

Katarzyna Kiliś-Pstrusińska¹, Wojciech Apoznański², Dorota Drożdż³, Agnieszka Mastalerz-Migas⁴, Marcin Tkaczyk⁵

¹Katedra i Klinika Nefrologii Pediatrycznej, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

²Katedra i Klinika Chirurgii i Urologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

³Klinika Nefrologii Dziecięcej i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków

⁴Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

⁵Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

Opinia zespołu ekspertów dotycząca profilaktyki i leczenia zakażeń dolnych dróg moczowych u dzieci i młodzieży z uwzględnieniem zastosowania leku Canephron

Opinion of a team of experts on the prevention and treatment of lower urinary tract infections in children and adolescents, including the use of Canephron

Streszczenie

W artykule przedstawiono stanowisko grupy specjalistów z zakresu nefrologii dziecięcej, urologii dziecięcej i medycyny rodzinnej na temat leczenia i profilaktyki zakażeń dolnych dróg moczowych u dzieci i młodzieży z uwzględnieniem zastosowania leku Canephron.

Słowa kluczowe

zakażenia układu moczowego, dzieci, młodzież, Canephron

Abstract

We present the opinion of a group of specialists in paediatric nephrology, paediatric urology, and family medicine regarding the treatment and prevention of lower urinary tract infections in children and adolescents, including the use of Canephron.

Key words

urinary tract infections, children, adolescents, Canephron

Wstęp

Zakażenia układu moczowego (ZUM) należą do najczęstszych chorób infekcyjnych, stanowią 10–20% wszystkich zakażeń pozaszpitalnych i 40–50% zakażeń wewnątrzszpitalnych [1]. Z badań przeprowadzonych w USA wynika, że liczba chorych z ZUM zarówno leczonych ambulatoryjnie, jak i szpitalnie systematycznie rośnie [2, 3]. W populacji pediatrycznej ZUM są powszechnym i istotnym problemem klinicznym, dotyczą 6–8% dzieci w wieku poniżej 19 lat [4]. Do ich rozwoju dochodzi przede wszystkim drogą wstępującą, a głównym czynnikiem etiologicznym są bakterie Gram-ujemne. *Escherichia coli* jest przyczyną ok. 80% ZUM u dzieci. Inne typowe uropatogeny Gram-ujemne to *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* oraz *Citrobacter*, natomiast Gram-dodatnie – *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus* i *Staphylococcus aureus* [1, 5–7].

Zakażenia układu moczowego wynikają z zaburzenia równowagi pomiędzy zjadliwością bakterii a odpornością gospodarza, co prowadzi do wystąpienia odpowiedzi zapalnej w drogach moczowych. Do czynników sprzyjających ZUM należą: wrodzone wady anatomiczne układu moczowego (*congenital abnormalities of kidney and urinary tract* – CAKUT), zaburzenia unerwienia dróg moczowych (np. pęcherz neurogeny w przebiegu przepukliny oponowo-rdzeniowej), zespoły zaburzeń wydalania (*bladder and bowel dysfunction* – BBD), tj. zaburzenia mikcji, zaparcia i nietrzymanie stolca. Ważną rolę odgrywają także czynniki genetyczne, które mogą determinować m.in. gęstość receptorów dla *E. coli* w okolicy okołocewkowej i zdolność do wywołania odpowiedzi zapalnej. Ponadto wystąpieniu ZUM sprzyjają kamica moczowa, płęć żeńska (z wyjątkiem pierwszego roku życia), aktywność seksualna u dziewcząt, brak higieny okolicy narządów moczowo-płciowych i odbytu, pasożyty przewodu pokarmowego oraz schorzenia współistniejące (np. cukrzyca, pierwotne i wtórne upośledzenie odporności) [5–11].

Spośród licznych klasyfikacji ZUM praktyczne znaczenie ma podział na zakażenia dolnego i górnego odcinka układu moczowego.

Zakażenia dolnych dróg moczowych, tj. od ujścia zewnętrznego cewki moczowej do ujścia moczowodów do pęcherza moczowego, charakteryzują się występowaniem objawów dysurycznych (ból, uczucie dyskomfortu podczas mikcji, pieczenia w cewce moczowej), zaburzeń oddawania moczu, np. częstomocz, naglące parcia, u młodszych dzieci niepokoju podczas mikcji, a ponadto palpacyjnej tkliwości w okolicy nadłonowej. Dolegliwościom

mogą towarzyszyć stany podgorączkowe, rzadko temperatura wynosi powyżej 38°C. W badaniach ogólnych moczu stwierdza się leukocyturię, krwinkomocz, natomiast w posiewach moczu bakteriurię, która może być nieznamienna [5–11].

Dla zakażeń górnej części układu moczowego (odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek) typowe są ogólne cechy zapalenia (gorączka, dreszcze), bolesność okolicy lędźwiowej, dodatni objaw Goldflama. W zależności od wieku chorego towarzyszą im inne objawy. U noworodków występuje m.in. przedłużająca się żółtaczka, niechęć do ssania, ubytek masy ciała, wymioty, wolne stolce, wzdęcia brzucha, senność; u niemowląt i małych dzieci – wymioty, biegunka, brak łaknienia i przyrostu masy ciała, rozdrażnienie; u starszych dzieci – bóle brzucha, głowy, mięśni, nudności i wymioty. W badaniach dodatkowych stwierdza się leukocyturię, czasami krwinkomocz, znamiennej bakteriurię, we krwi dodatnie wykładniki stanu zapalnego [5–11]. U dzieci poniżej 24. miesiąca życia częste są trudności w ustaleniu lokalizacji zakażenia. W tej grupie wiekowej ZUM są definiowane w szerokim zakresie, bez odróżniania zapalenia pęcherza moczowego od odmiedniczkowego zapalenia nerek.

Kolejnym problemem jest nawrotowość ZUM. Szacuje się, że 12–30% dzieci z ZUM będzie miało nawracające infekcje [5–7]. Za nawracające uważa się ZUM występujące przynajmniej 3-krotnie w ciągu ostatniego roku lub 2-krotnie w ciągu ostatnich 6 miesięcy [5–7, 12]. Kolejne zakażenie może być wywołane tym samym patogenem co poprzednie – mówimy wówczas o nawrocie, o ile infekcja wystąpiła do 2–3 tygodni po zakończeniu leczenia (najczęściej było ono zbyt krótkie lub niewłaściwe). Ponowne zakażenie (reinfekcję) rozpoznaje się, gdy jest ono spowodowane innym patogenem i rozwinęło się do 21 dni po ustąpieniu objawów zakażenia albo jest spowodowane jakimkolwiek drobnoustrojem i wystąpiło po 21 dniach od wyleczenia. Podane wartości liczbowe mają charakter orientacyjny. W każdym przypadku konieczna jest indywidualna ocena pacjenta i jego obciążień.

Zakażenia dolnych dróg moczowych

Wraz z wiekiem wzrasta częstość występowania infekcji dolnych dróg moczowych [1]. Mogą one mieć charakter niepowikłany lub powikłany [13, 14]. Niepowikłane infekcje dolnych dróg moczowych w większości przypadków występują u dzieci i młodzieży bez CAKUT czy innych nieprawidłowo-

ści i wywoływane są przez patogeny o szerokiej wrażliwości na leki przeciw drobnoustrojom. Za powikłane uważa się infekcje dolnych dróg moczowych, w przebiegu których dochodzi do zajęcia górnych dróg moczowych. Są one wywoływane przez uropatogeny o wielolekowej oporności i/lub występują u osób ze współchorobowością (np. nowotwory, cukrzyca, CAKUT, upośledzenie odporności). W infekcjach dolnych dróg moczowych, podobnie jak ogólnie w ZUM, głównym patogenem jest *E. coli* (78–90%). Częściej jest on izolowany z moczu dziewcząt niż chłopców (83% vs 50%) [15]. Z kolei zakażenia o etiologii *Enterococcus*, *Proteus mirabilis* i *Pseudomonas aeruginosa* przeważają u chłopców w porównaniu z dziewczętami (odpowiednio: 17% vs 5%, 11% vs 4%, 7% vs 2%) [15]. Innymi drobnoustrojami mogącymi wywoływać zapalenie pęcherza są: *Staphylococcus saprophyticus* u aktywnych seksualnie nastolatków, *Candida spp.* u osób cewnikowanych lub przewlekłe leczonych antybiotykami (w tych warunkach częstym uropatogenem jest także *P. aeruginosa*), adenowirusy u osób z zaburzeniami odporności, poliomawirusy u chorych po transplantacji wskutek reaktywacji latentnego zakażenia. Infekcje wirusowe najczęściej manifestują się jako krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego [10–16]. Postępowanie diagnostyczne przy podejrzeniu zakażenia dolnych dróg moczowych jest analogiczne jak ogólnie w ZUM [5–8, 10–14]. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej u nastolatków, u których objawy zakażenia dolnych dróg moczowych wystąpiły po raz pierwszy, wstępnie można wykonać jedynie badanie ogólne moczu, bez konieczności wykonywania bakteryjnego posiewu moczu [10]. Należy podkreślić, że wynik posiewu moczu jest istotny nie tylko dla rozpoznania ZUM i celowanego leczenia, lecz także dla różnicowania infekcji dolnych dróg moczowych z innymi przyczynami objawów ze strony dolnych dróg moczowych, krwiomoczu i/lub bólu w podbrzuszu.

Leczenie zakażeń dolnych dróg moczowych

Celem leczenia zakażenia dolnych dróg moczowych jest eliminacja stanu zapalnego wywołanego przez uropatogeny oraz zapobieganie nawrotom. Z uwagi na narastanie lekooporności bakterii, które są podstawowym czynnikiem etiologicznym ZUM, w leczeniu powinny być uwzględnione następujące zasady [12, 15–19]:

- początkowa terapia farmakologiczna, tj. przed uzyskaniem wyniku posiewu moczu lub gdy

posiew moczu nie jest wykonywany, powinna być prowadzona na podstawie wiedzy o lekooporności bakterii i wyników aktualnych lokalnych analiz mikrobiologicznych,

- w przypadku nawracających i powikłanych zakażeń dolnych dróg moczowych leczenie powinno mieć charakter celowany,
- należy stosować leki, w przypadku których udokumentowano małą oporność bakterii,
- jako leki pierwszego rzutu powinny być stosowane leki o węższym spektrum działania, „niższej” generacji, bez nadużywania antybiotyków „wyższych” generacji,
- należy wziąć pod uwagę także tolerancję leku, możliwe działania niepożądane, uczulenia, współchorobowość i *compliance*,
- wskazane jest uwzględnienie terapii nieantybiotykowych, zwłaszcza racjonalnej fitoterapii.

Racjonalna fitoterapia polega na stosowaniu produktów leczniczych pochodzenia roślinnego o ściśle kontrolowanym, powtarzalnym składzie, czystości i zawartości substancji czynnych. Korzysta ona z wiedzy farmakognostycznej, ale jest potwierdzona wynikami badań klinicznych prowadzonych zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach. Racjonalna fitoterapia stosowana jest u pacjentów z różnymi schorzeniami, w których udowodniono jej efektywność. Zasadne jest jej rozważenie także w leczeniu ostrych niepowikłanych infekcji dolnych dróg moczowych, aby ograniczyć liczbę przepisywanych antybiotyków oraz zmniejszyć ryzyko narastania drobnoustrojów wielolekoopornych. Może być również uwzględniona w profilaktyce ZUM w celu zmniejszenia częstości nawrotów i ich konsekwencji.

W empirycznej farmakoterapii infekcji dolnych dróg moczowych stosowane są różne leki, najczęściej nitrofurantoina, fosfomycyna oraz cefalosporyny II i III generacji [10, 11, 13, 14, 18]. W Polsce nitrofurantoina nie jest dostępna. Zamiast niej stosuje się inną pochodną nitrofuranu – furazydynę, której skuteczność nie jest udokumentowana. Z uwagi na narastającą oporność *E. coli* na amoksycylinę z kwasem klawulanowym nie jest ona zalecana, podobnie jak trimetoprim z sulfometoksazolem, chyba że wyniki lokalnych analiz mikrobiologicznych wskazują inaczej. W niektórych przypadkach rekomendowane są cefalosporyny I generacji jako alternatywa dla cefalosporyn II i III generacji, o ile wrażliwość na te pierwsze jest wysoka.

Leczenie zakażeń dolnych dróg moczowych polegające na doustnym podawaniu leku przeciwbak-

teryjnego powinno być prowadzone przez 3–7 dni [10–14]. Ważne jest też przyjmowanie odpowiedniej ilości płynów i regularne oddawanie moczu.

Profilaktyka nawracających ZUM

Przewlekłe stosowanie antybiotyków lub chemioterapeutyków w profilaktyce nawracających zakażeń dolnych dróg moczowych nie jest zalecane [10, 11, 16]. Przemawia za tym brak przekonujących dowodów na jego skuteczność u pacjentów z tym rozpoznaniem, a ponadto dążenie do eliminowania narastającej oporności na antybiotyki i potencjalnych objawów ubocznych tych leków. W szczególnych przypadkach decyzję o przewlekłej terapii antybiotykami lub chemioterapeutykami powinien podjąć specjalista nefrolog lub urolog.

Obecnie znaczenia nabierają inne sposoby profilaktyki nawracających ZUM. U pacjentów pediatrycznych stosowane są preparaty roślinne, probiotyki oraz szczepionki przeciwbakteryjne. Liczba danych wskazujących na ich skuteczność i bezpieczeństwo systematycznie wzrasta, ale z przeprowadzonych metaanaliz wynika, że jeszcze nie są one wystarczające do sformułowania jednoznacznych rekomendacji.

Terapie nieantybiotykowe

Terapie nieantybiotykowe (głównie fitoterapia) przez wiele lat były stosowane jako leczenie wspomagające, niewystarczająco udokumentowane. Wynikało to z faktu, że tylko pojedyncze badania z tego zakresu miały randomizację, a wyniki badań obserwacyjnych nie zawsze były jednoznaczne [20]. Należy jednak podkreślić, że prace opublikowane w ostatnich latach potwierdzają zasadność stosowania racjonalnej fitoterapii w leczeniu i profilaktyce ZUM [21–23]. W badaniu *in vitro* wykazano działanie bakteriostatyczne ekstraktu rozmarynu, który silnie hamował wzrost bakterii uropatogennych (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *P. aeruginosa*) wyizolowanych z moczu chorych na ZUM [21]. Nausch i wsp. w eksperymentalnych badaniach u zwierząt z zapaleniem pęcherza moczowego i gruczołu krokowego ocenili właściwości przeciwzapalne i przeciwbólowe BNO 2103 – kompozycji substancji czynnych zawartych w leku Canephron, a także mechanizmy leżące u ich podłoża (testy *in vitro* w ludzkich leukocytach oraz testy bezkomórkowe) [24]. Stwierdzili zmniejszenie stanu zapalnego i bólu, prawdopodobnie związane z hamowaniem biosyntezy prostaglandyny E2 i leukotrienu B4, i zasugerowali możliwość zastosowania BNO 2103 w leczeniu infekcji dróg moczowych.

Coraz częściej podkreśla się, że w niepowikłanych infekcjach dolnych dróg moczowych leczenie objawowe jest wystarczające. Ponadto racjonalna fitoterapia stosowana jako alternatywa dla antybiotykoterapii może zmniejszać ryzyko wzrostu oporności bakterii i pozwala uniknąć negatywnego wpływu antybiotyków na florę jelitową [25–27].

W badaniach z randomizacją, które objęły kobiety chore na zapalenie pęcherza moczowego, nie stwierdzono wyższości antybiotykoterapii nad zastosowaniem BNO 1045 – kompozycji substancji czynnych zawartych w leku Canephron [28]. W grupie stosującej produkt roślinny 83,51% pacjentek, a w grupie przyjmującej fosfomycynę z trometamolem 89,77% pacjentek nie wymagało zastosowania dodatkowej antybiotykoterapii w ciągu 38 dni od rozpoczęcia leczenia. W innym badaniu z randomizacją porównywano zastosowanie mieszanki ziołowej (ortosyfon groniasty, zioło nawłoci, korzeń jeżówki) z placebo i wykazano wyższą skuteczność fitoterapii w łagodzeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych. Ponadto w grupie stosującej mieszankę ziołową mniejszy odsetek chorych wymagał antybiotykoterapii (15,3% vs 49,2%) [29].

Sabadash i wsp. stwierdzili, że dodanie leku Canephron do fluorochinolonu (ofloksacyna) skutkowało większym złagodzeniem dolegliwości typowych dla zapalenia pęcherza moczowego aniżeli zastosowanie tylko antybiotyku [30]. Odnotowano także zmniejszenie nawrotów ZUM w grupie otrzymującej terapię skojarzoną. W 2019 r. zespół ekspertów Polskiego Towarzystwa Urologicznego przedstawił zalecenia dotyczące leczenia i profilaktyki zakażeń układu moczowego, w których uwzględniono stosowanie leku Canephron [31].

Canephron to połączenie ziela tysiącznika (*Centaureum erythraea* Rafn s.l., herba), korzenia lubczyku (*Levisticum officinale* Koch., radix) i liścia rozmarynu (*Rosmarinus officinalis* L., folium) w stosunku 1 : 1 : 1 [20]. Składniki roślinne zawierają związki chemiczne biologicznie aktywne, m.in. glikozydy fenolowe, kwasy fenylo-karboksylowe, ftalidy, flawonoidy, sekoirydoidy i olejki eteryczne. W badaniach farmakologicznych wykazano, że Canephron ma działanie antibakteryjne (antyadhezyjne), przeciwzapalne, przeciwbólowe, rozkurczowe, moczopędne, ponadto zachowuje prawidłową florę jelitową [12, 22–24, 32–34]. Stosowany jest w leczeniu chorób zapalnych dolnych dróg moczowych oraz w kamicy układu moczowego. W Polsce jest zarejestrowany w postaci kropli i tabletek drażowanych u dzieci powyżej 12. roku życia i u dorosłych.

Prace dotyczące zastosowania leku Canephron u dzieci są nieliczne. Opisano szybszą normalizację wyników badań moczu w grupie dzieci z ZUM leczonych antybiotykami i Canephronem w porównaniu z grupą leczoną tylko antybiotykami [35]. Wykazano, że nawroty zakażeń dolnych dróg moczowych u dzieci przyjmujących profilaktycznie Canephron lub nitrofurantoinę przez 3 miesiące były rzadsze niż u dzieci niestosujących żadnej profilaktyki. Co istotne, mniej objawów ubocznych odnotowano w grupie otrzymującej Canephron niż w grupie otrzymującej nitrofurantoinę [36]. Ivanow i wsp. ocenili efektywność leku Canephron w terapii i profilaktyce nawrotów ostrego zapalenia pęcherza moczowego u dzieci [37]. Jedna grupa chorych była leczona przez 3 dni cefalosporyną III generacji (Cefixim), druga tym samym antybiotykiem w połączeniu z lekiem Canephron, który następnie był podawany przez 3 miesiące. Autorzy stwierdzili, że Canephron przyspiesza leczenie ZUM (I grupa – 76,7%, II – 93,3% ujemnych posiewów moczu w 3. dobie terapii) oraz zapobiega nawrotom: w 90. dniu obserwacji nie stwierdzono ZUM u 96,7% osób przyjmujących lek roślinny i u 73,3% osób bez leczenia. Nie odnotowano istotnych objawów ubocznych u dzieci przyjmujących Canephron [35–38].

Podsumowanie

Zakażenia dolnych dróg moczowych są powszechne, zwłaszcza u nastoletnich dziewcząt. W znacznym odsetku przypadków mają charakter nawracający. Głównymi lekami wykorzystywanymi w ich terapii pozostają antybiotyki i chemioterapeutyki o działaniu przeciwbakteryjnym. Jednak ich szerokie stosowanie prowadzi do narastającej oporności, która może stanowić ogólnoswiatowe zagrożenie dla zdrowia. Leki przeciwbakteryjne stają się coraz mniej efektywne w leczeniu i zapobieganiu nawrotom ZUM. W tej sytuacji wydaje się, że modyfikacja strategii terapeutycznych poprzez uwzględnienie interwencji nieantybiotykowych może przynajmniej w pewnym stopniu okazać się korzystna. W postępowaniu z chorym z podejrzeniem infekcji dolnych dróg moczowych zasadniczą rolę odgrywa właściwe rozpoznanie i odpowiednie leczenie. W profilaktyce nawrotów ZUM kluczowa jest identyfikacja czynników predysponujących do infekcji dróg moczowych i w miarę możliwości ich eliminacja, jak również uwzględnienie interwencji nieantybiotykowych. Przedstawione powyżej dane sugerują, że zastosowanie leku Canephron można rozważyć w leczeniu niepowikłanych infekcji dol-

nych dróg moczowych i jako element profilaktyki nawracających ZUM u nastolatków. Dotychczasowe badania wskazują na jego bezpieczeństwo w codziennej praktyce klinicznej.

Obecnie trwają prace nad przygotowaniem dalszych randomizowanych badań nad zastosowaniem leku Canephron w leczeniu i profilaktyce zakażeń dolnych dróg moczowych w różnych grupach pacjentów, w tym u dzieci i młodzieży.

Piśmiennictwo

1. Stefaniuk E, Suchocka U, Bosacka K i wsp. Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 1363-1369.
2. Spencer JD, Schwaderer A, McHugh K i wsp. Pediatric urinary tract infections: an analysis of hospitalizations, charges, and costs in the USA. *Pediatrics Nephrol* 2010; 25: 2469-2475.
3. Freedman AL. Urologic diseases in North America project: trends in resource utilization for urinary tract infections in children. *J Urol* 2005; 173: 949-954.
4. Shaikh N, Morone NE, Bost JE i wsp. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 302-308.
5. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management, clinical guideline CG54. United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence; 2017.
6. Kaufman J, Temple-Smith M, Sancu L. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. *BMJ Paediatrics Open* 2019; 3: e000487.
7. Korbel L, Howell M, Spencer JD. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr Int Child Health* 2017; 37: 273-279.
8. Chua M, Ming J, Chang SJ i wsp. A critical review of recent clinical practice guidelines for pediatric urinary tract infection. *Can Urol Assoc J* 2018; 12: 112-118.
9. Mishra OP, Abhinay A, Prasad R. Urinary infections in children. *Indian J Pediatr* 2013; 80: 838-843.
10. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) dotyczące postępowania z dzieckiem z zakażeniem układu moczowego. <http://ptnfd.org/wp-content/uploads/2012/07/Zalecenia-PTNFD.pdf>
11. Litwin M, Niemirska A, Obrycki Ł i wsp. Standardy postępowania w zakażeniach układu moczowego u dzieci i młodzieży – rekomendacje IP-CZD. *Standardy Medyczne* 2015; 12: 9-24.
12. Wawrysiuk S, Naber K, Rechberger T i wsp. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 300: 821-828.
13. Palazzi DL, Campbell JR. Acute infectious cystitis: clinical features and diagnosis in children older than two years and adolescents. <https://www.uptodate.com/contents/acute-infectious-cystitis-clinical-features-and-diagnosis-in-children-older-than-two-years-and-adolescents>.
14. Palazzi DL, Campbell JR. Acute infectious cystitis: management and prognosis in children older than two years and adolescents. <https://www.uptodate.com/contents/acute-infectious-cystitis-management-and-prognosis-in-children-older-than-two-years-and-adolescents>

15. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL i wsp. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol* 2013; 190: 222-227.
16. Mahony M, McMullan B, Brown J i wsp. Kennedy SE. Multidrug-resistant organisms in urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol* 2019 Aug 15 [Epub ahead of print].
17. Bader MS, Loeb M, Leto D i wsp. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgrad Med* 2019; 24: 1-17.
18. Ghouri F, Hollywood A, Ryan K. A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18: 99.
19. Bonkat G, Bartoletti R, Cai T i wsp. EAU guidelines on urological infections. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018.
20. 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.
21. Marcon J, Schubert S, Stief CG i wsp. In vitro efficacy of phytotherapeutics suggested for prevention and therapy of urinary tract infections. *Infection* 2019; 47: 937-944.
22. Ostrovsky DA, Ehrlich A. Canephron® N (BNO 1045) may be non-inferior to single-dose fosfomycin in reducing the need for additional antibiotics to treat women with presumptive uncomplicated urinary tract infections. *Explore (NY)* 2019; 15: 165-167.
23. Cai T, Tamanini I, Kulchavenya E i wsp. The role of nutraceuticals and phytotherapy in the management of urinary tract infections: What we need to know? *Arch Ital Urol Androl* 2017; 89: 1-6.
24. Nausch B, Pace S, Pein H i wsp. The standardized herbal combination BNO 2103 contained in Canephron® N alleviates inflammatory pain in experimental cystitis and prostatitis. *Phytomedicine* 2019; 60: 152987.
25. Bleidorn J, Gagyor I, Kochen MM i wsp. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection?—results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med* 2010; 8: 30.
26. Bleidorn J, Hummers-Pradier E, Schmiemann G i wsp. Recurrent urinary tract infections and complications after symptomatic versus antibiotic treatment: follow-up of a randomised controlled trial. *Ger Med Sci* 2016; 14: Doc01.
27. Gagyor I, Bleidorn J, Kochen M M i wsp. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015; 351: h6544.
28. Wagenlehner FM, Abramov-Sommariva D, Höller M i wsp. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urol Int* 2018; 101: 327-336.
29. Vahlensieck W, Lorenz H, Schumacher-Stimpfl A i wsp. Effect of a Herbal Therapy on Clinical Symptoms of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: Secondary Analysis from a Randomized Controlled Trial. *Antibiotics (Basel)* 2019; 8: E256.
30. Sabadash MS. Canephron® N in the treatment of recurrent cystitis in women of child-bearing age: a randomised controlled study. *Clin Phytosci* 2017; 3: 9.
31. Przydacz M, Dobruch J, Kołodziej A i wsp. Zalecenia zespołu ekspertów dotyczące leczenia i profilaktyki zakażeń układu moczowego, ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania produktu leczniczego Canephron. *Przegląd Urologiczny* 2019; 3: 16-23.
32. Künstle G, Brenneis C, Haunschild J. Efficacy of Canephron® N against bacterial adhesion, inflammation on and bladder hyperactivity. *Eur Urol Suppl* 2013; 12: e671.
33. Künstle G, Brenneis C, Pergola C i wsp. Anti-inflammatory effects of Canephron® N and effectiveness in a model of interstitial cystitis. *Urologe* 2013; 52 (suppl 1): e97.
34. Haloui M, Louedec L, Michel JB i wsp. Experimental diuretic effects of Rosmarinus offi inalis and Centaurium erythraea. *J Ethnopharmacol* 2000; 71: 465-472.
35. Sukalo AV, Krokchina SA, Tur NI. Preparation Canephron® N use in complex therapy of urinary system infections in children. *Medical News* 2004; 11: 84-86.
36. Voznesenskaya TS, Kutafina EK. Phytotherapy in the urinary system infection treatment in children. *Pediatr Pharmacol* 2007; 7: 38-40.
37. Ivanov DD, Kushnirenko SV. Assessment of the therapeutic and prophylactic potential of Canephron in paediatric acute cystitis: results of clinical research. *Kidneys [Pochki]* 2013; 3: 1-7.
38. Naber KG, Kogan M, Wagenlehner FME i wsp. How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches. *Clin Phytosci* 2017; 3: 8.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska
Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ul. Borowska 213
50-356 Wrocław
e-mail: katarzyna.kilis-pstrusinska@umed.wroc.pl