

Impiego di un estratto altamente standardizzato e gastroprotetto* di *Vaccinium macrocarpon*

Efficacia clinica nelle infezioni vescicali

Francesco Di Pierro

Direzione Scientifica, Velleja Research, Pontenure (PC) email f.dipierro@vellejaresearch.com

Alberto Bonetta

Unità Operativa Radioterapia, Istituti Ospedalieri, Cremona

Giuliana Rapacioli

Segretario Comitato Scientifico AIOR (Associazione Italiana Omeopatia di Risonanza), Piacenza



Parole chiave

Vaccinium macrocarpon

Proantocianidine

Urinary Tract Infection

Cistite

INTRODUZIONE

Il *Vaccinium macrocarpon* (VM), con sinonimi ‘mirtillo rosso americano’ e *cranberry*, è una pianta nativa del Nord America. Il succo ottenuto dal suo frutto è stato, a partire dalla fine degli anni '20, impiegato come rimedio medicinale per diverse patologie tra cui la cistite (1). Il suo uso nelle malattie urinarie è stato progressivamente ridotto nel tempo e quasi abbandonato con la comparsa dei sulfamidici, prima, e degli antibiotici, in seguito.

Recentemente l'interesse verso l'impiego medicinale dei derivati di questa pianta (frutto, succo disidratato ed estratto) è di nuovo cresciuto soprattutto nei confronti delle infezioni vescicali, in particolar modo verso le manifestazioni ricorrenti.

Da un punto di vista molecolare, il frutto, come il succo disidratato e l'estratto, contiene almeno due strutture di interesse medicinale: *acidi organici* e *antocianidine* (2). Il catabolismo dei primi sembrerebbe incrementare i livelli urinari di acido ippurico con conseguente acidificazione delle urine. Tra le seconde, particolare rilievo hanno le proantocianidine, strutture dimeriche da molti Autori indicate come vero e proprio principio attivo capace di limitare l'adesività, e quindi la capacità proliferativa, dei patogeni, con particolare riferimento ad *Escherichia coli*.

Le infezioni delle basse vie urinarie

Il termine UTI deriva dall'inglese *Urinary Tract Infection* e si riferisce alla presenza di batteriuria in genere, con un valore superiore alle 100.000 unità/mL, accompagnata o meno da una sintomatologia specifica per la cistite. In genere ci si riferisce con questo termine alle infezioni delle basse vie urinarie che interessano prevalentemente la vescica e l'uretra, accompagnate a volte dall'interessamento degli ureteri o della prostata. L'infezione delle basse vie urinarie può essere complicata successivamente da pielonefriti (manifestazione alle alte vie urinarie). Da

un punto di vista epidemiologico le cistiti batteriche hanno un'incidenza che varia tra i 5 e i 10 casi ogni 1000 individui, rappresentando quindi una delle infezioni più frequenti nell'uomo. La frequenza delle cistiti tende ad aumentare con l'età ed è favorita da alterazioni funzionali o anatomiche delle vie urinarie, da malformazioni congenite, da malattie della prostata, da esiti chirurgici sulla vescica, da incontinenza urinaria, da cateterismo vescicale, da ostacolo deflusso urinario, dalla presenza di calcoli vescicali, dal diabete, da sindrome di immunodeficienza acquisita, da lesioni del midollo spinale. In alcuni casi la gravidanza può rappresentare un fattore di rischio. La maggior parte delle infezioni vescicali è sostenuta da germi gram-negativi (circa il 90% di tutte le infezioni) con una netta prevalenza di germi di provenienza fecale. Più della metà delle infezioni è sostenuta da *Escherichia coli*, seguita come frequenza da *Enterococcus faecalis* e quindi da altri ceppi batterici come *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*. La sintomatologia della cistite include disuria (intesa come dolore o bruciore minzionale), incremento della frequenza urinaria, torbidità, a volte particolare odore delle urine, saltuaria nicturia, ematuria e piuria. Nell'uomo può essere associata a minzione intermittente, sgocciolamento tardivo e/o sintomi ostruttivi nel caso di estensione dell'infezione al tessuto prostatico. In alcuni casi la cistite può essere asintomatica presentando solo una batteriuria rilevata con metodica strumentale (urino-coltura); in altri casi può essere associata anche a sintomi sistemici tra cui febbre, anche oltre 38/39°C e dolore pelvico aspecifico. Una delle complicazioni più frequenti è rappresentata dalla pielonefrite, che può assumere aspetti particolarmente gravi negli anziani, negli infanti e nei pazienti immuno-

**Monoselect Macrocarpon (MM)*:

sviluppato da *Velleja Research*, Pontenure (PC); prodotto da *SIIT*, Trezzano S/N, (MI) e commercializzato da *Omeopiacenza/PharmExtracta*, Pontenure (PC)

compromessi. Le infezioni delle basse vie urinarie hanno un tasso di ricorrenza di circa il 20%, dopo adeguata terapia antibiotica. In alcuni casi le ricorrenze assumono frequenze molto elevate specialmente nelle donne in menopausa, favorite dalla presenza di un'uretra naturalmente corta e dalle modificazioni del microambiente vulvo-vaginale causate dal calo estrogenico (3-5).

Meccanismo d'azione di VM

Le ipotesi sui possibili meccanismi di azione del VM nel controllo delle cistiti batteriche sono almeno due.

La prima ipotesi è che l'acido quinico (acido organico presente nel frutto), aumentando l'escrezione nelle urine di acido ippurico, determini una moderata attività antibatterica, tramite l'acidificazione delle urine. Numerosi ceppi batterici, infatti, presentano difficoltà di sviluppo, ad un basso pH. Tuttavia, diversi studi hanno recentemente invalidato questa teoria, non rilevando *in vivo* cambiamenti significativi o, al massimo, solo variazioni transitorie nella concentrazione di acido ippurico nelle urine, insufficienti a creare una acidità urinaria stabile e significativa.

La seconda ipotesi, che attualmente sembra avere maggiori conferme in letteratura, è quella che le proantocianidine abbiano la capacità di inibire l'adesione di batteri patogeni alla mucosa vescicale, impedendo quindi lo sviluppo e la progressione dell'infezione. Senza adesione i batteri hanno una ridotta capacità proliferativa nel tratto urinario e vengono escreti con maggiore facilità, non riuscendo quindi a determinare una infezione clinicamente significativa. Le proantocianidine di tipo A2 sembrano essere le maggiori responsabili dell'attività antisettica che si manifesta in maniera irreversibile per interazione diretta sulle fimbrie di *Escherichia coli*. In particolare, si è appurato che questo aderisce alla membrana delle cellule uro-epiteliali per mezzo di strutture proteiche, chiamate adesine, localizzate all'estremità distale di sottili filamenti (fimbrie) che si proiettano dalla parete del batterio. Le fimbrie P (galattosio specifiche) si legano ad un disaccaride del galattosio, α -D-Gal(1,4)- β -D-Gal, presente sulla superficie delle cellule uro-epiteliali. Le proantocianidine, grazie all'elevata affinità che hanno per tali fimbrie P, impediscono tale legame determinando l'eliminazione del microorganismo (6).

Profilo di sicurezza dei derivati di VM

Il VM presenta un alto profilo di sicurezza. Nello studio di tossicità orale acuta nel ratto, la DL₅₀ dell'estratto standardizzato di VM risulta essere maggiore di 4000 mg/kg. Essendo inoltre una pianta alimentare, il VM e i suoi derivati vengono considerati sicuri per un uso terapeutico nell'uomo. Tra i pochi e rari possibili effetti collaterali va segnalata la possibilità di indurre o peggiorare una sintomatologia gastrica, con una incidenza però quasi aneddotica. Esistono però alcune segnalazioni secondo le quali la somministrazione del succo e/o dell'estratto di VM nei pazienti che assumono anti-coagulanti, in particolar modo il *warfarin*, andrebbe per lo meno monitorata. Esistono infatti alcune pubblicazioni che segnalano un

incremento del valore basale di INR in pazienti in corso di trattamento. Questi dati non trovano però riscontro in studi randomizzati e in doppio cieco. Potrebbe comunque essere ragionevole procedere con prudenza nell'associazione di questi due prodotti, monitorando i parametri dei pazienti in considerazione delle segnalazioni in *case-report* di fenomeni emorragici (7).

Attività clinica dei derivati di VM

In letteratura sono riportati molti lavori che hanno studiato l'efficacia del VM nelle infezioni urinarie. L'interesse infatti è andato crescendo con l'osservazione del calo di efficacia di numerosi antibiotici e degli effetti collaterali che possono generarsi con il loro massivo uso. Purtroppo le pubblicazioni cliniche *significantive* sono limitate. Nell'ambito delle UTI è possibile però reperire alcuni studi clinici recenti (8-11) ben eseguiti e finalizzati a verificare la capacità del VM nel ridurre l'incidenza delle infezioni urinarie. In particolare, in una recente meta-analisi (8) gli Autori hanno valutato tutti i lavori pubblicati riconducibili a *trial* controllati ed effettuati con criteri scientifici verificabili, in cui fossero presenti tutti i dati richiesti per la analisi. Su 10 studi selezionati, per un totale di 1049 pazienti, (6 realizzati con succo disidratato e 4 con estratto secco) solo quattro sono stati ritenuti validi per l'elaborazione.

L'esito della meta-analisi ha dimostrato che esiste evidenza che il VM riduca significativamente il numero delle infezioni urinarie sintomatiche, in modo particolare per le donne che soffrono di cistite ricorrente. Il problema principale e comune agli studi sinora realizzati, sembra essere l'assenza di corretta standardizzazione e titolazione del derivato impiegato. Da questo punto di vista tale incertezza riduce la validità dei risultati clinici ottenuti.

Nella meta-analisi della Cochrane Collaboration, i lavori considerati, in quanto il disegno sperimentale era in doppio cieco contro placebo e il preparato impiegato era altamente standardizzato in proantocianidine, fanno riferimento a dati pubblicati dal 1994 fino al 2005.

Tra questi possono essere segnalati:

- 1) lo studio di Bailey, condotto su 12 donne con cistite recidivante. Gli Autori concludono che la cistite ricorrente possa essere controllata da una preparazione di VM ad alto contenuto in polifenoli; il limite dello studio è purtroppo nel numero di pazienti arruolati;
- 2) lo studio NAPRUTI, condotto su 280 donne, sempre con cistite ricorrente, in cui è stato confrontato l'uso del VM nei confronti della terapia antibiotica. Gli Autori sostengono la non inferiorità dell'attività profilattica con questo derivato erbale nel ridurre le recidive infettive, rispetto alla somministrazione di antibiotico;
- 3) lo studio di Hess, condotto su 57 pazienti con vescica neurologica da trauma spinale, in cui gli Autori hanno notato che la frequenza delle UTI è stata ridotta da 1.0 casi per anno a 0.3, concludendo così che l'estratto secco di VM può essere efficace anche nei pazienti paraplegici;

4) lo studio di Wing, condotto su 188 donne in gravidanza in cui si conclude che il VM presenta attività protettiva nei confronti delle cistiti sia asintomatiche sia sintomatiche.

SVILUPPO DI UN FORMULATO A BASE DI ESTRATTO DI *VACCINIUM MACROCARPON* ALTAMENTE STANDARDIZZATO E GASTROPROTETTO

Preparazione del formulato

Un formulato mono-ingrediente (*Monoselect Macrocarpon*) contenente, per compressa, 200 mg di estratto secco standardizzato di *Vaccinium macrocarpon* (Diana Naturals, Parigi, Francia), titolato sia in proantocianidine (25%, espresse come proantocianidina A2) che in composti fenolici (5%), è stato selezionato sulla base delle sue attività riscontrate in recenti studi clinici controllati (8-11). Per ridurre al minimo il rischio di instabilità dei composti attivi (i dimeri proantocianidolici risultano infatti agliconici a causa del processo estrattivo al quale vengono sottoposti e sono quindi esposti ad un maggior rischio di instabilità a basso pH) il preparato è stato reso gastroprotetto, grazie all'uso di *shellac* filante. La gastroprotezione è ovviamente non necessaria qualora si impieghi il succo disidratato di VM: nel succo infatti le proantocianidine, non estratte ma 'spremute', risultano glicosidate e quindi naturalmente gastroprotette.

Studio clinico nella cistite da radioterapia

Una delle complicazioni più frequenti durante la radioterapia per carcinoma prostatico (CaP) è l'infezione batterica urinaria che spesso determina un importante 'corteo' sintomatologico limitante la qualità di vita del paziente durante la cura. Il trattamento radiante infatti determina, a carico della mucosa vescicale, un processo infiammatorio che sfocia con frequenza elevata in disepitelizzazioni della mucosa. La vescica diventa pertanto facilmente aggredibile da batteri con conseguente infezione e aumento dei danni alla mucosa. L'infezione vescicale comporta un peggioramento della sintomatologia, già causata dalla radioterapia, a tal punto che, molto frequentemente, si è costretti a interrompere la cura e a somministrare farmaci antidolorifici e antibiotici. In questi casi, inoltre, i tempi di recupero, per riportare la sintomatologia a livelli tollerabili, si allungano considerevolmente. Sulla base dell'azione, recentemente dimostrata (7-11), del VM nella prevenzione delle cistiti batteriche si è voluta verificare l'attività anche in situazioni estreme come quella sopra descritta, in presenza di una vescica disepitelizzata, o comunque danneggiata, dal danno attinico. Tra le problematiche incontrate nella stesura del protocollo, vi era la possibilità che questo trattamento potesse interferire con la cura antitumorale. È stata quindi valutata l'attività antiossidante delle dosi di prodotto somministrato: tale attività è stata però ritenuta irrilevante nei confronti delle dosi di radioterapia da erogare.

Disegno sperimentale

È stato eseguito uno studio di fase 2, non randomizzato, ma con gruppo di controllo arruolato contemporaneamente. Dal 6/07/08 al 3/09/09 sono stati arruolati in questo studio 244 pazienti, trattati con radioterapia sulla loggia prostatica (e sulla pelvi in caso di rischio linfonodale) per neoplasia prostatica. Sono stati ammessi allo studio, sia pazienti da trattare con finalità radicale, sia pazienti operati che necessitavano di radioterapia post-operatoria o di salvataggio (se con recidiva biochimica). Sono stati trattati 120 pazienti con VM, mentre quelli di controllo erano 124. Durante il trattamento (1 compressa/die per circa 6-7 settimane), tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita settimanale, registrando la sintomatologia urinaria (frequenza urinaria media settimanale, presenza o meno di disuria con il relativo grado di gravità, nicturia, stimolo urinario, assunzione di antinfiammatori non steroidei). Sono state inoltre effettuate almeno 2 urino-culture (dopo 3 e 6 settimane di trattamento), ed una ulteriore, a richiesta, in caso di intensi sintomi disurici. Tutti i pazienti del gruppo trattato con VM dovevano iniziare il trattamento il giorno della preparazione per la radioterapia e concluderlo al termine della cura radiologica.

Risultati

Tutti i pazienti del gruppo trattato con integratore alimentare hanno assunto regolarmente il preparato. Tutti i pazienti hanno concluso il trattamento radiante.

Non sono stati segnalati effetti collaterali correlabili al VM; un solo paziente, affetto da gastrite cronica, ha lamentato gastralgie controllate successivamente con un gastroprotettore. Non sono stati rilevati fenomeni allergici attribuibili al VM.

Tra i pazienti introdotti nello studio sono state diagnosticate 35 infezioni vescicali (14%) e 3 recidive infettive (1%).

Tabella 1 Incidenza, tipologia batterica e percentuale di infezioni vescicali in pazienti con radioterapia successiva a rimozione di CaP trattati o non con un preparato a base di *Vaccinium macrocarpon* (MM) (1 cpr/die)

Batterio	MM		Controlli	
	Infezioni N°	%	Infezioni N°	%
<i>E. coli</i>	3	30	15	60
<i>E. faecalis</i>	4	40	2	8
<i>E. cloacae</i>	1	10	1	4
<i>P. aeruginosa</i>	1	10	2	8
<i>S. agalactiae</i>	1	10	-	-
<i>S. epidermidis</i>	-	-	1	4
<i>S. hemolyticus</i>	-	-	1	4
Klebsiella spp.	-	-	1	4
<i>P. mirabilis</i>	-	-	1	4
Non noto	-	-	1	4
Totale	10/120*	8.3	25/124	20.1

*p=0.015

Tabella 2 Disuria, percentuale e gravità sintomatologica nei trattati o non con un preparato a base di *Vaccinium macrocarpon* (MM) (1 cpr/die)

Grado	MM	% su 120	Controlli	% su 124
0	75	62	42	34
1	31	26	43	34
2	13	11	27	21
3	1	1	12	11

Nel gruppo trattato con VM sono state rilevate 10 infezioni urinarie su 120 pazienti (pari all'8.3 %), senza recidive infettive. Nel gruppo di controllo sono state diagnosticate 25 infezioni urinarie su 124 pazienti (pari al 20.1%) con presenza di recidiva in 3 pazienti. La differenza tra i due gruppi è risultata statisticamente significativa ($\chi^2=5.88$ $p=0.015$), con una riduzione dell'incidenza dell'infezione di circa il 60 %.

È stata evidenziata (**Tab 1**) una netta prevalenza di *E. coli* e di batteri di provenienza enterica. E' da sottolineare, come nel gruppo non trattato vi sia la preponderanza di coliformi rispetto a quello trattato (> 50%), rafforzando così i dati sul meccanismo di azione del VM riportati in letteratura.

È stata inoltre condotta un'analisi sulla sintomatologia urinaria, indipendentemente dalla presenza di processi infettivi. Nel gruppo trattato con VM si è notata una minor incidenza di disuria, ma soprattutto una minor gravità della sintomatologia, con maggior presenza di grado 0-1 (modesta entità del sintomo) rispetto al 2-3 (elevata entità del sintomo) (**Tab 2**).

È stata osservata anche una maggior incidenza di nicturia nel gruppo di controllo (**Tab 3**), che è risultata statisticamente significativa vs quella dei trattati ($\chi^2=10.45$ $p=0.01$). Parimenti, considerando la crescita dello stimolo urinario (**Tab 4**), è stato rilevato che il gruppo non trattato era maggiormente esposto. Anche in questo caso la differenza era statisticamente significativa ($\chi^2=20.76$ $p\leq 0.01$).

Nella casistica è stata registrata la frequenza urinaria media giornaliera nella settimana. Il dato è stato fornito direttamente dai pazienti che ne effettuavano la registrazione. Nel gruppo non trattato la frequenza minzionale media pre-radioterapia è stata 5.39 volte/die fino al raggiungimento di un picco di 8.94 volte/die nel corso del trattamento; nel gruppo trattato con VM la frequenza minzionale pre-radioterapia è stata di 5.92 volte/die fino al raggiungimento di un picco di 7.59 volte/die, evidenziando un livello di minor intensità (**Tab 5**). Il test di

Tabella 3 Incremento della nicturia (%) nei trattati o non con un preparato a base di *Vaccinium macrocarpon* (MM) (1 cpr/die)

MM	% su 120	Controlli	% di 124
42	35*	70	56

* $p<0.01$

Tabella 4 Incremento dello stimolo minzionale (%) nei trattati o non con un preparato a base di *Vaccinium macrocarpon* (MM) (1 cpr/die)

MM	% su 120	Controlli	% di 124
41	34 *	80	64

* $p<0.01$

Tabella 5 Frequenza minzionale media prima e durante la radioterapia nei trattati o non con un preparato a base di *Vaccinium macrocarpon* (MM) (1 cpr/die)

Gruppo	Prima della radioterapia	Durante la radioterapia (picco massimo)
MM	5.92	7.59*
Controlli	5.39	8.94

* $p<0.01$

Student ha dimostrato che la differenza del picco nei due gruppi era statisticamente significativa ($p=0.001$).

Attività clinica di MM in pazienti con UTI ricorrente

Le osservazioni e i risultati ottenuti in questo studio hanno confermato altre valutazioni cliniche, eseguite sul territorio, grazie alla raccolta dei dati effettuata da diversi ambulatori nella provincia di Piacenza e di Cremona.

In un primo caso sono state arruolate 16 pazienti di sesso femminile (età tra 35 e 65 anni; con diagnosi di UTI ricorrente con non meno di 6 episodi/anno verificato da urino-cultura positiva a *E. coli* e/o *P. mirabilis* e/o *E. fecalis* e/o Klebsiella; sono state escluse donne in gravidanza o con malattie epatiche e/o renali), trattate per 90 giorni con 2 compresse/die con il preparato a base di *Vaccinium macrocarpon* descritto. Il trattamento riduceva (**Tab 6**) del 100% il fenomeno della ricorrenza di UTI misurata tramite urino-cultura e paragonata al numero di eventi attesi.

In un secondo progetto, con le stesse condizioni di arruolamento, in un gruppo di 20 donne, il trattamento con 1 compressa/die per 90 giorni consentiva di ridurre l'incidenza del 92.5%, dopo un mese dalla fine del trattamento (**Tab 7**).

L'ultimo studio riguardava pazienti paraplegici, allettati permanenti con UTI recidivante su base mensile che, dopo terapia con 2 compresse/die per 180 giorni, sono risultati urino-cultura negativi, con una riduzione delle recidive del 100% (**Tab 8**).

Tabella 6 Effetti a 4 mesi del trattamento per 90 giorni (2 cpr/die) con un preparato a base di *Vaccinium macrocarpon* (MM) in donne con diagnosi di UTI ricorrente e urino-cultura negativa al $t=0$

N	Episodi UTI (anno)	UTI/UTI attese	
donne		($t=90$)	($t=120$)
16	6	0/24*	0/32*

$p<0.01$ UTI vs UTI attese

Tabella 7 Effetti a 4 mesi del trattamento per 90 giorni (1 cpr/die) con un preparato a base di *Vaccinium macrocarpon* (MM) in donne con diagnosi di UTI ricorrente e urino-coltura negativa al t=0

N	Episodi UTI (anno)	UTI/UTI attese	
		(t=90)	(t=120)
donne			
20	6	0/30*	3/40*

p<0.01 UTI vs UTI attese

Tabella 8 Effetti del trattamento per 180 giorni (2 cpr/die) con un preparato a base di *Vaccinium macrocarpon* (MM) in paraplegici, allettati, cateterizzati permanenti

N	Episodi UTI (anno)	UTI/UTI attese	
		(t=90)	(t=180)
Paraplegici			
4	12	0/12	0/24

CONCLUSIONI

In letteratura il VM è descritto con attività preventiva nei confronti delle infezioni vescicali, soprattutto nei quadri di ricorrenza. Il meccanismo d'azione più probabile sembra essere legato alla capacità di ridurre l'adesione delle cellule batteriche alla superficie della mucosa vescicale, impedendo il passaggio dalla contaminazione all'infezione vera e propria. Dal presente studio, eseguito su pazienti in radioterapia, appare possibile che l'attività preventiva del VM si manifesti anche in situazioni non fisiologiche, come la mucosite vescicale acuta dovuta a irradiazione con dosi significative di una parte dell'organo. In altre parole il VM può limitare lo sviluppo di infezioni vescicali anche quando una parte della mucosa vescicale è danneggiata e disepitelizzata a causa delle radiazioni e quindi maggiormente esposta all'insulto batterico.

I dati ottenuti sembrano infatti confermare che è possibile ridurre la frequenza della cistite batterica con conseguente vantaggio per la tolleranza del trattamento radiante. La diminuzione dell'incidenza delle infezioni nei trattati con VM, rispetto ai controlli, risulta statisticamente significativa e il dato appare particolarmente evidente, soprattutto per quanto riguarda i batteri coliformi, con una presenza di 3 infezioni su 120 pazienti trattati con VM *versus* 15 su 124 dei controlli.

L'analisi della casistica suggerisce ulteriori considerazioni. Il VM potrebbe ridurre l'intensità dei sintomi in pazienti senza infezione vescicale. La registrazione dei dati relativi a disuria, nicturia, urgenza e frequenza minzionale, con differenze statisticamente significative, ha infatti evidenziato che il gruppo trattato è stato in parte protetto anche dall'insulto attinico. In altri termini il VM potrebbe avere un effetto limitante sulla sintomatologia degli effetti lesivi da raggi sulla mucosa vescicale anche in assenza di infezione. Questo effetto potrebbe, forse, anche essere legato all'effetto antiossidante. Il presente rilievo richiede comunque conferme ulteriori e approfondimenti clinici.

I dati riportati, relativi allo studio in area oncologica, confermano infine quelli ottenuti in precedenza, e mai pubblicati finora, su pazienti con UTI ricorrente. Da quelle valutazioni ambulatoriali si è evidenziato come l'uso del preparato, in soggetti con diagnosi di UTI ricorrente, somministrato in condizioni di urino-coltura negativa, riduca la manifestazione di UTI nei mesi seguenti, con una risposta probabilmente dose-dipendente, con una riduzione del fenomeno di circa il 90% ad 1 compressa/die e del 100% a 2 compresse/die.

È infine interessante segnalare che, nei pazienti paraplegici, allettati e cateterizzati in permanenza (per i quali è d'obbligo l'uso di terapia antibiotica), appare di grande utilità la possibilità di un trattamento mirato, efficace ed alternativo alla terapia antibiotica. Pur riconoscendo l'esiguità del campione, il preparato sembra anche in questo caso offrire una notevole protezione, da confermare con ulteriori studi.

BIBLIOGRAFIA

- Yarnell E (2002)**
Botanical medicines for the urinary tract
World J Urol 20(5) 285-293
- Howell AB (2002)**
Cranberry proanthocyanidins and the maintenance of urinary tract health
Crit Rev Food Sci Nutr 42(3 Suppl) 273-278
- Klingenberg C, Småbrekke L, Døllner H, Simonsen GS (2009)**
Oral antibiotic treatment of urinary tract infections in children
Tidsskr Nor Laegeforen 129(13) 1342-1344
- Williams G, Craig JC (2009)**
Prevention of recurrent urinary tract infection in children
Curr Opin Infect Dis 22(1) 72-76
- Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG (2009)**
An update on uncomplicated urinary tract infections in women
Curr Opin Urol 19(4) 368-374
- Pérez-López FR, Haya J, Chedraui P (2009)**
Vaccinium macrocarpon: an interesting option for women with recurrent urinary tract infections and other health benefits
Obstet Gynaecol Res 35(4) 630-639
- Pham DQ, Pham AQ (2007)**
Interaction potential between cranberry juice and warfarin
Am J Health Syst Pharm 64(5) 490-494
- Guay DR (2009)**
Cranberry and urinary tract infections
Drugs 69(7) 775-807
- Raz R, Chazan B, Dan M (2004)**
Cranberry juice and urinary tract infection
Harefuah 143(12) 891-894, 909
- Stapleton A (2003)**
Novel approaches to prevention of urinary tract infections
Infect Dis Clin North Am 17(2) 457-471
- Stothers L (2002)**
A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women
Can J Urol 9(3) 1558-1562