

**ISKRA SMJERNICE ANTIMIKROBNOG LIJEČENJA  
I PROFILAKSE INFEKCIJA MOKRAČNOG SUSTAVA  
– HRVATSKE NACIONALNE SMJERNICE**

**ISKRA GUIDELINES ON ANTIMICROBIAL TREATMENT AND PROPHYLAXIS  
OF URINARY TRACT INFECTIONS – CROATIAN NATIONAL GUIDELINES**

VIŠNJA ŠKERK, ARJANA TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ, SAŠA ANDRAŠEVIĆ,  
EDITA SUŠIĆ, ANA MLINARIĆ DŽEPINA, VESNA MAĐARIĆ,  
SLOBODAN MILUTINOVIĆ †, IVAN KRHEN, LJILJANA PERIĆ, JUGOSLAV BAGATIN,  
MARIO ČORIĆ, DANIEL FERLIN, IRINA CAZIN, GORDANA TOMAC\*

**Deskriptori:** Infekcije mokraćnog sustava – klasifikacija, dijagnostika, farmakoterapija; Bakterijske infekcije – farmakoterapija; Antimikrobni lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav – terapijska upotreba; Smjernice; Hrvatska

**Sažetak.** Smjernice se odnose na dijagnozu, antimikrobno liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava (IMS) u odraslih osoba i djece starije od 12 godina. Donose preporuke za infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava u žena, nekomplikirani pijelonefritis, komplicirane IMS s pijelonefritsom ili bez njega, asimptomatsku bakteriuriju te rekurentne IMS. Ne odnose se na spolno prenosive infekcije. Ponajprije su namijenjene liječnicima opće prakse te specijalistima koji rade u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i bolnicama. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi RH imenovalo je članove Radne grupe za izradu smjernica za antimikrobno liječenje i profilaksu IMS. Donošenje smjernica financijski je potpomogla Vlada Kraljevine Nizozemske, a stručno međunarodni konzultanti. Smjernice se temelje na dokazima iz sistematski pregledane literature, na lokalnim podacima o osjetljivosti bakterija na antibiotike, na postojećim kliničkim protokolima liječenja i profilakse IMS, kao i prijedlozima i komentarima kolega liječnika tijekom više od 50 tečajeva trajne edukacije o antimikrobnom liječenju i profilaksi IMS održanih u posljednje tri godine. Smjernice su putem interneta <http://iskra.bfm.hr/> i pokusne primjene od dva mjeseca široko predstavljene liječnicima obiteljske medicine te specijalistima koji rade u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i bolnicama – urolozima, ginekolozima, infektolozima i nefrolozima. Završnu verziju smjernica pregledao je i prihvatio Izvršni odbor Interdisciplinarne sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike.

**Descriptors:** Urinary tract infections – classification, diagnosis, drug therapy; Bacterial infections – drug therapy; Antimicrobial agents, urinary – therapeutic use; Practice guidelines as topic; Croatia

**Summary.** These guidelines refer to diagnosis, antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections in adults and children older than 12 years of age and cover lower urinary tract in females, uncomplicated pyelonephritis, complicated UTI with or without pyelonephritis, asymptomatic bacteriuria and recurrent UTI. These guidelines do not cover sexually transmitted diseases. The guidelines are primarily intended for use by general practitioners and specialists working in primary health care and hospitals. The members of the Working Group for the development of guidelines on antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections were appointed by the Croatian Ministry of Health and Social Welfare. The project was financially supported by the Dutch government and professional assistance was provided by international consultants. The evidence for this guidelines is based on a systematic review of the literature, local antibiotic resistance data, the existing clinical protocols on the treatment and prophylaxis of UTIs, as well as suggestions and comments made by colleagues physicians during more than 50 continuous medical education courses held in the last three years on antimicrobial treatment and prophylaxis of UTIs. Draft version of the guidelines was available for comments on the web site <http://iskra.bfm.hr> and during the two-month piloting period the guidelines were widely presented to general practitioners, specialists working in primary care and hospitals – urologists, gynecologists, infectious disease specialists, nephrologists. The final version of the guidelines was approved by the Intersectoral Coordination Mechanism for the Control of Antimicrobial Resistance (ISKRA) Board.

Liječ Vjesn 2009;131:105–118

\* **Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«**, Zagreb (prof. dr. sc. Višnja Škerk, dr. med.; doc. dr. sc. Arjana Tambić Andrašević, dr. med.; mr. sc. Saša Andrašević, dr. med.; Irina Cazin, dr. med.), **Zavod za javno zdravstvo Šibensko-kninske županije, Šibenik** (mr. sc. Edita Sušić, dr. med.), **Zavod za javno zdravstvo Grada Zagreba** (Ana Mlinarić Džepina, dr. med.), **Opća bolnica Koprivnica** (Vesna Mađarić, dr. med.), **Opća bolnica Sveti Duh, Zagreb** (prim. dr. sc. Slobodan Milutinović †, dr. med.), **Klinika za urologiju Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Krhen, dr. med.), **Klinička bolnica Osijek** (doc. dr. sc. Ljiljana Perić, dr. med.), **Klinička bolnica Split** (prof. dr. sc. Jugo-

slav Bagatin, dr. med.), **Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb** (dr. sc. Mario Čorić, dr. med.), **Dom zdravlja Umag** (Daniel Ferlin, dr. med.), **Zavod za transfuzijsku medicinu i staničnu terapiju** (Gordana Tomac, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. V. Škerk, dr. med., Zavod za infekcije mokraćnog sustava i nejasna febrilna stanja, Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Mirogojska 8, 10000 Zagreb, e-mail: vskerk@bfm.hr

Primljeno 5. listopada 2008., prihvaćeno 28. siječnja 2009.

## Uvod

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) ubrajaju se u najčešće bakterijske infekcije i jedan su od najčešćih razloga propisivanja antimikrobnih lijekova.

IMS heterogena su grupa kliničkih sindroma i bolesti koje se međusobno razlikuju po epidemiologiji, etiologiji, lokalizaciji, težini poremećaja općeg stanja, općim simptomima infekcije, izraženosti lokalnih simptoma infekcije, učestalosti pojavljivanja i sklonosti recidiviranju, prisutnosti komplicirajućih čimbenika i riziku od njihova dodatnog nastanka, potrebnoj antimikrobnoj terapiji, ishodu i prognozi.

Cilj liječenja IMS jest nestanak kliničkih simptoma i eradikacija infekcije u svrhu prevencije nastanka recidiva.

Potrebno je liječiti sve simptomatske IMS i asimptomatsku bakteriuriju u odabranih osoba primjenom najmanje toksičnog i ujedno najjeftinijeg antimikrobnog lijeka u adekvatnoj dozi i u dovoljno dugom razdoblju za eradikaciju infekcije.

Antimikrobni spektar primijenjenog lijeka mora pokrivati spektar dokazanog ili očekivanog uzročnika i što je moguće manje poremetiti normalnu crijevnu floru.

Ove se smjernice odnose na dijagnozu, antimikrobno liječenje i profilaksu IMS u odraslih osoba i djece starije od 12 godina te donose preporuke za infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava u žena, nekomplicirani pijelonefritis, komplicirane IMS s pijelonefritsom ili bez njega, asimptomatsku bakteriuriju te rekurentne IMS. Ove smjernice ne odnose se na spolno prenosive bolesti, uretritis, epididimitis, orhitis ili prostatitis koje uzrokuju spolno prenosivi uzročnici.

Smjernice su ponajprije namijenjene liječnicima opće prakse te specijalistima koji rade u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i bolnicama.

Pridržavanje preporuka koje donose smjernice neće osigurati povoljan ishod u svakom slučaju, niti je cilj ovih smjernica dati pregled svih dostupnih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti. Krajnju odluku o dijagnostičkom i terapijskom izboru za pojedinog bolesnika donosi nadležan liječnik.

## Razvoj smjernica

*Potreba za donošenjem nacionalnih smjernica – inicijativa ISKRA*

Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske inicirala je razvoj nacionalnih smjernica iz nekoliko područja medicine gdje antimikrobna terapija ima važnu ulogu u liječenju bolesnika. Cilj ove inicijative jest osigurati optimalne mogućnosti liječenja bolesnicima oboljelim od infektivnih bolesti, promovirati racionalnu potrošnju antibiotika te razviti strategiju za prevenciju infekcija te kontrolu širenja rezistentnih bakterija. Smjernice su u skladu s hrvatskom strategijom za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike koju je prihvatilo Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi RH prema preporukama Vijeća Europske unije (2002/77/EC). Kod odlučivanja o izboru antibiotičke terapije uzeti su u obzir zbirni podaci Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj i već od 2004. godine postojeće hrvatske smjernice za antimikrobno liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava. Smjernice su donesene na temelju principa metodologije AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*).<sup>1</sup>

## Radna grupa za izradu smjernica

Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi RH imenovalo je sljedeće predstavnike stručnih društava ili ustanova za članove Radne grupe (RG) za izradu smjernica antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava.

Radna grupa za IMS

- Višnja Škerk, voditeljica, Referentni centar za infekcije mokraćnog sustava Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH

Članovi (po abecednom redu):

- Saša Andrašević, Hrvatsko društvo za urogenitalne i spolno prenosive bolesti
- Jugoslav Bagatin, Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju
- Mario Ćorić, Hrvatsko društvo za urološku ginekologiju
- Daniel Ferlin, Hrvatsko društvo za obiteljsku medicinu
- Ivan Krhen, Hrvatsko društvo za urologiju
- Vesna Mađarić, Hrvatsko društvo za kemoterapiju
- Slobodan Milutinović, Hrvatsko društvo za nefrologiju
- Ana Mlinarić Džepina, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju
- Ljiljana Perić, Hrvatsko društvo za infektivne bolesti
- Edita Sušić, Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
- Arjana Tambić Andrašević, Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH

*Pregled literature, snaga dokaza i stupnjevi preporuka*

Pregled literature

Dokazi koji potkrepljuju ove smjernice temelje se na sistematskom pregledu literature. Za početno pretraživanje dokaza RG koristila se postojećim hrvatskim smjernicama za antimikrobno liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava;<sup>2,3</sup> smjernicama IDSA za antimikrobno liječenje akutnoga nekompliciranog bakterijskog cistitisa i pijelonefritisa u žena;<sup>4</sup> *Guidelines on the Management of Urinary and Male Genital Tract Infections* koje je sastavila *European Association of Urology*;<sup>5</sup> *National Clinical Guideline SIGN 88 – Management of Suspected Bacterial Urinary Tract Infections in Adults* koje je donijelo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* u 2006. god.;<sup>6</sup> Nizozemske smjernice za antimikrobno liječenje kompliciranih infekcija mokraćnog sustava,<sup>7</sup> kao i člancima navedenim u popisu literature.

Također, pretražene su sljedeće baze podataka časopisa na engleskom jeziku, bez vremenskog ograničenja objavljivanja: MEDLINE, *Evidence Based Medicine Reviews*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Pri pretraživanju literature koristili smo se sljedećim ključnim riječima: infekcija mokraćnog sustava, dijagnoza, liječenje.

Lokalni podaci o osjetljivosti bakterija dobiveni su od Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Akademije medicinskih znanosti Hrvatske.<sup>8-13</sup>

Smjernice se temelje na postojećim kliničkim protokolima liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava, kao i prijedlozima i komentarima kolega liječnika tijekom više od 50 tečajeva trajne edukacije o antibiotskom liječenju i profilaksi IMS održanih u posljednje tri godine.

## Snaga dokaza

Tablica 1. *Snaga dokaza prema US Agency for Health Care Policy and Research*<sup>14</sup>

Table 1. *Levels of evidence according to US Agency for Health Care Policy and Research*<sup>14</sup>

Snaga dokaza / Level of evidence	Kategorija dokaza / Type of evidence
Ia	Dokaz na temelju metaanalize randomiziranih kliničkih studija / Evidence obtained from meta-analysis of randomized trials
Ib	Dokaz na temelju najmanje jedne randomizirane studije / Evidence obtained from at least one randomized trial
IIa	Dokaz na temelju najmanje jedne dobro dizajnirane kontrolirane studije bez randomizacije / Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomization
IIb	Dokaz na temelju najmanje jedne dobro dizajnirane kvazi-eksperimentalne studije / Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
III	Dokaz na temelju dobro dizajnirane neeksperimentalne deskriptivne studije, kao npr. komparativne, korelacijske ili prikazi slučajeva / Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports
IV	Dokaz na temelju izvješća članova ekspertnih grupa te mišljenja ili kliničkog iskustva priznatih autoriteta / Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities

## Stupanj preporuke

Tablica 2. *Stupanj preporuke za uporabu smjernica prema US Agency for Health Care Policy and Research*<sup>14</sup>

Table 2. *Grades of guideline recommendations, modified according to the US Agency for Health Care Policy and Research*<sup>14</sup>

Stupanj preporuke / Grade of recommendation	Vrsta preporuke / Type of recommendation
A	Zahtijeva barem jednu randomiziranu kontroliranu studiju kao dio literature dobre kvalitete koja obrađuje određeno područje / Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendations and including at least one randomized trial
B	Zahtijeva dobro dizajniranu, ne nužno i randomiziranu studiju iz određenog područja / Based on well-conducted clinical studies, but without randomized clinical studies
C	Preporuka unatoč nedostatku izravno primjenjivih kliničkih studija dobre kvalitete / Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality

## Savjetovanja i recenzije

Nacionalna društva i ustanove koje podupiru smjernice

Predsjednici društava i voditelji referentnih centara i ustanova spomenuti u odjeljku 2.2. delegirali su svoje predstavnike u radnu grupu za izradu smjernica. Radna grupa izradila je prijedlog smjernica koji predstavlja dokument donesen uz konsenzus svih njezinih članova. Predsjednici društava i voditelji referentnih centara i ustanova obavijestili su sve članove da je prijedlog smjernica dostupan za komentare na internetskoj stranici ISKRE <http://iskra.bfm.hr> tijekom dva mjeseca. Liječnici opće prakse su također, preko mreže predstavnika domova zdravlja, bili obaviješteni o smjernicama i pozvani da o njima daju svoje komentare.

Radna grupa analizirala je dobivene komentare o prijedlogu smjernica i nakon analize primjedaba sastavila konačni tekst za publiciranje.

## Pokusna primjena smjernica

Tijekom pokusne primjene od dva mjeseca, smjernicama se u svakodnevnoj praksi koristilo pet do deset specijalista urologa, ginekologa, infektologa, nefrologa te 47 liječnika opće prakse. Liječnici koji su se koristili smjernicama u pokusnom razdoblju bilježili su svoja zapažanja u posebno izrađeni upitnik, koji se temelji na pitanjima o primjenjivosti odnosno realnosti primjene smjernica. Članovi radne grupe razmotrili su dobivene prijedloge i komentare te ih uzeli u obzir prilikom objavljivanja konačnog teksta za publiciranje.

## Međunarodni savjetnici

Kao dio projekta MATRA »Praćenje rezistencije na antibiotike u humanoj medicini« pomoć međunarodnih konzultanata bila je stalno dostupna tijekom izrade smjernica. Projekt je financijski potpomognula Vlada Kraljevine Nizozemske, a provodio ga je Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi. Međunarodni konzultanti iz nizozemske radne grupe o uporabi antibiotika (*nizoz.* Stichting Werkgroep Antibioticabeleid, SWAB) sudjelovali su u izradi smjernica u nizu radionica o pisanju preporuka te u osobnim kontaktima s članovima radne grupe.

## Izvršni odbor ISKRE

Završnu verziju smjernica pregledao je i usvojio Izvršni odbor ISKRA-e u sastavu:

- A. Tambić Andrašević, voditeljica ISKRE, Referentni centar za praćenje antimikrobne rezistencije
- V. Stamenić, Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske
- B. Aleraj, Referentni centar za epidemiologiju
- Lj. Betica Radić, Hrvatsko društvo za infektivne bolesti
- T. Buble, Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje
- I. Francetić, Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju
- S. Kalenić, Referentni centar za bolničke infekcije
- V. Mađarić, Hrvatsko društvo za kemoterapiju
- Lj. Maltar, Ministarstvo poljoprivrede, šumarstva i vodnoga gospodarstva Republike Hrvatske
- M. Payerl Pal, Hrvatski odbor za praćenje antimikrobne rezistencije
- J. Škrin, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju
- A. Tomljenović, Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske
- M. Vrca Botica, Hrvatsko društvo obiteljske medicine

## Obnavljanje smjernica

Smjernice će se obnavljati/nadopunjavati svakih 5 godina ili ranije, ako bude postojao valjan razlog (npr. porast rezistencije, novi antibiotici).

## Klasifikacija IMS

Smjernice su u skladu s IDSA (Infectious Diseases Society of America)<sup>15</sup> i ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)<sup>16</sup> podjelom IMS jer se na taj način jednostavno mogu prepoznati prilikom

Tablica 3.1. Kriteriji za dijagnostiku i antimikrobno liječenje IMS  
Table 3.1. Criteria for the diagnosis and antimicrobial treatment of UTI

Kategorija / Category	Kliničke karakteristike / Clinical features	Laboratorijske pretrage / Laboratory examinations	Antimikrobno liječenje / Antimicrobial treatment *
<b>1 Akutne nekomplikirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava</b> Žena u premenopauzi koje nisu trudne / Acute uncomplicated lower urinary tract infections in premenopausal, non pregnant women	Dizurija, urgencija, učestalo mokrenje, suprapubična bol, bez vrućice ili malo povišena temperatura (<37,5 °C). Simptomi traju kraće od 7 dana. Bez urinarnih simptoma 4 tjedna prije ove epizode, nekomplikirana sporadična epizoda. / Dysuria, urgency, frequency, suprapubic pain, no fever or low grade fever (<37,5°C), symptoms lasting less than 7 days, no urinary symptoms 4 weeks before this episode, uncomplicated sporadic episode	»dipstick« test leukocitne esteraze (≥ 10 leukocita/mm <sup>2</sup> ) i »dipstick« test nitrita / dipstick leukocyte esterase test and nitrite test ≥ 10 WBC/mm <sup>3</sup>	<b>Prvi izbor / First choice:</b> nitrofurantoin 2×100 mg po. / 7 dana / nitrofurantoin 2×100 mg po. for 7 days <b>Alternativa / Alternative:</b> koamoksiklav 2×1 g po. / 7 dana / co-amoxiclav 2×1 g po. for 7 days cefaleksim 2×1 g po. / 7 dana / cefalexin 2×1 g po. for 7 days norfloksacin 2×400 mg po. / 3 dana / norfloxacin 2×400 mg po. for 3 days
<b>2 Akutni nekomplikirani pijelonefritis / Acute uncomplicated pyelonephritis</b>	Vrućica (>38 °C), zimica, mukla bol, druge dijagnoze isključene, bez klinički dokazane abnormalnosti urotakta (ultrasonografija, radiografija) / Fever (>38°C), chills, flank pain, other diagnoses excluded, no history or clinical evidence of urological abnormalities (ultrasonography, radiography)	≥ 10 leukocita/mm <sup>3</sup> / ≥ 10 WBC/mm <sup>3</sup> + ≥ 10 <sup>4</sup> bakterija/mL / ≥ 10 <sup>4</sup> cfu/mL**	<b>AMBULANTNO LIJEČENJE / AMBULATORY TREATMENT</b> <b>Prvi izbor / First choice:</b> koamoksiklav 2×1 g po. / 10–14 dana / co-amoxiclav 2×1 g po. for 10–14 days <b>Alternativa / Alternative:</b> cefalosporini II. i III. generacije / 10–14 dana (cefuroksim aksetil 2×500 mg po., cefibuten 1×400 mg po., cefiksime 1×400 mg po.) / 2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup> generation cephalosporins for 10–14 days (cefuroxime axetil 2×500 mg po., cefibuten 1×400 mg po., cefixime 1×400 mg po.) / ciprofloksacin 2×500 mg po. / 7–10 dana *** / ciprofloxacin 2×500 mg po. for 7–10 days***
<b>3 Komplikirane IMS uključujući sve IMS muškaraca / Complicated UTI including all UTI in men</b>	Bilo koja kombinacija simptoma iz 1. i 2. kategorije; jedan ili više čimbenika povezanih s komplikiranim IMS (vidi tekst) / Any combination of symptoms	≥ 10 leukocita/mm <sup>3</sup> / ≥ 10 WBC/mm <sup>3</sup> + <b>Za žene / For females:</b> ≥ 10 <sup>5</sup> bakterija/mL** ili ≥ 10 <sup>4</sup> bakterija/mL uzorka mokraćne iz katetera	<b>BOLNIČKO LIJEČENJE / HOSPITAL TREATMENT</b> Indikacije za hospitalizaciju su: teška klinička slika koja uključuje neke od navedenih simptoma – malaksalost, temperatura >38,5 °C, retencija urina, nemogućnost oralnog uzimanja antibiotske terapije, indikacije za parenteralnu rehidraciju. / Indications for hospitalization are: severe clinical presentation that includes some of the following symptoms – prostration, fever >38,5 °C, urine retention, impossibility of antibiotic oral intake, pregnancy, indications for parenteral rehydration <b>Ako je hospitalizacija nužna,</b> terapiju započeti parenteralno, zatim prijeći na peroralnu primjenu lijeka nakon kliničkog poboljšanja (nestanak vrućice uglavnom nakon 48–72 h); <b>if hospitalization necessary</b> start parenteral therapy then switch to oral after clinical improvement (resolution of fever usually at 48–72h): <b>Prvi izbor / first choice:</b> koamoksiklav 3×1,2 g iv. / 10–14 dana / co-amoxiclav 3×1,2 g iv. for 10–14 days u težim slučajevima dodati gentamicin 1×4 mg/kg iv. (3 dana) *** / in severe cases add gentamicin 1×4 mg/kg iv. (3 days) *** <b>Alternativa / Alternative:</b> gentamicin 1×4 mg/kg iv., im.*** / gentamicin 1×4 mg/kg iv., im.*** cefalosporini II. ili III. generacije / 10–14 dana (cefuroksim 3×750–1500 mg iv., ceftriakson 1×1–2 g iv.) / 2 <sup>nd</sup> or 3 <sup>rd</sup> generation cephalosporins for 10–14 days (cefuroxime 3×750–1500 mg iv., ceftriaxone 1×1–2 g iv.) ciprofloksacin 2×400 mg iv. / 7–10 dana *** / ciprofloxacin 2×400 mg iv. for 7–10 days*** <b>AMBULANTNO LIJEČENJE / AMBULATORY TREATMENT</b> <b>Prvi izbor / First choice:</b> koamoksiklav 2×1 g po. / 10–14 dana / co-amoxiclav 2×1 g po. for 10–14 days <b>Alternativa / Alternative:</b> cefalosporini II. ili III. generacije / 10–14 dana (cefuroksim aksetil 2×500 mg po., cefibuten 1×400 mg po., cefiksime 1×400 mg po.) / 2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup> generation cephalosporins for 10–14 days (cefuroxime axetil 2×500 mg po., cefibuten 1×400 mg po., cefixime 1×400 mg po.) / ciprofloksacin 2×500 mg po. / 7–10 dana *** / ciprofloxacin 2×500 mg po. for 7–10 days***

from categories 1 and 2 above; one or more factors associated with a complicated UTI (see text)

/  $\geq 10^5$  cfu/mL\*\*  
or  $\geq 10^4$  cfu/mL in straight catheter urine  
**Za trudnice / For pregnant women:**  
 $\geq 10^5$  bakterija/mL\*\*  
/ $\geq 10^5$  cfu/mL\*\*  
**Za muškarce / For males:**  
 $\geq 10^4$  bakterija/mL\*\*  
/ $\geq 10^4$  cfu/mL\*\*

### BOLNIČKO LIJEČENJE/ HOSPITAL TREATMENT

**Prvi izbor / First choice:**

koamoksiklav 3×1,2 g iv. / 10–14 dana / co-amoxiclav 3×1,2 g iv. for 10–14 days  
+ gentamicin 1×4 mg/kg iv.\*\*\* / 3 dana\*\*\*<sup>17,18</sup> / gentamicin 1×4 mg/kg iv.\*\*\* for 10 days\*\*\*<sup>17,18</sup>

**Alternativa / Alternative:**

ciprofloksacin 2×400 mg iv. / 7–10 dana\*\*\* / ciprofloxacin 2×400 mg iv. for 7–10 days\*\*\*  
cefalosporini II. ili III. generacije / 10–14 dana (cefuroksim 3×750–1500 mg iv., ceftriakson 1×1–2 g iv.) /  
2<sup>nd</sup> or 3<sup>rd</sup> generation cephalosporins for 10–14 days (cefuroxime 3×750–1500 mg iv., ceftriaxone 1×1–2 g iv.)

**U muškaraca/ In males:**

### AMBULANTNO LIJEČENJE / AMBULATORY TREATMENT

**Akutna IMS i sustavni simptomi (vručica) / Acute UTI and systemic symptoms (fever)**

**Prvi izbor / First choice:**

ciprofloksacin 2×500 mg po. / 2 tjedna\*\*\* / ciprofloxacin 2×500 mg po. for 2 weeks\*\*\*

**Alternativa / Alternative:**

koamoksiklav 2×1 g po. / 2 tjedna / co-amoxiclav 2×1 g po. for 2 weeks  
cefuroksim aksetil 2×500 mg po. / 2 tjedna / cefuroxime axetil 2×500 mg po. for 2 weeks  
cefibuten 1×400 mg po. / 2 tjedna / cefibuten 1×400 mg po., for 2 weeks  
cefiksime 1×400 mg po. / 2 tjedna / cefixime 1×400 mg po., for 2 weeks

**IMS i tegobe koje odgovaraju bakterijskom prostatitisu (uz dizuriju prisutna i perinealna bol i/ili seksualna disfunkcija) / UTI and complaints that correspond to chronic bacterial prostatitis (apart from dysuria, perianal pain and/or sexual dysfunction also present)**

**Prvi izbor/ First choice:**

ciprofloksacin 2×500 mg po. / 4 tjedna\*\*\* / ciprofloxacin 2×500 mg po. for 4 weeks\*\*\*

**Alternativa / Alternative:**

trimetoprim/sulfametoksazol 2×960 po. / 4 tjedna ako je poznata osjetljivost uzročnika /  
trimethoprim/sulfamethoxazole 2×960 po. for 4 weeks if sensitivity of the agent is known  
koamoksiklav 2×1 g po. / 4 tjedna / co-amoxiclav 2×1 g po. for 4 weeks  
cefuroksim aksetil 2×500 mg po. / 4 tjedna / cefuroxime axetil 2×500 mg po. for 4 weeks  
cefibuten 1×400 mg po. / 4 tjedna / cefibuten 1×400 mg po. for 4 weeks  
cefiksime 1×400 mg po. / 4 tjedna / cefixime 1×400 mg po., for 4 weeks

### BOLNIČKO LIJEČENJE/ HOSPITAL TREATMENT

**Ako je hospitalizacija nužna, jednako kao gore navedeno osim što terapiju treba započeti parenteralno**

(ciprofloksacin 2×400 mg iv.\*\*\*, koamoksiklav 3×1,2 g iv., cefuroksim 3×1,5 g iv., ceftriakson 1×1–2 g iv.) /

**if hospitalization is necessary same as above except start parenteral therapy**

(ciprofloxacin 2×400 mg iv.\*\*\*, co-amoxiclav 3×1,2 g iv., cefuroxime 3×1,5 g iv., ceftriaxone 1×1–2 g iv.)

U težim slučajevima dodati gentamicin (1×4 mg/kg iv.\*\*\*) beta-laktamima /

in severe cases add gentamicin (1×4 mg/kg iv.\*\*\*) to beta-lactams

**U trudnica / In pregnant women:**

cefalosporini II. (cefuroksim aksetil) i III. generacije (cefibuten ili cefiksime) ili

koamoksiklav /

2<sup>nd</sup> (cefuroxime axetil) and 3<sup>rd</sup> (cefibuten or cefixime) generation cephalosporins or co-amoxiclav

cistitis / 7 dana / cystitis for 7 days

pielonefritis / 10–14 dana (preporučuje se bolničko liječenje) / pyelonephritis for 10–14 days

nitrofurantoin 2–3×100 mg / 7 dana u prvom i drugom trimestru trudnoće samo za cistitis i asimptomatsku bakteriuriju /

nitrofurantoin 2–3×100 mg for 7 days in the first and second trimester for cystitis and asymptomatic bacteriuria only

**Ako je hospitalizacija nužna, jednako kao gore navedeno osim što terapiju treba započeti parenteralno /**

**if hospitalization is necessary same as above except start parenteral therapy**

**Kod bolnički zadobivenih infekcija te infekcija stranih tijela (kateter) /**

**In hospital acquired infections & foreign body (catheter) infections**

**Prvi izbor/ First choice:**

netilmicin 1×4–6 mg/kg iv. + ceftazidim 3×1–2 g iv. / 7–14 dana\*\*\* /

netilmicin 1×4–6 mg/kg iv. + ceftazidim 3×1–2 g iv. for 7–14 days\*\*\*

**Alternativa / Alternative:**

ciprofloksacin 2×400 mg iv. / 7–10 dana\*\*\* / ciprofloxacin 2×400 mg iv. for 7–10 days\*\*\*

Kategorija / Category	Kliničke karakteristike / Clinical features	Laboratorijske pretrage / Laboratory examinations	Antimikrobno liječenje / Antimicrobial treatment *
4	Asimptomatska bakterijurija / Asymptomatic bacteriuria	Bez urinarnih simptoma / No urinary symptoms ≥ 10 <sup>5</sup> leukocita/mm <sup>3</sup> / ≥ 10 WBC/mm <sup>3</sup> <b>Za žene/For females:</b> ≥ 10 <sup>5</sup> bakterija/mL** istog bakterijskog soja u dvije uzastopne urinkulture srednjeg mlaza urina uzete u razmaku ≥ 24 sata / or same bacterial strain in two consecutive mid-stream urine cultures ≥ 24 hours apart <b>Za muškarce / For males:</b> ≥ 10 <sup>5</sup> bakterija/mL** u jednoj kulturi srednjeg mlaza urina / ≥ 10 <sup>5</sup> cfu/mL** in a single mid-stream urine culture	Bez liječenja osim u trudnica, prije invazivnih uroloških i ginekoloških zahvata, u primatelja transplantiranog bubrega i žena s bakterijom koja traje 48 h nakon odstranjenja trajnog katetera. / No treatment except in pregnant women, before invasive urologic and gynecologic procedures, in kidney transplant recipients and in women with catheter associated bacteriuria that persists 48 h after indwelling catheter removal. Liječenje prema antibiogramu 3–7 dana. / Treatment according to antibiogram for 3–7 days.
5	Rekurentne IMS / Recurrent UTI	Najmanje tri epizode nekomplicirane infekcije dokazane u urinkulturi u posljednjih 12 mjeseci ili dvije epizode u posljednjih 6 mjeseci; samo žene; bez strukturalnih/funkcionalnih abnormalnosti / At least three episodes of uncomplicated infection documented by culture in the last 12 months or two episodes in the last 6 months: women only; no structural/functional abnormalities	<b>Liječenje / Treatment</b> Jednako kao i za sporadične epizode, osim što u obzir treba uzeti podatke o prethodno dokazanim izolatima i njihovoj osjetljivosti. / The same as sporadic episodes except that previous isolates and their sensitivity patterns should be taken into account. <b>Profilaksa / Prophylaxis</b> Bolesnicama s rekurentnim IMS preporučuje se jedna od navedenih profilaksa / In patients with recurrent UTI one of the following prophylactic regimens may be recommended: 1. samoliječenje antibioticima preporučuje se 3–7 dana prema nalazu prethodne urinkulture i uspjehu izlječenja prethodne urinarne infekcije (u bolesnika s ≤ 2 epizode nekomplicirane IMS u posljednjih godinu dana) / self-medication with antibiotics is recommended for 3–7 days according to finding of previous urinary culture and the success of treatment during the last urinary infection (in patients with ≤ 2 episodes of uncomplicated UTI in the last year) 2. u pojedinih bolesnica profilaksa se preporučuje nakon spolnog odnosa (u bolesnika s ≥ 3 epizode nekomplicirane IMS u posljednjih godinu dana) / in some patients taking prophylaxis is recommended after the sexual intercourse (in patients with ≥ 3 episodes of uncomplicated UTI in the last year) 3. kontinuirano uzimanje profilaktičke doze svaku večer ili tri puta na tjedan / continuous intake of prophylactic dose every evening or three times per week. Profilaksa, prema antibiogramu, treba trajati 6 mjeseci ili duže te uključivati ¼ ili ½ terapijske doze / Prophylaxis, according to antibiogram, should last for 6 months or longer and includes ¼ or ½ of therapeutic dose: nitrofurantoina 50–100 mg po. / nitrofurantoin 50–100 mg po. trimetoprim/sulfametoksazol 480 mg po. / trimethoprim-sulfamethoxazole 480 mg po. cefaleksina 250 mg po. / cefalexin 250 mg po. Fluorokinolone treba sačuvati za liječenje simptomatskih infekcija te se samo iznimno mogu rabiti / Fluoroquinolones should be saved for treatment of symptomatic infections and be used only exceptionally norfloksacin 200 mg po. / norfloxacin 200 mg po. ciprofloksacin 125 mg po. / ciprofloxacin 125 mg po. <b>Alternativna profilaksa / Alternative ways of prophylaxis</b> proizvodi brusnice (dva puta na dan) / cranberry products (2 times daily) intravaginalna primjena estrogena / intravaginal estrogen administration intravaginalna primjena laktobacila (trenutačno se istražuje, nije standardna njera) / intravaginal administration of lactobacillus suspension (under research at the moment, not standard of care)

IMS = infekcije mokraćnog sustava; Sve vrijednosti leukociturije odnose se na necentrifugirani urin. / UTI = urinary tract infections; WBC = white blood cells; cfu = colony forming units  
 All leukocyturia counts refer to unspun urine.

\* Doziranje je prilagođeno referencama<sup>19,20</sup> ako nije drugačije naznačeno; doze se odnose na odraslu osobu srednje tjelesne težine s normalnom funkcijom bubrega. / Doses are adjusted according to<sup>19,20</sup>, if not stated otherwise; doses are stated for an average adult body weight and normal kidney function;

\*\* Uropatogeni u kulturi čistog srednjeg mlaza. / Uropathogen in mid-stream urine culture;

\*\*\* U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom doze se trebaju prilagoditi (vidi poglavlje: Opće preporuke) / Dosing should be adapted in patients with impaired kidney function (see Section: General recommendations)

prvog posjeta bolesnika liječniku kada se odlučuje o odabiru terapije.

IMS se dijele na:

1. akutne nekomplikirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava žena u premenopauzi koje nisu trudne
2. akutni nekomplikirani pijelonefritis
3. komplicirane IMS uključujući i sve IMS muškaraca
4. asimptomatsku bakteriuriju
5. rekurentne IMS (nekomplikirane, bez predisponirajućih čimbenika)

Opće preporuke za terapijski pristup svim kategorijama IMS:

Svi bolesnici s IMS trebaju biti dobro hidrirani, a treba im se po potrebi osigurati mirovanje, antipiretici i analgetici. Nakon kliničkog poboljšanja (nestanak vrućice, uglavnom nakon 48–72 h), započetu parenteralnu terapiju treba nastaviti *per os*.<sup>2,3,5,17–21</sup>

Empirijsku terapiju treba uskladiti s antibiogramom čim su nalazi urinokulture dostupni (antibiotsko liječenje treba uključivati onaj antibiotik koji ima najuži spektar i učinkovito djeluje na dokazanog uzročnika).<sup>2,3,22</sup>

Aminoglikozide ne treba primjenjivati duže od 10 dana kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Nakon kliničkog poboljšanja (obično nakon 72 h), terapiju aminoglikozidima treba zamijeniti peroralnim antibiotikom. Ako je aminoglikozid dodan beta-laktamskom antibiotiku zbog sinergističkog učinka, nakon 3 dana uz kliničko poboljšanje, terapiju aminoglikozidima treba obustaviti i nastaviti rabiti samo beta-laktamske antibiotike. U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom doza lijeka mora se prilagođavati sukladno njegovu stanju.<sup>7,23–25</sup> (Ib, A). Aminoglikozidi ograničeno prodiru u tkivo i izlučuju se putem bubrega. Doziranje se temelji na bolesnikovoj idealnoj ili prilagođenoj tjelesnoj težini i bubrežnoj funkciji. Pažljivim odabirom empirijskog doziranja te praćenjem razine lijeka u serumu osigurava se sigurna i učinkovita primjena ovih lijekova. U bolesnika kod kojih se očekuje trajanje primjene aminoglikozida >2 tjedna preporučuje se učiniti audiometrijski test.

Antimikrobni učinak aminoglikozida ovisi o koncentraciji antibiotika te se jednokratnim doziranjem postiže učinak jednak kao pri višekratnom doziranju, ali je pri jednokratnom doziranju toksični učinak aminoglikozida manji. Jednokratno doziranje primjenjuje se u bolesnika s kreatininskim klirensom >60 mL/min. Gentamicin se primjenjuje u jednokratnoj dozi od 4 do 7 mg/kg<sup>17,18</sup> (IIa, B). Infekcije uzrokovane pseudomonasom zahtijevaju doze gentamicina od 7 mg/kg<sup>26,27</sup> (IIa, B).

Kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom doziranje treba prilagoditi klirensu kreatinina.

Udarana doza od 2 mg/kg može se primijeniti kod bolesnika s teškim infekcijama.

Tablica 3.2. Doziranje aminoglikozida u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom

Table 3.2. Aminoglycoside dosing in patients with impaired kidney function

Kreatininski klirens / Creatinine clearance	Doza (gentamicin, tobramicin) / Dose (gentamycin, tobramycin)
40–60 mL/min	1,2 – 1,5 mg/kg/doza IV q12 h / 1.2 – 1.5 mg/kg/dose IV q12 h
20–40 mL/min	1,2–1,5 mg/kg/doza IV q12–24 h / 1.2–1.5 mg/kg/dose IV q12–24 h
<20 mL/min	2 mg/kg udarna doza / 2 mg/kg loading dose

#### Akutne nekomplikirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava (cistitis) žena u premenopauzi, koje nisu trudne

Najčešći uzročnik akutne nekomplikirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava (cistitis) žena u premenopauzi, a koje nisu trudne, jest *E. coli* (80% slučajeva). *Staphylococcus saprophyticus* također se ubraja među primarne uzročnike infekcije kod mlađih žena (5–10% IMS u ovoj skupini).<sup>28,29</sup> U Hrvatskoj učestalost *S. saprophyticus* niska je (manje od 5%).<sup>30</sup> Drugi mikroorganizmi (druge enterobakterije, enterokoki) većinom uzrokuju infekcije uz prisutnost drugih temeljnih bolesti.<sup>19,31</sup>

U žena s jasnim simptomima nekomplikiranog cistitisa, nalaz od  $\geq 10^3$  bakterija po mL čistoga srednjeg mlaza urina smatra se granicom za signifikantnu bakteriuriju uz osjetljivost testa od oko 80%, a specifičnost oko 90%.<sup>5,32,33</sup> (IV, C). U slučaju nejasnih simptoma IMS treba imati na umu da se niski broj bakterija ( $10^3$ /mL) često nalazi i u zdravih žena kao posljedica kontaminacije urina tijekom mokrenja.

Urinokulturu ne treba raditi u zdravih žena sa sporadičnim nekomplikiranim cistitisom, budući da je uzročnik lako predvidiv.<sup>2,3,5,6,19</sup> (IV, C). Ako se stanje bolesnice ne poboljša tijekom empirijske terapije, uzima se uzorak urina za analizu.

Dijagnoza se postavlja na temelju karakterističnih simptoma i nalaza »dipstick« testu. Prema navodima iz literature na infekciju upućuje pozitivan test nitrita i/ili test leukocitne esterase<sup>34</sup> (Ia). Stoga RG predlaže uporaba i »dipstick« testu za analizu leukocitne esterase i testa nitrita (A).

Iako nalaz leukociturije govori u prilog dijagnozi infekcije, ne znači uvijek da taj nalaz potvrđuje infekciju, niti ju odsutnost leukociturije isključuje.<sup>35</sup> U laboratorijskoj praksi se kao metoda detekcije leukociturije najčešće primjenjuje detekcija leukocita u velikome vidnom polju sedimenta urina (povećanje  $10 \times 40$ ), pri čemu se nalaz od 5 do 10 leukocita u velikome vidnom polju smatra gornjom granicom normalnog nalaza u urinu zdravih osoba.<sup>36</sup> Rabeći ovu metodu dokazivanja leukociturije, velik broj bolesnika sa signifikantnom bakteriurijom ima negativan nalaz leukociturije te se ova metoda ne smatra dovoljno osjetljivom. Osjetljivošću se smatra metoda brojenja leukocita u necentrifugiranom urinu, gdje broj >10 leukocita/mm<sup>3</sup> predstavlja patološki nalaz.<sup>15</sup> Najjednostavnija metoda određivanja leukociturije je detekcija leukocitne esterase. Test leukocitne esterase je visoko osjetljiv i specifičan ako se obavlja kod simptomatskih bolesnika (osjetljivost 75–96%, a specifičnost 94–98%).<sup>32,33</sup> Iako negativan nalaz »dipstick« testu smanjuje vjerojatnost za IMS na manje od 20%, IMS se ne može isključiti u simptomatskih žena,<sup>34</sup> stoga se kliničkom procjenom stanja bolesnika treba odlučiti da li uzeti uzorak urina za urinokulturu ili naručiti bolesnika na kontrolu ako se simptomi nastave ili pogoršaju.

Povećan broj leukocita u urinu obično je znak infekcije mokraćnog sustava, no može biti i odraz nekih drugih čimbenika kao što su npr. prisutnost katetera, kamenaca, vulvovaginitis, erozije vaginalne i cervikalne sluznice ili dehidracija.<sup>37</sup> U takvim slučajevima treba dalje istražiti postojanje spolno prenosivih bolesti ili ginekološku patologiju bolesti.

Radna grupa za izradu smjernica IMS odabrala je nitrofurantoin kao lijek izbora za liječenje akutnih nekomplikiranih infekcija donjeg dijela mokraćnog sustava (cistitis) žena u premenopauzi, koje nisu trudne, budući da je *E. coli* još uvijek visoko osjetljiva na ovaj antibiotik (97% u Hrvatskoj), rezistencija na lijek se još uvijek sporo razvija usprkos mnogim godinama njegove kliničke primjene,<sup>13</sup> pristupačnoj cijeni i niskoj toksičnosti. Postoji sumnja na toksičnost ni-

trofurantoina, koja se posebno manifestira kao akutna i kronična plućna bolest. Učestalost ovih nuspojava čini se relativno niskom, prema podacima iz literature<sup>29,38,39</sup> te osobnim iskustvima članova radne grupe.<sup>2,3</sup> Simptomi prestaju nakon prestanka primjene lijeka. Posebno treba paziti da se ne zanemare simptomi nuspojava te da se na vrijeme prekine terapija u slučaju njihova pojavljivanja. Radna se grupa odlučila na primjenu nitrofurantoina dva puta na dan zbog efikasnosti te dobre suradljivosti bolesnika.<sup>40,41</sup>

Nitrofurantoin treba primjenjivati 7 dana budući da ne postoji valjan dokaz da je kraće trajanje terapije jednako učinkovito<sup>4,42</sup> (Iib, B).

Radna je grupa odabrala 7-dnevno trajanje beta-laktamske terapije za ovu indikaciju, budući da nema dovoljno dobrih dokaza u literaturi da je kraća terapija jednako učinkovita kao i 7-dnevna<sup>43-46</sup> (Ib, A).

Rezistencija *E. coli* na fluorokinolone u Hrvatskoj trenutno iznosi 10% te se fluorokinoloni trebaju čuvati za teže infekcije.<sup>13</sup> Ako se daje za liječenje nekomplikiranog cistitisa, norfloksacin se ne smije primjenjivati duže od 3 dana, jer je dokazano da je ova terapija jednako učinkovita kao i 7-dnevna. Duže trajanje liječenja može uzrokovati pojavu rezistencije kod normalne fiziološke flore te se stoga treba izbjegavati<sup>47-50</sup> (Ia, A).

Rezistencija *E. coli* na najčešće primjenjivane antibiotike za liječenje infekcija mokraćnog sustava u razdoblju od 2001. do 2006. god. prikazana je na tablici 3.3.

Tablica 3.3. Rezistencija *E. coli* na najčešće primjenjivane antibiotike u Hrvatskoj u razdoblju od 2002. do 2006.<sup>13</sup>

Table 3.3. The resistance of *E. coli* to most common antibiotics in Croatia in the period from 2002–2006<sup>13</sup>

Antibiotik / Antibiotic	Rezistencija (intermedijarna) % / Resistant (intermediate) %				
	2002.	2003.	2004.	2005.	2006.
nitrofurantoin / nitrofurantoin	4 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (1)	2 (1)
trimetoprim-sulfametoksazol / trimethoprim-sulfamethoxazole	25 (0)	22 (0)	25 (0)	24 (1)	24 (0)
amoksisicilin / amoxicillin	47 (1)	47 (1)	44 (1)	49 (1)	52 (1)
cefaleksin / cephalexin	11 (5)	9 (4)	9 (6)	11 (8)	8 (5)
koamoksiklav / co-amoxiclav	8 (4)	6 (4)	5 (3)	5 (4)	4 (4)
cefuroksim / cefuroxim	5 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (2)	2 (2)
ceftibuten / ceftibuten	3 (0)	2 (0)	2 (0)	1 (0)	2 (0)
ceftriakson / ceftriaxone	3 (0)	2 (0)	2 (0)	1 (0)	2 (0)
gentamicin / gentamicin	7 (1)	5 (0)	5 (0)	6 (0)	6 (0)
norfloksacin / norfloxacin	8 (0)	8 (0)	7 (0)	10 (0)	10 (1)
ciprofloksacin / ciprofloxacin	7 (0)	8 (0)	7 (0)	10 (0)	10 (1)

#### Akutni nekomplikirani pijelonefritis

Iako se za rutinsku dijagnostiku preporučuje kriterij značajne bakteriurije od  $\geq 10^4$  bakterija po mL čistoga srednjeg mlaza urina, u 80–95% slučajeva akutnog pijelonefritisa nalazi se  $\geq 10^5$  bakterija.<sup>51</sup>

Radna grupa za izradu smjernica IMS odabrala je koamoksiklav kao lijek izbora za liječenje akutnoga nekomplikiranog pijelonefritisa zbog niske rezistencije *E. coli* (5% rezistentni i 4% intermedijarno osjetljivi sojevi u Hrvatskoj u 2005. g.),<sup>13</sup> relativno uskog spektra djelovanja i netoksičnosti. U slučaju bolničkog liječenja, terapiju treba započeti parenteralno (3×1,2 g), a u ambulantnih bolesnika peroralno (2×1 g)<sup>52</sup> (Ib). Dok je za liječenje pneumokoknih (respiratornih) infekcija koamoksiklav primijenjen dvaput na dan (2×1 g) očito djelotvorniji od doziranja 3×625 mg, suprotno vrijedi

za gram-negativne (IMS) infekcije. Udio klavulanske kiseline je veći u dozi od 3×625 mg, što je bitno za gram-negativne uzročnike (infekcije IMS), ali nebitno za gram-pozitivne uzročnike (infekcije respiratornog sustava). Međutim, neke su studije pokazale jednaku kliničku djelotvornost obaju doziranja u liječenju IMS<sup>53</sup> te je RG odlučila preporučiti primjenu 2×1 g koamoksiklava računajući na bolju suradljivost bolesnika i manje nuspojava.

Alternativna terapija uključuje cefalosporine II. i III. generacije te ciprofloksacin. Međutim, ove lijekove treba čuvati za osobe alergične na penicilin s obzirom na moguću razvoj rezistencije<sup>54,55,56,57</sup> (IIa, B).

U slučaju anafilaktičke reakcije na penicilin, beta-laktami se ne smiju primjenjivati, a lijek izbora je ciprofloksacin.<sup>54</sup> Beta-laktamska terapija treba trajati 10–14 dana<sup>26,58,59</sup> (IV, C). Ciprofloksacin treba primjenjivati 7–10 dana<sup>60,61</sup> (Ib, A).

U hospitaliziranih bolesnika terapiju treba započeti parenteralno, a u težih slučajeva koamoksiklav treba kombinirati s gentamicinom za sinergijski učinak te širi spektar djelovanja<sup>58</sup> (IV, C).

Jedina kombinacija antibiotika s dokazanim sinergijskim učinkom jest kombinacija beta-laktama i aminoglikozida<sup>62,63</sup> (Iib, B). Čak i nakon mnogo godina uporabe aminoglikozida, rezistencija *E. coli* još je uvijek niska te iznosi 6% na gentamicin i 1% na netilmicin.<sup>13</sup> Preporučuje se primjena aminoglikozida jednom na dan budući da je ova doza najmanje jednako djelotvorna kao i višestruka te ujedno i manje toksična (Ib, A).

#### Komplicirane IMS

Komplicirajući čimbenici infekcija mokraćnog sustava:

1. muški spol
2. trudnoća
3. bolnički dobivena infekcija
4. prisutnost katetera, stenta ili splinta (uretralni, ureteralni ili renalni) ili intermitentna kateterizacija mokraćnog mjehura
5. vezikoureteralni refluks i druge funkcionalne ili anatomske abnormalnosti urinarnog trakta (rezidualni urin nakon mokrenja >100 mL; kemijske ili radijacijske ozljede uroepitela; opstruktivna uropatija bilo koje etiologije uključujući opstrukciju vrata mokraćnog mjehura, neurogeni mokraćni mjehur, kamence, tumore; postoperacijske anomalije urotakta i različite derivacije mokraće)
6. bubrežna insuficijencija (kreatininski klirens <30 mL/min) i transplantacija
7. intervencija na urotaktu unatrag 15 dana
8. uzimanje antibiotika unatrag 2–3 mjeseca
9. trajanje simptoma IMS dulje od 7 dana
10. šećerna bolest
11. imunosupresija ili imunokompromitirajuća bolest

#### IMS u muškaraca

U starijih muškaraca IMS su česte i uglavnom povezane s instrumentalnim zahvatima i opstrukcijom vrata mjehura, dok su u muškaraca mlađih od 50 godina IMS vrlo rijetke i uglavnom povezane s abnormalnostima mokraćnog sustava. Stoga se sve IMS u muškaraca svrstavaju u grupu kompliciranih IMS. IMS u muškaraca mogu biti i nekomplikirane uzlaganu eradikaciju uzročnika, no takve su infekcije vrlo rijetke.<sup>51</sup> U većine muškaraca u kojih se u tijeku infekcije javlja febrilitet prisutna je subklinička infekcija prostate.<sup>64</sup>



Simptomi prostatitisa su, uz dizuriju, perinealna bol i seksualna disfunkcija.

Trimetoprim/sulfametoksazol i ciprofloksacin su antibiotici koji dobro prodiru u prostatu te se preporučuju u terapiji IMU u muškaraca<sup>65,66,67,68</sup> (IIb, B). Kako je rezistencija *E. coli* na kotrimoksazol u Hrvatskoj veća od 20%, Radna grupa za izradu smjernica odlučila se za ciprofloksacin u empirijskoj terapiji. Ako antibiogram uzročnika pokaže da se radi o izolatu osjetljivom na kotrimoksazol, kotrimoksazol se može primijeniti u ciljanoj terapiji. Terapija ciprofloksacinom ili kotrimoksazolom treba trajati najmanje 2 tjedna, a u slučaju izraženih simptoma prostatitisa 4 tjedna<sup>69,70</sup> (Ib, A).

U slučaju rezistencije uzročnika na oba antibiotika može se primijeniti koamoksiklav ili cefalosporin, sam ili u kombinaciji s aminoglikozidom, jer ovi antibiotici pokazuju dobar prodor u prostatu tijekom akutne upale.<sup>66,68</sup>

Komplicirane IMS uz prisutnost funkcionalnih ili anatomskih abnormalnosti

Prvi korak u liječenju kompliciranih IMS jest pronalazak i eliminacija predisponirajućeg čimbenika.<sup>2,3,5</sup>

Antibioticima treba liječiti samo simptomatske epizode kompliciranih IMS.<sup>5,71</sup>

Akutne simptomatske epizode treba liječiti koamoksiklavom i gentamicinom u hospitaliziranih bolesnika ili ciprofloksacinom ako se liječe ambulantno. Uzorak urina za urinokulturu treba prikupiti prije početka antibiotske terapije. Empirijsku antibiotsku terapiju treba prilagoditi prema prethodnim nalazima urinokulture ili antibiogramu.

Bolničke IMS i IMS uz prisutnosti stranog tijela (kateter)

IMS povezane sa stranim tijelom često su bolnički stečene ili imaju jednake uzročnike kao IMS dobivene u bolnici. Bilo koja invazivna dijagnostička ili terapijska intervencija također može rezultirati nozokomijalnom infekcijom. Što je kateter duže prisutan, veće su šanse za bakteriuriju. Nakon 30 dana kateterizacije (dugotrajna kateterizacija) bakteriurija (često s više od dva uzročnika) nalazi se u gotovo svih bolesnika s trajnim urinarnim kateterom.<sup>5,72,73</sup> Intermitentna kateterizacija povezana je s manjom učestalosti asimptomatske bakteriurije.<sup>74</sup>

U asimptomatskih bolesnika s trajnim kateterom, urinokultura se ne preporučuje kao rutinski test, budući da su bakteriurija i leukociturija najčešće prisutne<sup>6,75</sup> (IIa, B).

Bakteriuriju bez simptoma ne treba liječiti antibioticima<sup>74,75</sup> (Ib, A).

U bolesnika s dugotrajnim uvedenim urinarnim kateterom, asimptomatska bakteriurija i leukociturija su česte i ne treba ih liječiti antibioticima<sup>5,6,75-77</sup> (Ib, A).

Dugotrajna antibiotska profilaksa kod kateteriziranih bolesnika se ne preporučuje budući da može dovesti do infekcija rezistentnim uzročnikom<sup>77-79</sup> (Ib, A).

Urinokulturu treba učiniti samo kod akutnih simptomatskih epizoda.<sup>5</sup> Iznimke ovom pravilu opisane su u poglavlju o asimptomatskoj bakteriuriji.

Simptome akutne IMS u bolesnika s urinarnim kateterom ponekad nije jednostavno odrediti.<sup>80</sup>

Povišena tjelesna temperatura nespecifičan je znak IMS, međutim, u odsutnosti drugih mogućih uzroka te u kombinaciji sa suprapubičnom ili lumbalnom boli i općom težinom kliničke slike te pogoršanjem mentalnog statusa može biti povod antimikrobnom liječenju<sup>6,81,82</sup> (IIa, B).

Pri odabiru empirijske terapije treba uzeti u obzir širi spektar uzročnika uključujući i *P. aeruginosa*. Stoga se Radna grupa za IMS odlučila za ceftazidim i aminoglikozid kao prvi izbor liječenja. Empirijsku terapiju treba prilagoditi prethodnim nalazima i lokalnim podacima o rezistenciji. Prije početka terapije ili promjene postojeće terapije treba uzeti urinokulturu. S obzirom na formiranje biofilma, odstranjenje katetera važan je dio u liječenju bolesnika.<sup>5</sup>

U slučaju ambulantnog liječenja jedini peroralni antibiotik s antipseudomonasnom djelatnošću je ciprofloksacin. Trajanje terapije jednako je kao i za bilo koje druge komplicirane IMS.

Ispiranje mjehura s antibiotikom nije učinkovito i ne preporuča se<sup>79</sup> (IIb, B).

IMS u trudnica

U trudnica, probir na asimptomatsku bakteriuriju ( $\geq 10^5$  bakterija/mL u dvije uzastopne kulture srednjeg mlaza urina, u razmaku  $\geq 24$  sata) treba učiniti u prvom trimestru trudnoće te u slučaju ranije poznate IMS ili asimptomatske bakteriurije, prilikom svakog posjeta liječniku do poroda<sup>71,83,84</sup> (Ia, A).

Trudnice koje nemaju pozitivnu urinokulturu prilikom probira u prvom tromjesečju trudnoće ne moraju ponoviti urinokulturu.<sup>6</sup>

Većina simptomatskih IMS u trudnica prezentira se kao akutni cistitis. Radna grupa za IMS predlaže uporabu betalaktamskih antibiotika (7 dana za cistitis, 14 dana za pijelonefritis) budući da su učinkoviti u liječenju IMS i sigurni za uporabu u trudnoći<sup>85,86</sup> (Ib, A). Kinoloni, tetraciklini i trimetoprim/sulfametoksazol se u trudnoći NE SMIJU primjenjivati.<sup>52</sup> Nitrofurantoin se može rabiti u liječenju cistitisa i asimptomatske bakteriurije 7 dana, ali samo u prvom i drugom trimestru trudnoće.<sup>87,88</sup>

IMS u žena u postmenopauzi

IMS u žena u postmenopauzi treba liječiti jednako kao i kod žena u premenopauzi.<sup>5</sup> Međutim, potreban je detaljan fizikalni pregled zbog uroloških i ginekoloških poremećaja te u skladu s tim i liječenje predisponirajućih čimbenika.

Asimptomatska bakteriurija

Asimptomatska bakteriurija je česta u zdravih pojedinaца, a posebno u osoba sa strukturnim ili funkcionalnim abnormalnostima.<sup>5,89</sup>

Jedino se trudnice i bolesnici s invazivnim urološkim intervencijama svrstavaju u grupu visokorizičnih pojedinaца za razvoj simptomatske infekcije s teškim ishodom. Stoga se liječenje asimptomatske bakteriurije u ovih bolesnika preporučuje<sup>29,71,90</sup> (Ia, A).

Asimptomatska bakteriurija u starijih osoba vrlo je česta i ne treba se liječiti<sup>5,76,78</sup>, (Ib, A).

U bolesnika s dugotrajnom kateterizacijom asimptomatska bakteriurija i leukociturija su česte i ne treba ih liječiti antibioticima<sup>5,6,75,76,77</sup> (Ib, A). Jedina iznimka su bolesnici visokorizični za razvoj teških komplikacija (neutropenični), bolesnici koji se podvrgavaju urološkim zahvatima, bolesnici sa infekcijom *Serratium marcescens* budući da ova vrsta ima velik potencijal da uzrokuje bakteriemiju i ponekad je liječenje ovih bolesnika opravdano ako mu je cilj eradikacija ovog posebno opasnog uzročnika s bolničkog odjela.<sup>91-93</sup> U bolesnika s trajnim kateterom urinokultura se ne preporučuje kao rutinski test, budući da su bakteriurija i leukociturija vrlo često prisutne<sup>6,75</sup> (IIa, B).

Postoje valjani dokazi da kratkotrajno antibiotsko liječenje žena s asimptomatskom bakteriurijom nakon kratkotrajne kateterizacije značajno smanjuje rizik od dobivanja simptomatske infekcije<sup>5,94</sup> (Ib). Stoga Radna grupa za IMS predlaže probir ovih bolesnica na bakteriuriju (A).

Smjernice za pripremu bolesnika za operacije velikih zglobova (kuka i koljena) uključuju pretragu urina i preporučuju liječenje asimptomatske bakteriurije u ovih bolesnika<sup>95,96</sup> (IV, C). Prospektivna studija je pokazala da su bakterije preoperativno prisutne u urinu rijetko uzročnici infekcije rane ili zglobova nakon operacije kuka<sup>97</sup> (IIa) te nalaz asimptomatske bakteriurije nije indikacija za odgađanje operacije (B).

#### Rekurentne IMS

Procjenjuje se da će u 20–30% žena s IMS, IMS biti rekurentna.<sup>98</sup> Predispozicija za rekurentnu IMS može se djelomice pripisati genetikci, a djelomice ovisi o rizičnom ponašanju. Rizični čimbenici povezani s rekurentnom IMS su: IMS u osoba mlađih od 15 godina, IMS u majki, uporaba spermicida te učestalost spolnih odnosa.<sup>5,99</sup>

Epizode rekurentne IMS treba liječiti jednako kao i sporadične epizode cistitisa ili pijelonefritisa. Međutim, u obzir treba uzeti rezultate mikrobioloških pretraga prethodnih epizoda, dok se urinokultura treba uraditi prije započetog liječenja.

Za asimptomatsku reinfekciju vrijedi jednaki terapijski pristup kao i za asimptomatsku bakteriuriju, te se u većine žena ne treba liječiti.<sup>19,99</sup>

U nekih žena akutne egzacerbacije IMS su tako učestale da narušavaju normalan svakodnevni život, pa se u takvim slučajevima može uvesti profilaksa IMS.<sup>100,101,102</sup>

Dugotrajno profilaktičko uzimanje antibiotika, dnevno ili postkoitalno, pokazalo se uspješnim u smanjenju kliničkih rekurencija u usporedbi s placebom.<sup>103</sup> Međutim, treba uzeti u obzir rizike od dobivanja nuspojava (oralna ili vaginalna kandidoza, gastrointestinalni simptomi). Također, rizik od selekcije rezistentnih mikroorganizama je značajan.<sup>99</sup> Čini se da profilaksa ne mijenja prirodni tijek rekurentne IMS i čim se profilaksa prestane uzimati, većina žena ponovno postaje podložna reinfekciji. U bolesnika s niskim postotkom rekurencija, koji su kooperativni, preferira se bolesnički inicirano samoliječenje.<sup>104</sup> U takvih slučajeva posebno treba paziti na edukaciju bolesnika kako bi na vrijeme prepoznali simptome prave IMS.

Dugotrajna antibiotska profilaksa u bolesnika s trajnim kateterom ne preporučuje se budući da može dovesti do infekcije uzrokovane rezistentnim uzročnicima<sup>77,78,79</sup> (Ib, A).

Antimikrobna profilaksa može se primijeniti u bolesnika u kojih je učestalost i težina simptomatskih epizoda takva da teško narušava bolesnikovu kvalitetu života.<sup>6</sup>

Produžena terapija niskim dozama antibiotika vrlo vjerojatno selektira rezistentne bakterije i u tom smislu treba poticati alternativne oblike profilakse.

Pripravci brusnice razlikuju se po svojoj jačini, ali postoji dovoljno dobrih dokaza koji podupiru učinkovitost ovih proizvoda u profilaksi rekurentnih IMS<sup>6,105–107</sup> (Ia, A).

Estrogen ima važnu ulogu u održavanju normalne vaginalne flore i sprječava atrofične promjene u epitelu vagine. Pojedine su studije dokazale da estrogen smanjuje učestalost rekurencija u žena u postmenopauzi<sup>5,30,108</sup> (Ib). Međutim, metaanaliza sigurnosti i učinkovitosti pripravaka vaginalnog estrogena pokazala je proturječne rezultate kod smanjenja simptoma IMS.<sup>109</sup> Sigurnost dugotrajne uporabe estrogena tek se treba ispitati. Radna grupa ne preporučuje

rutinsku primjenu estrogena kod svake žene u postmenopauzi s rekurentnom IMS, iako nekim bolesnicama može koristiti.

Primjena intravaginalnih pripravaka laktobacila ima za cilj obnoviti fiziološku floru vagine čime bi se smanjila kolonizacija tog područja drugim bakterijama. Učinkovitost ovih preparata se još ispituje.<sup>110–112</sup>

#### Bitne činjenice pri interpretaciji mikrobioloških nalaza i liječenju IMS

- Nalaz bakterija u urinu ne znači nužno i bolest

Urin je normalno sterilan, no distalni dio uretre koloniziran je saprofitnom florom susjednih regija te čak i pažljivo uzet uzorak izmokrenog urina može biti kontaminiran tim mikroorganizmima. Kako su ti isti mikroorganizmi i mogući uzročnici uroinfekcija, često je teško razlučiti istinsku bakteriuriju od kontaminacije urina saprofitnom florom distalne uretre. Kass je 1957. g. pokazao da nalaz bakterija u izmokrenom urinu veći od  $10^5$  bakterija/mL dobro korelira s nalazom bakterija u urinu dobivenim kateterizacijom mjehura, dok manji broj bakterija u izmokrenom urinu najčešće predstavlja kontaminaciju.<sup>113</sup> Od tada je nastao pojam »signifikantna bakteriurija« koji podrazumijeva nalaz od  $10^5$  ili više bakterijau/mL urina i uz prisutnost simptoma upućuje na infekciju mokraćnog sustava.

Danas su važeći kriteriji za »signifikantnu bakteriuriju« administrativno postavljeni poštujući mogućnost da kod nekih kategorija IMS čak i manji broj bakterija, u kombinaciji sa specifičnim kliničkim simptomima, može predstavljati značajan nalaz. Pri tome treba imati na umu da malen broj bakterija i u tim kategorijama, ipak, u većini slučajeva znači kontaminaciju. Kako mikrobiološkom laboratoriju nisu dostupni svi klinički podaci o bolesniku, laboratoriji izdaju nalaze i malog broja bakterija ( $\geq 10^3$  bakterija/mL) za slučaj da se radi o nekom od tih rijetkih bolesnika, ali pri tome dolazi do velikog broja lažno pozitivnih nalaza koji nerijetko vode u nepotrebnu uporabu antibiotika.

Uropatogenim bakterijama se u prvom redu smatra *E. coli*, a u mladih žena i *S. saprophyticus*, dok za ostale bakterijske vrste (druge enterobakterije, enterokoki) treba tražiti čvršće kriterije (veći broj bakterija) za povezanost s kliničkim simptomima.<sup>114</sup>

Infekcije u 95% slučajeva izaziva jedna vrsta bakterija tako da nalaz većeg broja raznih bakterijskih vrsta u urinu obično predstavlja kontaminaciju.

- Pravilno uzimanje urina srednjeg mlaza

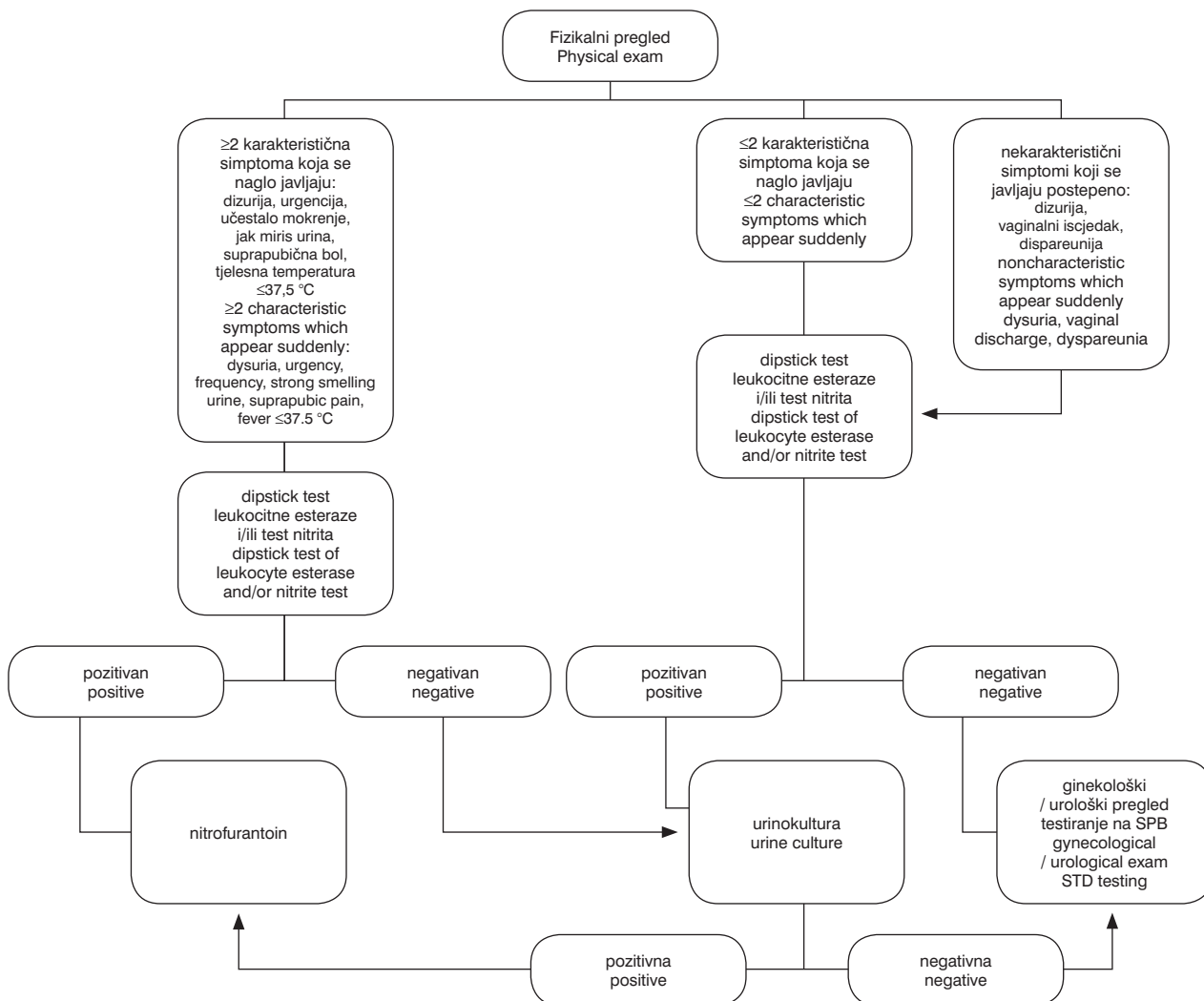
Za analizu se uzima prvi jutarnji urin ili uzorak urina nakon četiri sata nemokrenja. Prije uzimanja uzorka, genitalije treba oprati sterilnom fiziološkom otopinom (dezinficijensi se ne smiju rabiti).

- Urin treba obraditi unutar dva sata od uzimanja

Lažno pozitivne kulture urina mogu se dobiti ako se urin ne obradi odmah nakon uzimanja te se u njemu mali broj kontaminirajućih bakterija naknadno razmnoži do značajnih koncentracija. Stoga urin treba odmah nasaditi na hranjive podloge, a ako to nije moguće, uzorak urina može stajati na +4°C do 24 sata.

- Dijagnoza IMS temelji se ponajprije na simptomima i znakovima

Dijagnoza IMS postavlja se ponajprije na temelju kliničke slike, a mikrobiološki nalaz pri tome nije toliko bitan za postavljanje dijagnoze koliko za identifikaciju uzročnika i njegove osjetljivosti na antibiotike ako klinički znakovi upućuju



Slika 1. Dijagnoza i liječenje nekomplikiranih IMS u žena koje nisu trudne  
 Figure 1. Diagnosis and treatment of uncomplicated UTI in nonpregnant women

na infekciju. Glavna vrijednost urinokulture je identifikacija bakterija i njihove osjetljivosti na antibiotike.<sup>6</sup>

Simptomi učestalog i bolnog mokrenja ne moraju nužno biti povezani s infekcijom mokraćnog mjehura, već mogu biti odraz uretritisa ili vaginitisa uz istodobnu kontaminaciju urina bakterijama.

Rutinska urinokultura nakon provedene terapije se ne preporučuje u asimptomatskih bolesnika, osim u trudnica.<sup>37</sup>

- Asimptomatska bakteriurija najčešće ne zahtijeva antibiotsko liječenje

Bakteriurija je česta u starijih osoba i osoba s dugotrajnim urinarnim kateterom.<sup>5, 6</sup>

Asimptomatsku bakteriuriju treba liječiti antibioticima samo ondje gdje postoji uvjerljiv dokaz da eradikacija bakteriurije rezultira značajnim zdravstvenim dobitkom uz prihvatljiv rizik. U starijih osoba asimptomatska bakteriurija je česta i postoje valjani dokazi da je liječenje više štetno nego korisno. Nasuprot tomu, liječenje bakteriurije u trudnica donosi više dobra nego štete.

Asimptomatskom bakteriurijom ne smije se proglašavati nalaz bilo kojeg broja bakterija u samo jednom uzorku urina u žena (kriteriji za dijagnozu i terapiju asimptomatske bakteriurije opisani su na tablici 3.1.).

Leukociturija koja prati asimptomatsku bakteriuriju nije indikacija za antimikrobno liječenje.<sup>4,15</sup>

### Zaključci iz literature

Snaga dokaza	Tvrđnja (literaturni navod/snaga dokaza)
IV	Urinokulturu nije potrebno raditi u mladih žena sa sporadičnim nekomplikiranim cistitisom budući da je uzročnik infekcije lako predvidiv. <sup>2,3,5,6,19</sup>
IV	Nitrofurantoin je lijek izbora za liječenje akutnih nekomplikiranih infekcija donjeg dijela mokraćnog sustava (cistitis) žena u premenopauzi, koje nisu trudne, budući da je <i>E. coli</i> još uvijek visoko osjetljiva na ovaj antibiotik. <sup>2,3,13</sup>
II	Nitrofurantoin treba primjenjivati 7 dana budući da ne postoje valjani dokazi da je kraća terapija jednako učinkovita. <sup>4,42</sup>
IV	Radna grupa za izradu smjernica IMS odabrala je koamoksiklav kao lijek izbora za liječenje akutnoga nekomplikiranog pijelonefritisa zbog niske rezistencije <i>E. coli</i> (4% rezistentni i 4% intermedijarno osjetljivi sojevi u Hrvatskoj u 2005. g.), <sup>13</sup> relativno uskog spektra djelovanja i netoksičnosti.
IV	Empirijsku terapiju treba uskladiti s antibiogramom čim su nalazi urinokulture dostupni. <sup>2,3,22,28</sup>

Snaga dokaza	Tvrđnja (literaturni navod/snaga dokaza)
IV	Ovisno o težini bolesti, terapiju treba započeti parenteralno te u nekim slučajevima koamoksiklav treba kombinirati s gentamicinom za sinergijski učinak i širi spektar djelovanja. <sup>62,66,68</sup>
I	U muškaraca terapija ciprofloksacinom ili kotrimoksazolom treba trajati najmanje 2 tjedna, a u slučaju izraženih simptoma prostatitisa 4 tjedna. <sup>69,70</sup>
IV	Antibiotikom treba liječiti samo simptomatske epizode komplicirane IMS. <sup>5,71</sup>
II	U bolesnika s trajnim kateterom urinokultura se ne preporučuje kao rutinski test, budući da su bakteriurija i leukociturija vrlo često prisutne. <sup>6,75</sup>
I	U bolesnika s trajnim kateterom ne preporučuje se antibiotska profilaksa. <sup>77,78,79</sup>
II	Povišena tjelesna temperatura je nespecifičan znak IMS, međutim, u odsutnosti drugih mogućih uzroka te u kombinaciji sa suprapubičnom ili lumbalnom boli i općom težinom kliničke slike i pogoršanjem mentalnog statusa, može biti povod antimikrobnom liječenju. <sup>6,81,82</sup>
I	Beta-laktamski antibiotici (7 dana za cistitis, 14 dana za pijelonefritis) učinkoviti su u liječenju IMS i sigurni za primjenu u trudnica. <sup>85,86</sup>
I	Asimptomatsku bakteriuriju ne treba liječiti antibioticima, osim u odabranih bolesnika (vidi tablicu 4.1). <sup>74,75</sup>
I	Jedine visokorizične osobe za razvoj simptomatske infekcije s teškim ishodom su trudnice i bolesnici koji se podvrgavaju invazivnom urološkom zahvatu. <sup>29,71,90</sup>
I	U trudnica probir na asimptomatsku bakteriuriju ( $\geq 10^5$ bakterija/mL u dvije uzastopne kulture srednjeg mlaza urina, u razmaku $\geq 24$ sata) treba učiniti u prvom trimestru trudnoće te u slučaju ranije poznate IMS ili asimptomatske bakteriurije, prilikom svakog posjeta liječniku do poroda. <sup>71,83,84</sup>
I	Asimptomatska bakteriurija u starijih osoba vrlo je česta i ne treba se liječiti. <sup>5,76,78</sup>
II	U nekih žena akutne egzacerbacije IMS su tako učestale da narušavaju normalan svakodnevni život, pa se u takvim slučajevima može uvesti profilaksa IMS. <sup>100-102</sup>
I	Pripravci brusnice razlikuju se po svojoj jačini, ali postoji dovoljno dobrih dokaza koji podupiru učinkovitost ovih proizvoda u profilaksi rekurentnih IMS. <sup>6,105-107</sup>
I	Radna grupa ne preporučuje rutinsku primjenu estrogena kod svake žene u postmenopauzi s rekurentnom IMS, iako nekim bolesnicama može koristiti. <sup>5,30,108,109</sup>
IV	Primjena intravaginalnih pripravaka laktobacila ima za cilj obnoviti fiziološku floru vagine čime bi se smanjila kolonizacija tog područja drugim bakterijama. Učinkovitost ovih preparata još se ispituje. <sup>110-112</sup>

## Zahvale

Zahvaljujemo Vladi Kraljevine Nizozemske koja je poduprla inicijativu pisanja niza nacionalnih preporuka u Republici Hrvatskoj preko projekta MATRA »Praćenje antimikrobne rezistencije u humanoj medicini«. Posebna zahvalnost dr. Jaapu Kootu koji je organizirao nekoliko radionica u Republici Hrvatskoj o pisanju preporuka te članovima Nizozemske radne grupe o uporabi antibiotika (SWAB) i Sveučilištu u Trnavi za pomoć u oblikovanju preporuka.

Posebno zahvaljujemo dr. Suzanne Geerlings na recenziji smjernica, na razmjeni znanja i iskustva u području infekcija mokraćnog sustava te na pomoći pri pisanju ovih smjernica.

## Sukob interesa

Članovi Radne grupe nisu otkrili mogući sukob interesa pri izradi Smjernica.

## LITERATURA

1. *The AGREE Collaboration*. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. URL: <http://www.agreecollaboration.org/>
2. Škerk V, Krhen I, Kalenić S i sur. Smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava. Liječ Vjesn 2004;126:169–81.
3. Škerk V, Tambić Andrašević A, Andrašević S i sur. Prijedlog smjernica antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava – 2006. godina. Infektol Glasn 2006;26:47–52.
4. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer J, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Clin Infect Dis 1999;29:745–58.
5. Naber KG, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE i sur. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. Netherlands: European Association of Urology; 2006.
6. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. Management of suspected bacterial urinary tract infections in adults: a national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2006.
7. Geerlings SE, van den Broek PJ, van Haarst P i sur. Optimization of the antibiotic policy in the Netherlands: SWAB guidelines for antimicrobial therapy for complicated urinary tract infections (UTIs). Netherlands: The Working Party on Antibiotic Policy (SWAB); 2006.
8. Tambić T, Tambić-Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2000. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2001.
9. Tambić T, Tambić-Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2001. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2002.
10. Tambić T, Tambić-Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2002. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2003.
11. Tambić T, Tambić-Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2003. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2004.
12. Tambić T, Tambić-Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2004. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2005.
13. Tambić T, Tambić-Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2005. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2006.
14. *US Department of Health and Human Services*. Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). URL: <http://www.ahcpr.gov/clinic/epcindex.htm#methodology>
15. 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):S216–27.
16. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE with modifications by a European Working Party (Norrby SR). General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Taufkirchen, Germany: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 1993, str. 294–310.
17. Prins JM, Büller HR, Kuijper EJ, Tange RA, Speelman P. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. Lancet 1993;341:335–9.
18. Prins JM, Weverling GJ, De Blok K, Van Ketel R, Speelman P. Validation and nephrotoxicity of a simplified once-daily aminoglycoside dosing schedule and guidelines for monitoring therapy. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:2494–9.
19. *Vrhovac B, ur*. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
20. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu; 2007.
21. Auckenthaler R. Modern concept of antibiotic therapy of urinary tract infections. Adv Exp Med Biol 2000;485:279–87.
22. Hamilton-Miller J. Cefixime for switch therapy. Chemotherapy 1998;44(Suppl 1):24–7.
23. Orenstein R, Wong ES. Urinary tract infections in adults. Am Fam Physician 1999;59:1225–34.
24. Cunha BA. Intravenous to oral antibiotic switch therapy. Drugs Today 2001;37:311–9.
25. Sevinc F, Prins JM, Koopmans RP, Langendijk PN, Dankert J, Speelman P. Early change from intravenous to oral antibiotics: switch therapy. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:2364–9.
26. Johnson JR, Stamm WE. Urinary tract infections in women: diagnosis and treatment. Ann Intern Med 1989;111:906–17.
27. Zhao C, Li J, Hou J, Guo M, Zhang Y, Chen Y. A randomized controlled clinical trial on etimicin, a new aminoglycoside antibiotic versus netilmicin in the treatment of bacterial infections. Chin Med J (Engl) 2000;113:1026–30.
28. Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. Am Fam Physician 2005;71:933–42.

29. Penn RG, Preheim LC, Sanders CC, Giger DK. Comparison of moxalactam and gentamicin in the treatment of complicated urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;24:494–9.
30. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:650–5.
31. Freeman CD, Nicolau DP, Belliveau PP, Nightingale CH. Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:677–86.
32. Stamm WE. Scientific and clinical challenges in the management of urinary tract infections. *Am J Med* 2002;113(suppl 1A):1S–4S.
33. Hummers-Pradier E, Kochen MM. Urinary tract infections in adult general practice patients. *Br J Gen Pract* 2002;52:752–61.
34. Andrašević S. Istraživanje uzročnika infekcija mokraćnog sustava i njihove osjetljivosti na antimikrobna sredstva u ambulantno liječenih i hospitaliziranih bolesnika na Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« (Magistarski rad). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2006, str. 72.
35. Moore KN, Day RA, Albers M. Pathogenesis of urinary tract infections: a review. *J Clin Nurs* 2002;11:568–74.
36. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infection. U: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, ur. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases*. New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005: 875–905.
37. Colgan R, Nicolle LE, McGlone A, Hooton TM. Asymptomatic bacteriuria in adults. *Am Fam Phys* 2006;74:985–90.
38. Hurlbut TA, Littenberg B. The diagnostic accuracy of rapid dipstick test to predict urinary tract infection. *Am J Clin Pathol* 1991;96:582–8.
39. Thysell H. Evaluation of chemical and microscopical methods for mass detection of bacteriuria. *Acta Med Scand* 1969;185:393–400.
40. *European Confederation of Laboratory Medicine*. European urinalysis guidelines. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;231:1–86.
41. Komaroff AL, Pass TM, McCue JD, Cohen AB, Hendricks TM, Friedland G. Management strategies for urinary and vaginal infections. *Arch Intern Med* 1978;138:1069–73.
42. Penn RG, Griffin JP. Adverse reactions to nitrofurantoin in the United Kingdom, Sweden and Holland. *Br Med J* 1982;284:1440–2.
43. Dam-Larsen S, Kromann-Andersen H. Hepatic toxicity of nitrofurantoin. Cases reported to the Center for Monitoring Adverse Drug Reactions 1968–1998. *Ugeskr Laeger* 1999;161:6650–2.
44. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med* 2007;167:2207–12.
45. Ernst EJ, Ernst ME, Hoehns JD, Bergus GR. Women's quality of life is decreased by acute cystitis and antibiotic adverse effects associated with treatment. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:45.
46. Goetsch WG, Janknegt R, Herings RM. Increased treatment failure after 3-days courses of nitrofurantoin and trimethoprim for urinary tract infections in women: a population-based retrospective cohort study using the PHARMO database. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:184–9.
47. Karłowicz KA. Pharmacologic therapy for acute cystitis in adults: a review of treatment options. *Urol Nurs* 1997;17:106–14.
48. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA* 2005;293: 949–55.
49. Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000;46(Suppl 1):35–9.
50. Vicković N. Optimalizacija liječenja akutnog cistitisa antimikrobnim lijekovima (Magistarski rad). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2006, str. 65.
51. Katchman EA, Milo G, Paul M, Cristiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Three-day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2005;118: 1196–207.
52. Nicolle L, Anderson PA, Conly J i sur. Uncomplicated urinary tract infection in women. Current practice and the effect of antibiotic resistance on empiric treatment. *Can Fam Phys* 2006;52:612–8.
53. Thomson KS, Sanders WE, Sanders CC. USA resistance patterns among UTI pathogens. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:9–15.
54. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:243–59.
55. Roberts FJ. Quantitative urine culture in patients with urinary tract infection and bacteremia. *Am J Clin Pathol* 1986;85:616–8.
56. Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, ur. *Antibiotic and Chemotherapy: Anti-infective agents and their use in therapy*. New York: Churchill Livingstone; 2003, str. 273–5.
57. RxList: The Internet Drug Index. Augmentin. *Clinical Pharmacology*. Clinical studies. URL: [http://www.rxlist.com/cgi/generic/amoxclav\\_cp.htm](http://www.rxlist.com/cgi/generic/amoxclav_cp.htm)
58. Carson C, Naber KG. Role of fluoroquinolones in the treatment of serious bacterial urinary tract infections. *Drugs* 2004;64:1359–73.
59. Naber KG, Koch EM. Cefuroxime axetil versus ofloxacin for short-term therapy of acute uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Infection* 1993;21:34–9.
60. Stein GE, Christensen S, Mummaw N. Treatment of acute uncomplicated urinary tract infection with cefibuten. *Infection* 1991;19:124–6.
61. Hooton TM. The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:303–32.
62. Duff P. The aminoglycosides. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992; 19:511–7.
63. Wagenlehner FM, Naber KG. Uncomplicated urinary tract infections in women. *Curr Opin Urol* 2001;11:49–53.
64. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM i sur. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA* 2000; 283:1583–90.
65. Elkharrat DM, Veyssier P, Botto H i sur. A 7-day ciprofloxacin (Cip) regimen for community-acquired acute uncomplicated pyelonephritis (AUP) in adults: a prospective multicenter study in the emergency department (ED). *Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother* 2003;43:L262.
66. Barnes AI, Herrero IL, Albesa I. New aspect of the synergistic antibacterial action of ampicillin and gentamicin. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:146–51.
67. Grzybowska W, Wojcik A, Tyski S. Interaction of neomycin with other antibiotics on selected bacterial strains. *Med Dosw Mikrobiol* 2004; 56:187–98.
68. Ulleryd P. Febrile urinary tract infection in men. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl 2):89–93.
69. Naber KG, Sorgel F. Antibiotic therapy – rationale and evidence for optimal drug concentrations in prostatic and seminal fluid and in prostatic tissue. *Andrologia* 2003;35:331–5.
70. Wagenlehner FM, Naber KG. Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(Suppl 3):67–80.
71. Leigh DA. Prostatitis – an increasing clinical problem for diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 1993;32(Suppl A):1–9.
72. Stevermer JJ, Easley SK. Treatment of prostatitis. *Am Fam Phys* 2000; 61:3015–22.
73. Ulleryd P, Sandberg T. Ciprofloxacin for two or four weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with a one year follow-up. *Scand J Infect Dis* 2003;35:34–9.
74. 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.
75. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R i sur. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643–54.
76. Warren JW, Damron D, Tenney JH, Hoopes JM, Deforge B, Muncie HL. Fever, bacteremia, and death as complications of bacteriuria in women with long-term urethral catheters. *J Infect Dis* 1987;155:1151–8.
77. Steward DK, Wood GL, Cohen RL, Smith JW, Mackowiak PA. Failure of the urinalysis and quantitative urine culture in diagnosing symptomatic urinary tract infections in patients with long-term urinary catheters. *Am J Infect Control* 1985;13:154–60.
78. Vickrey BG, Shekelle P, Morton S, Clark K, Pathak M, Kamberg C. Prevention and management of urinary tract infections in paralyzed persons. *Evid Rep Technol Assess* 1999;6:1–3.
79. Tambyah PA, Maki DG. The relationship between pyuria and infection in patients with indwelling urinary catheters: a prospective study of 761 patients. *Arch Intern Med* 2000;160:673–7.
80. Nicolle LE, Mayhew WJ, Bryan L. Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly women. *Am J Med* 1987;83:27–33.
81. Warren JW, Anthony WC, Hoopes JM, Muncie HL. Cephalixin for susceptible bacteriuria in afebrile, long-term catheterized patients. *JAMA* 1982;248:454–8.
82. Nicolle LE. Urinary tract infections in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:167–75.
83. Taiwo SS, Aderounmu AOA. Catheter associated urinary tract infection: aetiological agents and antimicrobial susceptibility pattern in Ladoke Akintola University Teaching Hospital, Osogbo, Nigeria. *Afr J Biomed Res* 2006;9:141–8.
84. Gammack J. Use and management of chronic urinary catheters in long-term care: much controversy, little consensus. *J Am Med Dir Assoc* 2003;4(2 suppl):S52–9.
85. Berman P, Hogan DB, Fox RA. The atypical presentation of infection in old age. *Age Ageing* 1987;16:201–7.
86. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch Intern Med* 2000;160:678–82.
87. 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 Gyn* 1989;73:576–82.
88. Quiroga-Feuchter G, Robles-Torres RE, Ruelas-Morán A, Gómez-Alcalá AV. Asymptomatic bacteriuria among pregnant women. An underestimated threat. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007;45:169–72.

89. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:279–82.
90. Millar LK, Wing DA, Paul RH, Grimes DA. Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1995;86:560–4.
91. Kämmerer W, Mutschler E. Drugs in pregnancy – an overview. U: Freise K, Melchert F, ur. *Arzneimitteltherapie in der Frauenheilkunde*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2002.
92. Boothby LA, Doering PL. FDA labeling system for drugs in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2001;35:1485–9.
93. Raz R. Asymptomatic bacteriuria. Clinical significance and management. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(suppl 2):45–7.
94. Smaill F, Vazquez J. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD000490
95. Rutala WA, Kennedy VA, Loflin HB, Sarubbi FA. *Serratia marcescens* nosocomial infections of the urinary tract associated with urine measuring containers and urinometers. *Am J Med* 1981;70:659–63.
96. Maki DG, Hennekens CG, Phillips CW, Shaw WV, Bennett JV. Nosocomial urinary tract infection with *Serratia marcescens*: an epidemiologic study. *J Infect Dis* 1973;128:579–87.
97. Schaberg DR, Weinstein RA, Stamm WE. Epidemics of nosocomial urinary tract infection caused by multiply resistant gram-negative bacilli: epidemiology and control. *J Infect Dis* 1976;133:363–6.
98. Harding GK, Nicolle LE, Ronald AR i sur. How long should catheter-acquired urinary tract infection in women be treated? A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1991;114:713–9.
99. David TS, Vrahas MS. Perioperative lower urinary tract infections and deep sepsis in patients undergoing total joint arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 2000;8:66–74.
100. MacKenzie RC. Perioperative Medical Care of Rheumatic Disease Patients Having Orthopaedic Surgery. URL: [http://hss.edu/conditions\\_13578.asp](http://hss.edu/conditions_13578.asp)
101. Levi N. Urinary tract infection and cervical hip fracture. *Int J Risk Safety Med* 1998;11:41–4.
102. Hooton TM. Epidemiology. U: Stanton SL, Dwyer PL, ur. *Urinary tract infection in the female*. London: Dunitz M; 2000, str. 1–18.
103. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:259–68.
104. Harding GK, Ronald AR, Nicolle LE, Thomson MJ, Gray GJ. Long-term antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection in women. *Rev Infect Dis* 1982;4:438–43.
105. Nicolle LE, Harding GK, Thomson M, Kennedy J, Urias B, Ronald AR. Efficacy of five years of continuous, low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for urinary tract infection. *J Infect Dis* 1988;157:1239–42.
106. 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.
107. Vosti KL. Recurrent urinary tract infections. Prevention by prophylactic antibiotics after sexual intercourse. *JAMA* 1975;231:934–40.
108. Stapleton A, Stamm WE. Prevention of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:719–33.
109. Jepson RG, Craig JC. A systematic review of the evidence for cranberries and blueberries in UTI prevention. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:738–45.
110. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002;9:1558–62.
111. 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. *Brit Med J* 2001;322:1571.
112. 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.
113. Crandall C. Vaginal estrogen preparations: a review of safety and efficacy for vaginal atrophy. *J Womens Health (Larchmt)* 2002;11:857–77.
114. Reid G, Bruce AW, McGroarty JA, Cheng KJ, Costerton JW. Is there a role for lactobacilli in prevention of urogenital and intestinal infections? *Clin Microbiol Rev* 1990;3:335–44.
115. Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2 Suppl):437S–443S.
116. Škerk V, Tambić-Andrašević A, Ferinčević R i sur. Ispitivanje djelotvornosti i podnošljivosti vaginalne primjene probiotika *Lactobacillus acidophilus* u žena sa simptomima kolpitisisa. *Infektol Glasn* 2007;27:81–5.
117. Kass EH. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract with observations on the use of methionine as a urinary antiseptic. *Arch Intern Med* 1957;100:709–14.
118. Kučić-Tepeš N, Bejuk D, ur. EU: Europske upute za analizu urina. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; 2000.



## Vijesti News

Glavni odbor Hrvatskoga liječničkog zbora  
Povjerenstvo za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora

*raspisuje*

### NATJEČAJ

#### Za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2009. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, prihvaćenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvo za odličja i priznanja najkasnije do 31. listopada 2009. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganje odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 118. redovitoj godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2010. godine.

Upitnici za predlaganje odličja mogu se podići u Tajništvu HLZ-a u Zagrebu i na web-stranici HLZ-a: [www.hlz.hr](http://www.hlz.hr)