

Damian Warzecha, Bronisława Pietrzak, Aleksandra Urban, Mirosław Wielgoś

I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Problem lekooporności bakterii podczas leczenia oraz profilaktyki zakażeń układu moczowego – czy można jej zapobiec?

Artykuł jest tłumaczeniem pracy „How to avoid drug resistance during treatment and prevention of urinary tract infections” opublikowanej w „Przeglądzie Menopauzalnym” (Menopause Rev 2021; 20(4)).

Streszczenie

Zakażenia układu moczowego (ZUM), definiowane jako obecność bakterii powyżej zwieracza pęcherza moczowego, są jedną z najpowszechniej diagnozowanych chorób infekcyjnych i stanowią istotną przyczynę wdrażania antybiotykoterapii na świecie. Schorzenie częściej dotyka kobiet niż mężczyzn, szczyt zapadalności przypada na wiek rozrodczy. Nawracające ZUM rozpoznaje się, gdy występuje przynajmniej 3 razy do roku lub minimum 2 razy w ciągu 6 miesięcy. Wśród czynników wywołujących najczęściej wskazuje się bakterie Gram-ujemne, zwłaszcza *Escherichia coli*. Rekomendowane schematy terapeutyczne różnią się w zależności od zdiagnozowanej jednostki chorobowej oraz sytuacji klinicznej pacjenta. Najczęściej wdrażana jest antybiotykoterapia empiryczna. W pierwszej linii leczenia ostrego niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego rekomendowane są nitrofurantoina, trimetoprim z sulfametoksazolem lub fosfomycyna. Antybiotyki β -laktamowe stanowią leki drugiego wyboru, tak jak fluorochinolony, które powinny być rozważane w zakażeniach powikłanych lub ciężkich stanach klinicznych. W niektórych przypadkach (pacjentki ciężarne, nawrotowy ZUM) antybiotykoterapię dobiera się na podstawie wyniku posiewu moczu oraz antybiogramu. W przypadku ZUM u kobiet ciężarnych schematy lecznicze zawierają cefalosporyny (np. cefuroksym) lub nitrofurantoinę z powodu możliwych działań niepożądanych pozostałych leków. Pacjentki z niepowikłanym odmiedniczkowym zapaleniem nerek powinny otrzymywać fluorochinolony jako leki pierwszego wyboru. Brakuje jednolitych wytycznych dotyczących profilaktyki u pacjentek z nawrotowymi ZUM. Wielokrotne podawanie antybiotyków z powodu kolejnych infekcji prowadzi do narastającego problemu lekooporności patogenów. Większość zaleceń sugeruje, aby nie wdrażać w tych przypadkach rutynowej profilaktyki antybiotykowej. Coraz więcej dowodów przemawia za alternatywnymi schematami profilaktyki. Tylko jeden produkt – doustny immunostymulator OM-89 – został do tej pory wystarczająco przebadany. Upowszechnienie immunoprofilaktyki jako optymalnego modelu postępowania może w przyszłości zmniejszyć prawdopodobne skutki uboczne niewłaściwego lub zbyt częstego stosowania antybiotykoterapii.

Słowa kluczowe

zakażenia układu moczowego, ciąża, antybiotyki, immunoprofilaktyka

Wstęp

Zakażenia układu moczowego (ZUM) pozostają główną przyczyną dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów w poradniach lekarskich oraz stanowią jedną z najczęstszych chorób infekcyjnych wśród kobiet w wieku rozrodczym [1]. Terminem tym określane są różne jednostki chorobowe, takie jak ostre zapalenie pęcherza moczowego czy ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek (OOZN). Każdego roku ok. 15% aktywnych seksualnie kobiet przechodzi epizod ZUM, a aż 60% kobiet doświadcza ZUM przynajmniej raz w życiu. Typowymi objawami niepowikłanego zakażenia są: ból nadłonowy, poliuria, częste i nagłe parcie na mocz, bolesne oddawanie moczu. W przypadku objęcia procesem zapalnym wyższych partii układu moczowego dołączają się również gorączka, bóle w okolicy lędźwiowej, dreszcze i złe samopoczucie. Mianem bezobjawowego bakteriomoczu określa się izolację bakterii z moczu pacjenta bez objawów infekcji w obrębie dróg moczowych. Najczęstszym patogenem wykrywanym w badaniu moczu zarówno pacjentów z objawami ZUM, jak i bezobjawową bakteriurią jest endogenna flora jelitowa, szczególnie *Escherichia coli* [2]. Jeśli infekcja pojawia się co najmniej 2 razy w ciągu 6 miesięcy lub 3 razy do roku i każdy kolejny epizod następuje po ustąpieniu poprzedniego zakażenia, jest klasyfikowana jako nawracająca. Najczęstsze ZUM określane są jako niepowikłane – dotyczą kobiet bez stwierdzonych wad anatomicznych i czynnościowych dróg moczowych oraz bez chorób współistniejących. Klinicznie istotne jest rozróżnienie powikłanych ZUM, związanych ze zwiększonym ryzykiem ciężkiego przebiegu oraz nawrotu. Występują one m.in. u kobiet w ciąży, wszystkich mężczyzn, pacjentów z anatomicznymi lub czynnościowymi nieprawidłowościami układu moczowego, zaburzeniami mechanizmów obrony przeciwdrobnoustrojowej, chorobami nerek, założonymi na stałe urządzeniami medycznymi lub gdy ZUM jest wywołane przez nietypowe drobnoustroje.

Rozpoznanie zazwyczaj ustala się na podstawie zgłaszanych objawów popartych badaniami laboratoryjnymi (badanie ogólne oraz posiew moczu). Obecność $\geq 10^5$ bakterii na mililitr (jednostek tworzących kolonie na mililitr – CFU/ml) potwierdza infekcję. Antybiogram pozwala na weryfikację skuteczności terapii, ale nie jest obowiązkowy u pacjentów bez znanych czynników ryzyka powikłanego ZUM, takich jak nieprawidłowości anatomiczne w obrębie układu moczowego, immunosupresja czy źle kontrolowana cukrzyca. Jest to badanie

niezbędne przy wyborze terapii celowanej z uwagi na ograniczenie w przyszłości lekooporności uropatogenów. Jest ono wysoce zalecane w przypadkach podejrzenia OOZN, u kobiet ciężarnych lub jeśli objawy nie ustępują albo nawracają w ciągu 4 tygodni po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu. Większość infekcji występuje jednak u aktywnych seksualnie kobiet bez rozpoznawanych wcześniej czynników ryzyka. Bliskie sąsiedztwo dróg rodnych powoduje, że procesy zapalne pochwy predysponują do wystąpienia ZUM. Szacuje się, że zapalenie pochwy towarzyszy lub poprzedza ponad połowę infekcji dróg moczowych u kobiet [3]. Poniższy artykuł stanowi próbę podsumowania aktualnego stanu wiedzy w zakresie leczenia oraz profilaktyki ZUM u kobiet w celu zapobiegania rozwojowi w przyszłości lekooporności przez szczepy uropatogenów.

Aktualny stan wiedzy

Leczenie ZUM

Wybór terapii pierwszego rzutu różni się w zależności od rozpoznanej jednostki chorobowej oraz sytuacji klinicznej pacjenta. Leczenie ostrego zapalenia pęcherza moczowego zależy m.in. od ryzyka zakażenia patogenem wielolekoopornym (*multiple drug resistance* – MDR). Zalecanych leczeniem pierwszego rzutu są antybiotyki skierowane przeciwko takim patogenom, jak: *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* i *Staphylococcus saprophyticus*. Często wdrażane jest leczenie empiryczne obejmujące nitrofurantoinę, trimetoprim z sulfametoksazolem lub fosfomicynę [4, 5]. β -laktamy i fluorochinolony należy rozważyć jako leki drugiego rzutu ze względu na możliwą selekcję szczepów MDR i wyższe ryzyko działań niepożądanych [6]. U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania leków pierwszego rzutu lub z wysokim ryzykiem zakażenia Gram-ujemnymi wielolekoopornymi patogenami należy wprowadzić celowaną terapię przeciwdrobnoustrojową. Dopuszczalne jest również opóźnione wdrożenie antybiotykoterapii na podstawie wyniku posiewu moczu.

Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niepowikłanym OOZN niewymagających hospitalizacji należy rozpocząć od krótkiej kuracji fluorochinolonomi. Bezobjawowy bakteriomocz powinien być leczony wyłącznie u kobiet w ciąży oraz u pacjentów przygotowywanych do zabiegów urologicznych z naruszeniem błony śluzowej dróg moczowych [7]. W tych przypadkach terapia celowana powinna być poprzedzona posiewem moczu.

Ciąża, zwłaszcza powikłana cukrzycą, jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka infekcji dróg moczowych. Wzrost stężenia progesteronu prowadzi do rozluźnienia mięśni gładkich, zastojowi moczu oraz poszerzenia moczowodów. W połączeniu ze zmianami immunologicznymi powodującymi stan względnego upośledzenia odporności predysponuje to kobiety ciężarne do ZUM [8]. Leczenie ZUM oraz bezobjawowego bakteriomoczu u kobiet w ciąży powinno być zawsze celowane ze względu na wysokie ryzyko dalszych powikłań. Oznacza to, że przed wprowadzeniem antybiotyków należy wykonać posiew moczu uzupełniony antybiogramem. Szacuje się, że OOZN występuje nawet w 2% ciąży. W tej szczególnej grupie chorych wymagane jest wczesne wprowadzenie antybiotykoterapii o szerokim spektrum działania. Droga podania i tryb postępowania (ambulatoryjny lub szpitalny) zależą od stanu wyjściowego pacjentki. Leczenie z wyboru w czasie ciąży powinno obejmować podawanie cefalosporyn (np. cefuroksymu) lub nitrofurantoiny (należy jej unikać w okresie okołoporodowym z powodu możliwej hemolizy noworodka) [9]. Amoksylicylinę z kwasem klawulanowym należy ostrożnie stosować w trzecim trymestrze ciąży ze względu na możliwe ryzyko martwiczego zapalenia jelit u noworodków.

Czas trwania leczenia różni się w zależności od wybranego leku oraz rodzaju zakażenia i wynosi 3–7 dni w przypadku niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego lub 7–14 dni w przypadku OOZN [10]. Wydaje się, że w leczeniu niepowikłanego ZUM trzydniowa antybiotykoterapia osiąga podobną skuteczność w eliminacji objawów jak terapia trwająca 5–11 dni [11].

Leczenie i profilaktyka nawrotowego ZUM

Wdrożenie optymalnej terapii jest niezwykle ważne w przypadku nawracających infekcji dróg moczowych. Spośród 60% kobiet, u których w trakcie życia rozwinie się ZUM, 30% będzie się zmagać z nawracającymi infekcjami dróg moczowych. Ponadto szacuje się, że do 20% ciężarnych kobiet doświadcza ZUM, przy czym odsetek nawrotów wynosi do 23% podczas tej samej ciąży lub wkrótce po porodzie [7]. Czynniki etiologiczne nawracającego ZUM należy zawsze określić na podstawie posiewu moczu [7]. Nawrotowe ZUM w ciąży mogą powodować poważne niekorzystne skutki zarówno dla matki, jak i płodu. Przeprowadzone metaanalizy wykazują, że infekcje układu moczowego w ciąży zwiększają ryzyko wystąpienia dodatkowych

powikłań, w tym stanu przedrzucawkowego [12]. Ponadto badania dowodzą, że konsekwencją infekcji jest uszkodzenie błon krwinek czerwonych wywołane lipopolisacharydem, objawiające się klinicznie niedokrwistością [13]. Inne schorzenia komplikujące OOZN u kobiet w ciąży to m.in. poród przedwczesny, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu (*intrauterine growth restriction* – IUGR) i przedwczesne pęknięcie błon płodowych (*premature rupture of membranes* – PROM). Wydaje się, że dwa ostatnie powikłania występują częściej, nawet pomimo szybkiego wdrożenia odpowiedniej terapii [14]. Rutynowo wykonywane badanie ogólne moczu i wczesne wdrażanie leczenia ZUM oraz bezobjawowej bakteriiurii powinny być więc integralną częścią postępowania w ciąży w celu zapobiegania ewentualnym dodatkowym powikłaniom. Wskazuje się ponadto, że kobiety z nawrotowymi postaciami ZUM częściej cierpią z powodu przewlekłego lęku oraz stanów depresyjnych [15]. Skuteczna profilaktyka, która zmniejsza częstość nawrotów, wpływa zatem korzystnie na jakość życia pacjentek, a wybór środków o najmniejszym potencjale działań niepożądanych wydaje się kwestią priorytetową. Dowody wskazujące najbardziej efektywne sposoby zapobiegania nawrotom ZUM są wciąż niewystarczające. Dostępne interwencje, które mogą korzystnie wpływać na częstość nawrotów, obejmują profilaktykę farmakologiczną (np. antybiotyki, immunostymulanty) oraz niefarmakologiczną (produkty żurawinowe, probiotyki, modyfikacje behawioralne itp.). Bardzo istotna jest edukacja, dlatego wszystkich pacjentów należy informować o możliwych czynnikach ryzyka nawracających ZUM oraz dostępnych metodach zapobiegania [16].

Obecnie ze względu na możliwość indukcji lekooporności patogennych szczepów oraz większą liczbę przeciwwskazań profilaktykę przeciwdrobnoustrojową nawrotowej postaci ZUM należy wprowadzać dopiero wtedy, gdy zawiodą stosowane wcześniej metody nieantybiotykowe (tab. 1).

Profilaktyka farmakologiczna

Immunoprofilaktyka

Szczepionki i immunostymulanty wydają się najbardziej obiecującymi metodami, możliwymi do stosowania w najbliższej przyszłości. Celem ich podawania jest stymulacja układu odpornościowego gospodarza najczęstszymi patogenami w celu wzmocnienia mechanizmów obronnych przed wystąpieniem ZUM. Tkanka limfoidalna związana

Tabela 1. Postępowanie terapeutyczne w nawracających zakażeniach układu moczowego według wytycznych European Society of Urology (EAU) 2020

Krok I	Krok II	Krok III
modyfikacje behawioralne, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • duże spożycie płynów • oddawanie moczu po stosunku • wycieranie od przodu do tyłu po wypróżnieniu 	profilaktyka nieantybiotykowa: <ul style="list-style-type: none"> • profilaktyka immunooaktywna z Uro-Vaxom® (OM-89) – poziom wiarygodności 1A, rekomendacje: silne • estrogeny dopochwowe – poziom wiarygodności 1B, rekomendacje: słabe 	profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa – tylko wtedy, gdy postępowanie na etapie I i II jest nieskuteczne: <ul style="list-style-type: none"> • ciągła profilaktyka niską dawką środka przeciwdrobnoustrojowego • profilaktyka po stosunku

z błoną śluzową (*mucosa-associated lymphoid tissue* – MALT) odgrywa główną rolę w humoralnej i komórkowej odpowiedzi immunologicznej układu moczowego. Ciągła prezentacja antygenów oraz aktywacja komórek dendrytycznych ze względu na ich unikalną zdolność do indukowania odporności wydają się najbardziej właściwym kierunkiem terapii i profilaktyki nawracających postaci ZUM.

Do tej pory tylko jeden produkt – doustny immunostymulant OM-89 (Uro-Vaxom®) – został wystarczająco zbadany, aby możliwe stało się sformułowanie jasnych zaleceń, zgodnych z obowiązującymi standardami. Liofilizowany lizat 18 szczepów *E. coli* wzmacnia zarówno odporność wrodzoną, jak i nabytą (humoralną i komórkową) przeciwko najczęstszemu czynnikowi etiologicznemu zakażeń dróg moczowych. Beerepoot i wsp. ocenili skuteczność, tolerancję i bezpieczeństwo profilaktyki nieantybiotykowej u dorosłych z nawrotowym ZUM. Stwierdzili, że OM-89 zmniejsza częstość nawrotów (RR = 0,61, 95% CI: 0,48–0,78) przy dobrym profilu bezpieczeństwa [17]. Po 6 miesiącach średnia różnica częstości nawrotów między grupą badaną a placebo wyniosła –0,26 (95% CI: –0,36 – –0,16, $p = 0,0004$) [18]. W badaniu przeprowadzonym przez Brodie i wsp. zaobserwowano istotną redukcję nawrotów ZUM w ciągu roku od wprowadzenia terapii immunostymulantem w porównaniu z rokiem poprzedzającym jego podawanie (3,14 vs 1,53, $p < 0,05$) [19]. Doustna immunizacja OM-89 jest zalecana przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne (*European Society of Urology* – EAU) oraz Polskie Towarzystwo Urologiczne w przypadkach niepowikłanych ZUM (mocne dowody, najwyższy poziom rekomendacji – 1A) w celu zmniejszenia częstości nawrotów, nasilenia zgłaszanych objawów, ilości przepisywanych antybiotyków oraz ograniczenia możliwości rozwoju szczepów MDR w przyszłości [7]. Lek jest dostępny w postaci doustnej ze względu na oporność na proteazy jelitowe. Przyjmuje się go raz dziennie na pusty żołądek (30 minut przed posiłkiem) przez 90 dni w celu zapobiegania nawrotom ZUM. Ponadto OM-89 jest ogólnie

bezpieczny i dobrze tolerowany przez pacjentów. Dotychczas nie zgłoszono żadnych poważnych skutków ubocznych. Może być podawany pacjentom z obniżoną odpornością, osobom starszym oraz kobietom w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Estrogeny u kobiet po menopauzie

Hipoestrogenizm wynikający z wygasania funkcji jajników to kolejny dobrze znany czynnik ryzyka ZUM. Nawracające infekcje występują u co piątej kobiety po menopauzie. Egzogenne estrogeny przyczyniają się do odbudowy prawidłowego ekosystemu pochwy, co stanowi teoretyczne uzasadnienie ich stosowania w profilaktyce nawrotów ZUM w tej grupie pacjentek. Długotrwała terapia zastępcza estrogenami dopochwowymi u starszych kobiet skutecznie zmniejsza liczbę objawowych epizodów ZUM o ponad 50% [20, 21].

Wszystkie powyższe dane wskazują na konieczność dalszych badań w celu doboru najskuteczniejszej i możliwie najmniej inwazyjnej strategii postępowania profilaktycznego w nawrotowym ZUM. Wszystkim kobietom z nawracającymi infekcjami dróg moczowych należy zalecić leczenie nefarmakologiczne.

Profilaktyka antybiotykowa

Można rozważyć ciągłą profilaktykę antybiotykową u pacjentów z nawracającym zapaleniem pęcherza moczowego niezwiązanym z aktywnością seksualną. U kobiet niebędących w ciąży możliwa jest regularna długotrwała profilaktyka z zastosowaniem nitrofurantoiny, trimetoprimu-sulfametoksazolu lub cefaleksyny. Dawka antybiotyków jest na ogół mniejsza niż w ostrych zakażeniach (nitrofurantoina 50–100 mg raz na dobę, trimetoprim-sulfametoksazol 240–480 mg raz na dobę, cefaleksyna 125–250 mg raz na dobę). Kompleksowa metaanaliza przygotowana przez Alberta i wsp. udowodniła, że profilaktyczna antybiotykoterapia stosowana w celu zapobiegania niepowikłanym nawracającym ZUM u dorosłych kobiet niebędących w ciąży istotnie (ponad sześciokrotnie) zmniejszała częstość na-

wrotów (RR = 0,15, 95% CI: 0,08–0,28), wartość NNT (*number needed to treat*) wynosiła 1,85 [22]. Inne badanie wykazało, że u ok. 50% pacjentów rozwija się nawracające zapalenie pęcherza moczowego z podobną częstością jak przed profilaktyką antybiotykową [23]. Zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia dotyczące opieki przedporodowej podkreślają, że profilaktyka antybiotykowa u kobiet w ciąży może zapobiegać nawrotom ZUM [24], jednak na podstawie bazy Cochrane nie wykazano, aby dzienna dawka nitrofurantoiny w połączeniu ze ścisłym nadzorem zapobiegała nawrotom ZUM w porównaniu z wyłącznym ścisłym nadzorem [25]. Autorzy nie stwierdzili istotnego związku między nawracającym OOZN oraz ZUM przed urodzeniem a porodem przedwczesnym. Warto podkreślić, że profilaktyka antybiotykowa może mieć wpływ na wyniki związane z ciążą i zwiększać ryzyko lekooporności w przyszłości. Według dotychczasowych badań odsetek szczepów opornych na wybrane antybiotyki jest następujący: trimetoprim-sulfametoksazol – 30,3%, cefiksym 9,9%, piwampicylina 7,5%, nitrofurantoina – 2,5% [9]. Antybiotyki podawane ogólnoustrojowo mogą również prowadzić do zmian w mikrobiomie człowieka, zwłaszcza w przewodzie pokarmowym i rozrodczym. Chociaż większość środków terapeutycznych jest dobrze tolerowana, pacjenci powinni być świadomi potencjalnej toksyczności stosowanych leków. Najczęściej zgłaszanymi dolegliwościami są objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha), skórne (wysypka, świąd) oraz nawracająca kandydoza pochwy i jamy ustnej [22]. W pierwszym i trzecim trymestrze ciąży należy unikać trimetoprimu-sulfametoksazolu, natomiast u pacjentek z ciężką niewydolnością nerek nie można stosować nitrofurantoiny [26, 27].

Profilaktyka nefarmakologiczna

Skuteczność zaleceń behawioralnych, takich jak zmiana ilości przyjmowanych płynów, została udowodniona w poprzednich badaniach. Zwiększenie ilości wypijanej wody o dodatkowe 1,5 l dziennie zmniejsza częstość nawrotów ostrego zapalenia pęcherza moczowego i redukuje ryzyko stosowania terapii przeciwdrobnoustrojowej [28]. Inne metody, takie jak oddawanie moczu po stosunku, modyfikacja nawyków higienicznych, stosowanie środków alkalinizujących mocz lub produktów żurawinowych, chociaż rutynowo zalecane, nie okazały się efektywne [29]. Mimo że badania *in vitro* potwierdzają biologiczne działanie soku żurawinowego, który

zmniejsza przyczepność uropatogenów do komórek nabłonka moczowego i zapobiega formowaniu kolonii bakteryjnych [30, 31], niedawno opublikowana metaanaliza sugeruje, że jest on mniej skuteczny, niż wcześniej sądzono, i nie powinien być rutynowo zalecany w zapobieganiu ZUM [32].

Większość dotychczasowych badań dotyczących doustnych probiotyków nie wykazała istotnego zmniejszenia częstości nawrotów ZUM [33]. Droga podania preparatu może mieć w tym przypadku kluczowe znaczenie, gdyż wydaje się, że dopochwowe stosowanie szczepów *Lactobacillus* zmniejsza częstość reinfekcji [34]. Zastosowanie w zapobieganiu nawrotowym postaciom ZUM znalazły również produkty zawierające D-mannozę. Preparat ten może utrudniać przyleganie bakterii do nabłonka dróg moczowych, jednak konieczne są dalsze badania potwierdzające tę hipotezę.

Podsumowanie

W ostatnich latach podstawową opcję leczenia i zapobiegania nawrotowym postaciom ZUM stanowiły empiryczne lub celowane środki przeciwnieinfekcyjne, włącznie z długoterminową, niskodawkową profilaktyką antybiotykową. Terapię przeciwdrobnoustrojową należy stosować jak najkrócej, a dawkowanie i czas trwania leczenia powinny być uzależnione od rodzaju zakażenia. W przypadku częstych nawrotów zaleca się wykonanie posiewu moczu. W obliczu rosnącej lekooporności uropatogenów alternatywne strategie nieantybiotykowe stają się niezwykle atrakcyjnym i rozsądnym rozwiązaniem. Coraz więcej dowodów przemawia za nieantybiotykowymi schematami profilaktyki nawrotowych ZUM. Większość rekomendacji, m.in. EAU, sugeruje, aby nie wdrażać rutynowo profilaktyki antybiotykowej jako postępowania pierwszego rzutu. Szersze stosowanie immunoprofilaktyki może zmniejszyć ewentualne skutki uboczne przyjmowania antybiotyków i stwarza możliwość ograniczenia MDR w przyszłości.

Piśmiennictwo

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon* 2003; 49: 53-70.
2. Hames L, Rice CE. Antimicrobial resistance of urinary tract isolates in acute uncomplicated cystitis among college-aged women: choosing a first-line therapy. *J Am Coll Health* 2007; 56: 153-156.
3. Rzepka-Gorska I, Sowinska E, Wilczynska E. [Urinary tract infections in relation to inflammatory conditions of the vagina in girls]. *Ginekol Pol* 1989; 60: 27-32.

4. 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: 1864-1872.
5. Little P, Moore MV, Turner S i wsp. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 340: c199.
6. 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: 949-955.
7. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R i wsp. EAU guidelines on urological infections. *European Association of Urology* 2017; 22-26.
8. Habak PJ, Griggs Jr RP. Urinary tract infection in pregnancy. *StatPearls* 2019.
9. Czajkowski K, Bros-Konopielko M, Teliga-Czajkowska J. Urinary tract infection in women. *Menopause Rev* 2021; 20: 40-47.
10. Kolman KB. Cystitis and pyelonephritis: diagnosis, treatment, and prevention. *Prim Care* 2019; 46: 191-202.
11. Milo G, Katchman EA, Paul M i wsp. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD004682.
12. Yan L, Jin Y, Hang H i wsp. The association between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e12192.
13. Cox SM, Shelburne P, Mason R i wsp. Mechanisms of hemolysis and anemia associated with acute antepartum pyelonephritis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 587-590.
14. Mazor-Dray E, Levy A, Schlaeffer F i wsp. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 124-128.
15. Renard J, Ballarini S, Mascarenhas T i wsp. Recurrent lower urinary tract infections have a detrimental effect on patient quality of life: a prospective, observational study. *Infect Dis Ther* 2014; 4: 125-135.
16. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* 2012; 366: 1028-1037.
17. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP i wsp. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2013; 190: 1981-1989.
18. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T i wsp. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 111-119.
19. Brodie A, El-Taji O, Jour I i wsp. A retrospective study of immunotherapy treatment with Uro-Vaxom (OM-89(R)) for prophylaxis of recurrent urinary tract infections. *Curr Urol* 2020; 14: 130-134.
20. Kotarski J, Nowak-Markwitz E, Poreba R i wsp. [Local use of estradiol (Vagifem) in urogynecology – the statement of Polish Gynecological Society experts]. *Ginekol Pol* 2008; 79: 69-77.
21. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA* 2014; 311: 844-854.
22. Albert X, Huertas I, Pereiro II i wsp. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD001209.
23. Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol Clin North Am* 2008; 35: 1-12.
24. Tuncalp, Pena-Rosas JP, Lawrie T i wsp. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience-going beyond survival. *BJOG* 2017; 124: 860-862.
25. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P i wsp. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD009279.
26. Matok I, Gorodischer R, Koren G i wsp. Exposure to folic acid antagonists during the first trimester of pregnancy and the risk of major malformations. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 956-962.
27. Oplinger M, Andrews CO. Nitrofurantoin contraindication in patients with a creatinine clearance below 60 mL/min: looking for the evidence. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 106-111.
28. Hooton TM, Vecchio M, Iroz A i wsp. Effect of increased daily water intake in premenopausal women with recurrent urinary tract infections: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 1509-1515.
29. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M i wsp. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 23-30.
30. Schmidt DR, Sobota AE. An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and nonurinary bacterial isolates. *Microbios* 1988; 55: 173-181.
31. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM i wsp. Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 143-150.
32. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD001321.
33. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD008772.
34. 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.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Damian Warzecha
I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
pl. S. Starynkiewicza 1/3
02-015 Warszawa
e-mail: damwarzecha@gmail.com