Mateusz Babicki[1], Katarzyna Kiliś-Pstrusińska[2], Anna Kołodziej[3], Agnieszka Mastalerz-Migas[1], Paweł Miotła[4]
[1]Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
[2]Katedra i Klinika Nefrologii Pediatrycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
[3]Klinika Urologii Małoinwazyjnej i Robotycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
[4]II Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Terapie nieantybiotykowe w niepowikłanych zakażeniach dolnych dróg moczowych. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej

Non-antibiotic therapies in uncomplicated lower urinary tract infections. Recommendations of the Polish Society of Family Medicine

Streszczenie

Zakażenia układu moczowego (ZUM) należą do najczęstszych bakteryjnych schorzeń infekcyjnych. Cechuje je tendencja do nawrotów. W leczeniu ZUM najczęściej stosuje się antybiotyki lub chemioterapeutyki. Z uwagi na narastającą antybiotykooporność bakterii uropatogennych konieczna jest racjonalizacja ich stosowania oraz rozważenie nieantybiotykowych metod leczenia, w szczególności fitoterapii, oraz prowadzenie działań profilaktycznych. W pracy omówiono nieantybiotykowe terapie zakażeń dolnych dróg moczowych, zwrócono szczególną uwagę na dowody naukowe dotyczące ich skuteczności. Oddzielnie przedstawiono terapie nieantybiotykowe, które mogą być zastosowane u kobiet w ciąży z ZUM. Przeanalizowano ich efektywność także u kobiet po menopauzie. Omówiono zagadnienie tzw. bezobjawowej bakteriurii, czyli wzrostu ilości bakterii w moczu u osoby bez objawów klinicznych ZUM. Z wyjątkiem określonych sytuacji bezobjawowa bakteriuria nie wymaga leczenia. Niewłaściwa antybiotykoterapia powoduje niepotrzebne obciążenie dla pacjenta i sprzyja występowaniu antybiotykooporności bakterii.

Abstract

Urinary tract infections (UTIs) are among the most common bacterial infectious diseases. They are characterised by a tendency to recur. Antibiotics or chemotherapeutic agents are most commonly used in the treatment of UTIs. Given the increasing antibiotic resistance of uropathogenic bacteria, it is necessary to rationalise their use and consider non-antibiotic treatments, particularly phytotherapy, and to carry out preventive measures. This paper discusses non-antibiotic therapies for lower urinary tract infections, paying particular attention to the scientific evidence on their efficacy. Non-antibiotic therapies that can be used in pregnant women with UTIs are presented separately. Their effectiveness in postmenopausal women was also analysed. The issue of so-called asymptomatic bacteriuria, i.e. bacterial growth in the urine of a person without clinical symptoms of UTIs, was discussed. Asymptomatic bacteriuria does not require treatment except in certain situations. Inappropriate antibiotic therapy places an unnecessary burden on the patient and promotes antibiotic resistance of bacteria.

Słowa kluczowe
zakażenia układu moczowego, antybiotykooporność, terapie nieantybiotykowe, fitoterapia, bezobjawowa bakteriuria

Key words
urinary tract infections, antibiotic resistance, non-antibiotic therapies, phytotherapy, asymptomatic bacteriuria

Wprowadzenie

Zakażenie układu moczowego (ZUM) jest odpowiedzią zapalną *urothelium* na inwazję uropatogenów, najczęściej związaną z bakteriurią i leukocyturią. Należy do najczęstszych schorzeń infekcyjnych [1]. Występuje w każdym wieku, częściej u płci żeńskiej, z wyjątkiem osób poniżej 3. miesiąca życia i powyżej 70. roku życia [2]. Szacuje się, że ZUM dotyczy 50–60% dorosłych kobiet [3]. Może przebiegać w postaci infekcji dolnych dróg moczowych lub z zajęciem nerek (tzw. odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek), mieć charakter powikłany lub niepowikłany [2, 4]. Zakażenie układu moczowego cechuje tendencja do nawrotów. Z danych literaturowych wynika, że 27% kobiet po pierwszym incydencie ZUM miało przynajmniej jedną infekcję w ciągu kolejnych 6 miesięcy, a 2,7% dwa zakażenia w tym okresie [5].

Głównym czynnikiem etiologicznym ZUM są bakterie Gram-ujemne z przewodu pokarmowego, kolonizujące okolice przedsionka pochwy i ujścia zewnętrznego cewki moczowej, a następnie wnikające do układu moczowego drogą wstępującą [2, 4, 6]. 75–90% niepowikłanych infekcji u kobiet jest wywoływanych przez *Escherichia coli*. Rzadziej ZUM powodują takie bakterie, jak: *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterococcus*. U młodych kobiet aktywnych seksualnie 20–30% zakażeń jest wywoływanych przez *Staphylococcus saprophyticus,* który kolonizuje okolice odbytu [7–9].

W leczeniu ZUM najczęściej stosuje się antybiotyki lub chemioterapeutyki. W przypadku niepowikłanej infekcji dolnych dróg moczowych lekami zalecanymi w populacji europejskiej są: fosfomycyna, piwmecylinam i nitrofurantoina [2, 4, 7–9]. Alternatywnie można zastosować cefalosporyny I generacji (np. cefadroksyl). Takie leki, jak trimetoprim lub trimetoprim w połączeniu z sulfametoksazolem, mogą być zastosowane wyłącznie w przypadkach, gdy wskaźnik lokalnej oporności *E. coli* na nie wynosi poniżej 20% [9]. W dobie narastającej antybiotykooporności warto rozważyć zastosowanie leków roślinnych w niepowikłanym ZUM oraz w profilaktyce nawrotów infekcji.

W postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym u pacjentów z nawrotowymi ZUM kluczową rolę odgrywa określenie czynników predysponujących, ich wyeliminowanie, jeśli jest to możliwe, oraz postępowanie profilaktyczne [10].

Narastanie antybiotykooporności drobnoustrojów uropatogennych

Antybiotykooporność jest złożonym zjawiskiem, polegającym na wytworzeniu oporności bakterii na działanie środka przeciwbakteryjnego. Może być wynikiem zarówno cech wrodzonych bakterii, jak i zdolności do nabywania oporności, m.in. poprzez transfer genów pomiędzy komórkami bakteryjnymi. Bakterie wykazujące oporność mogą przetrwać działanie antybiotyków lub zminimalizować ich efektywność, co utrudnia leczenie infekcji [11].

Antybiotykooporność stanowi narastające zagrożenie dla zdrowia publicznego. Już w 2019 r. Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) uznała antybiotykooporność za jedno z największych wyzwań zdrowotnych, z którym będziemy się mierzyć z najbliższych latach [12]. Zakażenia układu moczowego, zazwyczaj wywoływane przez bakterie Gram-ujemne, leczy się antybiotykami, jednak ze względu na ich nadużywanie zarówno w medycynie ludzkiej, jak i weterynaryjnej oraz na niewłaściwe stosowanie tych leków wiele patogenów rozwija oporność [13].

Escherichia coli, która jest najczęstszym czynnikiem etiologicznym ZUM, w ostatnich latach wykazuje coraz wyższy odsetek oporności na działanie antybiotyków β-laktamowych (w tym cefalosporyn) oraz fluorochinolonów. Według danych z sieci EARS-Net z 2022 r. Polska znajduje się w czołówce krajów europejskich pod względem oporności *E. coli* na fluorochinolony (33,1%) oraz cefalosporyny III generacji (18,7%). W raporcie uwagę zwraca również bardzo wysoki odsetek (10,1%) szczepów *E. coli* MDR (*multiple drug resistance*) – opornych zarówno na cefalosporyny III generacji, fluorochinolony, jak i aminoglikozydy, gdy średni odsetek w krajach europejskich wynosi 5,1% [14–16].

W Polsce, podobnie jak w innych krajach europejskich, w ostatnich latach obserwuje się istotny wzrost odsetka *Klebsiella pneumoniae* opornych na karbapenemy. Bakterie te charakteryzują się również wysokim odsetkiem oporności na cefalospory-

ny III generacji (61,9%), aminoglikozydy (47,4%) oraz fluorochinolony (60,6%). Współistnienie oporności na powyższe grupy leków występuje u 19,8% bakterii [14–16].

Z uwagi na narastające zjawisko antybiotykooporności konieczna jest racjonalizacja stosowania antybiotyków zarówno w lecznictwie zamkniętym, jak i otwartym w celu utrzymania wrażliwości patogenów na powyższe leki. Racjonalizacja ta powinna się opierać nie tylko na stosowaniu antybiotyków jedynie w uzasadnionych przypadkach, o jak najwęższym spektrum działania, przez jak najkrótszy czas, lecz także na rozważeniu nieantybiotykowych metod leczenia, w szczególności fitoterapii, oraz prowadzeniu działań profilaktycznych.

Bezobjawowa bakteriuria u dorosłych

Wzrost bakterii w moczu u osoby bez objawów klinicznych infekcji (bakteriuria bezobjawowa, *asymptomatic bacteriuria* – ABU) jest często występującym zjawiskiem i zazwyczaj odpowiada kolonizacji przez bakterie komensalne [17].

Bakteriuria bezobjawowa jest definiowana jako wzrost liczby bakterii ≥ 10^5 CFU/ml w dwóch kolejnych próbkach moczu u kobiet i w jednej próbce u mężczyzn, u osób bez objawów ze strony układu moczowego.

Badania kliniczne wykazały, że ABU może chronić przed nadkażeniami dróg moczowych, dlatego leczenie ABU powinno być przeprowadzane tylko w uzasadnionych przypadkach, gdy przynosi udowodnione korzyści pacjentowi, aby uniknąć ryzyka rozwinięcia oporności na antybiotyki i eliminacji potencjalnie opornych szczepów bakterii.

Zazwyczaj ABU nie wymaga leczenia, z wyjątkiem szczególnych sytuacji [18, 19]. Leczenie powinno być rozważane jedynie wtedy, gdy przynosi korzyści pacjentowi, np. u kobiet w ciąży, ponieważ może zmniejszyć ryzyko przedwczesnych porodów i niskiej masy urodzeniowej [20, 21]. W innych przypadkach, takich jak ABU u osób z dobrze kontrolowaną cukrzycą czy u osób przed planowanymi zabiegami operacyjnymi z innych dziedzin, np. ortopedycznymi [22], okulistycznymi, leczenie nie przynosi korzyści, a może zwiększyć ryzyko oporności na antybiotyki [23].

Bakteriuria bezobjawowa występuje częściej u starszych osób, zwłaszcza przebywających w placówkach opieki instytucjonalnej, oraz u pacjentów z przewlekłymi schorzeniami, takimi jak cukrzyca czy urazy rdzenia kręgowego. Mężczyźni młodsi rzadko doświadczają ABU, ale gdy już do niej dojdzie, może to sugerować schorzenia dolnych dróg moczowych czy problemy z gruczołem krokowym.

W większości przypadków ABU nie wymaga antybiotykoterapii. U osób starszych, pacjentów z przewlekłymi cewnikami w drogach moczowych (pęcherzowe, nefrostomijne), a także u pacjentów po przeszczepach nerek leczenie ABU nie przynosi korzyści i może prowadzić do niepotrzebnego stosowania antybiotyków [22–26].

Pacjenci z dysfunkcjami dolnych dróg moczowych (*lower urinary tract dysfunction* – LUTD), np. z neurogennymi dysfunkcjami dolnych dróg moczowych wtórnymi do stwardnienia rozsianego, z urazami rdzenia kręgowego, z niepełnym opróżnianiem pęcherza, stosujący czyste przerywane cewnikowanie (*clean intermittent catheterisation* – CIC) lub ze zrekonstruowanymi dolnymi drogami moczowymi, w tym ileostomią, z pęcherzem jelitowym lub zbiornikami kontynentnymi, często są skolonizowani przez bakterie. Badania wykazały brak długoterminowych korzyści z leczenia ABU w tych grupach [22, 25].

W pewnych sytuacjach, takich jak planowane operacje urologiczne, podczas których dochodzi do naruszenia ciągłości błony śluzowej (*urothelium*), czy ciąża, leczenie ABU jest jednak zalecane, aby zapobiec potencjalnym powikłaniom, m.in. infekcjom pooperacyjnym [21, 26].

W skrócie – ABU jest częstym zjawiskiem, które zwykle nie wymaga leczenia. Aby uniknąć niepotrzebnego ryzyka i antybiotykooporności, leczenie należy wdrażać tylko w wyjątkowych przypadkach.

Terapie nieantybiotykowe

Narastająca antybiotykooporność powoduje konieczność poszukiwania i stosowania nieantybiotykowych terapii w niepowikłanych zakażeniach dolnych dróg moczowych oraz w zapobieganiu ich nawrotom. Dotychczas terapie nieantybiotykowe były stosowane jako leczenie wspomagające z uwagi na brak dowodów naukowych wskazujących na ich skuteczność. Ostatnie lata przyniosły jednak nowe dane w tym zakresie. Jednym z produktów o udowodnionej skuteczności jest lek roślinny Canephron zawierający korzeń lubczyka, ziele tysiącznika i liść rozmarynu w stosunku 1 : 1 : 1 [27]. W badaniach *in vitro* wykazano, że preparat ten ma właściwości przeciwzapalne, antyadhezyjne, spazmolityczne, antynocyceptywne oraz moczopędne, które warunkują jego skuteczność w leczeniu infekcji układu moczowego. Co więcej, jego zasto-

sowanie nie wpływa negatywnie na fizjologiczną florę bakteryjną [28–30].

Skuteczność leku Canephron została potwierdzona w randomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym w grupie 659 kobiet w wieku 18–70 lat (średnia 44,3) z niepowikłanym zapaleniem pęcherza moczowego. Punktem końcowym było zapotrzebowanie na wdrożenie antybiotykoterapii w ciągu 38 dni obserwacji. Pacjentki zostały podzielone na dwie grupy, połowa otrzymywała trometamol fosfomycyny, a druga połowa Canephron. Nie wykazano istotnych różnic w zapotrzebowaniu na wdrożenie antybiotykoterapii pomiędzy badanymi grupami (83,5% pacjentek leczonych lekiem Canephron *vs* 89,8% leczonych fosfomycyną). Co więcej, nie wykazano przewagi fosfomycyny w redukcji objawów klinicznych w 8. oraz 38. dniu obserwacji [31]. Skuteczność leku Canephron została potwierdzona również w dużym, retrospektywnym badaniu opartym na danych z niemieckiej bazy *IMS Disease Analyzer* (DA) przeprowadzonym w grupie 160 192 pacjentów z ostrym niepowikłanym zapaleniem dolnego odcinka układu moczowego/zapaleniem pęcherza. Wykazano w nim, że Canephron może być stosowany jako monoterapia w tym rozpoznaniu. W powyższej analizie nie stwierdzono również, aby pacjentki leczone lekiem Canephron częściej wymagały antybiotykoterapii lub chorowały z powodu nawrotów ZUM w trakcie obserwacji trwającej 30–365 dni [32]. W innym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym przez Miotłę i wsp. (2018) porównującym zastosowanie leku Canephron oraz fosfomycyny u kobiet z wysokim ryzykiem ZUM poddawanych badaniom urodynamicznym nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ZUM, co wskazuje, że lek ten w niektórych sytuacjach może być alternatywą dla antybiotykowej profilaktyki okołozabiegowej [33].

Dane literaturowe jednoznacznie wskazują zatem na skuteczność leku roślinnego Canephron, co znalazło odzwierciedlenie m.in. w zaleceniach dotyczących postępowania ograniczającego ryzyko zakażenia związanego z cystoskopią. Autorzy tego opracowania sugerują, że leki roślinne, w tym Canephron, mogą być rozważane jako element postępowania ograniczającego ryzyko ZUM związanego z cystoskopią przezcewkową [34].

Wśród możliwości nieantybiotykowego leczenia i profilaktyki nawrotowych niepowikłanych ZUM wymienia się również preparaty zawierające żurawinę oraz D-mannozę [35]. Preparaty żurawinowe zawierają polifenole, spośród których proantocyjanidyny (PAC) utrudniają przyleganie *Escherichia coli* do komórek uroepitelialnych, czym tłumaczy się ich potencjalne wykorzystanie terapeutyczne. W dostępnych publikacjach znajdują się wzajemnie wykluczające się informacje co do ich skuteczności w leczeniu lub profilaktyce ZUM.

Autorzy metaanalizy opublikowanej w bazie Cochrane przeanalizowali 50 randomizowanych badań klinicznych, w których uczestniczyło 8857 pacjentów. W 45 badaniach porównywano skuteczność preparatów żurawinowych z placebo lub brakiem interwencji kontrolnej. Na podstawie dostępnych danych autorzy wykazali potencjalne korzyści z zastosowania preparatów z tej grupy w profilaktyce ZUM o charakterze nawrotowym, ale nie dotyczyło to kobiet ciężarnych [36]. Z uwagi na brak dowodów naukowych preparaty żurawiny nie otrzymały rekomendacji do rutynowego stosowania w profilaktyce, niemniej wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (*European Association of Urology* – EAU) dopuszczają zastosowanie preparatów żurawiny u kobiet [35].

Kluczowy mechanizm działania D-mannozy polega na kompetencyjnym wiązaniu się z kompleksami białkowymi na rzęskach bakterii *Escherichia coli*, co utrudnia lub wręcz uniemożliwia adhezję bakterii do receptora uroplakiny na komórkach nabłonka urotelialnego [37]. Dane w literaturze dotyczące skuteczności D-mannozy są ubogie. Zidentyfikowano metaanalizy oraz przeglądy systematyczne, które pokazują, że D-mannoza wykazuje skuteczność w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia ZUM zarówno u pacjentów z cewnikiem, jak i bez cewnika moczowego oraz zmniejsza częstość nawrotów ZUM [38]. Niemniej w przeglądzie Cochrane, który obejmował 719 pacjentów, nie ustalono, czy D-mannoza znacząco zmniejsza liczbę epizodów nawracających zakażeń [35, 39]. Ostatecznie z uwagi na niską jakość danych oraz sprzeczne doniesienia stosowanie D-mannozy jest tylko dopuszczone, a nie rekomendowane w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu infekcji układu moczowego [35].

Coraz więcej mówi się o roli mikrobioty, również w kontekście leczenia różnych infekcji, jednak obecnie nie ma jednoznacznych dowodów naukowych umożliwiających wykorzystanie probiotyków w leczeniu oraz profilaktyce ZUM. Dostępne dane dotyczące skuteczności probiotyków są sprzeczne. Może to wynikać z braku standaryzacji badań oraz wykorzystania różnych szczepów. Wytyczne EAU, a także polskiej grupy ekspertów z 2024 r. wskazują, że zastosowanie szczepów *L. rhamnosus* GR-1,

L. reuteri B-54, *L. reuteri* RC-14, *L. casei shirota* i *L. crispitatus* CTV-05 może być rozważone w terapii z uwagi na fakt, że są one skuteczne w przywracaniu fizjologicznej flory pochwy i wykazują tendencję do zapobiegania ZUM [13, 35, 40].

W wytycznych europejskich dotyczących nieantybiotykowych form leczenia uwzględniono również hipuran metenaminy. Dane dotyczące jego skuteczności nie są jednoznaczne. W metaanalizie opartej na sześciu badaniach klinicznych przeprowadzonej w 2021 r. nie wykazano jednoznacznej przewagi hipuranu metenaminy nad jakimikolwiek lekami porównawczymi (nitrofurantoina, trimetoprim, jodopowidon) oraz placebo w zapobieganiu ZUM [35, 41]. W badaniach klinicznych opublikowanych w 2022 r. wykazano natomiast, że hipuran metenaminy nie jest gorszy niż codzienne stosowanie antybiotykoterapii w małej dawce przez 6–12 miesięcy w zapobieganiu ZUM [42, 43]. W związku z powyższym wytyczne EAU wskazują, że możliwe jest jego zastosowanie w celu redukcji ryzyka nawracających epizodów ZUM u kobiet bez nieprawidłowości w budowie dróg moczowych [35].

Jedną z metod redukcji ryzyka nawrotów infekcji układu moczowego jest również dopęcherzowe podawanie glukozoaminoglikanu (GAG), który pokrywając nabłonek pęcherza moczowego, tworzy pewnego rodzaju osłonę przeciwadherencyjną. Niemniej wytyczne EAU nie zalecają jego rutynowego stosowania [35]. Uznaną metodą zapobiegania nawrotom ZUM jest stosowanie szczepionki zawierającej liofilizowane lizaty UPEC (*uropathogenic E. coli*) – preparat OM-89. Mechanizm jego działania opiera się na aktywacji mechanizmów odpornościowych, czego finalnym efektem jest wzrost produkcji immunoglobulin wydzielniczych IgA. OM-89 może być stosowany równolegle z terapią przeciwbakteryjną [44]. W badaniach wykazano, że podanie tej szczepionki redukowało częstość nawrotów infekcji układu moczowego, co przełożyło się na uzyskanie rekomendacji EAU [35]. Do terapii nieantybiotykowych można również zaliczyć wykorzystanie estrogenów.

Rozważając terapie nieantybiotykowe, należy wspomnieć o działaniach behawioralnych, które również mogą stanowić istotny element leczenia oraz zmniejszania ryzyka nawrotu infekcji. Zalecane jest wypijanie większej ilości płynów w celu zwiększenia diurezy, co prowadzi do częstszych mikcji. Wykazano w badaniach, że zwiększenie ilości wypijanej wody o dodatkowe 1,5 l dziennie zmniejsza częstość nawrotów ostrego zapalenia pęcherza moczowego i redukuje ryzyko konieczności stosowania terapii przeciwdrobnoustrojowej [45, 46]. Ponadto zaleca się unikanie zaparć, noszenie przewiewnej bielizny oraz dbanie o higienę osobistą. Istotne jest również prawidłowe podcieranie się – od przodu do tyłu, nie odwrotnie [13]. Ważnym elementem profilaktyki ZUM są też zachowania związane z aktywnością seksualną. Stosowanie środków plemnikobójczych, nowy partner seksualny, nieoddawanie moczu przed i po stosunku to czynniki zwiększające ryzyko infekcji układu moczowego. Podsumowując – konieczna jest odpowiednia edukacja pacjenta w zakresie czynników ryzyka oraz postępowań behawioralnych mających na celu zapobieganie ZUM [35, 47].

Terapie nieantybiotykowe u kobiet w ciąży

Zakażenia układu moczowego w okresie ciąży wymagają szczególnej uwagi ze względu na fakt, że w niektórych sytuacjach, gdy nie zostanie wdrożone adekwatne leczenie lub okaże się ono nieskuteczne, mogą one prowadzić do powikłań dotyczących zarówno kobiety ciężarnej, jak i płodu. Zakażenia układu moczowego mogą być przyczyną porodu przedwczesnego, niskiej masy urodzeniowej noworodka, odmiedniczkowego zapalenia nerek u matki, a w skrajnych sytuacjach nawet sepsy. Z tego względu niezwykle istotne jest wczesne rozpoznanie ZUM, co zazwyczaj wymaga przeprowadzenia badania próbki moczu, w tym również diagnostyki bakteriologicznej, ponieważ uczucie ucisku na pęcherz moczowy (i w konsekwencji występowanie parć naglących), jak też częstomocz są często obserwowanymi objawami w fizjologicznej ciąży i stanowią następstwo wpływu progesteronu oraz zmian anatomicznych w obrębie miednicy mniejszej spowodowanych powiększaniem się macicy i jej uciskiem na sąsiadujące narządy, w tym pęcherz moczowy [48].

W badaniu przeprowadzonym w grupie pacjentek ciężarnych przeanalizowano częstość występowania objawów ZUM i stwierdzono: częstomocz u 82% kobiet, ból nadłonowy u 73,1% oraz objawy dyzuryczne u 55,1%, jednocześnie tylko u niespełna 27% występowała rzeczywista infekcja w obrębie układu moczowego, potwierdzona wynikiem posiewu moczu. Wyniki te potwierdzają, jak duży jest wpływ opisywanych wcześniej zmian hormonalnych i anatomicznych na pojawianie się subiektywnych objawów ZUM u kobiet [49].

Dodatkowo w czasie ciąży może dochodzić do odpływu wstecznego w moczowodach i w efekcie do wodonercza. Te wszystkie elementy powodują, że okres

ciąży, nawet prawidłowo przebiegającej, sprzyja rozwojowi ZUM [48]. Wyniki badań epidemiologicznych potwierdzają, że ponad 1/4 infekcji obserwowanych u kobiet w okresie ciąży stanowią właśnie ZUM [50].
Należy również odnotować, że u kobiet ciężarnych częściej obserwuje się bezobjawowy bakteriomocz (nawet u 10%), a czynnikami ryzyka jego wystąpienia są m.in. wielorództwo oraz niski status socjoekonomiczny. Uznaje się, że bezobjawowy bakteriomocz występujący podczas ciąży wymaga adekwatnej interwencji terapeutycznej, ponieważ nieleczony może prowadzić m.in. do porodu przedwczesnego oraz niskiej masy urodzeniowej płodu [48]. Należy wspomnieć, że wyniki niektórych badań nie wykazały istotnej przewagi w zakresie zmniejszenia częstości występowania porodu przedwczesnego (i w konsekwencji niskiej masy urodzeniowej) w przypadku wykonywania badań przesiewowych w 12.–16. tygodniu ciąży w celu rozpoznania ABU i następnie włączenia antybiotykoterapii w porównaniu z grupą kontrolną [51]. Niemniej dotychczasowy rutynowy schemat postępowania zaleca zarówno aktywny screening w celu identyfikacji ABU, jak i farmakoterapię w przypadku jej rozpoznania. Dane opublikowane w rekomendacjach *American College of Obstetricians and Gynaecologists* (ACOG) pokazują, że dzięki badaniom przesiewowym w kierunku ABU udało się w istotny sposób zmniejszyć częstość występowania odmiedniczkowego zapalenia nerek u pacjentek ciężarnych. Z tego względu w przypadku rozpoznania klinicznie istotnego bezobjawowego bakteriomoczu definiowanego przez ACOG jako miano bakterii ≥ 10^5 CFU/ml należy wdrożyć antybiotykoterapię przez 5–7 dni. Jednocześnie ACOG nie zaleca powtarzania tego leczenia, jeśli nie występują objawy kliniczne [52]. Biorąc pod uwagę zalecania dotyczące konieczności wdrażania zarówno badań przesiewowych, jak i skutecznej farmakoterapii, warto uwzględnić również problematykę narastającej antybiotykooporności i możliwość stosowania odpowiedniej profilaktyki nawrotów ZUM i/lub ABU.

Leki roślinne

Jedną z opcji terapeutycznych w takim przypadku jest zastosowanie fitoterapii o potwierdzonej skuteczności klinicznej. W badaniu, które przeprowadzono w grupie pacjentek ciężarnych z rozpoznanym odmiedniczkowym zapaleniem nerek lub zaostrzeniem przewlekłego zakażenia górnego odcinka układu moczowego, zastosowano Canephron równolegle ze standardową antybiotykoterapią. Powyższe postępowanie pozwoliło na skrócenie czasu utrzymywania się ropomoczu w obserwowanej grupie. Leczenie wspomagające przyczyniło się również do zmniejszenia liczby nawrotów odmiedniczkowego zapalenia nerek [53].
W kolejnym badaniu wykonano retrospektywną analizę wyników okołoporodowych noworodków urodzonych przez matki, które podczas pierwszego trymestru ciąży przyjmowały Canephron – 3 razy 2 tabletki doustnie lub w formie kropli, 150 kropli na dobę (w Polsce dla pacjentek ciężarnych rekomendowana jest forma tabletek) przez okres co najmniej 14 dni. Dane okołoporodowe uzyskano od 384 pacjentek w przedziale wiekowym 17–39 lat, uwzględniały one punktację w skali Apgar urodzonych noworodków oraz ewentualne zaburzenia rozwojowe. Należy dodać, że w ponad połowie sytuacji klinicznych Canephron był stosowany równolegle z antybiotykoterapią obejmującą użycie fosfomycyny, cefalosporyn lub aminopenicylin. W analizie uwzględniono zarówno czas ekspozycji na Canephron, jak i czynniki mogące mieć negatywny wpływ na pojawienie się wad rozwojowych, m.in. wiek matki, wywiad rodzinny w kierunku występowania wad genetycznych, narażenie na czynniki potencjalnie teratogenne (tj. palenie tytoniu i inne ryzykowne nałogi). Średni czas przyjmowania leku Canephron w badanej grupie wyniósł 23 dni (± 1,25). Analiza bezpieczeństwa nie wykazała negatywnego wpływu stosowania leku Canephron w pierwszym trymestrze ciąży, ponieważ większość noworodków uzyskała w skali Apgar ≥ 8 punktów, a wady wrodzone odnotowano u 3,65% noworodków, co nie różniło się od częstości populacyjnej na badanym obszarze wynoszącej 3,71% [54].
Zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego tabletki drażowane Canephron nie powodują wad rozwojowych i nie wykazują toksycznego wpływu na płód ani noworodka. Również badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego toksycznego wpływu na reprodukcję [27]. Pozwala to po przedyskutowaniu z pacjentką ciężarną na włączenie fitoterapii jako leczenia wspomagającego ZUM, leczenia bezobjawowej bakteriurii czy też jako profilaktyki nawrotów ZUM lub bezobjawowej bakteriurii.

Preparaty żurawinowe

Możliwości zastosowania preparatów żurawinowych zostały omówione w poprzednim paragrafie. Wyniki metaanalizy, w której uwzględniono dane

z 23 badań z 3979 uczestnikami, wykluczyły potencjalne korzyści ze stosowania preparatów żurawinowych w celu profilaktyki ZUM w okresie ciąży [55].

Preparaty zawierające D-mannozę

Producenci preparatów zawierających D-mannozę w ulotkach informują, że jej przyjmowanie jest bezpieczne podczas ciąży, ale jednocześnie zaznaczają, że powinno być skonsultowane z lekarzem. Można rozważyć stosowanie tych preparatów jako terapii uzupełniającej, ale po uprzednim poinformowaniu pacjentki o braku danych potwierdzających ich skuteczność w okresie ciąży. Należy zaznaczyć, że amerykańska agencja *Food and Drug Administration* nie ocenia suplementów diety pod kątem ich bezpieczeństwa w okresie ciąży.

Dostępne wyniki badań potwierdzają możliwość zastosowania w okresie ciąży alternatyw dla antybiotykoterapii jako leczenia zasadniczego lub wspomagającego w ZUM lub bezobjawowej bakteriurii. Należy pamiętać, że końcową decyzję o wyborze terapii podejmuje lekarz wspólnie z pacjentką, nad którą sprawuje opiekę na podstawie aktualnych wytycznych, jak również jej historii chorobowej, uwzględniając choroby współistniejące, reakcję na dotychczasowe leczenie i przeciwwskazania do przyjmowania określonych grup leków. Niejednokrotnie decyzja ta uwzględnia również osobiste poglądy pacjentki na antybiotykoterapię, dlatego warto znać i przedstawić aktualne dowody naukowe dotyczące poszczególnych form profilaktyki i terapii ZUM u kobiet w okresie ciąży.

Terapie nieantybiotykowe u kobiet po menopauzie

U kobiet w okresie pomenopauzalnym dochodzi do istotnego spadku poziomu estrogenów, czego naturalną konsekwencją jest występowanie tzw. zespołu urogenitalnego, w skład którego wchodzą m.in. nawracające zakażenia układu moczowego [56]. Ponadto w grupie kobiet po menopauzie obserwuje się wzrost odsetka uropatogenów opornych na rutynowo stosowane antybiotyki w leczeniu empirycznym. Z tego względu warto podjąć starania w celu zmniejszenia stosowania antybiotykoterapii oraz spowolnienia procesu narastania antybiotykooporności [57]. Poniżej omówiono najczęściej wykorzystywane opcje terapeutyczne, które mogą stanowić alternatywę lub też być leczeniem uzupełniającym klasycznej antybiotykoterapii w grupie kobiet po menopauzie z objawami ZUM lub z nawrotowymi ZUM.

Lek roślinny Canephron

Cytowane wcześniej badania potwierdzają, że Canephron może być skutecznie stosowany u kobiet po menopauzie jako terapia niepowikłanych ZUM lub jako profilaktyka przed określonymi procedurami medycznymi. W badaniu przeprowadzonym na podstawie rejestrów bazy pacjentów *IMS® Disease Analyzer* (IQVIA), w którym oceniono częstość nawrotów ZUM wśród 2320 pacjentów stosujących Canephron, stwierdzono istotną redukcję liczby nawrotów ZUM, również w podgrupie > 60. roku życia, co wskazuje na skuteczną profilaktykę infekcji w obrębie układu moczowego również po menopauzie [32].

Immunoterapia (OM-89)

Skuteczność OM-89 została potwierdzona w grupie pacjentek po menopauzie w trakcie badania klinicznego, w którym średnia wieku uczestniczek wynosiła 66 lat. Zastosowanie preparatu immunomodulującego pozwoliło zmniejszyć liczbę nawrotów ZUM o 65% [58]. W jednym z doniesień zjazdowych również odnotowano, że status menopauzalny nie ma wpływu na skuteczność immunomodulacji z zastosowaniem OM-89, natomiast jako czynnik ryzyka nawrotów ZUM, pomimo stosowania OM-89, została wyodrębniona źle kontrolowana glikemia [59].

Miejscowa estrogenoterapia

Jednym z elementów, które powinny być rozważone w przypadku nawracających ZUM u pacjentki w wieku pomenopauzalnym, jest miejscowa estrogenoterapia. Niedobór estrogenów przyczynia się do zmniejszenia populacji *Lactobacillus* sp., co prowadzi do wzrostu pH pochwy oraz ułatwia kolonizację okolicy cewki moczowej przez szczepy uropatogenne, m.in. *E. coli*. Należy podkreślić, że niezależnie od tego, czy pacjentka stosuje systemową hormonalną terapię menopauzalną (np. w formie doustnej lub przezskórnej), w celu profilaktyki ZUM wskazane jest podanie dopochwowe estrogenów, co zostało wykazane w licznych badaniach naukowych. W wartej odnotowania metaanalizie uwzględniono osiem badań klinicznych, w których uczestniczyły 4702 pacjentki po menopauzie. W analizowanej populacji 2367 kobiet przyjmowało estrogeny (w różnej formie), a 2335 placebo. W pięciu badaniach pacjentki stosowały estrogeny w formie dopochwowej i w tych przypadkach odnotowano istotną redukcję nawrotów ZUM. W badaniach, których uczestniczki (n = 2766) przyjmowały estrogeny wyłącznie w formie doust-

nej, nie stwierdzono korzystnego wpływu tej formy terapii na liczbę nawrotów ZUM [60].

Probiotyki

Wskazuje się również na potencjalne zastosowanie probiotyków w celu zmniejszenia liczby nawrotów ZUM [44]. Na podstawie metaanalizy uwzględniającej 50 badań klinicznych stwierdzono, że probiotyki mogą zmniejszać nawroty ZUM, ale głównie w grupie kobiet młodocianych. Obecnie nie ma badań jednoznacznie wskazujących na potencjalne korzyści w odniesieniu do zmniejszenia liczby nawrotów ZUM u pacjentek po menopauzie [61]. Wynika to zapewne z faktu, że dostępne publikacje wskazują jako punkt końcowy odtworzenie prawidłowego mikrobiomu pochwy (np. na podstawie kryteriów Nugenta), zamiast podawać liczbę nawrotów ZUM w określonym przedziale czasowym [62].
Jednocześnie dostępne publikacje wskazują, że kluczowe w profilaktyce nawrotów ZUM mogą być szczepy *Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus crispatus* [35, 63].

Wlewki dopęcherzowe

Istnieje również możliwość zastosowania wlewek dopęcherzowych zawierających siarczan chondroityny (CS) oraz kwas hialuronowy (HA) w celu odbudowy warstwy glikozaminoglikanów w pęcherzu moczowym, co pozwala zmniejszyć liczbę nawrotów ZUM. W jednym z badań wzięło udział 28 pacjentek (głównie w wieku pomenopazualnym), które otrzymywały wlewki dopęcherzowe HA 800 mg oraz CS 1 g w 50 ml soli fizjologicznej (raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie dwukrotnie co 2 tygodnie), podczas gdy grupa kontrolna otrzymywała przedłużoną antybiotykoprofilaktykę polegającą na doustnym zażywaniu sulfametaksazolu (200 mg) oraz trimetoprimu (40 mg) raz w tygodniu również przez 6 tygodni. Czas obserwacji wynosił 12 miesięcy. W tym okresie stwierdzono przewagę wlewek dopęcherzowych nad profilaktyką antybiotykową w zapobieganiu ZUM [64]. W metaanalizie prezentującej wyniki uzyskane od 715 pacjentek w ośmiu badaniach wykazano przewagę terapii złożonej z HA i CS nad monoterapią kwasem hialuronowym w redukcji liczby nawrotów ZUM. Nie wyodrębniono jednak osobnej grupy pacjentek po menopauzie [65].

Podsumowanie

Duża częstość występowania ZUM oraz narastająca antybiotykooporność bakterii uropatogennych powinny skłaniać do rozważenia zastosowania terapii nieantybiotykowych zarówno w leczeniu infekcji dolnych dróg moczowych, jak i ich profilaktyce. Na podstawie dostępnych wyników badań można zauważyć, że istnieje wiele metod, które mogą być z powodzeniem wykorzystane zarówno w ostrych, jak i nawracających ZUM u kobiet w poszczególnych etapach życia. Przedstawione powyżej dowody naukowe przemawiają również za zastosowaniem leku Canephron w leczeniu niepowikłanych ZUM oraz jako elementu profilaktyki nawracających ZUM. W procesie diagnostycznym należy wykluczyć stany kliniczne, które mogą być przyczyną reinfekcji układu moczowego, obniżając skuteczność wdrażanych terapii zarówno antybiotykowych, jak i nieantybiotykowych. Z tego powodu w pierwszym kroku należy podjąć ich leczenie, a dopiero później można uzyskać poprawę w zakresie redukcji występowania objawów ZUM.

Piśmiennictwo

1. Yang X, Chen H, Zheng Y i wsp. Disease burden and long-term trends of urinary tract infections: a worldwide report. Front Public Health 2022; 10: 888205.
2. Mancuso G, Midiri A, Gerace E i wsp. Urinary tract infections: the current scenario and future prospects. Pathogens 2022; 12: 623.
3. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. Ther Adv Urol 2019; 11: 1756287219832172.
4. Litza JA, Brill JR. Urinary tract infections. Prim Care 2010; 37: 491-507.
5. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. Am J Public Health 1990; 80: 331-333.
6. Kronenberg A, Bütikofer L, Odutayo A i wsp. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. BMJ 2017; 359: j4784.
7. Cai T, Palagin I, Brunelli R i wsp. Office-based approach to urinary tract infections in 50 000 patients: results from the REWIND study. Int J Antimicrob Agents 2020; 56: 105966.
8. https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2024.pdf. Dostęp: 30.08.2024.
9. Kranz J, Bartoletti R, Bruyère F i wsp. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: summary of the 2024 guidelines. Eur Urol 2024; 6: S0302-2838(24)02263-2.
10. Cai T, Tamanini I, Collini L i wsp. Management of recurrent cystitis in women: when prompt identification of risk factors might make a difference. Eur Urol Focus 2022; 8: 1476-1482.
11. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance. Dostęp: 30.08.2024.
12. https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019. Dostęp: 30.08.2024.
13. https://www.pturol.org.pl/docs/wytyczne_ptu_2.pdf. Dostęp: 30.08.2024.
14. https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases. Dostęp 30.08.2024.

15. https://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Biuletyn/Biuletyn-Informacyjny-2_2022.pdf. Dostęp 30.08.2024.
16. https://www.gov.pl/attachment/2cef1578-67d3-46f1--a45c-db4e689d8e67. Dostęp: 30.08.2024.
17. Lutay N, Ambite I, Grönberg Hernandez J i wsp. Bacterial control of host gene expression through RNA polymerase II. J Clin Invest 2013; 123: 2366-2379.
18. Hansson S, Jodal U, Lincoln K i wsp. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: II – Effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin given for intercurrent infections. BMJ 1989; 298: 856-859.
19. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N i wsp. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? Clin Infect Dis 2012; 55: 771-777.
20. Elder HA, Santamarina BA, Smith S i wsp. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1971; 111: 441.
21. Robertson JG, Livingstone JR, Isdale MH. The managment and complications of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Report of a study on 8,275 patients. J Obstet Gynaecol Br Common 1968; 75: 59-65.
22. Cordero-Ampuero J, González-Fernández E, Martínez--Vélez D i wsp. Are antibiotics necessary in hip arthroplasty with asymptomatic bacteriuria? Seeding risk with/without treatment. Clin Orthop Relat Res 2013; 471: 3822-3829.
23. Gomez-Ochoa SA, Espín-Chico BB. Lack of benefit on treating asymptomatic bacteriuria prior to cardiovascular surgery: a systematic review and meta-analysis. Braz J Cardiovasc Surg 2018; 33: 64.
24. Origüen J, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M. Should asymptomatic bacteriuria be systematically treated in kidney transplant recipients? Results from a randomized controlled trial. Am J Transplant 2016; 16: 2943-2953.
25. Qu LG, Adam A, Ranasinghe W i wsp. Systematic review: bacterial colonisation of conduits and neobladders--when to test, watch, and treat. World J Urol 2020; 38: 1413-1422.
26. Dasgupta R, Grabe M. Preoperative antibiotics before endourologic surgery: current recommendations. J Endourol 2009; 23: 1567-1570.
27. https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37607/characteristic. Dostęp 30.08.2024.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Höller M, Steindl H, Abramov-Sommariva D i wsp. Treatment of urinary tract infections with Canephron® in Germany: a retrospective database analysis. Antibiotics 2021; 10: 685.
33. Miotla P, Wawrysiuk S, Naber K i wsp. Should we always use antibiotics after urodynamic studies in high-risk patients? Biomed Res Int 2018: 1607425. doi: 10.1155/2018/1607425.
34. Juszczak K, Bryniarski P, Dybowski B i wsp. Zalecenia zespołu ekspertów dotyczące postępowania ograniczającego ryzyko zakażenia związanego z cystoskopią. Prz Urol 2023, 3: 77-81.
35. https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline. Dostęp: 30.08.2024.
36. Williams G, Hahn D, Stephens JH i wsp. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2023; 4: CD001321.
37. https://podyplomie.pl/medical-tribune/38852,d-mannoza-w-profilaktyce-i-leczeniu-zakazen-ukladu-moczowego-w-dobie-antybiotykoopornosci. Dostęp: 27.08.2024.
38. Kyriakides R, Jones P, Somani BK. Role of D-mannose in the prevention of recurrent urinary tract infections: evidence from a systematic review of the literature. Eur Urol Focus 2021; 7: 1166-1169.
39. Cooper TE, Teng C, Howell M i wsp. D-mannose for preventing and treating urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2022; 8: CD013608.
40. Chen Y-C, Lee W-C, Chuang Y-C. Emerging non-antibiotic options targeting uropathogenic mechanisms for recurrent uncomplicated urinary tract infection. Int J Mol Sci 2023; 24: 7055.
41. Bakhit M, Krzyzaniak N, Hilder J i wsp. Use of methenamine hippurate to prevent urinary tract infections in community adult women: a systematic review and meta-analysis. Br J Gen Pract 2021; 71: e528-e537.
42. Harding C, Mossop H, Homer T i wsp. Alternative to prophylactic antibiotics for the treatment of recurrent urinary tract infections in women: multicentre, open label, randomised, non-inferiority trial. BMJ 2022; 376: e068229.
43. Botros C, Lozo S, Iyer S i wsp. Methenamine hippurate compared with trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections: a randomized clinical trial. Int Urogynecol J 2022; 33: 571-580.
44. Czajkowski K, Broś-Konopielko M, Teliga-Czajkowska J. Urinary tract infection in women. Prz Menopauzalny 2021; 20: 40-47.
45. 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.
46. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. N Engl J Med 2012; 366: 1028-1037.
47. Pothoven R. Management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. Drug Target Insights 2023; 17: 126-137.
48. Habak PJ, Carlson K, Griggs, Jr RP. Urinary Tract Infection in Pregnancy 2024. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024.04.20.
49. Jido TA. Urinary tract infections in pregnancy: evaluation of diagnostic framework. Saudi J Kidney Dis Transpl 2014; 25: 85-90.
50. Ribeiro-do-Valle CC, Bonet M, Brizuela V i wsp. WHO GLOSS research group. A etiology and use of antibiotics in pregnancy-related infections: results of the WHO

Global Maternal Sepsis Study (GLOSS), 1-week inception cohort. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2024; 23: 21.
51. Houlihan E, Barry R, Knowles SJ i wsp. To screen or not to screen for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a comparative three-year retrospective review between two maternity centres. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2023; 288: 130-134.
52. Urinary tract infections in pregnant individuals. Obstet Gynecol 2023; 142: 435-445.
53. Medved V, Bykova LM, Danylkiv OE i wsp. Pathogenetic justification and efficiency of improved therapy of pyelonephritis in pregnant women with diabetes mellitus. Women's Reproductive Health 2003; 2: 35-38.
54. Medved V. Safety of Canephron® N for the treatment of urinary tract infections in the first trimester of pregnancy. Clin Phytosci 2015; 11. doi: 10.1186/s40816-015-0012-1
55. Xia JY, Yang C, Xu DF i wsp. Consumption of cranberry as adjuvant therapy for urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. PLoS One 2021; 16: e0256992.
56. Portman DJ, Gass ML. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. J Sex Med 2014; 11: 2865-2872.
57. Miotla P, Romanek-Piva K, Bogusiewicz M i wsp. Antimicrobial resistance patterns in women with positive urine culture: does menopausal status make a significant difference? Biomed Res Int 2017; 2017: 4192908. doi: 10.1155/2017/4192908.
58. Popa G, Lauber KD, Rothe H, Rugendorff E. Rezidivierende Harnwegsinfektionen in der Postmenopause. Wirksamkeit einer oralen Immuntherapie mit E. coli-fraktionen. Muenchn Med Wschr 1996; 138: 713-716.
59. Han L-Y, Lee Y-S. Risk factor affecting recurrence of cystitis after Uro-vaxom treatment for female patients with recurrent cystitis. Neurourol Urodynamics 2017; 36: S104.
60. Chen YY, Su TH, Lau HH. Estrogen for the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int Urogynecol J 2021; 32: 17-25.
61. Han Z, Yi X, Li J i wsp. Nonantibiotic prophylaxis for urinary tract infections: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Infection 2024. doi: 10.1007/s15010-024-02357-z.
62. Nelwan EJ, Herdiman A, Kalaij AGI i wsp. Role of probiotic as adjuvant in treating various infections: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis 2024; 24: 505.
63. 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.
64. De Vita D, Giordano S. Effectiveness of intravesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in recurrent bacterial cystitis: a randomized study. Int Urogynecol J 2012; 23: 1707-1713.
65. Goddard JC, Janssen DAW. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J 2018; 29: 933-942.

Adres do korespondencji:
dr n. med. Mateusz Babicki
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ul. Syrokomli 1
51-141 Wrocław
e-mail: ma.babicki@gmail.com