

Izazovi u liječenju i prevenciji rekurentnih infekcija mokraćnog sustava

Pap, Lučija

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:842691>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-10**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Lučija Pap

**Izazovi u liječenju i prevenciji rekurentnih
infekcija mokraćnog sustava**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

ZAHVALA

Najveće hvala mojoj mentorici prof. dr. sc. Bach-Rojecky na stručnom i nepogrešivom vodstvu te na svoj pruženoj pomoći tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Od srca hvala mojem budućem suprugu Tomislavu koji je sa mnom pretrpio i čuvao me tijekom svih mojih, zaista prečestih, upala mjehura koje su me inspirirale za temu mojega diplomskoga rada.

Za moju stariju sestru Nives teško je naći dovoljno jake riječi hvale. Bila je tu u svakom trenu kao obiteljska, ali i stručna podrška. Hvala ti, Nives, što si savršena liječnica, majka i supruga, ali prije svega što si sestra.

Neizrecivo hvala ostatku moje obitelji, mojoj majci Ružici, ocu Dejanu i mlađoj sestri Marti što nisu baš nikada posumnjali u mene. Vjerovali su čak i kada ja sama nisam.

I na kraju, najslađe hvala mojim prijateljima Adriani, Margareti, Petri, Martini, Ivani, Luciji i Luciji koje su mi svojom podrškom i vedrinom toliko olakšale studiranje da toga nisu niti svjesne.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Anatomija i fiziologija mokraćnog sustava	1
1.2. Patofiziologija infekcija mokraćnog sustava	2
<i>1.2.1. Mehanizam rekurentnih infekcija mokraćnog sustava (rIMS-a)</i>	2
1.3. Klasifikacija	3
1.4. Uzročnici	4
1.4.1. <i>Bakterije</i>	4
1.4.2. <i>Gljive</i>	5
1.4.3. <i>Spolno prenosivi uzročnici</i>	5
1.4.4. <i>Cistitis medenog mjeseca</i>	5
1.4.5. <i>Kateterom uzrokovana infekcija mokraćnog sustava</i>	5
1.4.6. <i>Postradijacijski cistitis</i>	6
1.5. Učestalost	6
1.6. Dijagnostika	6
1.7. Određena stanja koja se povezuju s rIMS-om	7
1.7.1. <i>IMS povezane s trudnoćom</i>	8
1.7.2. <i>IMS povezane s dijabetesom</i>	8
2. OBRAZLOŽENJE TEME	9
3. MATERIJALI I METODE	10
4. REZULTATI I RASPRAVA	11
4.1. Farmakološko liječenje akutnih infekcija mokraćnog sustava	11
4.2. Farmakološko liječenje rekurentnih infekcija mokraćnog sustava	12
4.3. Biljni pripravci za liječenje rekurentnih infekcija mokraćnog sustava	12
4.3.1. <i>List medvjete</i>	12
4.3.2. <i>Zelen europske zlatnice</i>	13
4.3.3. <i>List koprive</i>	14
4.3.4. <i>List breze</i>	14
4.3.5. <i>Ortosifon</i>	14
4.3.6. <i>Zečji trn</i>	15
4.3.7. <i>Preslica</i>	15
4.3.8. <i>Podanak korpive</i>	15
4.4. Profilaksa rekurentnih infekcija mokraćnog sustava	16

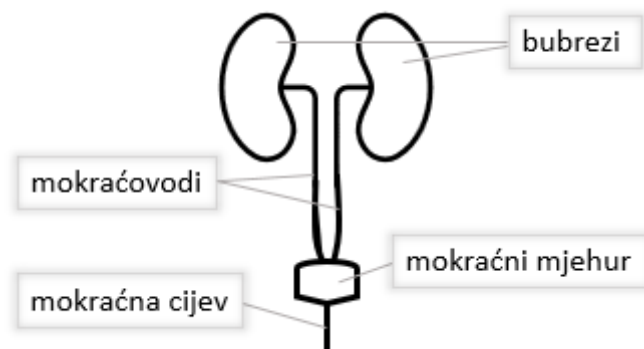
4.4.1. Antimikrobna profilaksa.....	16
4.4.1.1. Nitrofurantoin.....	16
4.4.1.2. Sulfametoksazol s trimetoprimom.....	18
4.4.1.3. Fosfomicin.....	20
4.4.1.4. Cefaleksin.....	21
4.4.1.5. Fluorokinoloni – norfloksacin i ciprofloksacin.....	22
4.4.2. Ne-antimikrobna profilaksa.....	23
4.4.2.1. Brusnica.....	23
4.4.2.2. D-manoza.....	24
4.4.2.3. N-acetilcistein.....	24
4.4.2.4. Probiotici.....	24
4.4.2.5. Imunostimulansi i cjepiva.....	25
4.4.2.6. Hormonska nadomjesna terapija.....	26
4.4.2.7. Intravezikularni glikozaminoglikani.....	26
4.4.2.8. Askorbinska kiselina.....	26
4.4.2.9. Povećan unos tekućine.....	27
4.5. Bakterijska rezistencija.....	27
4.6. Uloga ljekarnika.....	29
4.6.1. Situacije u kojima je pacijenta potrebno uputiti liječniku.....	29
4.6.2. Pacijenti koji su na antimikrobnoj terapiji.....	30
4.6.3. Samoliječenje pacijenata.....	31
4.6.4. Prevencija rIMS-a.....	31
4.6.5. Pravilno uzimanje urina za analizu.....	31
5. ZAKLJUČCI.....	33
6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA.....	35
7. LITERATURA.....	36
8. SAŽETAK/SUMMARY.....	43

1. UVOD

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) jedne su od najučestalijih infekcija u cijelome svijetu te predstavljaju jedan od najčešćih uzroka upotrebe antibiotika. I dalje su vrlo aktualna tema zbog sveprisutnije rezistencije bakterija na antimikrobnu terapiju te popratnih recidiva i reinfekcija. Postoje određene mogućnosti za prevenciju ponavljajućih IMS-a koje uključuju antimikrobnu terapiju i nefarmakološke mjere s različitim razinama dokaza, što će biti detaljnije objašnjeno u ovome radu (Murray i sur., 2021; Pigrau i Escolà-Vergé, 2020).

1.1. Anatomija i fiziologija mokraćnog sustava

Organi mokraćnog sustava mogu se podijeliti na parne i neparne organe. U parne organe spadaju bubrezi, bubrežne zdjelice i mokraćovodi (ureter), a u neparne organe ubrajaju se mokraćni mjehur i mokraćna cijev (uretra). Prema funkciji ovi se organi dijele na one koji stvaraju mokraćnu i na one koji ju odvode, a postoji i područna podjela prema kojoj se dio organa nalazi u retroperitonealnom prostoru, a ostatak u vezivnom prostoru male zdjelice (Fritsch i Kühnel, 2012). Anatomija mokraćnog sustava prikazana je na Slici 1.



Slika 1: Anatomija mokraćnog sustava

Mokraćni mjehur je šuplji organ podijeljen na dva glavna dijela: tijelo i vrat. Također je i mišićni organ kojem se veličina mijenja ovisno o ispunjenosti. Tri sloja stijenke mokraćnog mjehura čine: tunica mucosa, tunica muscularis i tunica serosa. Za mjehur vrlo važan, prijelazni epitel (urotel) nalazi se u sloju tunica mucosa, a glatki detruzorski mišić čija je kontrakcija najvažniji korak u procesu pražnjenja mokraćnog mjehura nalazi se u sloju tunica muscularis. Proces pražnjenja napunjenog mjehura zapravo se naziva mokrenje. Poznato je da je mokrenje voljni proces. Za to je zaslužan skeletni mišić u obliku vanjskog sfinktera koji je podložan voljnoj kontroli putem živčanog sustava (Fritsch i Kühnel, 2012; Guyton i Hall, 2012).

1.2. Patofiziologija infekcija mokraćnog sustava

Infekcija mokraćnog sustava definira se kao stanje prisutnosti mikrobnog patogena u mokraćnom sustavu (Foxman, 2003).

Urinarna infekcija obično započinje periuretralnom i vaginalnom kontaminacijom uropatogenim mikroorganizmom koji je inače normalan stanovnik crijevne mikroflore, nakon čega slijedi kolonizacija uretre. Patogen potom prelazi iz uretre u mokraćni mjehur koristeći flagele i pile. Ekspresija pila i adhezina rezultira kolonizacijom površinskih kišobranskih stanica (engl. *umbrella cells*) koje su dio prijelaznog epitela koji sačinjava mokraćni mjehur (Flores-Mireles i sur., 2015). Događa se stereospecifična reakcija između molekula adhezina na površini bakterije i komplementarnih staničnih receptora domaćina. Adhezini su najčešće prisutni u obliku fimbrija (pila) koji se nalaze na površini bakterijske stanice. Dolazi do internalizacije bakterija unutar stanica epitela mokraćnog mjehura, a one potom mogu tvoriti unutarstanične bakterijske zajednice (IBC, od engl. *intracellular bacterial communities*). Izlaskom uropatogenog mikroorganizma iz IBC dolazi do invazije susjednih stanica, a takvi mirni intracelularni rezervoari mogu ostati održivi mjesecima sve do oslabljenja imunskog sustava domaćina ili drugog nepoželjnog događaja prilikom čega simptomi dotad latentne infekcije postaju primijećeni. U upalnom odgovoru domaćina koji slijedi ponajprije se aktiviraju neutrofilni, a potom i ostali mehanizmi posredovani drugim stanicama. Neki uzročnici uspješno izbjegavaju taj imunski odgovor i počinju se ubrzano razmnožavati. Određene bakterije prilikom adherencije mogu stvarati biofilm. Biofilmom se smatra zajednica mikroorganizama povezanih kako sa supstratom, tako i međusobno. Ovakve bakterije pokazuju izmijenjen fenotip zbog promijenjene brzine razmnožavanja i transkripcije gena. Sesilni način života u biofilmu dominantan je nad slobodnoživućim i pruža opstanak bakterijske populacije jer su takve bakterije zaštićene od negativnih utjecaja okoliša, a pokazuju i veliku rezistenciju na djelovanje antibakterijskih čimbenika kao što su antibiotici i efektorske molekule imunskog sustava (Sihra i sur., 2018; Kalenić i sur., 2013). Bakterije migrirajući mogu dospjeti i do bubrega. Infekcije mokraćnog sustava u konačnici mogu napredovati u bakteriemiju ukoliko patogen prijeđe tubularnu epitelnu barijeru u bubrežima. Takve situacije su izvjesne ukoliko se infekcija mokraćnog mjehura ne liječi prikladno ili na vrijeme. Nekomplicirane i komplicirane infekcije urinarnog trakta imaju iste patofiziološke mehanizme (Flores-Mireles i sur., 2015).

1.2.1. Mehanizam rekurentnih infekcija mokraćnog sustava (*rIMS-a*)

Za opetovane infekcije djelomično se može okriviti gastrointestinalni trakt koji funkcionira kao rezervoar uropatogena. Smatra se da reinfekciji ili recidivu infekcije mokraćnog sustava

prethodi povećano razmnožavanje određenog uropatogena u samim crijevima osobe (Thänert i sur., 2019). Nadalje, negativan utjecaj ima i povećana upotreba antibiotika kako za liječenje IMS-a, tako i za druge indikacije. Na taj se način pogoduje nastanku multirezistentnih organizama (organizmi rezistentni na više lijekova), a također dolazi do promjena u područjima nastanjenim komensalima. Djelovanjem antibiotika sve je manje komensala pa takva područja potom bivaju lakše kolonizirana od strane patogenih bakterija (Chen i sur., 2013). Mnogi faktori virulencije specifični za određene sojeve mogu pridonijeti rekurentnim infekcijama. Neki od tih faktora su flagele, pili, adhezini, ekstracelularni polisaharidi, lipopolisaharidi, toksini, ureaze, proteaze i siderofori. Oni omogućuju uropatogenima da prežive u uvjetima s malo hranjivih tvari i to tijekom duljeg razdoblja. Pomažu im u svim patofiziološkim koracima kao što su prijanjanje, kolonizacija, oštećivanje stanica domaćina, izbjegavanje obrambenih mehanizama domaćina, a u konačnici se na taj način produljuje njihovo preživljavanje u urinarnom traktu. Najčešći takav mehanizam je stvaranje biofilma (Jacobsen i Shirliff, 2011; Jansen i sur., 2004). Uzrok ponavljajućim infekcijama mogu biti i morfološke promjene samih uropatogena s ciljem izbjegavanja imunskog odgovora domaćina. Primjer je uropatogena *Escherichia coli* (UPEC, od engl. *uropathogenic Escherichia coli*) sa svojom filamentoznom tvorbom koja je zbog toga otporna na proces fagocitiranja od strane imunskog sustava i ima unaprijeđena adherentna svojstva (Andersen i sur., 2012; Justice i sur., 2006). UPEC je poznata i po tome što može steći reverzibilni "L-oblik". U toj fazi nedostaje stanična stijenka pa antimikrobna terapija usmjerena na staničnu stijenkku bakterija ne može postići željeni učinak (Mickiewicz i sur., 2019). Poznato je i da bakterije nisu jedine koje mijenjaju svoja svojstva prilikom infekcije. Nakon prve infekcije mogu se promijeniti i urotelne stanice domaćina (stanice prijelaznog epitela) koje nakon takvog događaja mogu biti osjetljivije ili otpornije na ponovljenu infekciju (O'Brien i sur., 2016; Shin i sur., 2011; Mysorekar i sur., 2009).

1.3. Klasifikacija

Postoji više klasifikacija urinarnih infekcija, ali najkorištenija je podjela na nekomplikirane i komplicirane IMS. Nekompliranim infekcijama smatraju se akutne upale koje mogu biti sporadične ili rekurentne. Pojavljuju se u donjim (nekomplirani cistitis), ali i gornjim (nekomplirani pijelonefritis) dijelovima mokraćnog sustava. Ovakve vrste infekcija pojavljuju se kod pacijentica koji nisu trudnice, nemaju poznate relevantne anatomske i funkcionalne abnormalnosti mokraćnog trakta niti komorbiditete. Komplicirane IMS su zapravo sve one koje se pojavljuju u pacijenata s povećanim rizikom za komplicirani tijek bolesti. Primjeri takvih pacijenata su: muškarci, trudnice, pacijenti s anatomske i

funkcionalnim abnormalnostima mokraćnog trakta, pacijenti s kateterom, bubrežni bolesnici i oni koji boluju od drugih popratnih imunokompromitirajućih bolesti, kao što je dijabetes (EAU guidelines on urological infections, 2022). Kod kompliciranih IMS-ova mokraćni mjehur može biti ugrožen i to najčešće korištenjem katetera. Na kateteru se nakuplja fibrinogen, pružajući idealno okruženje za pričvršćivanje uropatogena koji ekspimiraju proteine koji vežu fibrinogen (Flores-Mireles i sur., 2015).

Prilikom klasifikacije IMS-a spominju se i rekurentne infekcije mokraćnog sustava. One mogu biti nekomplicirane i/ili komplicirane, ali ono što ih definira jest njihova učestalost od najmanje tri infekcije u godinu dana ili dvije infekcije u posljednjih šest mjeseci.

Izuzev kompliciranih, nekompliciranih i rekurentnih IMS-a, postoji i asimptomatska bakteriurija koja je definirana prisustvom $>10^5$ CFU/mL (od engl. *colony-forming unit per millilitre*) u srednjem mlazu urina dva uzastopna uzorka kod žena, pri čemu izostaju simptomi infekcije mokraćnog sustava (Kass, 1956). Ponekad, ovako prisutan bakterijski soj može štititi domaćina od simptomatske superinfekcije mokraćnog sustava pa je potrebno dobro razmisliti o liječenju i provoditi ga samo u slučajevima dokazane koristi kako ne bi došlo do antimikrobne rezistencije i iskorjenjivanja potencijalno zaštitnog asimptomatskog bakterijskog soja (Cai i sur., 2012; Hansson i sur., 1898). Jedino se trudnice i bolesnici s invazivnim urološkim intervencijama svrstavaju u grupu s visokim rizikom za razvoj simptomatske infekcije s teškim ishodom. Stoga se liječenje asimptomatske bakteriurije u ovih pacijenata preporuča. S druge strane, u starijih osoba je vrlo česta i ne treba se liječiti (ISKRA smjernice, 2009).

1.4. Uzročnici

1.4.1. Bakterije

Najčešći uzročnik IMS-a jest uropatogena *Escherichia Coli*. UPEC je zaslužna za čak 80% svih infekcija stečenih u populaciji inače zdravih ljudi (Foxman, 2003). Prema učestalosti u nekompliciranih infekcija slijede je *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* grupe B (GBS, od engl. group B *Streptococcus*), *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus* (Foxman, 2014; Kline i sur., 2011; Nielubowicz i Mobley, 2010; Ronald, 2002), dok je za komplicirane IMS redoslijed nešto drugačiji, pa najčešćeg uzročnika slijede *Enterococcus* spp., *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* i GBS (Chen i sur., 2013; Levison i Kaye, 2013; Jacobsen i sur., 2008). Hrvatske smjernice navode kako je *Staphylococcus saprophyticus* ubrojen u primarne uzročnike nekompliciranih IMS-ova kod mladih žena koje nisu trudne zbog svoje učestalosti

od 5-10% međutim napomenuto je da je u Hrvatskoj ta učestalost rjeđa (<5%) dok ostali spomuti mikroorganizmi uzrokuju infekciju većinom uz prisutstvo drugih bolesti (ISKRA smjernice, 2009).

1.4.2. *Gljive*

Vrsta gljiva poznata po svojoj sposobnosti uzrokovanja infekcija urinarnog trakta jest *Candida* spp. Neke od izoliranih vrsta su: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*. Najčešći čimbenici rizika za IMS s gljivičnom etiologijom su: antibiotska terapija (osobito antibiotici širokog spektra), imunosupresivna terapija, dijabetes, pothranjenost, trudnoća i česti spolni odnosi (Tomczak i sur., 2014). Druge gljive, uključujući kvasce i plijesni, mogu zahvatiti bubrege tijekom diseminirane infekcije, ali rijetko uzrokuju simptome koji se odnose na mokraćni sustav. Istraživanja i klinička praksa pokazuju kako su *Candide* jedinstvene po svojoj sposobnosti koloniziranja i izazivanja invazivne bolesti u mokraćnom traktu (Kauffman, 2014).

1.4.3. *Spolno prenosivi uzročnici*

Poznato je i kako sam čin spolnog odnosa može biti okidač u pojavi IMS-a koja potom može prijeći i u rekurentnu infekciju. Uporaba kondoma, dijafragmi i spermicida tijekom spolnog odnosa dodatno doprinosi mogućnosti infekcije. Potrebno je razlikovati infekcije potaknute spolnim odnosom od infekcija uzrokovanih patogenom koji je spolno prenesen. *E. coli* mehanički potaknuta spolnim odnosom može dospjeti do mjehura i izazivati infekciju, ali to nije uzročnik prenesen s jednog spolnog partnera na drugoga već je otprije prisutan u istom domaćinu, samo što je prethodno boravio u crijevima. S druge strane, uzročnici poput *Neisseriae gonorrhoeae*, *Chlamydiae trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureoplasmae* i *Mycoplasmae* prenose se spolnim putem i uzrokuju infekcije mokraćne cijevi (uretritis) u muškaraca i žena, a kod žena čak i češće dolazi do infekcija rodnice, vrata maternice, jajovoda i ostalih dijelova spolnog sustava (Grahovac i Jurčić, 2017; Workowski i sur., 2010).

1.4.4. *Cistitis medenog mjeseca*

Svijetu je vrlo dugo poznato da postoji povezanost između spolnog odnosa i akutnog simptomatskog IMS-a pa se takve epizode postkoitalnog cistitisa nazivaju i cistitisom medenog mjeseca. Smatra se da je ta povezanost uzrokovana traumom relativno kratke uretre u žena tijekom spolnog odnosa, što otvara bakterijama put prema kolonizaciji mokraćnog mjehura (Buckley i sur., 1978).

1.4.5. *Kateterom uzrokovana infekcija mokraćnog sustava*

U ustanovama zdravstvene skrbi kateter je vodeći uzrok sekundarnih bakterijemija.

Kateterizacija, naime, narušava obrambene mehanizme domaćina, a na taj način je uropatogenu olakšan pristup u mokraćni mjehur. Na površini katetera se uropatogen lakše pričvršćuje i teže eradiciira. U ovakvim infekcijama se najčešće identificira više uzročnika, a nerijetko su rezistentni na više lijekova (Hooton i sur., 2010).

1.4.6. *Postradijacijski cistitis*

Postradijacijski cistitis uključuje sve lezije i simptome upale mokraćnog mjehura nakon zračenja zdjeličnih organa. Zdjelični organi se zrače u terapijske svrhe kod liječenja karcinoma prostate, vrata maternice, debelog crijeva ili samog mokraćnog mjehura. Razlikuju se akutni i kasni štetni događaji na mjehuru (Rehailia-Blanchard i sur., 2019).

1.5. Učestalost

Infekcije mokraćnog sustava smatraju se najčešćim bakterijskim infekcijama, a druge su po učestalosti među svim infekcijama u starijih osoba, predstavljajući čak 25% istih. U prilog tomu govori i činjenica da će skoro svaka druga žena barem jednom u životu preboljeti IMS dok će približno svaku treću ženu do njihove 24. godine života biti potrebno liječiti antimikrobnom terapijom zbog IMS-a. Sve navedeno je veliki financijski udar na zdravstveni sustav (Foxman, 2003). Kada je u pitanju razlika učestalosti po spolovima, žene su mnogo sklonije infekcijama mokraćnog sustava od muškaraca. Razlog tomu je ponajviše anatomija donjeg mokraćnog sustava u žena i njegova blizina reproduktivnim organima. Ženska je uretra relativno kratka, što smanjuje udaljenost za prodor patogena (Czajkowski i sur., 2021). Procjenjuje se da od svih žena koje su preboljele IMS, a pretpostavlja se da je to skoro svaka druga žena na svijetu, njih čak 20-30 % (Hooton, 1990), a prema nekim izvorima i do 50 % (Sihra i sur., 2018) doživi rekurentnu infekciju.

1.6. Dijagnostika

Za žene koje nemaju rizik od kompliciranih urinarnih infekcija nekomplicirani cistitis se može dijagnosticirati samo temeljem simptoma koje pacijentice osjete u donjem dijelu mokraćnog sustava, kao što su učestalo mokrenje i peckanje prilikom mokrenja. Također ne bi trebao postojati vaginalni iscjedak jer to upućuje na drugu vrstu infekcije. Pacijentica temeljem simptoma empirijski dobiva terapiju. Drugim riječima, dijagnoza nekompliciranih akutnih infekcija donjeg dijela mokraćnog sustava kod žena u premenopauzi, koje nisu trudne, se postavlja prvenstveno na temelju kliničke slike bez potrebe za mikrobiološkom pretragom. Razlog tomu je lako predvidivi uzročnik (*Escherichia coli*) koji je i dalje u velikoj mjeri osjetljiv na prvu liniju antimikrobnog liječenja (nitrofurantoin). Valja spomenuti da simptomi

učestalog i bolnog mokrenja nisu uvijek povezani s cistitisom, već ponekad mogu biti odraz uretritisa ili vaginitisa uz istovremenu kontaminaciju urina bakterijama. Postoje i određene situacije u kojima se preporuča dijagnostika uz pomoć urinokulture, a ona se provodi ukoliko se sumnja na akutni pijelonefritis, ukoliko se simptomi nisu povukli unutar četiri tjedna od provedenog liječenja, zatim u žena s atipičnim simptomima i ukoliko se radi o trudnicama. Situacija je slična i kod rekurentnih urinarnih infekcija. Uvijek se kod rIMS-a u obzir uzimaju rezultati mikrobioloških pretraga prethodnih epizoda, dok je urinokulturu nužno napraviti prije započinjanja liječenja aktualne upale. Velika vrijednost urinokulture leži u identifikaciji uzročnika i osjetljivosti tog uzročnika na dostupne antibiotike. Nakon provedene terapije, rutinska se urinokultura ne preporuča u asimptomatskih pacijenata, osim ako se radi o trudnicama (EAU guidelines on urological infections, 2022; ISKRA smjernice, 2009).

1.7. Određena stanja koja se povezuju s rIMS-om

Postoje određena stanja u kojima se pacijentice mogu nalaziti, a koja su usko povezana s učestalijim IMS-om. Mnoga od takvih stanja prikazana su u Tablici 1.

Tablica 1: Određeni čimbenici, stanja, bolesti i ponašanja koja mogu biti uzrokom rekurentnih IMS (EAU guidelines on urological infections 2022; Foxman, 2003; Kinane i sur., 1982)

	MLAĐE I PRED-MENOPAUZALNE ŽENE	STARIJE I POST-MENOPAUZALNE ŽENE
Genetski čimbenici	<ul style="list-style-type: none"> • B ili AB krvna grupa • Nesekretorni status antigena krvnih grupa 	<ul style="list-style-type: none"> • B ili AB krvna grupa • Nesekretorni status antigena krvnih grupa
Biološka stanja	<ul style="list-style-type: none"> • Povijest IMS-a u djetinjstvu • Majka s poviješću IMS-a • Kongenitalne malformacije • Opstrukcija urinarnog trakta • Ozljeda leđne moždine • Trudnoća 	<ul style="list-style-type: none"> • Povijest IMS-a prije menopauze • Manjak estrogena • Cistocela • Povećanje volumena urina zaostalog nakon mokrenja • Kateterizacija • Ozljeda leđne moždine • Nedavna operacija urogenitalnog trakta
Bolesti	<ul style="list-style-type: none"> • Dijabetes • Multipla skleroza • HIV/AIDS 	<ul style="list-style-type: none"> • Dijabetes • Urinarna inkontinencija
Rizična ponašanja	<ul style="list-style-type: none"> • Spolni odnos • Novi spolni partner • Korištenje dijafragme, kondoma ili spermicida 	<ul style="list-style-type: none"> • /

*IMS = infekcija mokraćnog sustava, HIV = human immunodeficiency virus, AIDS = acquired immunodeficiency syndrome

1.7.1. IMS povezane s trudnoćom

Poznato je da su IMS česte u trudnica. Neke se pacijentice bore s njima i tijekom cijele trudnoće. Potrebno je obratiti posebnu pažnju na trudnice kako ne bi došlo do ozbiljnih komplikacija kao što su majčinski i neonatalni morbiditet i smrtnost (Vazquez i Villar, 2000).

U prvom tromjesečju trudnoće potrebno je napraviti probir na asimptomatsku bakteriuriju. Nalaz je pozitivan ukoliko se u dvije uzastopne kulture srednjeg mlaza urina u razmaku od ≥ 24 h dokaže $\geq 10^5$ bakterija/mL. Ukoliko je nalaz pozitivan ili pacijentica ima povijest IMS-a ili asimptomatskih bakteriurija, nužno je prije svakog pregleda liječnika napraviti urinokulturu. U protivnom je dovoljno samo jednom u prvom tromjesečju. Hrvatske smjernice za liječenje IMS-a u trudnica predlažu u prvom redu beta-laktamske antibiotike budući da su sigurni za korištenje u trudnoći te su dovoljno učinkoviti. Smije se koristiti i nitrofurantoin, ali ne u trećem tromjesečju. S druge strane, kinoloni, tetraciklini i sulfametoksazol s trimetoprimom se u trudnoći ne smiju koristiti (ISKRA smjernice, 2009).

1.7.2. IMS povezane s dijabetesom

Dijabetes melitus korelira s višom učestalošću asimptomatskih bakteriurija, čak i u pacijenata koji uspijevaju relativno dobro regulirati glukozu u krvi. Pokazano je da liječenje asimptomatskih bakteriurija nije smanjilo učestalost simptomatskih IMS-ova i ostalih infektivnih komplikacija. Iz tog razloga, ne postoje preporuke za probir i liječenje asimptomatske bakteriurije u dobro reguliranih dijabetičara, ali se naglašava da je neregulirani dijabetes veliki okidač za simptomatske infekcije (EAU guidelines on urological infections, 2022).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Rekurentne urinarne infekcije definirane kao minimalno 3 epizode urinarne infekcije u 12 mjeseci ili 2 epizode u 6 mjeseci iznimno su čest zdravstveni problem. Prema nekim izvorima se smatra da će otprilike polovica žena barem jednom u životu imati infekciju mokraćnog sustava i čak do 50 % tih žena bolovat će od ponovljene infekcije unutar sljedećih 6 mjeseci. Zbog ovako velike pojavnosti rekurentnih infekcija mokraćnog sustava u žena, ovaj se zdravstveni problem smatra jednim od najčešćih uzroka korištenja antibiotika u svijetu, a time predstavlja i veliko financijsko opterećenje za zdravstvene sustave, uz značajno narušenu kvalitetu života pacijenata. Važno je radi kvalitetnijeg terapijskog pristupa razlikovati recidiv od reinfekcije. Recidiv se pojavljuje u 20 % slučajeva i nastaje zbog prisutnosti ili ponovne pojave izvornog soja. Pojavljuje se 2-3 tjedna nakon uzimanja terapije, a glavni razlozi ponovne infekcije su prekratko ili neadekvatno liječenje antibioticima ili prisutnost određenih uroloških abnormalnosti. Ostalih 80 % slučajeva predstavljaju reinfekcije. Svaka reinfekcija uzrokovana je novim sojem koji nije izvorno bio prisutan. Uglavnom se pojavljuju u spolno aktivnih žena, postmenopauzalnih žena, u pacijenata s određenim uroloških abnormalnostima, nakon ginekološke operacije ili kod neurogenog mjehura. Od recidiva se razlikuje i po tome što se pojavljuje nešto kasnije u odnosu na primarnu infekciju (Pigrau i Escolà-Vergé, 2020).

Spomenuti financijski teret, narušavanje kvalitete života, ali i rastuća rezistencija na antibiotike ukazuju na potrebu za boljim razumijevanjem patofiziologije IMS-a, posebice sklonosti recidivu i reinfekciji. Ispitivanja na animalnim, najčešće mišjim, modelima imaju brojne prednosti, ali i nedostatke, poput cijene, relevantnosti dobivenih rezultata i njihove translacije na ljude. Dovoljno je naglasiti da miševi prirodno ne oboljevaju od IMS-a. Sukladno tome, prema modelima na kojima se vrše ispitivanja potrebno je biti iznimno kritičan (Murray i sur., 2021). Zdravstvenom sustavu, a ponajviše pacijentima u interesu je ispravno liječenje IMS-a i sprječavanje sve prisutnijeg smanjenog odgovora uzročnika na terapiju. Pacijentu je potrebno ponuditi dovoljno djelotvoran lijek tijekom dovoljno dugo vremena korištenja. Pacijent je, s druge strane, odgovoran za svoje higijenske navike i rizična ponašanja na koja su ga liječnici, a pogotovo ljekarnici dužni upozoriti. O farmakološkim i nefarmakološkim načinima liječenja i prevencije IMS-a kao i o ulozi ljekarnika govori se u nastavku.

3. MATERIJALI I METODE

Tijekom pisanja ovog teorijskog diplomskog rada detaljno je proučena stručna i znanstvena literatura na temu rekurentnih infekcija mokraćnog sustava te njihovog liječenja i prevencije. U svrhu analize što više podataka iz literature i filtracije informacija korištene su mnoge knjige iz područja anatomije, fiziologije, mikrobiologije, farmakologije i samoliječenja te radovi objavljeni u stručnim i znanstvenim časopisima. Znanstveni radovi pronađeni su u bazi podataka *PubMed*. Korištene su sljedeće ključne riječi: *urinary tract infections, recurrent urinary tract infections, Escherichia coli, treatment and prevention of recurrent urinary tract infections, nonantibiotic prevention, D-mannose, bacterial resistance* i sl. Od velikog značaja u pronalasku podataka bile su smjernice Europskog udruženja urologa (EAU, od engl. *European Association of Urology*) te hrvatske nacionalne ISKRA smjernice. U dijelovima rada gdje se pobliže opisuju lijekovi, korišteni su i Sažetci opisa svojstava lijekova (SmPC, od engl. *Summary of product characteristics*) pronađeni u HALMED bazi lijekova.

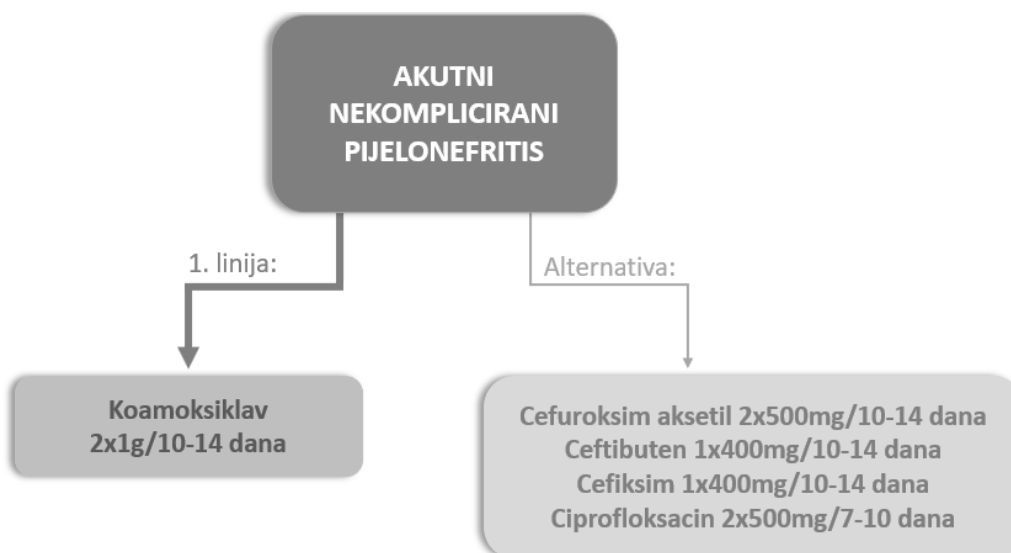
4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Farmakološko liječenje akutnih infekcija mokraćnog sustava

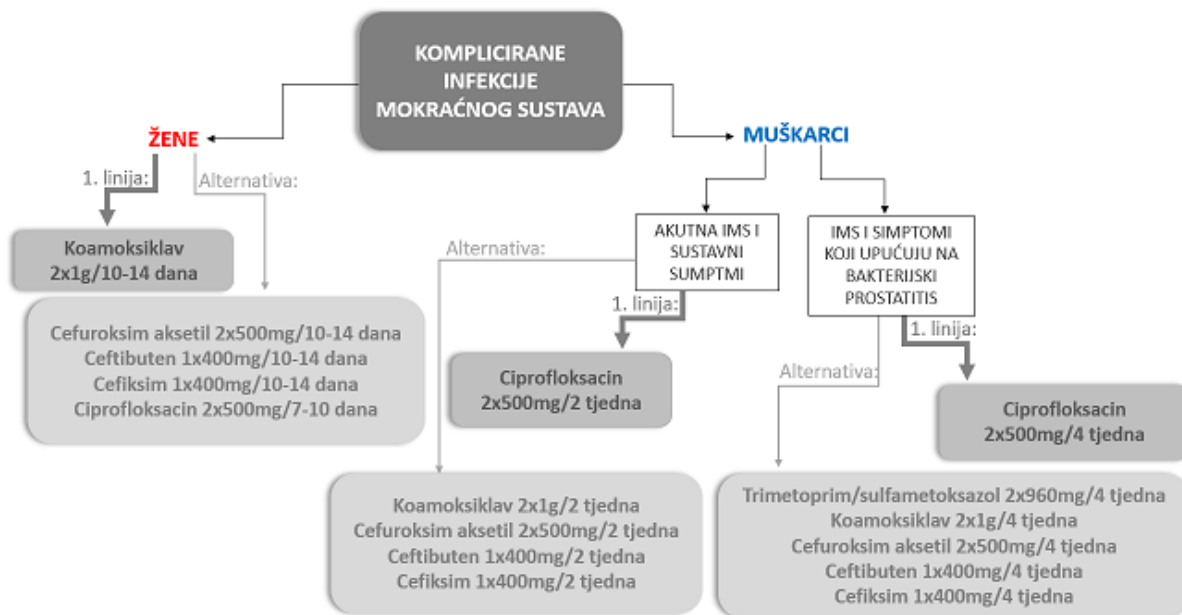
Radi lakše usporedbe s farmakoterapijom rekurentnih infekcija mokraćnog sustava, prvotno će biti prikazana farmakoterapija akutnih sporadičnih slučajeva IMS-a (Slika 2, Slika 3, Slika 4). Na taj način mogu se uvidjeti sličnosti i razlike u pristupu liječenja, dok su u poglavlju o dijagnostici već istaknute ključne razlike o kojima je potrebno voditi računa prije odlučivanja o terapiji (ISKRA smjernice, 2009).



Slika 2: Algoritam ambulantnog liječenja akutnog nekomplikiranog cistitisa



Slika 3: Algoritam ambulantnog liječenja akutnog nekomplikiranog pijelonefritisa



Slika 4: Algoritam ambulantnog liječenja kompliciranih infekcija mokraćnog sustava u žena i muškaraca

Ponekad u pacijenata može biti prisutna asimptomatska bakteriurija koja se ne bi trebala liječiti osim kod trudnica, u pacijenata prije invazivnih uroloških i ginekoloških zahvata, u onih koji su primili transplantirani bubreg i žena s bakteriurijom koja traje 48 h nakon odstranjenja trajnog katetera. U navedenim slučajevima radi se antibiogram, a liječenje se provodi kroz 3-7 dana prema rezultatima antibiograma (ISKRA smjernice, 2009).

4.2. Farmakološko liječenje rekurentnih infekcija mokraćnog sustava

Liječenje rekurentnih infekcija mokraćnog sustava provodi se na isti način kao i liječenje sporadičnih epizoda IMS-a, ali je u obzir potrebno uzeti podatke o prethodnim izoliranim uzročnicima i njihovoj osjetljivosti. Uvijek je nužno kod ponovljene infekcije napraviti antibiogram. Za asimptomatsku reinfekciju vrijedi jednaki terapijski pristup kao i za asimptomatsku bakteriuriju, te se u većine žena ne treba liječiti. Kod rekurentnih infekcija naglasak je stavljen na korištenje antimikrobne terapije u svrhu profilakse. Profilaksa je važna jer su u nekih žena akutne epizode IMS-a toliko učestale da narušavaju svakodnevni život kako u privatnom, tako i u radno funkcionalnom smislu. Prije započinjanja antimikrobne profilakse potrebno je izliječiti aktivnu infekciju ispravnim izborom lijeka (ISKRA smjernice, 2009).

4.3. Biljni pripravci za liječenje rekurentnih infekcija mokraćnog sustava

4.3.1. List medvjete

Medvjетка (*Arctostaphylos uva-ursi* L., Ericaceae) jest mnogo više od dodatka prehrani jer se smatra tradicionalnim biljnim lijekom. Da bi se određena biljka mogla kategorizirati kao tradicionalni biljni lijek mora biti u medicinskoj uporabi najmanje 30 godina (NN 89/2010). Iz tog razloga medvjетка ima svojstvo svojevrsnog zlatnog standarda u liječenju urinarnih infekcija. Djelotvorni dio biljke je list (*Uvae-ursi folium*). Medvjetkin list sadrži fenolne glikozide: arbutin i metilarbutin. Mehanizam djelovanja temelji se upravo na arbutinu. Pod utjecajem crijevne mikroflore arbutinu se odcjepljuje glukoza i oslobađa se hidrokinon. On se potom u jetri konjugira sa sulfatom i glukuronskom kiselinom te se nastali spojevi izlučuju u urin. Tamo pod utjecajem bakterijskih enzima ponovno dolazi do oslobađanja hidrokinona koji ima antibakterijsko djelovanje (Grahovac i Jurčić, 2017). Dugi niz godina savjetuje se zaluživanje urina tijekom korištenja medvjette. Razlog tomu je spontana hidroliza konjugata u alkalnoj sredini pri čemu se oslobađa hidrokinon (Frohne, 1970). Određene studije upućuju na to da zaluživanje ipak ne mora biti nužno. Pokazano je da *E.coli* mnogo efikasnije enzimski razgrađuje metabolite hidrokinona od glusulase (smjesa enzima glukuronidaze i sulfataze) u urinu. Drugim riječima, bakterija u sebe unese hidrokinon-konjugat, a njezini enzimi stvore u njoj antibakterijsku tvar, hidrokinon (Siegers i sur., 2003). List medvjette može se koristiti samostalno ili kao dio mješavine u tabletama, čajevima i tinkturama. Indikacija za upotrebu jesu simptomi nekompliciranog cistitisa poput žarenja tijekom mokrenja i učestalog mokrenja. Preporuča se samo onda kada upotreba antibiotika nije potrebna. Za samoliječenje je u Republici Hrvatskoj registriran suhi ekstrakt zeleni biljke *Arctostaphylos uva-ursi* standardiziran na 70 mg arbutina, a djelatnom se dozom smatra 400 do 800 mg arbutina dnevno. Ne preporučuje se uzimanje kod djece mlađe od 18 godina, u trudnoći i tijekom dojenja. Također se ne preporučuje korištenje dulje od tjedan dana. Ukoliko se simptomi nakon 4 dana ne povuku, potrebno je obratiti se liječniku. U in vitro uvjetima je zapaženo da list medvjette ima antibakterijsko djelovanje na *Proteus vulgaris*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* spp., kao i na vrste *Candida albicans* (www.halmed.hr; Grahovac i Jurčić, 2017).

4.3.2. Zelen europske zlatnice

Zelen europske zlatnice (*Solidaginis virgaureae herba*) također je tradicionalni biljni lijek. Djelotvorni je dio biljke zlatnica (*Solidago virgaurea* L., Asteraceae). Mnogima je pored medvjette nepoznata i manje bitna što začuđuje jer je nekoć bila nazvana i „prijateljem“ bubrega. Ova biljna droga sadrži flavonoide, saponine i fenolne heterozide. Poznato je da ima diuretski učinak. Najzaslužniji za diuretsko djelovanje jest spoj leiokarpozid - diglukozid

salicilnog alkohola i benzojeve kiseline. Leiokarpozid osim diuretskog učinka ima protuupalno i analgetsko djelovanje, što opravdava uporabu zlatnice kao adjuvantne terapije kod bakterijskih infekcija mokraćnog sustava. Koristi se i kao irigacijsko sredstvo kod bubrežnih kamenaca. U Republici Hrvatskoj kao biljni lijek za samoliječenje registrirane su kapsule s 424,8 mg suhog ekstrakta zeleni europske zlatnice. Osim u kapsuliranom obliku, u ljekarnama i specijaliziranim prodavaonicama moguće ju je pronaći i u čajnim mješavinama, tinkturama i tabletama. Preporučeno je korištenje tijekom dva do četiri tjedna, a ako se simptomi ne povuku potrebno je posjetiti liječnika. Pacijenti zlatnicu često koriste nakon primjene ostale terapije kako bi se spriječilo ponavljanje bolesti. Nije preporučljivo korištenje u djece mlađe od 12 godina, niti u trudnoći i tijekom dojenja (Grahovac i Jurčić, 2017; www.inpharma.hr). Novija istraživanja pokazuju kako ova biljka ima i antidijabetička te hipolipemička svojstva jer snižava razinu glukoze u krvi, dok s druge strane povećava razinu serumskog inzulina i glikogena u jetri. Iz tog je razloga u narodnoj medicini korištena i kao pomoć pri liječenju šećerne bolesti (Sanad i sur., 2020).

4.3.3. *List koprive*

List i zelen koprive (*Urticae folium et herba*) nemaju antibakterijsko djelovanje i ne smatraju se biljnom drogom koja može u potpunosti izliječiti akutni cistitis, ali imaju diuretsko djelovanje. Poznato je da se pacijenticama tijekom infekcije mokraćnog sustava savjetuje konzumiranje puno tekućine kako bi se potaknulo češće mokrenje koje će olakšati liječenje IMS-a izbacujući što više mikroorganizama iz pacijenta. List koprive u tome je doista učinkovit. Najčešće se koristi u obliku čaja, a s dozom od 8 do 12 g suhog lista priprema se i infuz. Ne preporučuje se trudnicama i dojiljama (Grahovac i Jurčić, 2017).

4.3.4. *List breze*

Breza (*Betula* sp.) također pokazuje diuretski učinak. Sadrži flavonoide, terpene i kalij. Postoje određene naznake da djeluje i protuupalno. Djelatni dio biljke je list (*Betulae folium*). Ponajviše se preporučuje kod irigacije mokraćnog sustava, pogotovo prilikom upala i urolitijaze te kao adjuvantna terapija kod cistitisa. Može se koristiti kao monodroga ili kao dio čajnih mješavina, a na tržištu se može pronaći i u obliku kapi te kapsula (Grahovac i Juričić, 2017).

4.3.5. *Ortosifon*

Ortosifon (*Orthosiphon stamineus* Benth., Lamiace) također poznat i pod nazivom *Orhostiphon aristatus*) jest biljka čije ime potječe od dvije latinske riječi, *orthos* i *siphon*, što u prijevodu na hrvatski jezik znači ravan i cilindričan. Ova biljka zanimljivog imena pokazuje diuretski,

protuupalni i spazmolitički učinak. Upravo zbog izraženog trostrukog djelovanja u određenim je dijelovima svijeta, za razliku od Hrvatske, jedan od prvih izbora kao adjuvantna terapija kod cistitisa i urolitijaze, a nerijetko je birana opcija nakon antibiotika i medvjete u cilju prevencije rekurentnih infekcija. Svoje diuretsko djelovanje dokazala je u mnogim pretkliničkim ispitivanjima na životinjama gdje ju se uspoređivalo s nekim od najčešće korištenih diuretika poput furosemida i hidroklorotiazida. Iako se ekstrakt ortosifona u zapadnim zemljama ponajviše koristi za probleme povezane s urogenitalnim sustavom, u narodnoj medicini jugoistočne Azije koristi se za reumatoidne bolesti, dijabetes, hipertenziju, menstrualne poremećaje, gastritis, edeme, hepatitis, žuticu i ostalo. Zanimljivo je da ova biljka na animalnim modelima zaista pokazuje antioksidativni, hipoglikemijski, hepato- i gastroprotektivni učinak što ju čini iznimno primamljivom za daljnja istraživanja (Ameer i sur., 2012).

4.3.6. Zečji trn

Zečji trn (*Ononis spinosa*, Fabaceae) zbog svog se diuretičkog i protuupalnog djelovanja već dugo koristi u tradicionalnoj medicini kod infekcija mokraćnog sustava. U prošlosti nije bilo poznato krije li ova biljka u sebi potencijal djelovanja na virulenciju uropatogene *E. coli*. Novije studije pokušale su istražiti utjecaj vodenog ekstrakta korijena zečjeg trna na interakciju UPEC sa stanicama domaćina. Uspješno je dokazano da ekstrakt značajno inhibira bakterijsku adheziju na T24 stanice mokraćnog mjehura domaćina na način ovisan o koncentraciji. Smanjena adhezija posljedično dovodi do smanjene internalizacije UPEC u T24 stanice domaćina. Iz provedenih istraživanja daje se zaključiti da je uporaba vodenog ekstrakta korijena zečjeg trna kod infekcija mokraćnih sustava uvelike opravdana (Deipenbrock i sur., 2020). Zečji trn se najčešće pronalazi u čajnim mješavinama. Preporučuje se uzimanje 2 do 3 g suhog korijena dva do tri puta na dan. Osim što se može koristiti tijekom same upale, poželjno je koristiti ga i nakon infekcije radi prevencije (Grahovac i Juričić, 2017).

4.3.7. Preslica

Preslica (*Equisetum arvense*, Equisetaceae) je još jedna od biljaka koja djeluje kao diuretik. Djelatne tvari koje sadrži su flavonoidi, silicijevi spojevi i saponini. Može se primjenjivati tijekom akutne faze infekcije, ali i po njezinu završetku. Doza od 2 do 4 g podijeli se u tri pripravka na dan, a pacijenti je najčešće mogu pronaći i koristiti u obliku čajnih mješavina (Grahovac i Juričić, 2017).

4.3.8. Podanak pirike

Pirika (*Agropyron repens*, Poaceae) je biljka čiji podanak (*Graminis rhizoma*) djeluje na iritabilni mokraćni mjehur, a koristi se i kod nekomplikiranih infekcija mokraćnog sustava. U određenim je studijama dokazano da ekstrakt u acetonu pokazuje antiadhezivna svojstva prema vezanju UPEC na ljudske T24 stanice mokraćnog mjehura. Također, dokazano je da je za inhibiciju te adhezije odgovoran heksadecil ester kumarinske kiseline. Nakon što su sintetizirani i strukturni analozi ovoga spoja otkriveno je da kraći alkilni lanac kao i nedostatak hidroksilacije fenilnog dijela neće rezultirati zadovoljavajućim antiadhezivnim svojstvima (Beydokthi i sur., 2017).

4.4. Profilaksa rekurentnih infekcija mokraćnog sustava

Profilaksa, odnosno prevencija rIMS-a zahtjeva trud i kooperativnost svih koji sudjeluju u tom procesu, a to su liječnik, ljekarnik i pacijent. Potrebno je uskladiti stručne preporuke liječnika i ljekarnika s mogućnostima pacijenta. Neizbježno je razgovarati i na taj način pronaći najbolje rješenje. Prevencija ne obuhvaća samo antimikrobnu profilaksu, nego zahtjeva izbjegavanje rizičnih faktora i provođenje drugih nefarmakoloških mjera. To je jedan multifaktorijalan proces koji ima najveću mogućnost uspjeha onda kada su svi gore navedeni čimbenici zadovoljeni (EAU guidelines on urological infections, 2022).

4.4.1. Antimikrobna profilaksa

Antimikrobna profilaksa je opcija za pacijentice u kojih je učestalost i težina simptomatskih epizoda takva da teško narušava bolesnikovu kvalitetu života, a kojima prethodni koraci poput ne-antimikrobne profilakse i promjene načina života u cilju izbjegavanja rizičnih faktora nisu bili od pomoći. Antimikrobni se lijekovi u ovu svrhu daju u nižim dozama kroz dulji vremenski period ili u obliku postkoitalne profilakse. Ne postoji značajna razlika u učinkovitosti između ta dva pristupa, a ne postoji niti optimalna zajednička odluka struke o duljini trajanja profilakse, no najčešće se radi o periodima od 3 do 12 mjeseci. Doze koje se primjenjuju su polovine ili četvrtine uobičajenih terapijskih doza. Trenutno dostupne meta-analize ističu kako je antimikrobna profilaksa uvjerljivo najučinkovitija metoda u sprječavanju rekurentnih infekcija mokraćnog mjehura. Pacijentice koje postanu kandidati za antimikrobnu profilaksu ne smiju u trenutku započinjanja iste imati niti znakove niti simptome akutne infekcije (EAU guidelines on urological infections, 2022; ISKRA smjernice, 2009).

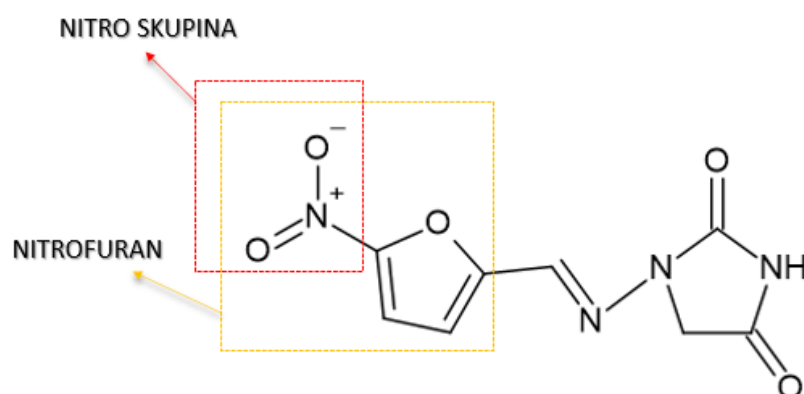
4.4.1.1. Nitrofurantoin

Nitrofurantoin pripada skupini urinarnih antiseptika. To su lijekovi koji primijenjeni oralno imaju antibakterijsko djelovanje u urinu. Pozitivno je što njihova primjena rezultira malim ili

skoro nikakvim sistemskim antibakterijskim učinkom. Do sistemskog učinka ne može doći jer se nitrofurantoin iznimno brzo metabolizira i izlučuje. Izlučuje se urinom pomoću glomerularne filtracije i tubularne sekrecije. Navedene karakteristike lijeka razlog su zašto je njegova upotreba ograničena isključivo na infekcije mokraćnog sustava te zašto nije učinkovit kod ostalih infekcija (Beauduy i Winston, 2020c).

Nitrofurantoin je derivat nitrofurana (Slika 6). Kombinacija višestrukih meta napada i mehanizama djelovanja smatra se zaslužnom za još uvijek slabo razvijenu rezistenciju. Iako mehanizam djelovanja još uvijek nije u potpunosti razjašnjen, poznato je da na nitrofurantoin djeluju bakterijske nitroreduktaze koje ga prevode u visoko reaktivne elektrofilne međuprodukte. Slobodni radikali, nastali upravo redukcijom nitro skupine, zaslužni su za oštećenje bakterijske DNA. Također, dolazi do potpune inhibicije sinteze proteina u bakterijskim stanicama. Dokazano je postojanje dodatnog mehanizma koji ne zahtjeva proizvodnju reaktivnih metabolita već funkcionira po principu inhibicije inducibilne sinteze enzima u bakterijama, a takvo što moguće je postići nižim koncentracijama nitrofurantoina. Pokazano je da se inhibicija enzima događa na razinama ekvivalentnim MIC (od engl. *minimal inhibitory concentration*) za čak nekoliko vrsta bakterija (McOsker i Fitzpatrick, 1994).

S obzirom da se primjenom prosječnih dnevnih doza postiže koncentracija od 200 µg/mL u urinu, posebnu je pažnju potrebno obratiti na bubrežne bolesnike. U pacijenata sa zatajenjem bubrežne funkcije, koncentracije u urinu neće biti dovoljne za izlječenje dok će visoke koncentracije u krvi biti potencijalno toksične. Iz tog se razloga ne preporuča primjenjivati nitrofurantoin u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 60 mL/min (Beauduy i Winston, 2020c).



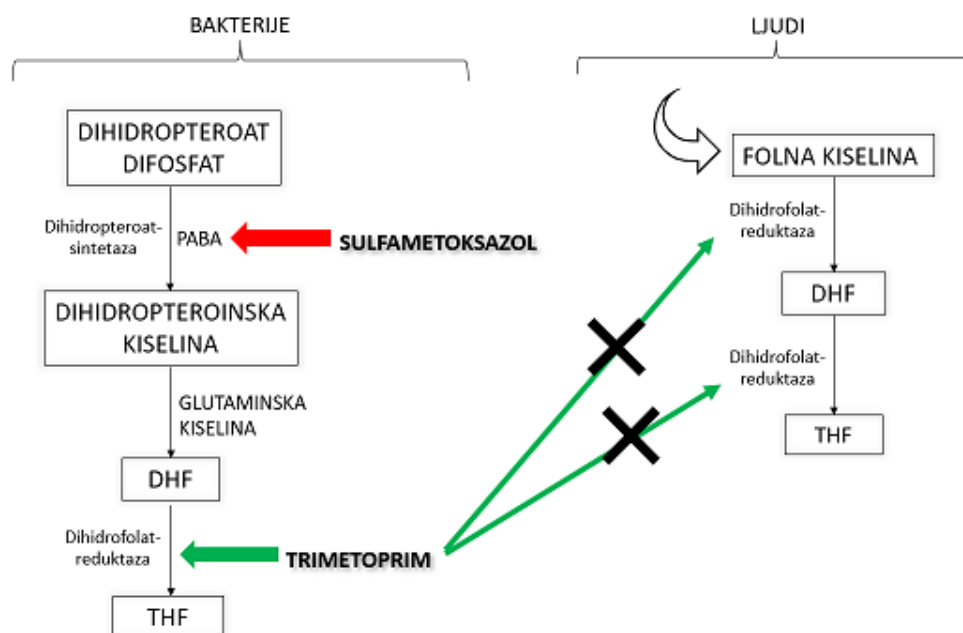
Slika 6: Struktura nitrofurantoina s istaknutim najbitnijim funkcionalnim skupinama

Nitrofurantoin ima širok spektar djelovanja te je i dalje učinkovit protiv gotovo svih uzročnika infekcija mokraćnog sustava. Njegovo djelovanje je baktericidno i to na: *Escherichiu coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiellu* spp., *Enterobacter* spp., *Staphylococcus* spp. (npr. *S. Aureus*, *S. Saprophyticus*, *S. Epidermidis*) i *Citrobacter* spp. Nažalost, većina sojeva uzročnika *Proteus* i *Serratia* te svi sojevi uzročnika *Pseudomonas* su prirođeno rezistentni na djelovanje ovog lijeka. Doziranje nitrofurantoina mijenja se ovisno o indikaciji – liječenje ili profilaksa. U profilaksi rekurentnih infekcija savjetuje se uzimati 50-100 mg nitrofurantoina svaku večer kroz 3 do 6 mjeseci ili dulje. Od nuspojava su zabilježene superinfekcije s rezistentnim mikroorganizmima, poput *Pseudomonasa* ili gljivica. Na sreću, do supresije fiziološke mikroflore dolazi samo u urogenitalnom traktu jer ovaj lijek ne postiže sistemski antibakterijski učinak pa su superinfekcije i ograničene samo na urogenitalno područje. Zabilježene su i nuspojave poput mučnine i anoreksije pogotovo nakon dugotrajnog korištenja, a rjeđe su primijećene pojave proljeva i bolova u abdomenu. Od plućnih reakcija one akutne se javljaju unutar prvog tjedna liječenja i reverzibilne su, a preporuka je prekinuti terapiju. S druge strane, kronične plućne reakcije javljaju se puno rjeđe i to u bolesnika koji su primali terapiju kontinuirano tijekom 6 mjeseci ili dulje, a češće su zapažene u starijih bolesnika. Pacijentima na terapiji nitrofurantoinom također je potrebno pratiti stanje jetre jer ovaj lijek može uzrokovati kolestatsku žuticu, kronični aktivni hepatitis te autoimuni hepatitis. Pri prvim znakovima hepatotoksičnosti, potrebno je prekinuti liječenje. S obzirom da su najčešći pacijenti ženske osobe, nuspojava alopecije može biti vrlo neugodna, ali na svu sreću nije ugrožavajuća te je reverzibilna (www.halmed.hr; EAU guidelines on urological infections, 2022; ISKRA smjernice, 2009).

4.4.1.2. Sulfametoksazol s trimetoprimom

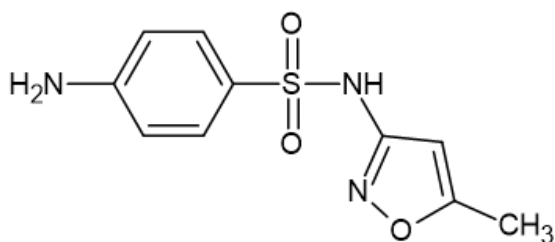
Sulfametoksazol kao i nitrofurantoin spada u sintetske antibakterijske lijekove, ali je razlika u mehanizmu djelovanja na bakterijsku stanicu. Sulfametoksazol ne utječe na DNA pomoću reaktivnih međuprodukata, već djeluje kao antimetabolit. Poznato je da bakterije same iz para-aminobenzojeve kiseline (PABA, od engl. *para-aminobenzoic acid*) sintetiziraju tetrahidrofolnu kiselinu (THF, od engl. tetrahydrofolate) koja je prekursor purina, sastavnog elementa DNA i RNA. Sinteza THF provodi se u nekoliko koraka, a prvi je korak kataliziran enzimom dihidropteroat sintetazom. Ovaj je korak najbitniji za djelovanje sulfonamida koji su analozi PABA-e te se umjesto PABA-e vežu u aktivno mjesto i na taj način djeluju kao kompetitivni inhibitori dihidropteroat-sintetaze (Slika 7). Umjesto dihidropteroinste kiseline nastaje sulfonamidski analog koji nije supstrat za idući enzim u sintezi. Sulfonamidi ovakvim

mehanizmom ne ubijaju bakterije nego samo sprječavaju njihov rast i razmnožavanje pa se smatraju bakteriostaticima, a ne baktericidima. Nakon što bakteriostatici odrade svoju zadaću, za očekivati je da će imunski sustav domaćina uništiti ostatak bakterija. Do problema dolazi ako se radi o imunokompromitiranim pacijentima pa se njima ipak ne preporuča ovakva vrsta liječenja. Pozitivno je što sulfametoksazol neće djelovati na humanu sintezu THF jer ljudi koriste folnu kiselinu koja ulazi u stanice pomoću transportnih nosača kojeg bakterije nemaju. Problem je sve veća rezistencija jer mehanizam djelovanja počiva na reverzibilnoj kompetitivnoj inhibiciji koju bakterija lako prevlada većom sintezom PABA-e. U odgovoru na to trebale bi se davati veće doze sulfonamida što zbog nuspojava i toksičnosti nije opravdano. No, na tržištu postoji kombinacija sulfametoksazola s trimetoprimom koja se često koristi kod infekcija mokraćnog sustava upravo da bi se lakše prevladala rezistencija. Trimetoprim je inhibitor drugog enzima u bakterijskoj sintezi THF. On je inhibitor dihidrofolat reduktaze (Slika 7). Na taj su način inhibirana čak dva enzima važna u sintezi THF kod bakterija te su zbog toga potrebne manje doze oba lijeka, a takva je kombinacija često i baktericidna u usporedbi s bakteriostatskim djelovanjem pojedinačnih lijekova. Također je i pozitivno što trimetoprim ne djeluje na humanu dihidrofolat-reduktazu jer je struktura humanog enzima dovoljno različita za selektivno djelovanje (Slika 7). Budući da ovaj enzim ima istu funkciju u bakterija i ljudi, trimetoprim bi u slučaju djelovanja na humani enzim bio zapravo citostatik zbog inhibicije sinteze DNA i diobe stanice (Beauduy i Winston, 2020b; Kalenić i sur., 2013; Cockerill i Edson, 1991).

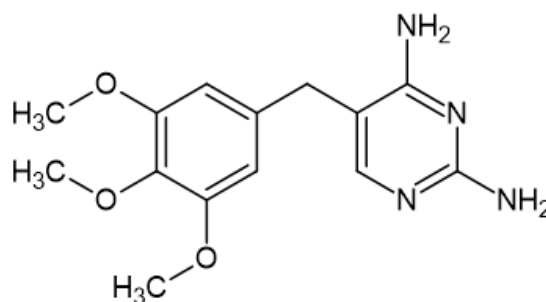


Slika 7: Prikaz sinteze THF u bakterija i ljudi te mjesta djelovanja sulfametoksazola i trimetoprime

Sulfametoksazol s trimetoprimom daje se uz ostale indikacije i u profilaksi infekcija mokraćnog ustava u dozi od 480 mg jednom dnevno svaki dan tijekom duljeg razdoblja, ovisno o potrebama pacijenta. Moguće su i određene nuspojave poput proljeva, mučnine i povraćanja, kožnog osipa, hiperkalijemije i oralne kandidijaze kao vrste superinfekcije (ISKRA smjernice, 2009; Cockerill i Edson, 1991; www.halmed.hr). Strukture opisanih antibakterijskih lijekova su prikazane niže (Slika 8, Slika 9).



Slika 8: Strukture sulfametoksazola



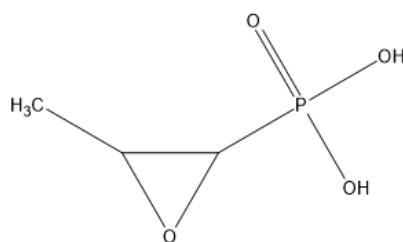
Slika 9: Struktura trimetoprima

4.4.1.3. Fosfomicin

Fosfomicin je antibiotik s baktericidnim djelovanjem koji inhibira najraniji stadij sinteze stanične stijenke. Analog je fosfoenolpiruvata pa strukturom ne nalikuje ni na jedan drugi antimikrobni lijek. Mehanizam djelovanja počiva na inhibiciji sinteze peptidoglikana inhibicijom enzima enolpiruvat-transferaze blokirajući vezanje fosfoenolpiruvata na UDP-N-acetilglukozamin. Ne dolazi do nastajanja UDP-N-acetilmuraminske kiseline koja je prekursor acetilmuraminske kiseline, koja se nalazi isključivo u staničnoj stijenci bakterija (Beauduy i Winston, 2020a).

Osnovni problem fosfomicina u liječenju bakterijskih infekcija jest česta bakterijska rezistencija na ovaj lijek. Glavni mehanizam rezistencije je mutacija u kromosomima koja uzrokuje promjenu transportnih proteina putem kojih fosfomicin ulazi u bakterijsku stanicu. Uz prethodno spomenuti, poznati su i drugi mehanizmi rezistencije pa je za očekivati da urinokulture često pokazuju smanjenu osjetljivost bakterije na ovaj lijek i preporučuju liječenje nekim drugim antibioticima. Uobičajeno osjetljiva vrsta jest *Escherichia coli*. Pacijentima je potrebno naglasiti da se kod akutnih i nekomplikiranim IMS fosfomicin koristi u jednokratnoj dozi od 3 g, dok se kod rekurentnih IMS preporuča korištenje doze od 3 g svakih 10 dana. Fosfomicin je potrebno popiti na prazan želudac 2-3 sata prije ili 2-3 sata nakon obroka. Ukoliko je moguće, najbolje bi bilo lijek popiti prije spavanja nakon pražnjenja mjehura. Neke od najčešćih nuspojava koje se mogu očekivati su vulvovaginitis, glavobolja, omaglica, proljev,

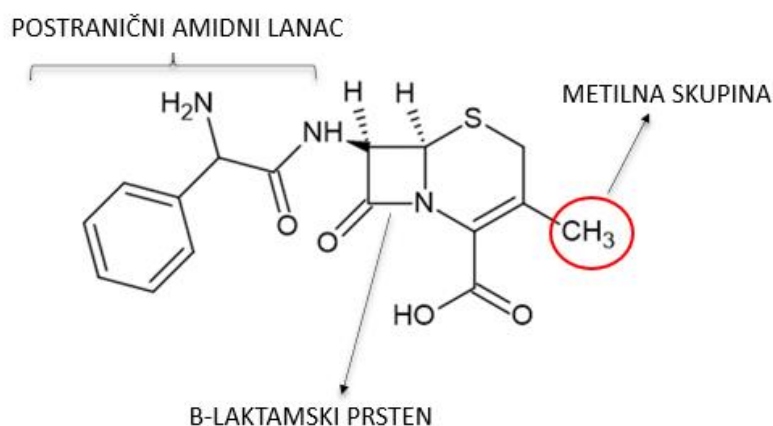
mučnina, dispepsija i bolovi u abdomenu (www.halmed.hr; EAU guidelines on urological infections, 2022).



Slika 10: Struktura fosfomicina

4.4.1.4. Cefaleksin

Cefaleksin pripada skupini cefalosporina. Cefalosporini su beta-laktamski antibiotici s analognim mehanizmom djelovanja kao penicilini. Cefalosporini inhibiraju sintezu stanične stijenke što rezultira baktericidnim učinkom. Vežu se u aktivno mjesto transpeptidaze i ireverzibilno je inhibiraju. Time je spriječeno poprečno povezivanje peptidnih lanaca. Cefaleksin je iznimno važan za trudnice jer se smatra sigurnim lijekom za majku i nerođeno dijete te je uputno koristiti ga ukoliko postoji indikacija kod trudnica. Pripada kategoriji B prema FDA (od engl. *Food and Drug Administration*) i ADEC (od engl. *Australian Drug Evaluation Committee*) klasifikaciji sigurnosti lijekova u trudnoći. B kategorija upućuje na to da studije na životinjama nisu pokazale rizik, ali da nema kontroliranih studija u trudnica. U profilaksi rekurentnih infekcija koristi se u dozi 125 mg ili 250 mg jednom dnevno tijekom duljeg razdoblja. Već spomenuti nitrofurantoin također je dozvoljen kod trudnica, ali nije preporučljivo koristiti ga uoči porođaja, u periodu od 38. do 42. tjedna, odnosno neposredno prije i tijekom porođaja (www.halmed.hr; EAU guidelines on urological infections, 2022; Erdeljić Turk i Vitezović, 2017; ISKRA smjernice, 2009).



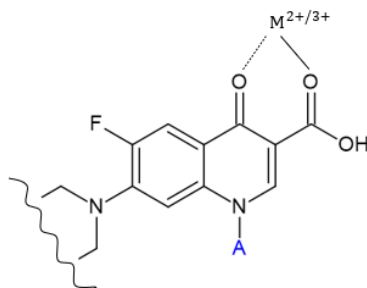
Slika 11: Struktura cefaleksina s najvažnijim funkcionalnim skupinama

Na Slici 11 može se vidjeti struktura cefaleksina kao i jezgra svih cefalosporina koju čini 7-aminocefalosporanska kiselina. Dodavanjem različitih supstituenata na jezgru podiže se antimikrobna aktivnost cefalosporina. Cefaleksin se ubraja u prvu generaciju cefalosporina (Beauduy i Winston, 2020a).

4.4.1.5. Fluorokinoloni – norfloksacin i ciprofloksacin

Kinoloni inhibiraju bakterijsku topoizomerazu II i IV te na taj način inhibiraju sintezu DNA u bakterijama. Inhibicijom topoizomeraze II (DNA giraze) sprječava se odmotavanje zavijene DNA pa ne može doći do normalne transkripcije i replikacije. S druge strane, inhibicijom topoizomeraze IV onemogućeno je razdvajanje udvostručene kromosomske DNA u stanice kćeri (Beauduy i Winston, 2020b).

Fluorokinolone je poželjno čuvati za akutne simptomatske infekcije, ali u iznimnim slučajevima mogu se koristiti i u profilaksi u dozama od 200 mg norfloksacina i 125 mg ciprofloksacina (ISKRA smjernice, 2009). S druge strane, u sažecima opisa svojstava lijeka za norfloksacin preporučuju se nešto više doze. Navodi se da je kod kroničnih rekurentnih infekcija mokraćnog sustava preporuka koristiti 2x400 mg norfloksacina najduže 12 tjedana, uz smanjenje doze na 400 mg na dan ukoliko se unutar prva 4 tjedna od uvođenja terapije utvrdi poboljšanje. Premda norfloksacin nije prva linija niti kod akutnih, niti kod rekurentnih infekcija, svakako je i dalje jedna od opcija liječenja. Pacijentima je vjerojatno zahtjevnije koristiti norfloksacin zato što bi njegovo korištenje bilo uputno odvojiti od obroka i uzeti ga najmanje jedan sat prije ili dva sata nakon jela. Također se u tom vremenskom razmaku ne preporučuje konzumirati mlijeko niti mliječne proizvode jer oni sadrže kalcij. Ostali prehrambeni proizvodi ili dodatci prehrani koji sadrže metale poput multivitamina i antacida također se ne smiju se uzimati unutar dva sata od primjene norfloksacina. Razlog tomu je poznata struktura kinolona i fluorokinolona zbog koje dolazi do keliranja divovalentnih i trovalentnih kationa (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Al^{3+}), pri čemu nastaje kompleks koji nije topljiv u vodi pa je posljedično smanjena apsorpcija lijeka (www.halmed.hr).



Slika 12: Nastajanje netopljivog kompleksa fluorokinolona i iona metala

A= bilo koji atom, M= ion metala

Norfloksacin je poznat i po nekim netipičnim nuspojavama. Uz već standardne gastrointestinalne, neuropsihijatrijske i kožne reakcije koje uključuju mučninu, glavobolju, omaglicu, osip, žgaravicu, abdominalni bol i proljev, opažene su mnogo rjeđe nuspojave poput rupture tetiva, tendinitisa i povišenih kreatinin kinaza, a mogući su i određeni srčani i krvožilni poremećaji poput ventrikularne aritmije i produljena QT intervala. Norfloksacin je kontraindiciran u djece i adolescenata jer nema dovoljno iskustava o primjeni u tim dobnim skupinama, a nije isključena mogućnost oštećenja zglobne hrskavice tijekom rasta. S druge strane, ciprofloksacin je puno istraženiji fluorokinolon i antibiotik je izbora za djecu i adolescente (www.halmed.hr).

4.4.2. Ne-antimikrobna profilaksa

Profilaksa kao produžena terapija s niskim dozama antibiotika vrlo vjerojatno selektira rezistentne bakterije, što negativno utječe na ishode liječenja, te opterećuje pacijenta, ali i zdravstveni sustav. Iz tog razloga uvijek treba poticati i alternativne oblike profilakse o kojima govori nekoliko sljedećih potpoglavlja (ISKRA smjernice, 2009).

4.4.2.1. Brusnica

Brusnica (*Vaccinium macrocarpon*, Ericaceae), poznata i kao američka brusnica često se koristi u prevenciji infekcija mokraćnog sustava i to s valjanim razlogom. Dokazano je da brusnica sprječava adherenciju uropatogene *E.coli* na površinu epitelnih stanica mokraćnog mjehura (Di Martino i sur., 2006), a mnogim je drugim studijama dokazano da brusnica utječe i na smanjeno stvaranje bakterijskog biofilma (Wojnicz i sur., 2012; Di Martino i sur., 2005). Brusnica, između ostaloga, sadrži fruktozu i proantocijanidine, spojeve odgovorne za svoju učinkovitost. Fruktoza se veže na fimbrije tipa 1 na površini *E.coli* i na taj način sprječava da se bakterija pomoću fimbrija veže na manozu-osjetljive receptore na uroepitelnim stanicama. Proantocijanidini, na isti način sprječavaju adherenciju bakterije vežući se na P-fimbrije koji potom ne mogu više prijanjati manozu-neosjetljive glikolipidne receptore koji se nalaze na bubrežnim epitelnim stanicama (Sihra i sur., 2018). Brusnica se na tržištu može pronaći u raznim oblicima, a najdostupniji su vjerojatno sokovi i čajevi od brusnice te sušeni plodovi. Smatra se da sok od brusice može smanjiti broj simptomatskih IMS tijekom 12 mjeseci kod žena, dok za druge skupine podaci nisu još reprezentativni. Optimalna doza i način primjene i dalje ostaju nepoznanica i tema daljnjih istraživanja. Važno je imati na umu da brusnica ne daje značajne rezultate prilikom liječenja simptomatskih IMS, već blagodati svoje upotrebe pokazuje u prevenciji, kada ju je potrebno preporučavati (Jepson i sur., 2004). Smatra se da

minimalna dnevna doza proantocijanidina u preparatu brusnice treba biti 36 mg. Za razliku od medvjete, brusnica je sigurna za djecu i trudnice, kao i za dugotrajnu upotrebu (Grahovac i Jurčić, 2017).

4.4.2.2. *D-manoza*

D-manoza je još jedan dodatak prehrani za koji je poznato da vezanjem na površinu *E. coli* sprječava njezino prijanjanje na stijenke urinarnog trakta. Ovaj monosaharidni izomer glukoze se, primijenjen oralno, vrlo brzo apsorbira. Nakon samo 30 minuta D-manoza se može detektirati u plazmi, a potom se putem urina izlučuje u urinarni trakt gdje obavlja svoju zadaću. Veže se na FimH protein koji je sastavni dio tip I pila na površini *E. coli*. Za očekivati je da će se D-manoza tamo vezati zato što se FimH protein inače veže na glikoproteinske receptore koji budu manozilirani. Nakon što se D-manoza u dovoljnoj koncentraciji nađe u mokraćnom mjehuru, dolazi do zasićenja FimH adhezina i sprječavanja vezivanja bakterija na urotelne glikoproteinske receptore poput uroplakina (Sihra i sur., 2018). Studijama je dokazano da D-manoza značajno smanjuje rizik od rekurentnih infekcija mokraćnog sustava. U ispitivanjima je bila superiorna nad placebom, dok je bila jednako učinkovita u odnosu na 50 mg nitrofurantoina. Potiču se daljnja ispitivanja radi validacije rezultata, ali neizbježno je da će D-manoza postati, odnosno bolje rečeno D-manoza već jest vrlo bitan faktor u prevenciji IMS-a, komparativan antimikrobnoj profilaksi (Kranjčec i sur., 2014).

4.4.2.3. *N-acetilcistein*

N-acetilcisten (NAC) je mukolitik koji djeluje protiv bakterijskog biofilma i stoga je vrlo koristan u prevenciji rIMS-a uzrokovanih UPEC-om jer je jedan od patogenih mehanizama *E. coli* upravo stvaranje biofilma. Pokazano je sinergističko djelovanje D-manoze, NAC-a i voćnog ekstrakta noni (*Morinda citrifolia*, Rubiaceae), čime se postiže smanjena adhezija bakterija na urotel, uništavanje bakterijskog biofilma te protuupalno i analgetsko djelovanje (Palleschi i sur., 2017).

4.4.2.4. *Probiotici*

Probioticima se smatraju živi mikroorganizmi koji se unose u organizam radi zdravstvenih prednosti. Najčešće su to rodovi bakterija prirodno prisutnih u ljudskoj mikroflori. Poznato je kako je fiziološka bakterijska flora u ljudi ključni mehanizam obrane od infekcija, stoga se prisutnost i unos komensala („dobrih bakterija“) smatra pozitivnim. Vaginalna sluznica je uravnotežen ekosustav koji u zdravih žena može spriječiti kolonizaciju patogenim mikroorganizmima koji mogu uzrokovati IMS. U periuretalnoj i vaginalnoj mikroflori

prevladavaju bakterije iz roda *Lactobacillus*. One su odgovorne za prevenciju prijanjanja i migraciju patogena u mokraćni mjehur. Smatra se da *Lactobacilli* svoju zaštitnu ulogu vrše pomoću više mehanizama. Oni se natječu s uropatogenima za adhezijske receptore na površini vaginalnog epitela. Na taj se način sprječava prijanjanje i kolonizacija uropatogena u rodnici. Moguća je i koagregacija *Lactobacilla* oko uropatogena čime se koncentriraju antimikrobne supstance koje komensal može proizvesti. Primjeri tih supstanci su vodikov peroksid, mliječna kiselina i bakteriocin koji potom inhibiraju bakterijsko stvaranje biofilma i smanjuju proupalne citokinske procese. Zbog svega navedenog *Lactobacilli* se smatraju zaštitnom barijerom prema mokraćnom sustavu. Do njihove redukcije najčešće dolazi nakon spolnog odnosa, uporabe spermicida i u postmenopauzalnih žena, a pokazano je kako je smanjena razina *Lactobacilla* povezana s povećanom stopom vaginalne kolonizacije *E. coli*. Valja primijetiti kako su svi navedeni događaji koji su odgovorni za redukciju komensala također i čimbenici rizika za IMS. *Lactobacille* se nalazi u preparatima s brusnicom, samostalno ili u pripravcima za vaginalnu primjenu. Nažalost, sustavni pregled nekoliko ispitivanja nije pokazao dobiti od korištenja probiotika u prevenciji IMS-a. Trenutni dokazi ne mogu isključiti smanjenje ili povećanje ponavljajućih IMS-a u žena s rekurentnim IMS-om koje koriste profilaktičke probiotike. Međutim, zbog velike heterogenosti trenutnih studija, opravdane su i poželjne buduće velike randomizirane studije koje će imati dobro okarakteriziran soj *Lactobacilla* (Sihra i sur., 2018; Schwenger i sur., 2015). Prema EAU smjenicama heterogensot podataka iz studija proizlazi iz činjenice da nisu svi sojevi *Lactobacillus*-a jednako učinkoviti u obnovi vaginalne flore i prevenciji rIMS-a. Najveća učinkovitost dokazana je za *L. rhamnosus* GR-1, *L. reuteri* B-54, *L. reuteri* RC-14, *L. casei shirota* i *L. crispatus* CTV-05 (EAU guidelines on urological infections, 2022).

4.4.2.5. Imunostimulansi i cjepiva

Neka cjepiva i imunostimulansi za prevenciju IMS-a već su testirani na miševima, štakorima i primatima, dok je mali broj njih napredovao do ispitivanja na ljudima. Mnogo je ograničavajućih čimbenika kada su u pitanju cjepiva protiv IMS-a. Izostanak razvoja prirodnog zaštitnog imuniteta u ljudi nakon preboljenja IMS-a, raznolikost patogena i nemogućnost stvaranja protutijela u mokraćnom mjehuru samo su neki od otežavajućih faktora. Ispitivanja na ljudima provedena su s OM-89 i OM-89-S (Uro-vaxom), Solco-Urovac te Uromune (MV140). OM-89 je oralni imunostimulans u obliku kapsule koji u sebi sadrži 18 serotipova UPEC-a. Nekoliko meta-analiza i sustavnih pregleda temeljenih na devet randomiziranih kontroliranih istraživanja pokazalo je da je oralna imunoterapija s OM-89 učinkovita i sigurna

metoda za prevenciju rIMS-a u usporedbi s placebom u kratkotrajnom praćenju od manje od šest mjeseci. Učinkovit je kada se radi isključivo o *E. coli* kao uzročniku. Za ostale primjere poput Solco-Urovac (vaginalni preparat sa šest serotipova UPEC, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae* i *Enterococcus faecalis*) i Uromune (sublingvalni sprej s *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus vulgaris* i *E. faecalis*) ne postoje preporuke za primjenu (EAU guidelines on urological infections, 2022; Sihra i sur., 2018; Beerepoot i sur., 2013).

4.4.2.6. Hormonska nadomjesna terapija

Estrogen je važan za održavanje normalne vaginalne flore i sprječavanje atrofirajućih promjena u epitelu vagine. Primjena vaginalnog estrogena u postmenopauzalnih žena s rIMS-om pokazala je smanjenu učestalost urinarnih infekcija. Nuspojave primijećene prilikom korištenja vaginalnih estrogena su osjetljivost dojki, vaginalno krvarenje, vaginalna iritacija, peckanje i svrbež. Sigurnost dugotrajnog korištenja estrogena se tek treba detaljnije ispitati. Dok hrvatske smjernice ne preporučaju rutinsku primjenu estrogena kod svake žene u postmenopauzi s rIMS-om, EAU smjernice ga smatraju superiornim u odnosu na placebo, ali manje učinkovitim u odnosu na antimikrobnu profilaksu. Osim u vaginalnom obliku, estrogen se može uzimati i oralno. Takav oblik estrogena nije smanjio pojavnost IMS-a u usporedbi s placebom pa ne postoje niti preporuke za njegovo korištenje (EAU guidelines on urological infections, 2022; ISKRA smjernice, 2009; Perrotta i sur., 2008).

4.4.2.7. Intravezikularni glikozaminoglikani

Intravezikalna (u mjehur) primjena hijaluronske kiseline i kondroitin sulfata pokazala je pozitivne rezultate u smanjenju ponovljenih infekcija u žena s rIMS-om. Tijekom ispitivanja nisu zapažene ozbiljnije nuspojave. Generalne preporuke još uvijek nisu dostupne sve dok se ne provedu opsežnije studije. U pozadini ovih istraživanja stoji činjenica da oštećeni glikozaminoglikanski (GAG) sloj može dovesti do izravnog izlaganja epitelnih stanica mokraćnog mjehura komponentama urina, što povećava mogućnost bakterijske adherencije i infekcije. Hijaluronska kiselina vrsta je glikozaminoglikana široko rasprostranjena u vezivnom, epitelnom i neuralnom tkivu. Kondroitin sulfat također je glikozaminoglikan koji predstavlja važnu strukturnu komponentu sluznice mokraćnog mjehura. Navedene tvari se primjenjuju s ciljem vraćanja integriteta GAG sloja u bolesnika sa cistitisom (Damiano i sur., 2011).

4.4.2.8. Askorbinska kiselina

Smatralo se kako unos vitamina C zakiseljavanjem mokraćne može spriječiti ponavljajuće infekcije mokraćnog mjehura, međutim, dosadašnja ispitivanja ne daju dovoljno vjerodostojne dokaze da je tome tako. Iz tog razloga još uvijek ne postoje preporuke niti smjernice za korištenje askorbinske kiseline u prevenciji rIMS-a (Sihra i sur., 2018).

4.4.2.9. Povećan unos tekućine

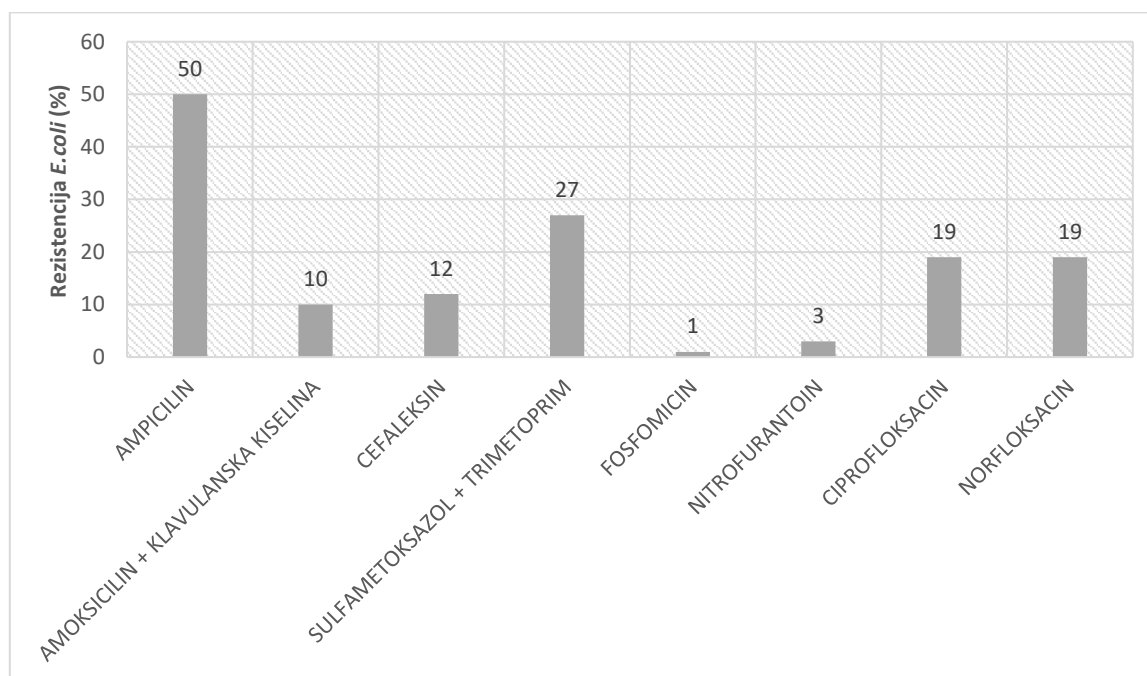
Iako se pacijenticama s rekurentnim infekcijama često savjetuje povećan unos tekućine, ne postoje čvrsti dokazi da bi takav pristup smanjio rizik od ponovljene infekcije (EAU guidelines on urological infections, 2022).

4.5. Bakterijska rezistencija

Tijekom posljednjih 60-ak godina upotreba antibiotika je sve veća, a počinje se dizati i svijest da je takva upotreba nepotrebna i da nosi sa sobom štetne posljedice. Danas je poznato da je povećana potrošnja antibiotika pogodovala preživljenju rezistentnih sojeva jer se vršio selektivni učinak na osjetljive bakterije. Rezistentne bakterije sada postaju razlogom nemogućnosti eradikacije određenih infekcija, a to uvelike dotiče infekcije mokraćnog sustava. Absurdno je kako je čovjek neracionalnom uporabom antibiotika uspio postići da isti više ne djeluju. Kao da se na trenutak zaboravila činjenica da su antibiotici jedni od rijetkih lijekova čijim se neracionalnim korištenjem može naštetiti cijeloj zajednici, a ne samo pojedincu. Iz tog je razloga problem rezistencije na antimikrobne lijekove prerastao lokalne i nacionalne okvire te postao globalni problem (Bell i sur., 2014).

Budući da se terapija za infekcije mokraćnog sustava započinje empirijski, nužno ju je uskladiti s rezultatima antibiograma čim oni budu dostupni. Obično se nalazi urinokulture čekaju 2-4 dana, a potom se razmatra je li empirijskim liječenjem odabran antibiotik koji ima najuži spektar i učinkovitost prema dokazanom uzročniku. Ovakvim pristupom će se smanjiti mogućnost nastajanja rezistentnog soja i vjerojatnost ponovljene infekcije. Antibiogrami nisu nužni za sporadične IMS. Problematika urinokulture je u tome što često vodi u nepotrebno propisivanje antibiotika zbog velikog broja lažno pozitivnih rezultata. Mikrobiološki laboratoriji izdaju nalaze i malog broja bakterija u urinu ($\geq 10^3$ bakterija/mL), što u nekim slučajevima ne mora predstavljati infekciju već običnu kontaminaciju uzorka. Uloga ljekarnika je ovdje iznimno bitna kako bi podigli svijest o pravilnom prikupljanju mokraćne u sterilnu posudu i time spriječili kaskadu nepotrebno propisivanja antibiotika (ISKRA smjernice, 2009).

Nisu sve bakterije jednako rezistentne na sve antimikrobne lijekove niti to postižu jednakim mehanizmima. Četiri su glavna mehanizma rezistencije na beta-laktamske antibiotike: stvaranje beta-laktamaza, modifikacija ciljnog PBP-a (od engl. *penicilin binding protein*), smanjeni prodor lijeka do ciljnog PBP-a i izbacivanje lijeka iz stanice. Rezistencija kod fosfomicina nastaje kada se smanji prijenos lijeka u stanicu pomoću glicerofosfat ili glukoza-6-fosfat prijenosnih sustava. Kada su u pitanju sulfonamidi, rezistencija može nastati kao rezultat mutacije koja izaziva prekomjernu proizvodnju PABA-e, uzrokuje produkciju enzima sa slabim afinitetom za sulfonamide koji sudjeluje u sintezi folne kiseline ili utječe na permeabilnost membrane za sulfonamide. Kod trimetoprima rezistencija može biti odraz smanjene stanične permeabilnosti, prekomjerne proizvodnje dihidrofolat reduktaze ili proizvodnje promijenjenog enzima reduktaze sa smanjenom sposobnošću vezanja lijeka. Na kraju, bakterije su sve manje osjetljive na fluorokinolone jer često dolazi do jedne ili više točkastih mutacija ciljnog enzima u regiji vezanja fluorokinolona, a može doći i do promjene permeabilnosti bakterijske membrane. Pretpostavlja se da osim navedenog postoje i dodatni mehanizmi koji su odgovorni za rezistenciju u vrlo osjetljivih bakterija. Budući da je rezistencija *E.coli* na sulfametoksafol s trimetoprimom i fluorokinolone postala previše učestala, sreća je što još uvijek nije klinički značajna kod nitrofurantoina (Slika 13). Također nije primijećena križna rezistencija između nitrofurantoina i drugih antimikrobnih lijekova (Beauduy i Winston, 2020abc).



Slika 13: Rezistencija *E.coli* (%) na odabrane antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2019. u Republici Hrvatskoj (prilagođeno prema podacima iz: Tambić Andrašević i sur., 2020)

4.6. Uloga ljekarnika

Svaki bi ljekarnik tokom svog dugogodišnjeg školovanja, a potom i iskustva u radu morao moći prepoznati potrebe pacijenta koji dolazi s tegobama vezanim za mokraćni sustav. Simptomi infekcije mogu varirati, ali pacijenti će se najčešće žaliti na često mokrenje, bol ili pečenje pri mokrenju koje se može pogoršavati prema kraju mokrenja, osjećaj nedovoljno ispražnjenog mjehura, urin neugodnog mirisa koji je najčešće zamućen, suprapubičnu bol ili bol u lumbalnom području te povišenu tjelesnu temperaturu. Sve navedeno signal je ljekarniku da se vjerojatno radi o infekciji mokraćnog sustava. Potrebno je detaljno ispitati koji su sve simptomi prisutni i u kojem intenzitetu kako bi se moglo procijeniti je li pacijent kandidat za samoliječenje ili ga je potrebno uputiti liječniku. Većinom u ljekarnu dolaze pacijenti sa simptomima akutnog nekompliciranog cistitisa, ali nerijetko pomoć traže i oni s rekurentnim infekcijama ili pak oni s težim simptomima koji ne shvaćaju ozbiljnost svoga stanja. Pacijenta je, kao i uvijek, potrebno gledati kao cjelinu uzimajući u obzir i ostala medicinska stanja koje ima. Ne bi se trebalo pretpostaviti da je problem zbog kojeg je pacijent došao izolirani slučaj u njegovom životu jer to može voditi do pogrešnog savjetovanja. Sukladno tome, valja izabrati adekvatan set pitanja za pacijenta. Potrebne su informacije o dobi pacijenta, trajanju i vrsti simptoma, prisutnosti povišene temperature ili vaginalnog iscjetka i ukoliko je pacijent u bolovima gdje je ta bol locirana (Rutter, 2021; ISKRA smjernice, 2009).

4.6.1. Situacije u kojima je pacijenta potrebno uputiti liječniku

Postoje određene situacije u kojima se ne preporučuje samoliječenje i takve je pacijente potrebno uputiti liječniku (Rutter, 2021). O kojim se točno slučajevima radi prikazano je u Tablici 2.

Tablica 2: Situacije u kojima je pacijenta s problemima urinarnog trakta potrebno poslati liječniku bez intervencija samoliječenja

KATEGORIJA	VRSTA	KOMENTAR
Dob	<16 godina >70 godina	Kod djece cistitis može ukazivati na anomalije mokraćnog sustava. U žena starijih od 50 godina simptomi su mogući zbog nedostatka estrogena, a u onih starijih od 70 godina veća je vjerojatnost komplikacija.

Spol	Muški	Kada se radi o muškom pacijentu uvijek je riječ o kompliciranoj infekciji.
Trajanje simptoma	>5-7 dana Uzastopno ponavljanje simptoma	Simptomi koji traju dulje od 5-7 dana upućuju na to da nije riječ o nekompliciranom cistitisu, a njihovo uzastopno ponavljanje upućuje na rekurentne infekcije.
Brzina razvoja simptoma	Postupno	Postupni razvoj simptoma može biti znak spolne bolesti dok se kod cistitisa simptomi razvijaju naglo.
Vrsta infekcije	Infekcija gornjeg dijela mokraćnog sustava (pijelonefritis)	Simptomi: vrućica, bol lumbalnom području, mučnina i povraćanje
Dodatni simptomi	Vaginalni iscjedak, krv u urinu	Prisutnost iscjetka upućuje na vaginalnu infekciju, a krv u urinu najčešće na probleme s bubrežima.
Povećan rizik komplikacija	Dijabetes, trudnoća, imunokompromitirani, osobe na terapiji imunosupresivima, osobe s kateterom	Navedena stanja i bolesti povezani su s produženim i težim simptomima, a mogu dovesti i do neželjenih komplikacija.
Ostali problemi urinarnog sustava	Kamenci, nemogućnost potpunog pražnjenja mjehura	Kamenci se moraju liječiti kod specijalista (urologa), a nemogućnost potpunog pražnjenja mjehura može biti rani znak multiple skleroze.

4.6.2. *Pacijenti koji su na antimikrobnoj terapiji*

Uloga ljekarnika vrlo je bitna i kod pacijenata kojima je već propisana antimikrobna terapija. Potrebno je savjetovati o pravilnom doziranju i trajanju liječenja. Prijevremeni završetak uzimanja antibiotika može dovesti do nepotpune eradikcije uzročnika zbog čega se infekcija ponovno pojavljuje, a time se pogoduje i nastanku sve rezistentnijih bakterija. Pacijenta valja upozoriti i na moguće nuspojave kao što su želučane tegobe tijekom uzimanja antibiotika. Uvođenjem probiotika od prvog dana uzimanja antibiotika moguće je prevenirati spomenute

nuspojave. Pacijentima koji imaju jake bolove ili vrućicu treba preporučiti korištenje analgetika i antipiretika (Grahovac i Jurčić, 2017).

4.6.3. Samoliječenje pacijenata

Posebnu pažnju potrebno je obratiti pacijentima kojima nije propisana terapija od strane liječnika, a osjećaju određenu vrstu simptoma nalik IMS-u. Njihova želja za samoliječenjem je opravdana, a ljekarnik bi se trebao pobrinuti da bude i prikladna. Ljekarnici raspolažu raznim informacijama kada je u pitanju ne-antimikrobna terapija jer je poznato da nisu svi preparati jednako učinkoviti niti da svi imaju znanstvene dokaze o djelotvornosti. Valja upozoriti da ukoliko je nešto „prirodno“ ne znači nužno i da je sigurno, a pažnju pogotovo treba obratiti na trudnice kojima se određeni biljni lijekovi i dodaci prehrani ne preporučuju. Obzirom da nije za svakog pacijenta prikladan svaki farmaceutski oblik, potrebno je ponuditi najprikladniji iz raznolikog asortimana kapsula, tableta, čajeva, tekućih ekstrakata, granula za otapanja, „direkt“ vrećica i sokova (Grahovac i Jurčić, 2017).

4.6.4. Prevencija rIMS

Ukoliko pacijente zanima kako prevenirati IMS, valjalo bi izložiti moguće uzroke i čimbenike koji povećavaju šansu za razvoj infekcije, a to su: spolni odnos, upotreba dijafragme i spermicidnih sredstava, zadržavanje mokraće i odgađanje mokrenja, povećanje prostate kod muškaraca, menopauza kod žena, opstrukcija normalnog toka mokraće zbog kamenaca ili drugih medicinskih stanja, uzimanje imunosupresivne terapije, anatomske i funkcionalne promjene mokraćnog sustava kod djece, bolesti poput dijabetesa, spolne bolesti, trudnoća, prisustvo katetera i dr. Iako se na određene čimbenike ne može utjecati, postoje radnje koje svaki pacijent može izvršiti kako bi minimalizirao vjerojatnost pojave nove infekcije pa se stoga savjetuje piti puno tekućine, mokriti nakon spolnog odnosa, ne zadržavati mokraću, prilikom mokrenja potpuno isprazniti mjehur, brisati se od naprijed prema straga, izbjegavati pretjerano agresivne preparate za intimnu njegu, za vrijeme menstruacije redovito mijenjati tampone i uloške, sintetsko donje rublje zamijeniti pamučnim, ne sjediti na hladnom području ili biti dugo u mokrom kupaćem kostimu, izbjegavati alkohol, gazirana pića te slatko, pogotovo ako se radi o pacijentu koji je ujedno i dijabetičar (Grahovac i Jurčić, 2017).

4.6.5. Pravilno uzimanje urina za analizu

Kako bi rezultat urinokulture bio ispravan, iznimno je važno pravilno uzeti urin. Pacijenti u velikoj većini slučajeva sami uzimaju urin kod kuće. Potrebno ih je savjetovati kako to napraviti

ispravno. Uvijek se uzima prvi jutarnji urin ili urin nakon barem četiri sata nemokrenja. Prije uzimanja uzorka genitalije je potrebno oprati sterilnom fiziološkom otopinom, dok se sapuni i dezinficijensi ne smiju koristiti. Prvi mlaz mokraće potrebno je odbaciti, a za analizu uzeti srednji mlaz u sterilnu čašicu. Urin je potrebno što prije nasaditi na hranjive podloge, kako se u posudi u kojoj se uzorak nalazi kontaminirajuće bakterije ne bi previše razmnožile zbog čega može doći do lažno pozitivnih rezultata. Iz tog razloga, nakon mokrenja, uzorak je potrebno što prije dostaviti u laboratorij, a ukoliko to nije moguće potrebno ga je držati u hladnjaku na +4°C maksimalno 24 h (ISKRA smjernice, 2009).

5. ZAKLJUČCI

Proučavanjem literature može se zaključiti kako se smjernice za liječenje urinarnih infekcija učestalo mijenjaju. Ponajviše se to odnosi na ne-antimikrobnu terapiju i prevenciju rekurentnih infekcija mokraćnog sustava (rIMS-a), pri čemu su rezultati temeljeni na dokazima iz kontroliranih randomiziranih studija od posebne važnosti.

Antimikrobna profilaksa je dokazano najučinkovitiji pristup u borbi protiv rIMS-a u usporedbi s placebom i izostankom liječenja. Prema Hrvatskim nacionalnim smjernicama iz 2009. godine u prvoj liniji za prevenciju je potrebno izabrati između nitrofurantoina (50-100 mg), sulfametoksazola s trimetoprimom (480 mg) ili cefaleksina (250 mg).

S obzirom na sve veću rezistenciju mikroorganizama na antimikrobno liječenje, iznimno je važno dobro poznavati učinkovite i sigurne ne-antimikrobne pripravke koji se mogu koristiti u profilaksi rIMS-a. Dokaze temeljene na meta analizama nekoliko ispitivanja imaju brusnica i D-manoza, pri čemu je učinak D-manoze usporediv s djelovanjem antimikrobne profilakse.

Superiorno nad placebom je i cjepivo OM-89, dok su za probiotike točno određenih sojeva *Lactobacillus* potrebna dodatna istraživanja vezana uz način primjene, dozu i trajanje liječenja.

Topikalna primjena estrogena u obliku vaginalne kreme ili supozitorija također je pokazala pozitivan trend u prevenciji rIMS-a, međutim, iako je bila superiorna u odnosu na placebo, nije bila usporediva s antimikrobnom profilaksom.

Hijaluronska kiselina i kondroitin sulfat u kombinaciji također imaju dovoljno dokaza koji upućuju na njihovu dobit u prevenciji rIMS-a. Pokazuju smanjeno srednje vrijeme do ponovljene infekcije, smanjen broj pacijenata kod kojih će doći do ponovljene infekcije i slabije simptome kod onih kod kojih do infekcije ipak dođe. S druge strane, uzimanje vitamina C i konzumiranje puno tekućine svakodnevno tijekom duljeg vremenskog razdoblja nije pokazalo učinkovitost u profilaksi rekurentnih infekcija.

Ljekarnik ima vrlo važnu ulogu u prepoznavanju simptoma infekcije mokraćnog sustava i savjetovanju u vezi liječenja i prevencije. Nužno je pravovremeno procijeniti stanje pacijenta i je li on/ona kandidat za samoliječenje ili posjet liječniku. Ljekarnici mogu dati korisne savjete u adjuvantnom liječenju u vidu analgetika i probiotika za pacijente koji su na antimikrobnoj terapiji. U korak su s najnovijim studijama u vezi biljnih pripravaka za samoliječenje i

prevenciju, a važna su karika i u savjetovanju vezanom uz uzimanje uzorka urina kako bi nalazi bili što vjerodostojniji.

6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

ADEC - Australian Drug Evaluation Committee

CFU/mL - colony-forming unit per millilitre

DHF - dihydrofolate

DNA - deoxyribonucleic acid

EAU - European Association of Urology

FDA - Food and Drug Administration

GAG - glikozaminoglikan

GBS - group B *Streptococcus*

IBC - intracellular bacterial communities

IMS - infekcija mokraćnog sustava

ISKRA - Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike

MIC - minimal inhibitory concentration

NAC - N-acetilcistein

PABA - para-aminobenzoic acid

PBP - penicilin binding protein

rIMS - rekurentna infekcija mokraćnog sustava

RNA - ribonucleic acid

SmPC - summary of product characteristics

spp. - species

T24 - stanice mokraćnog mjehura

THF - tetrahydrofolate

UDP - uridine diphosphate

7. LITERATURA

- Ameer OZ, Salman IM, Asmawi MZ, Ibraheem ZO, Yam MF. Orthosiphon stamineus: traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology. *J Med Food*, 2012, 15(8), 678-690.
- Andersen TE, Khandige S, Madelung M, Brewer J, Kolmos HJ, Møller-Jensen J. Escherichia coli uropathogenesis in vitro: invasion, cellular escape, and secondary infection analyzed in a human bladder cell infection model. *Infect Immun*, 2012, 80(5), 1858-1867.
- Beauduy CE, Winston LG. Beta-laktamski i drugi antibiotici koji djeluju na staničnu stijenu i membranu. U: Temeljna i klinička farmakologija. Katzung BG (urednici hrvatskog izdanja Šalković Petrišić M, Klarica M, Trkulja V), Medicinska naklada, Zagreb 2020a, str. 795-814.
- Beauduy CE, Winston LG. Sulfonamidi, trimetoprim i kinoloni. U: Temeljna i klinička farmakologija. Katzung BG (urednici hrvatskog izdanja Šalković Petrišić M, Klarica M, Trkulja V), Medicinska naklada, Zagreb 2020b, str. 834-841.
- Beauduy CE, Winston LG. Razna antimikrobna sredstva; dezinficijensi, antiseptici i sredstva za sterilizaciju. U: Temeljna i klinička farmakologija. Katzung BG (urednici hrvatskog izdanja Šalković Petrišić M, Klarica M, Trkulja V), Medicinska naklada, Zagreb 2020c, str. 895-903.
- Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol*, 2013, 190(6), 1981-1989.
- Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*, 2014, 14(13).
- Beydokthi SS, Sendker J, Brandt S, Hensel A. Traditionally used medicinal plants against uncomplicated urinary tract infections: Hexadecyl coumaric acid ester from the rhizomes of *Agropyron repens* (L.) P. Beauv. with antiadhesive activity against uropathogenic *E. coli*. *Fitoterapia*, 2017, 117, 22-27.
- Buckley RM Jr, McGuckin M, MacGregor RR. Urine bacterial counts after sexual intercourse. *N Engl J Med*, 1978, 298(6), 321-324.

Cai T, Mazzoli S, Mondaini N i sur. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis.* 2012, 55(6), 771-777.

Cefaleksin Belupo 500 mg tvrde kapsule, 2020, <http://www.halmed.hr>, pristupljeno 9.5.2022.

Chen YH, Ko WC, Hsueh PR. Emerging resistance problems and future perspectives in pharmacotherapy for complicated urinary tract infections. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(5), 587-596.

Ciprinol 500 mg filmom obložene tablete, 2017, <http://www.halmed.hr>, pristupljeno 10.5.2022.

Cockerill FR, Edson RS. Trimethoprim-sulfamethoxazole. *Mayo Clin Proc.*, 1991, 66(12), 1260-1269.

Cystinol obložene tablete, 2018, <http://www.halmed.hr>, pristupljeno 5.5.2022.

Czajkowski K, Broś-Konopielko M, Teliga-Czajkowska J. Urinary tract infection in women. *Prz Menopauzalny*, 2021, 20(1), 40-47.

Damiano R, Quarto G, Bava I, Ucciero G, De Domenico R, Palumbo MI i sur. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Eur Urol*, 2011, 59(4), 645-651.

Deipenbrock M, Sendker J, Hensel A. Aqueous Root Extract from *Ononis spinosa* Exerts Anti-adhesive Activity against Uropathogenic *Escherichia coli*. *Planta Med*, 2020, 86(4), 247-254.

Di Martino P, Agniel R, David K, Templer C, Gaillard JL, Denys P i sur. Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial. *World J Urol.*, 2006, 24(1), 21-27.

Di Martino P, Agniel R, Gaillard JL, Denys P. Effects of cranberry juice on uropathogenic *Escherichia coli* in vitro biofilm formation.. *J Chemother*, 2005, 17(5), 563-565.

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>, pristupljeno 16. svibnja 2022.

Erdeljić Turk V i Vitezić D. Drugs and Pregnancy, *Medicus*, 2017, 26(1 Farmakovigilancija), str. 23-23. Preuzeto s: <https://hrcak.srce.hr/185267> (Datum pristupa: 20.04.2022.)

Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*, 2015, 13(5), 269-284.

Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon*, 2003, 49(2), 53-70.

Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*, 2014, 28(1), 1-13.

Fritsch H. Odvodni mokraćni putevi. U: Priručni anatomski atlas: Unutarji organi. Fritsch H, Kühnel W, urednici: Vinter I. Zagreb: Medicinska naklada, 2012, str. 229-245.

Frohne D. Untersuchungen zur Frage der harndesinfizierenden Wirkungen von Bärentraubenblätter-Extrakten [The urinary disinfectant effect of extract from leaves uva ursi]. *Planta Med*, 1970, 18(1), 1-25.

Grahovac I, Jurčić M. Učestalo mokrenje i pečenje tijekom mokrenja. U: Priručnik za samoliječenje., urednici: Šola Fehir K, Zagreb: Croatian Association of self-medication industry (CASI), Zagreb 2017., str. 252-259.

Guyton AC, Hall JE, Stvaranje mokraće u bubrežima: I. Glomerularna filtracija, bubrežni protok krvi i nadzor nad njima. U: Medicinska fiziologija, urednici: Andreis I, Kukulja Taradi S, Zagreb: Medicinska naklada, 2012, str. 303-322.

Hansson S, Jodal U, Lincoln K, Svanborg-Edén C. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: II--Effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin given for intercurrent infections. *BMJ*, 1989, 298(6677), 856-859.

Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC i sur. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(5), 625-663.

Hooton T. The epidemiology of urinary tract infection and the concept of significant bacteriuria. *Infection*, 1990, S40-S43.

Jacobsen SM, Shirtliff ME. *Proteus mirabilis* biofilms and catheter-associated urinary tract infections. *Virulence*, 2011, 2(5), 460-465.

Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HL, Shirliff ME. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21(1), 26-59.

Jansen AM, Lockatell V, Johnson DE, Mobley HL. Mannose-resistant *Proteus*-like fimbriae are produced by most *Proteus mirabilis* strains infecting the urinary tract, dictate the in vivo localization of bacteria, and contribute to biofilm formation. *Infect Immun*, 2004, 72(12), 7294-7305.

Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, (2):CD001321.

Justice SS, Hunstad DA, Seed PC, Hultgren SJ. Filamentation by *Escherichia coli* subverts innate defenses during urinary tract infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(52), 19884-19889.

Kalenić S, Bedenić B. Antibakterijski lijekovi. U: Medicinska mikrobiologija. Kalenić S i sur., Zagreb 2013, Medicinska naklada, str. 113-116.

Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians*, 1956, 56-64.

Kauffman C. Diagnosis and management of fungal urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am*, 2014, 28(1), 61-74.

Kinane DF, Blackwell CC, Brettle RP, Weir DM, Winstanley FP, Elton RA. ABO blood group, secretor state, and susceptibility to recurrent urinary tract infection in women. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982, 285(6334), 7-9.

Kline KA, Schwartz DJ, Lewis WG, Hultgren SJ, Lewis AL. Immune activation and suppression by group B streptococcus in a murine model of urinary tract infection. *Infect Immun*, 2011, 79(9), 3588-3595.

Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol*, 2014, 32(1), 79-84.

Levison ME, Kaye D. Treatment of complicated urinary tract infections with an emphasis on drug-resistant gram-negative uropathogens. *Curr Infect Dis Rep*, 2013, 15(2), 109-115.

Marković, S. Zlatnica (*Solidago virgaurea* L., Asteraceae). <http://www.inpharma.hr>, pristupljeno 15. travnja 2022.

McOsker CC, Fitzpatrick PM. Nitrofurantoin: mechanism of action and implications for resistance development in common uropathogens. *J Antimicrob Chemother*, 1994, 33, 23-30.

Mickiewicz KM, Kawai Y, Drage L, Gomes MC, Davison F, Pickard R i sur. Possible role of L-form switching in recurrent urinary tract infection. *Nat Commun*, 2019, 10(1), 4319.

Murray BO, Flores C, Williams C, Flusberg DA, Marr EE, Kwiatkowska KM, Charest JL, Isenberg BC, Rohn JL, Recurrent Urinary Tract Infection: A Mystery in Search of Better Model System. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11, 691210.

Mysorekar IU, Isaacson-Schmid M, Walker JN, Mills JC, Hultgren SJ. Bone morphogenetic protein 4 signaling regulates epithelial renewal in the urinary tract in response to uropathogenic infection. *Cell Host Microbe*, 2009, 5(5), 463-475.

Nielubowicz GR, Mobley HL. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat Rev Urol*, 2010, 7(8), 430-441.

Ninur 50 mg tvrde kapsule, 2018, <http://www.halmed.hr>, pristupljeno 7.5.2022.

Nolicin 400 mg filmom obložene tablete, 2015, <http://www.halmed.hr>, pristupljeno 10.5.2022.

O'Brien VP, Hannan TJ, Yu L, , Livny J, Roberson EDO, Schwartz DJ i sur. A mucosal imprint left by prior *Escherichia coli* bladder infection sensitizes to recurrent disease. *Nat Microbiol*, 2016, 2, 16196.

Palleschi G, Carbone A, Zanello PP, Mele R, Leto A, Fuschi A i sur. Prospective study to compare antibiosis versus the association of N-acetylcysteine, D-mannose and *Morinda citrifolia* fruit extract in preventing urinary tract infections in patients submitted to urodynamic investigation. *Arch Ital Urol Androl*, 2017, 89(1), 45-50.

Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2008, 2, CD005131.

Pigrau C, Escolà-Vergé L, Recurrent urinary tract infections: From pathogenesis to prevention. *Med Clin (Barc)*, 2020, 155(4), 171-177.

Pravilnik o stavljanju u promet te o označavanju i oglašavanju tradicionalnih biljnih lijekova, Zagreb 2010, Narodne novine (NN/89/2010)

Rehailia-Blanchard A, He MY, Rancoule C i sur. Medical prevention and treatment of radiation-induced urological and nephrological complications. *Cancer Radiother*, 2019, 23(2), 151-160.

Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med*, 2002, 113(1-suppl-S1), 14S-19S.

Rutter P. Women s health. U: Community Pharmacy: Symptoms, Diagnosis and Treatment. Rutter P, Elsevier Limited, Amsterdam 2021, str. 129-159.

Sanad FA, Ahmed SF, El-Tantawy WH. Antidiabetic and hypolipidemic potentials of *Solidago virgaurea* extract in alloxan-induced diabetes type 1. *Arch Physiol Biochem*, 2020, 128(3), 1-8.

Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(12), CD008772.

Shin K, Lee J, Guo N i sur. Hedgehog/Wnt feedback supports regenerative proliferation of epithelial stem cells in bladder. *Nature*, 2011, 472(7341), 110-114.

Siegers C, Bodinet C, Ali SS, Siegers CP. Bacterial deconjugation of arbutin by *Escherichia coli*. *Phytomedicine*, 2003, 58-60.

Sihra N, Goodman A, Zakri R, Sahai A, Malde S. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol*, 2018, 15(12), 750-776.

Sulotrim 400 mg + 80 mg tablete, 2017, <http://www.halmed.hr>, pristupljeno 8.5.2022.

Škerk V, Tambić Andrašević A, Andrašević S, Sušić E, Mlinarić Džepina A i sur. ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava – hrvatske nacionalne smjernice. *Liječ vjesn*, 2009, 131, 105-118.

Tambić Andrašević A, Tambić T, Žmak LJ, Obrovac M, Payerl PalM, Debelec D, Bukovski S, Hunjak B, Unukić T, Bošnjak S, Škoda AM, Butić I, Šoprek S, Lucić S. *Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2019. g.* Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2020.

Thänert R, Reske KA, Hink T, Wallace MA, Wang B, Schwartz DJ i sur., Comparative Genomics of Antibiotic-Resistant Uropathogens Implicates Three Routes for Recurrence of Urinary Tract Infections. *mBio*, 2019, 10(4):e01977-19.

Tomczak H, Szalek E, Grzeškowiak E. The problems of urinary tract infections with *Candida* spp. aetiology in women. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2014, 1036-1039.

Urifos 3 g granule za oralnu otopinu, 2022, <http://www.halmed.hr>, pristupljeno 8.5.2022.

Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 2011(1):CD002256.

Vraneš J. Patogeneza bakterijskih infekcija. U: Medicinska mikrobiologija. Kalenić S i sur., Zagreb 2013.; Medicinska naklada, str. 86-96.

Wojnicz D, Sycz Z, Walkowski S i sur. Study on the influence of cranberry extract Żuravit S·O·S(®) on the properties of uropathogenic *Escherichia coli* strains, their ability to form biofilm and its antioxidant properties. *Phytomedicine*, 2012, 19(6), 506-514.

Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep*, 2010, 59(RR-12), 1-110.

8. SAŽETAK/SUMMARY

Rekurentnim infekcijama mokraćnog sustava smatraju se najmanje tri infekcije u godinu dana ili dvije infekcije u šest mjeseci. Cilj ovog rada bio je prikazati relevantne smjernice u liječenju i prevenciji ovog sve učestalijeg zdravstvenog problema. Poseban naglasak stavljen je na ulogu ljekarnika s obzirom da je ljekarnik najdostupniji zdravstveni djelatnik. Najčešća terapija za liječenje akutnih i prevenciju rekurentnih infekcija jest antimikrobna, a korisni mogu biti i ne-antimikrobni pripravci i nefarmakološke mjere. Potrebno je razlikovati ne-antimikrobne pripravke koji se koriste kratkotrajno u liječenju akutnih infekcija i ostale koji se koriste kroz dulji vremenski period u prevenciji. Najpoznatiji u liječenju akutnih infekcija zasigurno je list medvjete koji se smatra tradicionalnim biljnim lijekom. S druge strane, D-manoza ima vrlo snažne dokaze u prevenciji, usporedive čak s antimikrobnom profilaksom. Dokaze posjeduju još brusnica, N-acetilcistein, probiotici (*Lactobacillus* spp.), cjepiva, hormonska nadomjesna terapija i glikozaminoglikani. Infekcije mokraćnog sustava učestale su kod trudnica, a u tim situacijama liječi se i asimptomatska bakteriurija, i to u prvom redu beta-laktamskim antibioticima, a u prevenciji se savjetuje koristiti brusnicu. Dodatan problem sprječavanju ponavljajućih infekcija stvara bakterijska rezistencija koja raste iz godine u godinu. Utješna je činjenica da se na nitrofurantoin kao prvu liniju liječenja i prevencije još nije razvila klinički značajna rezistencija. Uloga ljekarnika od iznimne je važnosti u prevenciji i savjetovanju liječenja. Ljekarnik raspolaže znanjima o farmakološkoj terapiji, ali i o biljnim pripravcima i ostalim dodatcima prehrani. Ključno je prepoznati situacije u kojima se ne preporuča samoliječenje infekcija mokraćnog sustava i takve pacijente uputiti liječniku.

Urinary tract infections are recurrent when they occur at least three times in a year or two times in six months. Goal of this paper was to present the most relevant guidelines in treatment and prevention of this increasingly common health problem. Special emphasis was placed on the role of the pharmacist as the pharmacist is the most accessible health professional. The most common therapy for the treatment of acute and prevention of recurrent infections is antimicrobial, and the pharmacist, understanding the therapy prescribed by the doctor, has a wealth of knowledge about adjuvant therapy, non-antimicrobial preparations and non-pharmacological measures. It is necessary to distinguish between non-antimicrobial preparations that are used for a short time in the treatment of acute infections and others that are used over a long period of time in prevention. The most famous in the treatment of acute infections is certainly the bearberry leaf, which is considered a traditional herbal medicine. On the other hand, D-mannose has very strong evidence for prevention, comparable even to antimicrobial prophylaxis. Cranberry, N-acetylcysteine, probiotics (*Lactobacillus* spp.), Vaccines, hormone replacement therapy and glycosaminoglycans also have evidence. Urinary tract infections are common in pregnant women, and in these situations asymptomatic bacteriuria is treated, primarily with beta-lactam antibiotics, and in prevention it is advisable to use cranberries. An additional problem in preventing recurrent infections is bacterial resistance that grows from year to year. It is comforting that nitrofurantoin as first-line in treatment and prevention has not yet developed clinically significant resistance. The role of the pharmacist is extremely important in prevention and treatment counseling. The pharmacist has knowledge of pharmacological therapy, but also of herbal preparations and other dietary supplements. It is crucial to identify situations in which self-treatment of urinary tract infections is not recommended. Those patients need to be referred to a doctor.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za Farmakologiju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

IZAZOVI U LIJEČENJU I PREVENCIJI REKURENTNIH INFEKCIJA MOKRAĆNOG SUSTAVA

Lučija Pap

SAŽETAK

Rekurentnim infekcijama mokraćnog sustava smatraju se najmanje tri infekcije u godinu dana ili dvije infekcije u šest mjeseci. Cilj ovog rada bio je prikazati relevantne smjernice u liječenju i prevenciji ovog sve učestalijeg zdravstvenog problema. Poseban naglasak stavljen je na ulogu ljekarnika s obzirom da je ljekarnik najdostupniji zdravstveni djelatnik. Najčešća terapija za liječenje akutnih i prevenciju rekurentnih infekcija jest antimikrobna, a korisni mogu biti i ne-antimikrobni pripravci i nefarmakološke mjere. Potrebno je razlikovati ne-antimikrobne pripravke koji se koriste kratkotrajno u liječenju akutnih infekcija i ostale koji se koriste kroz dulji vremenski period u prevenciji. Najpoznatiji u liječenju akutnih infekcija zasigurno je list medvjette koji se smatra tradicionalnim biljnim lijekom. S druge strane, D-manosa ima vrlo snažne dokaze u prevenciji, usporedive čak s antimikrobnom profilaksom. Dokaze posjeduju još brusnica, N-acetilcistein, probiotici (*Lactobacillus* spp.), cjepiva, hormonska nadomjesna terapija i glikozaminoglikani. Infekcije mokraćnog sustava učestale su kod trudnica, a u tim situacijama liječi se i asimptomatska bakteriurija, i to u prvom redu beta-laktamskim antibioticima, a u prevenciji se savjetuje koristiti brusnicu. Dodatan problem sprječavanju ponavljajućih infekcija stvara bakterijska rezistencija koja raste iz godine u godinu. Utješna je činjenica da se na nitrofurantoin kao prvu liniju liječenja i prevencije još nije razvila klinički značajna rezistencija. Uloga ljekarnika od iznimne je važnosti u prevenciji i savjetovanju liječenja. Ljekarnik raspolaže znanjima o farmakološkoj terapiji, ali i o biljnim pripravcima i ostalim dodatcima prehrani. Ključno je prepoznati situacije u kojima se ne preporuča samoliječenje infekcija mokraćnog sustava i takve pacijente uputiti liječniku.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 44 stranice, 13 grafičkih prikaza, 2 tablice i 75 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: rekurentne urinarne infekcije, mikroorganizmi, antimikrobni lijekovi, dodaci prehrani, prevencija, liječenje

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Sandra Jurić, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: srpanj 2022.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacology
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

CHALLENGES IN TREATMENT AND PREVENTION OF RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS

Lučija Pap

SUMMARY

Urinary tract infections are recurrent when they occur at least three times in a year or two times in six months. Goal of this paper was to present the most relevant guidelines in treatment and prevention of this increasingly common health problem. Special emphasis was placed on the role of the pharmacist as the pharmacist is the most accessible health professional. The most common therapy for the treatment of acute and prevention of recurrent infections is antimicrobial, and the pharmacist, understanding the therapy prescribed by the doctor, has a wealth of knowledge about adjuvant therapy, non-antimicrobial preparations and non-pharmacological measures. It is necessary to distinguish between non-antimicrobial preparations that are used for a short time in the treatment of acute infections and others that are used over a long period of time in prevention. The most famous in the treatment of acute infections is certainly the bearberry leaf, which is considered a traditional herbal medicine. On the other hand, D-mannose has very strong evidence for prevention, comparable even to antimicrobial prophylaxis. Cranberry, N-acetylcysteine, probiotics (*Lactobacillus* spp.), Vaccines, hormone replacement therapy and glycosaminoglycans also have evidence. Urinary tract infections are common in pregnant women, and in these situations asymptomatic bacteriuria is treated, primarily with beta-lactam antibiotics, and in prevention it is advisable to use cranberries. An additional problem in preventing recurrent infections is bacterial resistance that grows from year to year. It is comforting that nitrofurantoin as first-line in treatment and prevention has not yet developed clinically significant resistance. The role of the pharmacist is extremely important in prevention and treatment counseling. The pharmacist has knowledge of pharmacological therapy, but also of herbal preparations and other dietary supplements. It is crucial to identify situations in which self-treatment of urinary tract infections is not recommended. Those patients need to be referred to a doctor.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 44 pages, 13 figures, 2 tables and 75 references. Original is in Croatian language.

Keywords: recurrent urinary tract infections, microorganisms, antimicrobial drugs, dietary supplements, prevention, treatment

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D./ Full Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D./ Full Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Sandra Jurić, Ph.D./ Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D./ Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2022.