

Katarzyna Kiliś-Pstrusińska¹, Agnieszka Mastalerz-Migas², Wojciech Apoznański³, Tomasz Szydełko⁴

¹Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

²Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

³Klinika Chirurgii i Urologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁴Uniwersyteckie Centrum Urologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Lek roślinny Canephron w leczeniu i profilaktyce niepowikłanych zakażeń dolnych dróg moczowych

Wprowadzenie

Zakażenia układu moczowego (ZUM) pozostają istotnym problemem diagnostyczno-terapeutycznym mimo wzrastającej wiedzy na temat ich mechanizmów oraz właściwości wywołujących je uropatogenów. Zakażenia układu moczowego należą do najczęstszych chorób infekcyjnych. Rocznie występują u 150 mln osób [1]. Stanowią 10–20% wszystkich zakażeń pozaszpitalnych i 40–50% zakażeń wewnątrzszpitalnych [2]. Z badań przeprowadzonych w Norwegii i USA wynika, że liczba chorych z ZUM leczonych ambulatoryjnie i szpitalnie systematycznie wzrasta [3, 4]. Zakażenia układu moczowego mogą wystąpić w każdym wieku, dotyczyć dolnych dróg moczowych lub przebiegać z zajęciem nerek, mieć charakter powikłany bądź niepowikłany oraz nawrotowy. Nawracające ZUM rozpoznawane są, gdy zakażenia występują przynajmniej dwa razy w ciągu 6 miesięcy trzy razy w ciągu roku [3, 4]. Głównym czynnikiem etiologicznym ZUM pozostaje *Escherichia coli*, odpowiadająca za 85–95% przypadków niepowikłanych postaci tej choroby. W zakażeniach powikłanych istotnie rośnie udział innych pałeczek Gram-ujemnych z rodziny *Enterobacteriaceae*, np. *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* oraz *Citrobacter*. Wśród bakterii Gram-dodatnich dominują *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus* i *Staphylococcus aureus* [5–7].

Niepowikłane zakażenia dolnych dróg moczowych, będące przedmiotem niniejszego opracowania, najczęściej występują u kobiet. Cechuje je wysoka nawrotowość, szacowana na 40–50% [8]. Z badań Foxman i wsp. wynika, że u 30–44% kobiet z ZUM dojdzie do kolejnego zakażenia w ciągu 6 miesięcy, a u 48% w ciągu 12 miesięcy [9]. Niepowikłane infekcje dolnych dróg moczowych, nawet o dużej częstotliwości, nie są związane z ryzykiem uszkodzenia miąższu nerkowego oraz upośledzenia czynności nerek i nie dotyczą ich zwiększona śmiertelność, jednak są bardzo uciążliwe. Do najczęstszych objawów należą: ból podczas oddawania moczu, częstomocz, dyskomfort związany z mikcją (nagłące parcia, trudności z rozpoczęciem, przerywany strumień, uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza) oraz nykturia. Mogą im towarzyszyć bóle podbrzusza, stany podgorączkowe, rzadziej umiarkowana gorączka. Mocz jest mętny, niekiedy krwisty. Nawracające ZUM negatywnie wpływają na samopoczucie pacjentek i istotnie obniżają jakość ich życia [4, 10, 11].

Postępowanie w niepowikłanych zakażeniach dolnych dróg moczowych – nowe aspekty

Do rozwoju ZUM dochodzi wskutek zaburzenia równowagi pomiędzy zjadliwością bakterii wnikających

do układu moczowego, głównie drogą wstępującą, a odpornością gospodarza, co prowadzi do wystąpienia zapalnej odpowiedzi w drogach moczowych. Celem leczenia ZUM jest eliminacja stanu zapalnego wywołanego przez uropatogeny oraz zapobieganie nawrotom. W leczeniu niepowikłanych infekcji dolnych dróg moczowych powszechnie stosowane są antybiotyki lub chemioterapeutyki, tak jak w zakażeniach powikłanych i/lub przebiegających z zajęciem nerek, a inna jest ciężkość schorzenia.

W ostatnich latach zwraca się uwagę na konieczność zmiany postępowania w ostrych i nawracających niepowikłanych zakażeniach dolnych dróg moczowych [4, 8, 9].

Przemawia za tym kilka przesłanek. Po pierwsze, narasta oporność uropatogenów na antybiotyki [5, 6]. Coraz więcej bakterii jelitowych wytwarza β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (*extendend spectrum β -lactamase* – ESBL), które są zdolne do hydrolizowania penicylin, cefalosporyn (również trzeciej i czwartej generacji) i aztreonamu [12, 13]. Wytwarzanie β -laktamaz jest zjawiskiem naturalnie występującym w świecie bakterii, niemniej powszechne stosowanie antybiotyków, nawet w przypadkach infekcji, w których możliwe jest inne skuteczne leczenie, doprowadziło do znacznego rozwoju β -laktamaz poprzez ich zróżnicowanie, rozszerzenie zakresu działania i rozprzestrzenienie między licznymi gatunkami bakterii jelitowych i pałeczek niefermentujących. Badania ostatnich lat pokazują istotny wzrost oporności *E. coli*, najczęstszego czynnika etiologicznego ZUM, na fluorochinolony oraz antybiotyki β -laktamowe. Lekooporność dotyczy również innych bakterii Gram-ujemnych. Taka sytuacja stwarza niebezpieczeństwo, że w przyszłości zabraknie leków efektywnych wobec patogennych bakterii. Po drugie, badania nad mikrobiotą przewodu pokarmowego dokumentują jej niekorzystne zmiany nawet po krótkotrwałym zastosowaniu antybiotyków [14]. Zaburzenia fizjologicznej flory bakteryjnej dotyczą także mikrobiomu układu moczowo-płciowego. W prawidłowych warunkach tworzy on biofilm zapobiegający adhezji uropatogenów do nabłonka dróg moczowo-płciowych i wydziela liczne substancje hamujące wzrost bakterii chorobotwórczych o wysokiej wirulencji [15].

Wreszcie, przewlekła antybiotykoterapia wiąże się z ryzykiem szeregu działań niepożądanych [16]. Wykazano na przykład, że spośród 100 tys. osób leczonych sulfametoksazolem z trimetopri-

mem u 3 może się rozwinąć rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna nekroliza naskórka, wymagające hospitalizacji [17]. Fluorochinolony mogą powodować wymioty, biegunki i zaburzenia czynności wątroby [4, 18]. Stosowanie antybiotyków jest znanym czynnikiem ryzyka rozwoju zakażenia *Clostridium difficile*, które może mieć kliniczny przebieg od łagodnego do piorunującego, zagrażającego życiu [19]. Antybiotykoterapia może prowadzić do drożdżakowego zapalenia pochwy, co odnotowano u 22% kobiet leczonych z powodu niepowikłanych ZUM [20]. Zakażenie dolnych dróg moczowych u osób z niezaburzonymi mechanizmami odporności, które kontrolują i usuwają czynniki zagrażające integralności organizmu, może mieć charakter samoograniczający. Autorzy skandynawscy stwierdzili, że spośród 288 kobiet z niepowikłanym zakażeniem dolnych dróg moczowych, które otrzymały placebo, po jednym tygodniu objawy podmiotowe samoistnie ustąpiły u 28% pacjentek, a 37% po 5–7 tygodniach obserwacji nie miało ani objawów, ani bakteriomoczu [21]. Również wyniki innych badań dowodzą, że u 25–42% pacjentów z niepowikłanym zapaleniem pęcherza moczowego dochodzi do wyzdrowienia bez leczenia [8, 22]. Baerheim wśród równoważnych empirycznych metod postępowania w praktyce lekarza rodzinnego w niepowikłanych zakażeniach wymienił: brak leczenia (zmniejszenie dolegliwości poprzez przyjmowanie większych ilości płynów), strategia „poczekamy-zobaczymy” (*wait-and-see prescription*), niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz 3-dniowa antybiotykoterapia [23]. W badaniu z randomizacją oceniającym efekty terapeutyczne ciprofloksacyny i ibuprofenu nie stwierdzono niższości tego ostatniego, ale grupa badana obejmowała tylko 79 kobiet [24]. W innym badaniu porównującym skuteczność leczenia fosfomycyną ($n = 243$, pojedyncza dawka 3 g) i ibuprofenem ($n = 241$, 3 razy 400 g przez 3 dni) wykazano całkowite ustąpienie objawów u 2/3 pacjentek otrzymujących tylko NLPZ [25]. Eliminacja stanu zapalnego będącego źródłem dolegliwości jest istotnym elementem terapii ZUM. Ważne jest zatem stosowanie leków przeciwzapalnych, ale konieczne są dalsze badania w tym zakresie. Powyższe obserwacje przemawiają za zasadnością zmiany podejścia do leczenia niepowikłanych infekcji dolnych dróg moczowych. Wiadomo, że w prawidłowych warunkach dolne drogi moczowe nie są jałowe [26, 27]. Obecne w moczu bakterie tworzą urobiom niezbędny do prawidłowego funkcjonowania uro-

thelium [14, 15]. Bezobjawowa bakteriuria może odgrywać rolę ochronną przed nawrotami ZUM [28]. Celem leczenia niepowikłanych infekcji dolnych dróg moczowych nie jest zatem „wyjałowienie” dróg moczowych. Stosowanie antybiotyków powinno być rozważne i mieć miejsce w przypadkach prostych ZUM niereagujących na inne metody terapii, a obligatoryjnie w ZUM powikłanych, z zajęciem nerek.

Terapie nieantybiotykowe

Przez wiele lat terapie nieantybiotykowe były stosowane jako dodatkowe, tradycyjne leczenie, niewystarczająco udokumentowane. Tylko pojedyncze badania z tego zakresu były randomizowane, a wyniki badań obserwacyjnych nie były jednoznaczne [29–31].

Obecnie następuje intensywny rozwój farmakognozji i fitoterapii, będący odpowiedzią na niedostatki leków syntetycznych. Wyniki szeregu prac zarówno eksperymentalnych, jak i klinicznych wskazują na zasadność stosowania preparatów roślinnych [7, 32, 33]. W badaniach *in vitro* wykazano działanie bakteriostatyczne ekstraktu z rozmarynu, który silnie hamował wzrost bakterii uropatogennych (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*) wyizolowanych z moczu chorych na ZUM [33]. W randomizowanym badaniu, które objęło 200 kobiet w wieku 18–75 lat z ostrym zapaleniem pęcherza moczowego lub zaostrzeniem nawracających zakażeń dolnych dróg moczowych, porównano zastosowanie mieszanki ziołowej (ortosyfon groniasty, zioło nawłoci, korzeń jeżówki) i placebo. Wykazano wyższą skuteczność fitoterapii w łagodzeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych, ponadto mniejszy odsetek chorych wymagał następczej antybiotykoterapii (15,3% vs 49,2%) [34].

Należy podkreślić, że produktów roślinnych nie można stosować w sposób bezkrytyczny. Niektóre z nich mogą mieć niekorzystne działanie na organizm czy też wchodzić w interakcje z innymi lekami. Rekomendowana może być tylko tzw. racjonalna fitoterapia, czyli stosowanie produktów leczniczych pochodzenia roślinnego o ściśle kontrolowanym, powtarzalnym składzie, czystości i zawartości substancji czynnych, oparta na farmakognozji i potwierdzona wynikami badań klinicznych.

Lekiem roślinnym, który może być uwzględniony w terapii niepowikłanych zakażeń dolnych dróg moczowych jest Canephron.

Lek Canephron stanowi mieszaninę ziela tysiącznika (*Centaureum erythraea* Rafn s.l., *herba*), korzenia

lubczyku (*Levisticum officinale* Koch, *radix*) i liścia rozmarynu (*Rosmarinus officinalis* L., *folium*) w stosunku 1 : 1 : 1 [15]. Składniki ziołowe zawierają związki chemiczne biologicznie aktywne, m.in. glikozydy fenolowe, kwasy fenylokarboksylowe, ftalidy, flawonoidy, sekoirydoity i olejki eteryczne. W badaniach farmakologicznych wykazano, że Canephron ma działanie antybakteryjne, antyadhezyjne, przeciwzapalne, przeciwbólowe, rozkurczowe, moczopędne, ponadto zachowuje prawidłową florę jelitową [33, 35, 36]. Stosowany jest w leczeniu chorób zapalnych dolnych dróg moczowych oraz w kamicy układu moczowego. W Polsce jest zarejestrowany w postaci kropli i tabletek drażowanych u dzieci powyżej 12. roku życia i u dorosłych.

Nausch i wsp. w eksperymentalnych badaniach u zwierząt z zapaleniem pęcherza moczowego i gruczołu krokowego ocenili właściwości przeciwzapalne i przeciwbólowe mieszanki roślinnej BNO 2103, zawartej w leku Canephron, oraz mechanizmy leżące u ich podłoża (testy *in vitro* w ludzkich leukocytach oraz testy bezkomórkowe) [36]. Stwierdzili zmniejszenie stanu zapalnego i bólu, prawdopodobnie związane z hamowaniem biosyntezy prostaglandyny E2 i leukotrienu B4 i zasugerowali możliwość zastosowania BNO 2103 w leczeniu infekcji dróg moczowych. Wyniki te dobrze korespondują z wynikami badań klinicznych i/lub opiniami innych autorów wskazujących na objawowe leczenie w niepowikłanych infekcjach dolnych dróg moczowych jako wystarczające, ponadto – jako alternatywa dla antybiotykoterapii – mogące zmniejszać ryzyko wzrostu oporności bakterii i negatywny wpływ antybiotyków na florę jelitową [16, 24, 25].

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy z podwójnie ślełą próbą nie stwierdzono wyższości antybiotykoterapii nad mieszanką ziołową BNO 1045 (Canephron N) w leczeniu ostrego niepowikłanego zapalenia dolnych dróg moczowych [37]. Badaniem objęto 659 kobiet w wieku 18–70 lat (średnia 44,3), z których połowa była leczona trometamolem fosfomycyny (F) – dawka jednorazowa 5,631 g, będąca ekwiwalentem 3 g fosfomycyny, a połowa lekiem Canephron N (C) – 2 tabletki trzy razy dziennie przez 7 dni. W ciągu 38 dni obserwacji od rozpoczęcia leczenia 89,77% pacjentek w grupie F i 83,51% pacjentek w grupie C nie wymagało dodatkowej antybiotykoterapii, co przy założeniu 15% marginesu równoważności nie jest różnicą istotną statystycznie. Wyniki dokumentują fakt, że lek roślinny Canephron nie ustępuje fosfomycynie w terapii kobiet z ww. rozpoznaniem. Najczęściej

podawanym objawem ubocznym leczenia były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które odnotowano u 22 pacjentek w grupie F i u 13 w grupie C. Ustępowanie objawów podmiotowych oceniono za pomocą kwestionariusza ACSS-QoL (*Acute Cystitis Symptom Score – Quality of Life*). Wykazano, że podawane dolegliwości były mniejsze w grupie F niż C w 4. dniu obserwacji, natomiast nie różniły się po zakończeniu leczenia (8. dzień) i na końcu badania. W podsumowaniu autorzy stwierdzili, że Canephron może być dobrą alternatywą dla antybiotykoterapii w niepowikłanych zakażeniach dolnych dróg moczowych i przyczynić się do redukcji antybiotykoterapii w codziennej praktyce klinicznej. Analogiczne wnioski wysunięto z wyników wcześniejszego, nierandomizowanego, wielośrodkowego badania pilotażowego, do którego włączono 125 kobiet w wieku 18–65 lat z ostrym zapaleniem pęcherza moczowego [38].

W innych badaniach oceniano zastosowanie leków roślinnych w profilaktyce nawrotów niepowikłanych zakażeń dolnych dróg moczowych. Obecnie przewlekłe stosowanie antybiotyków lub chemioterapeutyków w profilaktyce nawracających ZUM nie jest zalecane [4]. Brakuje przekonujących dowodów na jego skuteczność, ponadto eliminuje się w ten sposób narastającą oporność na antybiotyki i potencjalne objawy uboczne tych leków. Sabadash i wsp. wykazali, że dodanie preparatu Canephron N do fluorochinolonu (ofloksacyna) spowodowało zmniejszenie nawrotów ZUM w grupie otrzymującej skojarzoną terapię w porównaniu z leczonymi tylko antybiotykiem. Dodatkowo odnotowano większe złagodzenie dolegliwości typowych dla zapalenia pęcherza moczowego podczas stosowania Canephronu, co można wiązać z jego działaniem przeciwzapalnym, spazmolitycznym i antynocycetywnym [39]. W badaniach klinicznych w grupie chorych z cukrzycą i zespołem metabolicznym oraz nawracającymi ZUM stwierdzono, że 3-miesięczna profilaktyka z zastosowaniem Canephronu była tak samo skuteczna jak standardowa profilaktyka antybiotykowa [30].

Canephron może być także rozważony w okołozabiegowej profilaktyce zapaleń pęcherza moczowego [40]. Miotła i wsp. oceniali zastosowanie Canephronu w profilaktyce u kobiet z wysokim ryzykiem ZUM poddawanych badaniom urodynamicznym. Nie stwierdzono różnic w występowaniu ZUM pomiędzy grupą otrzymującą Canephron (5 ml trzy razy dziennie przez 7 dni) a grupą otrzymującą fosfomycynę z trometamolem (jednorazowo 3 g),

co wskazuje na podobną skuteczność obu badanych leków [41].

W 2019 r. zespół polskich ekspertów w dziedzinie urologii przedstawił zalecenia leczenia i profilaktyki ZUM, w których uwzględniono stosowanie leku Canephron [42]. Autorzy stwierdzili, że Canephron może być rozważony w leczeniu i profilaktyce niepowikłanych infekcji dolnych dróg moczowych nie tylko z uwagi na jego skuteczność i bezpieczeństwo, lecz także w celu redukcji ilości przepisywanych antybiotyków i ryzyka narastania wielolekooporności drobnoustrojów.

Badania dotyczące zastosowania Canephronu były prowadzone również u dzieci. Są one nieliczne i dotyczą małych grup. Opisano szybszą normalizację badań moczu w grupie dzieci z ZUM leczonych antybiotykami i Canephronem w porównaniu z grupą leczoną tylko antybiotykami [43]. Wykazano, że nawroty zakażeń dolnych dróg moczowych u dzieci przyjmujących profilaktycznie Canephron lub nitrofurantoinę przez 3 miesiące były rzadsze niż u dzieci niestosujących żadnej profilaktyki. Co istotne, mniej objawów ubocznych odnotowano w grupie leczonej Canephronem niż w grupie otrzymującej nitrofurantoinę [44]. Ivanow i wsp. ocenili efektywność leku Canephron w terapii i profilaktyce nawrotów ostrego zapalenia pęcherza moczowego u dzieci [45]. Jedna grupa chorych była leczona przez 3 dni cefalosporyną III generacji (Cefixim), druga tym samym antybiotykiem w połączeniu z Canephronem, który następnie był podawany przez 3 miesiące. Autorzy stwierdzili, że Canephron przyspiesza leczenie ZUM (I grupa – 76,7%, II – 93,3% ujemnych posiewów moczu w 3. dobie terapii) oraz zapobiega nawrotom (w 90. dniu obserwacji nie stwierdzono ZUM u 96,7% przyjmujących lek roślinny i u 73,3% bez leczenia). Nie odnotowano istotnych objawów ubocznych u dzieci przyjmujących Canephron [30, 43, 44]. W opinii polskich ekspertów z zakresu nefrologii dziecięcej, urologii dziecięcej i medycyny rodzinnej Canephron może być rozważony w leczeniu niepowikłanych infekcji dolnych dróg moczowych i uwzględniony jako element profilaktyki nawracających ZUM u nastolatków [46].

W ubiegłym roku opublikowano wyniki dużego retrospektywnego badania, którego celem była ocena leczenia preparatem Canephron w porównaniu ze standardową antybiotykoterapią u osób z ostrym zapaleniem pęcherza moczowego w odniesieniu do nawrotów ZUM, konieczności dodatkowej antybiotykoterapii, przebywania na zwolnieniu lekarskim z powodu zakażenia oraz powikłań w postaci

odmiedniczkowego zapalenia nerek [47]. Analizą objęto dane pacjentów leczonych ambulatoryjnie przez lekarzy pierwszego kontaktu, ginekologów i urologów w prawie 3000 praktykach niemieckich. Spośród 498 145 pacjentów z rozpoznaniem ZUM pomiędzy styczniem 2015 r. a czerwcem 2019 r., po uwzględnieniu kryteriów włączenia (m.in. dysponowanie obserwacjami przynajmniej 12-miesięcznymi i brak leczenia antybiotykami minimum przez 30 dni przed diagnozą ZUM – punkt 0) do analizy włączono dane 2320 pacjentów, którzy otrzymali Canephron (grupa C, wiek $51,3 \pm 19,9$ roku, 81% kobiet) i 158 592 leczonych antybiotykami (grupa A, wiek $55,0 \pm 20,8$ roku, 90,8% kobiet). W okresie pomiędzy 30. a 365. dniem od diagnozy ZUM stwierdzono istotnie mniejszą liczbę sporadycznych infekcji (przynajmniej jedna) w grupie C w porównaniu z A, odpowiednio 12,3% i 17,2% ($p < 0,001$). Różnicę tę odnotowano zarówno u kobiet, jak i mężczyzn oraz w podgrupach wiekowych (≤ 40 . roku życia, 41.–60. roku życia i > 60 . roku życia). Częste infekcje (minimum 3 w okresie pomiędzy 2. a 365. dniem lub minimum 2 w okresie 2–184 dni od punktu 0) wykazano u 3,1% w grupie C i 5% w grupie A ($p < 0,001$). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami dotyczących odsetka pacjentów przebywających na zwolnieniu lekarskim przynajmniej przez 3 dni oraz pacjentów, którzy wymagali dodatkowej antybiotykoterapii w okresie od 1. do 30. dnia od postawienia diagnozy (odpowiednio 8,8% i 9,0%, $p = 0,93$). Co istotne, w dłuższej obserwacji (31–365 dni) chorzy leczeni Canephronem rzadziej mieli przepisywane antybiotyki niż chorzy wyjściowo poddani antybiotykoterapii (23,4% vs 32,8%, $p < 0,001$). Odmiedniczkowe zapalenie nerek wystąpiło relatywnie rzadko w obu grupach (1,6% w grupie C i 1,5% w grupie A) w okresie do 3 lat od włączenia do badania. W podsumowaniu autorzy badania stwierdzili, że Canephron jest skutecznym lekiem w terapii niepowikłanych zakażeń dolnych dróg moczowych (91,2% stosujących go pacjentów nie potrzebowało dodatkowego antybiotyku), ponadto bezpiecznym i dobrze tolerowanym, co sprawia, że może być alternatywą dla antybiotyków. Za jego preferowaniem przemawia także istotnie niższe ryzyko nawrotów, zarówno sporadycznych, jak i częstych, we wszystkich grupach pacjentów

Uwagi końcowe

Postępowanie w niepowikłanych zakażeniach dolnych dróg moczowych, należących do najczęstszych schorzeń infekcyjnych, wciąż pozostaje wy-

zwaniem. Dotyczy ono zarówno leczenia stanów ostrych, jak i profilaktyki nawrotów. Głównymi lekami w terapii pozostają antybiotyki i chemioterapeutyki o działaniu przeciwbakteryjnym. Ich stosowanie nie zawsze jest efektywne i satysfakcjonujące dla pacjentów. Wśród najczęstszych błędów w leczeniu wymieniane są: nadużywanie antybiotyków i chemioterapeutyków, leczenie bezobjawowej bakterii, brak identyfikacji czynników ryzyka oraz brak stopniowania profilaktyki, w tym nieuwzględnianie profilaktyki behawioralnej i nieantybiotykowej. Dlatego też coraz częściej podnoszona jest przez badaczy i klinicystów różnych specjalności konieczność zmiany paradygmatu terapii w niepowikłanych zakażeniach dolnych dróg moczowych. Antybiotyki powinny być zarezerwowane dla umiarkowanych i ciężkich schorzeń. Ich powszechne stosowanie prowadzi m.in. do narastającej oporności, która może stanowić ogólnoswiatowe zagrożenie dla zdrowia. W tej sytuacji uwzględnienie racjonalnej fitoterapii jako integralnej części wielokierunkowego leczenia i profilaktyki ZUM jest szczególnie istotne. Przy zleceniu leków roślinnych, jak w przypadku wszystkich leków, należy uwzględnić ich charakterystykę, możliwe działania niepożądane, a także tolerancję, współchorobowość i *compliance* pacjenta.

Lek roślinny Canephron zasługuje na uwagę ze względu na swoje działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne, antybakteryjne, rozkurczowe, moczopędne, a ponadto dlatego, że zachowuje prawidłową florę jelitową. Dotychczasowe badania wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo jego stosowania w codziennej praktyce klinicznej oraz poprawę jakości życia chorych. Istnieje pilna potrzeba prowadzenia dalszych badań randomizowanych nad zastosowaniem Canephronu w leczeniu i profilaktyce ZUM w różnych grupach pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13: 269-284.
2. Stefaniuk E, Suchocka U, Bosacka K i wsp. Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 1363-1369.
3. Haugom LEA, Ruths S, Emberland KE i wsp. Consultations and antibiotic treatment for urinary tract infections in Norwegian primary care 2006-2015, a registry-based study. *BMC Fam Pract* 2021; 22: 127.
4. Wagenlehner F, Nicolle L, Bartoletti R i wsp. A global perspective on improving patient care in uncomplicated urinary tract infection: expert consensus and practical guidance. *J Glob Antimicrob Resist* 2021; 28: 18-29.

5. Benkő R, Gajdács M, Matuz M i wsp. Prevalence and antibiotic resistance of ESKAPE pathogens isolated in the Emergency Department of a Tertiary Care Teaching Hospital in Hungary: a 5-year retrospective survey. *Antibiotics (Basel)* 2020; 9: 624.
6. Isac R, Basaca DG, Olariu IC i wsp. Antibiotic resistance patterns of uropathogens causing urinary tract infections in children with congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Children (Basel)* 2021; 8: 585.
7. Ostrovsky DA, Ehrlich A. Canephron® N (BNO 1045) may be non-inferior to single-dose fosfomycin in reducing the need for additional antibiotics to treat women with presumptive uncomplicated urinary tract infections. *Explore (NY)* 2019; 15: 165-167.
8. Gupta K, Hooton TM, Naber KG i wsp.; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e103-e120.
9. Foxman B, Gillespie B, Koopman J i wsp. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 1194-1205.
10. Alidjanov JF, Overesch A, Abramov-Sommariva D i wsp. Acute Cystitis Symptom Score questionnaire for measuring patient-reported outcomes in women with acute uncomplicated cystitis: Clinical validation as part of a phase III trial comparing antibiotic and nonantibiotic therapy. *Investig Clin Urol* 2020; 61: 498-507.
11. Wagenlehner F, Wullt B, Ballarini S i wsp. Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2018; 18: 107-117.
12. Arason VA, Sigurdson JA. The problems of antibiotic overuse. *Scand J Prim Health Care* 2010; 28: 65-66.
13. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Euro Surveill* 2008; 13: 19044.
14. Naber KG, Kogan M, Wagenlehner FME i wsp. How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches. *Clin Phytosci* 2017; 3: 8.
15. Hiergeist A, Gessner A. Clinical implications of the microbiome in urinary tract diseases. *Curr Opin Urol* 2017; 27: 93-98.
16. Bleidorn J, Hummers-Pradier E, Schmiemann G i wsp. Recurrent urinary tract infections and complications after symptomatic *versus* antibiotic treatment: follow-up of a randomised controlled trial. *Ger Med Sci* 2016; 14: Doc01.
17. Chan HL, Stern RS, Arndt KA i wsp. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. A population based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. *Arch Dermatol* 1990; 126: 43-47.
18. Mehlhorn AJ, Brown DA. Safety concerns with fluoroquinolones. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1859-1866.
19. Walbrown MA, Aspinall SL, Bayliss NK i wsp. Evaluation of Clostridium difficile-associated diarrhea with a drug formulary change in preferred fluoroquinolones. *J Manag Care Pharm* 2008; 14: 34-40.
20. Xu J, Schwartz K, Bartoces M i wsp. Effect of antibiotics on vulvovaginal candidiasis: a MetroNet study. *J Am Board Fam Med* 2008; 21: 261-268.
21. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H i wsp. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 296-301.
22. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G i wsp. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 2002; 52: 729-734.
23. Baerheim A. Empirical treatment of uncomplicated cystitis. *Scand J Prim Health Care* 2012; 30: 1-2.
24. Bleidorn J, Gagyor I, Kochen MM i wsp. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? Results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med* 2010; 8: 30.
25. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM i wsp. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015; 351: h6544.
26. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM i wsp. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 871-876.
27. Kogan MI, Naboka YL, Ibishev KS i wsp. Human urine is not sterile – shift of paradigm. *Urol Int* 2015; 94: 445-452.
28. 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.
29. Ghouri F, Hollywood A, Ryan K. A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18: 99.
30. Naber KG. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. *Res Rep Urol* 2013; 5: 39-46.
31. Shatylo TV, Gamidov SI, Popkov VM i wsp. [The efficiency of combined regimens for the treatment of urinary tract infections in women using the herbal drug Canephron N]. *Urologia* 2021; 6: 51-56.
32. Cai T, Tamanini I, Kulchavenya E i wsp. The role of nutraceuticals and phytotherapy in the management of urinary tract infections: What we need to know? *Arch Ital Urol Androl* 2017; 89: 1-6.
33. Marcon J, Schubert S, Stief CG, Magistro G. In vitro efficacy of phytotherapeutics suggested for prevention and therapy of urinary tract infections. *Infection* 2019; 47: 937-944.
34. Vahlensieck W, Lorenz H, Schumacher-Stimpfl A i wsp. Effect of a herbal therapy on clinical symptoms of acute lower uncomplicated urinary tract infections in women: secondary analysis from a randomized controlled trial. *Antibiotics (Basel)* 2019; 8: E256.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Ivanov D, Abramov-Sommariva D, Moritz K i wsp. An open label, non-controlled, multicentre, interventional trial to investigate the safety and efficacy of Canephron® N in the management of uncomplicated urinary tract infections (uUTIs). *Clin Phytosci* 2015; 1: 7.
 39. Sabadash MS. Canephron® N in the treatment of recurrent cystitis in women of child-bearing age: a randomized controlled study. *Clin Phytosci* 2017; 3: 9.
 40. Rechberger E, Rechberger T, Wawrysiuk S i wsp. A randomized clinical trial to evaluate the effect of canephron n in comparison to ciprofloxacin in the prevention of postoperative lower urinary tract infections after midurethral sling surgery. *J Clin Med* 2020; 9: 3391.
 41. Miotla P, Wawrysiuk S, Naber K i wsp. Should we always use antibiotics after urodynamic studies in high-risk patients? *Biomed Res Int* 2018; 2018: 1607425.
 42. Przydacz M, Dobruch J, Kołodziej A i wsp. Zalecenia zespołu ekspertów dotyczące leczenia i profilaktyki zakażeń układu moczowego, ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania produktu leczniczego Canephron. *Prz Urol* 2019; 3: 16-23.
 43. Sukalo AV, Krokhhina SA, Tur NI. Preparation Canephron® N use in complex therapy of urinary system infections in children. *Medical News* 2004; 11: 84-86.
 44. Voznesenskaya TS, Kutafina EK. Phytotherapy in the urinary system infection treatment in children. *Pediatric Pharmacology* 2007; 7: 38-40.
 45. Ivanov Ivanov DD, Kushnirenko SV. Assessment of the therapeutical and prophylactic potential of Canephron in paediatric acute cystitis: results of clinical research. *Kidneys (Pochki)* 2013; 3: 1-7.
 46. Kiliś-Pstrusińska K, Apoznański W, Drożdż D i wsp. Opinia zespołu ekspertów dotycząca profilaktyki i leczenia zakażeń dolnych dróg moczowych u dzieci i młodzieży z uwzględnieniem zastosowania leku Canephron. *Lekarz POZ* 2020; 6: 1-6.
 47. Höller M, Steindl H, Abramov-Sommariva D i wsp. Treatment of urinary tract infections with Canephron in Germany: a retrospective database analysis. *Antibiotics (Basel)* 2021; 10: 685.

Adres do korespondencji:

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