

Smjernice antimikrobnog liječenja i prevencije infekcija mokraćnog sustava

Višnja Škerk¹, Ivan Krhen², Smilja Kalenić³, Igor Francetić⁴, Bruno Baršić¹, Andreja Cvitković Kuzmić⁵, Danijel Derežić², Tatjana Jeren¹, Petar Kes⁶, Ognjen Kraus⁷, Ivan Kuvačić⁸, Arjana Tambić Andrašević¹, Goran Tešović¹, Hrvoje Vrčić⁸

1 Klinika za infektivne bolesti **Dr Fran Mihaljević**, Zagreb

2 Klinika za urologiju KBC, Zagreb

3 Zavod za bakteriologiju, virusologiju i parazitologiju KBC, Zagreb

4 Klinika za unutrašnje bolesti KBC, Zagreb

5 Klinika za dječje bolesti Klaićeva

6 Zavod za dijalizu KBC, Zagreb

7 Klinika za urologiju KB¹, Zagreb

8 Klinika za ženske bolesti i porode, Zagreb

* Prihvaćeno od osam stručnih društava Hrvatskog liječničkog zbora: Hrvatskog društva za urogenitalne infekcije, Hrvatskog urološkog društva, Hrvatskog društva za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju, Hrvatskog društva za kliničku farmakologiju, Hrvatskog društva za kemoterapiju, Hrvatskog društva infektologa, Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriju i Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju

UVOD^{1, 2, 3}

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) ubrajaju se u najčešće bakterijske infekcije i jedan su od najčešćih razloga propisivanja antimikrobnih lijekova. Oko 50% žena najmanje jedanput u životu ima IMS. IMS čine 40-60% svih bolničkih infekcija.

Cilj terapije IMS je nestanak kliničkih simptoma i iskorjenjivanje infekcije u svrhu sprečavanja recidiva.

Liječiti treba sve simptomatske IMS i asimptomatsku bakteriuriju u odabranih osoba primijenivši najmanje toksičan i ujedno najjeftiniji antimikrobni lijek u adekvatnoj dozi i dovoljno dugom razdoblju za eradikaciju infekcije. Antimikrobni spektar primijenjenog lijeka mora pokrivati spektar dokazanog ili očekivanog uzročnika, a što je moguće manje poremetiti normalnu floru crijeva. Kod odabira antimikrobnog lijeka treba paziti na njegovu farmakodinamiku, farmakokinetiku, nuspojave, interakcije s drugim lijekovima, kontraindikacije za primjenu, cijenu, poziciju na listi Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, jednostavnost primjene, te individualne osobine pojedinačnog bolesnika i pojedinačne infekcije. IMS heterogena su skupina kliničkih sindroma i bolesti koji se osim po lokaciji, međusobno razlikuju u epidemiologiji i etiologiji, težini poremećaja općeg stanja i općim simptomima infekta, izraženosti lokalnih simptoma infekcije, učestalosti javljanja i sklonosti recidiviranju, prisutnosti komplicirajućih čimbenika i riziku od njihovog dodatnog nastanka, potrebnoj antimikrobnoj terapiji, ishodu i prognozi.

Djelotvornost primijenjenog antimikrobnog lijeka korelira s njegovom inhibitornom koncentracijom u mokraći, a ne u plazmi i tkivu. Koncentracije mnogih antimikrobnih lijekova mnogo su više u mokraći od odgovarajućih koncentracija u drugim tkivnim tekućinama pa mogu doseći minimalnu inhibitornu koncentraciju nekih rezistentnih *in vitro* mikroorganizama. Serumske koncentracije antimikrobnih lijekova važne su u liječenju bolesnika s pijelonefritisom i bakterijemijom. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom potrebno je modificirati dozu antimikrobnog lijeka koji se primarno izlučuje bubregom te se iz organizma ne može odstraniti drugim mehanizmima. Insuficijentni bubrezi neće moći koncentrirati antimikrobni lijek u mokraći, što će rezultirati otežanom eradikacijom bakteriurije. To je i razlog neuspjeloj terapiji urinarnih infekcija aminoglikozidima u bolesnika s renalnom insuficijencijom. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom sredstva su prvog izbora za liječenje IMS penicilini i cefalosporini.

Posljednjih desetak godina u više smo navrata upozoravali na važnost IMS te komparirajući upute iz svjetske literature nastojali dati za nas prihvatljive smjernice dijagnostike i liječenja. 4-14

Ove smjernice priređivali smo preko godinu dana. Proučili smo obimnu svjetsku literaturu, održali niz predavanja širom Hrvatske, proanalizirali pitanja i primjedbe što su ih nakon predavanja kolege postavljali, te usaglasili međusobne stavove.

Preporuke su napravljene u skladu sa zbirnim podacima Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj prema kojima je *E.coli* koja uzrokuje > 80% nekompliciranih IMS u razdoblju praćenja od 1996-2003. godine bila *in vitro* dobro osjetljiva na nitrofurantoin (rezistencija 3-4%), cefaleksin (rezistencija 9-13%), norfloksacin (rezistencija 5-8%), cefuroksim (rezistencija 3-12%), koamoksiklav (rezistencija 6-12%), te gentamicin (rezistencija 5-8%). 15-18 Rezistencija na amoksicilin je bila 47 do 54%, a na kotrimoksazol od 22 do 25%. 15-18 Ti podaci bili bi još korisniji kada bi se mikroorganizmi razvrstali prema uzorcima iz kojih su izolirani i kada bi se posebno prikazali uzročnici bolničkih infekcija. Pri određivanju empirijske antimikrobne terapije IMS od neprocjenjive je važnosti uvid u lokalna istraživanja uzročnika određenih kliničkih sindroma i njihova osjetljivost na antimikrobna sredstva, radi čega ove smjernice treba smatrati orjentacionim i općim uputama koje treba uskladiti s lokalnom situacijom. 19-22

BIOLOŠKI DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI I OCJENA DJELOTVORNOSTI ANTIMIKROBNOG LIJEČENJA IMS

Djelotvornost provedene terapije IMS može se objektivno procijeniti praćenjem urinokulture. Simptomi IMS često prolaze i bez primijenjene antimikrobne terapije i uz daljnju prisutnost signifikantne bakteriurije, odnosno simptomi IMS mogu perzistirati mjesecima bez obzira na prisutnost signifikantne bakteriurije. 1-3

Uzorak mokraće za bakteriološku analizu uzima se nakon što osoba barem tri sata nije mokrila. Najčešće je to metodom čistog srednjeg mlaza mokraće, znatno rjeđe uzimanjem mokraće urinarnim kateterom ili suprapubičnom punkcijom. Bakteriološka analiza mokraće obavezna je prije početka antimikrobne terapije IMS u trudnica, bolesnika sa šećernom bolesti, kod sumnje na pijelonefritis, kod rekurentnih IMS, kod kompliciranih IMS, te ako prethodna terapija nije bila uspješna. 1-3, 23 Signifikantna bakteriurija dogovoren je broj bakterija po 1 ml mokraće kojim se želi razgraničiti značajna patološka bakteriurija kao znak IMS, od kontaminacije mokraće. 24-27 Kriteriji signifikantne bakteriurije prikazani su na tablici 1. 1,3,24-27 Za bolesnike sa simptomatskim IMS za dijagnozu je uz signifikantnu bakteriuriju potrebna i leukociturija. 28 Urinokultura se ne mora učiniti u bolesnika sa simptomima nekompliranog cistitisa, već se u njih može započeti empirijska antimikrobna terapija na temelju prisutnosti kliničkih simptoma i leukociturijske. 23

Tablica 1. **Signifikantna bakteriurija u različitim tipovima IMS**

TIP INFJEKCIJE	Signifikantna bakteriurija
Akutni nekomplirani simptomatski cistitis u žene	3 10 3 bakterija/ml mokraće
infekcija uzrokovana gram-negativnim bakterijama	3 10 2 bakterija/ml mokraće
infekcija uzrokovana stafilokokima	3 10 2 bakterija/ml mokraće
infekcija uzrokovana koliformnim bakterijama	3 10 5 bakterija/ml mokraće
infekcija uzrokovana gore navedenim bakterijama	
Akutni nekomplirani simptomatski pijelonefritis u žene	3 10 4 bakterija/ml mokraće
infekcija uzrokovana gram-negativnim bakterijama	3 10 3 bakterija/ml mokraće
infekcija uzrokovana stafilokokima	
Komplicirane simptomatske IMS	3 10 4 bakterija/ml mokraće
Simptomatske IMS u muškaraca	3 10 3 bakterija/ml mokraće
Bolesnici s asimptomatskom bakteriurijom	3 10 5 bakterija/ml mokraće u dva uzastopna uzorka
žene	3 10 4 bakterija/ml mokraće
muškarci	

Bakteriološka kontrola mokraće provodi se 48-72 sata nakon završetka terapije, 5-9 dana (1-2 tjedna) nakon završetka terapije i 4-6 tjedana nakon završetka terapije. 29, 30 U odabраних bolesnika bakteriološka kontrola mokraće provodi se i 48 sati nakon početka liječenja. Kontrola 48-72 sata nakon završetka liječenja toliko je često lažno negativna da je izgubila na svom značenju. Kontrola 4-6 tjedana poslije terapije odnosi se u prvom redu na muškarce i žene s kompliciranim IMS.

Ako se u mokraći uzetoj 48-72 sata nakon započete terapije dokaže signifikantna bakteriurija, radi se o neprikladnoj terapiji, preniskoj koncentraciji lijeka ili rezistenciji uzročnika IMS na primijenjeni lijek. Preniskoj koncentraciji lijeka može biti uzrok neredovito uzimanje lijeka, preniske doze, loša intestinalna resorpcija ili slaba renalna ekskrecija kao posljedica bubrežne insuficijencije.

Ako se u mokraći uzetoj 48-72 sata nakon započete terapije dokažu bakterije u nižem broju nego što je to bilo prije početka liječenja, može se raditi o kontaminaciji iz uretre ili vagine, ili o perzistenciji infekcije u urotaktu. Jednostavan način za određivanje značenja nalaza tog malog broja bakterija jest prekinuti antimikrobnu terapiju i pratiti nalaz urinokulture. Perzistencija bakterija u urotaktu očitovat će se vrlo brzo nalazom signifikantne bakteriurije.

Dijagnoza akutnoga bakterijskog prostatitisa uz prisutnost tipičnih kliničkih simptoma temelji se na nalazu od 3 10 4 bakterija u ml prvog ili srednjeg mlaza mokraće i nalazu od 3 10 leukocita u svakom vidnom polju sedimenta prvog ili srednjeg mlaza mokraće gledanog pod velikim povećanjem. 31

Razlikovanje kroničnih oblika sindroma prostatitisa moguće je određivanjem leukocita i sekvencijalnim kvantitativnim bakteriološkim kulturama triju mlazova mokraće i eksprimata prostate (test *četiriju čaša*), metodom koju su opisali 1968. godine Meares i Stamey. 32 Kako je ovaj test kompliciran i skup, u novije se vrijeme upotrebljava jednostavnija i jeftinija metoda, test *dviju čaša*. Pretražuju se dva uzorka mokraće: srednji mlaz mokraće koji je uzet prije masaže i uzorak mokraće uzet neposredno nakon masaže prostate. 33

Kriterij za dijagnozu kroničnoga bakterijskog prostatitisa je nalaz od 3 10 3 gram-negativnih ili 3 10 4 gram-pozitivnih bakterija u ml eksprimata prostate ili u ml uzorka mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate uz istovremenu prisutnost 3 10 leukocita u svakom vidnom polju sedimenta tih uzoraka gledano pod velikim povećanjem. 31, 34, 35,36

Na dijagnozu kroničnog bakterijskog prostatitisa upućuje i nalaz od 10 i više puta većeg broja bakterija u eksprimatu prostate i uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže nego u prvom i srednjem mlazu mokraće. 31, 34, 35,36

Bolesnici s upalnim oblikom sindroma kronične boli u zdjelici bez dokaza infekcije (nebakterijski prostatitis) imaju upalni nalaz, odnosno 10 i više leukocita u svakom vidnom polju sedimenta eksprimata prostate ili sedimenta uzorka mokraće uzetog neposredno nakon masaže prostate, nakon centrifugiranja tijekom 5 c na 2000 okretaja u minuti i gledanjem pod velikim povećanjem. U tih se bolesnika standardnim mikrobiološkim metodama ne može odrediti bakterijska etiologija prostatitisa. 31, 34, 35,36

Bolesnici s neupalnim oblikom sindroma kronične boli u zdjelici bez dokaza infekcije (prostatodinijska) nemaju upalno nalaz u eksprimatu prostate, odnosno u uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže. U tih se bolesnika ne mogu niti primjenom najsuvremenijih mikrobioloških i molekularnih dijagnostičkih metoda dokazati eventualni i potencijalni uzročnici prostatitisa. 31, 34, 35,36

Asimptomatski upalni prostatitis otkrije se tijekom dijagnostičke obrade infertiliteta, supfebrilnosti, reaktivnog artritisa, povišene vrijednosti PSA, te patohistološkim pregledom dijelova prostate odstranjenih operacijom. 31, 34, 35,36

Ocjena uspješnosti provedene antimikrobne terapije bakterijskog prostatitisa donosi se standardiziranim kontrolnim postupcima: sekvencijalne, kvantitativne bakteriološke kulture i nalaz leukocita u tri mlaza mokraće i eksprimatu prostate rade se 4-6 tjedana nakon završene antimikrobne terapije (rano praćenje) i 6 mjeseci nakon završene antimikrobne terapije (kasno praćenje), a urinokultura 5-9 dana od početka antimikrobnog liječenja i 3 mjeseca nakon završene antimikrobne terapije. 37

AKUTNI CISTITIS

Akutni cistitis jedna je od najčešćih bakterijskih infekcija žena. 28 Većina su bolesnica u dobi su od 15 do 50 godina. 1-3 Seksualna aktivnost, primjena raznih lokalnih ili hormonskih kontracepcijskih sredstava, odgađanje mokrenja nakon spolnog odnosa, kao i nedavna upotreba antibiotika čimbenici su koji povećavaju učestalost. 38-44 U žena s akutnim cistitisom vjerojatnost postojanja okultne renalne infekcije veća je ako simptomi traju 7 dana ili duže, ako postoji podatak o nedavnoj IMS i u žena nižeg socijalno-ekonomskog statusa. 45,46 Najčešći uzročnici akutnoga nekomplikiranog cistitisa su *Escherichia coli* (oko 85%), *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus*, te *Staphylococcus saprophyticus*. Prema podacima iz svjetske literature *Staphylococcus saprophyticus* uzročnik je oko 10% cistitisa. 1-3,28 U zemljama sjeverne Europe, *S.saprophyticus* u ljetnim je mjesecima (lipanj - kolovoz) uzročnik i do 40 % svih nekomplikiranih IMS. 47,48 Razlog tome je nerazjašnjen. Zapaža se sve veća učestalost enterokoka, što je posebno zapaženo u Hrvatskoj. 20,21 *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, te *Citrobacter spp.*, tipično se javljaju u bolesnika koji su višekratno primali antimikrobna sredstva ili koji su IMS stekli u bolnici. *Proteus spp.*, *Morganella morganii* i *Providentia spp.*, nalaze se češće u alkalnoj mokraći bolesnika s urolitijazom i tumorima urotakta. *Proteus spp.* se povremeno nalazi kao kontaminant u mokraći dječaka s obzirom da je dio normalne flore prepucija. 28

Liječenje cistitisa uobičajeno se započinje empirijskom antimikrobnom terapijom pri čemu je posebno važno poštovati lokalno praćenu rezistenciju bakterija na antimikrobna sredstva. 49

U oko 50 % bolesnica cistitis je samoograničena benigna infekcija. 3,28 Najvažniji razlog antimikrobnog liječenja je prevencija ascendentne infekcije bubrega. 50 U liječenju cistitisa koriste se različiti antimikrobni lijekovi kroz 1, 3 ili 7 dana (tablica 2). 28,49,51-53 Općenito je pravilo da su betalaktamski antibiotici (ampicilin, amoksicilin, cefalosporini, različite kombinacije betalaktamskih antibiotika i inhibitora betalaktamaza) u eradikaciji bakteriurije slabije djelotvorni od trimetoprim-sulfametoksola, (TMP-SMX), trimetoprima i fluorokinolona. 3,28,49,54,55 Tome nije razlog veća rezistencija uzročnika prema betalaktamima, već je mogući razlog brza eliminacija betalaktama iz mokraće i Tšubinhibitorni efekt TMP/SMX i fluorokinolona zahvaljujući kojem ti antimikrobici u koncentracijama nižim od minimalnih inhibitornih koncentracija djeluju na bakterijsku virulenciju, posebno na adherenciju. 28, 56

Bez obzira da li je bakteriurija eliminirana ili nije, klinički simptomi cistitisa obično nestaju nakon 3 dana. 49 U liječenju akutnog cistitisa postoji slaba korelacija između bakteriološke i kliničke djelotvornosti raznih antimikrobika, a nije niti dokazana razlika u kliničkoj djelotvornosti betalaktamskih antibiotika i TMP-SMX, odnosno fluorokinolona. 28

Tablica 2. Antimikrobno liječenje akutnog nekomplikiranog cistitisa

Trajanje liječenja (dani)	Empirijska terapija
7	nitrofurantoin
3	norfloksacin
3-7	cefaleksin
3-7	koamoksiklav
1 jednokratna terapija	norfloksacin 800 mg ciprofloksacin 500 mg trimetoprim/sulfametoksazol 1,92 g

Kratkotrajno liječenje osigurava bolju suradljivost bolesnika, reducira troškove liječenja i minimalizira rizik nuspojava. 50 Svi testirani antimikrobici pokazali su slabiju djelotvornost ako su primijenjeni u jednokratnoj dozi, nego ako su primijenjeni kroz 3 i više dana. 50, 53, 55, 57 Trimetoprim-sulfametoksazol u komparaciji s nizom ostalih antimikrobika, pokazao je u jednokratnoj primjeni najvišu bakteriološku djelotvornost, koja je još porasla u 3-dnevnoj terapiji. 28 To je, uz nisku cijenu, bio razlog što je TMP-SMX bio godinama lijek prvog izbora u empirijskoj terapiji akutnog cistitisa. Kako unatrag desetak godina rezistencija *E.coli* u mnogim dijelovima svijeta a i u Hrvatskoj dosiže 10-20%, pa i više, te ta *in vitro* rezistencija reducira klinički uspjeh TMP-SMX s 95 na 60%, a bakteriološku eradikaciju s 93 na 50%, jasno je da se pozicija kotrimoksazola mijenja. 51 U zemljama gdje je *in vitro* rezistencija *E.coli* preko 15%, TMP-SMX ne može biti lijek za empirijsku antimikrobnu terapiju IMS.

Jednokratna i jednodnevna terapija nekomplikiranog cistitisa pogodna je u seksualno aktivnih žena, te općenito u mlađih žena koje imaju normalan urotakt i u kojih simptomi traju kraće od 7 dana. 28,49,51 U područjima niske rezistencije na TMP/SMX lijek prvog izbora je TMP/SMX, a u područjima više rezistencije na TMP/SMX, to su fluorokinoloni. Betalaktamski antibiotici pokazali su u ovom režimu prenikak postotak izlječenja i pogodni su samo za višednevnu terapiju. Nedostatak jednodnevne terapije je što ne djeluje na okultne infekcije bubrega i što ne postiže dovoljne koncentracije u rodnici. 28,49,51

Trodnevna antimikrobna terapija nekomplikiranog cistitisa, učinkovitija je od jednokratne i jednodnevne, a ima manje potencijalnih nuspojava od sedmodnevne terapije (kolpitis uzrokovan kandidom, alergijske reakcije). 50 Za trodnevnu terapiju primarno se preporučuju fluorokinoloni, odnosno TMP/SMX u područjima niže rezistencije, te kao drugi izbor cefalosporini prve generacije i koamoksiklav. 28, 49-53

Ako akutni nekomplikirani cistitis želimo liječiti nitrofurantoinom, treba ga primijeniti kroz sedam dana. 40, 58 Za sada nema dovoljno podataka o učinkovitosti trodnevne terapije nitrofurantoinom.

Kada u bolesnika s cistitisom postoje čimbenici komplikacija, liječenje traje 7 dana (tablica 3). U ovih bolesnika indicirano je učiniti urinokulturu, prema čijem nalazu će se empirijska terapija eventualno naknadno korigirati. 23

Tablica 3. Antimikrobno liječenje akutnog cistitisa

Komplicirajući čimbenici	Trajanje liječenja (dani)	Empirijska terapija
anatomski ili funkcionalno promijenjen urotakt	7	cefalosporini II generacije * norfloksacin

urolitijaza zahvat na urogenitalnom traktu unatrag 2 tjedna šećerna bolest imunosupresija postmenopauza primjena kontracepcijskih sredstava ako simptomi traju dulje od 7 dana kod relapsa infekcije preboljeli pijelonefritis nedavna primjena antibiotika hospitalno akvirirana IMS dob iznad 65 godina cistitis muškarca		koamoksiklav * ciprofloksacin * nitrofurantoin kotrimoksazol
trudnoća	7-14	cefalosporini II i III generacije* koamoksiklav * nitrofurantoin **

* peroralni oblici

** ne u III trimestru

AKUTNI URETRITIS/ URETRALNI SINDROM/ DIZURIJA-PIURIJA SINDROM

Preporuke za liječenje akutnoga negonokoknog uretritisa/uretralnog sindroma čiji su najčešći uzročnici *C. trachomatis* i *U. urealyticum* jesu: azitromicin 1x1,0 g po, jednokratno, doksiciklin 2x100 mg po/7 dana, eritromicin 4x500 mg po/7 dana, ofloksacin 2x300 mg po/7 dana ili levofloksacin 1x500 mg po/7 dana. 59, 60 U trudnica se može primijeniti azitromicin i eritromicin tijekom cijele trudnoće te doksiciklin tijekom prvog trimestra. 59-62 Za ovu indikaciju u trudnoći može se primijeniti amoksicilin, eventualno i klindamicin. 61,62 Istovremeno treba liječiti i seksualnog partnera. 59,60

Mnoge žene s akutnim uretralnim sindromom imaju periuretralnu kolonizaciju uropatogenim bakterijama te neznatno veći broj bakterija (na pr. *E. coli*, *S. saprophyticus*, druge koliformne bakterije) u mokraći. U tih bolesnica primjenjuju se antimikrobni lijekovi koji se koriste u liječenju cistitisa. 28,51,52

AKUTNI NEKOMPLICIRANI PIJELONEFRITIS

Akutna upala bubrega praćena signifikantnom bakteriurijom u osoba s anatomski i funkcionalno normalnim urotaktom i odsutnošću drugih bolesti i stanja koja mogu pospješiti infekciju i povećati učestalost relapsa i reinfekta jest akutni nekomplikirani pijelonefritis. U više od 80% bolesnika, uzročnik akutnog nekomplikiranog pijelonefritisa je *E. coli*.

Bolesnike s akutnim pijelonefritsom treba zbog težine općeg stanja često hospitalizirati. Potrebno je osigurati dobru hidraciju i analgoantipiretike po potrebi. Za liječenje pijelonefritisa preporuča se što prije staviti infekciju pod kontrolu visokim dozama parenteralnih antibiotika i time spriječiti ireverzibilno oštećenje samog bubrega, pa zatim relativno rano (24-72 sata od postizanja afebrilnosti) prijeći na peroralnu primjenu prikladnog antibiotika. 28,63,64 Preporuke za liječenje akutnog pijelonefritisa prikazane su na tablici 4. Prije započinjanja antimikrobne terapije u bolesnika s pijelonefritsom indicirano je učiniti urinokulturu. 23

Tablica 4. Antimikrobno liječenje akutnog nekomplikiranog pijelonefritisa

Trajanje liječenja (dani)	Empirijska terapija
10 - 14	cefalosporini II i III generacije koamoksiklav gentamicin ciprofloksacin TRUDNOĆA: cefalosporini II i III generacije koamoksiklav

Kao inicijalna empirijska terapija preporuča se cefalosporin II ili III generacije, koamoksiklav, gentamicin ili ciprofloksacin. Kod klinički težih oblika primjenjuju se različite kombinacije navedenih antibiotika.

Pijelonefritis se liječi 10-14 dana. U slučaju žarišne upale ili formiranja apscesa, liječenje se provodi 4 i više tjedana. 63 Pijelonefritis trudnica liječi se 10-14 dana, najbolje bolnički, primjenom cefalosporina ili aminopenicilina. 62

KOMPLICIRANE INFEKCIJE MOKRAČNOG SUSTAVA

Komplikirane IMS heterogena su skupina kliničkih sindroma koji se razlikuju po prisutnom komplicirajućim čimbenicima, po tijeku, težini kliničke slike, razvoju dodatnih komplikacija, te po potrebnom terapijskom režimu u pogledu duljine liječenja i izbora antimikrobnog lijeka (Tablica 5). 65,66

Tablica 5. Komplicirajući čimbenici infekcija mokraćnog sustava

KOMPLICIRAJUĆI ČIMBENICI U IMS

OBSTRUKCIJA urolitijaza, tumori, benigna prostatična hiperplazija, strikture, kongenitalne abnormalnosti, divertikuli, ciste, stenoza p-u vrata

STRANA TIJELA urinarni kateter, proteze, nefrostamski kateteri

METABOLIČKE I DRUGE BOLESTI šećerna bolest, imunosupresija, insuficijencija bubrega, stanje nakon transplantacije, spužvasti bubreg

FUNKCIONALNE ABNORMALNOSTI neurogeni mjehur, vezikouretralni refluks

D R U G O dijagnostički i terapijski instrumentalni i operacijski zahvati na urotraktu, derivacije mokraće, muški rod, trudnoća dob > 65 godina, bolnička IMS, nedavna uporaba antibiotika

Komplicirane IMS su vrlo rijetko pojedinačne, a često rekurentne s relapsima i recidivima. Najčešći uzročnici kompliciranih IMS su *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Providentia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Candida spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staph.aureus* i drugi. U >10% bolesnika s kompliciranim IMS istovremeno su prisutna 2 ili više uzročnika. 1-3, 65, 66

Za liječenje kompliciranih IMS važno je utvrditi i pokušati ukloniti ili barem staviti pod kontrolu čimbenike koji tu IMS čine kompliciranim. 1-3, 65, 66 Preporuča se 7-14-dnevno antimikrobno liječenje samo u relapsima i reinfektima, odnosno u slučajevima akutnih egzacerbacija, i to u prvom redu prema antibiogramu uzročnika. 68-70 Nekada je međutim, liječenje potrebno započeti empirijskom antimikrobnom terapijom, za čije je određivanje važno poštovati lokalne nalaze najčešćim uzročnikom IMS i njihovu osjetljivost na antimikrobna sredstva (tablica 6).

Tablica 6. **Antimikrobno liječenje kompliciranih ili bolničkih infekcija mokraćnog sustava**

Trajanje liječenja (dani)	Prema antibiogramu ili Empirijska terapija naknadno usklađena prema antibiogramu
7-4-21 iznimno do 12 mjeseci	ciprofloksacin cefalosporini II. ili III. generacije amoksicilin-klavulanska kiselina+aminoglikozid cefepim piperacilin-tazobaktam aminoglikozidi meropenem imipenem-cilastatin vankomicin kombinacije

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom u liječenju IMS treba dati prednost betalaktamskim antibioticima. 71, 72

Kod opstruktivne uropatije potrebno je rano uklanjanje uzroka opstrukcije bubrega kako bi se poboljšala opskrba bubrega krvlju, povisila koncentracija antibiotika u tkivu i mokraći i izbjegla trajna oštećenja bubrega. 73

IMS najčešće su bolnički akvirirane infekcije i gotovo uvijek povezane su s trajnim urinarnim kateterom. 65 Najčešći izvor bakterijemije gram negativnim štapićima je kateteriziran urotrakt. 74 Većina uz trajni urinarni kateter povezanih infekcija je asimptomatska, no mogu nastati simptomatske teške infekcije uključujući bakterijemiju i sindrom sepse, te uzrokovati i smrt. Dokazano djelotvorni postupci koji će prevenirati nastanak uz urinarni kateter povezanih infekcija su: izbjegavati primjenu urinarnog katetera, primijeniti ga kada je to neophodno, aseptično ga uvesti, što više skratiti vrijeme kateterizacije, održavati zatvoren drenažni sustav, te eventualno primijeniti antibiotike prva četiri dana kateterizacije. 74,75,76 Liječiti treba samo simptomatske IMS. Većina IMS uzrokovanih kandidom upravo je u bolesnika s trajnim urinarnim kateterom. Izlječenje kandidurije katkad se postiže odstranjenjem urinarnog katetera, a katkad je potrebna primjena flukonazola 100 mg na dan tijekom 7 dana ili jednokratna intravenozna primjena amfotericina B (0,3 mg/kg). 51, 77, 78 Liječenje ili kemoprofilaksa asimptomatske kandidurije nije potrebno osim u osoba s transplantiranim bubregom i osoba kojima predstoji kirurški zahvat na urotraktu. 79

Jedan od razloga neuspjeha antimikrobne terapije kompliciranih IMS je formiranje bakterijskog biofilma. 80 Postojanje biofilma dokazano je na trajnom urinarnom kateteru, inficiranim kamencima, ožiljkastom i nekrotičnom tkivu bubrega, i to najčešće u bolesnika s kroničnom obstruktivnom uropatijom i kroničnim bakterijskim prostatitisom. Protiv biofilma su djelotvorni ciprofloksacin, klaritromicin, eritromicin, rifampin i linezolid. Zlatni standard u liječenju infekcija biofilmom je prevencija.

INFEKCIJE MOKRAĆNOG SUSTAVA MUŠKARACA

IMS u muškaraca mlađih od 50 godina su rijetke i njihova pojava mora biti poticaj za traženje eventualnih uroloških abnormalnosti i ispitivanje prostate. 66,81,82 Nekomplikirane IMS, pijelonefritis i cistitis nastaju češće u homoseksualaca, u osoba s infekcijom virusom humane imunodeficijencije, u muškaraca čije seksualne partnerice imaju vaginalnu kolonizaciju uropatogenim bakterijama, te u osoba u kojih nije učinjena cirkumcizija. 83,84 Uzročnici tih infekcija identični su uzročnicima nekomplikiranih IMS u žena. 85,86

Preporuke za antimikrobno liječenje akutnog cistitisa, akutnog pijelonefritisa i asimptomatske bakteriurije prikazani su na tablicama 3., 4., i 9 .

U > 90 % bolesnika s febrilnim IMS dokazana je supklinička koinfekcija prostate, te se u tih bolesnika preporuča liječenje ciprofloksacinom kroz 2 tjedna. 86,87

AKUTNI BAKTERIJSKI PROSTATITIS

Akutni bakterijski prostatitis (ABP) očituje se burnom kliničkom slikom, naglim početkom, visokom temperaturom, tresavicom, općim simptomima infekta, bolovima perinealno, u donjem dijelu leđa i trbuha, bolnim urgentnim mokrenjem, katkad i opstruktivnim poremećajima sve do retencije. 31,34-36 Ti se bolesnici zbog općeg lošeg stanja, potrebe parenteralne terapija i retencije mokraće često hospitaliziraju. U početku bolesti potrebna je adekvatna hidracija, analgetici, antipiretici i regulacija stolice. Bolesnici s ABP moraju barem prvo vrijeme mirovati kako ne bi došlo do širenja infekcije na susjedne organe. Antimikrobno liječenje treba početi čim se postavi klinička dijagnoza (tablica 7).

Nakon dokaza uzročnika infekcije i nalaza njegove antimikrobne osjetljivosti, empirijska se antimikrobna terapija po potrebi korigira. Najčešći uzročnici ABP su *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella spp.*, *Enterococcus spp.* i rjeđe *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus epidermidis*. U ABP dolazi do brzog umnažanja bakterija, a integritet prostatičke kapsule je narušen. Za empirijsku terapiju se preporučuju betalaktamski antibiotici, aminoglikozidi, fluorokinoloni i kotrimoksazol. 31,34,35

U slučaju primijenjene adekvatne antimikrobne terapije opće stanje bolesnika brzo će se poboljšati, a lokalni simptomi smiriti. Liječenje apscedirajućeg prostatitisa je kirurško.

Tablica 7. **Antimikrobno liječenje akutnog bakterijskog prostatitisa i akutne egzacerbacije kroničnog bakterijskog prostatitisa**

Duljina liječenja (tjedni)	Empirijska terapija
4 - 6 *	betalaktamski antibiotici (cefalosporini II i III generacije, koamoksiklav) aminoglikozidi fluorokinoloni - ciprofloksacin kotrimoksazol kombinacije
4 - 12 **	

* akutni bakterijski prostatitis

** akutna egzacerbacija kroničnog bakterijskog prostatitisa

Akutni prostatitis je onaj u kojeg klinički simptomi traju do 3 mjeseca. 88 Ako su uzročnici ABP *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* ili *Mycoplasma hominis*, klinička slika nije osobito burna, a glavni kriterij za dijagnozu je duljina trajanja kliničkih simptoma i dokaz uzročnika. 89,90 Liječenje tih bolesnika provodi se azitromicinom, doksiciklinom, ofloksacinom ili eritromicinom. 59,60 Doze i duljina liječenja nisu još standardizirani. Azitromicin se nakon peroralne primjene dobro apsorbira, brzo distribuira po organizmu, postiže visoke koncentracije u tkivima i polako se izlučuje iz organizma. Rezultat novih istraživanja farmakodinamike i farmakokinetike azitromicina jest preporuka da se u bolesnika s klamidijским prostatitisom i prostatitisom uzrokovanim ureaplazmom urealitikom, azitromicin treba primjenjivati periodično u dozi 1.0 do 1,5 grama, 3 ili više puta s razmakom 7 do 10 dana u ukupnoj dozi 3,0 do 6,0 grama. 91 Doksiciklin se primjenjuje u dozi 2 x 100 mg, a ofloksacin u dozi 2 x 300 do 2 x 400 mg kroz 2 do 4 tjedna. 31,34,35,36 Istovremeno treba liječiti i seksualnu partnericu. 59,60

KRONIČNI BAKTERIJSKI PROSTATITIS

Kronični bakterijski prostatitis (KBP) je najčešći uzrok relapsirajućih IMS u muškaraca. 31,34,35,36 Klinički simptomi kroničnog prostatitisa traju 3 mjeseca i duže. 88 Očituje se dužim asimptomatskim razdobljima između rekurentnih epizoda prisutnosti uretralnih, prostatičkih i drugih simptoma te seksualnih poremećaja. Uzročnici KBP ujedno su i uzročnici drugih IMS, a uvjet je da se mogu u prostati multiplicirati i dokazati u eksprimatu prostate. To su *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Enterococcus spp.* i drugi.

Liječenje KBP podrazumijeva primjenu nekoliko antimikrobnih lijekova u razdoblju od 4 do 12 tjedana, pa i do 6 mjeseci. 31,88,92 Izbor antimikrobnog lijeka ovisan je o vrsti izoliranog ili očekivanog uzročnika, njegovoj antimikrobnoj osjetljivosti te o farmakodinamičkim i farmakokinetičkim osobinama lijeka. (Tablica 8). Za prolaz kroz intaktnu kapsulu u tkivo i sekret kronično upalno promijenjene prostate, lijek treba biti u plazmi slobodan a ne vezan za proteine, topiv u lipidima, neioniziran u plazmi s mogućnošću ionizacije u sekretu prostate. U normalnim okolnostima pH prostate je niži od pH plazme. U kroničnom prostatitisu raste pH prostate, postoje neutralan ili alkalni, pa se mijenjaju uvjeti za ionizaciju antimikrobnog lijeka i za njegov prolaz kroz kapsulu prostate. Kako fluorokinoloni imaju osobitosti kiselina i baza, oni mogu bez obzira na različite pH vrijednosti dosežati u prostati potrebne terapijske koncentracije.

Tablica 8. **Antimikrobno liječenje kroničnog bakterijskog prostatitisa**

Duljina liječenja (tjedni)	Antimikrobno sredstvo
4 - 6 i dulje	fluorokinoloni - ciprofloksacin, ofloksacin kotrimoksazol azitromicin eritromicin tetraciklini - doksiciklin

Lijek prvog izbora u liječenju kroničnog bakterijskog prostatitisa je ciprofloksacin. 12,31,34-36,92-94

Ciprofloksacin je izrazito aktivan prema mnogim gram-negativnim bakterijama, osobito enterobakterijaceama. Od svih fluorokinolona najaktivniji je prema *Pseudomonas*. Nije lijek izbora za infekcije uzrokovane klamidijom *trachomatis* jer se u stanici zadržava kratko i to lokaliziran u citoplazmi izvan fagosoma i lizozoma. U tkivu prostate doseže koncentracije 2-3 puta više nego u serumu. 31,93 U vezikulama seminales koncentracija mu je 7-9 puta više nego u serumu. Ciprofloksacin kao niti jedan od fluorokinolona ne doseže u sekretu prostate odgovarajuće koncentracije u serumu.

U svrhu prevencije nastanka rekurentnih infekcija urotakta kojima je kronični bakterijski prostatitis najčešći uzrok, može se prema nalazu uzročnika i njegove antimikrobne osjetljivosti primijeniti dugotrajna supresivna antimikrobna terapija niskim dozama kotrimoksazola, nitrofurantoina ili fluorokinolona. 31,34-36

U bolesnika s rekurentnim epizodama kroničnog bakterijskog prostatitisa može se primijeniti intermitentna antimikrobna terapija koja se započinje kod pojave prvih kliničkih simptoma prostatitisa. 31,34-36

Uz antimikrobnu terapiju može se kombinirati periodična masaža prostate i termoterapija. 31,34-36,95 Vrlo rijetko se treba primijeniti transuretralna elektrosekcija prostate s tendencijom uklanjanja većine žarišta inficiranog tkiva.

Liječenje kroničnog klamidijskog prostatitisa i kroničnog prostatitisa uzrokovanog urogenitalnim mikoplazmama koji su *neuoobičajeni* ali ne i rijetki uzročnici kronicnog prostatitisa, provodi se kao i kod ostalih kliničkih sindroma uzrokovanim tim spolno prenosivim uzročnicima: azitromicin, doksiciklin, ofloksacin ili eritromicinom. 59,60,96,97,98 Duljina liječenja i doze za liječenje kronične klamidijske infekcije nisu standardizirani. 99,100 Naša je preporuka da duljina liječenja treba odgovarati (standardno preporučenoj) duljini liječenja kroničnog bakterijskog prostatitisa - 4 tjedna. Preporučujemo pulsnu primjenu azitromicina u dozi 1.0 do 1,5 g, 4 ili više puta s razmakom 7-10 dana u ukupnoj dozi 4,0 do 6,0 grama. 101-105 Istovremeno treba liječiti i seksualnu partnericu. 59-60 Prema rezultatima malobrojnih pilot studija liječenje kroničnog klamidijskog prostatitisa može se uspješno provesti klaritromicinom. 106-109

Bolesnici s akutnom egzacerbacijom kroničnog bakterijskog prostatitisa liječe se identično kao bolesnici s akutnim bakterijskim prostatitisom. (Tablica 7)

UPALNI OBLIK KRONIČNE BOLI U ZDJELICI BEZ DOKAZA INFEKCIJE - KRONIČNI NEBAKTERIJSKI PROSTATITIS

Ove bolesnike treba liječiti ponajprije antibioticima. 31,34,35,36,92 Kako je etiologija nepoznata, liječenje je empirijsko. Preporučuje se primjena fluorokinolona - ciprofloksacin ili ofloksacin kroz 4 tjedna. 8,12,31.34-36,92,110

Ako se kao uzročnik prostatitisa dokaže vaginalni trihomonas, bolesnika i partnericu treba liječiti metronidazolom ili tinidazolom. 111,112 Bolesnika treba liječiti s dnevnom dozom metronidazola od 1500 do 2000 mg kroz dva tjedna. 111 Tinidazol se primjenjuje u dozi 1,0 g na dan tijekom dvaju šestodnevni razdoblja s razmakom od jednog mjeseca. 112

Prostatitis nastao u tijeku sistemnih mikoza liječi se fungicidima, a virusni prostatitis najčešće samo simptomatski. 34-36

ASIMPTOMATSKI UPALNI PROSTATITIS

U većine muškaraca liječenje nije potrebno. Antimikrobno liječenje provodi se prije endoskopskog ili kirurškog zahvata u bolesnika s benignom prostatičnom hiperplazijom ili karcinomom prostate u kojih je slučajno dokazana i upala. Antimikrobno liječenje provodi se u infertilnih, a inače zdravih i asimptomatskih osoba s dokazanim upalnim prostatitisom, te ako je uzročnik *C.trachomatis*. 12,31,34-36.113

ASIMPTOMATSKA BAKTERIURIJA

Nije jasno zašto osobe s asimptomatskom bakteriurijom (AB) nemaju kliničkih simptoma s obzirom da ju uzrokuju identične bakterije koje uzrokuju cistitis, a najčešće *E.coli*. 114 Jedan od mogućih razloga je smanjena virulencija mikroorganizama koji mogu kolonizirati urotakt ali ne i uzrokovati simptomatsku IMS. 114,115

Prevalencija AB u trudnoći je oko 5% i slična je prevalenciji AB u žena iste dobi koje nisu trudnice. 114 Međutim, 20% trudnica s neliječenom AB razviti će pijelonefritis za razliku od 1-2% trudnica u kojih je AB bila liječena. 114,115 S obzirom na moguće komplikacije pijelonefritisa u trudnoći, kao što su prerani porod, mala porođajna težina, pa čak i smrt novorođenčeta, jasno je da AB u trudnoći treba liječiti. 117,118

AB djece koristan je pokazatelj moguće kongenitalne malformacije urotakta, posebno veziko-uretralnog refluksa, koji mogu za neko vrijeme dovesti do bubrežne insuficijencije i hipertenzije. 119 AB u predškolske djece s anatomski i funkcionalno normalnim urotaktom je benigno stanje koje ne zahtijeva poseban tretman. 120

Incidencija AB u bolesnika s trajnim urinarnim kateterom ovisna je o duljini i tipu kateterizacije. AB se dokazuje u 1% bolesnika s jednokratnom kateterizacijom, u 1-5% bolesnika na kratkotrajnoj (do 30 dana) kateterizaciji, u 20% bolesnika na dugotrajnoj (preko 30 dana) kateterizaciji zatvorenim sistemom drenaže, te u gotovo 100% bolesnika na trajnoj kateterizaciji u kojih se koristi otvoren sistem drenaže. 121-123 U bolesnika s dugotrajno uvedenim urinarnim kateterom AB će se liječiti ako postoji visok rizik nastanka komplikacija kao što je to u imunokompromitiranih bolesnika i u onih s ugrađenim stranim tijelima u urotaktu. 114 U bolesnika na kratkotrajnoj kateterizaciji djelotvorna se pokazala primjena antimikrobika samo u prva četiri dana. 74

AB je tri do četiri puta češća u žena sa šećernom bolesti, nego u žena koje tu bolest nemaju. 124,125 I u žena i u muškaraca sa šećernom bolesti veća je učestalost razvoja komplikacija u tijeku infekcije bubrega, kao što su bakterijemija, apsces bubrega, papilarna nekroza i emfizematozni pijelonefritis. 126

Stavovi u značenju AB u žena sa šećernom bolesti nisu usaglašeni. Nakon objavljivanja rezultata randomizirane studije u kojoj je ispitivano preko 100 bolesnica sa šećernom bolesti i s AB koji su pokazali da AB u tih bolesnica nije predskazatelj simptomatskih IMS, od početka 2003. godine zauzet je stav da sama šećerna bolest nije indikacija za skrining AB, te da AB u tih bolesnica ne treba liječiti. 114,127,128 Prigovor dolazi međutim, od grupe autora koji su dokazali da u bolesnika s tip 2 dijabetes melitus prisutnost AB povećava rizik za razvoj simptomatskih IMS, dok u bolesnica s tipom 1 dijabetes melitusom i s AB dolazi brže do smanjenja vrijednosti kreatinin klirensa, odnosno do razvoja bubrežne insuficijencije. 129-131 Kako je u tijeku 5 godišnje istraživanje preko 200 bolesnica s tip 1 i tip 2 dijabetesom i AB, bilo bi razumljivo pričekati rezultate te studije i tada donijeti revidirane preporuke za liječenje AB u bolesnica sa šećernom bolešću, a to tada postupati prema ranijim preporukama (liječiti AB!) ili prema od 2003. godine donesenim preporukama (ne liječiti AB:). 129,132

Asimptomatska bakteriurija liječi se 3-7 dana u odabranih osoba prema antibiogramu uzročnika (tablica 9). 114 Kriteriji signifikantne bakteriurije u asimptomatskih žena je nalaz 3 10 5 bakterija/ml mokraće u dva uzastopna uzorka, a u asimptomatskih muškaraca 3 10 4 bakterija/ml mokraće. 124

Tablica 9. Antimikrobno liječenje asimptomatske bakteriurije

Bolesnici	Antimikrobna terapija
<ul style="list-style-type: none"> - trudnice - novorođenčad - predškolska djeca s V-U refluksom i s abnormalnim urotaktom, - prije invazivnih uroloških ili ginekoloških zahvata - primaoci transplantiranog bubrega 	kroz 3 - 7 dana prema antibiogramu

- kratkotrajna kateterizacija
- šećerna bolest ?

Asimptomatska bakteriurija se ne liječi u starijih osoba, djevojaka školske dobi, žena u premenopauzi, te osoba na intermitentnoj ili dugotrajnoj kateterizaciji.

REKURENTNE IMS

Rekurentne IMS su one koje se javljaju dva ili više puta u šest mjeseci, odnosno tri ili više puta u jednoj godini. 1-3

Rekurentne IMS češće su reinfekcije, a rjeđe relapsi. Više od 95 % epizoda rekurentnog nekomplikiranog cistitisa žena su reinfekcije. 133,134 U tih se žena vrlo često iz obriska rodnice izoliraju bakterije koje su uzročnici IMS. Relapsi su češći u kompliciranim IMS. 65,135 Relapsi su uzrokovani identičnim uzročnikom kao i IMS prije provedene terapije, a javljaju se unutar dva tjedna nakon završene terapije inicijalnog uroinfekta. Najčešća mjesta bakterijske perzistencije su bubreg, kamenac i prostata. Većina reinfekcija nastane nakon više od dva tjedna, a unutar tri mjeseca nakon završene terapije inicijalnog uroinfekta. Rezervoar za reinfekciju je fekalna flora.

Terapija relapsirajućih urinarnih infekcija u osoba sa stalnim simptomima ili s visokim rizikom od progresivnog oštećenja bubrega u svakoj novoj ataci, posebno u osoba koje nemaju strukturalne abnormalnosti mokraćnog sustava, može se provoditi 2-4-6- tjedana, pa i 6 mjeseci. 1-3,68,136 Tijekom tako dugih razdoblja mogu se primijeniti: amoksicilin, cefaleksin, kotrimoksazol, trimetoprim, norfloksacin i ciprofloksacin u uobičajenim terapijskim dozama te nitrofurantoin prvih tjedan dana u punoj terapijskoj dozi, a zatim dalje u pola uobičajene pune doze. 68 Urinokultura se kontrolira jedanput na mjesec, a lijek se obvezatno mijenja ako se u vrijeme liječenja dokaže signifikantna bakteriurija. Zbog mogućega toksičnog djelovanja lijeka povremeno se kontrolira kompletna krvna slika, krvni jetreni testovi te klirens kreatinina. Moguće posljedice ovako duge terapije jesu da će u perspektivi uzročnik postati rezistentan, a bolesnik preosjetljiv na primijenjeni lijek. Zato se u ovih bolesnika ponajprije pr eporučuje 7-14-dnevno liječenje samo u relapsima, odnosno u akutnim egzacerbacijama, i to prema antibiogramu uzročnika. 1-3 U rijetkim slučajevima kada se dokaže da je uzrok rekurentnom nekomplikiranom cistitisu relaps, tada treba antimikrobno liječenje cistitisa provoditi 2-6 tjedana. 1-3

Antimikrobna profilaksa recidivirajućih infekcija mokraćnog sustava (tablica 10), a najčešće se radi o akutnim nekomplikiranim rekurentnim cistitisima mladih žena uzrokovanim reinfekcijom, provodi se odabranim antimikrobnim sredstvima.

Tablica 10. **Profilaktičke doze (prema antibiogramu, 6 mjeseci i duže)**

	1 ili 1 terapijske doze
nitrofurantoin	50 - 100 mg
kotrimoksazol	240 - 480 mg
cefaleksin	125 - 250 mg
norfloksacin	200 mg
ciprofloksacin	125 mg
TRUDNOĆA	
nitrofurantoin *	
cefaleksin	

* ne u III trimestru

Antimikrobna profilaksa provodi se 6 mjeseci i duže i to primjenom profilaktičke doze svaku večer ili tri puta u tjednu; ili neposredno nakon spolnog odnosa (tablica 11). 133,134,135

Tablica 11. **Antimikrobna profilaksa rekurentnog cistitisa u žena**

Broj uroinfekcija u godini dana	Antimikrobna profilaksa
2	Samoinicijalno uzimanje lijeka prema nalazu prethodne urinokulture i uspjehu liječenja prethodne uroinfekcije tijekom 3 dana
3	Kontinuirano uzimanje profilaktičke doze lijeka svaku večer ili tri puta na tjedan Uzimanje profilaktičke doze lijeka nakon spolnog odnosa

Bolesnicama koje imaju do dvije IMS u godini dana preporučuje se samoinicijativno uzimanje lijeka u terapijskoj dozi tijekom tri , prema nalazu prethodne urinokulture i uspjeha liječenja prethodne uroinfekcije. 136,137

Smatra se da je redovita primjena estrogenske vaginalne kreme u žena u postmenopauzi jednako profilaktički učinkovita kao i dugotrajna redovita profilaktička primjena nekog antimikrobnog lijeka. 138 Djelotvornost estrogena tumači se smanjenjem vaginalnog pH, povećanom kolonizacijom vagine laktobacilima s posljedičnim smanjenjem kolonizacije enterobakterijama.

Sličan učinak može se postići vaginalnom ili peroralnom primjenom laktobacila. 139,140

U nastanku simptomatskih i asimptomatskih IMS dokazan je profilaktička djelotvornost redovite svakodnevne primjene soka od brusnica. Brusnice imaju značajno antiadherentno djelovanje na tip 1 i P-fimbrije E.coli i drugih gram-negativnih uropatogenih bakterija za uroepitel. 141,142

S obzirom na rastuću rezistenciju bakterija na antimikrobike, jasno je da je neantimikrobna profilaksa IMS, kao što je primjena estrogena, laktobacila, brusnica, te buduća primjena vakcina posebno važna.

U svrhu prevencije rekurentnih infekcija mokraćnog sustava, posebice žene treba poučiti pravilima *zdravog života*, kao što su na primjer: piti na dan najmanje 8 čaša vode, mokriti svaka 2-4 sata, popiti dvije čaše prije i dvije nakon spolnog odnosa, mokriti nakon spolnog odnosa, ne nositi usku odjeću na donjem dijelu tijela, uzimati svaki dan vitamin C, tuširati se, a ne namakati se u kadi, nakon stolice brisati se od sprijeda prema straga, izmokriti se do kraja, promijeniti način kontracepcije. 129

ANTIMIKROBNA PROFILAKSA PRI UROLOŠKIM DIJAGNOSTIČKIM I TERAPIJSKIM POSTUPCIMA

Urološki dijagnostički i terapijski invazivni postupci mogu potaknuti nastanak različitih nozokomijalnih infektivnih komplikacija kao što su: bakterijemija, pijelonefritis, sepsa, površna ili duboka infekcija na mjestu kirurškog zahvata te infekciju na udaljenim mjestima. 143 Rizik nastanka infektivnih nuspojava određuju vrsta i vremensko trajanje zahvata te individualne osobine bolesnika. Čimbenici koji izrazito smanjuju otpornost bolesnika su ekstremi starosne dobi, debljina, pothranjenost, ciroza, uremija, šećerna bolest, malignitet, opekotine, splenektomija, AIDS, imunosupresivne bolesti, akutne infekcije, strana tijela, primjena kortikosteroida i citostatika, te transfuzija pune krvi (ne i koncentrata eritrocita). 144 Cilj je antimikrobne profilakse smanjiti incidenciju nakon zahvata nastale infekcije u bolesnika u kojih je bakterijska kontaminacija prilikom zahvata neizbježna i u bolesnika u kojih je ona neočekivana, ali moguća. 143, 144 Antimikrobna je profilaksa najvažniji način za smanji vanje ili eliminaciju rizika nastanka nozokomijalnih infekcija. Antimikrobnu profilaksu treba razlikovati od antimikrobne terapije koja se primjenjuje u bolesnika koji su u vrijeme infektivne bolesti podvrgavaju različitim hitnim invazivnim postupcima i u kojih se antimikrobnom terapijom liječi već ranije etablirana infekcija. 65

Profilaktički primjenjeni antimikrobni lijek mora pokrivati spektar očekivanih uzročnika, a ukoliko se prilikom zahvata prepozna moguća dodatna infekcija, prema potrebi se odmah primjenjuje i dodatni antimikrobik. 145 Svaki antimikrobni lijek, u određenim okolnostima, pogodan je za profilaktičku primjenu, a izbor mu između ostalog određuje lokalna prevalencija relevantnih patogena i lokalna rezistencija bakterija na antimikrobike. 143 Zato je najbolje da svaka zdravstvena institucija donosi svoje preporuke za izbor profilaktičkog antimikrobnog lijeka. Učinkovitost profilaktički primjenjenog antimikrobika direktno je ovisna o vremenu njegove primjene, jer je maksimalna koncentracija u krvi i likvoru potrebna baš u vrijeme zahvata. Prva doza profilaktičkog antimikrobika primjenjuje se IV ili IM, jedan do najviše dva sata prije zahvata, ali ne kasnije od tri sata iza zahvata. 146, 147 Profilaktički primjenjen antimikrobni lijek može se dati jednokratno ili višekratno kroz 24 do 72 sata, iznimno i duže. Kod nekih uroloških zahvata profilaksa može biti peroralna. Preporuke za indikacije i izbor profilaktičkog antimikrobika s obzirom na vrstu zahvata prikazani su u tablici 12. 143, 144, 148, 149

Tablica 12. Indikacije i izbor primjene profilaktičkog antimikrobika pri urološkim invazivnim postupcima

ZAHVAT	OČEKIVANE BAKTERIJE	ANTIMIKROBNA PROFILAKSA	
DA/NE KOJIM PACIJENTIMA	ANTIMIKROBIK		
DIJAGNOSTIČKI TRANSREKTALNA BIOPSIJA PROSTATE	Enterobakterijaceje Anaerobi?	Svima	amoksicilin / klavulinska k. cefuroksim gentamicin ciprofloksacin (po IM)
CISTOSKOPIJA URODINAMSKO ISPITIVANJE	Enterobakterijaceje Enterokoki Stafilokoki	NE ili ovisno o rizicima bolesnika	
URETEROSKOPIJA	Enterobakterijaceje Enterokoki Stafilokoki	NE ili ovisno o rizicima bolesnika	
ENDOUROLOŠKI ZAHVATI I ESWL	Enterobakterijaceje Enterokoki	NE, osim u bolesnika sa stentom ili nefrostomskim kateterom	
URETEROSKOPIJA radi nekomplikiranog kamenca	Enterobakterijaceje Enterokoki Stafilokoki	NE, osim u bolesnika sa stentom ili nefrostomskim kateterom; ovisno o rizicima bolesnika	
URETEROSKOPIJA radi proksimalnog ili	Enterobakterijaceje Enterokoki Stafilokoki	SVIMA IV	

impaktiranog kamenca i PCNL			
OPEN UROLOGIC SURGERY CLEAN-OPERATIONS (Nefrektomija, orhiepeksija)	Ko ne bakterije Bakterije povezane s kateterizacijom	NE, osim u bolesnika s visokim rizikom; kratkotrajna profilaksa kateterizacije	amoksisilin / klavulinska k. i kloksacilin + gentamicin; cefazolin + cefuroksim + vankomicin
CLEAN-CONTAMINATED OPEN URINARY TRACT (Radikalna cistektomija, radikalna prostatektomija)	Enterobakterijaceje Enterokoki	PREPORUČUJE SE SVIMA JEDNOKRATNA PERIOPERATIVNA PRIMJENA	amoksisilin / klavulinska k. gentamicin ciprofloksacin
CONTAMINATED (sve clean i clean-contaminated uz istovremenu IMS, BLADDER, AUGMENTATION USING COLON, kirurški zahvat kod vezikovaginalne fistule)	Enterobakterijaceje Enterokoki Anaerobi Ko ne bakterije	SVIMA, kao kod kirurgije kolona	amoksisilin / klavulinska k; amoksisilin + gentamicin + metronidazol; cefoletan; cefuroksim + metronidazol
DIRTY-INFECTED (surgery for pyelonephrosis, surgery for coloverical fistula)	Enterobakterijaceje Enterokoki Anaerobi	SVIMA	
IMPLANT OF PROSTHETIC DEVICES	Stafilokoki Kožne bakterije	SVIMA	
LAPAROSCOPIC PROCEDURES	Kožne bakterije	Kao kod OPEN UROLOGIC SURGERY	

OSOBITOSTI IMS U DJECE

IMS se ubrajaju u najčešće bakterijske infekcije djece. 150

Nastaju ascendentnim putem, osim u dobi od 8-12 tjedana života kada nastaju sekundarno hematogenim širenjem. 151 Najčešće ih uzrokuju E.coli (70-90% nekomplikiranih IMS), Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, rjeđe Enterococcus, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus agalactiae, a vrlo rijetko Haemophilus influenzae tip B, anaerobi, salmonelle, žigele i kampilobakter. Infekcija kandidom susreće se kao nozokomijalna infekcija kod invazivnih zahvata na urotaktu. 150, 151 Adenovirusi mogu uzrokovati hemoragični cistitis, a enterobius dizurija-piuria sindrom.

Kliničke manifestacije IMS djece vrlo su različite od asimptomatske do fulminantne infekcije. Rana dijagnoza IMS u djece važna je kao pokazatelj eventualnih abnormalnosti urotakta, a u novorođenčadi ishodišta sepse. Promptnom dijagnozom i liječenjem IMS novorođenčeta sprečava se trajno oštećenje bubrega i nastanak hipertenzije. 152 Rekurentne IMS dokazuju se u 30-50% djece nakon inicijalne IMS. Važni predisponirajući čimbenici su VUR, obstrukcija urotakta, disfunkcija mokrenja i opstipacija. 153 Nije rijetkost da se u djece, pa čak i novorođenčadi s rekurentnim IMS ne dokažu predisponirajuće abnormalnosti. 154 VUR I, II, i III stupnja obično nestaje spontano do pete godine života u sve djece, dok VUR IV i V stupnja spontano nestaje kod 40% djece. 150

Do dvije godine starosti simptomi IMS djece su opći i nespecifični: klonulost, nevoljkost, odbijanje jela i pića, povraćanje i febrilitet. Korisni pokazatelji su neugodan miris mokraće i noćno nekontrolirano mokrenje u djece koja su već ranije regulirala mokrenje.

Na bazi prisutnosti kliničkih simptoma ne može se odvojiti cistitis od pijelonefritisa, s obzirom da 1 djece sa simptomima donjeg urotakta ima istovremeno zahvaćen i bubreg. 150

Poseban problem u dojenčadi je uzimanje uzorka mokraće za urinokulturu, s obzirom na visok stupanj kontaminacije (do 63%) kod sakupljanja mokraće vrećicom i nespremnosti medicinskog osoblja za uzimanje uzorka mokraće suprapubičnom punkcijom ili urinarnim kateterom. 155

Pri prvom IMS sve djece do 6 godina starosti indicirana je aparaturna obrada urotakta: ehosonografija, mikciona cistouretrografija te renalna kortikalna scintigrafija tehnecijem. 156

Ciljevi dijagnostičke obrade i liječenja IMS u malog djeteta, osobito dojenčeta su promptna dijagnoza eventualne onkomitantne bakterijemije i meningitisa, prevencija progresivnog oštećenja bubrega eradikacijom bakterijskih patogena, otkrivanje abnormalnosti urotakta, prevencija rekurentnih IMS i nastanak akutnih simptoma IMS.

Izbor antimikrobnog liječenja IMS djece ovisan je o kliničkoj slici i težini IMS, dobi djeteta, poznavanju najčešćih uzročnika IMS u određenoj dobi i lokalnoj razistenciji bakterija na antimikrobna sredstva.

Neonatusi mlađi od 28 dana se obavezno hospitaliziraju, te liječe parenteralnom primjenom kombinacije ampicilin + cefotaksim ili ampicilin + gentamicin. Nakon 3-4 dana, ako je došlo do kliničkog poboljšanja, otpuštaju se iz bolnice i

liječe ambulantno peroralnim antimikrobikom određenim prema osjetljivosti uzročnika do ukupno 14 dana .150, 156

Djeca u dobi od 28 dana do 3 mjeseca s febrilnom IMS se hospitaliziraju te liječe parenteralno cefalosporinom treće generacije ili gentamicinom. Nakon što su afebrilni 24 sata, mogu se liječiti kod kuće peroralnim antimikrobikom odabranim prema antibiogramu uzročnika, ukupno 14 dana. 150, 156

Ova djeca se mogu odmah liječiti kod kuće parenteralnom jednodnevnom primjenom ceftriaksona ili gentamicina, ili odmah peroralnom terapijom, npr. cefiksimum. 156-159

Djeca sa kompliciranim pijelonefritisom trebaju se hospitalizirati, liječiti parenteralno ceftriaksonom ili gentamicinom, pa nakon poboljšanja nastaviti kućno liječenje peroralnim antimikrobikom. 156

U djece s klinički blagim cistitisom pričekat će se nalaz urinokulture, a u onih sa srednje i jače izraženim simptomima započima se empirijska antimikrobna terapija cefalosporinom druge ili treće generacije ili koamoksiklavom. 159, 160
Kod adekvatne terapije simptomi nestaju za 2-3 dana. Liječenje se provodi 3, 5 ili 7 dana, o čemu još nema decidiranog stava. 161-163

U djece s rekurentnim simptomatskim IMS u djece s značajnim abnormalnostima urotakta, prvenstveno VUR-om, može se provesti dugotrajna antimikrobna profilaksa kotrimoksazolom, nitrofurantoinom, cefaklorom ili cefiksimum uz redovite kontrole urinokulture svaki mjesec. 151-153, 164-166

Pitanje je međutim, da li će se upute o provođenju ove dugotrajne antimikrobne profilakse IMS u djece mijenjati s obzirom na rastuću rezistenciju bakterija i na objektivno nedovoljno čvrsto dokazanu korisnost takove profilakse. 167, 168

LITERATURA:

1. Sobel DJ, Kaye D. Urinary tract infections. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin RE, ur. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000, str. 773-805.
2. Schaeffer AJ. Infections of the urinary tract. U: Walsh PC, ur. Campbell's urology. Philadelphia: Saunders; 2002, str. 515-602.
3. Stamm WE, Stapleton AE. Approach to the patients with urinary tract infection. U: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, ur. Infectious diseases. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998, str. 943-54.
4. Schönwald S, Car V, Škerk V, Škalko D. Treatment of urinary tract infections in the outpatient department. Antibiotika Monitor 1986;6:96-8.
5. Škerk V, Schönwald S, Car V. Infekcije urinarnog trakta - klasifikacija, dijagnostika, antimikrobno liječenje. Pharmaca 1995;34:223-34.
6. Škerk V. Infekcije urinarnog trakta. Medicus 1999;8:207-13.
7. Škerk V, Krhen I, Schönwald S, Mareković Z. Prevencija i antimikrobno liječenje infekcija mokraćnog sustava. Infektol Glasn 2000;20:109-17.
8. Škerk V, Krhen I, Schönwald S. Suvremena dijagnostika i liječenje prostatitisa. Infektol Glasn 2000;20:55-62.
9. Štimac G, Dimanovski J, Reljić A. New prospects for chronic prostatitis. Acta Clin Croat 2001;40:109-16.
10. Škerk V, Krhen I, Schönwald S, Mareković Z. Antimikrobno liječenje infekcija mokraćnog sustava. Liječ Vjesn 2001;123:16-25.
11. Krhen I, Škerk V, Schönwald S, Mareković. Klasifikacija, dijagnostika i liječenje sindroma prostatitisa. Liječ Vjesn 2002;124:89-98.
12. Krhen I, Škerk V, Schönwald S, Jakšić J. Osnovne smjernice za liječenje prostatitisa. Medicus 2002;11:271-5.
13. Krhen I. Sindrom prostatitisa. Medicus 2003;12:205-16.
14. Škerk V. Infekcije mokraćnog sustava - novosti u patogenezi i liječenju. Medicus 2003;12:197-204.
15. Kalenić S, Tambić T, Tambić A, Francetić I. Rezistencija bakterija na antibiotike u Hrvatskoj godine 1998. i 1999. Liječ Vjesn 2000;122:198-9.
16. Tambić T, Tambić A, Kalenić S i sur. Praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj. Liječ Vjesn 2000;122:160-4.
17. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2002. godini. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2003.
18. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2003. godini. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2004.
19. Škerk V, Popović-Uroić T, Bobinac E, Schönwald S. Promjene antimikrobne rezistencije iz krvi izoliranih sojeva E.coli u desetogodišnjem razdoblju. Pharmaca 1991;29:211-6.
20. Škerk V, Krhen I, Škerk-Kuzmanović N, Baršić B, Vicković N, Schönwald S. Otpornost uzročnika infekcija mokraćnog sustava na antimikrobna sredstva. Pharmaca 2001;39:89-96.
21. Tambić-Andrašević A, Andrašević S, Škerk V. Antibiotic resistance among urinary tract pathogens. Int J Antimicrob Agents 2001;17(Suppl.1):S91.

22. Rušinić M, Vicković N, Krhen I, Škerk V, Šterk-Kuzmanović N, Schönwald S. Antimicrobial resistance of pathogens causing urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17(Suppl.1):S159.
23. Andriole VT. When to do culture in urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:253-5.
24. Kass EH. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract. *Arch Intern Med* 1957;100:709-14.
25. 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.
26. Stamm WE. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. *Am J Med* 1983;75(1B):53-8.
27. Kunin CM, White LV, Hua TH. A reassessment of the importance of "low-count" bacteriuria in young women with acute urinary symptoms. *Ann Intern Med* 1993;119:454-60.
28. Norrby SR. Urinary tract infections. U: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, ur. *Antibiotic and Chemotherapy*. Edinburg: Churchill Livingstone; 2003, str. 764-71.
29. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis* 1992;15(Suppl.1):216-27.
30. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. With modifications by a European Working Party (Norrby SR). General guidelines of urinary tract infection. Germany: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Taufkirchen, 1993, str. 240-310.
31. Naber KG, Weidner W. Prostatitis, epididymitis and orchitis. U: Cohen J, Powderly WG, ur. *Infectious diseases*. London: Mosby, 2004, str. 745-52.
32. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968;5:492-518.
33. Nickel JC. The Pre and Post Massage Test (PPMT): a simple screen for prostatitis. *Tech Urol* 1997;3:38-43.
34. Krieger JN. Prostatitis, epididymitis and orchitis. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin RE, ur. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000, str. 1243-50.
35. Meares EM. Urethritis, prostatitis, epididymitis and orchitis. U: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, ur. *Infectious diseases*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998, str. 954-61.
36. Nickel JC. Prostatitis and related conditions. U: Walsh PC, ur. *Campbell's urology*. Philadelphia: Saunders; 2002, str. 603-630.
37. Naber KG. Experience with the new guidelines on evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infections. 1999;11:189-96.
38. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP i sur. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996;335:468-74.
39. Stamey TA, Timothy M, Millar M, Mihara G. Recurrent urinary infections in adult women. The role of introital enterobacteria. *Calif Med* 1971;115:1-19.
40. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:259-68.
41. Fihn SD, Boyko EJ, Normand EH i sur. Association between use of spermicide-coated condoms and *Escherichia coli* urinary tract infection in young women. *Am J Epidemiol* 1996;144:512-20.
42. Fihn SD, Boyko EJ, Chen CL, Normand EH, Yarbrow P, Scholes D. Use of spermicide-coated condoms and other risk factors for urinary tract infection caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *Arch Intern Med* 1998;158:281-7.
43. Smith HS, Hughes JP, Hooton TM i sur. Antecedent antimicrobial use increases the risk of uncomplicated cystitis in young women. *Clin Infect Dis* 1997;25:63-8.
44. 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.
45. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993;329:1328-34.
46. Schaeffer AJ. Diagnostics and categories of patients. *Infection* 1992;20(Suppl.3):S138-42.
47. Hovelius B, Mardh PA. *Staphylococcus saprophyticus* as a common cause of urinary tract infections. *Rev Infect Dis* 1984;6:328-37.
48. Schneider PF, Riley TV. *Staphylococcus saprophyticus* urinary tract infections: epidemiological data from Western Australia. *Eur J Epidemiol* 1996;12:51-4.
49. Krieger JN. Urinary tract infections: what's new? *J Urol* 2002;168:2351-8.
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. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 1999;29:745-58.

51. Chambers ST. Cystitis and urethral syndromes. U: Cohen J, Powderly WG, ur. Infectious Diseases. London: Mosby, 2004, str. 737-44.
52. Bint AJ, Krause A. Infekcije mokraćnog sustava. U: Walker R, Edwards C. Klinička farmacija i terapija. Zagreb: Školska knjiga, 2004, str. 503-12.
53. Naber KG. Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. J Antimicrob Chemother 2000;46(Suppl.1):23-7.
54. Swedish Urinary Tract Infection Study Group. Interpretation of the bacteriologic outcome of antibiotic treatment for uncomplicated cystitis: impact of the definition of significant bacteriuria in a comparison of ritipenem acoxil with norfloxacin. Clin Infect Dis 1995;20:507-13.
55. Norrby SR. Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. Rev Infect Dis 1990;12:458-67.
56. Lo Bue AM, Geremia E, Castagna C, Chisari G, Nicoletti G. Sub-MIC ciprofloxacin effect on fimbrial production by uropathogenic Escherichia coli strains. J Chemother 1999;11:357-62.
57. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997;11:551-81.
58. Hooton TM, Winter C, Tiu F, Stamm WE. Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. JAMA 1995;273:41-5.
59. [Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002](#). MMWR 2002;51(No. RR-6).
60. WHO: Guidelines for the management of sexually transmitted infections. 2003.
61. Francetić I. Liječenje urogenitalnih infekcija u trudnoći. Medicus 2003;12:217-21.
62. Hay P, Pittrof R. Infections in pregnancy. U: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, ur. Antibiotic and Chemotherapy. Edinburg: Churchill Livingstone; 2003, str. 772-84.
63. Johnson JR. Pyelonephritis and abscessus of the kidney. U: Cohen J, Powderly WG, ur. Infectious diseases. London: Mosby, 2004, str. 753-63.
64. Hooton TM. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. Int J Antimicrob Agents 2003;22(Suppl.2):65-72.
65. Nicolle LE. Complicated urinary tract infection, including postsurgical and catheter related infections. U: Cohen J, Powderly WG, ur. Infectious diseases. London: Mosby, 2004, str. 763-71.
66. Kunin CM. Urinary tract infections: detection, prevention and management. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
67. Bergan T. Urinary tract infection. Switzerland: Karger, 1997.
68. Warren JW. Nosocomial urinary tract infections. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin RE, ur. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000, str. 3028-39.
69. Nicolle LE. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. Drugs 1997;53:583-92.
70. Wagenlehner FM, Naber KG. Emergence of antibiotic resistance and prudent use of antibiotic therapy in nosocomially acquired urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2004;23(Suppl.1):S24-9.
71. Kunin CM, Finkelberg Z. Oral cephalexin and ampicillin: antimicrobial activity, recovery in urine, and persistence in blood of uremic patients. Ann Intern Med 1970;72:349-56.
72. Škerk V, Schönwald S, Krhen I, Čeljuska-Tošev E, Kopričanec M, Ledić-Drvar D. Klinička primjena piperacilin/tazobaktama. Infektol Glasn 2002;22:159-61.
73. Krhen I, Škerk V, Marekovic Z, Davila NJ. Gentamicin concentrations in urine, cortex and medulla in an acutely obstructed kidney animal model. J Chemother 2001;13:389-94.
74. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am 1987;1:823-54.
75. Stamm WE. Catheter-associated urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis, and prevention. Am J Med 1991;91(3B):65S-71S.
76. Benčić J, Benčić J. Kako spriječiti bolničke infekcije mokraćnog sustava nastale uslijed primjene katetera? Medicus;2003;12:249-51.
77. Guglielmo BJ, Staller ML, Jacobs RA. Management of candiduria. Int J Antimicrob Agents 1994;4:135-9.
78. Fisher JF, Newman CL, Sobel JD. Yeast in the urine: solutions for a budding problem. Clin Infect Dis 1995;20:183-9.
79. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D i sur. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. Clin Infect Dis 2000;30:19-24.

80. Tsukamoto T, Matsukawa M, Sano M i sur. Biofilm in complicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:233-6.
81. Smith JW, Jones SR, Reed WP, Tice AD, Deupree RH, Kaijser B. Recurrent urinary tract infections in men. Characteristics and response to therapy. *Ann Intern Med* 1979;91:544-8.
82. Eykyn S, Bultitude MI, Mayo ME, Lloyd-Davies RW. Prostatic calculi as a source of recurrent bacteriuria in the male. *Br J Urol* 1974;46:527-32.
83. Lipsky BA. Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med* 1989;110:138-50.
84. Schonwald S, Begovac J, Skerk V. Urinary tract infections in HIV disease. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:309-11.
85. Krieger JN, Ross SO, Simonsen JM. Urinary tract infections in healthy university men. *J Urol* 1993;149:1046-8.
86. Ulleryd P. Febrile urinary tract infection in men. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl.2):89-93.
87. Ulleryd P, Zackrisson B, Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Sandberg T. Prostatic involvement in men with febrile urinary tract infection as measured by serum prostate-specific antigen and transrectal ultrasonography. *BJU Int* 1999;84:470-4.
88. European Association of Urology. Guidelines on urinary and male genital tract infections. Arnhem, the Netherlands: Drukkerij Gelderland bv, 2002, str. 49-50.
89. Škerk V, Hadjina G. Chlamydia trachomatis infekcije. *Infektol Glasn* 1999;19:17-23.
90. Mareković I. Ureaplasma urealyticum i Mycoplasma hominis - dosadašnje spoznaje. *Infektol Glasn* 2002;22:153-7.
91. Amsden GW. Pharmacology of Azithromycin. U: CTSG Workshop. Brijuni, 19.-22. svibnja 2002.
92. Bjerklund Johansen TE, Gruneberg RN, Guibert J i sur. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. *Eur Urol* 1998;34:457-66.
93. Naber KG, Busch W, Focht J. Ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective, non-comparative multicentre clinical trial with long-term follow-up. The German Prostatitis Study Group. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14:143-9.
94. Krhen I, Škerk V, Puntarić A i sur. Djelotvornost i podnošljivost ciprofloksacina u liječenju bolesnika s kroničnim prostatitisom. *Infektol Glasn* 2003;23:17-21.
95. Čičin-Šajin D, Kalauz N. Liječenje benigne hiperplazije prostate i kroničnog prostatitisa mikrovalnom termoterapijom. *Docum Urol* 1998;34:457-66.
96. Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, Jantos C, Friedrich HJ, Altmannsberger M. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. *Infection* 1991;19(Suppl.3):S119-25.
97. Skerk V, Schonwald S, Krhen I i sur. Aetiology of chronic prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:471-4.
98. Skerk V, Krhen I, Schonwald S i sur. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. *Int J Antimicrob Agents* 2004;21: u tisku.
99. Gomberg M. Perzistentna klamidijaska infekcija. *Medicus* 2003;12:179-88.
100. Skerk V, Schonwald S, Strapac Z i sur. Duration of clinical symptoms in female patients with acute urethral syndrome caused by Chlamydia trachomatis treated with azithromycin or doxycycline. *J Chemother* 2001;13:176-81.
101. Skerk V, Schonwald S, Krhen I i sur. Azithromycin in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. *J Chemother* 2001;13:664-5.
102. Skerk V, Schonwald S, Krhen I i sur. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:457-62.
103. Skerk V, Krhen I, Lisic M i sur. Azithromycin: 4,5- or 6,0- gram dose in the treatment of patients with chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis - a randomized study. *J Chemother* 2004;16: u tisku.
104. Skerk V, Krhen I, Lisic M i sur. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy and tolerability in the treatment of prostate infection caused by Chlamydia trachomatis. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:188-191.
105. Skerk V, Marekovic I, Markovinovic L i sur. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy and tolerability in the treatment of prostate infection caused by Ureaplasma urealyticum. *Chemotherapy* 2004;24:188-191.
106. Blažeković M. Klinička primjena klaritromicina - može li se proširiti? *Infektol Glasn* 2003;23:67-71.
107. Giannopoulos A, Koratzanis G, Giamarellos-Bourboulis EJ, Panou C, Adamakis I, Giamarellou H. Pharmacokinetics of clarithromycin in the prostate: implications for the treatment of chronic abacterial prostatitis. *J Urol* 2001;165:97-9.

108. Škerk V, Krhen I, Schönwald S i sur. Klaritromicin u liječenju kroničnog prostatitisa izazvanog bakterijom *Chlamydia trachomatis* - probno ispitivanje. *Pharmaca* 2001;39:193-201.
109. Skerk V, Schonwald S, Krhen I i sur. Comparative analysis of azithromycin and clarithromycin efficacy and tolerability in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *J Chemother* 2002;14:384-9.
110. Krhen I, Škerk V, Schönwald S, Jakšić J. Otkrivanje i liječenje prostatitisa. *Medix* 2002;8:100-2.
111. Skerk V, Schonwald S, Granic J i sur. Chronic prostatitis caused by *Trichomonas vaginalis*--diagnosis and treatment. *J Chemother* 2002;14:537-8.
112. Vergs J. Les prostatites a trichomonas formes rondes (T.F.R.). *J Urol Nephrol (Paris)* 1979;85:357-61.
113. Puntarić A. Iskustva u liječenju kronične klamidijske infekcije. *Medicus* 2003;12:243-6.
114. Raz R. Asymptomatic bacteriuria. Clinical significance and management. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl.2):45-7.
115. Hanson LA. Prognostic indicators in childhood urinary infections. *Kidney Int* 1982;21:659-67.
116. Shortliffe LM. Asymptomatic bacteriuria: should it be treated? *Urology* 1986;27(Suppl.2):19-25.
117. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989;73:576-82.
118. MacLean AB. Urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:273-6; discussion 276-7.
119. Whitworth JA. Management of asymptomatic bacteriuria. *Aust N Z J Med* 1981;11:321-8.
120. Sidor TA, Resnick MI. Urinary tract infection in children. *Pediatr Clin North Am* 1983;30:323-32.
121. MacFarlane DE. Catheter-associated urinary tract infections. Part I: Epidemiology, pathogenesis and bacteriology. *West Indian Med J* 1984;33:146-50.
122. Garibaldi RA, Burke JP, Dickman ML, Smith CB. Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. *N Engl J Med* 1974;291:215-9.
123. Uehling DT, Smith J, Meyer J, Bruskwitz R. Impact of an intermittent catheterization program on children with myelomeningocele. *Pediatrics* 1985;76:892-5.
124. Zhanel GG, Harding GK, Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. *Rev Infect Dis* 1991;13:150-4.
125. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ i sur. Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group. *Diabetes Care* 2000;23:744-9.
126. Wheat LJ. Infection and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980;3:187-97.
127. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M; Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002;347:1576-83.
128. Geerlings SE, Meiland R, Hoepelman AI. Treatment of asymptomatic bacteriuria in diabetic women. *N Engl J Med* 2003;348:957-8.
129. Hoepelman AI, Meiland R, Geerlings SE. Pathogenesis and management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl.2):35-43.
130. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ i sur. Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1737-41.
131. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ i sur. Consequences of asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2001;161:1421-7.
132. Geerlings SE, Meiland R, Hoepelman AI. Antibiotic treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med*, u tisku.
133. Schönwald S, Škerk V, Puntarić A i sur. Djelotvornost i podnošljivost profilaktičke primjene nitrofurantoina u žena s rekurentnim nekomplikiranim infekcijama donjeg mokraćnog sustava. *Infektol Glasn* 2002;22:97-100.
134. Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Zarakovitis IE, Weingaertner K, Naber KG. Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol* 1997;157:935-9.
135. McGeachic J. Recurrent infection of the urinary tract: reinfection or recrudescence? *Br Med J* 1966;1:952-4.
136. 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.
137. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1999;161:207-11.
138. 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.

139. Boris S, Suarez JE, Vazquez F, Barbes C. Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. *Infect Immun* 1998;66:1985-9.
140. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001;322:1571.
141. Zafri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:92-8.
142. Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, Foo LY. Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med* 1998;339:1085-6.
143. Grabe M. Controversies in antibiotic prophylaxis in urology. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23(Suppl.1):S17-23.
144. Taylor EW. Abdominal and other surgical infections. U: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, ur. *Antibiotic and Chemotherapy*. Edinburg: Churchill Livingstone; 2003, str. 526-43.
145. Norrby SR. Principles of chemoprophylaxis. U: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, ur. *Antibiotic and Chemotherapy*. Edinburg: Churchill Livingstone; 2003, str. 120-2.
146. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992;326:281-6.
147. Nielsen OS, Madsen PO. Importance and timing of prophylactic antibiotics in urology with a special reference to growth and kill rates of *E. coli* in genitourinary organs. *J Urol* 1982;128:608-14.
148. Naber KG, Bergman B, Bishop MC i sur. 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;40:576-88.
149. Johansen TE. Nosocomially acquired urinary tract infections in urology departments. Why an international prevalence study is needed in urology. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23(Suppl.1):S30-4.
150. Lohr JA, Downs SM, Schlager TA. Urinary tract infections. U: Long SS, Pickering LK, Prober CG (ur). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone, 2003:323-8.
151. Schlager TA. Urinary tract infections in children younger than 5 years of age: epidemiology, diagnosis, treatment, outcomes and prevention. *Paediatr Drugs* 2001;3:219-27.
152. Hiraoka M, Hashimoto G, Tsuchida S, Tsukahara H, Ohshima Y, Mayumi M. Early treatment of urinary infection prevents renal damage on cortical scintigraphy. *Pediatr Nephrol* 2003;18:115-8.
153. Hari P, Mantan M, Bagga A. Management of urinary tract infections. *Indian J Pediatr* 2003;70:235-9.
154. Biyikli NK, Alpay H, Ozek E, Akman I, Bilgen H. Neonatal urinary tract infections: analysis of the patients and recurrences. *Pediatr Int* 2004;46:21-5.
155. Al-Orifi F, McGillivray D, Tange S, Kramer MS. Urine culture from bag specimens in young children: are the risks too high? *J Pediatr* 2000;137:221-6.
156. Hellerstein S. Antibiotic treatment for urinary tract infections in pediatric patients. *Minerva Pediatr* 2003;55:395-406.
157. Chong CY, Tan AS, Ng W, Tan-Kendrick A, Balakrishnan A, Chao SM. Treatment of urinary tract infection with gentamicin once or three times daily. *Acta Paediatr* 2003;92:291-6.
158. Goldraich NP, Manfroi A. Febrile urinary tract infection: *Escherichia coli* susceptibility to oral antimicrobials. *Pediatr Nephrol* 2002;17:173-6.
159. Fanos V, Cataldi L. Cefixime in urinary tract infections with special reference to pediatrics: overview. *J Chemother* 2001;13:112-7.
160. Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L, Amir J. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2003;88:215-8.
161. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Mayer VA. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;(1):CD 003966.
162. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Short compared with standard duration of antibiotic treatment for urinary tract infection: a systematic review of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2002;87:118-23.
163. Keren R, Chan E. A meta-analysis of randomized, controlled trials comparing short- and long-course antibiotic therapy for urinary tract infections in children. *Pediatrics* 2002;109:E70-0.
164. Kaneko K, Ohtomo Y, Shimizu T, Yamashiro Y, Yamataka A, Miyano T. Antibiotic prophylaxis by low-dose cefaclor in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2003;18:468-70.
165. Stranieri G, Zampogna S, Ielapi V i sur. Cefixime for the prophylaxis of urinary tract infections in children with malformative uropathies: an open study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2003;7:57-64.
166. Nuutinen M, Uhari M. Recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year. *Pediatr Nephrol* 2001;16:69-72.

167. Williams GJ, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(4):CD 001534.
168. Le Saux N, Pham B, Moher D. Evaluating the benefits of antimicrobial prophylaxis to prevent urinary tract infections in children: a systematic review. *CMAJ* 2000;163:523-9.