

SMJERNICE ANTIMIKROBNOG LIJEČENJA I PROFILAKSE INFEKCIJA MOKRAČNOG SUSTAVA

GUIDELINES FOR ANTIMICROBIAL TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF URINARY TRACT INFECTIONS

VIŠNJA ŠKERK, IVAN KRHEN, SMILJA KALENIĆ, IGOR FRANCETIĆ, BRUNO BARŠIĆ,
ANDREJA CVITKOVIĆ KUZMIĆ, DANIJEL DEREŽIĆ, TATJANA JEREN, PETAR KES, OGNJEN KRAUS,
IVAN KUVAČIĆ, ARJANA TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ, GORAN TEŠOVIĆ, HRVOJE VRČIĆ*

Deskriptori: Infekcije mokraćnog sustava – mikrobiologija, farmakoterapija, prevencija;
Antimikrobni lijekovi za mokraćni sustav – terapijska upotreba, doziranje i primjena; Smjernice

Sažetak. Preporuke za antimikrobno liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava (IMS) donesene su prema rezultatima ispitivanja rezistencije najčešćih uzročnika IMS-a na antimikrobike, što ga unatrag sedam godina provodi Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj, uz suglasnost osam stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora. Nekomplicirani cistitis liječi se 1, 3 ili 7 dana, komplicirani cistitis 7 dana, pijelonefritis 10–14 dana, a komplicirane IMS 7 do 14 dana, malokad dulje. U liječenju cistitisa rabe se fluorokinoloni, nitrofurantoin, betalaktamski antibiotici te u područjima niže rezistencije trimetoprim/sulfametoksazol. Jednokratna terapija fluorokinolonima primjenjuje se u inače zdravih mladih žena s normalnim urotaktom u kojih su simptomi cistitisa prisutni kraće od sedam dana. Empirijska antimikrobna terapija pijelonefritisa, rekurentnih i svih kompliciranih IMS-a mora se revidirati nakon nalaza urinokulture. U liječenju bakterijskoga prostatitisa i febrilnih IMS u muškaraca lijek je prvog izbora ciprofloksacin. Asimptomatska bakteriurija (AB) liječi se u trudnica, novorođenčadi, predškolske djece s abnormalnim urotaktom, prije invazivnih uroloških i ginekoloških zahvata, u primalaca presađenog bubrega, u prvim danima kratkotrajne kateterizacije mokraćnoga mjehura. Preporuke su za liječenje AB-a u bolesnika sa šećernom bolesti unatrag dvije godine kontroverzne. Antimikrobna profilaksa primjenjuje se ponajprije jedan sat prije dijagnostičkoga ili terapijskoga invazivnog urološkog postupka odabranim antimikrobnim sredstvima.

Descriptors: Urinary tract infections – microbiology, drug therapy, prevention and control;
Anti-infective agents, urinary – therapeutic use, administration and dosage; Practice guidelines

Summary. Recommendations for antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections (UTI) have been made according to the results of investigation of resistance of the most frequent causative agents of UTI to antimicrobial drugs. This investigation has been conducted for the past seven years by the Committee for monitoring bacterial resistance to antibiotics in the Republic of Croatia, with consensus of eight professional societies of the Croatian Medical Association. Uncomplicated cystitis is treated 1, 3, or 7 days, complicated 7 days, pyelonephritis 10–14 days, and complicated UTI 7 to 14 days, rarely longer. For the treatment of cystitis fluorokinolons, nitrofurantoin, betalactam antibiotics, and in the fields of lower resistance trimetoprim/sulfamethoxazol are being used. Single treatment with fluorokinolons is administered to otherwise healthy young women with normal urinary tract in whom cystitis symptoms have been present for less than 7 days. Empiric antimicrobial treatment of pyelonephritis, recurrent and all complicated UTI must be reviewed after urine culture finding is obtained. In the treatment of bacterial prostatitis and febrile UTI in males, the drug of first choice is ciprofloxacin. Asymptomatic bacteriuria (AB) is treated in pregnant women, newborns, preschool children with urinary tract abnormalities, before invasive urologic and gynecologic procedures, in kidney transplant recipients, and in the first days of short term urinary bladder catheterization. Recommendations for the treatment of AB in patients with diabetes mellitus have been controversial in the past two years. Antimicrobial prophylaxis is administered mostly one hour prior to the diagnostic or therapeutic invasive urological procedure, using selected antimicrobial agents.

Liječ Vjesn 2004;126:169–181

Uvod¹⁻³

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. Svrha terapije IMS-a jest nestanak kliničkih simptoma i iskorjenjivanje infekcije radi sprječavanja recidiva.

Potrebno je liječiti sve simptomatske IMS i asimptomatsku bakteriuriju u odabranim osoba primijenom najmanje toksičnog i ujedno najjeftinijega 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

* **Klinika za infektivne bolesti »Dr Fran Mihaljević« Zagreb** (prof. dr. sc. Višnja Škerk, dr. med.; prof. dr. sc. Bruno Baršić, dr. med.; prof. dr. sc. Tatjana Jeren, dr. med.; Arjana Tambić Andrašević, dr. med.; Goran Tešović, dr. med.), **Klinika za urologiju KBC-a Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Krhen, dr. med.; prof. dr. sc. Danijel Derežić, dr. med.), **Klinički zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Smilja Kalenić, dr. med.), **Klinika za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb** (prof. dr. sc. Igor Francetić, dr. med.), **Klinika za dječje bolesti Klaićeva** (Andreja Cvitković Kuzmić, dr. med.), **Zavod za dijalizu KBC-a Zagreb** (prof. dr. sc. Petar Kes, dr. med.), **Klinika za urologiju KB »Sestre milosrdnice« Zagreb** (prof. dr. sc. Ognjen Kraus, dr. med.), **Klinika za ženske bolesti i porode KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Kuvačić, dr. med.; Hrvoje Vrcić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. V. Škerk, Klinika za infektivne bolesti, Mirogojska c. 8, 10000 Zagreb

Primljeno 17. rujna 2004., prihvaćeno 24. rujna 2004.

poremetiti normalnu crijevnu floru. Pri odabiru 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 pojedinog bolesnika i pojedinačne infekcije. IMS čine heterogenu skupinu kliničkih sindroma i bolesti koji se osim po lokaciji, međusobno razlikuju po epidemiologiji i etiologiji, težini poremećaja općega stanja i općim simptomima infekcije, izraženosti lokalnih simptoma infekcije, učestalosti pojavljivanja i sklonosti recidiviranju, prisutnosti komplikirajućih čimbenika i riziku od njihova dodatnog nastanka, potrebnoj antimikrobnoj terapiji, ishodu i prognozi.

Djelotvornost primijenjenoga antimikrobnog lijeka korelira s njegovom inhibitorom 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 inhibitoru koncentraciju nekih *in vitro* rezistentnih mikroorganizama. Serumske koncentracije antimikrobnih lijekova važne su u liječenju bolesnika s pijelonefritom i bakterijemijom. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom potrebno je modificirati dozu antimikrobnog lijeka koji se primarno izlučuje bubrežom 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 neuspjele terapije urinarnih infekcija aminoglikozidima u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom sredstva su prvog izbora za liječenje IMS-a penicilini i cefalosporini.

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

Te smo smjernice priređivali dulje od godinu dana. Proučili smo opsežnu svjetsku literaturu, održali niz predavanja širom Hrvatske, proanalizirali pitanja i primjedbe što su ih nakon predavanja kolege postavljali, te uskladili međusobna stajališta.

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% nekomplikiranih IMS-a u razdoblju praćenja od godine 1996. do 2003. bila *in vitro* dobro osjetljiva na nitrofurantoin (rezistencija 3–4%), norfloksacin (rezistencija 5–8%), koamoksiklav (rezistencija 6–12%), cefaleksin (rezistencija 9–13%), cefuroksim (rezistencija 3–12%), te gentamicin (rezistencija 5–8%).¹⁵⁻¹⁸ Rezistencija na amoksicilin bila je 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-a od neprocjenjive je važnosti uvid u lokalna istraživanja uzročnika određenih kliničkih sindroma i njihova osjetljivost na antimikrobna sredstva, zbog čega ove smjernice treba smatrati orijentacijskim i općim uputama koje treba uskladiti s lokalnom situacijom.¹⁹⁻²²

Biološki i dijagnostički kriteriji i ocjena djelotvornosti antimikrobnog IMS-a

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

Tablica 1. *Signifikantna bakteriurija u različitim tipovima IMS-a*
Table 1. *Significant bacteriuria in different types of UTI*

Tip infekcije Type of infection	Signifikantna bakteriurija Significant bacteriuria
Akutni nekomplikirani simptomatski cistitis u žene Acute uncomplicated symptomatic cystitis in women	
infekcija uzrokovana gram-negativnim bakterijama infection caused by gram-negative bacteria	≥10 ³ bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
infekcija uzrokovana stafilokokima infection caused by staphylococci	≥10 ² bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
infekcija uzrokovana koliformnim bakterijama infection caused by coliform bacteria	≥10 ² bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
infekcija uzrokovana gore nenavedenim bakterijama infection caused by other bacteria	≥10 ⁵ bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
Akutni nekomplikirani simptomatski pijelonefritis u žene Acute uncomplicated symptomatic pyelonephritis in women	
infekcija uzrokovana gram-negativnim bakterijama infection caused by gram-negative bacteria	≥10 ⁴ bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
infekcija uzrokovana stafilokokima infection caused by staphylococci	≥10 ³ bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
Komplicirane simptomatske IMS Complicated symptomatic UTI	≥10 ⁴ bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
Simptomatske IMS u muškaraca Symptomatic UTI in men	≥10 ³ bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
Bolesnici s asimptomatskom bakteriurijom Patients with asymptomatic bacteriuria	
žene/women	≥10 ⁵ bakterija/mL mokraće u dva uzastopna uzorka ≥10 ⁵ bacteria/mL urine in two consecutive samples
muškarci/men	≥10 ⁴ bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine

Uzorak mokraće za bakteriološku analizu uzima se nakon što osoba barem tri sata nije mokrila. Najčešće je obavlja metodom čistoga srednjeg mlaza mokraće, znatno rjeđe uzimanjem mokraće urinarnim kateterom ili suprapubičnom punkcijom.

Bakteriološka analiza mokraće obvezna je prije početka antimikrobne terapije IMS-a u trudnica, bolesnika sa šećernom bolešću, pri sumnji na pijelonefritis, kod rekurentnih IMS-a, kod kompliciranih IMS-a, 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-a, od kontaminacije mokraće.²⁴⁻²⁷ Kriteriji signifikantne bakteriurije prikazani su na tablici 1.^{1,3,24-27} Za bolesnike sa simptomatskim IMS-om za dijagnozu je, uz signifikantnu bakteriuriju potrebna i leukociturija.²⁸ Urinokultura se ne mora učiniti u bolesnika sa simptomima nekomplikiranog cistitisa, nego se u njih može započeti empirijska antimikrobna terapija na temelju prisutnosti kliničkih simptoma i leukociturije.²³

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 odabranih 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 svojem značenju. Kontrola 4–6 tjedana nakon terapije odnosi se u prvom redu na muškarce i žene s kompliciranim IMS-om.

Ako se u mokraći uzetoj 48–72 sata nakon započete terapije dokaže signifikantna bakteriurija, riječ je o neprikladnoj terapiji, premaloj koncentraciji lijeka ili o rezistenciji uzročnika IMS-a na primijenjeni lijek. Premaloj koncentraciji lijeka može biti uzrok neredovito uzimanje lijeka, premale doze, loša crijevna resorpcija ili slaba bubrežna 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 biti posrijedi kontaminacija iz uretre ili vagine, ili perzistencija infekcije u urotaktu. Jednostavan način za određivanje značenja nalaza toga malog broja bakterija jest prekinuti antimikrobnu terapiju i pratiti nalaz urinokulture. Perzistencija bakterija u urotaktu vrlo brzo će se očitovati nalazom signifikantne bakteriurije.

Dijagnoza akutnoga bakterijskog prostatitisa uz prisutnost tipičnih kliničkih simptoma temelji se na nalazu od $\geq 10^4$ bakterija u mililitru prvog ili srednjeg mlaza mokraće i nalazu od ≥ 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 godine 1968. opisali Meares i Stamey.³² Budući da 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 jest nalaz od $\geq 10^3$ gram-negativnih ili $\geq 10^4$ gram-pozitivnih bakterija u mililitru eksprimata prostate ili u mililitru uzorka mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate uz istodobnu prisutnost ≥ 10 leukocita u svakom vidnom polju sedimenta tih uzoraka gledano pod velikim povećanjem.^{31,34–36}

Na dijagnozu kroničnoga bakterijskog prostatitisa upućuje i nalaz od 10 i više puta većega broja bakterija u prostatnom eksprimatu i uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže nego u prvom i u srednjem mlazu mokraće.^{31,34–36}

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 prostatnom eksprimatu ili sedimenta uzorka mokraće uzetog neposredno nakon masaže prostate, nakon centrifugiranja tijekom 5' na 2000 okretaja u minuti i gledanjem pod velikim povećanjem. U tih se bolesnika standardnim mikrobiološkim metodama ne može odrediti bakterijska etiologija prostatitisa.^{31,34–36}

Bolesnici s neupalnim oblikom sindroma kronične boli u zdjelici bez dokaza infekcije (prostatodinitis) nemaju upalnog nalaza u eksprimatu prostate, odnosno u uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže. U tih se bolesnika ni primjenom najsuvremenijih mikrobioloških i molekularnih dijagnostičkih metoda ne mogu dokazati eventualni i potencijalni uzročnici prostatitisa.^{31,34–36}

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

Ocjena uspješnosti provedene antimikrobne terapije bakterijskoga prostatitisa donosi se standardiziranim kontrolnim postupcima: sekvencijalne, kvantitativne bakteriološke kulture i nalaz leukocita u trima mlazovima mokraće i u prostatnom eksprimatu 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 je cistitis jedna od najčešćih bakterijskih infekcija u žena.²⁸ Većina je 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 bubrežne infekcije veća je ako simptomi traju 7 dana ili dulje, ako postoji podatak o nedavnom IMS-u i u žena nižeg socijalno-ekonomskog statusa.^{45,46} Najčešći uzročnici akutnoga nekomplikiranog cistitisa jesu *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 sjevernoeuropskim zemljama *S. saprophyticus* u ljetnim je mjesecima (lipanj – kolovoz) uzročnik i do 40 % svih nekomplikiranih IMS-a.^{47,48} Razlog tomu nije razjašnjen. 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 pojavljuju u bolesnika koji su višekratno primali antimikrobna sredstva ili koji su IMS stekli u bolnici. *Proteus spp.*, *Morganella morganii* i *Providentia spp.* češće se nalaze u alkalnoj mokraći bolesnika s urolitijazom i tumorima urotakta. *Proteus spp.* povremeno se nalazi kao kontaminant u mokraći dječaka jer 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 jest prevencija ascendentne infekcije bubrega.⁵⁰ U liječenju cistitisa rabe se različiti antimikrobni lijekovi tijekom 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 betalaktamaze) u eradikaciji bakteriurije slabije djelotvorni od trimetoprim-sulfametoksola (TMP-SMX), trimetoprima i fluorokinolona.^{3,28,49,54,55} Razlog tomu nije veća rezistencija uzročnika na betalaktame, nego je mogući razlog brza eliminacija betalaktama iz mokraće i »subinhibitorni efekt« TMP-SMX i fluorokinolona zahvaljujući kojem ti antimikrobici u koncentracijama nižima od minimalnih inhibitornih koncentracija djeluju na bakterijsku virulenciju, posebno na adhezenciju.^{28,56}

Bez obzira na to je li bakteriurija eliminirana ili nije, klinički simptomi cistitisa obično nestaju nakon tri dana.⁴⁹ U liječenju akutnog cistitisa postoji slaba korelacija između bakteriološke

Tablica 2. Antimikrobno liječenje akutnoga nekomplikiranog cistitisa
Table 2. Antimicrobial treatment of acute uncomplicated cystitis

Trajanje liječenja (dani) Duration of treatment	Empirijska terapija Empirical therapy
7	nitrofurantion/nitrofurantoin
3	norfloksacin/norfloxacin
3–7	cefaleksin/cefalexin
3–7	koamoksiklav/coamoxiclav
1	norfloksacin/norfloxacin 800 mg
jednokratna terapija single dose	ciprofloksacin/ciprofloxacin 500 mg trimetoprim/sulfametoksazol 1,92 g trimetoprim/sulfamethoxazole

Antibiotici za koje nije navedena doza primjenjuju se prema uputi proizvođača u srednjoj dozi za odraslu osobu

Antibiotics for which no dose is listed are administered according to manufacturer's instructions in medium dose for adults

i kliničke djelotvornosti raznih antimikrobika, a nije niti dokazana razlika u kliničkoj djelotvornosti betalaktamskih antibiotika i TMP-SMX, odnosno fluorokinolona.²⁸

Antibiotici za koje nije navedena doza primjenjuju se prema uputi proizvođača u srednjoj dozi za odraslu osobu.

Kratkotrajno liječenje osigurava bolju suradljivost bolesnika, reducira troškove liječenja i minimalizira rizik od nuspojava.⁵⁰ Svi testirani antimikrobici pokazali su slabiju djelotvornost ako su primijenjeni u jednokratnoj dozi, nego ako su primijenjeni u tijeku tri i više dana.^{50,53,55,57} Trimetoprim-sulfametoksazol u usporedbi s nizom ostalih antimikrobika, pokazao je u jednokratnoj primjeni najvišu bakteriološku djelotvornost, koja je još porasla u trodnevnoj terapiji.²⁸ To je, uz nisku cijenu, bio razlog što je TMP-SMX godinama bio lijek prvog izbora u empirijskoj terapiji akutnog cistitisa. Budući da unatrag desetak godina rezistencija *E. coli* u mnogim dijelovima svijeta i u Hrvatskoj doseže 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 u kojima je *in vitro*

rezistencija *E. coli* viša od 15%, TMP-SMX ne može biti lijek za empirijsku antimikrobnu terapiju IMS-a.

Jednokratna i jednodnevna terapija nekomplikiranog cistitisa pogodna je u spolno aktivnih žena, te općenito u mlađih žena koje imaju normalan urotrakt i u kojih simptomi traju kraće od sedam dana.^{28,49,51} U područjima niske rezistencije na TMP/SMX lijek je prvog izbora TMP/SMX, a u područjima više rezistencije na TMP/SMX, to su fluorokinoloni. Betalaktamski antibiotici pokazali su u ovom režimu prenikaz postotak izlječenja i pogodni su samo za višednevnu terapiju. Nedostatak jednodnevne terapije jest u tome što ne djeluje na okultne infekcije bubrega i što ne postiže dovoljne koncentracije u rodnicima.^{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 tijekom sedam dana.^{40, 58} Za sada nema dovoljno podataka o učinkovitosti trodnevne terapije nitrofurantoinom.

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

Tablica 3. Antimikrobno liječenje akutnog cistitisa
Table 3. Antimicrobial treatment of acute cystitis

Komplicirajući čimbenici Complicating factors	Trajanje liječenja Duration of treatment (dani/days)	Empirijska terapija Empirical therapy
anatomski ili funkcionalno promijenjeni urotrakt anatomic or functional urinary tract abnormalities urolitijaza uroolithiasis		cefalosporini II. generacije* II nd generation cephalosporines norfloksacin koamoksiklav/coamoxiclav* ciprofloksacin/ciprofloxacin* nitrofurantoin/nitrofurantoin
zahvat na urogenitalnome traktu unatrag 2 tjedna intervention on urogenital tract in past 2 weeks		
šećerna bolest/diabetes imunosupresija immunosuppression postmenopauza/postmenopause primjena kontracepcijskih sredstava ako simptomi traju dulje od 7 dana use of contraceptives if symptoms persist over 7 days kod relapsa infekcije in recurrent infection preboljeli pijelonefritis previous pyelonephritis nedavna primjena antibiotika recent use of antibiotics hospitalno akvirirani IMS nosocomial UTI dob iznad 65 godina age above 65 years cistitis u muškarca cystitis in men	7	kotrimoksazol/cotrimoxazole
trudnoća/pregnancy	7–14	cefalosporini II. i III. generacije* II nd and III rd generation of cephalosporins koamoksiklav/coamoxiclav* amoksicilin/amoxicillin* nitrofurantoin/nitrofurantoin**

Antimikrobici se primjenjuju prema uputi proizvođača u srednjoj dozi za odraslu osobu.

Antimicrobial drugs are used according to manufacturer's instructions in medium dose for adults

* peroralni oblici/oral forms

** ne u II trimestru/not in the IInd trimester

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 1×1,0 g po., jednokratno, doksiciklin 2×100 mg po./7 dana, eritromicin 4×500 mg po./7 dana, ofloksacin 2×300 mg po/7 dana ili levofloksacin 1×500 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} Istodobno treba liječiti i seksualnog partnera.^{59,60}

Mnoge žene s akutnim uretralnim sindromom imaju periuretralnu kolonizaciju uropatogenim bakterijama te neznatajan broj bakterija (npr. *E. coli*, *S. saprophyticus*, druge koliformne bakterije) u mokraći. U tih bolesnica primjenjuju se antimikrobni lijekovi koji se rabe u liječenju cistitisa.^{28,51,52}

Akutni nekomplikirani pijelonefritis

Akutna upala bubrega praćena signifikantnom bakteriurijom u osoba s anatomski i funkcionalno normalnim urotraktom 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 akutnoga nekomplikiranog pijelonefritisa jest *E. coli*.

Bolesnike s akutnim pijelonefritismom treba zbog težine općega stanja često hospitalizirati. Potrebno je osigurati dobru hidraciju i analgoantipiretike po potrebi. Za liječenje pijelonefritisa preporučuje se što prije staviti infekciju pod nadzor velikim 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 u tablici 4. Prije započinjanja antimikrobne terapije u bolesnika s pijelonefritismom indicirano je učiniti urinokulturu.²³

Tablica 4. Antimikrobno liječenje akutnoga nekomplikiranog pijelonefritisa

Table 4. Antimicrobial treatment of uncomplicated acute pyelonephritis

Trajanje liječenja (dani) Duration of treatment (days)	Empirijska terapija Empirical therapy
10–14	cefalosporini II. i III. generacije II nd and III rd generation of cephalosporins koamoksiklav/coamoxiclav gentamicin/gentamicin ciprofloksacin/ciprofloxacin TRUDNOĆA/PREGNANCY: cefalosporini II. i III. generacije II nd and III rd generation of cephalosporins koamoksiklav/coamoxiclav

Antimikrobi se primjenjuju prema uputi proizvođača u srednjoj dozi za odraslu osobu / Antimicrobial drugs are administered according to manufacturer's instructions in medium dose for adults

Tablica 5. Komplikirajući čimbenici infekcija mokraćnog sustava
Table 5. Complicating factors in urinary tract infections

Komplikirajući čimbenici u IMS-u/Complicating factors in UTI	
Opstrukcija Obstruction	urolitijaza, tumori, benigna prostatična hiperplazija, striktore, kongenitalne abnormalnosti, divertikuli, ciste, stenoza p-u vrata urolithiasis, tumors, benign prostatic hyperplasia, strictures, congenital abnormalities, diverticula, cysts
Strana tijela Foreign bodies	urinarni kateter, proteze, nefrostamski kateteri urinary catheter, prosthesis, nephrostomic catheters
Metaboličke i druge bolesti Metabolic and other diseases	šećerna bolest, imunosupresija, insuficijencija bubrega, stanje nakon transplantacije, spužvasti bubreg diabetes, immunosuppression, renal insufficiency, condition after transplantation, sponge kidney
Funkcionalne abnormalnosti Functional abnormalities	neurogeni mjehur, vezikouretralni refluks neurogenic bladder, vesicourethral reflux
Drugo Other	dijagnostički i terapijski instrumentalni i kirurški zahvati na urotaktu, derivacije mokraće, muški rod, trudnoća dob >65 godina, bolnički IMS, nedavna uporaba antibiotika diagnostic and therapeutic instrumental and surgical procedures on urinary tract, urine derivation, male gender, pregnancy, age >65 years, nosocomial UTI, recent use of antibiotics

Tablica 6. Antimikrobno liječenje komplikiranih ili bolničkih infekcija mokraćnog sustava

Table 6. Antimicrobial treatment of complicated or nosocomial urinary tract infection

Trajanje liječenja (dani) Duration of treatment (days)	Prema antibiogramu ili empirijska terapija naknadno uskladena prema antibiogramu According to antibiogram or empirical therapy subsequently adjusted to antibiogram
7–14–21 iznimno do 12 mjeseci exceptionally up to 12 months	ciprofloksacin/ciprofloxacin cefalosporini II. i III. generacije II nd and III rd generation of cephalosporins amoksisilin-klavulanska kiselina+aminoglikozid amoxicillin-clavulonic acid+aminoglycoside cefepim/cefepim piperacilin-tazobaktam/piperacillin aminoglikozidi/aminoglycosides meropenem/meropenem imipenem-cilastatin/imipenem-cilastatin vankomicin/vancomycin kombinacije/combinations

Antimikrobi se primjenjuju prema uputi proizvođača u srednjoj ili višoj dozi za odraslu osobu / Antimicrobial drugs are used according to manufacturer's instructions in medium or higher dose for adults

Kao inicijalna empirijska terapija preporučuje 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 u trudnica liječi se 10–14 dana, najbolje bolnički, primjenom cefalosporina ili aminopenicilina.⁶²

Komplicirane infekcije mokraćnog sustava

Komplicirane IMS čine heterogenu skupinu kliničkih sindroma koji se razlikuju po prisutnim komplikirajućim čimbenicima, po tijeku, težini kliničke slike, razvoju dodatnih komplikacija, te po potrebnom terapijskom režimu glede duljine liječenja i izbora antimikrobnog lijeka (tablica 5).^{65,66}

Komplicirane IMS vrlo su rijetko pojedinačne, a često rekurentne s relapsima i recidivima. Najčešći uzročnici kompliciranih IMS jesu *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 istodobno su prisutna 2 ili više uzročnika.^{1–3, 65, 66}

Za liječenje kompliciranih IMS-a važno je utvrditi i pokušati ukloniti ili barem staviti pod kontrolu čimbenike koji tu IMS čine kompliciranim.^{1–3, 65, 66} Preporučuje se sedmodnevno do četrnaestodnevno antimikrobno liječenje samo u relapsima i reinfektima, odnosno u slučajevima akutnih egzacerbacija, i to u prvom redu prema antibiogramu uzročnika.^{68–70} Kadkada je međutim, liječenje potrebno započeti empirijskom antimikrobnom terapijom, za čije je određivanje važno poštovati lokalne nalaze najčešćim uzročnikom IMS-a i njihovu osjetljivost na antimikrobna sredstva (tablica 6). U liječenju kompliciranih IMS-a nerijetko je potrebna kombinirana antimikrobna terapija.

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom u liječenju IMS-a treba dati prednost betalaktamskim antibioticima.^{71, 72}

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

IMS su najčešće bolnički akvirirane infekcije i gotovo uvijek povezane su s trajnim urinarnim kateterom.⁶⁵ Najčešći izvor bakterijemije gram negativnim štapićima jest kateterizirani urotakt.⁷⁴ Većina je uz trajni urinarni kateter povezanih infekcija asimptomatska, no mogu nastati simptomatske teške infekcije, uključujući bakterijemiju i sindrom sepse, te uzrokovati i smrt. Dokazano djelotvorni postupci koji će spriječiti nastanak uz urinarni kateter povezanih infekcija jesu: izbjegavati primjenu urinarnoga katetera, primijeniti ga kada je to nužno, 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-a uzrokovanih kandidom upravo je u bolesnika s trajnim urinarnim kateterom. Izlječenje kandidurije katkad se postiže odstranjenjem urinarnoga katetera, a katkad je potrebna primjena flukonazola 100 mg na dan tijekom 7 dana ili jednokratna intravenska primjena amfotericina B (0,3 mg/kg).^{51,77,78} Liječenje ili kemoprofilaksa asimptomatske kandidurije nije potrebno, osim u osoba s presađenim bubregom i osoba kojima predstoji kirurški zahvat na urotaktu.⁷⁹

Jedan od razloga neuspjeha antimikrobne terapije kompliciranih IMS-a jest formiranje bakterijskog biofilma.⁸⁰ Postojanje biofilma dokazano je na trajnome urinarnom kateteru, inficiranim kamencima, ožiljkastom i nekrotičnom bubrežnom tkivu, i to najčešće u bolesnika s kroničnom opstruktivnom

uropatijom i kroničnim bakterijskim prostatitisom. Protiv biofilma dokazano su djelotvorni ciprofloksacin, ofloksacin, klaritromicin, eritromicin, rifampin i linezolid. Zlatni standard u liječenju infekcija biofilmom jest prevencija.

Infekcije mokraćnoga sustava u muškaraca

IMS u muškaraca mlađih od 50 godina jesu rijetkost i njihova pojava mora biti poticaj za traženje eventualnih uroloških abnormalnosti i ispitivanje prostate.^{66,81,82} Nekomplicirane IMS, pijelonefritis i cistitis češće nastaju 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 cirkumcijacija.^{83,84} Uzročnici tih infekcija istovjetni su uzročnicima nekomplikiranih IMS-a 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-om dokazana je supkličnička koinfekcija prostate, te se u tih bolesnika preporučuje liječenje ciprofloksacinom tijekom 2 tjedna.^{86,87}

Akutni bakterijski prostatitis

Akutni bakterijski prostatitis (ABP) očituje se burnom kliničkom slikom, naglim početkom, visokom temperaturom, tresetom, općim simptomima infekcije, 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 općega lošeg stanja, potrebe parenteralne terapije i retencije mokraće često hospitaliziraju. U početku bolesti potrebni su adekvatna hidracija, analgetici, antipiretici i regulacija stolice. Bolesnici s ABP-om moraju barem u prvo vrijeme mirovati kako se infekcije ne bi proširila 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-a

Tablica 7. Antimikrobno liječenje akutnoga bakterijskog prostatitisa i akutne egzacerbacije kroničnoga bakterijskog prostatitisa

Table 7. Antimicrobial treatment of acute bacterial prostatitis and acute exacerbations of chronic bacterial prostatitis

Duljina liječenja (tjedni) Duration of treatment (weeks)	Empirijska terapija Empirical therapy
4-6*	betalaktamski antibiotici (cefalosporini II. i III. generacije, koamoksiklav) beta-lactam antibiotics (IInd and IIIrd generation of cephalosporins, coamoxiclav)
4-12**	aminoglikozidi/aminoglicosides fluorokinoloni – ciprofloksacin, ofloksacin fluorokinolons – ciprofloxacin, ofloxacin kotrimoksazol/cotrimoxazole azitromicin/azithromycin
2-4***	tetraciklini – doksikiklin tetracyclines – doxycycline eritromicin/erythromycin kombinacije/combinations

Antimikrobnici se primjenjuju prema uputi proizvođača u srednjoj dozi za odraslu osobu, osim azitromicina za koji se preporučuje pulsna terapija. Antimicrobial drugs are used according to manufacturer's instructions in medium dose for adults, except azithromycin for which pulsed therapy is recommended

* akutni bakterijski prostatitis/acute bacterial prostatitis

** akutna egzacerbacija kroničnoga bakterijskog prostatitisa
acute exacerbation of chronic bacterial prostatitis

*** kada su uzročnici *C. trachomatis* i urogenitalne mikoplazme
when causative agents are *C. trachomatis* and urogenital mycoplasma

jesu *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella spp.*, *Enterococcus spp.* i rjeđe *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus epidermidis*. U ABP-u dolazi do brzog umnožavanja bakterija, a integritet prostatične kapsule je narušen. Za empirijsku se terapiju prema mišljenju eksperata preporučuju betalaktamski antibiotici, aminoglikozidi, fluorokinoloni i kotrimoksazol.^{31,34,35}

Objavljenih kliničkih studija o liječenju ABP-a betalaktamima u literaturi nema.

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

Akutni je prostatitis onaj u kojeg klinički simptomi traju do 3 mjeseca.⁸⁸ Ako su uzročnici ABP-a *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* ili *Mycoplasma hominis*, klinička slika nije osobito burna, a glavni kriterij za dijagnozu jest duljina trajanja kliničkih simptoma i dokaz uzročnika.^{89,90} Liječenje tih bolesnika provodi se azitromicinom, doksikiklinom, 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 klamidij-skim prostatitisom i prostatitisom uzrokovanim ureaplazmom urealitikom, azitromicin treba primjenjivati periodično u dozi 1,0 do 1,5 grama, tri ili više puta s razmakom od 7 do 10 dana u ukupnoj dozi 3,0 do 6,0 grama.⁹¹ Doksikiklin se primjenjuje u dozi 2×100 mg, a ofloksacin u dozi 2×300 do 2×400 mg tijekom 2 do 4 tjedna.^{31,34-36} Istodobno treba liječiti i seksualnu partnericu.^{59,60} Preporučuje se upotreba kondoma.

Kronični bakterijski prostatitis

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

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

Lijek prvog izbora u liječenju kroničnoga bakterijskog prostatitisa jest 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 i trahomatom jer se u stanici zadržava kratko, i to lokaliziran u citoplazmi izvan fa-

Tablica 8. Antimikrobno liječenje kroničnoga bakterijskog prostatitisa
Table 8. Antimicrobial treatment of chronic bacterial prostatitis

Duljina liječenja (tjedni) Duration of treatment (weeks)	Antimikrobno sredstvo Antimicrobial drug
4–6 i dulje 4–6 and longer	fluorokinoloni – ciprofloksacin, ofloksacin fluorokinolons – ciprofloxacin, ofloxacin kotrimoksazol/cotrimaxazole azitromicin/azithromycin tetraciklini – doksiciklin tetracyclines – doxycycline eritromicin/erythromycin

Antimikrobi se primjenjuju prema uputi proizvođača u srednjoj dozi za odraslu osobu, osim azitromicina za koji se preporučuje pulsna terapija. Antimicrobial drugs are used according to manufacturer's instructions in medium dose for adults, except azithromycin for which pulsed therapy is recommended

Tablica 9. Antimikrobno liječenje asimptomatske bakteriurije
Table 9. Antimicrobial treatment of asymptomatic bacteriuria

Bolesnici Patients	Antimikrobna terapija Antimicrobial therapy
– trudnice/pregnant women – novorođenčad/newborns – predškolska djeca s V-U refluksom i s abnormalnim urotraktom preschool children with V-U reflux and abnormal urinary tract – prije invazivnih uroloških ili ginekoloških zahvata before invasive urologic or gynecologic procedures – primaoci transplantiranog bubrega kidney transplant recipients – kratkotrajna kateterizacija short term catheterization – šećerna bolest/diabetes	tijekom 3–7 dana prema antibiogramu 3–7 days according to antibiogram

gosoma i lizozoma. U prostatnome tkivu doseže koncentracije 2–3 puta više nego u serumu.^{31,93} U seminalnim vezikula koncentracija mu je 7–9 puta više nego u serumu. Ciprofloksacin kao niti jedan od fluorokinolona ne doseže u prostatnom sekretu odgovarajuće koncentracije u serumu.

U svrhu prevencije nastanka rekurentnih infekcija urotrakt 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 rekurirajućim epizodama kroničnoga bakterijskog prostatitisa može se primijeniti intermitentna antimikrobna terapija koja se započinje pri pojavi prvih kliničkih simptoma prostatitisa.^{31,34–36}

Uz antimikrobnu terapiju može se kombinirati periodična masaža prostate i termoterapija.^{31,34–36,95} Vrlo se rijetko mora primijeniti transuretralna elektrosekcija prostate s tendencijom uklanjanja većine žarišta inficiranoga tkiva.

Liječenje kroničnoga klamidijškoga prostatitisa i kroničnoga prostatitisa uzrokovanog urogenitalnim mikoplazmama, koji su »neuobičajeni«, ali ne i rijetki uzročnici kroničnoga prostatitisa, provodi se kao i kod ostalih kliničkih sindroma uzrokovanih tim spolno prenosivim uzročnicima: azitromicinom, doksiciklinom, ofloksacinom 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 mora odgovarati (standardno preporučenoj) duljini liječenja kroničnoga 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} Istodobno treba liječiti i spolnu partnericu.^{59–60} Prema rezultatima malobrojnih pilot studija liječenje kroničnoga klamidijškoga prostatitisa može se uspješno provesti klaritromicinom koji, međutim, u kliničkim indikacijama za primjenu nema urogenitalne infekcije.^{106–109}

Bolesnici s akutnom egzacerbacijom kroničnoga bakterijskoga prostatitisa liječe se istovjetno 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.^{31,34–36,92} Budući da etiologija nije poznata, liječenje je empirijsko. Preporučuje se primjena fluorokinolona – ciprofloksacin ili ofloksacin tijekom 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 dnevnom dozom metronidazola od 1500 do 2000 mg tijekom dva tjedna.¹¹¹ Tinidazol se primjenjuje u dozi 1,0 g na dan tijekom dvaju šestodnevni razdoblja s razmakom od jednoga 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 se liječenje provodi 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 jer je uzrokuju istovjetne bakterije koje uzrokuju cistitis, a najčešće *E. coli*.¹¹⁴ Jedan od mogućih razloga jest smanjena virulencija mikroorgazama koji mogu kolonizirati urotrakt, ali ne i uzrokovati simptomatski IMS.^{114,115}

Prevalencija AB-a u trudnoći je oko 5% i slična je prevalenciji AB-a u žena iste dobi koje nisu trudnice.¹¹⁴ No, u 20% trudnica s neliječenim AB-om razvit će se pijelonefritis, za razliku od 1 do 2% trudnica u kojih je AB bilo liječen.^{114,115} S obzirom na moguće komplikacije pijelonefritisa u trudnoći, kao što su prerani porođaj, mala porođajna težina, pa čak i smrt novorođenčeta, jasno je da AB u trudnoći treba liječiti.^{117,118}

AB u djece koristan je pokazatelj mogućih kongenitalnih malformacija urotrakta, posebno veziko-uretralnoga refluksa, koje mogu za neko vrijeme uzrokovati bubrežnu insuficijenciju i hipertenziju.¹¹⁹ AB u predškolske djece s anatomski i funkcionalno normalnim urotraktom benigno je stanje koje ne zahtijeva posebno liječenje.¹²⁰

Incidencija AB-a u bolesnika s trajnim urinarnim katetrom ovisi 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 (više od 30 dana) kateterizaciji zatvorenim drenažnim sustavom, te u gotovo 100% bolesnika na trajnoj kateterizaciji u kojih se primjenjuje otvoreni drenažni sustav.^{121–123} U bolesnika s dugotrajno uvedenim urinarnim katetrom AB će se liječiti ako postoji visok rizik od nastanka komplikacija kao što je to u imunokompromitiranih bolesnika i u onih s

ugrađenim stranim tijelima u urotaktu.¹¹⁴ U bolesnika na kratkotrajnoj kateterizaciji djelotvornom se pokazala primjena antimikrobika samo u prva četiri dana.⁷⁴

AB je tri do četiri puta učestaliji 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, bubrežni apsces, papilarna nekroza i emfizematozni pijelonefritis.¹²⁶

Gledišta o značenju AB-a u žena sa šećernom bolesti nisu usklađena. Nakon objavljivanja rezultata randomizirane studije u kojoj je ispitivano više od 100 bolesnica sa šećernom bolesti i s AB-om, koji su pokazali da AB u tih bolesnica nije pretkazatelj simptomijskih IMS-a, od početka godine 2003. zauzet je stav da sama šećerna bolest nije indicacija za probir AB-a, 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 tipom 2 šećerne bolesti prisutnost AB-a povećava rizik za razvoj simptomijskih IMS-a, dok u bolesnica s tipom 1 i s AB brže dolazi do smanjenja vrijednosti kreatinin klirensa, odnosno do razvoja bubrežne insuficijencije.^{129–131} Budući da je u tijeku petogodišnje istraživanje više od 200 bolesnica s tipom 1 i tipom 2 dijabetesom i AB-om, bilo bi razumljivo pričekati rezultate te studije i tada donijeti revidirane preporuke za liječenje AB-a u bolesnica sa šećernom bolešću, a do tada postupati prema vlastitom nahođenju i ranijim preporukama (liječiti AB!) ili prema novim, godine 2003. donesenim preporukama (ne liječiti AB!).^{129,132}

Asimptomatska bakteriurija liječi se 3–7 dana u odabranim osoba prema antibiogramu uzročnika (tablica 9).¹¹⁴ Kriteriji signifikantne bakteriurije u asimptomatskih žena jest nalaz 310⁵ bakterija/mL mokraće u dva uzastopna uzorka, a u asimptomatskih muškaraca $\geq 10^4$ bakterija/mL mokraće.¹²⁴

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 jesu one koje se pojavljuju 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 rekurentnoga nekomplikiranog cistitisa u žena jesu reinfekcije.^{133,134} U tih se žena vrlo često iz obriska rodniice izoliraju bakterije koje su uzročnici IMS-a. Relapsi su češći u kompliciranim IMS.^{65,135} Relapsi su uzrokovani istovjetnim uzročnikom kao i IMS prije provedene terapije, a pojavljuju se unutar dva tjedna nakon završene terapije inicijalnog uroinfekta. Najčešća mjesta bakterijske perzistencije su bubrež, kamenac i prostata. Većina reinfekcija nastane nakon više od dva tjedna, a unutar tri mjeseca nakon završene terapije inicijalnog uroinfekta. Rezervoar za reinfekciju jest fekalna flora.

Tablica 10. Profilaktične doze (prema antibiogramu, šest mjeseci i duže)
Table 10. Prophylactic doses (according to antibiogram, six months or longer)

	¼ ili ½ terapijske doze ¼ ili ½ of therapeutic dose
nitrofurantoin/nitrofurantoin	50–100 mg
kotrimoksazol/cotrimoxazole	240–480 mg
cefalekssin/cefalexin	125–250 mg
norfloksacin/norfloraxacin	200 mg
ciprofloksacin/ciprofloxacin	125 mg
TRUDNOĆA/PREGNANCY	
nitrofurantoin/nitrofurantoin*	
cefalekssin/cefalexin	

* ne u III. trimestru/not in the IIIrd trimester

Tablica 11. Antimikrobna profilaksa rekurentnog cistitisa u žena
Table 11. Antimicrobial prophylaxis of recurrent cystitis in women

Broj uroinfekcija u godini dana Number of urinary infections in one year	Antimikrobna profilaksa Antimicrobial prophylaxis
≤ 2	Samoinicijalno uzimanje lijeka prema nalazu prethodne urinokulture i uspjehu liječenja prethodne uroinfekcije tijekom 3 dana Self-initiated use of a drug according to finding of previous urine culture and success of treatment of previous urinary infection during 3 days
≤ 3	Kontinuirano uzimanje profilaktične doze lijeka svaku večer ili triput na tjedan Continued use of prophylactic dose of drug each evening or three times a week Uzimanje profilaktične doze lijeka nakon spolnog odnosa Use of prophylactic dose of drug after sexual intercourse

Terapija relapsirajućih urinarnih infekcija u osoba sa stalnim simptomima ili s visokim rizikom od progresivnog oštećenja bubrega u svakom novom napadaju, posebno u osoba koje nemaju strukturne abnormalnosti mokraćnog sustava, može se provoditi 2, 4 ili 6 tjedana, pa i 6 mjeseci.^{1–3,68,136} Tijekom toliko dugih razdoblja mogu se primijeniti: amoksicilin, cefalekssin, 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 obvezno mijenja ako se u vrijeme liječenja dokaže signifikantna bakteriurija. Zbog mogućega toksičnoga 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 preporučuje sedmodnevno do četrnaestodnevno 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 je riječ o akutnim nekomplikiranim rekurentnim cistitisima u mladih žena uzrokovanim reinfekcijom, provodi se odabranim antimikrobnim sredstvima.

Antimikrobna profilaksa provodi se 6 mjeseci i duže, i to primjenom profilaktične doze svaku večer ili triput u tjednu; ili neposredno nakon spolnog odnosa (tablica 11).^{133,134,135}

Bolesnicama koje imaju do dva IMS-a u godini dana preporučuje se samoinicijativno uzimanje lijeka u terapijskoj dozi tijekom tri dana, 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 profilaktična primjena nekog antimikrobnog lijeka.¹³⁸ Djelotvornost estrogena tumači se smanjenjem vaginalnog pH, povećanom kolonizacijom vagine laktobacilima s posljedičnim smanjenjem kolonizacije enterobakterijama.

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

U nastanku simptomijskih i asimptomatskih IMS-a dokazana je profilaktična 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 uropitel.^{141,142}

Tablica 12. Indikacije i izbor primjene profilaktičnoga antimikrobika pri urološkim invazivnim postupcima
Table 12. Indications and choice of prophylactic antimicrobial drug in urologic invasive procedures

Zahvat Procedure	Očekivane bakterije Expected bacteria	Antimikrobna profilaksa/Antimicrobial prophylaxis Da/Ne kojim pacijentima Yes/No to which patients	Antimikrobik Antimicrobial drug
Transrektalna biopsija prostate Transrectal prostatic biopsy	enterobakterijaceje anaerobi? enterobacteriaceae anaerobic	svima all	cefazolin 1 g iv., ciprofloksacin 500 mg po. ili 400 mg iv. (po. – im.) cefazolin 1 g iv. ciprofloxacin 500 mg po. or 400 mg iv. (po. – im.)
Cistoskopija Urođinamsko ispitivanje Cystoscopy Urodynamic investigation	enterobakterijaceje enterokoki stafilokoki enterobacteriaceae enterococci staphylococci	Ne ili ovisno o rizicima za bolesnika No, or depending on patient's risk	ciprofloksacin 500 mg po ili 400 mg iv., ev. jednokratno aminoglikozid, gentamicin 2 mg/kg iv. ciprofloxacin 500 mg po. or 400 mg iv. possibly single dose of aminoglycoside, gentamicin 2 mg/kg iv.
Uretroskopija Urethrosocopy	enterobakterijaceje enterokoki stafilokoki enterobacteriaceae enterococci staphylococci	Ne ili ovisno o rizicima za bolesnika No, or depending on patient's risk	cefazolin 1 g iv., ciprofloksacin 500 mg po. ili 400 mg iv. cefazolin 1 g iv. ciprofloxacin 500 mg po. or 400 mg iv.
Endourološki zahvati i ESWL Endourologic procedures and ESWL	enterobakterijaceje enterokoki enterobacteriaceae enterococci	Ne, osim u bolesnika sa stentom ili nefrostomskim kateterom No, except in patients with stent or nephrostomic catheter	ciprofloksacin 500 mg po. ili 400 mg iv. ciprofloxacin 500 mg po. or 400 mg iv.
Uretroskopija zbog proksimalnoga kamenca Ureteroscopy for uncomplicated calculus	enterobakterijaceje enterokoki stafilokoki enterobacteriaceae enterococci staphylococci	Ne, osim u bolesnika sa stentom ili nefrostomskim kateterom, ovisno o rizicima za bolesnika No, except in patients with stent or nephrostomic catheter, depending on patient's risk	ciprofloksacin 500 mg po. ili 400 mg iv. ciprofloxacin 500 mg po. or 400 mg iv.
Uretroskopija zbog proksimalnog ili impaktiranog kamenca i perkutana nefrolitotripsija Ureteroscopy for proximal or impacted calculus and percutaneous nephrolithotripsy	enterobakterijaceje enterokoki stafilokoki enterobacteriaceae enterococci staphylococci	svima iv. all iv.	ciprofloksacin 500 mg po. ili 400 mg iv. ciprofloxacin 500 mg po. or 400 mg iv.
Čiste operacije (nefektomija, orhiopseksija) Clean surgery (nephrectomy, orchiopexy)	kožne bakterije bakterije povezane s kateterizacijom skin bacteria bacteria associated with catheterization	Ne, osim u bolesnika s visokim rizikom; kratkotrajna profilaksa kateterizacije No, except in high risk patients; short term catheterization prophylaxis	kloksacilin 1 g iv. + gentamicin 2 mg/kg iv.; cefazolin 1,0 g iv. + cefuroksim 750 mg iv. cloxacillin 1 g iv. + gentamicin 2 mg/kg iv. cefazolin 1.0 g iv. + cefuroxime 750 mg iv.
Čiste-kontaminirane operacije (radikalna cistektomija, radikalna prostatektomija) Clean-contaminated surgery (radical cystectomy, radical prostatectomy)	enterobakterijaceje enterokoki enterobacteriaceae enterococci	Preporučuje se svima jednokratna perioperativna primjena Single dose perioperative administration is recommended for all	cefazolin 1 g iv., gentamicin 2 mg/kg, ciprofloksacin 500 mg po. ili 400 mg iv. cefazolin 1 g iv., gentamicin 2 mg/kg/iv.; ciprofloxacin 500 mg po. or 400 mg iv.
Kontaminirane operacije (čiste i čiste-kontaminirane uz istodobni IMS, plastika m. mjehura uporabom tankog ili debelog crijeva, kirurški zahvat kod vezikovaginalne fistule) Contaminated surgery (clean and clean-contaminated surgery with concomitant UTI, plastic surgery of urinary bladder using small or large intestine, surgery in vesicovaginal fistula)	enterobakterijaceje enterokoki anaerobi kožne bakterije enterobacteriaceae enterococci anaerobic skin bacteria	Svima, kao kod kirurgije kolona All, as in colon surgery	ampicilin 1 g + gentamicin 2 mg/kg + + metronidazol 500 iv.; cefuroksim 750 mg iv. + metronidazol 500 mg iv. ampicillin 1 g + gentamicin 2 mg/kg + + metronidazole 500 iv.; cefuroxime 750 mg iv. + metronidazole 500 mg iv.
Priljave-inficirane operacije (zahvat kod pijelonefroze, operacije kolovezikalne fistule) Infected surgery (in pyelonephrosis, colovesical fistula)	enterobakterijaceje enterokoki anaerobi enterobacteriaceae enterococci anaerobic	svima all	ampicilin 1 g + gentamicin 2 mg/kg + + metronidazol 500 iv.; cefuroksim 750 mg iv. + metronidazol 500 mg iv. ampicillin 1 g + gentamicin 2 mg/kg + + metronidazole 500 iv.; cefuroxime 750 mg iv. + metronidazole 500 mg iv.
Ugradnja proteza Prosthesis implantation	stafilokoki kožne bakterije staphylococci skin bacteria	svima all	cefazolin 1 g iv. ???
Laparoskopski zahvati Laparoscopic procedure	kožne bakterije skin bacteria	kao kod »Open urologic surgery« as in open urologic surgery	cefazolin 1,0 g iv. + cefuroksim 750 mg iv.; kloksacilin 1 g iv. + gentamicin 2 mg/kg iv. cefazolin 1.0 g iv. + cefuroxime 750 mg iv.; cloxacillin 1 g iv. + gentamicin 2 mg/kg iv.

S obzirom na rastuću rezistenciju bakterija na antimikrobike, jasno je da je neantimikrobna profilaksa IMS-a, kao što je primjena estrogena, laktobacila, brusnica, te buduća primjena cjepiva 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, površinska ili duboka infekcija na mjestu kirurškog zahvata te infekcija na udaljenim mjestima.¹⁴³ Rizik od nastanka infektivnih nuspojava određuju vrsta i vremensko trajanje zahvata te individualne osobine bolesnika. Čimbenici koji izrazito smanjuju otpornost bolesnika jesu ekstremi starosne dobi, debljina, pothranjenost, ciroza, uremija, šećerna bolest, malignost, opekline, 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 prigodom zahvata neizbježna i u bolesnika u kojih je ona neočekivana, ali moguća.^{143,144} Antimikrobna je profilaksa najvažniji način za smanjivanje ili eliminaciju rizika od nastanka nozokomijalnih infekcija. Antimikrobnu profilaksu treba razlikovati od antimikrobne terapije koja se primjenjuje u bolesnika koji se u tijeku infektivne bolesti podvrgavaju različitim hitnim invazivnim postupcima i u kojih se antimikrobnom terapijom liječi već prije etablirana infekcija.⁶⁵

Profilaktički primijenjeni antimikrobni lijek mora pokrivati spektar očekivanih uzročnika, a, ako se prigodom zahvata prepozna moguća dodatna infekcija, prema potrebi se odmah primjenjuje i dodatni antimikrobik.¹⁴⁵ Svaki antimikrobni lijek, u određenim okolnostima, pogodan je za profilaktičnu primjenu, a izbor mu, među ostalim, određuje lokalna prevalencija relevantnih patogena i lokalna rezistencija bakterija na antimikrobike.¹⁴³ Zato je najbolje da svaka zdravstvena institucija donosi svoje preporuke za izbor profilaktičnoga antimikrobnog lijeka. Učinkovitost profilaktički primijenjenog antimikrobika izravno je ovisna o vremenu njegove primjene, jer je maksimalna koncentracija u krvi i u tkivima potrebna baš u vrijeme zahvata. Prva doza profilaktičnoga antimikrobika primjenjuje se iv. ili im., poglavito jedan sat prije zahvata.^{145–147} Profilaksa se može primijeniti do dva sata prije zahvata, odnosno do tri sata nakon zahvata, no u tim je slučajevima njezina djelotvornost bitno niža.^{144–147} Preporučene su doze srednje doze za odraslog bolesnika koje prema potrebi treba prilagoditi individualnom bolesniku. Profilaktički primijenjen antimikrobni lijek može se dati jednokratno ili višekratno tijekom 24 do 72 sata, iznimno i duže. Kod nekih uroloških zahvata profilaksa može biti peroralna. Preporuke za indikacije i izbor profilaktičnog antimikrobika, s obzirom na vrstu zahvata prikazani su u tablici 12.^{143,144,148,149}

Osobitosti IMS-a u djece

IMS se ubrajaju u najčešće bakterijske infekcije u djece.¹⁵⁰

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

Kliničke manifestacije IMS-a u djece vrlo su različite od asimptomatske do fulminantne infekcije. Rana dijagnoza IMS-a u djece važna je kao pokazatelj eventualnih abnormalnosti urotrakta, a u novorođenčadi ishodišta sepsa. Promptnom dijagnozom i liječenjem IMS novorođenčeta sprečavaju se trajno oštećenje bubrega i nastanak hipertenzije.¹⁵² Rekurentne IMS dokazuju se u 30–50% djece nakon inicijalne IMS. Važni predisponirajući čimbenici jesu vezikoureteralni refluks (VUR), opstrukcija urotrakta, disfunkcija mokrenja i opstipacija.¹⁵³ Nije rijetkost da se u djece, pa čak i u novorođenčadi s rekurentnim IMS-om ne dokažu predisponirajuće abnormalnosti.¹⁵⁴

U djece do dvije godine simptomi IMS-a opći su i nespecifični: klonulost, nevoljkost, odbijanje jela i pića, povraćanje i febrilnost. Korisni su pokazatelji neugodan miris mokraće i noćna enureza u djece koja su već prije regularila mokrenje.

Prema kliničkim simptomima, često se ne može razlikovati cistitis od pijelonefritisa, jer ¼ djece sa simptomima donjega urotrakta ima istodobno zahvaćen i bubreg.¹⁵⁰

Poseban problem u djece koja ne kontroliraju mokrenje jest uzimanje uzorka mokraće za urinokulturu. Brojne studije pokazuju visok stupanj kontaminacije (do 63%) uzorka mokraće uzete vrećicom sakupljačem, dok su ostale metode uzimanja mokraće, kateterizacija i suprapubična punkcija mjehura, invazivne i tehnički neizvedive u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.¹⁵⁵

Prema većini autora, nakon prvog IMS-a u djece do 5 godina života i u dječaka svake dobi indicirana je daljnja obrada urotrakta: ehosonografija, mikcijska cistouretrografija ili direktna radionuklidna cistografija radi postavljanja dijagnoze VUR-a te renalna kortikalna scintigrafija koja je posebno značajna radi procjene ožiljenja bubrežnog parenhima.¹⁵⁶

Ciljevi dijagnostičke obrade i liječenja IMS-a u malog djeteta, osobito u dojenčeta, jesu promptna dijagnoza eventualne konkomitantne bakterijemije i meningitisa, prevencija progresivnog oštećenja bubrega eradikacijom bakterijskih patogena, otkrivanje abnormalnosti urotrakta, prevencija rekurentnih IMS-a i nestanak akutnih simptoma IMS-a. Mali je broj kontroliranih studija o liječenju uroinfekcija u dječjoj dobi.

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

U novorođenčadskoj je dobi obvezno indicirana hospitalizacija, te liječenje parenteralnom primjenom najčešće kombinacije ampicilin + gentamicin ili cefotaksim. Prema većini autora, preporučuje se parenteralno liječenje tijekom 10–14 dana.^{150,156}

Djeca u dobi od 1 do 3 mjeseca s febrilnim IMS-om hospitaliziraju se te liječe parenteralno najčešće cefalosporinom ili aminoglikozidom. Duljina hospitalizacije ne ovisi samo o težini bolesti nego i o mogućnostima i organizaciji zdravstvene službe. U uvjetima dobre organizacije ambulantne zaštite s mogućnošću redovitog nadzora, dijete se nakon što je afebrilno 24–48 sati, može liječiti kod kuće peroralnim antimikrobikom odabranim prema antibiogramu uzročnika, ukupno 10–14 dana.^{150,156–159}

Djeca svake dobi s kompliciranim pijelonefritisom, sa znakovima sepsa ili poremećajem moraju se hospitalizirati, liječiti parenteralno te 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 započinje 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 decideranog stava.^{161–163}

U djece s rekurentnim simptomatskim IMS-om i u djece sa znatnim abnormalnostima urotrakta, ponajprije s VUR-om, može se provesti dugotrajna antimikrobna profilaksa kotrimoksazolom, nitrofurantoinom, cefaklorom ili cefiksomom uz redovite mjesečne kontrole urinokulture.^{151–153,164–166}

Pitanje je, međutim, hoće li se upute o provođenju ove dugotrajne antimikrobne profilakse IMS-a u djece mijenjati s obzirom na rastuću rezistenciju bakterija i na objektivno nedovoljno čvrsto dokazanu korisnost takve profilakse.^{167,168}

Smjernice je prihvatilo osam stručnih društava Hrvatskog liječničkog zbora: Hrvatskog društva za urogenitalne infekcije, Hrvatskoga urološkog društva, Hrvatskoga društva za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju, Hrvatskoga društva za kliničku farmakologiju, Hrvatskoga društva za kemoterapiju, Hrvatskoga društva infektologa, Hrvatskoga društva za ginekologiju i opstetriciju i Hrvatskoga društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju.

LITERATURA

- 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.
- Schaeffer AJ. Infections of the urinary tract. U: Walsh PC, ur. Campbell's urology. Philadelphia: Saunders; 2002, str. 515–602.
- 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.
- Schönwald S, Car V, Škerk V, Škalko D. Treatment of urinary tract infections in the outpatient department. Antibiotika Monitor 1986;6:96–8.
- Škerk V, Schönwald S, Car V. Infekcije urinarnog trakta – klasifikacija, dijagnostika, antimikrobno liječenje. Pharmaca 1995;34:223–34.
- Škerk V. Infekcije urinarnog trakta. Medicus 1999;8:207–13.
- Škerk V, Krhen I, Schönwald S, Mareković Z. Prevencija i antimikrobno liječenje infekcija mokraćnog sustava. Infektol Glasn 2000;20:109–17.
- Škerk V, Krhen I, Schönwald S. Suvremena dijagnostika i liječenje prostatitisa. Infektol Glasn 2000;20:55–62.
- Štimac G, Dimanovski J, Reljić A. New prospects for chronic prostatitis. Acta Clin Croat 2001;40:109–16.
- Škerk V, Krhen I, Schönwald S, Mareković Z. Antimikrobno liječenje infekcija mokraćnog sustava. Liječ Vjesn 2001;123:16–25.
- Krhen I, Škerk V, Schönwald S, Mareković Z. Klasifikacija, dijagnostika i liječenje sindroma prostatitisa. Liječ Vjesn 2002;124:89–98.
- Krhen I, Škerk V, Schönwald S, Jakšić J. Osnovne smjernice za liječenje prostatitisa. Medicus 2002;11:271–5.
- Krhen I. Sindrom prostatitisa. Medicus 2003;12:205–16.
- Škerk V. Infekcije mokraćnog sustava – novosti u patogenezi i liječenju. Medicus 2003;12:197–204.
- Kalenić S, Tambić T, Tambić A, Francetić I. Rezistencija bakterija na antibiotike u Hrvatskoj godine 1998. i 1999. Liječ Vjesn 2000;122:198–9.
- Tambić T, Kalenić A, Kalenić S i sur. Praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj. Liječ Vjesn 2000;122:160–4.
- Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2002. godini. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2003.
- Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2003. godini. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2004.
- Škerk V, Popović-Uroić T, Bobinac E, Schönwald S. Promjene antimikrobne rezistencije iz krvi izoliranih sojeva E. coli u desetogodišnjem razdoblju. Pharmaca 1991;29:21–6.
- Škerk V, Krhen I, Šterk-Kuzmanović N, Baršić B, Vicković N, Schönwald S. Otpornost uzročnika infekcija mokraćnog sustava na antimikrobna sredstva. Pharmaca 2001;39:89–96.
- Tambić-Andrašević A, Andrašević S, Škerk V. Antibiotic resistance among urinary tract pathogens. Int J Antimicrob Agents 2001;17(Suppl.1):S91.
- Rušinović 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.
- Andriole VT. When to do culture in urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 1999;11:253–5.
- Kass EH. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract. Arch Intern Med 1957;100:709–14.
- 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.
- Stamm WE. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. Am J Med 1983;75(1B):53–8.
- 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.
- Norrby SR. Urinary tract infections. U: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, ur. Antibiotic and Chemotherapy. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2003, str. 764–71.
- 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.
- 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.
- Naber KG, Weidner W. Prostatitis, epididymitis and orchitis. U: Cohen J, Powderly WG, ur. Infectious diseases. London: Mosby, 2004, str. 745–52.
- Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol 1968;5:492–518.
- Nickel JC. The Pre and Post Massage Test (PPMT): a simple screen for prostatitis. Tech Urol 1997;3:38–43.
- 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.
- 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.
- Nickel JC. Prostatitis and related conditions. U: Walsh PC, ur. Campbell's urology. Philadelphia: Saunders; 2002, str. 603–630.
- 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.
- 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.
- Stamey TA, Timothy M, Millar M, Mihara G. Recurrent urinary infections in adult women. The role of intrauterine enterobacteria. Calif Med 1971;115:1–19.
- Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. Int J Antimicrob Agents 2001;17:259–68.
- 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.
- Fihn SD, Boyko EJ, Chen CL, Normand EH, Yarbro 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.
- 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.
- 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.
- Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med 1993;329:1328–34.
- Schaeffer AJ. Diagnostics and categories of patients. Infection 1992;20(Suppl.3):S138–42.
- Hovelius B, Mardh PA. Staphylococcus saprophyticus as a common cause of urinary tract infections. Rev Infect Dis 1984;6:328–37.
- Schneider PF, Riley TV. Staphylococcus saprophyticus urinary tract infections: epidemiological data from Western Australia. Eur J Epidemiol 1996;12:51–4.
- Krieger JN. Urinary tract infections: what's new? J Urol 2002;168:2351–8.
- 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.
- Chambers ST. Cystitis and urethral syndromes. U: Cohen J, Powderly WG, ur. Infectious Diseases. London: Mosby, 2004, str. 737–44.
- 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 rifipenem 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, Mareković 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. Schönwald S, Begovac J, Škerk 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-Sain 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, Altmannberger M. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. *Infection* 1991;19(Suppl.3): S119–25.
97. Škerk V, Schönwald S, Krhen I i sur. Aetiology of chronic prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:471–4.
98. Škerk V, Krhen I, Schönwald 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. Škerk V, Schönwald 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. Škerk V, Schönwald S, Krhen I i sur. Azithromycin in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. *J Chemother* 2001; 13:664–5.
102. Škerk V, Schönwald 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. Škerk 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. Škerk 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. Škerk V, Mareković I, Markovinović 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. *Pharmazie* 2001;39:193–201.
109. Škerk V, Schönwald 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. Škerk V, Schönwald 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 klamidijске 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, Bruskevitz 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 of 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. Zafiri 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*. Edinburgh: 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*. Edinburgh: 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. *Pediatric 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, Mantam M, Bagga A. Management of urinary tract infections. *Indian J Pediatr* 2003;70:235–9.
154. Biyikli NK, Alpaz 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.