

POGLED LEKARNIŠKEGA FARMACEVTA NA ZDRAVLJE- NJE VNETH SEČIL TER POJAV SEČNIH KAMNOV

URINARY TRACT INFLAMMATION AND URINARY STONES TREATMENT – A COMMUNITY PHARMACIST'S VIEW

AVTOR / AUTHOR:

Barbara Koder mag. farm.

Javni zavod Gorenjske lekarne,
Gospodsvetska ulica 12, 4000 Kranj

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: barbara.koder@gorenjske-lekarne.si

POVZETEK

Najpogostejši vzrok vnetja sečil je bakterijska okužba sečil, ki nastane pri vdoru bakterij v sečila ter porušenem ravnovesju med obrambnimi sposobnostmi telesa in virulenco povzročitelja. Razdelitev bakterijskih okužb sečil na nezapletene in zapletene okužbe je temelj pri obravnavi bolnika in odločitvi o zdravljenju. Lekarniški farmacevti se v vsakdanji praksi najpogosteje srečujemo z enostavnimi okužbami sečil, ki so značilne za mlajše sicer zdrave ženske. Dejavnikov tveganja za zapleteno okužbo sečil je več, eden od njih je tudi prisotnost sečnih kamnov, ki predstavljajo oviro za normalno odtekanje urina. V prispevku so posebej obravnavane okužbe sečil ter smernice zdravljenja pri nekaterih bolj problematičnih skupinah: nosečnicah, starostnikih, osebah s sladkorno boleznijo ter otrocih. Z vidika javnega zdravja je zaskrbljujoče naraščanje odpornosti najpogostejšega povzročitelja bakterijskih okužb sečil *E. coli* na večino protimikrobnih zdravil. Poleg svetovanja o pravilni in varni uporabi protimikrobnih zdravil, svetovanja pri samozdravljenju ter preventivnih ukrepov je pomembna vloga lekarniškega farmacevta tudi obvladovanje pojava bakterijske odpornosti.

KLJUČNE BESEDE:

bakterijska okužba sečil, sečni kamni, protimikrobno zdravljenje, bakterijska odpornost, preventiva

ABSTRACT

The most common cause for urinary tract inflammation is bacterial urinary tract infection which arises when bacteria invades the urinary tract and the balance between defense capability of the body and virulence ability of pathogenic organism is disturbed. Classification of bacterial infection into uncomplicated and complicated infections is fundamental when treating a patient and deciding on treatment. In everyday practice, community pharmacists mostly encounter simple urinary tract infections which are typical for younger, otherwise healthy women. There are several risk factors for complicated urinary tract infection. One of them are urinary stones which present an obstacle for normal urine excretion. In the article, special emphasis is given to the urinary tract infection and guidelines for treatment of some more problematic groups of people: pregnant women, the elder-

ly, diabetics, and children. From the public health perspective it is alarming that the most frequent urinary tract pathogen *E. coli* is developing resistance to the majority of antimicrobial medicines. In addition to counselling about correct and safe use of the antimicrobial medicines, counselling about self-medication and prophylaxis, an important role of a community pharmacist is also dealing with bacterial resistance.

KEYWORDS:

bacterial urinary tract infection, urinary stones, antimicrobial treatment, bacterial resistance, prophylaxis

1 UVOD

Izraz vnetje sečil običajno povezujemo z okužbo sečil pri kateri pride do vdora mikroorganizmov, ki se v sečilih razmnožijo in povzročijo vnetje. Daleč najpogostejši povzročitelji okužb sečil so bakterije, redkeje pa glive, virusi in drugi paraziti (1). Poznamo tudi vnetja sečil, pri katerih v urinu ne zaznamo mikrobov oziroma se ne odzovejo na protimikrobno zdravljenje. Primer takšnega vnetja sečil je intersticijski cistitis (kronično nebakterijsko vnetje mehurja), ki se odraža z različno simptomatiko, včasih zelo podobno kot klasično bakterijsko vnetje sečil (2, 3). Vnetja sečil so pogostejša pri ženskah, starostnikih, nosečnicah, osebah s sladkorno boleznijo ter bolj zapletena pri bolnikih s funkcijskimi in anatomske nepravilnosti sečil (npr. vezikoureteralni refluks), bolnikih z vstavljenim urinskim katetrom ter bolnikih z zaporami v sečilih (npr. sečni kamni) (1).

2 BAKTERIJSKE OKUŽBE SEČIL

Sečila imajo svoj obrambni mehanizem, ki onemogoča vstop bakterij in napredovanje v zgornji del sečil. Že sam urin deluje protibakterijsko, zaradi svoje osmolalnosti, pH, koncentracije sečnine in sposobnosti, da s curkom odplakne in zniža koncentracijo bakterij. Zaščitno deluje tudi laktobacili v predelu sečnice in nožnice, prisotno pa je tudi lokalno imunomodulatorno delovanje imunoglobulinov in citokinov (4).

Do okužb sečil pride, ko je porušeno ravnovesje med obrambnimi sposobnostmi telesa in virulenco povzročitelja. Večina bakterij, ki povzročajo okužbe sečil je del lastne bolnikove flore. Bakterije izvirajo iz tankega in debelega črevesja, sečnice ter zunanjega spolovila (5). Najpogostejši povzročitelj nezapletene bakterijske okužbe sečil je *Escherichia coli* (v približno 80 odstotkih), pri mladih spolno aktivnih ženskah so pogosti koagulaza negativni stafilokoki (*Staphylococcus saprophyticus*), redkejši pa *Proteus mirabilis* ali *Enterococcus faecalis*. *E. coli* lahko povzroča tudi zapletene okužbe sečil, vendar pa so v primeru zapletenih okužb značilnejši povzročitelji trdovratnejše bakterije npr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp. (1).

ALI STE VEDELI?

- 40 – 50 % žensk doživi v življenju vsaj eno okužbo sečil; najpogostejše zbole vajo mlajše spolno aktivne ženske. Poznan je izraz »cistitis medenih tednov«.
- Sečila imajo svoj obrambni mehanizem, ki onemogoča vstop bakterij in napredovanje v zgornji del sečil. Do okužb sečil pride, ko je porušeno ravnovesje med obrambnimi sposobnostmi telesa in virulenco povzročitelja.

2.1 KLASIFIKACIJA BAKTERIJSKIH OKUŽB SEČIL S KLINIČNO SLIKO NEKATERIH BOLEZENSKIH STANJ

Okužbe sečil lahko razdelimo na različne načine. Glede obravnave bolnika je najpomembnejša delitev na zapletene in nezapletene okužbe.

Za nezapletenimi okužbami sečil najpogostejše zbole vajo premenopavzalne mlajše ženske, ki niso noseče (akutni nezapleteni cistitis). Pogostejše zbole vajo spolno aktivne ženske, ki uporabljajo kemična spermicidna sredstva in so že v preteklosti prebolele okužbo sečil ter so nedavno prejemale protimikrobno zdravilo (5).

Dejavniki tveganja za pojav zapletenih okužb sečil so anatomske nepravilnosti sečil, trajni urinski kateter, nedavno zdravljenje s protimikrobnimi zdravili oziroma ponavljajoče se okužbe (relaps), vezikoureteralni refluks, sečni kamni, postoperativno stanje, ledvična odpoved, sladkorna bolezen in imunska pomanjkljivost (1, 6). Kot zapleteno obravnavamo tudi vsako okužbo sečil pri moških. V večini

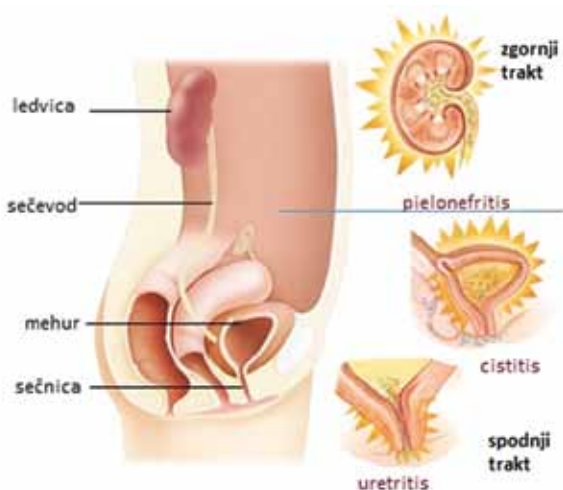
primerov zapletene okužbe sečil ne pozdravimo preden ne odstranimo osnovnega vzroka (npr. odstranitev sečnih kamnov). Neustrezno zdravljenje zapletene okužbe sečil lahko privede do zapletov, kot so akutna ledvična odpoved, izguba ledvice, sepsa ali celo smrt (7).

Glede na mesto okužbe ločimo vnetje sečnega mehurja (cistitis), vnetje sečnice (uretritis), vnetje ledvic (pielonefritis), prostatitis ter druga vnetja moških spolnih žlez ter urosepso.

Slika 1 predstavlja razdelitev okužb sečil glede na mesto okužbe (8).

Slika 1: Slikovna ponazoritev okužb sečil pri ženski glede na mesto okužbe (8).

Figure 1: Illustration of urinary tract infections in women according to anatomical level of infection (8).



Bakterijska okužba sečil je lahko simptomatska ali asimptomatska (asimptomatska bakteriurija) (6). Asimptomatska bakteriurija pomeni prisotnost bakterij v urinu, vendar pa kliničnih znakov značilnih za okužbo sečil ni (5). Asimptomatsko bakteriurijo najdemo pri 5 % žensk v rodnem obdobju, pri mlajših moških je zelo redka. S starostjo pri obeh spolih narašča in jo opisujejo pri 50 % starostnikov (1). Poznamo kronične in akutne bakterijske okužbe sečil, ki so pogostejše od kroničnih.

Za akutni cistitis je značilno nenadno pogosto in pekoče odvajanje majhnih količin seča (dizurija), ki je moten in neprijetnega vonja, včasih tudi krvav. Navzoče so bolečine v predelu sečnega mehurja (1, 5).

Klinični znaki akutnega pielonefritisa so slabo počutje, zvišana telesna temperatura, mrzlica, spontane tope ledvene bolečine, ki so lahko količne. Dizurične težave niso vedno prisotne. Pri hujši obliki bolniki tudi bruhamo in imajo drisko.

Za akutni uretritis je značilen pekoč občutek v sečnici med mikcijo, izcedek iz sečnice pri moškem in nožnični izcedek pri ženski.

Moški z akutnim prostatitisom je običajno utrujen, ima zvišano telesno temperaturo, mrzlico, bolečine v mišicah in presredku, moten seč, dizurične težave, tanjši curek seča. Prostata je zelo boleča (1).

Najpogostejši kronični bakterijski okužbi sečil sta kronični pielonefritis, za katerega so značilne morfološke spremembe ledvičnega parenhima ter kronični prostatitis, katerega simptomatika je manj izrazita, kot pri akutnem prostatitisu; poteka lahko celo asimptomatsko (1).

2.2 EPIDEMIOLOGIJA BAKTERIJSKIH OKUŽB SEČIL

Okužbe sečil sodijo med najpogostejše bakterijske okužbe. Podatki za Evropo kažejo, da je približno 15 % protimikrobnih zdravil na primarnem nivoju zdravstvene oskrbe predpisanih za zdravljenje okužb sečil (6). Pogostnost okužb sečil se značilno razlikuje pri moških in ženskah različne starosti. Glavni vzrok je razlika v anatomiji sečil. Pri ženskah je sečnica bistveno krajša kot pri moških in je bližje anusu in nožnici, zato je možnost ascendentne okužbe večja (lažji vdor bakterij, ki izvirajo iz črevesa, sečnice ter zunanjega spolovila). 40 – 50 % žensk doživi v življenju vsaj eno okužbo sečil; najpogostejše zbolevalo mlajše ženske (7). Zdravstveno statistični podatki za Slovenijo iz leta 2009 kažejo, da je bilo vnetje sečnega mehurja najpogostejši vzrok za obisk v zunaj bolnišničnem zdravstvenem varstvu na primarni ravni pri ženskah (9). Pri starostnikih predstavljajo okužbe sečil 25 % vseh okužb in narastejo tudi pri moških, zaradi hipertrofije prostate (7). Podobno sliko kažejo tudi podatki zdravstvene statistike za okužbe sečil v Sloveniji v letu 2009. V odrasli populaciji je bilo v starostnem razredu 20 – 29 let na primarni ravni zaradi cistitisa obravnavanih 50 žensk/1000 prebivalcev ter 5 moških/1000 prebivalcev. V starostni skupini nad 65 let se delež obravnavanih moških poveča za štirikrat, delež žensk pa ostane enak (9).

3 SEČNI KAMNI

Sečni kamni nastanejo zaradi povečane koncentracije določenih topljencev, predvsem kalcija, oksalata in urata v seču. Ko koncentracija topljenca v seču preseže prag supersaturacije, se začno tvoriti v ledvičnih tubulih kristali, ki agregirajo v večje skupke. Gre za pogosto stanje, saj ocenjujejo, da ima 3-5 odstotkov ljudi vsaj enkrat v življenju klinično epizodo sečnih kamnov (1). Sečni kamni lahko predstavljajo oviro za odtekanje urina in so zato pomemben dejavnik tveganja za nastanek zapletenih okužb sečil, ki jih običajno povzročajo bolj odporne bakterije npr. vrste *Proteus* in *Pseudomonas* (6). Dejavniki tveganja za nastanek sečnih kamnov so poleg premajhnega vnosa tekočin tudi visoke vrednosti topljencev v seču (hiperkalciurija, hiperoksalurija, hiperurikozurija), nizke vrednosti citrata (hipocitraturija - citrat je glavni inhibitor nastajanja sečnih kamnov), velik vnos beljakovin ter okužbe sečil z bakterijami z ureazo. Določene vrste bakterij kot so *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia* in *Morganella* namreč izločajo encim ureazo, ki razgradi sečnino v amonijak, ta pa je toksičen za ledvične celice in alkalizira seč ter pripomore k nastanku ledvičnih kamnov (1,6).

Simptomi napada se običajno pojavijo, ko kamen potuje iz ledvičnega meha v sečevod. Napad ledvičnih kamnov spremlja huda bolečina, ki je po naravi količna, zato jo imenujemo tudi ledvična kolika. Intenziteta bolečine se stopnjuje in pojenja v valovih in je vezana na premike kamna v sečevodu. V večini primerov je navzoča hematurija. Urologi uporabljajo za odstranitev večjih sečnih kamnov, ki se ne izločijo sami, več tehnik, največkrat zunajtelesno ultrazvočno drobljenje (1).

4 FARMAKOTERAPIJA OKUŽB SEČIL

4.1 SMERNICE ZDRAVLJENJA NEZAPLETENIH OKUŽB SEČIL

Akutni nezapleteni cistitis pri ženskah se običajno zdravi izkustveno (10). Potreben je le pregled urina, urinokultura pa le pri sumu na akutni pielonefritis (kvantitativna urinokultura po Sanfordu). V zadnjih letih je bilo ugotovljeno, da je 3 - dnevno zdravljenje akutne nezapletene okužbe spodnjih sečil pri mlajših ženskah, ki niso noseče, enako

učinkovito kot 7- dnevno ali celo daljše zdravljenje (11, 10). Nezapletene okužbe zgornjih sečil (npr. akutni nezapleteni pielonefritis) pogosto zdravimo z enakimi protimikrobnimi zdravili kot okužbe spodnjih sečil, vendar pa z višjimi odmerki in daljši čas. Zdravili nitrofurantoin in norfloksacin nista primerni za zdravljenje okužb zgornjih sečil, prvi zaradi nizkih plazemskih koncentracij, drugi pa zaradi slabega kopičenja v ledvičnem parenhimu (1).

Preglednica 1 prikazuje smernice za zdravljenje nezapletenih okužb sečil pri odraslih (akutni nezapleteni cistitis in akutni nezapleteni pielonefritis – blaga in zmerna oblika), povzetih po priporočilih Evropskega urološkega združenja 2014 (6). Preglednica vsebuje le protimikrobna zdravila, ki so trenutno dostopna na slovenskem tržišču.

Odmerki protimikrobnih zdravil so v praksi pogosto previsoki, zdravljenje pa predolgo, kar povzroča razvoj odpornosti bakterij na najpogostejše predpisana zdravila (6, 10). Pakiranje zdravila s trimetoprim/sulfametoksazolom (20 tablet), ki se pri nas najpogostejše uporablja za zdravljenje nezapletenega cistitisa pri ženskah, ni skladno z novjšimi smernicami (3 - dnevno zdravljenje), kar zagotovo tudi vpliva na čas trajanja zdravljenja. Podatek ni pomemben z vidika plačila, saj zdravilo s trimetoprim/sulfametoksazolom ni drago, pač pa je to problematično z vidika razvoja bakterijske odpornosti (12).

Preglednica 1: Smernice za zdravljenje nezapletenih okužb sečil pri odraslih povzete po priporočilih Evropskega urološkega združenja 2014 (6).

Table 1: Guidelines for the treatment of uncomplicated urinary tract infections in adults taken from EAU Guidelines 2014 (6)

Protimikrobna terapija akutnega nezapletenega cistitisa		
Protimikrobno zdravilo	Odmerjanje	Trajanje zdravljenja
nitrofurantoin*	100 mg/12h	5-7 dni
ciprofloksacin	250 mg/12h	3 dni
levofloksacin	250 mg/24h	3 dni
norfloksacin	400 mg/12h	3 dni
trimetoprim/sulfametoksazol**	160/800 mg/12h	3 dni

Protimikrobna terapija akutnega nezapletenega pielonefritisa (blaga in zmerna oblika)		
Protimikrobno zdravilo	Odmerjanje	Trajanje zdravljenja
ciprofloksacin	500-750 mg/12h	7-10 dni
levofloksacin	250-500 mg/24h	7-10 dni
levofloksacin	750 mg/24h	5 dni
trimetoprim/ sulfametoksazol***	160/800 mg/12h	14 dni
amoksisilin s klavulansko k.***	625 mg/12h	14 dni

* zdravilo izbire

** lokalna odpornost E. coli < 20%

*** ob znani občutljivosti patogena

4.1.1 PROTIMIKROBNA PROFILAKSA PRI PONAVLJAJOČIH SE NEZAPLETENIH OKUŽBAH, POSTKOITALNA PROFILAKSA

Neuspešno zdravljenje okužbe sečil vodi v rekurencio okužb, kar pomeni, da se simptomi vnetja ponovijo po nekaj dneh ali tednih. Ponavljajoče se nezapletene okužbe se najpogosteje pojavljajo med mladimi sicer zdravimi ženskami. Ugotovili so, da se okužba sečil ponovi pri več kot 25 % mlajših žensk (6, 13). Profilaktično protimikrobno zdravljenje uvedemo pri ženskah z več kot tremi okužbami letno, kadar z nefarmakološkimi ter drugimi preventivnimi ukrepi okužb ne uspemo obvladati (razlaga preventivnih ukrepov v poglavju 7). Protimikrobna profilaksa je lahko kontinuirana ali pa postkoitalna. Izbira protimikrobnega zdravila je odvisna od povzročitelja preteklih okužb ter morebitne prisotnosti alergij (6). Preventivno se lahko uporablja ena od naslednjih shem: trimetoprim/sulfametoksazol 40/200 mg enkrat dnevno, trimetoprim/sulfametoksazol 40/200 mg 3x tedensko, nitrofurantoin 50 mg ali 100 mg enkrat dnevno, cefaleksin 250 mg enkrat dnevno, norfloksacin 200 mg enkrat dnevno ali ciprofloksacin 125 mg enkrat dnevno (6).

Možna je tudi postkoitalna protimikrobna profilaksa. Gre za enkratne odmerke po spolnem odnosu: trimetoprim/sulfametoksazol 40/200 mg ali 80/400 mg, nitrofurantoin 50 ali 100 mg, norfloksacin 200 mg, ciprofloksacin 125 mg ali cefaleksin 250 mg (6).

4.2 NAJPOGOSTEJE UPORABLJENA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE NEZAPLETENIH OKUŽB SEČIL IN SVETOVANJE OB IZDAJI V LEKARNI

Za učinkovitost zdravljenja okužb spodnjih sečil so predvsem pomembne koncentracije protimikrobne učinkovine v urinu. Plazemske koncentracije so pomembne pri zdravljenju okužb zgornjih sečil npr. pri pielonefritisu ter pri zapletenih okužbah (14).

Temelj zdravljenja bakterijskih okužb sečil so trimetoprim/sulfametoksazol ter fluorokinoloni (ciprofloksacin, levofloksacin, norfloksacin). Novejši fluorokinoloni (sparfloksacin, trovafloksacin, moksifloksacin) se s sečem ne izločajo v zadostnih koncentracijah, zato se ne priporočajo za zdravljenje okužb zgornjih sečil ali zapletenih okužb (1).

Prednost trimetoprim/sulfametoksazola in fluorokinolonov je tudi minimalen učinek na nožnično floro, ki štiti pred razrastom uropatogenih sevov, kar pa ne velja za betalaktamske antibiotike. Pri okužbah zgornjih sečil se lahko uporabljajo tudi cefalosporini 2. in 3. generacije, predvsem v primeru odpornosti bakterij na trimetoprim/sulfametoksazol in fluorokinolone(1).

Najstarejši kemoterapevtik nitrofurantoin ponovno pridobiva pomembno vlogo pri zdravljenju nezapletenih okužb sečil. Zaradi nizkih plazemskih koncentracij je primeren le za zdravljenje okužb spodnjih sečil. Najnovejše smernice Evropskega urološkega združenja nitrofurantoin predlagajo kot zdravilo izbire za zdravljenje nezapletenega cistitisa (6). Trimetoprim/sulfametoksazol je predlagan kot zdravilo izbire le na področjih, kjer je odpornost E. coli znana in manjša od 20 %. Uporaba nitrofurantoina za izkustveno zdravljenje nezapletenega cistitisa ima prednosti z vidika javnega zdravja zaradi manjšega vpliva na odpornost bakterij. Nitrofurantoin namreč ne povzroča navzkrižne odpornosti z ostalimi protimikrobnimi zdravili ter je v visokem odstotku učinkovit tudi proti odpornim sevom E. coli (15). Pri starostnikih se pri daljši uporabi nitrofurantoina poveča verjetnost neželenih učinkov (zlasti na pljuča) (16).

Osnovne lastnosti najpogosteje uporabljanih protimikrobnih zdravil za zdravljenje okužb sečil so predstavljene v preglednici 2 (16 – 21).

Preglednica 2: Najpogostejše predpisana protimikrobna zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb sečil, osnovne značilnosti in svetovanje pri uporabi (14, 16 – 21).

Table 2: Most commonly prescribed antimicrobial agents for treatment of urogenital bacterial infections, basic features and counseling in use (14, 16 – 21).

protimikrobno zdravilo	pomembne lastnosti	neželeni učinki	potencialne interakcije	svetovanje
trimetoprim/ sulfametoksazol	- Hrana ne vpliva na absorpcijo zdravila. - Obe učinkovini dobro prehajata v tkiva in tkivne tekočine (tam trimetoprim doseže večinoma višje koncentracije kot v serumu, še zlasti visoke so v seču). - Potrebna je prilagoditev odmerjanja pri oslabljeni ledvični funkciji. - Pri bolnikih s cistično fibrozo je plazemski očistek večji (višji odmerki, skrajšan interval). - Zaradi široke uporabe problem bakterijske rezistence. - Pri starejših bolnikih je lahko prisotno večje tveganje za pojav hudih neželenih učinkov (pri daljši uporabi smiselno spremljanje krvne slike). - Za ublažitev in zmanjšanje pogostosti pojavljanja nekaterih sprememb v krvi lahko bolnikom med zdravljenjem dodajamo folno k.	slabost, bruhanje, diareja, glavobol, kožni izpuščaji, motnje krvne slike, preobčutljiv. reakcije na svetlobo	- Povečan učinek sulfonam. antidiabetikov, - povečan antikoag. učinek varfarina, - hiperkaliemija ob sočasni uporabi ACE -inhibitorjev, - zmanjšano izločanje digoksina pri starejših bolnikih, - zmanjšano izločanje metotreksata (več neželenih uč. na kostni mozeg), - povečana možnost trombocitopenije ob sočasni uporabi s tiazidnimi diuretiki, - antikonvulzivi.	- Zdravilo jemljite z večjo količino tekočine (preprečimo možnost nastanka ledvičnih kamnov). - Med zdravljenjem se izogibajte pitju alkoholnih pijač. - Izogibajte se prekomernemu izpostavljanju sončni svetlobi.
nitrofurantoin	- Zaradi nizkih plazemskih konc. in hitrega izločanja v urin je zdravilo indicirano le pri nezapletenih okužbah sp. sečil ter pri profilaksi. - Kontraindicirana uporaba pri hudi ledvični odpovedi. - Pri starejših povečana verjetnost neželenih učinkov, zlasti na pljuča, ob dolgotrajni uporabi (intersticijska pneumonia). - Manj problematičen z vidika bakterijske odpornosti (ne povzroča navzkrižne odpornosti). - Lažno pozitiven test na prisotnost glukoze v seču. - Bolj učinkovit v kislem seču, pri pH vrednostih nad 8 izgubi protimikrobne lastnosti. - Hrana poveča biološko uporabnost nitrofurantoina ter podaljša čas delovanja.	slabost, bruhanje, neješčnost (pogoste), redkeje nevrološki neželeni učinki ter preobč. reakcije; neželene reakcije na pljuča so redke a lahko resne	- V splošnem malo. - Antagonistično delovanje ob sočasni uporabi s kinoloni (↓učinek obeh). - Učinkovitost nitrofurantoina je zmanjšana pri sočasni uporabi zdravil, ki alkalizirajo urin (npr. acetazolamid). - Pri sočasni uporabi kontraceptivov se preventivno svetuje dodatna metoda kontracepcije (ni klinične potrditve).	- Zdravilo vzemite s hrano ali mlekom (zmanjšanje neželenih učinkov na prebavila, ↑BU). - Možen je pojav rjavo obarvanega urina.

protimikrobno zdravilo		pomembne lastnosti	neželeni učinki	potencialne interakcije	svetovanje
KINOLONI	ciprofloksacin	- Sistemsko delovanje (pretežno na Gram neg. bakterije), širok spekter indikacij. - Dober prehod v tkiva, predvsem ledvica, pljuča, prostato, koncentriranje v makrofagih. - Potrebno je prilagajati odmerke pri bolnikih z oslabljenim ledvičnim delovanjem (pri bolnikih z očistkom kreatinina < 30 [ml/min/ 1,73m²] se interval odmerjanja podaljša na 24h). - Hrana ne zmanjša absorpcije, jo pa upočasni (absorpcijo ↓ kalcijevi, magnezijevi, železovi in aluminijevi ioni). - Ciprofloksacin lahko znižuje prag za konvulzije. - Pomanjkanje glukoza – 6 - fosfat dehidrogenaze (poročali o hemolitičnih reakcijah). - Omejene indikacije pri otrocih.	vnetje in ruptura kite (Ahilova tetiva), fotosenzit. reakcije, nevropatije, konvulzije, podaljšanje QT intervala, motnje GIT-driska, slabost, kolitis!	- Ciprofloksacin zavira encimski sistem CYP1A2 (↑ konc. teofilina, klopazina, olanzapina, ropirinol, tizanidina, duloksetina) - monitoriranje. - Kontraindicirana sočasna uporaba s tizanidinom (7-kratno povečanje cmax tizanidina). - Zavrto ledvično tubulno izločanje metotreksata (ne sočasno s ciprofloksacinom). - Previdno pri sočasni uporabi z zdravili, ki podaljšujejo QT interval. ↓absorp. ciprofloksacina ob sočasni uporabi zdravil z večvalentnimi kationi.	- Zdravila ne smete jemati hkrati z mlečnimi izdelki (npr. mleko, jogurt) ali pijačami, obogatenimi z minerali (sadni sokovi). - Odsvetujemo daljše izpostavljanje neposredni sončni svetlobi ali UV sevanju. - Uživajte dovolj tekočine (kristalurija). - Svetujemo časovni razmik pri sočasnem uživanju antacidov in drugih mineralov.
	norfloksacin*	- Slabo se kopiči v ledvičnem parenhimu, uporaba omejena samo na spodnja sečila. - Uporaba pri otrocih kontraindicirana.	slabost, driska, glavobol, omotica	enako kot pri ciprofloksacinu	enako kot pri ciprofloksacinu
	levofloksacin*	- Razširjen spekter protimikrobnega delovanja tudi proti Gram + bakterijam ter atipičnim patogenom. - Prilagoditev odmerjanja pri ↓ ledvični funkciji. - Kontraindiciran pri bolnikih z epilepsijo, otrocih.	večja pojavnost nespečnosti, glavobola kot pri ciprofloksac.	Levofloksacin ni zaviralec CYP1A2 ! (ni vpliva na teofilin) ostalo enako kot pri ciprofloksacinu	enako kot pri ciprofloksacinu

*opisane le posebnosti norfloksacina in levofloksacina, ostalo enako kot velja splošno za kinolone

Okrajšave: k – kislina; GIT – gastrointestinalni trakt; BU – biološka uporabnost

ALI STE VEDELI?

- Daleč najpogostejši povzročitelj nezapletene bakterijske okužbe sečil je E. coli (v približno 80 odstotkih).
- 3 - dnevno zdravljenje akutne nezapletene okužbe spodnjih sečil pri mlajših ženskah, ki niso noseče, je enako učinkovito kot 7- dnevno ali celo daljše zdravljenje.
- Podatki Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila iz leta 2012 kažejo, da je E. coli v 73 % občutljiva na zdravljenje s trimetoprim /sulfametoksazolom.
- Zdravljenje z vednozelenim gornikom naj ne bi trajalo več kot 2 tedna, saj pri dolgotrajni izpostavljenosti pride do mutagenega in kancerogenega delovanja.

4.3 PROBLEMATIKA ODPORNOSTI BAKTERIJ

Široko predpisovanje protimikrobnih zdravil za zdravljenje okužb sečil posledično vodi v naraščajočo problematiko odpornosti glavnih povzročiteljev okužb. Najbolj izrazito narašča odpornost najpogostejšega izolata pri bakterij-skem vnetju sečil *E. coli* na protimikrobno zdravljenje s trimetoprim/sulfametoksazolom. Obstajajo razlike v pojavu odpornosti med regijami. Še posebej zaskrbljujoča je odporost ESBL – *E.coli* (ekstended spectrum β – lactamase). Gre za seve *E.coli* z razvitimi obrambnimi mehanizmi, ki s pomočjo encimov inaktivirajo protimikrobna zdravila (22). Za izkustveno zdravljenje je pomembno poznavanje odpornosti *E. coli* na izbrano protimikrobno učinkovino. Izkustvena izbira protimikrobnega zdravila je priporočena le, kadar je delež odpornih *E. coli* na izbrano protimikrobno učinkovino v lokalni populaciji znan in ne presega 20% (6). Zaradi široke uporabe v zadnjem času narašča tudi odpornost *E. coli* na širokospektralne protimikrobne učinkovine npr. kinolone in cefalosporine. Vzporedno se lahko razvije tudi navzkrižna odpornost na druga protimikrobna zdravila, kar pa ni značilno za nitrofurantoin (6). Eden od razlogov za naraščanje bakterijske odpornosti je prav zagotovo tudi neustrezno in zlasti predolgo protimikrobno zdravljenje, ki ni skladno s smernicami. Tveganje za razvoj odpornosti bakterij je večje pri ponavljajočih se okužbah, nedavno hospitaliziranih bolnikih in oskrbovanih doma starejših občanov (10).

Podatki Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila iz leta 2012 kažejo občutljivost *E. coli* na posamezna protimikrobna zdravila (obravnavali so skupino 14887 izolatov). *E. coli* je bila na trimetoprim/sulfametoksazol občutljiva v 73 % obravnavanih sevov, na ciprofloksacin v 82 % obravnavanih sevov, na cefuroksim v 76 %, na amoksisicilin/klavulansko kislino v 82 % ter na nitrofurantoin v 98 % obravnavanih sevov. Bistveno manjša je občutljivost ESBL – *E. coli* na večino široko uporabljenih protimikrobnih zdravil, razen nitrofurantoina, ki je glede na podatke učinkovit na ESBL – *E. coli* v 90 % (22). Zaradi slabe prognoze glede prihoda novih protimikrobnih zdravil (napoveduje se le par novih protimikrobnih zdravil v prihodnjih 5 do 10 letih) je za ohranjanje občutljivosti protimikrobnih zdravil na povzročitelje bistvena racionalna uporaba trenutno dostopnih protimikrobnih zdravil, ki je skladna s smernicami (6). Amoksisicilin/klavulanska kislina je pri nas glede na podatke občutljivosti bakterij pri zdravljenju nezapletenih okužb sečil primerljiva s kinoloni in lahko predstavlja dobro alternativo zdravljenja, prednost je tudi v majhni verjetnosti izražanja medsebojnega delovanja z ostalimi zdravili (22).

4.4 ZDRAVLJENJE AKUTNIH STANJ SEČNIH KAMNOV TER PREVENTIVA

Akutno zdravljenje ledvičnih kamnov poteka v večini primerov z nesteroidnimi protivnetnimi in protirevmatičnimi zdravili (NSAR). Včasih je bolečina tako huda, da je potrebno analgetike aplicirati intravensko ter bolnika hospitalizirati (1). Pri bolnikih z ledvičnimi kolikami se priporoča tudi zdravljenje z antagonisti α_1 - receptorjev (npr. tamsulozin), ki povzročajo relaksacijo gladkih mišic v sečevodu in na ta način olajšajo prehod kamna skozi sečila ter izboljšajo pretok urina (1). Priporočeno odmerjanje tamsulozina je 0,4 mg na dan 4 tedne (23).

Za pospeševanje razpadanja ledvičnih kamnov in kamnov v sečnih izvodilih ter njihovo odstranjevanje iz telesa je indicirano zdravilo, ki vsebuje terpene (npr. borneol). Terpeni, npr. borneol, se presnavljajo in izločajo s sečem predvsem v obliki glukoronidov, ki povečujejo topnost kalcijevih soli. Zdravilo deluje tudi spazmolitično ter blaži količne bolečine (24).

Najpomembnejši preventivni ukrep pri sečnih kamnih je povečan vnos tekočin (vsaj tri litre dnevno). Na ta način se zmanjša koncentracija topljencev v seču. Pri ponavljajočih se epizodah sečnih kamnov je pomembna presnovna ocena, s katero iščemo presnovni vzrok za nastajanje kamnov (1). Preventivno lahko svetujemo tudi tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora (kombinacija zeli navadne tavžentrože, korenine luštreka, lista navadnega rožmarina), ki ob povečanem vnosu tekočin zmanjša nastajanje ledvičnega peska (25). Koristno je tudi svetovanje povečanega vnosa sadja in zelenjave ter zmanjšane vnosa živalskih beljakovin (1).

5 OBRAVNAVA OKUŽB SEČIL PRI POSEBNIH POPULACIJSKIH SKUPINAH

5.1 NOSEČNICE

Okužbe sečil v nosečnosti so pogoste. Vzrok za to so fiziološki dejavniki pod vplivom hormonov (razširitev sečevoda in ledvičnih mehov) ter pritisk ploda na sečni mehur (5). Pri 20 – 40 % nosečnic se asimptomatska bakteriurija razvije v pielonefritis (6). V nosečnosti se zato asimptomatsko bakteriurijo aktivno preseja ter zdravi, saj so posledice okužbe sečil lahko hude (npr. prezgodnji porod, hiranje otroka ali celo mrtвороjenost).

Akutni cistitis ter asimptomatsko bakteriurijo v nosečnosti lahko zdravimo z naslednjimi protimikrobnimi sredstvi: nitrofurantoin 100mg/12h (3 - 5 dni), amoksisicilin 500mg/8h (3 - 5 dni – visoka stopnja rezistence), amoksisicilin/klavulanska kislina 500mg/12h (3 - 5 dni), cefaleksin 500mg/8h (3 - 5 dni) (6).

Nitrofurantoin je kontraindiciran ob roku poroda (38 – 42 teden), saj lahko pride do razvoja hemolitične anemije pri novorojenčku (17). Uporaba trimetoprim/sulfametoksazola je odsvetovana predvsem v zadnjem trimesečju nosečnosti, ker lahko povzroči zlatenico ter hemolitično anemijo pri novorojenčku. V prvem trimesečju lahko potencialno pomanjkanje folne kisline pod vplivom zdravljenja poveča tveganje za okvare nevralne cevi (14).

V nosečnosti je še posebej pomembno svetovati nefarmakološke preventivne ukrepe (npr. povečan vnos tekočin, uriniranje po spolnem odnosu), ki zmanjšajo verjetnost pojava okužb sečil. Pazljivost je potrebna pri izboru zdravilnih rastlin, ki se tradicionalno uporabljajo pri okužbah sečil.

5.2 STAROSTNIKI

Starostniki so bolj dovzetni za okužbe sečil zaradi hormonskih in drugih sprememb sečil (1). Asimptomatske bakteriurije, ki je pri starejših lahko posledica slabše higiene, uhajanja seča ter nošenja plenice, ne zdravimo (4). Pri ženskah po menopavzi je pomemben dejavnik tveganja prisotnost atrofičnega vaginitisa. Spremembe v nožnični flori zaradi pomanjkanja estrogena imajo za posledico povečano kolonizacijo *E. coli*. Preventiva ponavljajočih se okužb pri postmenopavzalnih ženskah so zato tudi lokalni estrogeni (6).

Starejši bolniki so pogosto kateterizirani. Z vstavitvijo katetra preko sečnice se bakterije prenesejo v mehur, kjer se razmnožijo. Katetrške okužbe zaradi trajnih urinskih katetrov so med najpogostejšimi okužbami starostnikov v ustanovah in bolnišnicah (5).

Pri starostnikih, še zlasti pri telesno in psihično spremenjenih bolnikih (npr. pri bolniku z demenco), lahko okužba sečil poteka netipično. Bolnik dostikrat ni sposoben opisati svojih težav in ima sočasne simptome s strani dihal in prebavil (5).

Zdravljenje nezapletenih okužb sečil pri starostnikih poteka po enakih priporočilih kot pri ostalih odraslih. Odmerjanje protimikrobnih zdravil mora biti skrbneje prilagojeno morebitni oslavljeni ledvični funkciji (6).

5.3 OSEBE S SLADKORNO BOLEZNIJO

Sladkorna bolezen je dejavnik tveganja za zapleteno okužbo sečil. Pri osebah s sladkorno boleznijo lahko akutni pielonefritis poteka brez posebnih bolečin zaradi prizadetosti živčevja ob diabetični nevropatiji (1).

Pri osebah s sladkorno boleznijo ženskega spola se asimptomatska bakteriurija pojavlja 4 – krat pogosteje kot pri ženskah, ki nimajo sladkorne bolezni, vendar je ne zdravimo, pač pa le skrbneje spremljamo morebitno simptomatiko (6, 5).

Osebe s sladkorno boleznijo imajo tudi večje tveganje za okužbo s *Candida* spp., še posebno, ko zaradi neurejene glukoze v krvi naraste koncentracija glukoze v seču (1). Pri protimikrobnem zdravljenju oseb s sladkorno boleznijo je zaradi možnega medsebojnega delovanja z zdravili za kronično zdravljenje potrebna večja previdnost. Zdravilo trimetoprim/sulfametoksazol lahko poveča učinek sulfonamidnih antidiabetikov (hipoglikemija) (16). Do povečanega tveganja za pojav hipoglikemije lahko pride tudi pri zdravljenju s kinoloni, še zlasti pri starejši populaciji. Potrebno je skrbno spremljanje koncentracij glukoze v krvi (19).

Novejše zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa II dapagliflozin, ki deluje tako, da zmanjša ledvično reabsorpcijo glukoze in poveča njeno izločanje z urinom (zaviralec natrij-glukoznega koprenašalca 2 (SGLT2)) je lahko povezano s povečanim tveganja za okužbe sečil (neželeni učinek) (26).

5.4 OKUŽBE SEČIL PRI OTROCIH

Okužbe sečil so pri otrocih pogost pojav, ki je lahko problematičen zlasti zaradi neznačilnih simptomov. Mlajši kot je otrok, bolj je klinična slika okužbe sečil neznačilna in težje je določiti mesto okužbe (27). Pri majhnih otrocih z nepojasnjeno povišano temperaturo nad 38°C je potrebno pomisliti tudi na okužbo sečil, ter pregledati urin (28). Neznačilni simptomi pri dojenčkih z okužbo sečil so: povišana telesna temperatura, zaostajanje v telesnem razvoju, prebavne težave, krči, hipotenzija, bledica (27). V prvem letu starosti je incidenca okužb sečil večja pri dečkih, po prvem letu pa pogosteje obolevajo deklice (incidenca 3 %) v primerjavi z dečki (1,1 %) (6). Glavni razlog je kratka sečnica pri deklicah ter posledično lažji vdor bakterij v mehur (27).

Pomemben dejavnik tveganja ponavljajočih se okužb sečil pri otrocih je vezikoureteralni refluks (VUR), ki pome-

ni anatomsko in funkcionalno motnjo pri kateri tok urina zahaja iz mehurja nazaj v sečevod (29). Odtekanje urina je pri bolnikih z VUR moteno. Na ta način je bakterijam olajšana pot proti ledvicam (27). Pri povečanem tveganju za pielonefritis zaradi VUR se v večini primerov priporoča protimikrobna profilaksa z nizkimi odmerki nitrofurantoina, trimetoprima, cefaleksina ali cefaklora. Tipičen odmerek je ena četrtnina terapevtskega odmerka protimikrobne zdravila, ki ga običajno dajemo v obliki sirupa zvečer (6). Priporočeno profilaktično zdravljenje z nitrofurantoin sirupom pri otrocih je 1 mg/kg/dan enkrat dnevno pred spanjem (30).

Kratkotrajno zdravljenja okužb sečil s protimikrobnimi zdravili pri otrocih ni primerno. Zdravljenje naj traja 5 - 7 dni oziroma glede na resnost okužbe tudi dlje. Zdravila prve linije za zdravljenje okužb sečil pri otrocih so trimetoprim, cefalosporini (tretja generacija) ter amoksicilin/klavulanska kislina (6). Pomembno je tudi podporno zdravljenje otrok z okužbo sečil, to pomeni primerno nadomeščanje tekočin, antipiretiki ter počitek (27).

6 SAMOZDRAVLJENJE OKUŽB SEČIL IN SEČNIH KAMNOV

Enostavne okužbe sečil z neizrazito simptomatiko, ki traja krajši čas (npr. do 3 dni) pogosto ne potrebujejo protimikrobnega zdravljenja. V teh primerih lahko svetujemo samozdravljenje. Zelo pomembno je, da ugotovimo ali so pri bolniku prisotni dejavniki tveganja, ki lahko vodijo v zapletene okužbe oziroma stanja, ki niso primerna za samozdravljenje (npr. nosečnice, otroci, osebe s sladkorno boleznijo, ponavljajoča se vnetja, sečni kamni). Bolnika napotimo k osebnemu zdravniku pri pojavu hematurije, ko bolnik opisuje motnje uriniranja ali akutno retenco urina, kadar po 2 dneh samozdravljenja ni izboljšanja ter ob prisotnosti močnih bolečin, slabosti in bruhanja ter povišane telesne temperature (31).

Za samozdravljenje nezapletenih okužb sečil pogosto uporabljamo zdravilne rastline. Gre za širok nabor zdravilnih rastlin, ki delujejo po različnih mehanizmihi. Nekatere, kot je vednozeleni gornik, imajo protibakterijsko delovanje, druge delujejo diuretično in pri okužbah pomagajo le zaradi povečanega izpiranja sečnih poti (zlata rozga, luštrek, kopriva, preslica, peteršilj). Le peščica zdravilnih rastlin, ki jih tradicionalno uporabljamo kot diuretičke, ima

delovanje dokazano s kliničnimi raziskavami (npr. zlata rozga). Zdravilne rastline z diuretičnim delovanjem spodbujajo izločanje urina in na ta način izpirajo sečne poti, zato jih lahko uporabljamo tudi pri bolnikih s povečanim tveganjem za nastanek sečnih kamnov, za preprečevanje ponavljajočih se kamnov v sečnih izvodilih ter za pospešitev izločanja kamnov v primeru, ko je možna njihova spontana izločitev (32).

Obetavne klinične raziskave o protimikrobnem delovanju ima vednozeleni gornik, ki se uporablja za zdravljenje okužb nezapletenega vnetja spodnjih sečil, kadar zdravljenje s protimikrobnimi zdravili ni potrebno. Zdravljenje naj ne bi trajalo več kot 2 tedna, saj pri dolgotrajni izpostavljenosti pride do mutagenega in kancerogenega delovanja. Vednozelenega gornika zaradi omenjenih lastnosti ne smejo uporabljati nosečnice, doječe matere in otroci (33).

Pri nosečnicah se lahko uporablja čaj, ki vsebuje zel zlate rozge, lahko tudi v kombinaciji z navadnim regratom, korenino navadnega gladeža in listi poprove mete. Uporaba je omejena na dve do tri skodelice dnevno (34).

Novost na slovenskem tržišču je tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora, ki vsebuje kombinacijo uprašenih rastlinskih drog zeli navadne tavžentrože, korenine luštreka ter lista navadnega rožmarina. Namenjeno je podpornemu zdravljenju in dopolnjevanju specifičnih ukrepov pri blagih težavah zaradi vnetja sečil ter izpiranju sečil ob sočasno povečanem vnosu tekočin z namenom preprečitve nalaaganje ledvičnega peska. Zdravilo se lahko uporablja tudi kot podporno zdravljenje ob protimikrobni terapiji (25).

7 PREVENTIVA TER NEFARMAKOLOŠKI UKREPI PRI OKUŽBAH SEČIL IN SEČNIH KAMNIH

Temelj preventive vnetij sečil ter pojava sečnih kamnov je povečan vnos tekočine. Zelo pomembna je tudi intimna higiena ter drugi nefarmakološki ukrepi npr. uriniranje po spolnem odnosu, redno in popolno odvajanje urina, izogibanje agresivnim čistilnim sredstvom za nego intimnih predelov. Na tržišču je paleta različnih pripravkov, ki se jim pripisuje vlogo pri preprečevanju ponavljajočih se okužb spodnjih sečil. Preventivno se v zadnjem času široko uporablja ameriška brusnica. Njena dobra lastnost

je netoksičnost, lahko jo uporabljajo tudi nosečnice. Podatkov o učinkovitosti zdravljenja okužb sečil s sokom ameriške brusnice je zelo malo. Opravljene študije kažejo koristne učinke ameriške brusnice pri preprečevanju okužb sečil le pri spolno aktivnih mladih ženskah s ponavljajočimi se okužbami, za ostale skupine učinkovitost še ni dokazana (33). Preventivno vlogo pri okužbah sečil v ženski populaciji imajo tudi probiotiki. Študije s spodbudnimi rezultati so bile opravljene pri vaginalni uporabi sevov *Lactobacillus* (*L. rhamnosus* GR – 1 ter *L. Reuteri* RC -14) (6). Posamezne novejšje študije nakazujejo tudi potencialno koristno vlogo D - manoze pri preprečevanju ponavljajočih se nezapletenih okužb pri ženskah (35).

8 SKLEP - VLOGA LEKARNIŠKEGA FARMACEVTA

Lekarniški farmacevt ima pomembno vlogo na različnih ravneh obravnave bolnika z okužbo sečil. Ena od pomembnejših nalog je pravilna ocena resnosti bolnikovega zdravstvenega stanja ter zaznavanje morebitnih dejavnikov tveganja na podlagi katere se lekarniški farmacevt odloči ali bo bolniku svetoval samozdravljenje ali pa ga bo napotil v obravnavo k osebnemu zdravniku. Poleg svetovanja glede uporabe zdravil in ostalih izdelkov za samozdravljenje je pri okužbah sečil zelo pomembno tudi svetovanje o nefarmakoloških ukrepih ter preventivi.

Osnovna naloga lekarniškega farmacevta je svetovanje glede pravilne in varne uporabe zdravil predpisanih na recept. Protimikrobna zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb sečil, izkazujejo precejšnje število potencialnih možnosti medsebojnega delovanja z ostalimi zdravili za kronično zdravljenje ter zlasti kinoloni tudi dokaj visoko incidenco neželenih učinkov. Neželeni učinki se pogosteje izražajo v starejši populaciji. Pomembno je, da v množici potencialnih interakcij prepoznamo klinično pomembne ter jih na primeren način predstavimo zdravniku ter bolniku. Pri oceni pomembnosti medsebojnega delovanja med zdravili upoštevamo trajanje protimikrobnega zdravljenja, odmerjanje zdravila, starost bolnika ter druge pridružene dejavnike tveganja. Protimikrobna zdravila za zdravljenje okužb sečil bolniki v lekarni pogosto dvignejo ločeno od ostalih zdravil, zato je zelo pomembno preveriti tudi celotno kronično terapijo, ki jo bolnik prejema.

Z vidika javnega zdravja je pomembno tudi sodelovanje lekarniškega farmacevta pri obvladovanju pojava bakterijske odpornosti na najpogostejše uporabljena protimi-

krobna zdravila za zdravljenje okužb sečil. Potrebno je upoštevati smernice zdravljenja, še zlasti trajanje zdravljenja za posamezne vrste okužb. Predolgo zdravljenje s protimikrobnimi zdravili, ki ni skladno s smernicami, lahko pripomore k razvoju bakterijske odpornosti. Uspešnost protimikrobnega zdravljenja okužb sečil lahko povečamo s sočasnim svetovanjem preventivnih ukrepov ter izdelkov s sinergističnim delovanjem.

9 LITERATURA

1. Košnik M. et al. *Interna medicina*. 4.izdaja. Založba Litera picta d.o.o.: Slovensko medicinsko društvo, Ljubljana, 2011: 1071 – 1084.
2. National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse (NKUDIC). *Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome*. <http://kidney.niddk.nih.gov/> Dostopano: 1.6.2014
3. H. Berry S, Elliott M, Suttrop M, M. Bogart L, A. Stoto M, Eggers P, Nyberg L, and J.Clemens Q. Prevalence of Symptoms of Bladder Pain Syndrome / Interstitial Cystitis Among Adult Females in the United States. *J Urol*. 2011; 186(2): 540–544
4. Kmetec A. Infekcije urogenitalnega trakta. *Farm Vest* 2011; 62: 72 – 76.
5. Lindič J. Okužbe sečil. *Krka Med Farm* 2003; 24 Suppl 1: 11-62.
6. M. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen T. E, H.M. Cek H M, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wulft B. *Guidelines on Urological Infections*. European Association of Urology 2014. *Online Guidelines*. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/> Dostopano: 1.6.2014
7. Foxman B. *Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and ecomic cost*. *DisMon* 2003; 49: 53 – 70.
8. Spletna stran [www.drugs.com](http://www.drugs.com/health-guide/urinary-tract-infection-in-women.html/). <http://www.drugs.com/health-guide/urinary-tract-infection-in-women.html/>. Dostop: 4.6.2014
9. Nacionalni institut za javno zdravje. Podatki zdravstvene statistike o okužbah sečil in rodil v Sloveniji v letu 2009. www.ivz.si Dostopano: 1.6.2014
10. Taskovska M, Klemenc-Ketiš Z, Kersnik J. Upoštevanje smernic za zdravljenje nezapletene okužbe spodnjih sečil v dežurni ambulantni osnovnega zdravstva. *ZdravVar* 2013; 52:1-8.
11. Katchman EA, Milo G, Paul M, Cristiaens T, Baerhim A, Leibovici. *Three.day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis*. *Am J Med*. 2005; 118:1196-207.
12. Centralna baza zdravil. <http://www.cbz.si/> Dostopano: 6.6.2014
13. Car J, Marinko T. Zdravljenje nezapletene okužbe sečnega mehurja pri ženskah v družinski medicini. *Zdrav Vest* 2003; 72:79-83
14. Kerec Kos M. Zdravljenje bakterijskih okužb urogenitalnega trakta. *FarmVest* 2011; 62: 81 – 86.
15. Hooton TM. *The current management strategies for community-acquired urinary tract infection*. *Infect Dis North Am*. 2003; 17:303-32.
16. Navodilo za uporabo zdravila Macrobid. http://www.zdravila.net/nujna/Navodilo%20za%20uporabo_MacroBID.pdf Dostopano: 6.6.2014
17. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Primotren. <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/62FADF2F5C08BB71C12579C2003F584B/>

- \$File/s-013839.pdf Dostopano: 6.6.2014
18. Martindale: The Complete Drug Reference. Nitrofurantoin. http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/martindale_f/1351495 Dostopano: 8.6.2014
 19. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ciprobay. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/6151BEF7B09CA95AC12579C2003F5062/\\$File/s-013549.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/6151BEF7B09CA95AC12579C2003F5062/$File/s-013549.pdf) Dostopano: 6.6.2014
 20. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Nolicin. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/DF9FC3BB8B83C99DC12579C2003F55A6/\\$File/s-009546.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/DF9FC3BB8B83C99DC12579C2003F55A6/$File/s-009546.pdf) Dostopano: 6.6.2014
 21. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tavanic. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=\(%5BTXIMELAS1%5D=_tavanic*\)&SearchOrder=4&SearchMax=301](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=(%5BTXIMELAS1%5D=_tavanic*)&SearchOrder=4&SearchMax=301) Dostopano: 6.6.2014
 22. Štrumbelj I et al. Pregled občutljivosti za antibiotike – Slovenija 2012. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2013. 1. izdaja. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/Skuopz>. Dostopano: 6.6.2014
 23. Martindale. The complete drug reference. Tamsulosin. http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/martindale_f/1355629#thulist Dostopano: 6.6.2014
 24. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Rowatinex. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/F75E7AF06DFE8857C12579C2003F5EBE/\\$File/s-006763.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/F75E7AF06DFE8857C12579C2003F5EBE/$File/s-006763.pdf) Dostop: 6.6.2014
 25. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Canephron. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/3AB5F831E291BD57C1257C620004CE79/\\$File/s-0560.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/3AB5F831E291BD57C1257C620004CE79/$File/s-0560.pdf). Dostopano: 6.6.2014
 26. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Forxiga. http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf Dostopano: 8.6.2014
 27. Kersnik Levart T, Kenda B R. Okužba sečil pri dojenčkih in majhnih otrocih. *Med Razgl* 2005; 44: 299 – 313.
 28. NICE. Urinary tract infection in children. NICE clinical guideline 54. guidance.nice.org.uk. Dostopano: 8.6.2014
 29. Medscape Reference. Pediatric Vesicoureteral Reflux. <http://emedicine.medscape.com/article/1016439-overview>. Dostopano: 9.6.2014
 30. Navodilo za uporabo zdravila Nitrofurantoin peroralna suspezijska. http://www.zdravila.net/nujna/Navodilo%20za%20uporabo_Nitrofurantoin.pdf Dostopano: 11.6.2014
 31. Pisk N et al. Samozdravljenje – priročnik za bolnike. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, 2011: 203 - 209.
 32. Kreft S, Lunder M. Rastlinski pripravki pri infekcijah urogenitalnega trakta. *FarmVest* 2011; 62: 87 – 95.
 33. Kreft S et al. Sodobna fitoterapija. Z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, 2013: 397 – 444.
 34. Turčin M. Samozdravljenje v nosečnosti in med dojenjem. *FarmVest* 2008; 59: 229 – 236.
 35. 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.