

DLHODOBÁ CHEMOPROFYLAXIA A IMUNOTERAPIA V PREVENCIÍ RECIDIVUJÚCICH UROINFEKCIÍ U ŽIEN

Silvester Krčméry¹, Juraj Hromec²

¹ Klinika geriatric LF UK a FNsP Milosrdní bratia, spol. s r.o., Bratislava

² Interná klinika FZaSP a FNsP, Trnava

Liečba močových infekcií predstavuje častý problém v klinickej i ambulantnej praxi. V prevencii opakovaných recidív uroinfekcie sa už v minulosti osvedčila účinnosť dlhodobého profylaktického podávania malých dávok chemoterapeutík. V poslednom období stúpa záujem o podávanie imunomodulancií v tejto indikácii. Autori porovnávajú preparáty UROVAXOM a LUIVAC v rámci kombinovanej imunoterapie a chemoprofylaxie malými dávkami fluorochinolónov po dobu 12 mesiacov u žien s recidivujúcimi uroinfekciami. Táto liečba štatisticky významne znížila výskyt recidív a bola relatívne dobre tolerovaná. Na rozdiel od predchádzajúcich štúdií prvýkrát došlo k selekcii rezistentných kmeňov produkujúcich tzv. širokospektrálne betalaktamázy (ESBL), čo môže byť signálom k prehodnoteniu niektorých terapeutických postupov.

Kľúčové slová: uroinfekcie, kombinovaná chemoprofylaxia a imunoterapia, prevencia recidív.

Kľúčové slová MeSH: infekcie močového systému – prevencia a kontrola; antiseptiká močové; farmakoterapia kombinovaná; imunoterapia.

LONG-TERM CHEMOPROPHYLAXIS AND IMMUNOTHERAPY IN PREVENTION OF RECURRENT UROINFECTIONS IN WOMEN

Incidence of allergic rhinitis increased during 20th century 10 fold to actual 25 % population of developed countries. Despite rhinitis does not shorten the life; it significantly influences the quality of life. Allergy is the main cause of non-infectious rhinitis from childhood and to the 25th year of age; with increasing age it is detectable only in 50 % cases of chronic rhinitis. The aim of this review article is focus on non-infectious forms of rhinitis with accent on modern management of allergic rhinitis. The basic strategy in both allergic and non-allergic rhinitis is similar; intranasal corticosteroids and modern H1-antihistamines (both oral and topical) are used as first line drugs. If the causal allergen is detected it is necessary to consider allergen immunotherapy. With combined approach best results are achieved (pharmacotherapy, immunotherapy, avoidance of starters and inducers).

Key words: allergic rhinitis, non-allergic rhinitis, management.

Key words MeSH: urinary tract infections – prevention and control; anti-infective agents, urinary; drug therapy, combination; immunotherapy.

Via pract., 2006, roč. 3 (4): 190–193

Úvod

Močové infekcie predstavujú široké spektrum ochorení od asymptomatickej bakteriúrie až po akútnu pyelonefritídu so sepsou. Väčšina žien je postihnutých aspoň jedným atakom uroinfekcie počas života (1) a opakované recidívy bakteriálnej cystitídy postihujú napr. najmenej 10 % amerických žien aspoň raz ročne (2). Najčastejším patogénom u komplikovaných i nekomplikovaných močových infekcií je stále *E. coli*, avšak čoraz častejšie sa vyskytujú kmeňe *Proteus* a *Klebsiella* sp. ako vyvolávateľa recidív, zriedkavejšie prichádzajú do úvahy koagulázonegatívne stafylokoky, enterokoky a kmene *Streptococcus agalactiae* (3). V prevencii opakovaných recidív uroinfekcie sa v posledných rokoch potvrdila vo viacerých štúdiách účinnosť dlhodobého podávania malých dávok chemoterapeutík (najčastejšie fluorochinolónov, kotrimoxazolu, nitrofurantoinu) (4 – 6) po dobu 12 mesiacov. Osvedčila sa aj poskoitálna profylaxia u sexuálne aktívnych žien, kde je zrejmy súvis recidív uroinfekcie s predchádzajúcim pohlavným stykom (4). Limitujúcimi faktormi či už dlhodobej alebo poskoitálnej profylaxie recidivujúcich uroinfekcií u žien sú hlavne nie ideálna účinnosť (ani v najlepšie organizovaných štúdiách nepresahuje 60 – 70 % /5/) a riziko selekcie rezistentných uropatogénov pri dlho-

dobom podávania antibiotík. (7) Preto sa hľadajú alternatívne profylaktické opatrenia, medzi ktoré patrí aj imunomodulačná liečba. Približne od začiatku osemdesiatych rokov 20. storočia bolo orálne podávanie imunoterapeutík považované za alternatívny prístup v profylaxii recidivujúcich uroinfekcií. (8) V tomto období sa na trhu v západnej Európe i u nás objavilo imunoterapeutikum UROVAXOM (OM-89), ktorý v jednej kapsule obsahuje 6 mg lyofilizovaného bakteriálneho extraktu z 18 špeciálne selektovaných uropatogénnych kmeňov *E. coli*. Viaceré klinické štúdie za posledných 25 rokov so striedanými výsledkami porovnávali UROVAXOM v imunoprofylaxii recidivujúcich uroinfekcií u dospelých žien, detí, tehotných i postmenopauzálnych pacientiek (9 – 12). Záujem o tento typ liečby sa výrazne zvýšil v posledných rokoch, keď štúdie s UROVAXOMom potvrdili in vivo zvýšenie hladín IgA a IgG a zvýšenie aktivity lymfocytov, makrofágov u liečených žien (13 – 14). V roku 2005 bola v *European Urology* publikovaná a na mnohých medzinárodných kongresoch búrlivo diskutovaná dlhodobá multicentrická štúdia s UROVAXOMom v liečbe 453 žien s recidivujúcimi uroinfekciami s veľmi zaujímavými výsledkami (3). Vzhľadom na to, že sa dá na základe publikovaných údajov predpokladať, že imunomodulačný účinok pôsobiaci v prevencii mo-

čových infekcií je v mnohých ohľadoch nešpecifický (13 – 14), zaujímala nás možnosť využitia aj iných imunomodulačných liečiv v tejto indikácii.

LUIVAC je orálny imunomodulátor, ktorý obsahuje antigény 4 grampozitívnych a 3 gramnegatívnych baktérii (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus mitis*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* a *Branhamella catarrhalis*). Liek bol schválený na imunoterapiu recidivujúcich infekcií respiračného traktu prvýkrát v Nemecku v roku 1992 (15). Viaceré štúdie potvrdili jeho účinnosť v stimulácii imunitnej odpovede organizmu komplexným spôsobom (16 – 19): dochádza k vychytávaniu, proliferácii a diferenciacii imunokompetentných buniek. Vystupňovaním inhibície adhérence baktérií na bunky sliznice sa potláčajú viaceré faktory virulencie patogénov. Viaceré klinické štúdie konštatovali, že liečba LUIVACom štatisticky významne znižuje počet, trvanie a intenzitu respiračných infekcií (17, 19, 20 – 21).

Doteraz však nebola publikovaná štúdia, ktorá by sa venovala jeho využitiu v prevencii močových infekcií. Z vyššie uvedených dôvodov sme v období 2004 – 2006 začali s prípravou dlhodobej klinickej štúdie, v ktorej by sme využili všetky doteraz publikované skúsenosti v prevencii recidivujúcich uroinfek-

cí u žien a posúdili **účinnosť kombinovanej dlhodobej chemoprophylaxie a imunoterapie**. Zaujímali nás najmä odpovede na nasledovné otázky:

- aká je účinnosť UROVAXOMu v profylaxii recidivujúcich uroinfekcií u žien a či je LUIVAC tiež rovnako účinný,
- či imunoterapia UROVAXOMom (extrakt kmeňov *E. coli*) zmení spektrum patogénov vyvolávajúcich recidivujúce infekcie,
- či dlhodobá chemoprophylaxia fluorochinolónmi povedie k selekcii chinolón-rezistentných kmeňov,
- či je kombinovaná chemoprophylaxia + imunoterapia účinnejšia ako samostatná chemoprophylaxia alebo samostatná imunoterapia vhodným imunomodulačným preparátom (UROVAXOM vs. LUIVAC).

Pacienti a metodika

V období rokov 2004 – 2005 sme do súboru zaradili ambulantne vyšetrené negravidné pacientky vo veku nad 18 rokov, ktoré v uplynulých 12 mesiacoch prekonali najmenej 3 dokumentované symptomatické recidívy uroinfekcie. Nezaradili sme pacientky s predpokladanou alebo potvrdenou graviditou, dokumentovanou neznášanlivosťou použitých liečiv, známymi komplikujúcimi faktormi (zavedený močový katéter, tumory, litíza, neurogénny mechúr, renálne alebo hepatálne zlyhávanie, atď.) V skupine chorých liečených dlhodobou chemoprophylaxiou sme po preliečení posledného ataku symptomatickej a bakteriologickej dokumentovanej uroinfekcie podávali buď ciprofloxacín 125 mg per os 3-krát týždenne (pondelok – streda – piatok vždy večer pred spaním) alebo pefloxacin 800 mg 1-krát týždenne per os po dobu 12 mesiacov. Kontrolná skupina bola bez chemoprophylaxie. Pacientky sme randomizovali do dvoch skupín: v skupine A sme podávali imunoterapeutikum UROVAXOM denne 1 kapsulu ráno nalačno po dobu 3 mesiacov, v skupine B pacientky užívali 1 tbl. LUIVAC ráno nalačno po dobu 28 dní, potom nasledoval 28-dňový interval bez liečby. Druhý liečebný cyklus LUIVACom pokračoval rovnakou dávkou lieku v 3. mesiaci (28 dní) a tretí cyklus v 8. mesiaci sledovania.

Pred začatím dlhodobej chemoprophylaxie a imunoterapie bol u všetkých zaradených verifikovaný negatívny močový nález (močový sediment a mikrobiologické vyšetrenie stredného prúdu moču odobratého ráno za obvyklých podmienok). Frekvencia vyšetrení bola nasledovná: V0 – vyšetrenie pred zaradením do štúdie, začiatok liečby. V1 – po 3 mesiacoch liečby, V2 – po 6 mesiacoch, V3 – po 9 mesiacoch, V4 – záverečná vizita po 12 mesiacoch sledovania. Pri každej návšteve boli pacientky kontrolované anamnesticky, klinicky, laboratórne (močový sediment, mikrobiologické vyšetrenie moču). V prípade klinickej alebo bakteriologickej potvrdenej recidívy bola ukončená dlhodobá chemoprophylaxia

Tabuľka 1. Porovnávanie súborov – LUIVAC vs. UROVAXOM.

Charakteristika	A. UROVAXOM (n = 20)	B. LUIVAC (n = 26)	P
Priemerný vek (roky)	52,7	49,6	0,19
Dlhodobá chemoprophylaxia (n)	11/20	14/26	0,78
Priemerný počet reinfekcií v predchádzajúcich 12. mesiacoch	3,72	4,28	0,04

Tabuľka 2. Výsledky – UROVAXOM vs. LUIVAC.

Skupina	Úspešnosť liečby (n)	Priemerný počet reinfekcií počas 12 mesiacov liečby
A. UROVAXOM (n = 20)	10/20 (50,0 %)	0,651
B. LUIVAC (n = 26)	14/26 (53,8 %)	0,541
SPOLU (n = 46)	24/46 (52,2 %)	0,59

¹ p = 0,08

Tabuľka 3. Prehľad uropatogénov spôsobujúcich recidívu uroinfekcie počas 12 mesiacov chemoprophylaxie a imunoterapie.

Uropatogén	Počet izolovaných kmeňov (n)	
	A. UROVAXOM	B. LUIVAC
<i>E. coli</i>	4	6
<i>E. coli</i> hemolytica	-	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	2
Koag. negat. stafylokoky	2	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	-
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1
SPOLU	14	16

a začatá bezodkladne cieľená antibiotická liečba uroinfekcie podľa výsledkov kultivácie a citlivosti. Pri štatistickom hodnotení súborov bol použitý chi-kvadrát test alebo Mann-Whitney test, za významnú bola považovaná hodnota $p \leq 0,05$.

Výsledky a diskusia

Vzhľadom na to, že ide o dlhodobú štúdiu, ktorá pokračuje až do r. 2007, v tejto práci predkladáme predbežné výsledky. Ku dňu 1. 1. 2006 bolo ukončené 12-mesačné sledovanie u 46 žien s recidivujúcimi močovými infekciami. V tabuľke 1 sú zosumarizované charakteristiky skupiny A (Urovaxom) i skupiny B (Luivac), ktoré sa významne nelíšili vekovým zložením, počtom recidív uroinfekcie v predchádzajúcich 12. mesiacoch ani zastúpením pacientiek na dlhodobej chemoprophylaxii. V tabuľke 2 sú uvedené výsledky liečby. V skupine A (Urovaxom) nedošlo počas 12 mesiacov liečby a sledovania k recidíve uroinfekcie u 10 z 20 liečených (50 %), v skupine B (LUIVAC) u 14 z 26 liečených (53,8 %). Tento rozdiel nie je štatisticky významný. Čo je veľmi dôležité, priemerný počet reinfekcií za 12 mesiacov sledovania a liečby poklesol v skupine A (Urovaxom) z 3,72 na 0,65 a v skupine B (Luivac) z 4,28 na 0,54 ($p < 0,0001$). Ak porovnáme dosiahnuté výsledky v našom súbore s už spomínanou Bauerovou štúdiou (3), v nej v skupine 231 pacientiek liečených UROVAXOMom nedošlo počas

12 mesiacov k recidíve u 59,7 % sledovaných, čo boli výsledky štatisticky významne lepšie ako v placebovej skupine ($p = 0,001$). Pri sledovaní nežiaducich účinkov liečby sme tieto zaznamenali pri 12 mesiacoch trvajúcom sledovaní u 23,4 % v skupine A (Urovaxom) a u 26,6 % v skupine B (Luivac). Najčastejšie boli hlásené ťažkosti tráviaceho traktu (nauzea, dyspepsia) a neuropsychické problémy (nespavosť, nervozita). Väčšinou však boli mierneho charakteru a nevyžadovali prerušenie liečby fluorochinolónmi alebo imunomodulátormi. Ako sme spomenuli v úvode, otázka potenciálnej selekcie rezistentných kmeňov pri 12-mesiacoch trvajúcej chemoprophylaxii fluorochinolónmi je neustále diskutovaná, či už v svetovom písomníctve alebo na medzinárodnom odbornom fóre (5 – 7, 22). V našej predchádzajúcej dlhodobej štúdii (6) sme nepotvrdili nárast výskytu chinolón-rezistentných kmeňov pri 12-mesiacoch trvajúcom podávaní pefloxacinu a ciprofloxacínu, išlo však o malé počty pacientov. Preto sme veľmi starostlivo analyzovali a testovali všetky kmene spôsobujúce tzv. breakthrough uroinfekcie počas trvania kombinovanej dlhodobej chemoprophylaxie a imunoterapie. V tabuľke 3 je uvedený prehľad uropatogénov vyvolávajúcich recidívu uroinfekcie. V oboch skupinách A (Urovaxom) i B (Luivac) boli najčastejšie zastúpené kmene *E. coli* – spolu v 10 prípadoch, menej často vyvolávali recidívy kmene *Klebsiella* sp., *Proteus mirabilis*, *Enterococcus fae-*

Tabuľka 4. Prehľad chinolón rezistentných uropatogénov izolovaných počas 12 mesiacov chemoprofylaxie a imunoterapie.

Chemoprofylaxia áno – nie	Uropatogén	Rezistencia na chinolóny – produkcia ESBL	Liečba recidívy
CIP +	Klebsiella pneumoniae	CIP - [®] ESBL +	SULPERAZON
CIP+	E. coli	CIP - [®] ESBL +	SULPERAZON
PEF +	Streptococcus agalactiae	CIP - [®]	UNASYN
CIP +	Klebsiella oxytoca	CIP - [®]	CEFIXIM
CIP +	Enterococcus faecalis Koag. negat. stafylokoky	CIP - [®] CIP - [®]	CEFIXIM

CIP – ciprofloxacín
 PEF – pefloxacín
 CIP[®] – ciprofloxacín – rezistentný kmeň
 ESBL+ – kmeň produkujúci širokospektrálne betalaktamázy

calis a koagulázo-negatívne stafylokoky. V jednom prípade sme zaznamenali kmeň *Streptococcus agalactiae*. Podobne ako Bauer a spol. (3) ani v našom súbore imunoterapia UROVAXOMom nemala za následok zmenu spektra vyvolávajúcich uropatogénov či úbytok kmeňov *E. coli* ako vyvolávateľa recidív. Podrobne sme analyzovali všetky uropatogény vyvolávajúce recidívu uroinfekcie pri 12-mesiacov trvajúcej chemoprofylaxii ciprofloxacínom či pefloxacínom. Spolu v 5 prípadoch sme izolovali chinolón rezistentné kmene, ktoré sú zosumarizované v tabuľke 4. V dvoch

prípadoch došlo k selekcii multirezistentných kmeňov (*Klebsiella pneumoniae* a *E. coli*), ktoré boli navyše charakterizované produkciou tzv. širokospektrálnych betalaktamáz (ESBL). Ak v štúdií Melekosa a Nabera z r. 1997 (23), ktorí u 135 žien porovnávali postkoitálnu profylaxiu s použitím 125 mg ciprofloxacínu s denným podávaním tej istej dávky počas 12 mesiacov, nebola zistená ani introitálna či rektálna kolonizácia rezistentnou mikroflórou, v súčasnej štúdii temer o 10 rokov neskôr prvýkrát v takomto rozsahu zaznamenávame izoláciu chinolón rezistentných kmeňov pri ich dlho-

dobom profylaktickom podávaní. Význam tohto zistenia si predbežne netrúfame postulovať.

Záver

V štúdií predkladáme predbežné výsledky kombinovanej dlhodobej chemoprofylaxie a imunoterapie u žien s recidivujúcimi infekciami močových ciest. Pokúsime sa tiež hľadať odpovede na otázky položené v úvode:

- Môžeme konštatovať, že oba porovnávané imunomodulačné lieky, UROVAXOM i LUIVAC dosiahli v profylaxii recidivujúcich uroinfekcií účinnosť viac ako 50 %, porovnateľnú s inými zahraničnými štúdiami. Pri porovnaní účinnosti oboch imunomodulátorov sme nezaznamenali štatisticky významné rozdiely, počas 12 mesiacov trvajúceho sledovania však došlo k výraznému poklesu priemerného počtu recidív: z 3,72 na 0,65 (UROVAXOM) a z 4,28 na 0,54 (LUIVAC).
- V prípade terapie UROVAXOMom (extrakt kmeňov *E. coli*) sme nezistili zmenu spektra vyvolávajúcich uropatogénov, ani sme nezaznamenali významný pokles výskytu kmeňov *E. coli*.
- Na rozdiel od predchádzajúcich štúdií publikovaných v domácom či zahraničnom písomníctve po prvýkrát sme v širšom rozsahu (spolu v 5 prípa-

PRI OPAKUJÚCICH SA INFEKCIÁCH HORNÝCH A DOLNÝCH DÝCHACÍCH CIEST.



LUIVAC

- posilňuje** imunitný systém a obranyschopnosť organizmu
- skrakuje** dobu ochorenia, znižuje intenzitu a počet recidív ochorení
- umožňuje** znížiť spotrebu antibiotík, antitusík, expektorancií, atď.
- znižuje** absenciu dospelých v práci a detí v škole
- zlepšuje** kvalitu života

Pre deti a starších pacientov.



- Obsahuje antigénne súčasti významných bakteriálnych pôvodcov infekcií dýchacích ciest, ktoré sú potrebné k zvýšeniu obranyschopnosti organizmu.
- Môže byť pri akútnych infekciách kombinovaný s antibiotikami.
- Preparát má jednoduché dávkovanie a výbornú znášanlivosť.

Vo Vašej lekární
Distribúcia: 7R PANMED spol. s r.o., tel./fax: 02/434 13 440, mail: 7r@panmed.sk

doch) zaznamenali selekciu chinolón rezistentných uropatogénov pri dlhodobom profylaktickom užívaní ciprofloxacínu a pefloxacinu. V oboch prípadoch došlo k selekcii multirezistentných kmeňov produkujúcich tzv. širokospektrálne betalaktamázy (ESBL). Neprečehneme význam tohto zistenia, ktoré bude vyžadovať ďalšie dlhodobé analýzy na potvrdenie tohto trendu. V každom prípade je to však vážny signál pre oveľa uvažlivejšie používanie fluorochinolónov a prípadné prehodnotenie niektorých indikácií.

- d) Záverom môžeme konštatovať, že predbežné výsledky kombinovanej dlhodobej chemoprofylaxie a imunoterapie recidivujúcich močových infekcií potvrdili veľmi dobrú účinnosť oboch režimov. UROVAXOM i LUIVAC pri dlhodobom sledovaní štatisticky významne znížili výskyt recidív a boli relatívne dobre tolerované. Na definitívne odpovede, či je kombinovaná chemoprofylaxia a imunoterapia účinnejšia ako samotná chemoprofylaxia alebo samotná imunoterapia, je potrebné pokračovať v štúdiu a zhodnotiť väčší počet pacientov v dlhšom časovom období. Doterajšie dosiahnuté výsledky nás k tomu povzbudzujú.

doc. MUDr. Silvester Krčméry, CSc.

Klinika geriatric LF UK a FNŠP Milosrdní bratia, spol. s r.o.
Nám. SNP 10, 814 65 Bratislava
e-mail: skrcmery@milosrdni.sk

Literatúra

1. Ronald AR, Pattudo ALS. The natural history of urinary infections in adults. *Med Clin North Am* 1991; 75: 299–312.
2. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self – reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 509–15.
3. Bauer H.W., Alloussi S., Egger G, Blümlein H, Cozma G, Schulman C. A Long – Term, Multicenter, Double-Blind Study of an Escherichia Coli Extract (OM-89) in Female Patients with Recurrent Urinary Tract Infections. *European Urology* 2005; 47: 542–548.
4. Pfau A, Sacks TG. Effective postcoital quinolone prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women. *J Urol* 1994; 152: 136–8.
5. Hooton ThM. Recurrent urinary tract infections in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 259.
6. Krčméry S. Chemoterapia uroinfekcií. Bratislava, Charis 2001: 1–120.
7. Kahlmeter GJ. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECOSENS Project. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 69–76.
8. Weidner W. Editorial Comment. *European Urology* 2005; 47: 548.
9. Frey C, Obolensky W, Wyss H. Treatment of recurrent urinary tract infections: efficacy of an orally administered biological response modifier. *Urol Int* 1986; 444–6.
10. Tammen H. German Urinary Tract Infection Study Group. Immunobiotherapy with Uro-Vaxom in recurrent urinary tract infection. *Br J Urol* 1990; 65: 6–9.
11. Schulmann CC, Corbusier A, Michiels H, Taenzer HJ. Oral immunotherapy of recurrent urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *J Urol* 1993; 150: 917–21.
12. Magasi P, Panovics J, Illes A, Nagy M. OM-89 and the management of recurrent urinary tract infection in adults: a randomised, multicenter, double-blind trial. *Eur Urol* 1994; 26: 137–40.
13. Krieger JN. Urinary tract infections: what's new? *J Urol* 2002; 168: 2351–8.
14. Valiquette L. Urinary tract infections in women. *Can J Urol* 2001; 8 (Suppl 1): 6–12.
15. Aubel van A, Hofbauer C, Elsesser U, Kämmerleit A, Riedl-Seifert R.J.: Immunoglobulins in serum and saliva of children with recurrent infections of the respiratory tract during treatment with an oral immunomodulator. In: Masihi K.H. (ed): Immunotherapy of infections. Marcel Dekker 1994: 357–359.
16. Grevers G, Palacios O.A, Rodriguez B, Abel S, Aubel van A: Treatment of recurrent respiratory tract infections with a polyvalent bacterial lysate: result of an open, prospective, multinational study. *Advances in Therapy* 2000; 17: 103–116.
17. Kitzler P, Ferreira Branco A.P, Willinger B, Schaefer A: Immunomodulating treatment of recurrent respiratory tract infections. A multinational postapproval study with Luivac/Paspas oral. *J Pharmacol Therapy* 2005; 5: 135–141.
18. Rossi S, Tazza R: Efficacy and Safety of a New Immunostimulating Bacterial Lysate in the Prophylaxis of Acute Lower Respiratory Tract Infections. *Arzneim. Forsch. /Drug Res.* 2004; 54: 50–56.
19. Ruah SB, Aubel van A, Abel s, Elsesser U.: Efficacy of a polyvalent bacterial lysate in children with recurrent respiratory tract infections. *Advances in Therapy* 2001; 18: 151–162.
20. Fischer H, Eckenberger H.P, Aubel van A, Kämmerleit A, Elsesser U: Prevention of recurrent infections of the upper and lower airways, Atemw – Lungenkrankh 1992; 18: 146–155
21. Klička J, Pružinec P, Hromec J: Orálne imunoterapeutikum Luivac v liečbe recidivujúcich respiračných infekcií. *Klin. imunológia a alergológia* 2000; 10: 34–36.
22. Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IR, Sahm DF. Trends in antimicrobial susceptibilities among enterobacteriaceae isolated from hospitalized patients in the United States from 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1672–80.
23. Melekos MD, Asbach HW, Gerhartz E, Zarakovitz IE, Weingartner K, Naber KG. Long-term post- intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Journal of Urology* 1997; 157: 865–878.

Dušan Meško, Tibor Baška, Marián Bernadič, Ján Hanáček, Elena Kavcová, Rastislav Maďar

Medinfo 1

Príručka Medinfo 1 je vstupnou zostavou medicínskych a zdravotníckych informácií pre študentov vysokých škôl, vysokoškolských učiteľov na lekárske fakultách a fakultách nelekárskych zdravotníckych študijných programov, pre vedeckých pracovníkov, doktorandov, ako aj ľudí zo zdravotníckej praxe. Nájdú v nej odpovede na množstvo otázok, ktoré nie vždy zapadajú do ich študijnej alebo pracovnej náplne, alebo ktoré nenájdú bežne v učebniciach.

Dramatický rozvoj informačných technológií a ich využívanie v oblasti medicíny a zdravotníctva prináša výrazné zmeny aj do výučby pregraduálneho štúdia jednotlivých druhov lekárskeho štúdia a štúdia nelekárskych zdravotníckych študijných programov a následne v období postgraduálneho a celoživotného kontinuálneho vzdelávania od všetkých zdravotníckych pracovníkov na všetkých úrovniach požaduje primerané vzdelanie a vzdelávanie v oblasti, ktorá nie je súčasťou bežného študijného programu.

Príručka poskytuje prierezové údaje o svete internetových informácií v oblasti biomedicínskych disciplín a o spôsobe, akým sa dajú tieto informácie získavať, spracovávať a rozumne využívať. Oboznamuje čitateľa so základmi biomedicínskej štatistiky a objasňuje, ako využívať najnovšie medicínske poznatky a zároveň dodržiavať platné odporúčané postupy. Ďalej informuje o formách, organizácii a kvalite výučby na pregraduálnej a postgraduálnej úrovni, o kreditnom systéme štúdia ECTS, či o citačnom indexe, indexových časopisoch a impakt faktore. So zreteľom na súčasné možnosti cestovať a študovať, pracovať, alebo pôsobiť v humanitárnych organizáciách sú spracované aj niektoré otázky súvisiace s cestovnou medicínou.

Vydavateľstvo Osveta, s.r.o., Martin 2005, ISBN 80-8063-197-2, s. 152.

