

Komplicirane infekcije mokraćnog sustava i izbor antibiotika

Ljiljana BETICA RADIĆ, prim. mr. sc.,
dr. med., spec. infektolog

Opća bolnica Dubrovnik, Infektološki odjel
Dr. Roka Mišetića 2, 20 000 Dubrovnik

Ključne riječi

komplicirane infekcije mokraćnog sustava
PK/PD osobitosti antibiotika

Key words

complicated urinary tract infections
pharmacokinetics
pharmacodynamics
antibiotics

Primljeno: 2010-05-28

Received: 2010-05-28

Prihvaćeno: 2010-06-30

Accepted: 2010-06-30

Komplicirane IMS

Prema ISKRA smjernicama za antimikrobno liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava (IMS) [1], a u

skladu s IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) [2] i ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) [3], komplicirane infekcije mokraćnog sustava dijele se na: IMS muškaraca,

Pregledni rad

Komplicirane infekcije mokraćnog sustava (IMS) su heterogena skupina bolesti koje često predstavljaju terapijski problem zbog potrebe multidisciplinarnog pristupa, a zbog porasta rezistencije izoliranih patogena na antibiotike sve veća je nepredvidljivost antibiotske osjetljivosti.

Prema smjernicama za antimikrobno liječenje i profilaksu sastavljene na inicijativu Interdisciplinarnе sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH, a u skladu s IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) i ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) komplicirane infekcije mokraćnog sustava dijele se na: IMS muškaraca, komplicirane IMS uz prisustvo funkcionalnih ili anatomskih abnormalnosti urotrakta, bolničke IMS i IMS uz prisustvo stranog tijela (kateter), IMS u trudnica i IMS u žena u postmenopauzi.

Odabrani lijek treba imati odgovarajući spektar djelovanja na dokazanog ili vjerojatnog patogena i dobru penetraciju. Različitosti u farmakokinetici, farmakodinamici i njihovom odnosu, imaju utjecaj na optimalni režim doziranja antibiotika. Određeni farmakokinetički i farmakodinamski pokazatelji (PK/PD): C_{max}/MIC, AUC i T > MIC, predviđaju mikrobiološki i klinički odgovor. Neuspjeh u liječenju nerijetko je rezultat i nedovoljnog poznavanja farmakokinetičkih i farmakodinamskih svojstava antibiotika.

Complicated urinary tract infections and the choice of antibiotics

Review paper

Complicated urinary tract infections (UTI) are a heterogenous group of diseases which present a therapeutic problem because of the need for multidisciplinary approach and because of unpredicted antibiotic susceptibility due to the emergence of antibiotic resistance among isolated pathogens.

According to the guidelines for antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections developed by the Interdisciplinary Section for Antibiotic Resistance Control (ISKRA) of the Croatian Ministry of Health and Social Welfare, in accordance with the IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) and ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*), complicated urinary tract diseases are classified as: UTI of adult men, complicated UTI in the presence of functional or anatomic abnormalities of the urotract, nosocomial UTI and UTI in the presence of indwelling foreign bodies (catheters), UTI in pregnant women and UTI in women in postmenopause.

The selected drug should have appropriate spectrum of activity against a specific or probable pathogen and good penetration properties. Differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics and their relations, have an influence on optimal antibiotic dosage regimen. Defined pharmacokinetic and pharmacodynamic factors (PK/PD) such as C_{max}/MIC, AUC and T > MIC, are excellent predictors of microbiological and clinical efficacy. Treatment failure is often the result of insufficient knowledge of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antibiotics.

komplikirane IMS uz funkcionalne ili anatomske abnormalnosti urotrakta, bolničke IMS i IMS uz prisutnost stranog tijela (kateter), IMS u trudnica i IMS u žena u postmenopauzi.

Komplicirane IMS predstavljaju trajni terapijski izazov, budući da kao heterogena skupina bolesti zahtijevaju interdisciplinarni pristup različitih specijalnosti, a zbog rastućeg problema rezistencije bakterija na antibiotike, antibiotska osjetljivost postaje nepredvidiva.

Faktori rizika za nastanak komplikirane IMS-a su: strukturne abnormalnosti: povećana prostata, urolitijaza, obstrukcija, kateter ili stent, neurogeni mokraćni mjehur; metaboličko-hormonalne abnormalnosti: dijabetes, trudnoća; imunološki deficit: primatelji transplantiranog bubrega, neutropenija, HIV (tablica 1).

Nisu sve komplikirane IMS jednake. IMS uzrokovane strukturnim abnormalnostima se u pravilu teško liječe, često relapsiraju i zahtijevaju urološku intervenciju, za razliku od IMS uzrokovanih metaboličkim abnormalnostima ili imunološkim deficitom koje se u pravilu lakše liječe i ne relapsiraju.

Simptomi su varijabilni. Klinička prezentacija komplikirane IMS-a uvelike je modificirana faktorima domaćina. Stariji mogu imati samo poremećaj mentalnog statusa, kateterizirani bolesnici mogu imati samo povišenu temperaturu, osobe sa paraplegijom mogu imati uz temperaturu pogoršanje spasticiteta ili autonomnu disrefleksiju [4].

Patogeni

Enterobakterije (ili bakterije iz porodice *Enterobacteriaceae* su predominantni patogeni. *Escherichia coli*, koja je na sreću prirodno dobro osjetljiva na antibiotike, i s još uvijek niskim postotkom ESBL sojeva, najčešći je pojedinačni patogen. Značajnu ulogu imaju enterobakterije kao npr. *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. koji pokazuju urođenu i stečenu rezistenciju. *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* spp. su u pravilu rezistentni na većinu antibiotika. Od ostalih patogena značajni su MRSA, *Enterococcus* spp., *Candida* kao i mnogi drugi rjeđi i visoko rezistentni mikroorganizmi [5].

Infekcije mogu biti i polimikrobijalne, posebno u prisutnosti trajnog urinarnog katetera ili stenta.

Dijagnoza

Dijagnoza IMS temelji se primarno na simptomima i znacima infekcije mokraćnog sustava.

Za procjenu urinarne infekcije prva dijagnostika je mikroskopska analiza urina. Bakteriurija i piurija ukazuju na moguću infekciju, ali ne dokazuju dijagnozu IMS, jer bakteriurija nije bolest. Bakteriurija sama, rijetko je indikacija za antimikrobno liječenje.

Indirektni pokazatelj za bakteriuriju je pozitivan test nitrita, a za piuriju pozitivan test leukocitne esteraze. Nalaz leukociturije ne potvrđuje uvijek infekciju, kao niti odsutnost leukociturije ne isključuje infekciju. S obzirom da je metoda mikroskopske detekcije leukocita u velikom vidnom polju nedovoljno signifikantna, osjetljivijom se smatra metoda brojanja leukocita u necentrifugiranom urinu, gdje je broj >10 leukocita/mm³ patološki nalaz. Test leukocitne esteraze je visoko osjetljiv (75–96 %) i specifičan 94–98 %) [6, 7].

Urinokultura i antibiogram su odlučujući za ciljanu terapiju. U slučaju stenta ili katetera potrebno je tražiti od mikrobiološkog laboratorija identifikaciju svih bakterija, budući se multipli izolati ili mikroflora kože mogu proglašiti kolonizacijom.

Tablica 1. Komplicirajući čimbenici infekcija mokraćnog sustava

Table 1. Complicating factors of urinary tract infections

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

(Škerk V., Tambić Andrašević A., Andrašević S. i sur. ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava – hrvatske nacionalne smjernice. Liječ Vjesn 2009;131:105–18.)

IMS u muškaraca

IMS u starijih muškaraca su česte i uglavnom povezane s instrumentalnim zahvatima i opstrukcijom vrata mjehura, za razliku od IMS u muškaraca < 50 godina, koje su rijetke i uglavnom povezane s abnormalnošću mokraćnog sustava. U većine muškaraca u kojih se u tijeku infekcije javlja febrilitet prisutna je subklinička infekcija prostate. Najmanje 50 % muškaraca s rekurentim IMS i preko 90 % muškaraca s febrilnom IMS imaju prostatitis, i ukoliko se ne provede propisno liječenje može doći do komplikacija (apsces prostate ili kronični bakterijski prostatitis) [8, 9, 10].

S obzirom da trimetoprim/sulfametoksazol i ciprofloksacin dobro penetriju u prostatu, ovi antibiotici su izbor u terapiji IMS u muškaraca. Nažalost rezistencija *E. coli* na kotrimoksazol u Hrvatskoj je veća od 20 % [5], stoga se kotrimoksazol može primijeniti samo u ciljanoj terapiji. Duljina liječenja je najmanje 2 tjedna, a u slučaju prostatitisa 4 tjedna i duže.

U slučaju rezistencije uzročnika na oba antibiotika, koamoksiklav ili cefalosporin, sam ili u kombinaciji s aminoglikozidom su alternativa, budući ovi antibiotici pokazuju dobar prodor u prostatu tijekom akutne upale [11, 12, 13].

Komplikirane IMS uz funkcionalne ili anatomske abnormalnosti urotrakta

Pronalazak i eliminacija predisponirajućeg čimbenika osnova je u liječenju. Liječe se samo simptomatske epi-

zode. Empirijsku terapiju treba prilagoditi prethodnim nalazima urinokulture i antibiograma, a obavezno prije početka antibiotske terapije treba uzeti uzorak urina za urinokulturu.

Akutne simptomatske epizode ambulantnih bolesnika liječe se ciprofloksacinom, dok hospitalizirane treba liječiti koamoksiklavom i gentamicinom [1].

Bolničke IMS i IMS uz prisutnost stranog tijela (kateter)

U bolnici je oko 80 % urinarnih infekcija udruženo s urinarnim kateterima. Što je kateter duže prisutan, to je veći rizik za bakteriuriju. Nakon 30 dana kateterizacije bakteriurija (često s više od dva uzročnika) nalazi se u skoro svih bolesnika s trajnim urinarnim kateterom. U asimptomatskih bolesnika s trajnim kateterom, urinokultura se ne preporuča kao rutinski test, budući su bakteriurija i piurija najčešće prisutne. Bakteriuriju bez simptoma ne treba liječiti, niti se preporučuje dugotrajna antibiotska profilaksa. Zbog formiranja biofilma, odstranjenje katetera je važan dio u liječenju bolesnika. Na biofilm infekcije neki antibiotici su djelotvorniji od drugih kao npr. fluorokinoloni i makrolidi. [14] Prije početka antibiotskog liječenja simptomatske IMS potrebno je promijeniti urinarni kateter.

S obzirom na širok spektar rezistentnih uzročnika uključujući i *P. aeruginosa*, ceftazidim i aminoglikozid su prvi izbor liječenja. Za ambulantne bolesnike za sada je ciprofloksacin jedini peroralni antibiotik s antipseudomonasnim djelovanjem.

Tablica 2. Empirijska terapija kompliciranih IMS koje su rezultat abnormalnosti u urotraktu

Table 2. Empirical therapy of complicated UTI as the result of urotract abnormality

Inicijalna empirijska terapija
Fluorokinoloni
Aminopenicilini + IBL*
Cefalosporini (2G ili 3G)
Aminoglikozidi
Empirijska terapija nakon neuspjeha inicijalne ili za teške oblike bolesti
Fluorokinoloni (ako nisu primijenjeni u inicijalnoj terapiji)
Ureidopenicilini (piperacilin) plus IBL*
Cefalosporin (3G)
Karbapenem
Kombinacija
Aminoglikozid + IBL*
Aminoglikozid + fluorokinolon
Antibiotici koji se ne preporučuju u empirijskoj terapiji
Aminopenicilini (amoksicilin, ampicilin)
Trimetoprim + sulfametoksazol
Fosfomicin trometamol

(Complicated UTIs due to urological disorders. U: Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, Lobel B, Naber KG, Palou J, Tenke P, Wagenlehner F. Guidelines on Urological Infections. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology (EAU) 2009 Mar ; 60–64.)

*IBL = inhibitor betalaktamaza

IMS u trudnica

Simptomatska bakteriurija prisutna je u 17–20 % trudnica [15]. Podaci iz literature dokazuju da liječenje asimptomatske bakteriurije u trudnoći smanjuje rizik pijelonefritisa, prijevremenog porođaja i male porođajne težine novorođenčeta [16].

S obzirom da 30–40 % trudnica koje nisu liječene zbog bakteriurije u I. trimestru dobije pijelonefritis u II. ili III. trimestru, u I. trimestru treba učiniti probir na asimptomatsku bakteriuriju. Trudnice koje nemaju pozitivnu urinokulturu prilikom probira u I. tromjesečju trudnoće, ne moraju ponoviti urinokulturu, za razliku od trudnica s ranije poznatom IMS ili asimptomatskom bakteriurijom, tada urinokulturu treba uzeti pri svakom posjetu liječniku do poroda.

S obzirom da se većina simptomatskih IMS u trudnica prezentira kao akutni cistitis predlaže se korištenje beta-laktamskih antibiotika koji imaju dobar terapijski i sigurnosni profil u trudnoći (7 dana za cistitis, 14 dana za pijelonefritis) [17]. Kod asimptomatske bakteriurije i cistitisa može se koristiti nitrofurantoin 7 dana i to samo u prvom i drugom trimestru trudnoće. Ostali antibiotici iz reda kinolona, tetracikina i trimetoprim/sulfametoksazol u trudnoći se ne smiju primjenjivati [18].

IMS u žena u postmenopauzi

Liječe se jednako kao i kod žena u premenopauzi, uz napomenu da je potreban detaljan fizikalni pregled kako bi se utvrdili urološki i ginekološki poremećaji, te liječili predisponirajući čimbenici.

Nakon kliničkog poboljšanja (nestanak vrućice, uglavnom nakon 48–72 h), započetu parenteralnu terapiju treba nastaviti *per os* [1, 19, 18].

Liječenje

Empirijska antibiotska terapija treba biti širokospektralna, a ciljana terapija treba biti temeljena na rezultatima urinokulture i antibiograma. Strategija liječenja ovisi o težini bolesti.

Ukoliko je stanje bolesnika blago ili srednje teško: ciprofloksacin 2×500 mg po. ili 2×200–400 mg iv. je razuman odabir, ako bolesnik nije prethodno primao fluorokinolone, ako ne dolazi iz stacionara i ukoliko je rezistencija na fluorokinolone niska.

Ukoliko je stanje bolesnika teško, ako dolazi iz stacionara, ili je prethodno uzimao fluorokinolone, razumno je odabrati široko spektralne antibiotike: cefepime 2 g svakih 12 h, ceftazidime 2 g svakih 8 h, imipenem/cilastatin 1000 mg svakih 6–8 h, meropenem 1 g svakih 8 h, ili piperacilin-tazobactam 4,5 g svakih 8 h (redosljed izbora

ovisi o rezultatima osjetljivosti bakterija na antibiotike u lokalnoj sredini, i potrebno je korigirati terapiju prema nalazima renalne funkcije.). Karbapenemi imaju izrazito širok spektar djelovanja i trebaju biti rezervirani za najteže oblike bolničkih infekcija. Ukoliko je stanje bolesnika izrazito teško, a dokažu se Gram pozitivni koki u urinu, treba promišljati o dodavanju vankomicina empirijski.

Po konačnom nalazu urinokulture i antibiograma potrebno je promijeniti antibiotik na što uži spektar.

Trajanje liječenja: mnogi eksperti savjetuju 10–14 dana terapije. Europske smjernice preporučuju prekid terapije nakon 3 do 5 dana, nakon oporavka ili eliminacije komplicirajućeg faktora (npr. kateter ili kamenac) [19].

Za liječenje IMS prednost imaju antibiotici s renalnom sekrecijom.

Asimptomatsku bakteriuriju ne treba liječiti, osim kod trudnica, renalne transplantacije, osoba kojima predstoji zahvat na urogenitalnom sustavu i kod neutropenije. Ne treba zaboraviti da treba liječiti bolesnika, a ne nalaz urinokulture.

Za mnoge bolesnike s faktorima rizika za rekurentne komplicirane IMS-a, antibiotska profilaksa se ne preporučuje. Rizik od rezistencije bakterija na antibiotike nadilazi blago smanjenje broja infekcija. Izuzetak su bolesnici s transplantiranim bubregom, kojima je dokazana korist antimikrobne profilakse u poslijeoperacijskom periodu.

Kirurška/urološka intervencija

Preporučuje se intermitentna kateterizacija u odnosu na trajnu, kada god je to moguće. Bolesnici s kondom kateterima imaju manje IMS-a za razliku od bolesnika s trajnim urinarnim kateterima (0,8 prema 0,21 IMS na bolesnika mjesečno). Kandidati za kondom katetere trebaju biti prisebni i imati intaktnu kožu [21].

Prevenција kompliciranih IMS

Primjena antibiotika lokalno u Foleyevu vrećicu ili sistemski nisu učinkoviti za prevenciju kateterom uzrokovane IMS-a.

Efikasne mjere uključuju: aseptičku inserciju katetera, zatvoreni sustav, izbjegavanje ospstrukcije ili povrat urina, te odstranjivanje katetera što je prije moguće [22,23].

Značenje farmakokinetičkih i farmakodinamskih (PK/PD) osobitosti antibiotika

U cijelom svijetu zabrinjavajući je porast rezistencije među humanim patogenima. Visok stupanj rezistencije, kao posljedica zlorabuse antibiotika, nameće potrebu za

temeljito revizijom strategije ispravne upotrebe antibiotika. Prevencija nastanka rezistencije uključuje programe praćenja i nadzora rezistencije, program kontrole horizontalnog širenja multirezistentnih patogena i program optimalne upotrebe antibiotika.

Idealan antibiotik trebao bi zadovoljiti slijedeće zahtjeve: postići djelotvornu serumsku i tkivnu koncentraciju, imati nisku toksičnost, nizak potencijal indukcije rezistencije, odsutnost interferencije s ostalim lijekovima, jednostavnost primjene i razumnu cijenu.

Odabrani lijek treba imati odgovarajući spektar djelotvornosti na dokazani ili vjerojatni patogen i dobru penetraciju, jer je konačni cilj antimikrobne terapije eradicirati uzročnika na specifičnom mjestu infekcije.

Različitosti u farmakokinetici, farmakodinamici i njihovom odnosu, imaju utjecaj na optimalni režim doziranja antibiotika.

Farmakokinetika proučava apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje lijeka, dok farmakodinamika predstavlja odnos između koncentracije lijeka, farmakokinetike i antimikrobnog učinka, odnosno mikrobiološkog i kliničkog odgovora. Razumijevanje farmakokinetike i njenog učinka na ishod, preduvjeti su optimalnog farmakokinetičkog/farmakodinamičkog (PK/PD) modeliranja terapije prema potrebama bolesnika s najboljim mogućim ishodom.

Farmakokinetički i farmakodinamički modeli pomažu u razumijevanju efikasnosti i sigurnosti terapije. Različitosti u farmakokinetici, farmakodinamici i njihovom odnosu, imaju utjecaja na optimalni režim doziranja antibiotika. Rezultati novijih studija koje analiziraju PK/PD parametre antibiotske terapije na *in vitro* modelima, dokazuju kako određeni farmakokinetički i farmakodinamički pokazatelji (C_{max}/MIC , AUC i $T > MIC$) predviđaju mikrobiološki i klinički odgovor.

Tri najvažnija farmakokinetička parametra (PK) u evaluaciji antibiotskog učinka su: vršna serumska koncentracija lijeka (C_{max}), najniža koncentracija lijeka (C_{min}) i površina ispod krivulje serumskih koncentracija u određenom vremenu (AUC). Integracijom ova 3 PK parametra s vrijednostima MIC dobivamo 3 PK/PD parametra koji kvantificiraju aktivnost antibiotika: C_{max}/MIC , $T > MIC$, 24 h AUC/MIC.

Tri najvažnija farmakodinamička parametra (PD) koja opisuju učinkovitost su: učinkovitost ovisna o duljini vremena u kojem je antibiotik prisutan u koncentraciji iznad vrijednosti MIC, učinkovitost ovisna o dozi i produženi učinak lijeka (postantibiotski učinak PAE).

Temeljem navedenih parametara antibiotici se dijele u 3 kategorije:

Kategorija I: učinak ovisan o dozi, prolongiran PAE. Cilj terapije je povećati koncentraciju antibiotika, PK/PD

parametar je 24 h AUC/MIC i C_{max}/MIC (aminoglikozidi, flurokinoloni, ketolidi).

Za aminoglikozide povećanjem koncentracije lijeka 10–12 × iznad MIC-a postiže se maksimalni učinak preko 90 % eradikacije bakterija. Pri jednokratnom doziranju aminoglikozida toksični učinak je manji, a primjenjuje se u bolesnika s kreatinin klirensom >60 mL/min. Terapiju aminoglikozidima ne treba primjenjivati dulje od 10 dana i treba ih zamijeniti peroralnim antibiotikom, nakon kliničkog poboljšanja (obično nakon 72 h).

Kategorija II: učinak ovisan o vremenu, minimalan PAE. Cilj terapije je povećati vrijeme ekspozicije antibiotika. PK/PD parametar je $T > MIC$ (beta laktami, klindamicin, eritromicin, linezolid).

Postoje određene različitosti između beta laktama. Na primjer dok je za peniciline i cefalosporine potrebno osigurati koncentraciju lijeka iznad MIC-a 50 % vremena, za karbapeneme je dovoljno 20–26 %. Postoje različitosti i s obzirom na patogene, npr. dok je za stafilokoke i streptokoke potrebno osigurati 24 % i 41 % vremena iznad MIC-a, za neke gram negativne bakterije to je u rasponu od 36 % do 50–60 %, a za specifične patogene kao što je *Pseudomonas* čak 90–100 %.

Kategorija III: učinak ovisan o vremenu, umjeren do prolongiran PAE. Cilj terapije je povećati količinu antibiotika. PK/PD parametar je 24 h AUC/MIC (vankomicin, tetraciklini, azitromicin, oksazolidinoni).

Ovisno o vrsti patogena kinoloni trebaju postići razinu $AUC_{0-24}/MIC > 30-50$ za gram pozitivne bakterije i anaerobe, a za Gram negativne omjer treba biti >125 . Mogućnost nastanka rezistencija na ciprofloksacin do 20.-og dana terapije je kod gram negativnih bakterija 82,4 %, ako je $AUC_{0-24}/MIC < 100$ [24, 25, 26, 27, 28].

U zaključku treba napomenuti da se desetljećima smatralo da antibiotik s baktericidnim učinkom ima prednost pred bakteriostatskim antibiotikom. Danas je poznato kako antibiotici ne mogu biti tako jednostavno kategorizirani, budući se njihova učinkovitost mijenja ovisno o patogenu i okolnostima.

Treba napomenuti da po postizanju PK/PD cilja: AUC/MIC, C_{max}/MIC , ili $T > MIC$, daljnje povećanje doze lijeka nema smisla, jer nije dokazana brža bakterijska eradikacija ili smanjenje nastanka rezistencije. Česta greška je i da se potencijal antibiotika poistovjećuje s MIC-om, pretpostavljajući da antibiotik s najnižim MIC-om ima najbolji učinak.

Učinkovita antimikrobna terapija postiže bakteriološku eradikaciju u prvih 48 sati, u protivnom terapiju treba promijeniti. Perzistentno pozitivne hemokulture i temperatura nakon trećeg dana od početka liječenja upućuju na opstrukciju mokraćnih puteva ili apsces. Farmakodinamičke PK/PD analize, npr. Markov model analiziran Monte Carlo matematičkom simulacijom, ima-

ju za cilj predvidjeti najučinkovitiju dozu pojedinačnog antibiotika na određeni mikroorganizam. Daju nam valjane informacije o vjerojatnosti kliničke i mikrobiološke efikasnosti. Ovakvi matematički modeli pomažu u razumijevanju koji su čimbenici najvažniji u uspjehu liječenja, i daju odgovore zašto određena doza antibiotika može djelovati na patogena u jednoj situaciji, ali ne i u drugoj [28].

Niti jedna strategija pojedinačno, pa tako ni PK/PD ne prevenira zlouporabu antibiotika već zahtjeva da bude primijenjena u okviru cjelovitog programa antibiotske politike, kako bi bila učinkovita.

Rad je prezentiran na 2. hrvatskom kongresu o urogenitalnim i spolno prenosivim infekcijama, s međunarodnim sudjelovanjem, Opatija, 14.–16.5.2010.

Literatura

- [1] Škerk V., Tambić Andrašević A., Andrašević S., i sur. ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava – hrvatske nacionalne smjernice. *Liječ Vjesn* 2009; 131: 105–18.
- [2] Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis* 1992;15(suppl 1): S216–27.
- [3] Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE with modifications by a European Working Party (Norrby SR). General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Taufkirchen, Germany: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 1993, 294–310.
- [4] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of suspected bacterial urinary tract infections in adults: a national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2006.
- [5] Tambić T. Tambić-Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2007. g. Zagreb. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2008.
- [6] Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infection. U: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases*. New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005: 875–905.
- [7] Colgan R, Nicolle LE, McGlone A, Hooton TM. Asymptomatic bacteriuria in adults. *Am Fam Physician* 2006; 74: 985–90.
- [8] Rubenstein JN, Shaeffer AJ. Managing complicated urinary tract infections: the urologic view. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 333–51.
- [9] Nicolle LE. A practical guide to antimicrobial management of complicated urinary tract infection. *Drugs Aging* 2001; 18: 243–54.
- [10] Melekos MB, Naber KG. Complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15: 247–56.
- [11] Naber KG, Sorgel F. Antibiotic therapy – rationale and evidence for optimal drug concentrations in prostatic and seminal fluid and in prostatic tissue. *Andrologia* 2003; 35: 331–5.
- [12] Stevermer JJ, Easley SK. Treatment of prostatitis. *Am Fam Physician* 2000;61:3015–22.
- [13] Naber KG, Busch W, Focht J. Ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective, non-comparative multicentre clinical trial with long-term follow-up. The German Prostatitis Study Group. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14:143–9.
- [14] Naber KG, Bergman B, Bishop MC. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. *Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). Eur Urol* 2001; 40: 576–88.
- [15] Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy (Cochrane Review) U: The Cochrane Library, Issue 3 2000. Chichester, UK: John Wiley and Sons Ltd.
- [16] Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy (Cochrane Review) U: The Cochrane Library, Issue 2 2002. Chichester, UK: John Wiley and Sons Ltd.)
- [17] Millar LK, Wing DA, Paul RH, Grimes DA. Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 560–4.
- [18] Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, ur. *Antibiotic and Chemotherapy: Anti-ineffective agents and their use in therapy*. New York: Churchill Livingstone; 2003, 273.
- [19] Naber KG, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE i sur. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. Netherlands: European Association of Urology; 2006.
- [20] Prins JM, Weverling GJ, De Blok K, Van Ketel R, Speelman P. Validation and nephrotoxicity of a simplified once-daily aminoglycoside dosing schedule and guidelines for monitoring therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2494–9.
- [21] Tenke P, Kovacs B, Bjerklund Johansen TE, et al. European and Asian guidelines for management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrobial Agents* 2008; 31: 68–78.
- [22] Crouzet J, Bertrand X, Venier AG, et al. Control of the duration of urinary catheterization: impact on catheter-associated urinary tract infections. *J Hosp Infect* 2007; 67: 253–7.
- [23] Niel-Weise BS, Van den Broek PJ. Urinary catheter policies for long-term bladder drainage *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Vol. CD004201.
- [24] Rodvold KA. Pharmacodynamics of antiinfective therapy: taking what we know to the patient's bedside. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 319S–330S.
- [25] Nicolau DP. Optimizing outcomes with antimicrobial therapy through pharmacodynamic profiling. *J Infect Chemother* 2003; 9(4): 292–6.
- [26] Li RC, Zhu ZY. The integration of four major determinants of antibiotic action: bactericidal activity, postantibiotic effect, susceptibility, and pharmacokinetics. *J Chemother* 2002; 14(6): 579–83.
- [27] Frimodt-Moller N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19(4): 333–9.
- [28] Bradley JS, Dudley MN, Drusano GL. Predicting efficacy of anti-infectives with pharmacodynamics and Monte Carlo simulation: CME Review article 2003; 22(11): 982–992.