

Stawomir Chlabicz<sup>1</sup>, Katarzyna Leszczyńska<sup>2</sup>, Witold Lukas<sup>3</sup>, Laura Gualco<sup>4</sup>, Giancarlo Schito<sup>4</sup>,  
Kurt G. Naber<sup>5</sup>

## NIEPOWIKŁANE ZAKAŻENIA DOLNYCH DRÓG MOCZOWYCH U KOBIET - OBRAZ KLINICZNY, ETIOLOGIA I WRAŻLIWOŚĆ NA ANTYBIOTYKI NAJCZĘSTSZYCH PATOGENÓW. WYNIKI BADANIA ARESC (ANTIMICROBIAL RESISTANCE EPIDEMIOLOGICAL SURVEY ON CYSTITIS) W POLSCE I ICH ZNACZENIE W WYBORZE TERAPII EMPIRYCZNEJ

UNCOMPLICATED LOWER URINARY TRACT INFECTIONS IN FEMALES  
- CLINICAL ASPECTS, AETIOLOGY AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE  
EPIDEMIOLOGY. RESULTS OF THE ARESC (ANTIMICROBIAL RESISTANCE  
EPIDEMIOLOGICAL SURVEY ON CYSTITIS) STUDY IN POLAND AND THEIR  
IMPLICATIONS FOR EMPIRIC THERAPY

<sup>1</sup>Zakład Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego, Uniwersytet Medyczny  
w Białymstoku,

<sup>2</sup>Zakład Diagnostyki Mikrobiologicznej Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,

<sup>3</sup>Zakład Medycyny Rodzinnej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

<sup>4</sup>Institute of Microbiology, University of Genoa, Genoa, Italy

<sup>5</sup>Technical University of Munich, Munich, Germany

### STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono polskie wyniki badania ARESC dotyczące obrazu klinicznego, etiologii oraz wrażliwości na antybiotyki patogenów układu moczowego

Metody. Do badania kwalifikowano kobiety w wieku 18-65 lat z niepowikłanym zakażeniem dolnych dróg moczowych. Badanie obejmowało wywiad, badanie przedmiotowe, badanie ogólne moczu, posiew moczu, identyfikację uropatogenów oraz określenie wrażliwości na 9 leków przeciwbakteryjnych.

Wyniki. W Polsce do badania włączono 212 kobiet z objawami zakażenia dolnego odcinka dróg moczowych. Zidentyfikowano łącznie 119 szczepów bakteryjnych pochodzących od 118 pacjentek. Najczęstszymi patogenami były kolejno *E. coli* (90; 75,6%), *Staphylococcus saprophyticus* (5; 4,2%), *Staphylococcus aureus* (4; 3,4%), *Proteus mirabilis* (4; 3,4%), *Klebsiella pneumoniae* (3; 2,5%). Najważniejszy patogen - *E. coli* była w największym stopniu wrażliwa na fosfomycynę (98,9%), mecycylinam (97,8%), nitrofurantoinę (92,2%) i cyprofloksacynę (92,2%), a najmniej wrażliwa na ampicylinę (40%) i trimetoprim/sulfametoksazol (80%).

Uwzględniając całe spektrum uropatogenów największą skutecznością in vitro odznaczały się: fosfomycyna (97,1%), cyprofloksacyna (93,1%), i nitrofurantoina (85,2%), a najmniejszą ponownie ampicylina (43,2%) i trimetoprim/sulfametoksazol (80,7%).

### ABSTRACT

The Polish results of the international ARESC study are reported concerning clinical aspects, epidemiology, and antimicrobial susceptibility of uropathogens.

Methods. Patients between 18 and 65 years with symptoms of uncomplicated cystitis were consecutively enrolled and investigated clinically including urinalysis and urine culture. Uropathogens were identified and their susceptibility was tested for nine antimicrobials

Results. In Poland a total of 212 patients were enrolled and 119 uropathogens from 118 patients were identified. *Escherichia coli* was the most frequent (90; 75.6%), followed by *Staphylococcus saprophyticus* (5; 4.2%), *Staphylococcus aureus* (4; 3.4%), *Proteus mirabilis* (4; 3.4%), *Klebsiella pneumoniae* (3; 2.5%), *E. coli* showed the highest rate of susceptibility to fosfomycin (98.9%) followed by mecillinam (97.8%), nitrofurantoin (92.2%), and ciprofloxacin (92.2%). The lowest rate was found for ampicillin (40.0%) followed by cotrimoxazole (80.0%). For the total spectrum the order was fosfomycin (97.1%), ciprofloxacin (93.1%), and nitrofurantoin (85.2%). The lowest rates were found again for ampicillin (43.2%) and cotrimoxazole (80.7%).

Conclusions. The results indicate that fosfomycin, ciprofloxacin, nitrofurantoin and amoxicillin/clavulanate have preserved their good in vitro activity (>80%) against both *E. coli* and the total spectrum of uropathogens.

Wnioski. Dobrą aktywność *in vitro*, przekraczającą 80% w odniesieniu zarówno do *E. coli*, jak i całego spektrum bakteryjnego niepowikłanych zakażeń dolnych dróg moczowych, zachowały: fosfomycyna, cyprofloksacyna, nitrofurantoina oraz amoksylicyna z kwasem klawulanowym.

**Słowa kluczowe:** leki przeciwbakteryjne, *Escherichia coli*, zakażenie pęcherza moczowego, lekooporność

**Key words:** anti-infective agents, *Escherichia coli*, cystitis, drug resistance

## WSTĘP

Zakażenia układu moczowego (ZUM) należą do najczęstszych, po infekcjach układu oddechowego, zakażeń u pacjentów korzystających z pomocy leczenia otwartego i stanowią jedną z częstszych przyczyn wypisywania leków przeciwbakteryjnych. ZUM są klasyfikowane, jako niepowikłane (inaczej proste lub nieskomplikowane), gdy występują u pacjentów z prawidłowym pod względem anatomicznym i czynnościowym układem moczowym. Do czynników klasyfikujących ZUM jako powikłane zalicza się: trudności w odpływie moczu powodowane przeszkodą (przerost gruczołu krokowego, kamica), odpływ wsteczny pęcherzowo-moczowodowy, instrumentację (cewnikowanie, endoskopia).. Kobiety chore na cukrzycę, ciężarne, lub po menopauzie są obciążone większym ryzykiem ZUM w porównaniu do zdrowych kobiet przed menopauzą (1-3). Wśród ostrych ZUM można ponadto wyróżnić zakażenia w obrębie górnego odcinka (ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek) oraz dolnego odcinka (ostre zapalenie pęcherza moczowego lub cewki moczowej). Najczęstsze czynniki etiologiczne w ostrym niepowikłanych ZUM to: *Escherichia coli* (*E. coli*) (75–95%) i *Staphylococcus saprophyticus* (5–10%). Sporadycznie izoluje się inne bakterie z rodziny Enterobacteriaceae, takie jak *Proteus mirabilis* i *Klebsiella spp*, a spośród bakterii Gram-dodatnich - *Enterococcus spp* (4). Niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego jest zwykle leczone empirycznie, z rozpoznaniem ustalonym wyłącznie na podstawie obrazu klinicznego. Znajomość wrażliwości na leki przeciwbakteryjne najważniejszych patogenów układu moczowego pozwala na dobór odpowiedniego leczenia.

Chociaż ZUM należą do najczęstszych zakażeń bakteryjnych, to dane na temat lekowrażliwości szczepów bakteryjnych odpowiedzialnych za pozaszpitalne ZUM w Polsce nie są zbyt liczne. Wcześniejsze wielośrodkowe badanie obejmujące populację pozaszpitalną opublikowano w 2001 (5), a późniejsze prace dotyczyły hospitalizowanych osób dorosłych (6) i dzieci (7).

Celem badania ARESC (*Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis*) było określenie obrazu klinicznego, etiologii oraz wrażliwości na

antybiotyki patogenów ZUM oraz sformułowanie zaleceń postępowania w praktyce klinicznej na podstawie uzyskanych wyników. W pracy przedstawiono dane dotyczące polskiej populacji, które zestawiono z wcześniejszymi opublikowanymi wynikami całej populacji kobiet objętych badaniem ARESC (8).

## MATERIAŁ I METODY

Badanie ARESC było wielośrodkowym, międzynarodowym prospektywnym badaniem obserwacyjnym realizowanym w latach 2003-2006. Szczegółowy opis projektu został wcześniej opublikowany (8). Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną (Bavarian Medical Association, Munich, Germany, Nr. 03172), a następnie przez lokalne komisje bioetyczne. Badanie jest zgodne z Deklaracją Helsińską (Edinburgh, Scotland 2000) i zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP).

W projekcie ARESC zaplanowano udział 4400 dorosłych kobiet, z 62 ośrodków z 9 krajów europejskich oraz Brazylii. Do badania kwalifikowano kobiety w wieku 18-65 lat, zgłaszające się do lekarza z objawami niepowikłanego zakażenia dolnych dróg moczowych (ból przy oddawaniu moczu, częste oddawanie moczu, parcie na mocz, bóle w dole brzucha) i spełniające wszystkie kryteria włączenia do badania. W Polsce pacjentki były rekrutowane do badania w 6 ośrodkach (Białystok, Bydgoszcz, Lublin, Katowice, Wrocław, Zabrze) przez lekarzy rodzinnych, podczas gdy w innych krajach część uczestniczek była włączana przez lekarzy innych specjalizacji (urologów, ginekologów). Pacjentki z nawracającymi ZUM (3 epizody lub więcej w ostatnim roku), kobiety ciężarne, chore na cukrzycę również mogły uczestniczyć w badaniu. Z badania wykluczono kobiety: leczone przeciwbakteryjnie w okresie 15 dni przed badaniem, z objawami klinicznymi zakażenia górnych dróg moczowych (gorączka  $\geq 38.5$  °C z towarzyszącymi bólami w okolicach lędźwiowych, nudnościami), z niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy powyżej wartości prawidłowych), anatomicznymi lub czynnościowymi zaburzeniami układu moczowego (np. nefropatia zaporna, kamica nerkowa, obecność guzów nerek, pęcherz

neurogeny), z cewnikiem moczowym założonym na stałe, pacjentów, którzy nie wyrazili świadomej zgody na udział w badaniu oraz pacjentów niezdolnych do pełnego komunikowania się z badaczami.

Pacjentki spełniające kryteria badania proszono o dostarczenie próbki świeżo oddanego moczu w sterylnym pojemniku. Mocz poddawano natychmiastowemu badaniu z użyciem testów paskowych. Próbkę moczu wysyłało do miejscowego laboratorium (LL) do oceny mikrobiologicznej w ciągu 2 godzin, gdy były przechowywane w temperaturze pokojowej i w ciągu 24 godzin, gdy były przechowywane w temperaturze 4°C.

Oceny liczby bakterii w próbkach moczu dokonywano w LL rutynowymi metodami z wykorzystaniem techniki zanurzeniowej (*dipslide*) lub metodą rozcieńczeń z wysiewem na płytki agarowe z krwią. ZUM definiowano pod względem mikrobiologicznym, jako obecność bakterii w liczbie  $\geq 10^4$  cfu/ml z próbki moczu pobranego ze środkowego strumienia lub drogą cewnikowania. Próbkę moczu, z których hodowano więcej niż 2 szczepy bakteryjne, uważano za zanieczyszczone. W pozostałych przypadkach izolowane szczepy zamrażano, a następnie wysyłało do centralnego laboratorium (CL) (Institute of Microbiology, University of Genoa, Italy). Izolaty bakteryjne identyfikowano na podstawie profilu reakcji biochemicznych stosując zestawy diagnostyczne (BioMerieux, Rome, Italy). Uzyskane wyniki w LL weryfikowano w CL. Jeżeli wyniki ponownej identyfikacji bakterii w CL różniły się od uzyskanych wcześniej w LL, to następowała wymiana informacji między laboratoriami w celu sprawdzenia wyników. W CL oceniono wrażliwość patogenów na następujące leki przeciwbakteryjne: amoksycylinę z kwasem klawulanowym, ampicylinę, cefuroksym, cyprofloksacynę, kwas nalidyksowy, nitrofurantoinę, trimetoprim/sulfametoksazol (Sigma-Aldrich, Milan, Italy), mecylinam (Molekula, France) i fosfomycynę (Zambon, Italy). Minimalne stężenia hamujące (MIC) leków antybakteryjnych były oceniane metodą seryjnych rozcieńczeń w bulionie (9). MIC fosfomycyny określano metodą rozcieńczeń w agarze Mueller Hinton z dodatkiem glukozy-6-fosforanu w stężeniu 25 mg/l (10). Szczepy bakteryjne klasyfikowano jako wrażliwe, średnio wrażliwe lub odporne z uwzględnieniem przedziałów zgodnie ze standardami Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (10). Za główne punkty końcowe przyjęto częstość występowania poszczególnych patogenów i ich wrażliwość na leki przeciwbakteryjne.

## WYNIKI

W Polsce do badania włączono łącznie 212 pacjentów (tab. I). W tab. II przedstawiono bakteryjne czynniki etiologiczne niepowikłanych ZUM w Polsce

Tabela I. Charakterystyka 212 kobiet z niepowikłanym zakażeniem dolnych dróg moczowych w Polsce w porównaniu do danych z całego badania ARESK (8)

Table I. Characteristics of 212 female patients with symptoms of acute uncomplicated cystitis in Poland as compared to the total ARESK study (8)

	Polska		Całe badanie ARESK	
	Liczba	%	Liczba	%
Pacjenci (n)	212	100	4264	100
Wiek (n)	211	100	4245	100
18-25 lat	46	21.8	1089	25.7
26-35 lat	61	28.9	1069	25.2
36-45 lat	30	14.2	735	17.3
46-55 lat	42	19.9	667	15.7
56-65 lat	32	15.2	685	16.1
Masa ciała (n)	168		1687	
Masa ciała (kg) (średnia $\pm$ SD)	64.3 $\pm$ 12.1		64.0 $\pm$ 11.4	
Wzrost (n)	212		4251	
Wzrost (cm) (średnia $\pm$ SD)	165.1 $\pm$ 6.5		164.2 $\pm$ 7.2	
Menopauza (n)	212	100	3266	100
Przed menopauzą	155	73.1	2205	67.5
Po menopauzie	57	12.9	1061	32.5
Kobiety aktywne seksualnie <sup>a</sup> (208-100%)	157	75.5	3268	77.2
Czynniki ryzyka (n)	212	100		
Ciąża	25	11.8	220	5.2
Hormonalna Terapia Zastępcza	8	3.8	172	16.1
Cukrzyca	5	2.4	124	2.8
Zaparcie <sup>b</sup>	49	23.1	949	22.3
ZUM w poprzedzających 12 m-cach	36	17.0	1361	31.9
Nawracające ZUM <sup>c</sup>	6	2.8	424	9.9

<sup>a</sup>regularna aktywność seksualna

<sup>b</sup> $\geq 2$  dni bez oddania stolca

<sup>c</sup> $\geq 3$  epizody ZUM w poprzedzających 12 miesiącach

w porównaniu do wyników całego badania ARESK (8). Dane dotyczące lekowrażliwości *E. coli* przedstawiono w tabeli III, a wyniki wrażliwości na poszczególne leki wszystkich patogenów ZUM łącznie w tabeli IV. W Polsce *E. coli* była w największym odsetku wrażliwa na fosfomycynę (98,9%), następnie na mecylinam (97,8%), nitrofurantoinę (92,2%) i cyprofloksacynę (92,2%). Najniższe odsetki wrażliwości odnotowano w stosunku do ampicyliny (40,0%) (tab. III). W odniesieniu do całego spektrum wyhodowanych uropatogenów uzyskano następujące odsetki szczepów wrażliwych w Polsce: fosfomycyna (97,1%), cyprofloksacyna (93,1%), nitrofurantoina (85,2%). Podobnie jak w przypadku *E. coli* najniższe odsetki odnotowano dla ampicyliny (43,2%) (tab. IV). Ponad 90% szczepów *E. coli* odznaczało się wrażliwością na 3 leki: fosfomycynę, mecylinam, nitrofurantoinę i cyprofloksacynę. W odniesieniu do całego spektrum uropatogenów zasada ta była spełniona tylko w odniesieniu do fosfomycyny i cyprofloksacyny.



Tabela II. Czynniki etiologiczne ZUM u 118 kobiet z bakteriurią i objawami niepowikłanego zakażenia pęcherza moczowego w porównaniu do danych z całego badania ARESC (8)

Table II. Bacterial spectrum of female patients with bacteriuria and symptoms of uncomplicated cystitis in Poland as compared to the total ARESC study (8)

Gatunki	Polska		Całe badanie ARESC	
	Liczba <sup>a</sup>	%	Liczba <sup>a</sup>	%
<i>Escherichia coli</i>	90	75.6	2315	76.7
<i>Proteus mirabilis</i>	4	3.4	104	3.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	2.5	107	3.5
<i>Enterobacter spp</i>	2	1.7	34	1.1
<i>Citrobacter spp</i>	1	0.8	29	1.0
Inne Enterobacteriaceae	1	0.8	36	1.2
Non-Enterobacteriaceae	-	-	6	0.2
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	5	4.2	108	3.6
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	3.4	32	1.1
Inne gronkowce koagulazo-ujemne	4	3.4	68	2.3
<i>Enterococcus spp.</i>	2	1.7	123	4.1
<i>Streptococcus spp.</i>	3	2.5	56	1.9
Bakterie Gram-dodatnie	18	15.1	387	12.8
Bakterie Gram-ujemne	101	84.9	2631	87.2
Wszystkie izolaty	119	100	3018	100
Pacjenci	118	-	2927	-

<sup>a</sup> patogeny (cfu  $\geq 10^4$ /ml) zidentyfikowane w CL

## DYSKUSJA

Badanie ARESC pozwoliło określić czynniki etiologiczne niepowikłanych zakażeń dolnych dróg moczowych w Polsce oraz scharakteryzować wrażliwość uropatogenów na najczęściej stosowane leki przeciwbakteryjne. Warto odnotować, że włączone do badania pacjentki reprezentują typową populację kobiet z zakażeniami dolnych dróg moczowych. Jako bakteriurię zmienną przyjęto bakteriurię  $\geq 10^4$ cfu/ml, ponieważ mniejsze liczby bakterii nie są dokładnie wykrywane przy zastosowaniu rutynowych metod. Wiadomo jednak, że nawet bakteriuria  $10^2$ /ml może być odpowiedzialna za zapalenie pęcherza moczowego (11). *E. coli* była najczęstszym uropatogenem w Polsce (średnio 75,6%) podobnie jak w całym badaniu ARESC. Dane te są zgodne z zakresem (70-95%) podawanym w literaturze medycznej (4,5). Należy podkreślić, że analizując dane z całego badania ARESC stwierdzono, że odsetek zakażeń wywołanych *E. coli* był uzależniony od współwystępowania czynników sprzyjających ZUM, takich jak wiek, ciąża, cukrzyca i nawracające ZUM (8). Zmienna częstość występowania ZUM o etiologii *E. coli* może stanowić argument za tym, że przy wyborze terapii empirycznej lekowrażliwość całego spektrum patogenów jest istotniejsza niż wrażliwość *E. coli*.

Klasyfikacja wrażliwość/oporność zależy od przyjętych wartości granicznych MIC, które mogą być odmienne w różnych klasyfikacjach. W omawianym badaniu przyjęto klasyfikację CLSI (10), która była wcześniej wykorzystywana do porównywania w różnych krajach i określa wartości progowe MIC dla wszystkich testowanych 9 leków, przynajmniej w odniesieniu do *E. coli*.

Tabela III. Wyniki badania wrażliwości *E. coli* na 9 leków przeciwbakteryjnych w Polsce w porównaniu do wyników z całego badania ARESC (8)

Table III. Results of susceptibility testing against nine antimicrobials for *E. coli* isolated in Poland as compared to the total ARESC study (8)

	Wrażliwość <i>E. coli</i> na:					
	Ampicylina		Amoksylicyna/Kwas klawulanowy		Fosfomicyna	
	Wrażliwe $\leq 8$ mg/l	Oporne $\geq 32$ mg/l	Wrażliwe $\leq 8/4$ mg/l	Oporne $\geq 32/16$ mg/l	Wrażliwe $\leq 64$ mg/l	Oporne $\geq 256$ mg/l
Polska n(%)	36 (40,0)	36 (40,0)	77 (85,6)	3 (3,3)	89 (98,9)	0
Całe badanie n(%)	1045 (45,1)	1117 (48,2)	1888 (81,8)	84 (3,6)	2272 (98,1)	13 (0,5)
	Cefuroksym		Kwas nalidyksowy		Cyprofloksacyna	
	Wrażliwe $\leq 4$ mg/l	Oporne $\geq 32$ mg/l	Wrażliwe $\leq 16$ mg/l	Oporne $\geq 32$ mg/l	Wrażliwe $\leq 1$ mg/l	Oporne $\geq 4$ mg/l
Polska n(%)	70 (77,8)	0	76 (84,4 %)	14 (15,6)	83 (92,2)	7 (7,8)
Całe badanie n(%)	1876 (81,0)	51 (2,2)	1885 (81,4)	430 (18,5)	2112 (91,3)	198 (8,5)
	TMP-SMX		Nitrofurantoina		Mecylinam	
	Wrażliwe $\leq 2/38$ mg/l	Oporne $\geq 4/76$ mg/l	Wrażliwe $\leq 32$ mg/l	Oporne $\geq 128$ mg/l	Wrażliwe $\leq 8$ mg/l	Oporne $\geq 32$ mg/l
Polska n(%)	72 (80,0)	18 (20,0)	83 (92,2)	4 (4,4)	88 (97,8)	1 (1,1)
Całe badanie n(%)	1633 (70,5)	681 (29,4)	2205 (95,2)	38 (1,6)	2215 (95,8)	64 (2,7)

Tabela IV. Wyniki badania wrażliwości całego spektrum patogenów bakteryjnych na 8 leków przeciwbakteryjnych (bez macylinam) w porównaniu do wyników z całego badania ARESC (8)

Table IV. Results of susceptibility testing against 8 antimicrobials (without mecillinam) for the total bacterial spectrum of isolates from Poland as compared to the total ARESC study (8)

	Całe spektrum					
	Ampicylina		Amoksylicyna/Kwas klawulanowy		Fosfomycyna	
	Wrażliwe <sup>a</sup> ≤ 8 mg/l	Oporne <sup>a</sup> ≥ 32 mg/l	Wrażliwe <sup>b</sup> ≤ 8/4mg/l	Oporne <sup>b</sup> ≥ 32/16 mg/l	Wrażliwe ≤ 64 mg/l	Oporne ≥ 256 mg/l
Polska n(%)	51 (43,2)	48 (40,7)	98 (86,0)	4 (3,5)	100 (97,1)	1 (1,0)
Całe badanie n(%)	1116 (42,5)	1350 (51,4)	2131 (81,4)	126 (4,8)	2645 (96,4)	38 (1,4)
	Cefuroksym		Kwas nalidyksowy		Cyprofloksacyna	
	Wrażliwe ≤ 4 mg/l	Oporne ≥ 32 mg/l	Wrażliwe ≤ 16mg/l	Oporne ≥ 32 mg/l	Wrażliwe ≤ 1 mg/l	Oporne ≥ 4 mg/l
	Polska n(%)	90 (78,9)	2 (1,8)	86 (85,1)	15 (14,9)	108 (93,1)
Całe badanie n(%)	2299 (81,3)	90 (3,2)	2133 (81,3)	492 (18,4)	2658 (90,0)	252 (8,5)
	TMP-SMX		Nitrofurantoina			
	Wrażliwe ≤ 2/38mg/l	Oporne ≥ 4/76 mg/l	Wrażliwe ≤ 32 mg/l	Oporne ≥ 128 mg/l		
	Polska n(%)	92 (80,7)	22 (19,3)	98 (85,2)	6 (5,2)	
Całe badanie n(%)	2026 (71,5)	806 (28,5)	2564 (87,0)	155 (5,3)		

<sup>a</sup> gronkowce, enterokokki, paciorkowce < 0,25; > 0,5<sup>b</sup> gronkowce < 4/2; > 8/4

Polskie zalecenia dotyczące antybiotykoterapii niepowikłanych zakażeń dolnych dróg moczowych u kobiet i dziewcząt powyżej 12 r.ż. proponują stosowanie w pierwszym rzucie jednego z następujących preparatów: nitrofurantoina (lub furagina) 3x100 mg, TMP-SMX 2x160/800, fosfomycyna 300 mg w pojedynczej dawce. U pacjentów z nadwrażliwością na wymienione preparaty zaleca się stosowanie norflokscyny 2x400mg (lub innych fluorochinolonów) (12).

Leki zalecane do empirycznego leczenia zakażeń dolnych dróg moczowych powinny spełniać kilka kryteriów: 1) aktywność *in vitro* wobec co najmniej 80% lub nawet 90% szczepów odpowiedzialnych za zakażenie (według Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (4) kryterium stanowi oporność nie przekraczająca 20% lub nawet 10%, co w związku z istnieniem szczepów o pośredniej oporności nie musi być równoznaczne z wrażliwością 80%), 2) osiągnięcie dużego stężenia w miejscu zakażenia, 3) bezpieczeństwo i mała toksyczność, 4) możliwość stosowania krótkiej 1-3 dniowej terapii (13). Możliwość stosowania krótkiej terapii oznacza korzyści: ekonomiczne, lepsze przestrzeganie zaleceń (*compliance*), mniejsze ryzyko działań niepożądanych. Skracanie terapii nie może jednak prowadzić do zmniejszenia odsetka eradykacji lub wzrostu ryzyka nawrotów. Poza fosfomycyną stosowanie pojedynczej dawki nie jest obecnie zalecane. Leczenie dłuższe niż 3-dniowe nie jest natomiast wymagane w przypadku stosowania cyprofloksacyny (2x250) mg i TMP-SMX (2x160/800mg) (4).

Wyniki badania wrażliwości/oporności na fosfomycynę są bardzo zbliżone do wyników uzyskanych w innych badaniach europejskich (14-15) i w Polsce (5). Pod względem skuteczności klinicznej i tolerancji zastosowanie trometamolu fosfomycyny w jednorazowej dawce 3g jest równorzędne z dłuższą terapią innymi lekami (16-18). Czasem zastosowanie pojedynczej dawki leku, chociaż korzystne i skuteczne, może być źródłem niepokoju i wątpliwości pacjenta, ponieważ objawy ustępują całkowicie w ciągu 2-3 dni i osoby, które przyjęły jednorazowo fosfomycynę mogą uważać, że zostały pozostawione bez leczenia. Nitrofurantoina (furagina) należy do najczęściej stosowanych leków w niepowikłanych ZUM. Pomimo to, w Polsce ponad 90% szczepów *E. coli* było wrażliwych na nitrofurantoinę, co nie odnosiło się do wrażliwości wszystkich czynników etiologicznych ZUM. Nitrofurantoina nie jest aktywna wobec *Proteus mirabilis* i *Klebsiella pneumoniae* (druga i trzecia pod względem częstości bakteria Gram-ujemna po *E. coli* w badaniu ARESC w Polsce). Warto jednak odnotować, że odsetek szczepów opornych na nitrofurantoinę zarówno *E. coli*, jak i całego spektrum nie przekraczał 10%. Nitrofurantoina (furagina) może więc być zalecanym lekiem pierwszego rzutu w terapii empirycznej niepowikłanych zakażeń dolnych dróg moczowych u kobiet. Pewną wadą pozostaje fakt, że nie jest ona odpowiednia do krótkiego leczenia i zalecany czas terapii powinien wynosić 5-7 dni (19-20).

Wrażliwość *E. coli* na cyprofloksacynę w Polsce wynosiła 92,2% przy oporności 7,8%. Polskie wyniki

badania ARESA są zgodne z wcześniejszymi danymi z Polski (5). Z uwagi na zwiększoną częstość występowania oporności *E. coli* w niektórych krajach, fluorochinolony nie powinny być zalecane jako leki pierwszego rzutu w empirycznej terapii niepowikłanych zakażeń dolnego odcinka dróg moczowych u kobiet. Zgodnie z wytycznymi europejskimi leki te należy rezerwować do leczenia bardziej skomplikowanych zakażeń (4). Wrażliwość *E. coli* na amoksycylinę w połączeniu z kwasem klawulanowym wynosiła w Polsce 85,6%. Podobne wyniki lekowrażliwości uzyskano w odniesieniu do całego spektrum uropatogenów. Amoksycylina z kwasem klawulanowym nie nadaje się jednak do krótkotrwałego leczenia, ponieważ 3-dniowe leczenie było mniej skuteczne niż 3-dniowe leczenie TMP-SMX (21). W przypadku cefuroksymu mniej niż 80% szczepów *E. coli* było wrażliwych (przy jednoczesnym braku szczepów opornych). Może to oznaczać, że wrażliwość *E. coli* na cefuroksym znajduje się poniżej minimalnego proggu 80%, aby zalecać ten preparat w terapii empirycznej. Skuteczność 3-4 dniowego leczenia aksetylem cefuroksymu nie jest dobrze udokumentowana (22). Terapia 3-dniowa TMP-SMX była uznawana w przeszłości za standard postępowania. Odsetek szczepów opornych *E. coli* (jak również całego spektrum) w Polsce wynosił około 20%, co uważane jest za wartość graniczną przy zalecaniu antybiotyków do leczenia empirycznego (4). U pacjentów leczonych TMP-SMX i zakażonych opornymi szczepami *E. coli* uzyskano mniejszy odsetek eradykacji po leczeniu i mniejszą poprawę kliniczną w porównaniu do osób zakażonych szczepami wrażliwymi (23). Warto odnotować, że odsetek szczepów *E. coli* opornych na TMP-SMX nie zmienił się istotnie w ostatnich latach w Polsce – 19% szczepów było opornych we wcześniejszym badaniu przeprowadzonym przez Hryniewicz i wsp. (5).

## WNIOSKI

Dobłą aktywność *in vitro* przekraczającą 80% w odniesieniu zarówno do *E. coli* jak i całego spektrum bakteryjnego niepowikłanych zakażeń dolnych dróg moczowych zachowały: fosfomicyna, cyprofloksacyna, nitrofurantoina oraz amoksycylina z kwasem klawulanowym. Spośród wymienionych fosfomicyna i nitrofurantoina mogą być zalecane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu niepowikłanych zakażeń układu moczowego u kobiet. Inne preparaty przeciwbakteryjne należy uznać za leki dalszego wyboru ponieważ: 1) odsetek szczepów opornych osiągnął 20%, (TMP-SMX) lub odsetek szczepów wrażliwych jest niższy niż 80% (cefuroksym, ampicylina) 2) nie są skuteczne w krótkotrwałej terapii niepowikłanych ZUM (amoksycylina/kwas klawulanowy, cefuroksym), zastrzeżenie to doty-

czy również nitrofurantoiny 3) bakterie *E. coli* i inne patogeny wykazały zdolność do łatwego nabywania oporności w innych krajach (fluorochinolony).

## PIŚMIENNICTWO

1. Nicolle LE. Urinary tract infections in diabetes. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:49–53.
2. MacLean AB. Urinary tract infection in pregnancy. *Br J Urol* 1997;80 (Suppl 1):10–13.
3. Raz R, Gennesin Y, Wasser J i in. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2000;30:152–156.
4. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, i in. Guidelines on urological infections. In: European Association of Urology, editor. Guidelines edition 2010:11-19. [http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2009/Full/Urological\\_Infections.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Urological_Infections.pdf)
5. Hryniewicz K, Szczypa K, Sulikowska A, i in. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from urinary tract infections in Poland. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:773–780
6. Kot B, Wicha J, Zak-Puławska Z. Wrażliwość na antybiotyki i chemioterapeutyki szczepów *Escherichia coli* wyizolowanych od osób z zakażeniami układu moczowego w latach 2007-2008 *Przegl Epidemiol* 2010;64:307-312.
7. Grzesik A, Poletyło A, Wolska A. Czynniki etiologiczne zakażeń układu moczowego u dzieci leczonych w Instytucie Matki i Dziecka *Med Wieku Rozwoj* 2008; 12:789-794
8. Naber KG, Schito G, Botto H i in. Surveillance Study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): Implications for Empiric Therapy. *European Urology* 2008; 54:1164-1178.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, ed 7. Wayne, PA: CLSI; 2006.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 17<sup>th</sup> Informational supplement. Wayne, PA: CLSI; 2007.
11. Stamm WE, Counts GW, Running KR i in. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *New Engl J Med* 1982;307:463–468.
12. Dzierzanowska D, Dzierzanowska-Fangrat K. Przewodnik antybiotykoterapii. *α-medica Press* 2010: 48.
13. Hryniewicz W, Meszaros J. Zasady racjonalnej chemioterapii przeciwdrobnoustrojowej. W: Hryniewicz W., Meszaros J, red. *Antybiotyki w profilaktyce i leczeniu zakażeń*. Warszawa, PZWL, 2001:21-35.
14. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO SENS study. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22:S49–52.
15. Fadda G, Nicoletti G, Schito GC, i in. Antimicrobial susceptibility patterns of contemporary pathogens from uncomplicated urinary tract infections isolated in a multicenter Italian survey: possible impact on guidelines. *J Chemother* 2005;17:251–257.

16. Lecomte F, Allaert FA. Single-dose treatment of cystitis with fosfomicin trometanol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients. *Giorn It Ost Gin* 1997;19:399–404.
17. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, i in. A comparison between single-dose fosfomicin trometanol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 1998;10:39–47.
18. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomicin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther* 1999;21:1824–1872.
19. Goettsch WG, Janknegt R, Herings RM. Increased treatment failure after 3-days' courses of nitrofurantoin and trimethoprim for urinary tract infections in women: a population-based retrospective cohort study using the PHARMO database. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:184–189.
20. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, i in.. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med* 2007;167:2207–2212.
21. Hooton TM, Scholes D, Gupta K i in. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:949–955.
22. Naber KG, Koch EM. Cefuroxime axetil versus ofloxacin for short-term therapy of acute uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Infection* 1993;21:34–39.
23. Raz R, Chazan B, Kennes Y, i in. Israeli Urinary Tract Infection Group. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with high prevalence of TMP-SMX resistant uropathogens. *Clin Infect Dis* 2002;34:1165–1169.

**Badanie ARESC prowadzono pod auspicjami European Society for Infection in Urology (ESIU) (Przewodniczący: Truls E Bjerklund Johansen) przy European Association of Urology (EAU). Grupę badaczy w ramach projektu ARESC tworzyli: Ireneusz Szymczyk (Katowice), Elżbieta Mizgala (Zabrze), Dorota Frydryszczak (Wrocław), Krzysztof Buczkowski (Bydgoszcz), Bożena Bielak (Lublin), Sławomir Chłabicz (Białystok).**

Otrzymano: 7.02.2011 r.

Zaakceptowano do druku: 24.02.2011 r.

#### **Adres do korespondencji**

Sławomir Chłabicz

Zakład Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa  
Środowiskowego Uniwersytetu Medycznego  
w Białymstoku

ul. Mieszka I 4B 15-054 Białystok, Poland

Tel. 85 7326 820

[schlabcz@poczta.onet.pl](mailto:schlabcz@poczta.onet.pl)