

Tomasz Rechberger, Ewa Rechberger

II Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Zakażenia dróg moczowych u kobiet – jak diagnozować i skutecznie leczyć

Urinary tract infections in women – how to diagnose and treat them effectively

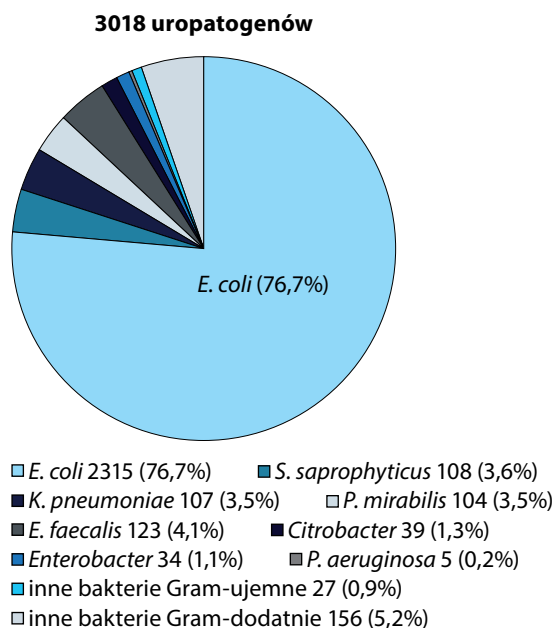
Epidemiologia

Zakażenia dolnych dróg moczowych (ZDDM) są bardzo częste szczególnie u kobiet, co z całą pewnością wynika z uwarunkowań anatomicznych – krótsza cewka moczowa i mniejsza odległość między ujściem zewnętrznym cewki moczowej a odbytem [1, 2]. Z badań epidemiologicznych wynika, że ryzyko życiowe takiej infekcji wynosi ponad 50%, przy czym aż 25% kobiet doświadczy jednego lub kilku nawrotów [3–5]. Ponadto u kobiet powszechnie występującym czynnikiem ryzyka ZDDM jest aktywność seksualna oraz przebyte zakażenie w wywiadzie [6, 7]. Schorzenia dodatkowe, takie jak cukrzyca, a także stosowanie leków immunosupresyjnych oraz nieprawidłowości anatomiczne dolnych dróg moczowych (np. uchyłki cewki) to dodatkowe czynniki ryzyka wystąpienia ZDDM [1].

Mikrobiologia zakażeń dolnych dróg moczowych

Najczęstszym uropatogenem wywołującym ZDDM jest *Escherichia coli*, odpowiadająca za 75% do nawet 95% wszystkich zakażeń pęcherza moczowego. Inne patogeny, takie jak: *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* czy *Staphylococcus saprophyticus*, wywołują takie zakażenia znacznie rzadziej [8, 9]. Na rycinie 1 przedstawio-

no wyniki międzynarodowego badania ARESK przeprowadzonego w 68 ośrodkach badawczych w 9 krajach europejskich (w tym również w Polsce) oraz w Brazylii dotyczące przyczyn ZDDM na świecie [10]. Jak wynika z tego opracowania, dominującym powodem jest zakażenie *Escherichia coli*, a inne bakterie Gram-ujemne i Gram-dodatnie są bardzo rzadko izolowane od pacjentek z typowymi objawami zakażenia dolnych dróg moczowych. Dlatego też u zdrowych kobiet niebędących w ciąży stwierdzenie w moczu takich bakterii, jak: *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* grupy B czy też koagulazoujemnych bakterii z rodziny *Staphylococcus* innych niż *S. saprophyticus* jest zwykle wynikiem kontaminacji bakteriami zasiedlającymi okolice krocza [11, 12]. Jednak w przypadku ewidentnych objawów klinicznych sugerujących ZDDM należy te patogeny uwzględnić jako możliwe czynniki sprawcze zakażenia [13]. W większości przypadków mamy jednak do czynienia z równoległym zakażeniem *E. coli* i wówczas w wyborze terapii powinniśmy kierować się antybiogramem, dobierając chemioterapeutyk tak, aby zwalczać oba uropatogeny. Uropatogenne szczepy *E. coli* (uropathogenic *Escherichia coli* – UPEC) inokulują komórki nabłonka gospodarza, w tym powierzchniowe komórki parasolowate, jak również komórki podstawne [14]. W cytopla-



Rycina 1. Etiologia zakażeń dolnych dróg moczowych na podstawie badania ARESC

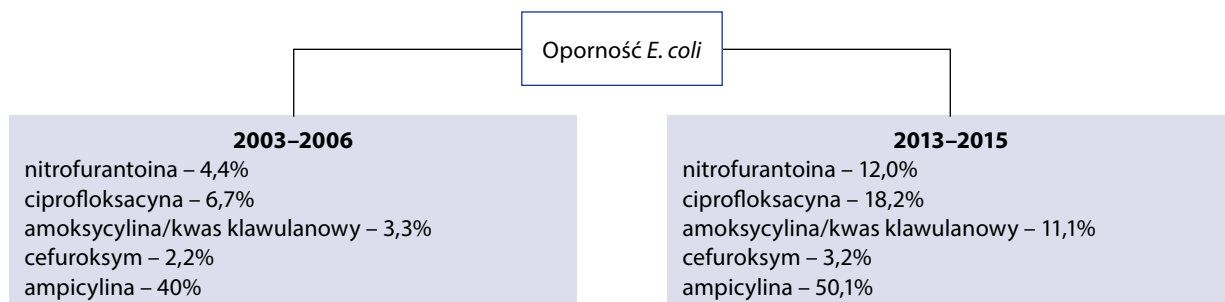
Naber KG i wsp. *European Urology* 2008; 54: 1164-1178 [33]

zmie komórek gospodarza bakterie namnażają się, formując biofilm, który z kolei tworzy tzw. wewnątrzkomórkowe kolonie bakteryjne (*intracellular bacterial community* – IBC) [14, 15]. W większości przypadków IBC nie żyją długo i ostatecznie ulegają wydaleni z zakażonymi komórkami gospodarza. Mogą być wykrywane w próbkach moczu u kobiet wymagających leczenia z powodu zakażenia dróg moczowych [16, 17]. U osób predysponowanych UPEC mogą przejść w stan uśpienia w komórkach gospodarza po przedostaniu się przez błonę komórkową i stabilizacji pomiędzy włóknami aktyny [14]. Takie wewnątrzkomórkowe umiejscowienie bakterii powoduje, że są one odporne na większość antybiotyków oraz niedostępne dla neutrofilów i innych naturalnych mechanizmów obronnych gospodarza, co powoduje reinfekcje [15, 16].

Antybiotykooporność uropatogenu *E. coli*

Ze względu na narastające zjawisko antybiotykooporności leczenie empiryczne ZDDM powinno opie-

rać się na racjonalnych przesłankach umożliwiających podejmowanie skutecznych interwencji terapeutycznych. Czynnikiem ryzyka ZDDM drobnoustrojami opornymi są: przebycie w nieodległej przeszłości leczenia antybiotykami o szerokim spektrum działania, przebycie leczenia szpitalnego, a także podróże w rejonie świata, gdzie występują drobnoustroje oporne na typowo stosowane antybiotyki [18, 19]. Dlatego niezwykle ważne są okresowe badania regionalne (krajowe) dotyczące antybiotykooporności, ponieważ pomaga to w podejmowaniu racjonalnych decyzji klinicznych. Na rycinie 2 przedstawiono w sposób zbiorczy gwałtowny wzrost oporności uropatogenu *E. coli* na najczęściej stosowane w codziennej praktyce leki. Dane pochodzą ze wspomnianego powyżej badania ARESC oraz badania przeprowadzonego w województwie lubelskim na podstawie analizy 5453 pacjentek leczonych z powodu ZDDM [20]. Z tej ostatniej pracy jednoznacznie wynika, że antybiotykooporność szczepów uropatogennych *E. coli* zależy od statusu menopauzalnego kobiety, co uzasadnia konieczność stosowania miejscowej, dopochwowej



Naber KG i wsp. *European Urology* 2008; 54: 1164-1178 [33]

Miotła P i wsp. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 4192908 [20]

Rycina 2. Antybiotykooporność *E. coli* w badaniach wieloośrodkowych i krajowych

Tabela 1. Antybiotykooporność *E. coli* w zależności od statusu menopauzalnego kobiety

Substancja czynna	Oporność w całej populacji (%)	Oporność w grupie kobiet przed menopauzą (%)	Oporność w grupie kobiet po menopauzie (%)	Różnica pomiędzy grupami (χ^2)	
ampicylina	45,9	42,4	51,4	$\chi^2 = 31,4$	$p < 0,001$
trimetoprim/ sulfametoksazol	22,3	18,9	27,2	$\chi^2 = 35,1$	$p < 0,001$
ciprofloksacyna	16,2	10,8	24,2	$\chi^2 = 117,7$	$p < 0,001$
amoksycylina/ kwas klawulanowy	15,3	12,3	18,9	$\chi^2 = 25,1$	$p < 0,001$
cefaleksyna	10,5	8,4	13,5	$\chi^2 = 30,8$	$p < 0,001$
cefuroksym	7,8	5,7	10,8	$\chi^2 = 31,1$	$p < 0,001$

Miotla P i wsp. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 4192908 [20]

terapii estrogenowej, szczególnie u kobiet w późnej menopauzie z nawracającymi ZDDM (tab. 1).

Podział zakażeń dróg moczowych

Ze względu na patofizjologię schorzenia zakażenia dróg moczowych dzieli się na 6 typów (tab. 2).

Z czysto praktycznego, klinicznego punktu widzenia objawowe zakażenia dróg moczowych obejmują zakażenie pęcherza moczowego (*cystitis*) oraz infekcje górnych dróg moczowych (*pyelonephritis*). U kobiet początkiem zakażenia jest zazwyczaj kolonizacja przedsionka pochwy uropatogenami flory jelitowej, a następnie drogą wstępującą kolonizacja cewki moczowej i pęcherza moczowego lub później moczowodów i nerek (ryc. 3).

W literaturze przedmiotu zapalenie pęcherza moczowego i cewki moczowej nazywane jest ostrym niepowikłanym ZDDM [21]. W przypadku takiego zapalenia nie występują objawy dodatkowe mogące sugerować zapalenie nerek, do których zaliczamy:

- temperaturę ciała $> 37,7^{\circ}\text{C}$ – jest to granica przyjęta arbitralnie i nie do końca potwierdzo-

na, ale należy pamiętać, że znacznie podwyższona temperatura ciała jest czynnikiem ryzyka niepowodzenia terapii empirycznej,

- inne objawy sugerujące chorobę systemową (złe samopoczucie, dreszcze, uczucie zmęczenia),
- bóle okolicy nerek.

Manifestacja kliniczna zakażeń dolnych dróg moczowych

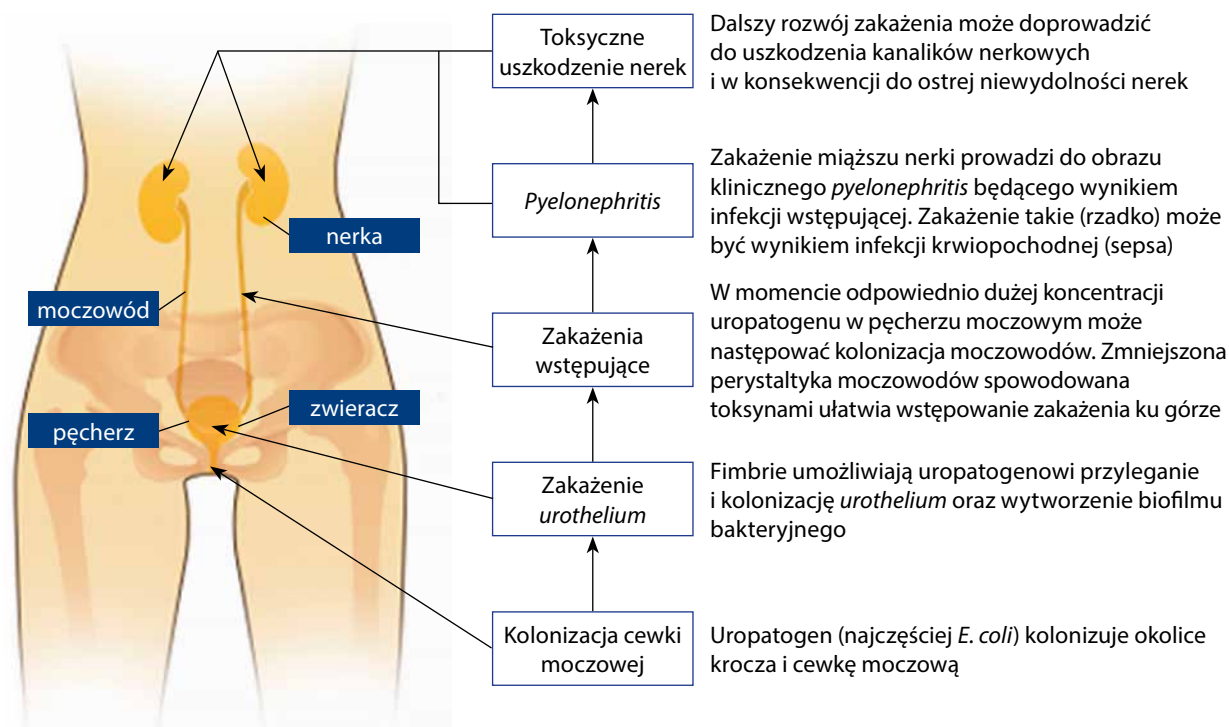
Typowe objawy kliniczne sugerujące zapalenie cewki moczowej i/lub pęcherza moczowego to:

- dyzuria – dyskomfort przy oddawaniu moczu,
- zwiększona częstotliwość mikcji,
- parcie na mocz,
- ból okolicy nadłonowej [22].

Prawdopodobieństwo prawidłowego rozpoznania ZDDM u kobiet na podstawie stwierdzenia powyższych objawów jest większe niż 50% i wzrasta do niemal 90%, jeżeli pacjentka nie podaje w wywiadzie zwiększonej wydzieliny z pochwy lub takich objawów, jak podrażnienie i świąd okolicy przedsionka pochwy [22]. Jeżeli pacjentka takie

Tabela 2. Patofizjologiczny podział zakażeń dróg moczowych u kobiet

Typ I	Zakażenia niepowikłane – drogi moczowe są prawidłowe zarówno z punktu widzenia anatomii, jak i fizjologii, nie obserwuje się towarzyszących zaburzeń, które osłabiałyby mechanizmy obronne gospodarza (typowy przykład to zakażenia postkoitalne u młodych, zdrowych kobiet)
Typ II	Zakażenia powikłane – zakażenie towarzyszy nieprawidłowościom w zakresie dróg moczowych, takim jak przeszkoda moczowodowa, złogi w nerkach czy refluks pęcherzowo-moczowodowy (typowy przykład to zakażenie układu moczowego wklajające kamicę moczowodową czy nerkową)
Typ III	Zakażenie izolowane – pierwszy epizod infekcji dróg moczowych lub sytuacja, gdy występuje co najmniej 6-miesięczny okres przerwy pomiędzy zakażeniami. Izolowana infekcja dotyka 25–40% młodych kobiet (typowy przykład to infekcje towarzyszące stanom zapalnym pochwy)
Typ IV	Niewyleczone zakażenie – terapia empiryczna zawiodła z powodu oporności bakterii lub z powodu zakażenia dwoma rodzajami patogenów, z których obydwa charakteryzują się jednakowo ograniczoną wrażliwością na zastosowany chemioterapeutyk
Typ V	Zakażenie powtórne (reinfekcja) – nie obserwowano wzrostu bakterii po wyleczonej infekcji, ale ten sam patogen został wyhodowany dwa tygodnie po leczeniu lub inny mikroorganizm został wyhodowany w dowolnym czasie. To zakażenie odpowiada za 95% reinfekcji dróg moczowych u kobiet [48, 68]
Typ VI	Nawrót – ten sam patogen powoduje zakażenie dróg moczowych w ciągu dwóch tygodni od leczenia. Zwykle trudno różnicować nawrót zakażenia z reinfekcją [69]



Rycina 3. Patogeneza zakażeń dolnych dróg moczowych u kobiet

objawy zgłasza, należy oprócz badania moczu niezwłocznie zalecić również badanie ginekologiczne. Objawy mogą być mniej lub bardziej nasilone i dokuczliwe, szczególnie u kobiet starszych, u których dość często występują objawy ze strony dolnych dróg moczowych (*lower urinary tract symptoms* – LUTS), takie jak przewlekła dyzuria czy nietrzymanie moczu, które mogą sugerować zakażenie dróg moczowych, pomimo że ono nie występuje [23].

Niezależnie od stwierdzenia typowych objawów opisanych powyżej zawsze powinno się zlecać badanie moczu z ewentualnym posiewem i oznaczeniem antybiotykooporności, jeżeli pacjentka zgłasza nasilenie parć nagłych, nagłe wystąpienie objawów nietrzymania moczu czy też hematurii. Jeżeli niespecyficznym objawom ze strony dolnych dróg moczowych towarzyszy podwyższona temperatura ciała, badanie moczu z ewentualnym posiewem powinno być obligatoryjne [24].

Posiew moczu zazwyczaj nie jest konieczny u młodej kobiety z typowymi objawami ZDDM, ale powinno się go zawsze wykonać w przypadku podejrzenia zakażenia bakteriami o zwiększonej antybiotykooporności.

Analizę moczu (mikroskopową lub za pomocą testu paskowego) wykonuje się w celu potwierdzenia leukocyturii (piurii). Jest ona powszechnie uznanym narzędziem diagnostycznym potwierdzającym ZDDM. Piuria występuje zawsze w przypadku ostrego zakażenia dolnych dróg moczowych, a jej brak u pacjentki z typowymi objawami klinicznymi wy-

maga dodatkowej diagnostyki w celu wykluczenia innych przyczyn objawów [25, 26].

Testy paskowe wykrywają obecność esterazy leukocytarnej (enzymu występującego w leukocytach i odzwierciedlającego w sposób jakościowy obecność piurii) oraz azotynów (informujących o obecności bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae* mających zdolność konwersji azotanów do azotynów). W przypadku dodatniego testu paskowego prawdopodobieństwo rzeczywistego ZDDM jest duże – czułość testu wynosi 75%, a specyficzność 82% [22].

W przypadku niepowikłanego ZDDM uropathogen i jego wrażliwość na dostępne antybiotyki są zazwyczaj łatwe do przewidzenia, dlatego wykonanie posiewu nie zawsze jest konieczne. Można, a nawet powinno się wdrożyć leczenie empiryczne. Jednakże u pacjentek z nawrotowymi infekcjami lub z podejrzeniem powikłanego zapalenia pobranie moczu do wykonania posiewu przed wdrożeniem leczenia empirycznego jest rozsądnym i zalecanym postępowaniem. Z praktycznego punktu widzenia stwierdzenie jakiegokolwiek miana *E. coli* w środkowym strumieniu moczu świadczy o jego wroście pęcherzowym [13]. Z kolei wysokie miano drobnoustrojów, które zazwyczaj kontaminują mocz i są pochodzenia kroczonego i/lub pochwowego (takich jak *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* grupy B czy *Staphylococcus* inne niż koagulazujący *Staphylococcus saprophyticus*), może być przyczyną objawowej infekcji wymagającej interwencji leczniczej.

Diagnostyka kliniczna zapalenia pęcherza moczowego z klasycznymi objawami (dyzuria, częstomocz, parcia naglące oraz ból nadłonowy) nie nastręcza zazwyczaj większych trudności. Z kolei u kobiet z brakiem jednoznacznych objawów klinicznych wykazanie w badaniu moczu oraz w posiewie piurii i znamiennej bakteriurii potwierdza jednoznacznie rozpoznanie.

Bakteriuria (nawet znamienna) przy braku piurii i typowych objawów sugerujących ZDDM nazywana jest asymptomatyczną i nie wymaga leczenia, chyba że mamy do czynienia z kobietą ciężarną bądź pacjentką, u której planowany jest zabieg urologiczny dotyczący dróg moczowych.

Diagnostyka różnicowa

Objawy ZDDM u kobiet w zależności od towarzyszących objawów klinicznych należy różnicować z:

- zapaleniem pochwy (*vaginitis*) – u kobiet z dyzurią obecność nadmiernej, złowonnej wydzieliny z pochwy z towarzyszącym świądem okolicy krocza, ale bez zwiększenia liczby mikcji oraz bez współistniejących parć naglących świadczy najczęściej o zapaleniu pochwy (zazwyczaj zakażenia grzybicze, bakteryjna waginoza lub zakażenia rzęsistkiem pochwowym);
- zapaleniem cewki moczowej (*urethritis*) – występuje zazwyczaj u aktywnych seksualnie kobiet. Jej objawy to dyzuria z towarzyszącą piurią, ale bez bakteriurii w analizie moczu. Czynnikiem sprawczym są zazwyczaj: *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, grzyby z rodziny *Candida*, *Herpes simplex* lub miejscowo działające irytanty, np. żele antykoncepcyjne czy płyny stosowane do higieny intymnej;
- zespołem bolesnego pęcherza (*painful bladder syndrome* – PBS) – diagnozę stawia się po wykluczeniu czynników infekcyjnych u pacjentek, u których występują uporczywe objawy powodujące dyskomfort dolnych dróg moczowych (dyzuria, zwiększona częstość mikcji, parcia naglące);
- zapaleniem narządów miednicy mniejszej (*pelvic inflammatory disease* – PID) – podwyższona temperatura ciała z towarzyszącymi dolegliwościami bólowymi w dole brzucha, bolesność przy palpacji wewnętrznej oraz mniej lub bardziej nasilone objawy otrzewnowe mogą sugerować PID. Dyżuria może być objawem towarzyszącym. Obecność ropnej wydzieliny z szyjki macicy stwierdzana we wziernikach

oraz wspomniane powyżej objawy pozwalają na postawienie właściwej diagnozy.

Leczenie

Leczenie ZDDM zależy od tego, jak duże u konkretnej pacjentki jest prawdopodobieństwo infekcji szczepami bakteryjnymi opornymi na powszechnie stosowane antybiotyki (bakterie MDR – *multidrug resistant Gram-negative species*). U pacjentek, u których możemy spodziewać się infekcji szczepami MDR (liczne epizody ZDDM w wywiadzie, leczenie w nieodległej przeszłości antybiotykami o szerokim spektrum działania, immunosupresja), wykonanie posiewu moczu i oznaczenie antybiotykooporności są bezwzględnie zalecane. Podobnie postępuje się u kobiet z zaburzeniami odporności, z nieprawidłowościami anatomicznymi i/lub czynnościowymi (pęcherz neurogeny, kamica nerkowa i pęcherzoza, pacjentki cewnikowane, ze stentami moczowodowymi czy dysrefleksją autonomiczną) w obrębie dróg moczowych oraz z cukrzycą.

U pacjentek bez dodatkowych czynników ryzyka w przypadku typowych objawów ZDDM po wykonaniu testu paskowego potwierdzającego piurię lekami pierwszego wyboru są:

- nitrofurantoina (aktualnie niedostępna w Polsce) w dawce 100 mg doustnie 2 razy na dobę przez 5 dni. W badaniach klinicznych taki schemat podawania był efektywny klinicznie u 79–92% leczonych przy minimalnej promocji antybiotykooporności [27, 28]. Nie stosuje się nitrofurantoiny przy klirensie kreatyniny < 30 ml/min [29, 30]. W Polsce powszechnie stosowana jest furazydyna (inna pochodna nitrofuranu), ale brakuje wiarygodnych badań klinicznych potwierdzających jej skuteczność krótko- i długoterminową. Z drugiej strony, ponieważ w ciągu ostatnich lat oporność uropatogenu *E. coli* w stosunku do nitrofurantoiny, której w naszym kraju nie ma, wzrosła prawie dwukrotnie, można przyjąć, że właśnie furazydyna jest częściowo odpowiedzialna za to zjawisko;
- trimetoprim-sulfametoksazol – w tabletkach doustnych (160/800 mg) 2 razy na dobę przez 3 dni. Z randomizowanych badań klinicznych jednoznacznie wynika, że terapia 3–7-dniowa dawała pozytywny efekt u 79–100% leczonych [17, 24, 30, 31]. Nie stosuje się empirycznie takiego leczenia, jeżeli w danym obszarze lokalna oporność na ten chemioterapeutyk przekracza 20%. Taką właśnie wartość stwierdzono w Pol-

sce we wspomnianym powyżej badaniu ARESC [32–34];

- fosfomycyna w dawce 3 g proszku rozpuszczonego w wodzie w pojedynczej dawce. W jednym z badań efekt kliniczny wyniósł 91% i był porównywalny z efektem nitrofurantoiny [35]. Pojedyncza dawka 3 g fosfomycyny dawała nieco gorszy efekt kliniczny (58% vs 70%) i mikrobiologiczny – ujemny wynik posiewu (63% vs 74%) po 4 tygodniach w stosunku do nitrofurantoiny stosowanej 3 razy na dobę w dawce 100 mg przez 5 dni [27]. Należy jednak pamiętać, że fosfomycyna wykazuje wysoką efektywność w stosunku do wielu drobnoustrojów MDR i dlatego powinniśmy raczej zarezerwować takie leczenie dla tych właśnie przypadków, a w niepowikłanym ZDDM stosować inne leki pierwszego rzutu;
- piwmeicylina – penicylina aktywna w stosunku do bakterii Gram-ujemnych (aktualnie lek niedostępny w Polsce) stosowana w dawce 400 mg 2 razy dziennie przez 5–7 dni. W badaniach z randomizacją efektywność kliniczna wyniosła 55–82% i była nieco niższa niż innych leków pierwszego rzutu, ale lek ten wywiera selektywne działanie na drobnoustroje mogące wykazywać oporność na te leki [36, 37].

Zastosowanie leczenia empirycznego pierwszego rzutu w przypadkach ZDDM u kobiet powinno skutkować symptomatyczną poprawą w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia [38].

Inne opcje terapeutyczne

Jeżeli z powodu racjonalnych przesłanek nie można zastosować wymienionych powyżej leków pierwszego rzutu, lekami z wyboru są inne β-laktamy (z wyłączeniem oczywiście piwmeicyliny) lub fluorochinolony. Najczęściej stosowane preparaty to:

- amoksycylina z kwasem klawulonowym w dawce 875 mg 2 razy na dobę,
- cefuroksym w dawce 125 mg 2 razy na dobę,
- cefaleksyna w dawce 250–500 mg co 6 godzin.

Wszystkie te leki należy przyjmować przez 5–7 dni [26, 30, 39].

Ampicylina i amoksycylina nie powinny być stosowane w leczeniu empirycznym ZDDM z powodu częstego występowania zjawiska antybiotykooporności [33, 39, 40].

Jeżeli nie można podać β-laktamów (np. z powodu alergii na te antybiotyki), alternatywnym postępowaniem jest zastosowanie ciprofloksacyny w dawce 250 mg 2 razy na dobę lub lewofloksacyny w dawce 250 mg na dobę przez 3 dni. Inne, rzadziej stosowa-

ne fluorochinolony to ofloksacyna i norfloksacyna. Cały szereg dobrze udokumentowanych badań klinicznych potwierdza wysoką efektywność kliniczną fluorochinolonów w leczeniu ZDDM u kobiet [37, 41–43]. Z drugiej jednak strony musimy pamiętać, że ich powszechne stosowanie w ostatnich latach doprowadziło do wzrostu ilości bakterii wykazujących oporność na tę grupę leków [44]. Szczegółowo sposób postępowania z pacjentkami z nawrotowymi ZDDM omówiono w publikacji Kodnera i Thomas Gupton [45].

Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentek z ZDDM przedstawiono na rycinie 4.

Nadzór po leczeniu

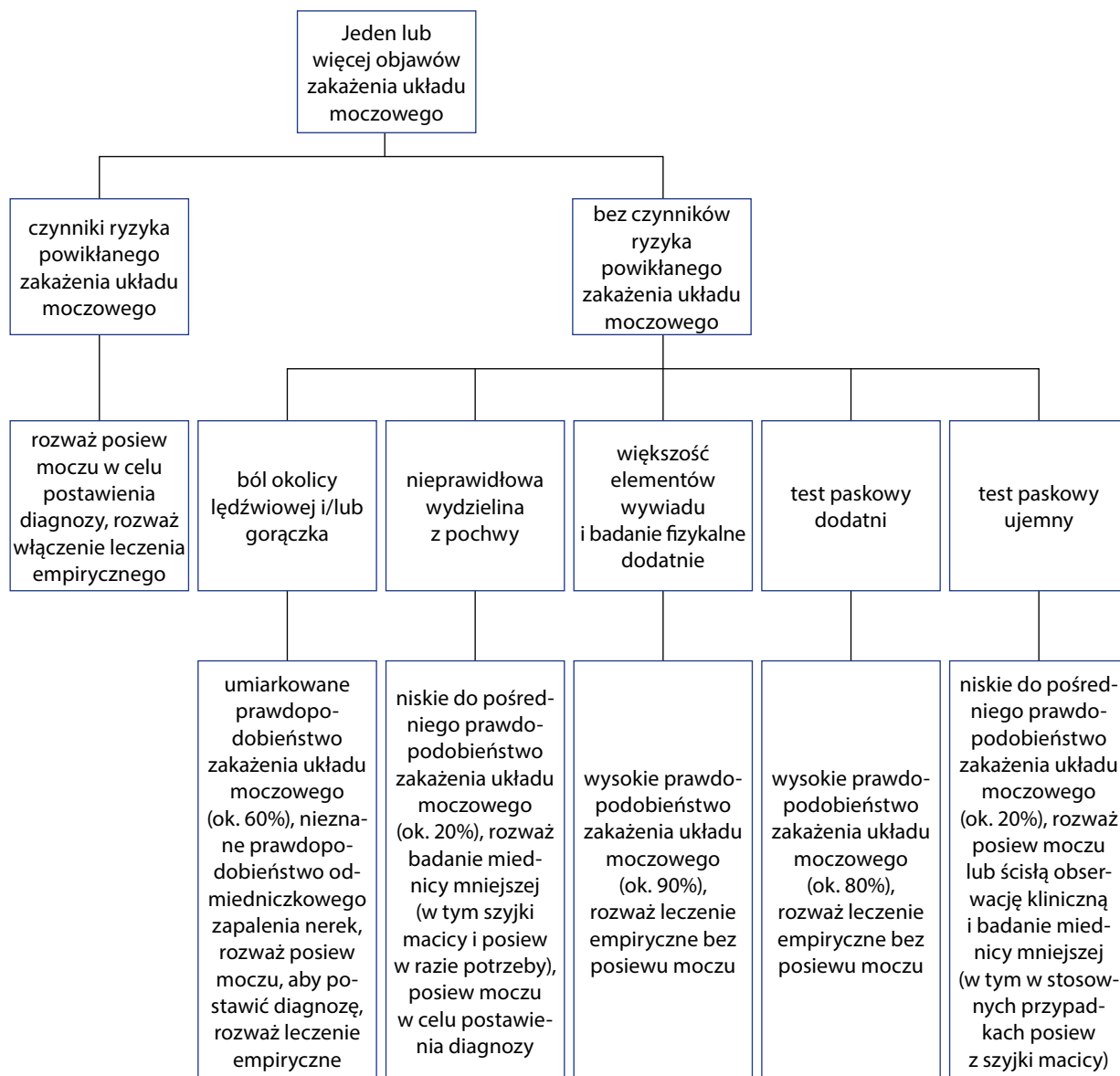
Kontrolnego posiewu moczu nie wykonuje się u pacjentek z pierwotnym ostrym ZDDM, u których po leczeniu objawy całkowicie ustąpiły. Jeżeli w pierwotnej analizie moczu stwierdzono hematurię, należy powtórzyć analizę w ciągu 2 tygodni od zakończenia leczenia (nawet przy braku objawów klinicznych), aby wykluczyć obecność hematurii mogącej świadczyć o innej, nieinfekcyjnej patologii dróg moczowych.

U pacjentek, u których objawy ZDDM nie ustąpiły w ciągu 48–72 godzin od rozpoczęcia leczenia empirycznego lub powróciły w ciągu kilku tygodni od jego zakończenia, należy wykonać posiew moczu w celu określenia antybiotykooporności, a przy ponownej infekcji konieczna jest konsultacja urologiczna i/lub radiologiczna w celu wykluczenia nieprawidłowości anatomicznych mogących powodować nawrót schorzenia.

Profilaktyka nawrotowych zakażeń dróg moczowych u kobiet

Powtarzające się infekcje dróg moczowych (*recurrent UTI*) definiujemy jako dwa niepowikłane epizody zakażeń w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub trzy infekcje w okresie jednego roku [46]. Przed wdrożeniem przyczynowego leczenia nawracających ZDDM, szczególnie u kobiet, należy bezwzględnie ocenić i zmodyfikować lub wyeliminować (jeżeli to możliwe) potencjalne czynniki ryzyka mogące powodować uciążliwe nawroty choroby (ryc. 5).

Do istotnych strategii postępowania w celu zapobiegania nawrotowym postaciom zakażeń układu moczowego należą różne rodzaje profilaktyki antybiotykowej, tj. profilaktyka ciągła, po stosunku płciowym lub intensywne samoleczenie. Samoleczenie jest rekomendowane w przypadku ≤ 2 epizo-



Rycina 4. Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zakażeniach dolnych dróg moczowych u kobiet

U kobiet premenopauzalnych

- stosunki seksualne (szczególnie z nowymi partnerami)
- stosowanie spermicydów zwiększających pH pochwy (wartość prawidłowa to 3,8–4,2)
- stosowanie dopochwowych preparatów przeciwwgrzybiczych i przeciwbakteryjnych
- przebyte (szczególnie w dzieciństwie) epizody zakażeń układu moczowego

U kobiet pomenopauzalnych (zdrowych, w wieku 50–70 lat)

- miejscowy hipostrogenizm związany z atrofią urogenitalną
- przebyte zabiegi w obrębie przepony moczowo-płciowej
- nietrzymanie moczu
- zaburzenie statyki dna miednicy prowadzące do zalegania moczu po mikcji
- przebyte zakażenia dróg moczowych

U kobiet w okresie geripauzy (> 70. roku życia)

- nietrzymanie moczu
- nasilona atrofia urogenitalna
- zaburzenia statyki dna miednicy



Dodatkowo u kobiet starszych niepełnosprawnych fizycznie i/lub umysłowo

- cewnikowanie
- stopień niepełnosprawności

Rycina 5. Czynniki ryzyka nawrotowych zakażeń dolnych dróg moczowych

dów zakażeń układu moczowego na rok, natomiast w przypadku ≥ 3 epizodów rocznie rozważana jest profilaktyczna antybiotykoterapia: ciągła, niskodawkowa lub po stosunku płciowym [47]. Warunkiem niezbędnym do rozpoczęcia terapii profilaktycznej jest potwierdzone wyleczenie poprzedniej infekcji po 1–2 tygodniach od zakończenia leczenia [48]. W tym celu niskie dawki antybiotyków mogą być podawane każdego dnia przez 6 miesięcy lub nawet dłużej. Są również zalecenia podawania profilaktycznego antybiotyku na noc naprzemiennie lub przez 3 dni w tygodniu [49, 50]. U kobiet, u których zakażenie dróg moczowych związane jest z aktywnością seksualną, pojedyncza profilaktyczna dawka antybiotyku po stosunku może skutecznie zapobiegać zakażeniu [10]. Najczęściej stosowane antybiotyki w profilaktyce ciągłej i postkoitalnej zestawiono w tabeli 3.

Terapie uzupełniające mogące zapobiegać nawrotom

Modyfikacje stylu życia

Z pacjentkami z nawracającymi zakażeniami układu moczowego należy przeprowadzić rozmowę na temat potencjalnych czynników ryzyka związanych z określonymi zachowaniami, takimi jak aktywność seksualna i stosowanie preparatów dopochwowych zmieniających pH [51].

D-mannoza

Potencjalny mechanizm jej działania polega na hamowaniu przylegania bakterii do nabłonka dróg moczowych poprzez wpływ na specyficzną adhezynę FimH, występującą w fimbriach typu 1 *E. coli* [26, 39, 52]. Wiarygodne dane kliniczne potwierdzają zmniejszenie odsetka nawrotowych ZDDM w grupie otrzymującej profilaktycznie D-mannozę (15% nawrotów) w stosunku do grupy nitrofurantoiny (20% nawrotów) i grupy, która nie otrzymywała leczenia profilaktycznego (60% nawrotów) [53]. Należy wspomnieć, że 8% pacjentek otrzymujących D-mannozę miało epizody biegunki, lecz nie wymagało to przerwania profilaktyki.

Wyciągi z żurawiny

Dane dotyczące stosowania wyciągów żurawinowych są niejednoznaczne (najprawdopodobniej z powodu nieodpowiedniej standaryzacji aktywności składników soku żurawinowego w preparatach), jakkolwiek wydaje się, że mogą one zmniejszyć częstość występowania nawrotów objawowego zakażenia układu moczowego po okresie stosowania nie krótszym niż 6 miesięcy [52, 54]. Pomimo obiecujących wyników badań nie ma międzynarodowych rekomendacji co do rzeczywistej skuteczności takiego postępowania [55].

Estrogenoterapia

Miejscowe preparaty dopochwowe doprowadzają w krótkim czasie do normalizacji flory bakteryjnej pochwy i tym samym zmniejszają ryzyko zakażenia układu moczowego. Z tego powodu zawsze należy je stosować u pacjentek z nawracającym ZDDM z towarzyszącymi objawami atrofii urogenitalnej [56].

Sole metenaminy

Metenamina jest hydrolizowana do amoniaku i formaldehydu w środowisku kwaśnego moczu. Obie te substancje mają silne działanie bakterioobójcze na niektóre szczepy bakterii. Hipuran metenaminy jest skuteczny w zapobieganiu nawracających ZDDM u kobiet bez nieprawidłowości anatomicznych w obrębie układu moczowego i bez neuropatii pęcherza [57].

Probiotyki

Z niektórych badań klinicznych wynika, że stosowanie probiotyków zmniejsza ryzyko nawrotu ZDDM, ale obecnie nie jest to rekomendowane postępowanie w profilaktyce zakażeń układu moczowego [58].

Immunostymulacja

Spośród leków immunostymulujących dostępny jest preparat Uro-Vaxom (OM-89), lizat 18 szczepów uropatogennych *Escherichia coli*. Europejskie Towarzystwo Urologiczne rekomenduje ten właśnie immunostymulant w profilaktyce

Tabela 3. Profilaktyka ciągła i postkoitalna zakażeń dolnych dróg moczowych u kobiet

Profilaktyka ciągła	Profilaktyka postkoitalna
TMP-SMX 40 mg/200 mg jednorazowo na dobę albo 3 razy w tygodniu trimetoprim 100 mg jednorazowo na dobę nitrofurantoina 50–100 mg jednorazowo na dobę cefaleksyna 125–250 mg jednorazowo na dobę ciprofloksacyna 125 mg jednorazowo na dobę norfloksacyna 200 mg jednorazowo na dobę ofloksacyna 100 mg jednorazowo na dobę fosfomicyna 3 g jednorazowo co 10 dni	TMP-SMX 40 mg/200 mg jednorazowo TMP-SMX 80 mg/400 mg jednorazowo nitrofurantoina 50–100 mg jednorazowo cefaleksyna 250 mg jednorazowo ciprofloksacyna 125 mg jednorazowo norfloksacyna 200 mg jednorazowo ofloksacyna 100 mg jednorazowo

TMP-SMX – trimetoprim-sulfametoksazol

nawracających niepowikłanych zakażeń układu moczowego u kobiet (poziom dowodów badań naukowych 1A).

Zakwaszanie moczu

Aktualnie dostępne dowody kliniczne dotyczące skuteczności preparatów zwiększających kwasowość moczu są niewystarczające [59]. Ponadto L-metionina, lek najczęściej stosowany do zakwaszania moczu, może zwiększyć poziom homocysteiny w surowicy [60], co z kolei uważa się za czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [61].

Fitoterapia

Leki roślinne stosowane w terapii schorzeń układu moczowego u kobiet dzieli się na dwie grupy:

- środki przeciwbakteryjne, dezynfekujące drogi moczowe (*urodesinficienta*) – rośliny zawierające glikozydy fenolowe, pochodne hydrochinonu, np. liść mącznicy lekarskiej (*Uvae ursi folium*) oraz liść borówki brusznicy (*Vitis idaeae folium*). Znaczenie mają też surowce zawierające olejki eteryczne, takie jak: owoc jałowca (*Juniperi fructus*), owoc pietruszki (*Petroselinii fructus*) czy korzeń lubczyku (*Levistici radix*);
- środki diuretyczne (*diuretica*) – substancje akwaretyczne zawierające związki flawonoidowe i saponiny (zwiększające objętość wydalanego moczu bez wpływu na gospodarkę elektrolitową).

Jedną z opcji leczenia wspomagającego ZDDM dostępnych w Polsce jest fitoterapeutyk złożony – Canephron N, który ma bardzo dobrze udokumentowane właściwości dotyczące profilaktyki i leczenia zakażeń układu moczowego u dorosłych i u dzieci, profilaktyki i leczenia kamicy nerkowej u dorosłych oraz profilaktyki i leczenia zakażeń układu moczowego u kobiet ciężarnych [62]. W piśmiennictwie polskim rola tego złożonego fitoterapeutyku w leczeniu zakażeń układu moczowego u dzieci i u osób dorosłych została szczegółowo omówiona w opracowaniach zbiorczych [31, 63].

Terapie przyszłości w leczeniu nawrotowych zakażeń dolnych dróg moczowych

Bardzo interesującą, nowatorską metodą, ciągle będącą w stadium badań, jest dopęcherzowa inokulacja bakteriofagów oraz wlewów chondroitynosiarczanu z kwasem hialuronowym. Bakteriofagi są wirusami, które mają zdolność replikacji wewnątrz

bakterii u gospodarza, co powoduje lizę komórek uwalniając nowe fagi, które z kolei infekują sąsiadujące komórki bakteryjne. W efekcie prowadzi to do całkowitej eradykacji bakterii w obrębie pęcherza moczowego. Co istotne, bakteriofagi są aktywne wobec bakterii opornych na antybiotyki, a preparaty fagowe zawierające kilka rodzajów fagów (tzw. koktajle fagowe) mogą zwiększyć ich aktywność przeciwbakteryjną [64, 65]. Fagi mają zdolność degradacji nawet biofilmu uropatogennych szczepów *E. coli*, który zazwyczaj jest oporny na antybiotykoterapię. Ostatnio opublikowano doniesienia dotyczące zastosowania fagów u ludzi w leczeniu zakażeń układu moczowego opornych na chemioterapeutyki [66, 67]. Wyniki te wskazują, że bakteriofagi mogą być najbardziej obiecującą opcją leczenia i zapobiegania nawrotowym infekcjom układu moczowego u ludzi spowodowanym bakteriami lekoopornymi.

Podsumowanie

Skuteczne leczenie zakażeń układu moczowego, szczególnie nawrotowych, nawet dzisiaj pozostaje wyzwaniem dla klinicystów, głównie ze względu na narastającą antybiotykooporność mikroorganizmów infekujących drogi moczowe. Oczywiście antybiotykoterapia empiryczna oraz w uzasadnionych przypadkach oparta na antybiogramie pozostaje złotym standardem leczenia ZDDM. Powinniśmy również, o ile to możliwe, wyeliminować odwracalne czynniki predysponujące do nawrotu zakażenia. W przypadkach wątpliwych i trudnych diagnostycznie należy wziąć pod uwagę zastosowanie ultrasonografii, radiologicznego obrazowania dróg moczowych oraz cystoskopii. Obecnie nie ma postępowania profilaktycznego o bezwzględnie udowodnionej skuteczności klinicznej. Dlatego też profilaktyka ZDDM u kobiet często prowadzona jest metodą prób i błędów. Wydaje się, że spośród wielu wspomnianych innowacyjnych podejść do profilaktyki nawrotowych zakażeń układu moczowego fitoterapia w połączeniu z probiotykami oraz miejscową estrogenoterapią (u kobiet w wieku pomienopauzalnym) jest zdecydowanie metodą pierwszego wyboru. Natomiast wlewki domaciczne z kwasem hialuronowym i chondroitynosiarczanem oraz zastosowanie bakteriofagów to z pewnością przyszłość skutecznego leczenia i profilaktyki ZDDM.

Piśmiennictwo

1. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28: 1.

2. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital Health Stat* 13 2011; 169: 1-38.
3. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003; 349: 259-266.
4. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health* 1990; 80: 331-333.
5. Griebing TL. Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in women. *J Urol* 2005; 173: 1281-1287.
6. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP i wsp. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996; 335: 468.
7. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL i wsp. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Intern Med* 2005; 142: 20-27.
8. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM i wsp. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 273.
9. Echols RM, Tosiello RL, Haverstock DC i wsp. Demographic, clinical, and treatment parameters influencing the outcome of acute cystitis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 113.
10. Nickel JC. Practical management of recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Rev Urol* 2005; 7: 11-17.
11. Gupta K, Trautner B. In the clinic. Urinary tract infection. *Ann Intern Med* 2012; 156: ITC3.
12. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* 2012; 366: 1028.
13. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME i wsp. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med* 2013; 369: 1883.
14. Eto DS, Sundsbak JL, Mulvey MA. Actin-gated intracellular growth and resurgence of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol* 2006; 8: 704-717.
15. Justice SS, Hung C, Theriot JA i wsp. Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 1333-1338.
16. Blango MG, Mulvey MA. Persistence of uropathogenic *Escherichia coli* in the face of multiple antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 1855-1863.
17. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE i wsp. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med* 2007; 4: e329.
18. Linsenmeyer K, Strymish J, Gupta K. Two simple rules for improving the accuracy of empiric treatment of multidrug-resistant urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 7593.
19. Walker E, Lyman A, Gupta K i wsp. Clinical management of an increasing threat: outpatient urinary tract infections due to multidrug-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 960-965.
20. Miotla P, Romanek-Piva K, Bogusiewicz M i wsp. Antibiotic resistance patterns in women with positive urine culture: does menopausal status make a significant difference? *Biomed Res Int* 2017; 2017: 4192908.
21. Gupta K, Hooton TM, Naber KG i wsp. 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: e103.
22. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL i wsp. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002; 287: 2701.
23. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA* 2014; 311: 844.
24. Nace DA, Drinka PJ, Crnich CJ. Clinical uncertainties in the approach to long term care residents with possible urinary tract infection. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 133.
25. Stamm WE. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. *Am J Med* 1983; 75: 53-58.
26. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1150.
27. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A i wsp. Effect of 5-day nitrofurantoin vs single dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319: 1781-1789.
28. McKinnell JA, Stollenwerk NS, Jung CW, Miller LG. Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analysis. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 480.
29. Oplinger M, Andrews CO. Nitrofurantoin contraindication in patients with a creatinine clearance below 60 mL/min: looking for the evidence. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 106.
30. Santos JM, Batech M, Pelter MA i wsp. Evaluation of the risk of nitrofurantoin lung injury and its efficacy in diminished kidney function in older adults in a large integrated healthcare system: a matched cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64: 798.
31. Rechberger T, Rechberger E. Fitoterapia, ze szczególnym uwzględnieniem preparatu Canephron N, i inne alternatywne metody leczenia w zakażeniach dróg moczowych. *Analiza Przypadków w Ginekologii i Położnictwie* 2017; 3: 44-50.
32. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 243.
33. Naber KG, Schito G, Botto H i wsp. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008; 54: 1164-1178.
34. Raz R, Chazan B, Kennes Y i wsp. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1165.
35. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther* 1999; 21: 1864.
36. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H i wsp. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LUTIW project. *Scand J Prim Health Care* 2007; 25: 49.
37. Nicolle LE, Madsen KS, Debeeck GO i wsp. Three days of pivmecillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 487.
38. Klimberg I, Shockey G, Ellison H i wsp. Time to symptom relief for uncomplicated urinary tract infection treated with extended-release ciprofloxacin: a prospective, open-label, uncontrolled primary care study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1241.
39. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR i wsp. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial

- cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 1999; 29: 745-758.
40. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. Int J Antimicrob Agents 2003; 22 Suppl 2: 49.
 41. Fourcroy JL, Berner B, Chiang YK i wsp. Efficacy and safety of a novel once-daily extended-release ciprofloxacin tablet formulation for treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 4137.
 42. Hooton TM, Scholes D, Gupta K i wsp. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. JAMA 2005; 293: 949.
 43. Zalmanovici Trestioreanu A, Green H, Paul M i wsp. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. Cochrane Database Syst Rev 2010; 10: CD007182.
 44. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm> (dostęp: 26 maja 2016)
 45. Kodner CM, Thomas Gupton E. Recurrent urinary tract infections in women: diagnosis and management. Am Fam Physician 2010; 82: 638-643.
 46. Dielubanza EJ, Schaeffer AJ. Urinary tract infections in women. Med Clin North Am 2011; 95: 27-41.
 47. Stapleton A, Stamm WE. Prevention of urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997; 11: 719-733.
 48. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 91: Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. Obstet Gynecol 2008; 111: 785-794.
 49. Albert X, Huertas I, Pereiró II i wsp. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. Cochrane Database Syst Rev 2004; 3:CD001209.
 50. Epp A, Larochelle A, Lovatsis D i wsp. Recurrent urinary tract infection. J Obstet Gynaecol Can 2010; 32: 1082-1101.
 51. Health Protection Agency. Management of infection guidance for primary care for consultation and local adaptation 2012 (updated 22 May 2013). http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1279888711402
 52. Wang CH, Fang CC, Chen NC i wsp. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations. Arch Intern Med 2012; 172: 988-996.
 53. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. World J Urol 2014; 32: 79-84.
 54. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH i wsp. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. JAMA 1994; 271: 751-754.
 55. Fu Z, Liska D, Talan D i wsp. Cranberry reduces the risk of urinary tract infection recurrence in otherwise healthy women: a systematic review and meta-analysis. J Nutr 2017; 147: 2282-2288.
 56. Perrotta C, Aznar M, Mejia R i wsp. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2008; 2: CD005131.
 57. Lee BB, Simpson JM, Craig JC i wsp. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2007; 4: CD003265.
 58. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM i wsp. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a Lactobacillus crispatus probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. Clin Infect Dis 2011; 52: 1212-1217.
 59. Rechberger T, Rechberger E, Miotła P. Nawracające infekcje dróg moczowych u kobiet – opcje leczenia standardowego i niestandardowego. Analiza Przypadków w Ginekologii i Położnictwie 2017; 2: 11-22.
 60. Günther M, Noll F, Nützel R i wsp. Harnweg sinfekt prophylaxe. Urinansäuerung mittels l-Methionin bei neurogener Blasen funktion sstörung. Urologe B 2002; 42: 218-220.
 61. Ditscheid B, Fünfstück R, Busch M i wsp. Effect of l-methionine supplementation on plasma homocysteine and other free amino acids: a placebo-controlled double-blind cross-over study. Eur J Clin Nutr 2005; 59: 768-775.
 62. Naber KG. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. Res Rep Urol 2013; 5: 39-46.
 63. Kiliś-Pstrusińska K, Apoznański W, Drożdż D i wsp. Opinia zespołu ekspertów dotycząca profilaktyki i leczenia zakażeń dolnych dróg moczowych u dzieci i młodzieży z uwzględnieniem zastosowania leku Canephron. Lekarz POZ 2020; 1: 1-6.
 64. Azeredo J, Sutherland IW. The use of phages for the removal of infectious biofilms. Curr Pharm Biotechnol 2008; 9: 261-266.
 65. Damiano R, Quarto G, Bava I i wsp. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomized trial. Eur Urol 2011; 59: 645-651.
 66. Chibeu A, Lingohr EJ, Masson L i wsp. Bacteriophages with the ability to degrade uropathogenic Escherichia coli biofilms. Viruses 2012; 4: 471-487.
 67. Gu J, Liu X, Li Y i wsp. A method for generation phage cocktail with great therapeutic potential. PLoS One 2012; 7: e31698.
 68. Karram MM, Mallipeddi PK. Lower urinary tract infection. W: Urogynecology & Reconstructive Pelvic Surgery, 2nd ed. Walters MD, Karram MM (red.). Mosby, St Louis 1999; 341-353.
 69. O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection. W: Urinary Tract Infection in the Female. Stanton SL, Dwyer PL (red.). Martin Dunitz, London 2000; 227-240.
 70. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S i wsp. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 2456.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Tomasz Rechberger
II Katedra i Klinika Ginekologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
e-mail: rechbergt@yahoo.com