростаза при рутинни прегледи на бъбречнотрансплантираните и нетрансплантирани болни с оглед уточняване на състоянието и прецизиране на терапията. Проведено е необходимото антибактериално лечение според антибиограма. Пациентите приемаха препарата Ренохелп М в доза 2 пъти по 2 табл. дневно през първия месец и 2 пъти по 1 табл. дневно най-малко два месеца. Лечението е осъществявано както амбулаторно, така и стационарно, в зависимост от конкретните случаи и съответните показания. Провеждани са комплекс от лабораторни изследвания на урина и кръв за характеризиране на бъбречна функция, параклинични изследвания – ехография, както и изследвания за придружаващи хронични вирусни инфекции – вирусен хепатит тип В, вирусен хепатит тип С, цитомегаловирусна инфекция.

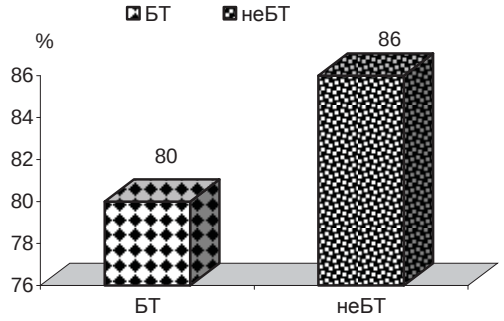
Имуносупресивната терапия на трансплантираните пациенти се провеждаше с кортикостероиди, антиметаболити – Mykofenolate Mofetil (CellCept) и Mycofenolate sodium (Myfortik), калциневринови инхибитори – циклосприн А (Sandimun Neoral) и такролимус (Prograf, Advagraf), mTOR инхибитори – сиролимус (Rapamune) и еверолимус (Sertican), прилагани според протоколите на клиниката.

Статистическата обработка е направена на персонален компютър с програма Microsoft Excel, като са приложени вариационен и корелационен анализ, таблици за сравняване на резултатите, както и рангов анализ за отграничаване на рязко отличаващите се случаи.

РЕЗУЛТАТИ

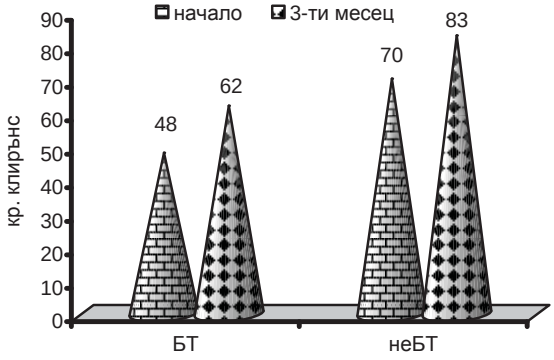
При по-голяма част от лекуваните пациенти се установи, че препаратът Ренохелп М има подпомагащо антибактериално и антисептично действие при лечение на уроинфекциите при бъбречно трансплантирани пациенти, както и при пациенти без трансплантация с рецидивиращи уроинфекции.

Прилагането на препарата доведе до намаляване честотата на рецидивите на уроинфекциите при 58 пациенти от цялата група – 83%. В групата на трансплантираните те са при 28 (80%) и при 30 (86%) в групата на нетрансплантираните. Тези резултати са представени на фиг. 1.



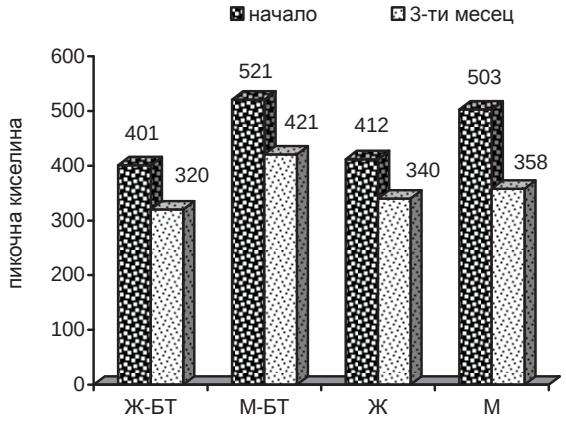
Фиг. 1. Пациенти с намалена честота на рецидиви на уроинфекции в двете групи

Приемането на Ренохелп води до повишаване на очистващата функция на трансплантирания бъбрек, което се изразява в сигнификантно ($p < 0.05$) понижение на серумния креатинин и урея и повишаване на креатининовия клирънс. Подобрението на бъбречната функция е представено чрез промяната на креатининовия клирънс на фиг. 2.



Фиг. 2. Подобрение на бъбречната функция по креатининов клирънс в двете групи

Установи се сигнификантно понижение на нивото на пикочната киселина (μmol/l) в групата на БТ пациенти – от 521 ± 18 на 421 ± 19 при мъже и от 401 ± 17 на 320 ± 15 при жени ($p < 0.05$), а в групата на нетрансплантираните – мъже от 503 ± 21 на 358 ± 17 и жени от 412 ± 14 на 340 ± 15 ($p < 0.05$), както и увеличаване на диурезата при пациентите в двете групи. Тези промени в нивата на пикочната киселина са представени на фиг. 3.



Фиг. 3. Промени на пикочната киселина в двете групи

Изводи

1. Ренохелп М намалява честотата на рецидивите на уроинфекциите при бъбречно трансплантирани реципиенти и пациенти без трансплантация.

2. Ренохелп М не показа странични действия при пациентите, т. е. има отлична поносимост и може да се прилага при трансплантирани и нетрансплантирани пациенти продължително време.

3. Ренохелп М подобрява отделителната функция на трансплантирания бъбрек, което се демонстрира с повишаване на креатининовия клирънс.

4. Ренохелп М има изразено антиурикемично действие, като понижава стойностите на пикочната киселина и увеличава диурезата.

Библиография

1. Chuang, P., C. R. Parikh et A. Langone. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. – Clin. Transplant., 19, 2005, 230-235.
2. Di Martino, P. et al. Reduction of Escherichia coli adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a doubleblind randomized placebo-controlled cross-over trial. – World J. Urol., 24, 2006, 21-27.
3. DIALIX Lespedeza – публикувани изследвания Abstracts Lspedeza capitata Световна. – J. Urol., 20, 2002, № 5, 285-293.
4. Dallenbach-Tölke, K. et al. HPLC-Analyse der Flavonoidglycoside aus Betulae folium. – Planta Med., 53, 1987, 189-192.
5. Георгиев, М., А. Заимов, К. Бонев, П. Симеонов, А. Филев, А. Буева, С. Атанасова и П. Панчев. Приложение на neorenal при пациенти след екстракорпорална литотрипсия ЕЛПК. – Бълг. урол. нефрол. трансплант. (Уронет), 1, 2004, № 3.
6. Giral, M. et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. – Kidney Int., 61, 2002, 1880-1886.
7. Hänsel, R., O. Sticher et E. Steinegger. Pharmakognosie Phytopharmazie. Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 1999, 448.
8. He, X. L. et R. H. Liu. Cranberry phytochemicals: isolation, structure elucidation, and their antiproliferative and antioxidant activities. – J. Agric. Food Chem., 54, 2006, 7069-7074.
9. Karonen, M. et al. Quantitative analysis of polymeric proanthocyanidins in birch leaves with normal-phase HPLC. – Phytochem. Anal., 17, 2006, № 3, 149-156.
10. Lahtinen, M. et al. HPLC analysis of leaf surface flavonoids for the preliminary classification of birch species. – Phytochem. Anal., 17, 2006, № 3, 197-203.
11. Lowe, F. C. et E. Fagelman. Cranberry juice and urinary tract infections: what is the evidence? – Urology, 57, 2007, 407-413.
12. Neto, C. C. Cranberry and its phytochemicals: a review of in vitro anticancer studies. – J. Nutr., 137, 2007, 186S-193S.
13. Ossipov, V. et al. High-performance liquid chromatographic separation and identification of phenolic compounds from leaves of Betula pubescens and Betula pendula. – J. Chromatogr. A, 721, 1996, № 1, 59-68.
14. Pappas, E. et K. M. Schaich. Phytochemicals of cranberries and cranberry products: characterization, potential health effects, and processing stability. – Crit. Rev. Food Sci. Nutr., 49, 2009, 741-781.
15. Petkov, V. (Ed.) Sovremennaja fitoterapiaja (A modern phytotherapy). Sofia, Meditsina I fizkultura, 1988.
16. Pokhilo, N. D. et al. Terpenoids and flavonoids from the leaves of Siberian species of the genus Betula. – Chem. Nat. Compd., 19, 1983, 374-375.
17. Pokhilo, N. D. et N. I. Uvarova. Triterpenoids of the dammarane series from various species of the Betula genus. – Interesakh Ustoichivogo Razvitiya, 6, 1998, № 5-6, 461-467.
18. Rubin, R. H. Infectious disease complications of renal transplantation. – Kidney Int., 44, 1993, 221-236.
19. Sobota, A. E. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. – J. Urol., 131, 1984, 1013-1016.
20. Takai, K. et al. Urinary tract infections following renal transplantation. – Clin. Transplant., 12, 1998, 19-23.
21. Tamas, M. et al. Cercetari asuprasaponinelortriterpenice din plante medicinale indigene. – Studii Cerc. Biochim., 21, 1978, 89-94.
22. Wang, S. J., Y. H. Pei et H. M. Hua. A new monoterpene glucoside from the leaves of Betula platyphylla Suk. – Chin. Chem. Letters, 12, 2001, № 4, 343-344.

Постъпила за печат на 15 ноември 2013 г.