



Niepowikłane zakażenia układu moczowego

THOMAS M. HOOTON, MD

N Engl J Med 2012;366:1028-37

Artykuł rozpoczyna się od krótkiego opisu przypadku przedstawiającego częsty problem kliniczny. Następnie przedstawiono dane przemawiające za różnymi strategiami postępowania oraz przegląd oficjalnych wytycznych, jeśli takie zostały opracowane. Na koniec artykułu autor przedstawia własne zalecenia kliniczne.

U 30-letniej kobiety od 2 dni występują zaburzenia w oddawaniu moczu, parcia naglące i częstomocz. Kobieta nie zgłasza występowania gorączki, dreszczy, bólu w okolicy lędźwiowej, objawów podrażnienia pochwy ani upławów. Przed miesiącem przeżyła trzydniową kurację trimetoprimem z sulfametoksazolem z powodu podejrzenia zapalenia pęcherza moczowego, po której dolegliwości ustąpiły. Poza tym kobieta jest zdrowa, ale opisywane objawy wystąpiły u niej po raz trzeci w ciągu ostatniego roku. Jakie postępowanie należy u niej wdrożyć?

Problem kliniczny

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA

Zakażenie układu moczowego jest najczęstszym zakażeniem bakteryjnym występującym wśród chorych zgłaszających się do ambulatoriów w Stanach Zjednoczonych. W 2007 r. było powodem 8,6 miliona wizyt (84% stanowiły kobiety).¹ Co roku zakażenia układu moczowego zgłasza 12% kobiet, a przed ukończeniem 32 roku życia połowa wszystkich kobiet przeżywa co najmniej jeden epizod takiego zakażenia.² Częstość występowania zapalenia pęcherza moczowego (zakażenia pęcherza) wyniosła 0,70 epizodu na osoborok w badaniu przeprowadzonym z udziałem studentek rozpo-

czynających stosowanie nowej metody antykoncepcji³ oraz 0,07 epizodu na osoborok w badaniu populacyjnym przeprowadzonym z udziałem kobiet po menopauzie.⁴ Wśród młodych zdrowych kobiet, które przeżyły zapalenie pęcherza moczowego, u 25% w ciągu 6 miesięcy po pierwotnym zakażeniu występuje jego nawrót.⁵ Częstość nawrotów zwiększa się, jeśli kobieta przeżyła wcześniej więcej niż jedno zakażenie układu moczowego.^{6,7} Niepowikłane ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek zdarza się rzadziej niż zapalenie pęcherza moczowego (według szacunków w stosunku 1 do 28 zapaleń pęcherza),⁷ a szczyt zachorowań, występujących rocznie u 25 na 10 000 kobiet, obserwuje się między 15 a 34 r.ż.⁸

KLASYFIKACJA

Ostre zapalenie pęcherza moczowego i ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek rozpoznawane u poza tym zdrowych kobiet przed menopauzą, niebędących w ciąży i z nieobciążonym wywiadem w kierunku nieprawidłowości w układzie moczowym, uznaje się za niepowikłane, natomiast wszystkie pozostałe zakażenia uznawane są za powikłane. Tę różnicę wykorzystuje się dla ułatwienia wyboru antybiotykoterapii i czasu jej trwania. U chorych z powikłanymi zakażeniami układu moczowego zaleca się często stosowanie antybiotyków o szerokim zakresie działania podawanych przez dłuższy czas. Klasyfikacja ta nie wyjaśnia jednak różnorodności zespołów powikłanych zakażeń układu moczowego ani niewłaściwego uznawania za powikłane zakażeń, których zwalczanie wymagałoby zaledwie krótkotrwałej terapii (tab. 1). Specjaliści europejscy zaproponowali klasyfikację wyróżniającą wśród chorych z zakażeniem

University of Miami, Miami. Adres do korespondencji: Dr Hooton, Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Clinical Research Bldg., 1120 NW 14th St., Suite 310G, Miami, FL 33136; e-mail: thooton@med.miami.edu

układu moczowego liczne, bardziej jednorodnie podgrupy, ale ta klasyfikacja nie znalazła rutynowego zastosowania w praktyce klinicznej.⁹

PATOGENEZA

Objawowe zakażenie układu moczowego występujące u zdrowej kobiety ma złożony charakter. Zapoczątkowują je drobnoustroje chorobotwórcze dla układu moczowego wywodzące się z jelita, a niekiedy z pochwy (w następstwie bezpośredniego wszczepienia podczas aktywności seksualnej). Kolonizują one błonę śluzową cewki moczowej i drogą wstępującą przedostają się do pęcherza moczowego, a u niektórych kobiet dalej wzdłuż moczowodów do nerek. (Nie wyjaśniono w pełni okoliczności, w jakich do tego dochodzi. Zarówno u kobiet nieleczonych z powodu zapalenia pęcherza moczowego, jak i wśród kobiet i mężczyzn nieleczonych z powodu bezobjawowego bakteriomoczu, rzadko rozwija się odmiedniczkowe zapalenie nerek). Najczęstszym drobnoustrojem wywołującym niepowikłane zakażenie układu moczowego jest pałeczka okrężnicy (*Escherichia coli*), a dokładnie jej swoisty pozajelitowy szczep chorobotwórczy, który może się cechować nasiloną zjadliwością. Zjadliwość oraz takie czynniki aktywności, jak strzępki, witki, białka adhezyjne, syderofory, toksyny, powłoka polisacharydowa i inne właściwości uniemożliwiają lub utrudniają obronę organizmu gospodarza przed działaniem bakterii, które uszkadzają lub wnikają do jego komórek i tkanek, wzbudzając odpowiedź zapalną wywołującą dolegliwości.^{10,11} Nie wyjaśniono natomiast, jakie czynniki wyzwalają objawy ze strony układu moczowego.

U zdrowych kobiet znakomita większość nawrotowych zapaleń pęcherza moczowego, z których dwie trzecie wywołuje szczep bakteryjny odpowiedzialny za rozwój pierwotnego zakażenia, to ponowne zakażenia.¹² Drobnoustroje chorobotwórcze dla układu moczowego mogą przetrwać w jelicie całe lata po wyeliminowaniu ich z dróg moczowych i powodować nawrotowe zakażenia. Wyniki badań laboratoryjnych przeprowadzonych na modelu mysim wykazały, że wszczepiona *E. coli* wnika do nabłonka, opiera się eliminacji przez leki przeciwbakteryjne i tworzy w nabłonku utajone skupiska, mogące ponownie wywołać bakteriomocz.¹³ Uzyskano nieliczne dowody potwierdzające występowanie tego zjawiska, ale w złuszczonej komórce wyodrębnionej z moczu kobiet chorych na zapalenie pęcherza stwierdzono wewnątrzkomórkowe, przypominające biofilm, skupiska bakterii podobne do obserwowanych w modelu mysim.¹⁴

CZYNNIKI RYZYKA

Czynnikami ryzyka niepowikłanego sporadycznego lub nawrotowego zapalenia pęcherza moczowego oraz odmiedniczkowego zapalenia nerek są: współżycie płciowe, stosowanie środków prezerwacyjnych, przebyte zakażenia układu moczowego, współżycie z nowym partnerem (w ostatnim roku) oraz przebyte zakażenia układu moczowego u krewnego pierwszego stopnia.^{3,15-17}

Do zapamiętania

Ostre zapalenie pęcherza moczowego i ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek

- Niepowikłane ostre zapalenie pęcherza moczowego rzadko przeradza się w chorobę o ciężkim przebiegu, nawet wtedy, gdy nie zastosowano leczenia, dlatego postępowanie ma na celu głównie łagodzenie dolegliwości.
- W nowych wytycznych postępowania z chorymi na zapalenie pęcherza, opracowanych przez Infectious Diseases Society of America, zaleca się, aby wybierając schemat leczenia przeciwbakteryjnego, kierować się zarówno skutecznością leków, jak i ich ekologicznymi działaniami niepożądanymi (selekcja drobnoustrojów opornych na antybiotyki).
- Biorąc pod uwagę zarówno ekologiczne działania niepożądane, jak i skuteczność, za leki pierwszej linii w zwalczaniu zapalenia pęcherza moczowego uznano nitrofurantoinę, trimetoprim z sulfametoksazolem, fosfomicynę i piwmeccylinam (niezarejestrowany w Stanach Zjednoczonych), nawet jeśli można się obawiać o zwiększenie oporności bakterii (na trimetoprim z sulfametoksazolem) i niedostateczną skuteczność (fosfomicyny i piwmeccylinam).
- U chorych z nawrotami zapalenia pęcherza moczowego profilaktykę antybiotykami należy stosować jedynie wówczas, gdy strategie zapobiegawcze niezawierające leków przeciwbakteryjnych okażą się nieskuteczne.
- Z uwagi na wiele innych ważnych wskazań do stosowania fluorochinolonów należy brać je pod uwagę w drugiej linii leczenia chorych na zapalenie pęcherza moczowego, są natomiast empirycznymi lekami z wyboru u chorych na odmiedniczkowe zapalenie nerek.

wego u krewnego pierwszego stopnia.^{3,15-17} W badaniach kliniczno-kontrolnych nie stwierdzono istotnej zależności nawrotów zakażenia układu moczowego od oddawania moczu przed lub po stosunku płciowym, objętości płynów wypijanych w ciągu doby, częstości oddawania moczu, przetrzymywania moczu w pęcherzu, przemywania krocza po mikcji, stosowania tamponów, irygacji, gorących kąpiele, rodzaju bielizny ani wskaźnika masy ciała,¹⁶ ale niektóre z tych obserwacji mogą wynikać z niewłaściwej klasyfikacji zachowań (zwłaszcza wówczas, gdy nastąpiły po rozpoznaniu nawrotowego zakażenia układu moczowego). Za skłonnością genetyczną do występowania nawrotowych zakażeń układu moczowego przemawia silny związek z przebytymi takimi zakażeniami przez jedną lub więcej krewnych pierwszego stopnia a zwiększonym ryzykiem nawrotów zapalenia pęcherza i odmiedniczkowego zapalenia nerek,¹⁷ występowanie ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek u wielu członków rodziny dziecka podatnego na tę chorobę, czemu towarzyszy istotnie mniejsza ekspresja receptora dla interleukiny 8, CXCR1,¹⁸ oraz nadreprezentacja niewydzielającego fenotypu antygeny grupowego krwi i fenotypu P1 wśród dziewcząt i kobiet z nawracającymi zakażeniami układu moczowego.¹²

TABELA 1

Cechy powikłanych i niepowikłanych zapaleń pęcherza moczowego i odmiedniczkowego zapalenia nerek

| Zmienna | Zapalenie niepowikłane | Zapalenie powikłane* |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Typowy chory | Poza tym zdrowa kobieta zgłaszająca się do ambulatorium, której wywiad chorobowy nie świadczy o anatomicznych ani czynnościowych nieprawidłowościach w układzie moczowym | Mężczyzna, kobieta lub dziecko z czynnościowymi, metabolicznymi lub anatomicznymi uwarunkowaniami mogącymi zwiększać ryzyko nieskuteczności leczenia lub ciężkiego przebiegu choroby (np. upośledzenie odpływu moczu, kamica moczowa, ciąża, płęć męska, cukrzyca, pęcherz neurogeny, niewydolność nerek, upośledzenie odporności) |
| Zakres kliniczny | Od łagodnego zapalenia pęcherza moczowego do odmiedniczkowego zapalenia nerek o ciężkim przebiegu | Od łagodnego zapalenia pęcherza moczowego do zagrażającej życiu posocznicy moczowej |
| Rozpoznanie | Podejrzanie zakażenia na podstawie typowych objawów, rutynowe wykonywanie badania ogólnego moczu i posiewu moczu nie jest konieczne u chorych z podejrzeniem zapalenia pęcherza moczowego, jest natomiast zalecane u chorych z podejrzeniem odmiedniczkowego zapalenia nerek | Objawy są zwykle nietypowe i dyskretne (np. wywołane cewnikowaniem, upośledzenie czucia lub zmiana stanu psychicznego), wskazane wykonanie badania ogólnego i posiewu moczu |
| Oporność na działanie antybiotyków | Powszechna, ale zwykle przewidywalna (oporność jako jedyna cecha nie upoważnia do rozpoznania powikłanego ZUM) | Oporność na wiele leków powszechna i mniej przewidywalna, nierzadko obserwowana oporność na działanie fluorochinolonów |
| Empiryczne leczenie przeciwbakteryjne | W zapaleniu pęcherza moczowego: w pierwszej linii krótki kurs leczenia antybiotykiem, w odmiedniczkowym zapaleniu nerek: w pierwszej linii leczenie antybiotykiem podawanym doustnie lub dożylnie przez 5-14 dni, w zależności od ciężkości przebiegu choroby i konieczności leczenia w szpitalu | W zapaleniu pęcherza moczowego: preferowany 7-dniowy lub dłuższy kurs leczenia fluorochinolonem, [†] w odmiedniczkowym zapaleniu nerek: antybiotyk o szerokim zakresie działania (np. piperacylina-tazobaktam lub karbapenem oraz wankomycyna z którymkolwiek z tych leków, gdy podejrzenie MRSA); niewiele danych o czasie trwania leczenia, zwykle zaleca się jednak kontynuację przez 14-21 dni |
| Odpowiedź na leczenie | Przewidywalna, jeśli zastosowano trwające odpowiednio długo leczenie właściwym lekiem; utrzymywanie się objawów lub wczesny nawrót wskazują na występowanie czynników wnikających | Trudno ją przewidzieć, niezależnie od wrażliwości bakterii na działanie antybiotyku, uzyskanie wyleczenia może wymagać interwencji zabiegowej |

*Powikłane zakażenia układu moczowego (ZUM) są niejednorodne, ponieważ ryzyko zakażenia i nieskuteczności leczenia jest zmienne. Stosowane obecnie schematy klasyfikacji są zbyt uproszczone, zwłaszcza w odniesieniu do chorych z zakażeniami powikłanymi, nie wykazano jednak dotąd przydatności schematów bardziej złożonych.⁹ MRSA – gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*) odporny na działanie metycyliny.

[†]Skuteczności krótkotrwałych schematów leczenia można się spodziewać u kobiet chorych na łagodne lub umiarkowanie nasilone zapalenie pęcherza moczowego, które poza tym są zdrowe, mogą być leczone ambulatoryjnie, przestrzegając zaleceń, są w podeszłym wieku, przyczyną ZUM jest u nich cewnikowanie dróg moczowych, są w ciąży lub chorują na łagodnie przebiegającą cukrzycę.

MIKROBIOLOGIA

Przyczyną 75-95% epizodów niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego lub odmiedniczkowego zapalenia nerek u kobiet jest zakażenie *E. coli*. Pozostałe zachorowania są wywołane zakażeniem innymi pałeczkami jelitowymi, takimi jak pałeczka zapalenia płuc (*Klebsiella pneumoniae*), a także bakteriami Gram-dodatnimi, np. gronkowcem saprofitycznym (*Staphylococcus saprophyticus*), paciorkowcem kałowym (*Enterococcus faecalis*) i paciorkowcem z grupy B – *Streptococcus agalactiae*. Ostatnie dwa drobnoustroje wyhodowane z moczu kobiet z objawami niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego świadczą często o zanieczyszczeniu próbek moczu.

Strategie i dowody kliniczne

ROZPOZNAWANIE

Zapalenie pęcherza moczowego objawia się zwykle zaburzeniami w oddawaniu moczu, którym towarzyszą niekiedy częstomocz, parcia naglące, bóle nad spojeniem łonowym lub krwiomocz. Objawami klinicznymi nasuwającymi podejrzenie odmiedniczkowego zapalenia nerek są gorączka (>38°C), dreszcze, ból w okolicy lędźwiowej, tkliwość w kącie żebrowo-kręgosłupowym oraz nudności i wymioty. Niekiedy współlistnieją objawy zapalenia pęcherza moczowego. Zaburzenia w oddawaniu moczu często występują również w przebiegu zapalenia cewki moczowej lub pochwy, ale zapalenie pęcherza moczowego jest

bardziej prawdopodobne, jeśli wśród objawów występują: częstomocz, parcia naglące lub krwimocz, dolegliwości pojawiają się nagle i mogą być znacznie nasilone, nie obserwuje się natomiast innych objawów podrażnienia pochwy ani upławów.^{19,20} Prawdopodobieństwo rozpoznania zapalenia pęcherza moczowego przekracza 50% u kobiet z jakimikolwiek objawami zakażenia dróg moczowych, natomiast 90%, gdy pojawiają się zaburzenia w oddawaniu moczu i częstomocz bez współistnienia upławów i objawów podrażnienia pochwy.²⁰ Podczas badania przedmiotowego jedynym objawem zwiększającym prawdopodobieństwo rozpoznania zakażenia układu moczowego jest tkliwość w kącie żebrowo-kręgosłupowym (przemawiająca za odmiedniczkowym zapaleniem nerek).²⁰

Ropomocz lub bakteriomocz rozpoznaje się często za pomocą dostępnych na rynku testów paskowych wykrywających esterazę, enzym wydzielany przez leukocyty, a także azotyny powstałe w następstwie redukcji azotanów moczu przez niektóre bakterie. Dokładność testu w rozpoznawaniu zakażeń układu moczowego zwiększa się, jeśli za wynik dodatni uznaje się występowanie zarówno esterazy leukocytów, jak i azotanów. Czulość testu wynosi wówczas 75%, a swoistość 82%.^{20,21} Test okazuje się jednak mało przydatny wtedy, gdy dane z wywiadu wyraźnie przemawiają za zakażeniem układu moczowego, ponieważ oba ujemne wyniki nie wykluczają zakażenia.²⁰

Posiew moczu wykonuje się w celu potwierdzenia bakteriomoczu i określenia wrażliwości bakterii wywołującej zakażenie na antybiotyki. Wykonanie tego badania jest konieczne u wszystkich kobiet z podejrzeniem odmiedniczkowego zapalenia nerek, nie jest natomiast konieczne przy podejrzeniu zapalenia pęcherza moczowego, zwłaszcza gdy dane z wywiadu są wystarczająco wiarygodne do ustalenia rozpoznania, a wyniki posiewu moczu są dostępne dopiero po kilku dniach.^{20,22} Ponadto badania porównujące wyniki badań próbek moczu oddanego podczas mikcji z wynikami badań moczu cewnikowanego z pęcherza kobiet z zapaleniem pęcherza moczowego wykazały, że tradycyjne kryteria uznawania wyniku posiewu moczu za dodatni (10^5 jednostek tworzących kolonie bakteryjne w mililitrze) nie są wystarczająco czułe, aby rozpoznać zakażenie w pęcherzu, ponieważ u 30-50% tych kobiet w moczu oddanym podczas mikcji stwierdza się 10^2 - 10^4 jednostek tworzących kolonie bakteryjne w mililitrze.²³ Ponieważ większość szpitalnych pracowni bakteriologicznych nie określa liczby bakterii poniżej wartości progowej, jaką jest 10^4 jednostek tworzących kolonie bakteryjne w mililitrze moczu oddanego podczas mikcji, u kobiet z objawami ze strony dróg moczowych wynik badania opisujący brak wzrostu bakterii należy interpretować ostrożnie.

Biorąc pod uwagę dokładność rozpoznania ustalonego na podstawie objawów zapalenia pęcherza moczowego, niektóre kobiety można bezpiecznie leczyć z pominięciem dokładnej oceny bakteriologicznej.^{20,24} U kobiety z objawami zapalenia pęcherza moczowego i współistnieniem

upławów lub podrażnienia pochwy powinno się jednak odroczyć leczenie przeciwbakteryjne do czasu przeprowadzenia badania ginekologicznego i uzyskania wyniku posiewu moczu.²⁰

POSTĘPOWANIE

Niepowikłane ostre zapalenie pęcherza moczowego przebiega łagodnie. W randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo wczesne ustąpienie objawów obserwowano u 25-42% kobiet, a progresja do odmiedniczkowego zapalenia nerek następowała bardzo rzadko.^{25,26} Zapalenie pęcherza moczowego wiąże się jednak ze znaczną chorobowością.²⁷ Chorym rutynowo zapisuje się leki przeciwbakteryjne, głównie po to, aby objawy szybko ustąpiły.²⁸ Wybór schematu leczenia staje się coraz trudniejszy, ponieważ na świecie zwiększa się liczba szczepów *E. coli* chorobotwórczych dla układu moczowego, a opornych na działanie leków przeciwbakteryjnych. Ostatnio przeprowadzono duże międzynarodowe badania *in vitro* wrażliwości szczepów *E. coli* wywołujących niepowikłane zakażenia układu moczowego.²⁸ We wszystkich regionach stwierdzono oporność bakterii na amoksyliny sięgającą co najmniej 20%, a w wielu regionach podobnie częstą oporność na trimetoprim z sulfametoksazolem. Oporność na fluorochinolony, doustne cefalosporyny i połączenie amoksyliny z kwasem klawulanowym zwykle była mniejsza niż 10%, ale oporność na fluorochinolony systematycznie się zwiększa. Najmniejszą oporność stwierdzono dla nitrofurantoiny, fosfomycyny i macylinamu (dla którego prolekiem jest piwmeccylinam [macylinam i piwmeccylinam nie są dostępne w Stanach Zjednoczonych]). Na świecie odnotowuje się coraz częstsze występowanie niepowikłanych zakażeń układu moczowego wywołanych przez coraz więcej szczepów *E. coli* wytwarzających β -laktamazy (opornych na β -laktamy).^{29,30} Większość z tych szczepów wykazuje również oporność na fluorochinolony i trimetoprim z sulfametoksazolem. Zgromadzono niewiele danych świadczących o aktywności *in vitro* i klinicznej fosfomycyny i nitrofurantoiny oraz w jeszcze mniejszym stopniu amoksyliny z kwasem klawulanowym.^{29,31}

W uaktualnionych niedawno wytycznych Infectious Diseases Society of America (IDSA)²⁸ podkreślono znaczenie uwzględniania ekologicznych działań niepożądanych leków przeciwbakteryjnych (np. kolonizacja lub zakażenie drobnoustrojami opornymi na działanie wielu leków – tzw. szkody uboczne) podczas doboru schematu leczenia. Zaproponowano, aby na podstawie częstości występowania oporności na leki w danym rejonie ustalić progi, po przekroczeniu których nie należy zalecać przyjmowania określonych leków (20% dla trimetoprimu z sulfametoksazolem i 10% dla fluorochinolonów), ale praktykujący lekarze rzadko mają dostęp do takich informacji. Lokalna częstość występowania oporności opisywana w szpitalnych antybiogramach często odzwierciedla rodzaj drobnoustrojów hodowanych w posiewach materiałów pobranych od chorych leczonych w szpi-

TABELA 2

Empiryczne leczenie chorych na niepowikłane ostre zapalenie pęcherza moczowego*

| Schemat leczenia przeciwbakteryjnego | Skuteczność | Uwagi |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leczenie pierwszej linii | | |
| Jednowodzian nitrofurantoiny 100 mg dwa razy na dobę przez 5 dni (w trakcie posiłku) [†] | Skuteczność kliniczna schematu podawanego przez 5-7 dni: 93% (84-95%), schemat 3-dniowy wydaje się mniej skuteczny od stosowanych dłużej, minimalna oporność <i>in vitro</i> <i>E. coli</i> | Minimalne ekologiczne działania niepożądane, stosowania leku należy unikać u chorych z podejrzeniem odmiedniczkowego zapalenia nerek, częstymi działaniami niepożądanymi są nudności, ból głowy i wzdęcia brzucha |
| TMP-SMX 160 i 800 mg dwa razy na dobę przez 3 dni [‡] | Skuteczność kliniczna 3-dniowego leczenia TMP-SMX: 93% (90-100%), podobna skuteczność leczenia wyłącznie trimetoprimem podawanym w dawce 100 mg dwa razy na dobę przez 3 dni, [‡] należy unikać tego leczenia, jeśli częstość oporności przekracza 20% lub było stosowane w ciągu ostatnich 3-6 miesięcy | Prawdopodobnie mniej ekologicznych działań niepożądanych w porównaniu z obserwowanymi po fluorochinolonach, najczęstsze działania niepożądane to: nudności, wymioty, jadłowstręt, wysypka, pokrzywka, powikłania ze strony układu krwiotwórczego oraz nadwrażliwość na działanie promieni słonecznych |
| Trometamol fosfomycyny (Monurol) saszetka zawierająca 3 g podana w pojedynczej dawce [†] | Skuteczność kliniczna: 91% na podstawie wyników pojedynczego badania randomizowanego, ²⁸ wydaje się mniej skuteczny niż TMP-SMX lub fluorochinolony, ^{28,32} minimalna oporność <i>in vitro</i> , ale w niewielu laboratoriach badano oporność na ten lek | Minimalne ekologiczne działania niepożądane, należy unikać podawania leku chorym z podejrzeniem odmiedniczkowego zapalenia nerek, najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: biegunka, nudności, ból głowy i zapalenie pochwy |
| Piwmecylinam 400 mg dwa razy na dobę przez 3-7 dni | Skuteczność kliniczna leczenia trwającego 3-7 dni: 73% (55-82%), minimalna oporność <i>in vitro</i> | Minimalne ekologiczne działania niepożądane, należy unikać podawania leku chorym z podejrzeniem odmiedniczkowego zapalenia nerek, najczęstszymi działaniami niepożądanymi są nudności, wymioty i biegunka, lek nie jest dostępny w Stanach Zjednoczonych (ani w Polsce – RD) |
| Leczenie drugiej linii | | |
| Fluorochinolony: cyprofloksacyna 250 mg dwa razy na dobę przez 3 dni; [‡] lewofloksacyna 250 lub 500 mg raz na dobę przez 3 dni [‡] | Skuteczność kliniczna: 90% (85-98%), minimalna oporność <i>in vitro</i> , ale w Stanach Zjednoczonych staje się ona coraz częstsza, częsta oporność <i>in vitro</i> w pewnych regionach świata | Słonność do występowania ekologicznych działań niepożądanych, jeśli to możliwe, należy je zachować do leczenia w sytuacjach innych niż zapalenie pęcherza moczowego, najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: nudności, wymioty, biegunka, ból głowy, ospałość i bezsenność |
| Antybiotyki β-laktamowe (np. amoksycylina z kwasem klawulanowym, cefdynir, cefaklor i proksetyl cefpodoksymu) przez 3-7 dni [†] | Skuteczność kliniczna leczenia schematem podawanym przez 3-5 dni: 89% (79-98%), mniej skuteczne od TMP-SMX lub fluorochinolonów, ^{28,32} niewiele danych dotyczących skuteczności cefalosporyn o wąskim zakresie działania (np. cefaleksyny), należy unikać empirycznego leczenia amoksycyliną lub ampicyliną | Prawdopodobnie mniej działań niepożądanych niż po pozajelitowym podawaniu cefalosporyn o szerokim zakresie działania, najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: biegunka, nudności, wymioty, wysypka i pokrzywka |
| <p>*Odsetki i zakresy skuteczności oraz zalecenia dotyczące leczenia przeciwbakteryjnego oparto na wytycznych Infectious Diseases Society of America.^{28,32} Nie należy porównywać wskaźników skuteczności różnych leków z uwagi na różnice między badaniami oraz w oporności bakterii w różnych regionach. TMP-SMX – trimetoprim z sulfametoksazolem. Ceny antybiotyków bardzo się różnią, np. TMP-SMX i cyprofloksacyna są najtańsze, nitrofurantoina i lewofloksacyna nieco droższe, a fosfomycyna (niegeneryczna) i schematy zawierające antybiotyki β-laktamowe najdroższe.</p> <p>[†]Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach i wśród ludzi (lub obu rodzajów badań) nie stwierdzono, aby schemat ten stwarzał wyraźne zagrożenie dla płodu (kategoria bezpieczeństwa leków w trakcie ciąży B).</p> <p>[‡]W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono działania niepożądane tego schematu u płodów (kategoria bezpieczeństwa leków w trakcie ciąży C). Należy je stosować tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem dla płodu.</p> | | |

tału oraz z powikłanymi lub nawracającymi zakażeniami. Wyniki te prawdopodobnie zawyżają częstość występowania oporności na leki wśród chorych na niepowikłane zakażenia układu moczowego.

Zapalenie pęcherza moczowego

W tabeli 2 przedstawiono zalecane schematy empirycznego leczenia chorych na ostre niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego. W pierwszej linii proponuje się stosowanie

schematów krótkotrwałych (od pojedynczej dawki do schematu pięciodniowego, w zależności od rodzaju leku przeciwbakteryjnego), ponieważ są one równie skuteczne jak terapie trwające dłużej, a powodują mniej działań niepożądanych.^{28,32,33} Biorąc pod uwagę łagodny przebieg niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego i częstość jego występowania, autorzy wytycznych przykładają jednakową wagę do ryzyka powstania ekologicznych działań niepożądanych i do skuteczności leku. Nitrofurantoina w postaci jednowodzianu wielokryształicznego, podawana dwa razy na dobę przez 5 dni, jest dobrze tolerowana i skuteczna, a prawdopodobieństwo wywołania przez nią ekologicznych działań niepożądanych jest niewielkie.²⁸ Mimo obaw o częstą oporność na trimetoprim z sulfametoksazolem połączenie tych leków jest bardzo skuteczne (całkowity wskaźnik wyleczeń klinicznych oszacowano na 85%, nawet w regionach, w których oporność występuje z częstością 30%³⁴), leczenie to jest dobrze tolerowane i tanie. Za leki pierwszej linii uznano też fosfomicynę i pilmecylinam z uwagi na ich niewielką skłonność do wywoływania ekologicznych działań niepożądanych, nawet wtedy, gdy ich skuteczność jest mniejsza od trimetoprimu z sulfametoksazolem i fluorochinolonów.²⁸

Lek przeciwbakteryjny należy dobrać, biorąc pod uwagę reakcje uczuleniowe pacjentki, dotychczasowe przestrzeganie przez nią zaleceń, miejscową praktykę, częstość występowania lokalnej oporności na leki (jeśli jest znana), dostępność i koszt leku oraz przyjętą przez chorą i lekarza wartość progową dla uznania leczenia za nieskuteczne.²⁸ Jeśli na podstawie jednego lub więcej tych czynników stwierdzono, że wybór leku pierwszej linii jest niewłaściwy, dobrą alternatywą jest podanie fluorochinolonów lub antybiotyków β-laktamowych, choć obecnie preferuje się zminimalizowanie ich użycia z uwagi na ekologiczne działania niepożądane oraz niedostateczną skuteczność antybiotyków β-laktamowych.²⁸ Niestety, z przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych badań ankietowych wynika, że w lecznictwie ambulatoryjnym fluorochinolony są najczęściej wykorzystywanymi lekami w zakażeniach układu moczowego.³⁵ Ponieważ oporność na leki przeciwbakteryjne narasta, a zapalenie pęcherza moczowego przebiega łagodnie, coraz większe zainteresowanie budzą strategie polegające na oszczędzającym stosowaniu tych leków (np. podawanie leków przeciwwzapalnych lub opóźnienie leczenia). Żadna z tych strategii nie jest jednak powszechnie wykorzystywana w praktyce klinicznej.^{30,36,37}

Odmiedniczkowe zapalenie nerek

Większość chorych na odmiedniczkowe zapalenie nerek leczy się obecnie ambulatoryjnie.^{8,24} W tabeli 3 przedstawiono schematy empirycznego leczenia ambulatoryjnego.^{38,38} (Informacje dotyczące schematów leczenia stosowanych w szpitalu podano w rozszerzonej tabeli 3 w załączniku dostępnym wraz z pełnym tekstem tego artykułu na stronie NEJM.org.) Wybór właściwego lecze-

nia wymaga posiewu moczu z oceną wrażliwości bakterii na leki. Wskazaniami do przyjęcia chorej do szpitala są: ciężki przebieg odmiedniczkowego zapalenia nerek, niestabilność hemodynamiczna lub współistnienie jakichkolwiek czynników obciążających (takich jak cukrzyca, kamica nerkowa, ciąża), nietolerancja leków doustnych albo obawa przed niewłaściwym przestrzeganiem zaleceń lekarskich.²² Leczenie empiryczne powinno się cechować określonym *in vitro* szerokim zakresem działania przeciw drobnoustrojom chorobotwórczym w układzie moczowym i należy je rozpocząć jak najszybciej, aby zminimalizować ryzyko progresji choroby. Jedynymi doustnymi lekami przeciwbakteryjnymi zalecanymi w ambulatoryjnym empirycznym leczeniu chorych na niepowikłane ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek są fluorochinolony.²⁸ Jeśli powstają wątpliwości co do oporności na działanie leków doustnych lub ich tolerancji, zaleca się podanie pozajelitowo jednej lub dwóch dawek antybiotyku o szerokim zakresie działania do czasu uzyskania wyniku antybiogramu.

NAWRACAJĄCE ZAPALENIE PĘCHERZA MOCZOWEGO

Utrzymywanie się objawów ze strony dróg moczowych, ich nawrót w ciągu tygodnia lub przebyte dwukrotnie leczenie z powodu niepowikłanego zapalenia układu moczowego nasuwają podejrzenie zakażenia szczepem opornym na działanie leków przeciwbakteryjnych lub, rzadziej, nawrotu choroby. U takich kobiet należy wykonać posiew moczu i rozpocząć leczenie antybiotykiem o szerokim zakresie działania, np. fluorochinolonem. U chorych z ponownym zapaleniem pęcherza moczowego w ciągu co najmniej miesiąca po skutecznym leczeniu z powodu zakażenia układu moczowego powinno się zastosować krótki kurs leczenia schematem pierwszej linii (tab. 2). Jeśli nawrót następuje w ciągu 6 miesięcy, trzeba rozważyć podanie raczej leku pierwszej linii innego niż zastosowany poprzednio, zwłaszcza jeśli był nim trimetoprim z sulfametoksazolem, z uwagi na zwiększone ryzyko oporności.²²

Celem długotrwałego postępowania z chorymi na nawracające zapalenie pęcherza moczowego jest poprawa jakości ich życia przy minimalnym narażeniu na niekorzystne działanie antybiotyków. W tabeli 4 przedstawiono strategie zapobiegawcze stosowane u takich kobiet, niezawierające leków przeciwbakteryjnych.⁴⁰⁻⁴² Chociaż brakuje danych potwierdzających skuteczność takiego postępowania lub są one skąpe, pomoc może dbałość o jak najmniejsze narażenie na działania niepożądane. Z drugiej strony wykazano blisko 95% skuteczność profilaktycznego podawania leków przeciwbakteryjnych (tab. 5)⁴³⁻⁴⁵ w zmniejszeniu ryzyka nawrotów choroby.^{12,24} Takie postępowanie należy jednak ograniczyć do kobiet, które w ciągu ostatnich dwunastu miesięcy przebyły co najmniej trzy epizody zakażenia układu moczowego lub co najmniej dwa epizody w ciągu pół roku (co najmniej jedno zakażenie powinno być potwierdzone dodatnim wynikiem posiewu moczu), u których profilaktyczne strategie bez antybiotyków okazały się

TABELA 3

Empiryczne leczenie chorych na niepowikłane ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek prowadzone w warunkach ambulatoryjnych*

| Schemat leczenia przeciwbakteryjnego [†] | Skuteczność | Uwagi |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fluorochinolony: cyprofloksacyna 500 mg doustnie dwa razy na dobę [‡] lub 1 g (lek o długotrwałym uwalnianiu) doustnie raz na dobę przez 7 dni, [‡] lewofloksacyna 750 mg doustnie raz na dobę przez 5 dni [‡] | Skuteczność kliniczna cyprofloksacyny w dawce 500 mg doustnie dwa razy na dobę przez 7 dni: 96% (niektórym chorym pierwszą dawkę leku podawano dożylnie), ³⁸ skuteczność kliniczna lewofloksacyny w dawce 750 mg raz na dobę doustnie lub dożylnie przez 5 dni: 86% vs cyprofloksacyna w dawce 400 mg dożylnie lub w dawce 500 mg doustnie dwa razy na dobę przez 10 dni: 81% (większość chorych w obu grupach przyjmowała leki doustnie) ³⁹ | Doustny fluorochinolon jest empirycznym lekiem z wyboru, może wywołać ekologiczne działania niepożądane, częstymi działaniami niepożądanymi są: nudności, wymioty, biegunka, ból głowy, ospałość i bezsenność |
| TMP-SMX 160 i 800 mg doustnie dwa razy na dobę przez 14 dni [‡] | Skuteczność kliniczna: 83% (niektórym chorym podano na wstępie pojedynczą dawkę ceftriaksonu dożylnie), skuteczność kliniczna: 92% jeśli drobnoustrojem chorobotwórczym był wrażliwy szczep <i>E. coli</i> vs 35%, jeśli był nim szczep niewrażliwy; lek rzadziej wykorzystywany w leczeniu empirycznym z uwagi na częstą oporność, a zatem nieskuteczność; bardzo skuteczny wobec wrażliwych szczepów <i>E. coli</i> ; oporność <i>E. coli</i> przekracza 20% w wielu regionach świata, m.in. na niektórych obszarach Stanów Zjednoczonych | Prawdopodobnie wywołuje mniej ekologicznych działań niepożądanych niż fluorochinolony; FDA zarejestrowała go wyłącznie do leczenia schematem 14-dniowym zalecanym w wytycznych IDSA, ²⁸ prawdopodobnie jednak u kobiet, u których gorączka szybko ustępuje, skuteczniejsze są schematy 7-10-dniowe; częstymi działaniami niepożądanymi są: nudności, wymioty, jadłowstręt, wysypka, pokrzywka, powikłania ze strony układu krwiotwórczego oraz nadwrażliwość na światło |
| Doustne antybiotyki β-laktamowe (w wytycznych IDSA nie wymieniono konkretnych leków) ²⁸ przez 10-14 dni | Dane skąpe, ale skuteczność mniejsza niż TMP-SMX i fluorochinolonów; ^{28,32} powinny być stosowane jedynie wówczas, gdy nie można podać zalecanych leków | Prawdopodobnie mniej ekologicznych działań niepożądanych niż po pozajelitowym podawaniu cefalosporyn o szerokim zakresie działania; częstymi działaniami niepożądanymi są: biegunka, nudności, wymioty, wysypka i pokrzywka |

*Wskaźniki skuteczności i zalecenia leczenia przeciwbakteryjnego oparto na wytycznych Infectious Diseases Society of America (IDSA).^{28,32} FDA – Food and Drug Administration.

[†]Jeśli tolerancja leku lub oporność na lek budzą obawy, ponieważ lokalna oporność przekracza 10% (dla fluorochinolonów) lub jest nieznaną (dla trimetoprimu z sulfametoksazolem [TMP-SMX]), ekspozycja na działanie leku miała miejsce w ciągu ostatnich 3-6 miesięcy lub zastosowano doustny antybiotyk β-laktamowy, na wstępie należy podać dożylnie ceftriakson w dawce 1 g lub gentamycynę w dawce 5-7 mg/kg masy ciała. (Jeśli tolerancja fluorochinolonów podawanych doustnie budzi obawy, można zastosować cyprofloksacynę dożylnie w dawce 400 mg).

[‡]Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały działania niepożądane tego schematu występujące u płodu (kategoria bezpieczeństwa leków w ciąży C), dlatego można je stosować tylko wówczas, gdy potencjalna korzyść leczenia uzasadnia potencjalne zagrożenie dla płodu.

nieskuteczne i preferują one profilaktykę antybiotykową. U wielu kobiet z nawrotami zapalenia pęcherza moczowego przydatna okazuje się strategia samodzielnego rozpoznawania i rozpoczynania leczenia antybiotykami (tab. 5). Strategie zawierające antybiotyk wymagają okresowej oceny utrzymywania się ich skuteczności.

Kontrola po niepowikłanym zapaleniu pęcherza moczowego lub odmiedniczkowym zapaleniu nerek

Po zakończeniu leczenia z powodu niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego lub odmiedniczkowego zapalenia nerek i ustąpieniu objawów kontrola posiewu moczu nie jest konieczna. Wyjątkiem są kobiety w ciąży,

u których zaleca się leczenie utrzymującego się bezobjawowego bakteriomoczu.⁴⁶ U kobiet z nawrotowym niepowikłanym zapaleniem pęcherza moczowego lub odmiedniczkowym zapaleniem nerek rutynowa obrazowa diagnostyka urologiczna (za pomocą ultrasonografii lub tomografii komputerowej) nie jest zalecana, ponieważ jej przydatność diagnostyczna jest niewielka.¹² Należy ją jednak rozważyć u kobiet z utrzymującym się krwiomoczem lub częstymi wczesnymi nawrotami zapalenia pęcherza moczowego powodowanymi przez ten sam szczep bakteryjny. Chore na odmiedniczkowe zapalenie nerek, których stan jest ciężki lub się pogarsza, z gorączką utrzymującą się przez 48-72 godziny pomimo rozpoczęcia właściwego

TABELA 4

Strategie zapobiegania nawrotom niepowikłanego ostrego zapalenia pęcherza moczowego niezawierające leków przeciwbakteryjnych*

| Strategia | Uwagi |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Porady dotyczące zachowania</p> <p>Zaleca się zaniechanie lub ograniczenie stosunków płciowych</p> <p>Zaleca się zmianę środka plemnikobójczego, jeśli jest stosowany, na inną metodę antykoncepcji lub zapobiegania zakażeniom</p> <p>Zaleca się chorej oddanie moczu zaraz po stosunku płciowym, picie dużych objętości płynów, nieprzetrzymywanie moczu w pęcherzu, po defekacji wycieranie okolicy odbytu w kierunku ku tyłowi, unikanie ciasnej, opiętej bielizny, unikanie irygacji</p> | <p>Odbywanie stosunków płciowych jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka niepowikłanego ZUM; ta zmiana zachowania często jest niewykonalna</p> <p>Środki plemnikobójcze, zwłaszcza stosowane do powlekania prezerwatywy, są silnym czynnikiem ryzyka, zwłaszcza jeśli partnerka stosuje krążek dopochwowy; środki te zmieniają florę bakteryjną pochwy i sprzyjają kolonizacji drobnoustrojów wywołujących ZUM</p> <p>W badaniach kliniczno-kontrolnych nie wykazano, aby stosowanie którejkolwiek z tych strategii zmniejszyło częstość nawrotów ZUM, ponadto żadnej z nich nie badano prospektywnie, wydaje się jednak uzasadnione sugerowanie ich chorym, ponieważ nie obciążają ryzykiem, a mogą okazać się skuteczne</p> |
| <p>Mediatory biologiczne</p> <p>Sok żurawinowy w postaci kapsułek lub tabletek</p> <p>Estrogeny stosowane miejscowo</p> <p>Substancje utrudniające przyleganie (D-mannoza, dostępna w sklepach ze zdrową żywnością i internetowych, stosowana niekiedy zapobiegawczo)</p> | <p>Mechanizm działania opiera się na hamowaniu przylegania drobnoustrojów chorobotwórczych dla ZUM do komórek nabłonka dróg moczowych, dane kliniczne potwierdzające ochronną rolę żurawiny są skąpe z uwagi na wady projektów wielu badań,⁴⁰ w przeprowadzonym niedawno randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo nie wykazano korzyści wynikających ze stosowania żurawiny⁴¹</p> <p>U niektórych kobiet po menopauzie estrogeny stosowane miejscowo normalizują florę bakteryjną pochwy i zmniejszają ryzyko nawrotów ZUM;⁴² estrogeny stosowane doustnie są nieskuteczne</p> <p>ZUM powodowane przez <i>E. coli</i> są zapoczątkowane przez przyczepianie się bakterii do receptorów mannozowych nabłonka dróg moczowych za pomocą adhezyny FimH umiejscowionej na fimbriach typu 1; teoretycznie mannozydy mogłyby hamować przyleganie, w badaniach klinicznych nie oceniano jednak przydatności D-mannozy</p> |
| <p>*Udzielając porady kobiecie z pojedynczym lub licznymi nawrotami ZUM i pytającej o te strategie, należy przedstawić zalety i wady każdej z metod, która byłaby dla niej właściwa.</p> | |

leczenia przeciwbakteryjnego lub z objawami nasuwającymi podejrzenie kamicy moczowej, ropnia nerki bądź upośledzenia odpływu moczu z nerki, wymagają oceny urologicznej i wykluczenia tych nieprawidłowości. Wykonanie badań obrazowych jest również wskazane u kobiet z dwoma lub więcej nawrotami odmiedniczkowego zapalenia nerek.

Zagadnienia nierozstrzygnięte

Rozstrzygnięcie kilku zagadnień wymaga przeprowadzenia dalszych badań. Są wśród nich ekologiczne działania niepożądane,²⁸ zmiany mikroflory jelitowej⁴⁷ powodowane przez niektóre leki przeciwbakteryjne, występowanie rezerwuarów drobnoustrojów chorobotwórczych dla układu moczowego w pęcherzu moczowym,¹³ bezpieczeństwo i skuteczność metod zmierzających do ograniczenia sto-

sowania antybiotyków (np. wykorzystywanie leków przeciwwzapalnych lub odroczenie leczenia)^{30,36,37} w zwalczaniu zakażeń układu moczowego, a także potencjalna rola probiotyków,^{48,49} inhibitorów przylegania⁵⁰ oraz szczepionek⁵¹ w zapobieganiu zakażeniom układu moczowego.

Wytyczne

Ostatnio IDSA uaktualniło swoje wytyczne dotyczące leczenia przeciwbakteryjnego kobiet z niepowikłanym ostrym zapaleniem pęcherza moczowego lub odmiedniczkowym zapaleniem nerek.²⁸ Zalecenia przedstawione w tym artykule są w dużej mierze zgodne z tymi wytycznymi. Niedawno opublikowano też wytyczne międzynarodowego komitetu uzgodnieniowego dotyczące postępowania w niepowikłanych zakażeniach układu moczowego, zbliżone do wytycznych IDSA.⁵²

TABELA 5

Strategie leczenia przeciwbakteryjnego chorych z nawrotami niepowikłanego ostrego zapalenia pęcherza moczowego*

| Strategia | Komentarz |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Samodzielne rozpoznawanie i leczenie | |
| Zapisywanie leku przeciwbakteryjnego pierwszej linii do wykorzystania w przyszłości, zalecenie chorej rozpoczęcie przyjmowania leku wtedy, gdy tylko pojawią się objawy ZUM | Nie jest to strategia zapobiegawcza. Ponad 85-95% kobiet, które przeżyły zapalenie pęcherza moczowego, potrafi bez trudu rozpoznać kolejne zapalenie i skutecznie się leczyć; ⁴³ stosowanie tej strategii sprawia chorym większą satysfakcję niż typowe zgłaszanie się do lekarza z powodu objawów ZUM, zmniejsza też ekspozycję chorych na lek przeciwbakteryjny w porównaniu z ciągłą profilaktyką; metodę tę powinno się zalecać jedynie kobietom z silną motywacją, które przeżyły bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego potwierdzone posiewem moczu i są w stanie przestrzegać schematu leczenia; przed rozpoczęciem leczenia należy okresowo wykonywać posiew moczu, aby potwierdzić ZUM i wrażliwość bakterii na leki |
| Profilaktyka przeciwbakteryjna [†] | |
| Profilaktyka przeciwbakteryjna po stosunku płciowym: pojedyncza dawka leku możliwie jak najszybciej po stosunku Nitrofurantoina 50-100 mg [‡] TMP-SMX 40 i 200 lub 80 i 400 mg [§] TMP 100 mg [§] Cefaleksyna 250 mg [‡] | W badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo częstość nawrotów zapalenia pęcherza moczowego wśród kobiet przyjmujących po stosunku płciowym TMP-SMX w dawce 40 i 200 mg wyniosła 0,3 epizodu na pacjentkorok w porównaniu z 3,6 w grupie placebo (zmniejszenie o 92%); ⁴⁴ postępowanie to można stosować, jeśli ZUM występują okresowo po stosunku płciowym; na wstępie należy potwierdzić brak bakteriomoczu ujemnym wynikiem posiewu moczu; ekspozycja na leki przeciwbakteryjne jest mniejsza niż podczas ciągłego postępowania profilaktycznego; fluorochinolony (np. cyprofloksacyna w dawce 125 mg) są bardzo skuteczne, ale się ich nie zaleca [§] |
| Ciągła profilaktyka przeciwbakteryjna: dawka leku przyjmowana co wieczór przed snem (z wyjątkiem fosfomicyny, patrz niżej) Nitrofurantoina 50-100 mg [‡] TMP-SMX 40 i 200 mg (skuteczne jest również przyjmowanie 3 razy w tygodniu) [§] TMP 100 mg [§] Cefaleksyna 125-250 mg [‡] Fosfomicyna saszетка zawierająca 3 g, co 10 dni ⁴⁵ | W randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo wykazano zmniejszenie częstości występowania nawrotów zapalenia pęcherza moczowego o około 95%; częste działania niepożądane (np. wysypka, drożdżycza pochwy); na wstępie należy potwierdzić brak bakteriomoczu ujemnym wynikiem posiewu moczu; zaleca się 6-miesięczną profilaktykę, po czym przerwanie jej i obserwację chorej; u około 50% chorych pojawiają się nawroty zapalenia pęcherza moczowego z podobną częstością, jak przed postępowaniem profilaktycznym; ²⁴ utrzymywanie się nawrotów może być wskazaniem do ponownego zastosowania profilaktyki; wśród rzadkich działań niepożądanych długotrwałej ekspozycji na nitrofurantoinę są: nadwrażliwość płucna, przewlekłe zapalenie wątroby i neuropatia obwodowa; fluorochinolony (np. cyprofloksacyna w dawce 125 mg) są bardzo skuteczne, ale się ich nie zaleca, [§] w niektórych badaniach obserwowano oporność bakterii kolonizujących lub rozwój zakażenia mimo leczenia profilaktycznego |
| *Lek przeciwbakteryjny należy wybrać, opierając się na podatności drobnoustroju, który był przyczyną ostatniego zakażenia, a także na informacjach o uczuleniu chorej na leki. ¹² | |
| [†] U chorych, u których dochodzi do zakażenia mimo leczenia profilaktycznego, powinno się wykonać posiewy, aby ocenić lekowrażliwość. | |
| [‡] Na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzętach oraz z udziałem ludzi stwierdzono, że ten schemat leczenia nie stwarza wyraźnego zagrożenia dla płodu (kategoria bezpieczeństwa leków w ciąży B). | |
| [§] W badaniach na zwierzętach wykazano działania niepożądane tego schematu u płodu (kategoria bezpieczeństwa leków w ciąży C), dlatego należy go stosować tylko wówczas, gdy korzyści wynikające z leczenia uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu. | |

Podsumowanie i zalecenia

Na podstawie objawów i wywiadu chorobowego można przypuszczać, że u kobiety opisanej na wstępie doszło do nawrotowego zapalenia pęcherza moczowego. Leczeniem empirycznym pierwszej linii, które wybrałbym dla chorej na zapalenie pęcherza moczowego, byłoby podawanie przez trzy dni trimetoprimu z sulfametoksazolem, jeśli tylko nie jest uczulona na te leki. Są one tanie i skuteczne, ponadto w moim rejonie nie ma pewnych danych świadczących o znacznej na nie oporności. U omawianej pacjentki wolałbym jednak zastosować w pierwszej linii pięciodniową kurację nitrofurantoiną, ponieważ niedawno przyjmowała trimetoprim z sulfametoksazolem, co zwiększa prawdopodobieństwo występowania oporności na ten

lek szczepu powodującego obecne zakażenie. Zaleciłbym również leki działające przeciwbólowo w układzie moczowym (np. fenazopirydynę [dostępną bez recepty], trzy razy na dobę w razie potrzeby) do czasu złagodzenia dolegliwości dyzurycznych, co następuje zwykle w ciągu kilku godzin po rozpoczęciu leczenia przeciwbakteryjnego.⁵³ Jeśli objawy ustąpią, chora nie musi się zgłaszać na wizytę kontrolną ani wykonywać kontrolnego posiewu moczu.

Należy chorej zalecić podjęcie działań zapobiegających kolejnym nawrotom zakażeń układu moczowego, niezwiązanych z przyjmowaniem leków przeciwbakteryjnych (np. unikanie środków plemnikobójczych, jeśli je stosowała, oddawanie moczu zaraz po stosunku płciowym i obfite picie płynów) (tab. 4). Nie udowodniono wprawdzie

w większości przypadków skuteczności takiego postępowania, ale nie stwarza ono żadnego ryzyka. Jeśli zakażenia układu moczowego będą nawracały, powinno się zalecić samodzielne ich rozpoznawanie i rozpoczynanie leczenia chemioterapeutykami, ponieważ wykazano skuteczność tej strategii. Inne możliwości to profilaktyka przeciwbakteryjna po stosunku płciowym, a wreszcie w ostatniej kolejności, profilaktyka ciągła.

Dr Hooton zgłasza otrzymanie wynagrodzenia za konsultacje od firm Pinnacle Pharmaceuticals, Pfizer i Alita Pharmaceuticals. Nie zgłoszono żadnych innych potencjalnych konfliktów interesów związanych z tym artykułem.

Formularze dotyczące konfliktu interesów dostarczone przez autora są dostępne wraz z pełnym tekstem niniejszego artykułu na stronie NEJM.org.

From the New England Journal of Medicine 2012;366:1028-37. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright 2012 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Piśmiennictwo

- Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital Health Stat* 2011;169:1-38.
- Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:227-41.
- Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996;335:468-74.
- Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, Abraham L, Gupta K, Fihn SD. Predictors of urinary tract infection after menopause: a prospective study. *Am J Med* 2004;117:903-11.
- Foxman B, Gillespie B, Koopman J, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000;151:1194-205.
- Czaja CA, Stamm WE, Stapleton AE, et al. Prospective cohort study of microbial and inflammatory events immediately preceding *Escherichia coli* recurrent urinary tract infection in women. *J Infect Dis* 2009;200:528-36.
- Ikäheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis* 1996;22:91-9.
- Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2007;45:273-80.
- Johansen TEB, Botto H, Cek M, et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:Suppl:64-70.
- Johnson JR. Microbial virulence determinants and the pathogenesis of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:261-78.
- Nielubowicz GR, Mobley HL. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010;7:430-41.
- Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:259-68.
- Mulvey MA, Schilling JD, Martinez JJ, Hultgren SJ. Bad bugs and beleaguered bladders: interplay between uropathogenic *Escherichia coli* and innate host defenses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:8829-35.
- Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med* 2007;4(12):e329.
- Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Intern Med* 2005;142:20-7.
- Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000;182:1177-82.
- Scholes D, Hawn TR, Roberts PL, et al. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol* 2010;184:564-9.
- Lundstedt AC, Leijonhufvud I, Ragnarsdottir B, Karpman D, Andersson B, Svanborg C. Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection. *J Infect Dis* 2007;195:1227-34.
- Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993;329:1328-34.
- Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002;287:2701-10.
- Hurlbut TA III, Littenberg B. The diagnostic accuracy of rapid dipstick tests to predict urinary tract infection. *Am J Clin Pathol* 1991;96:582-8.
- Hooton TM. The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:303-32.
- Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 1982;307:463-8.
- Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol Clin North Am* 2008;35:1-12.
- Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 2002;52:729-34.
- Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Mønsen TJ. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LUTIW project. *Scand J Prim Health Care* 2007;25:49-57.
- Foxman B, Frerichs RR. Epidemiology of urinary tract infection: I. Diaphragm use and sexual intercourse. *Am J Public Health* 1985;75:1308-13.
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52(5):e103-e120.
- Meier S, Weber R, Zbinden R, Ruef C, Hasse B. Extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. *Infection* 2011;39:333-40.
- Nicolle LE. Update in adult urinary tract infection. *Curr Infect Dis Rep* 2011;13:552-60.
- Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010;10:43-50.
- Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999;29:745-58.
- Katchman EA, Milo G, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Threday vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2005;118:1196-207.
- Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001;135:41-50.
- Kallen AJ, Welch HG, Sirovich BE. Current antibiotic therapy for isolated urinary tract infections in women. *Arch Intern Med* 2006;166:635-9.
- Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010;7:653-60.
- Bleidorn J, Gágyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? — results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med* 2010;8:30.
- Talen DA, Stamm WE, Hooton TM, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA* 2000;283:1583-90.
- Klausner HA, Brown P, Peterson J, et al. A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and/or 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2637-45.
- Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD001321.
- Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2011;52:23-30.
- Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-6.
- Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med* 2001;135:9-16.
- Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990;264:703-6.

45. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomicin trometamol: double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung* 2005;55:420-7.
46. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-54. [Erratum, *Clin Infect Dis* 2005;40:1556.]
47. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol* 2008;6(11):e280.
48. Barrons R, Tassone D. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Ther* 2008;30:453-68.
49. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a Lactobacillus crispatus probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2011;52:1212-7.
50. Wellens A, Garofalo C, Nguyen H, et al. Intervening with urinary tract infections using anti-adhesives based on the crystal structure of the FimH-oligomannose-3 complex. *PLoS One* 2008;3(4):e2040.
51. Sivick KE, Mobley HLT. Waging war against uropathogenic Escherichia coli: winning back the urinary tract. *Infect Immun* 2010;78:568-85.
52. Wagenlehner FM, Hoyme U, Kaase M, Fünfstück R, Naber KG, Schmiemann G. Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:415-23.
53. Klimberg I, Shockey G, Ellison H, et al. Time to symptom relief for uncomplicated urinary tract infection treated with extended-release ciprofloxacin: a prospective, open-label, uncontrolled primary care study. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1241-50.

ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 19

16. Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res.* 2003;63(13):3695-3700.
17. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(3):521-525.
18. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2009;112(1):40-46.
19. Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol.* 2011;118(2 pt 1):280-288.
20. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Brit J Cancer.* 2011;104(5):863-870.
21. US Food and Drug Administration. Premarket notification. 510(k) Summary. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/K103358.pdf. Accessed March 16, 2012.