



Ogólnopolski Program Edukacyjny
pod patronatem Polskiego Towarzystwa Urologicznego

dr hab. n. med. Tomasz Gołąbek

prof. dr hab. n. med. Piotr Chłosta

Leczenie nawracających infekcji dolnych dróg moczowych – właściwa terapia i profilaktyka



Bionorica®



Leczenie nawracających infekcji dolnych dróg moczowych – właściwa terapia i profilaktyka

Autorzy: dr hab. n. med. Tomasz Gołąbek, prof. dr hab. n. med. Piotr Chłosta, Katedra i Klinika Urologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, ul. Grzegórzecka 18

Abstrakt

Nawracające infekcje układu moczowego znacznie pogarszają jakość życia chorych, negatywnie wpływając na ich aktywność społeczną i zawodową oraz zaburzają życie seksualne pacjentów. Generują także istotne koszty społeczne, które są spowodowane między innymi nieobecnością w pracy oraz wydatkami na leczenie. W niniejszej publikacji przedstawiono aktualne wytyczne diagnostyczno-terapeutyczne dotyczące nawrotowych, niepowikłanych zakażeń układu moczowego u kobiet oraz działań profilaktycznych zmniejszających ryzyko ponownej infekcji.

Wprowadzenie

Niepowikłane zakażenia układu moczowego (ZUM) są to infekcje pęcherza moczowego nie będących w ciąży kobiet, które mają anatomicznie i czynnościowo prawidłowe drogi moczowe oraz u których nie występują zaburzenia osłabiające mechanizmy obronne gospodarza. ZUM należą do najczęstszych zakażeń u kobiet, zarówno w wieku rozrodczym jak i po menopauzie [1]. Szacuje się, że rocznie infekcje układu moczowego występują u około 150 milionów ludzi na świecie [2]. Kobiety chorują pięciokrotnie częściej niż mężczyźni, przy czym blisko 30% wszystkich kobiet przed 24 rokiem życia będzie miało co najmniej jeden epizod ZUM, a co druga kobieta doświadczy infekcji układu moczowego w czasie swojego życia [3].

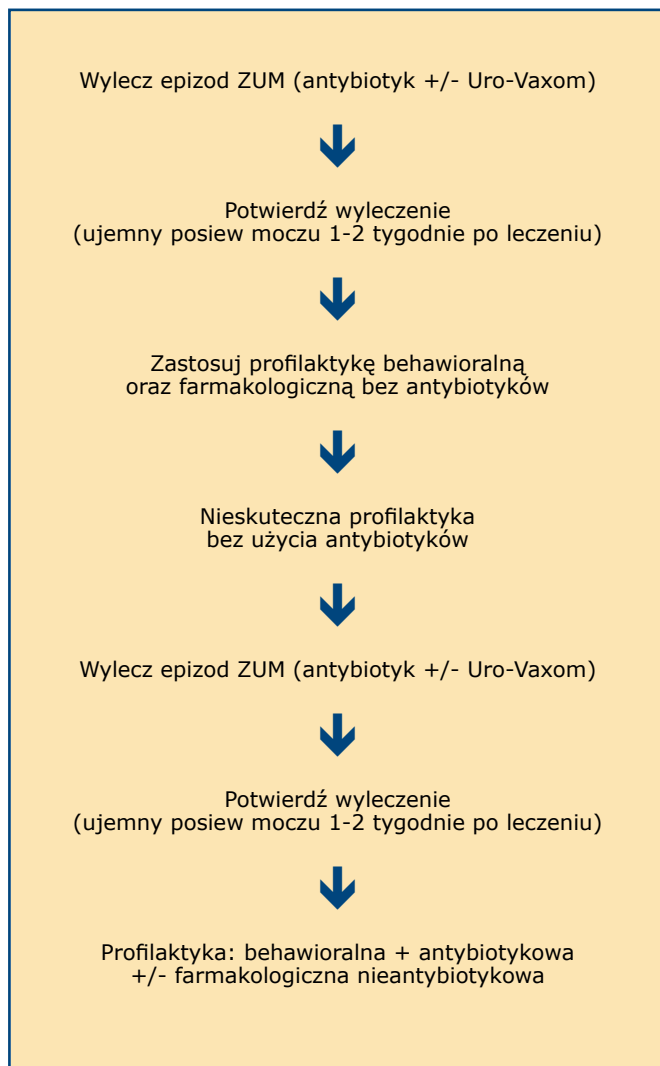
Epidemiologia nawracających ZUM

ZUM cechuje się znaczną tendencją do nawracania, szczególnie u aktywnych seksualnie kobiet, u osób w podeszłym wieku oraz u dzieci przed

okresem dojrzewania [4]. Nawrotowe infekcje układu moczowego definiowane są jako co najmniej 3 epizody ZUM w ciągu roku lub co najmniej 2 epizody w ciągu sześciu miesięcy [5]. Dotyczą one około 30% kobiet, które przeszły jeden epizod ZUM, a ryzyko nawrotu zakażenia jest szczególnie duże w ciągu pierwszego roku od wystąpienia infekcji [6]. Ponadto jest ono większe, gdy patogenem, który spowodował pierwszą infekcję była pałeczka *Escherichii coli* [7].

Etiologia nawracających ZUM

Etiologia nawracających zakażeń układu moczowego jest taka sama jak sporadycznych infekcji. Do większości zakażeń dochodzi na drodze wstępującej przez cewkę moczową i są one spowodowane pojedynczym patogenem. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym jest *Escherichia coli*, która dopowiada za 70-95% ZUM [8]. W pozostałych przypadkach dominują inne *Enterobacteriaceae* (głównie *Proteus mirabilis* i *Klebsiella spp.*) oraz *Staphylococcus saprophyticus*, który jest czynnikiem sprawczym około 5-10% niepo-



Rycina 1. Strategia postępowania w nawracających niepowikłanych zakażeniach układu moczowego u kobiet.

wikłanych zakażeń zarówno dolnych jak i górnych dróg moczowych [9].

Rozpoznanie nawracających ZUM

Diagnostyka nawracających ZUM ma na celu ustalenie i potwierdzenie nawrotowości infekcji oraz ich niepowikłanego charakteru, a ponadto wykrycie czynników sprzyjających nawrotom oraz patogenów, które wywołały dany epizod infekcji. U pacjentki z nawrotowym zapaleniem pęcherza moczowego może występować jeden lub kilka typowych objawów ZUM:

- dysuria (utrudnione oddawanie moczu, tzn. chory oddaje mocz częściej, wąskim strumieniem, używając tłoczni brzusznej, mikcji może towarzyszyć pieczenie lub ból o różnym nasileniu),

- częstomocz,
- parcie na mocz,
- ból w okolicy nadłonowej,
- krwiomocz.

Należy pamiętać, że seniorzy mogą manifestować ZUM w postaci bardziej uogólnionych objawów: bólu dolnej części brzucha, pleców/okolic lędźwiowych, zapań, gorączki i dreszczy.

Niezwykle ważnym elementem procesu diagnostycznego jest ustalenie czynników sprzyjających nawrotom infekcji, jak na przykład przewlekłych zapań, nieprawidłowej higieny, stosowanie środków plemnikobójczych, czy chemioterapeutyków zmieniających mikroflorę pochwy [10]. Konieczne jest też ocena, czy nawrotowanie ZUM ma związek ze stosunkiem płciowym, gdzie objawy infekcji manifestują się w ciągu 24-48 godzin od stosunku.

Diagnostyka laboratoryjna nawrotowych ZUM, w odróżnieniu do ostrych sporadycznych epizodów zakażenia pęcherza moczowego, wymaga oprócz wykonania badania ogólnego moczu również posiewu moczu. Badanie ogólne ogólnego moczu może być wykonane metodą tradycyjną lub testem paskowym (w którym obecność leukocytów oraz azotynów będą świadczyły o obecności zakażenia) [11,12]. W badaniu ogólnym moczu u większości chorych występuje leukocyturia (>10 leukocytów/ mm^3) [13]. Z kolei w posiewie moczu obecna jest znamienna bakteriuria. Za wynik dodatni posiewu moczu potwierdzający zapalenie pęcherza moczowego u kobiet uznaje się wartość: $>10^3$ CFU/ml badanego moczu przy współistnieniu co najmniej jednego typowego objawu ZUM (patrz wyżej) [13]. U chorych na niepowikłane nawracające zapalenie pęcherza moczowego nie wykonuje się rutynowo badań obrazowych układu moczowego [13].

Leczenie nawracających ZUM

Strategia terapii nawracających niepowikłanych ZUM obejmuje przede wszystkim wyleczenie obecnego epizodu infekcji przy użyciu antybiotyków (rycina 1). Początkowo stosuje się leczenie empiryczne takie jak w ostrym niepowikłanym zapaleniu pęcherza moczowego (tabela 1), które następn-

Tabela 1. Leki stosowane w leczeniu niepowikłanego zakażenia dolnego odcinka układu moczowego. Opracowano na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2017 roku uwzględniając dostępność leków w Polsce [13].

Nazwa substancji	Dawkowanie	Czas leczenia	Uwagi
Leki I rzutu			
Fosfomycyna z trometamolem	3 g jednorazowo	1 dzień	
Leki II rzutu			
Ciprofloksacyna	250 mg x 2 dziennie	3 dni	
Lewofloksacyna	250 mg x 1 dziennie	3 dni	
Ofloksacyna	200 mg x 2 dziennie	3 dni	
Cefalosporyny (np. Cefadroksyl)	500 mg x 2 dziennie	3 dni	
Jeżeli lokalna oporność <i>Escherichii coli</i> <20% *			
Trimetoprim	200 mg x 2 dziennie	5 dni	Nie stosować w I trymestrze ciąży
Kotrimoksazol	160/800 mg x 2 dziennie	3 dni	Nie stosować w I i III trymestrze ciąży

* w Polsce lokalna oporność *E. coli* znacznie przekracza 20%, w związku z tym trimetoprim oraz kotrimoksazol nie powinny być stosowane w empirycznym leczeniu ZUM.

nie musi być dopasowane do uzyskanych wyników z posiewu moczu wraz antybiogramem. Należy zwrócić uwagę na fakt, że powszechnie stosowana furazydyna, nie jest lekiem rekomendowanym jako leczenie empiryczne, ani w przypadku ostrych epizodów niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego, ani do leczenia nawracającego zapalenia pęcherza. Wynika to między innymi z faktu, że brak jest wiarygodnych badań klinicznych potwierdzających jej skuteczność, a także brak jest możliwości oznaczenia lekowrażliwości (z powodu braku wartości granicznych MIC). Warto również zauważyć, że furazydyna nie jest nitrofurantoiną makrocząsteczkową (zalecaną do empirycznego leczenia ZUM w krajach Europejskich), a ponadto nie działa na *Proteus mirabilis*.

Już na etapie empirycznej antybiotykoterapii warto rozważyć równoczesne podawanie dostępnego immunostymulatora Uro-Vaxom, który stosuje się już od samego początku leczenia przeciwbakteryjnego. Immunostymulacja powinna być kontynuowana w sposób ciągły przez 90 dni. Następnie, przez kolejne 3 miesiące podaje się po 10 dawek przypominających przez kolejne pierwsze 10 dni w każdym miesiącu [14]. Wyleczenie epizodu infekcji pęcherza mo-

czowego u kobiet z nawracającymi niepowikłanymi ZUM powinno być potwierdzone ujemnym posiewem moczu wykonanym 1-2 tygodnie po zakończeniu antybiotykoterapii. Po wyleczeniu ostrego epizodu ZUM u kobiet z nawracającymi, niepowikłanymi infekcjami, konieczne jest zastosowanie profilaktyki behawioralnej oraz wskazanym jest zastosowanie farmakologicznej profilaktyki ZUM, bez użycia antybiotyków. Do elementów strategii behawioralnej zapobiegania ZUM należą:

- zapewnienie możliwie największej diurezy (>3 l/dobę),
- częste mikcje (w tym przed snem i wyprzedzające, tj. bez odczuwania parcia na mocz)
- unikanie zaparcí,
- wypicie szklanki wody przed – i mikcją po stosunku,
- właściwa higiena osobista (unikanie kąpeli bąbelkowych i dezodorantów intymnych),
- unikanie podpasek/tamponów poza okresem miesiączki,
- zmiana stosowanej antykoncepcji, przede wszystkim unikanie środków plemnikobójczych, które niszczą fizjologiczną protekcyjną mikroflorę pochwy.

Tabela 2. Antybiotyki doustne rekomendowane w profilaktyce nawrotów niepowikłanych zakażeń układu moczowego u kobiet.

Antybiotyk	Dawkowanie
Profilaktyka doraźna	
Kotrimoksazol	240-480 mg bezpośrednio po stosunku
Cefaleksyna	250 mg bezpośrednio po stosunku
Norfloksacyna	200 mg bezpośrednio po stosunku
Ciprofloksacyna	125 mg bezpośrednio po stosunku
Ofloksacyna	100 mg bezpośrednio po stosunku
Profilaktyka ciągła	
Kotrimoksazol	240 mg x 1 dziennie lub 3 x w tygodniu
Trimetoprim	100 mg x 1 dziennie
Cefaklor	250 mg 1 x dziennie (również u ciężarnych)
Cefaleksyna	250 mg 1 x dziennie (również u ciężarnych)
Norfloksacyna	200 mg x 1 dziennie
Fosfomycyna z trometamolem	3 g co 10 dni

Farmakologiczna profilaktyka ZUM, bez użycia antybiotyków obejmuje zastosowanie immunostymulatora Uro-Vaxom, który jest ekstraktem bakterii uzyskiwanym z 18 różnych uropatogennych szczepów *Escherichia coli*. Uro-Vaxom aktywuje mechanizmy odpornościowe nie tylko dla uropatogennych szczepów *Escherichia coli*, ale także w mechanizmie odporności krzyżowej dla innych drobnoustrojów wywołujących nawrotowe ZUM [15-19]. Lek uzyskał najwyższy stopień rekomendacji Ia w profilaktyce nawracających ZUM [13].

U kobiet po menopauzie należy rozważyć dopochwowe zastosowanie estrogenów, które stymulują proliferację pałeczek kwasu mlekowego w pochwie, obniżają pH i zapobiegają kolonizacji pochwy przez *Enterobacteriaceae*. W metaanalizie 2 badań z randomizacją wykazano niewielką skuteczność tej metody w profilaktyce nawracających ZUM u kobiet po menopauzie [20].

Inne proponowane przez autorów różnych publikacji elementy nieantybiotykowej strategii zapobiegania nawracającym infekcjom pęcherza obejmują zastosowanie preparatów pochodzenia na-

turalnego. Niektóre fitoterapeutyki wykazują szerokie spektrum właściwości farmakologicznych: spazmolityczne, antibakteryjne, przeciwzapalne i diuretyczne. Mimo, że na rynku dostępnych jest wiele preparatów, tylko nieliczne z nich były przedmiotem badań klinicznych, określających ich skuteczność. Korzystny wynik zastosowania preparatów roślinnych w zapobieganiu nawrotom infekcji pęcherza moczowego wykazano, stosując terapię miesięczną ekstraktem z liścia mącznicy i korzenia mniszka lekarskiego, a trzymiesięczną ekstraktem z liścia rozmarynu, korzenia lubczyku i ziela tysiącznika (*centaurea*) zawartych w leku Canephron N [21]. W badaniach klinicznych zaobserwowano wydłużenie czasu trwania okresów wolnych od infekcji w zakresie układu moczowego w grupie pacjentów stosujących Canephron N w porównaniu z grupą kontrolną [27]. Pozytywne wyniki otrzymano również przy długotrwałym, profilaktycznym stosowaniu leku Canephron N w grupie chorych z cukrzycą typu II oraz zespołem metabolicznym. Opublikowane wyniki sugerują skuteczność powyższej profilaktyki w odniesieniu do zakażeń w obrębie pęcherza moczowego oraz nerek [28]. Zaznaczyć należy, że choć niektóre preparaty roślinne w świetle dotychczasowych

danych wydają się być potencjalnie korzystnymi, to jednak jednoznaczne określenie ich roli w zapobieganiu nawrotom ZUM wymaga dodatkowych dobrze zaprojektowanych i przeprowadzonych badań. Dla żurawiny, która in vitro hamuje przyleganie uropatogennych bakterii do komórek urotelium [22,23], brak jest jednoznacznych dowodów na skuteczność w zakresie zapobiegania ZUM. Choć nieliczne badania sugerują jej ochronny wpływ, to jednak metaanaliza, która objęła 24 badania z całkowitą liczbą 4473 chorych nie wykazała istotnego zmniejszenia epizodów ZUM u kobiet z nawrotowymi infekcjami pęcherza moczowego [24]. W związku z niejednorodnymi wynikami opublikowanych badań, preparaty żurawinowe nie są w chwili obecnej rekomendowane do zapobiegania nawrotowym ZUM [13].

U kobiet, u których profilaktyczne strategie bez zastosowania antybiotyków nie okazały się skuteczne należy rozważyć zastosowanie dodatkowo doustnej profilaktyki antybiotykowej. Może mieć ona charakter ciągły (codziennie lub raz w tygodniu) lub doraźny (pojedyncza dawka po współżyciu) (tabela 2). Ciągłe zapobiegawcze przyjmowanie antybiotyków zmniejsza nawet o 95% częstość nawrotów ZUM [25,26]. Z kolei przyjmowanie pojedynczej dawki antybiotyku bezpośrednio po stosunku w przypadku kobiet cierpiących na nawrotowe infekcje pęcherza moczowego związane z aktywnością płciową wydaje się być lepiej akceptowane, ze względu na mniejszą ilość stosowanych tabletek. To postępowanie może być również stosowane przez ciężarne. U takich kobiet wybór leku jest ograniczony do Cefakloru 250 mg lub Cefaleksyny 250 mg. W profilaktyce ciągłej antybiotyk podaje się wieczorem, zazwyczaj przez okres 3 do 6 miesięcy, w razie potrzeby nawet przez 2 lata.

Podsumowanie

Nawracające ZUM to ≥ 2 infekcji w ciągu 6 miesięcy lub ≥ 3 w ciągu roku. Każdy epizod niepowikłanej nawrotowej infekcji pęcherza moczowego wymaga wykonania badania ogólnego moczu oraz posiewu moczu przed i po zastosowaniu antybiotykoterapii. Do empirycznego leczenia epizodu niepowikłanego nawrotowego ZUM wykorzystuje się takie same antybiotyki, jak w przypadku ostrych niepowikłanych infekcji pęcherza moczowego.

W profilaktyce nawrotów ZUM stosuje się w pierwszej linii terapię behawioralną i farmakologiczną bez antybiotyków. W razie niepowodzenia powyższej strategii, po wyleczeniu kolejnego niepowikłanego epizodu infekcji pęcherza moczowego należy rozważyć zastosowanie ciągłej lub doraźnej antybiotykoterapii.

Piśmiennictwo

1. Kahlmeter G; ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(1):69-76.
2. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med.* 2003;349(3):259-66.
3. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jinenez Cruz F, Selvaggi FP; Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. *Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU).* *Eur Urol.* 2001;40(5):576-88.
4. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-84.
5. Albert X, Huertas I, Pereiró II, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD001209.
6. Mabeck CE. Treatment of uncomplicated urinary tract infection in non-pregnant women. *Postgrad Med J.* 1972;48(556):69-75.
7. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Taliman P, Marsh JV, Spear S, Sobel JD, Marty MJ, Marrs CF. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol.* 2000;151(12):1194-205.
8. Kresken M, Pfeifer Y, Hafner D, Wresch R, Körber-Irrgang B; Working Party 'Antimicrobial Resistance' of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. Occurrence of multi-drug resistance to oral antibiotics among *Escherichia coli* urine isolates from outpatient departments in Germany: extended-spectrum β -lactamases and the role of fosfomicin. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(4):295-300.
9. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol.* 2008;54(5):1164-75.

10. Hooton, TM, Stamm, WE. The vaginal flora and UTIs. In: UTIs: Molecular Pathogenesis and Clinical Management, Mobley, HL, Warren, JW (Eds), ASM Press, Washington DC 1996. p.67.
11. Bradbury SM. Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? J R Coll Gen Pract. 1988;38(313):363-5.
12. Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? Arch Intern Med. 2000;160(16):2537-40.
13. EAU Guidelines, edition presented at the 32th EAU Annual Congress, London 2017. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands 2017. ISBN/EAN:978-90-79754-91-5
14. Gołąbek T, Lipiński M, Drewa T, Kołodziej A, Szydełko T, Wolski Z, Chłosta PL. Zalecenia zespołu ekspertów dotyczące leczenia i profilaktyki zakażeń układu moczowego immunostymulatorem Uro-Vaxom (OM-89). Przegląd Urologiczny 2017/2 (102)
15. Huber M, Baier W, Serr A, Bessler WG. Immunogenicity of an E. coli extract after oral or intraperitoneal administration: induction of antibodies against pathogenic bacterial strains. Int J Immunopharmacol 2000;22:57-68.
16. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic Prophylaxis for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Urol. 2013;190(6):1981-9.
17. Baertschi R, Balmer JA, Eduah SB, Liechti A, Lurie D, Schams H. A bacterial extract for the prevention of recurrent urinary tract infections in pregnant women: a pilot study. Int J Immunother, 2003;19(1):25-31.
18. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. Int J Antimicrob Agents. 2009;33(2):111-9.
19. Tammen H. The German Urinary Tract Infection Study Group. Immunobiotherapy with Uro-Vaxom in recurrent urinary tract infection. Br J Urol 1990;65:6-9.
20. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Urol. 2013;190(6):1981-9.
21. Vahlensieck W, Perepanova T, Bjerklund Johansen TE, Tenke P, Naber KG, Wagenlehner FME. Management of Uncomplicated Recurrent Urinary Tract Infections. European Urology Supplements 2016; 15: 95-101.
22. Sobota A. E.: Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. J Urol 1984; 131: 1013-1016.
23. Schmidt D. R., Sobota A. E.: An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and non-urinary bacterial isolates. Microbios 1988; 55: 173-181.
24. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:CD001321
25. Nicolle L. E., Ronald A. R.: Recurrent urinary tract infection in adult women: diagnosis and treatment. Infect Dis Clin North Am 1987; 1: 793-806.
26. Nicolle L. E.: Prophylaxis: recurrent urinary tract infection in women. Infection 1992; 20 Suppl 3: S203-205.
27. Perepanova TS, Khazan PL. Phytopreparation Canephron® N in the treatment and prophylaxis of urinary tract infections. Vrachebnoye Soslovie. 2005;5:44-46.
28. Ivanov DD, Nazarenko VI, Kushnirenko SV, i wsp. Phytotherapy of metabolic syndrome/type II diabetes: a potential for phytoneering. Health of the Ukraine. 2005;17:46-47. i wsp.

**Zapraszamy Państwa
do udziału
w Programie Edukacyjnym
na stronie:**

www.dolnedrogimoczowe.edu.pl

Za prawidłowe odpowiedzi na pytania dołączone do publikacji można uzyskać **3 punkty edukacyjne**.





Bionorica®

Nawracające infekcje dolnych dróg moczowych?

Canephron® N krople



- 🍃 Łagodzi ból i pieczenie¹
- 🍃 Zmniejsza skurcze pęcherza²
- 🍃 Redukuje ilość bakterii wywołujących infekcje³

Naturalnie w infekcjach dolnych dróg moczowych

Canephron® N, krople doustne, płyn; 100 ml płynu zawiera 100 ml wyciąg (1:56) z 1,8 g mieszaniny z: Centaurium erythraea Rafn s.l., herba (ziele tysiącznika); Levisticum officinale Koch., radix (korzeń lubczyku); Rosmarinus officinalis L., folium (liść rozmarynu) w stosunku (1 : 1 : 1). Pierwszy ekstrahent: etanol 59% (V/V). Produkt leczniczy zawiera do 19,5% (V/V) alkoholu. **Postać farmaceutyczna:** Krople doustne, płyn. Krople doustne koloru żółtawobrazowego, o aromatycznym, lekko gorzkim smaku. **Wskazania do stosowania:** Tradycyjny produkt leczniczy roślinny stosowany wspomagająco i uzupełniająco w leczeniu dolegliwości łagodnych chorób zapalnych dolnych dróg moczowych oraz jako środek zapobiegawczy i wspomagający leczenie pacjentów z kamicą dróg moczowych lub tendencją do odkładania się piasku nerkowego. Canephron® N to tradycyjny produkt leczniczy roślinny, którego wskazania opierają się wyłącznie na długim okresie stosowania. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dorosli i młodzież w wieku powyżej 12 lat: doustnie, 3 razy na dobę (rano, w południe i wieczorem) po 74 krople, co odpowiada 5 ml w dawce jednorazowej. Canephron N może być podawany z innymi płynami (np. szklanka wody). Podczas stosowania zaleca się przyjmowanie zwiększonej ilości płynów. Przed użyciem należy wstrząsnąć. Podczas dawkowania butelkę należy trzymać w pozycji pionowej. **Czas trwania leczenia:** Canephron® N może być stosowany przez okres do czterech tygodni (po upływie trzech tygodni dalsze stosowanie leku pacjent powinien skonsultować z lekarzem). **Przeciwwskazania:** Nie wolno stosować leku Canephron N w przypadku wrzodów żołądka i nadwrażliwości na substancje czynne, inne rośliny z rodziny seborowatych (np. aniz, koper włoski), anetol (składnik olejów eterycznych np. anyżu lub kopru włoskiego) lub na którekolwiek z substancji pomocniczych tego leku wymienioną w punkcie 6.1. Leku Canephron® N nie wolno stosować w przypadku obrzeków spowodowanych zaburzeniami serca lub nerek i/lub jeśli zmniejszenie ilości przyjmowanych płynów zostało zalecone przez lekarza. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** W przypadku gorączki, skurczów, krwi w moczu, problemów z oddawaniem moczu lub ostrego zatrzymania moczu, wymagane jest przeprowadzenie diagnostyki różnicowej oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia. Produkt leczniczy zawiera około 19% obj. alkoholu, co oznacza, że w 5 ml produktu znajduje się w przybliżeniu 0,75 g alkoholu. Stanowi to równowartość 19 ml piwa lub 8 ml wina. Może być to szkodliwe dla osób uzależnionych od alkoholu. Obecność alkoholu należy również uwzględnić chcąc zastosować produkt w grupach zwiększonego ryzyka, takich jak osoby z chorobami wątroby lub padaczką. **Dzieci:** Lek nie powinien być podawany dzieciom w wieku poniżej 12 lat. **Działania niepożądane:** Zaburzenia żołądka i jelit; zaburzenia żołądkowo-jelitowe, np. nudności, wymioty, biegunka (często). Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje alergiczne/reakcje nadwrażliwości (często nieznana). W przypadku wystąpienia pierwszych symptomów nadwrażliwości/reakcji alergicznej należy przerwać przyjmowanie leku Canephron N krople doustne, roztwór. **Podmiot odpowiedzialny:** Bionorica SE, 92308 Neumarkt, Niemcy. **Informacji o leku udziela:** Bionorica Polska Sp. z o.o., ul. Leszno 14, 01-192 Warszawa, tel: 22 886 46 06. **Nr pozwolenia:** Pozwolenie Nr 23602 wydane przez Prezesa URPL, WM i PB. Produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza – OTC.

1. Ivanov et al., An open-label, non-randomized, multicenter, interventional study to investigate the safety and efficacy of Canephron® N in the management of uncomplicated urinary tract infections (uUTI), Clinical Phytoscience (2015) 1:7.
 2. Brenneis et al. (2012). Spasmolytic activity of Canephron® N on the contractility of isolated urinary bladder. 13th International Congress of Ethnopharmacology, Graz, Austria, Congress Poster.*
 3. Assessment of Escherichia coli adherence to uroepithelial bladder cells and influence on diuresis after consumption of two different doses Canephron® N. Focus Clinical Drug Development GmbH, 2009.*

*Dokumentacja rejestracyjna leku Canephron N.