

Súčasnité možnosti farmakoterapie a prevencie infekcií dolných močových ciest

PharmDr. Eva Kráľová, PhD.¹, PharmDr. Ivana Granatierová²

¹Katedra Farmakológie a toxikológie, FaF UK, Bratislava

²Lekáreň Longital, Bratislava

Infekcie močových ciest (IMC) patria k najčastejším ľudským bakteriálnym ochoreniam a patria k najčastejším dôvodom konzultácie v lekárni, u praktického lekára alebo špecialistu. Ich závažnosť sa prejavuje v pomerne širokom spektre, od nezávažnej asymptomatickej bakteriúrie až k život ohrozujúcej akútnej pyelonefritíde so sepsou. Medzi najčastejšie IMC patrí cystitída. Akútna cystitída sa dá pomerne dobre liečiť bežnými antibakteriálnymi prípravkami v priebehu niekoľkých dní. Na terapiu recidivujúcich infekcií je potrebné okrem liečby akútnych atakov pripojiť i dlhodobú adjuvantnú terapiu, ktorej cieľom je najmä prevencia recidív. Ako adjuvantná terapia sa využívajú najmä imunomodulačná terapia, brusnice a probiotiká.

Kľúčové slová: infekcia močových ciest, terapia, antibiotiká, imunoterapia, brusnice, probiotiká.

The current possibilities of pharmacotherapy and prevention for infections of lower urinary tract

Urinary tract infections (UTI) belong to the most common human bacterial diseases and belong to the most common reasons for consultation at the pharmacy, general practitioner or specialist. Their seriousness is manifested in a relatively broad spectrum, from asymptomatic bacteriuria non-serious to life to acute pyelonephritis with sepsis. The most common UTI is cystitis. Acute cystitis can be relatively well treated by conventional antibacterial drugs during few days. Recurrent infections need except for the treatment of acute attacks, long-term adjuvant therapy to prevent recurrences. As adjuvant therapy is mainly used immunomodulatory therapy, cranberries and probiotics.

Key words: urinary tract infection, therapy, antibiotics, immunomodulatory therapy, cranberries, probiotics.

Prakt. lekár., 2014; 4(2-3): 56–58

Úvod

Infekcie močových ciest (IMC) sú jednou z najčastejších príčin návštevy praktického lekára a približne 3 % všetkých konzultácií sa týkajú ťažkostí, ktoré súvisia s močovými infekciami (1). Výskyt akútnych nekomplikovaných infekcií močových ciest je v populácii hneď na druhom mieste za infekciami dýchacích ciest a postihuje všetky vekové skupiny, ale s rozdielnou incidenciou (2). Termín IMC je používaný pre viaceré klinické stavy od asymptomatickej bakteriúrie až po závažnú infekciu obličiek, prípadne urosepsu. Za infekciu dolných močových ciest považujeme u ženy klinicky manifestnú infekciu močového mechúra a močovej rúry, u muža okrem cystitídy a uretritídy sú to aj infekcie nadsemenníkov, semenníkov a prostaty (1).

Ak hovoríme o IMC, máme na mysli infekcie spôsobené predovšetkým baktériami. V rozmedzí 70 – 95 % všetkých nekomplikovaných infekcií horných a dolných močových ciest sú spôsobené kmeňom *Escherichia coli*; iné, menej často sa vyskytujúce patogény sú *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.* a enterokoky. Spomedzi nozokomiálnych kmeňov sú najčastejšími pôvodcami *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.* a *Staphylococcus spp.* (1). V klinickej praxi sa však pomerne často zisťujú u pacientov so symptomatickou infekciou močových ciest a predovšetkým dolných močových ciest rôzni pôvodcovia vrátane

plesní. Potvrdený výskyt plesní v močových cestách bol a je považovaný za závažný rizikový faktor pre pacienta. Pôvodcovia kvasinkových infekcií sú predovšetkým *Candida albicans* a tzv. non-albicans kmene *Candida glabrata* a *Candida tropicalis*, ďalej sa vyskytujú plesne rodu *Toruloplazma* a ojedinele *Aspergillus* (3).

Infekcie v močových cestách sa dajú deliť podľa lokalizácie na infekcie horných močových ciest napríklad pyelonefritída alebo dolných močových ciest, kam zahrňujeme:

- nekomplikované infekcie močového mechúra,
- infekcie močovej rúry,
- infekcie mužských genitálií: prostatída, epididymitída, orchitída (1).

Najčastejšou diagnózou infekcií dolných močových ciest je cystitída. Postihuje podstatne viac žien ako mužov. Klinické symptómy zahŕňujú dysúriu – pálenie a rezanie pri močení, frekventné močenie a nutkanie na močenie, môže sa pridružiť aj teplota do 38 °C. U takmer 40 % žien sa pri nekomplikovanej cystitíde vyskytuje aj hematúria. Klinický obraz kvasinkovej močovej infekcie nie je nejaký špecifický. Okrem pálenia a rezania pri močení sa vyskytuje aj svrbenie a pálenie slizníc vonkajšieho genitálu.

Na diagnostiku cystitídy je okrem klinických symptómov potrebné aj vyšetrenie moču. Najjednoduchší spôsob je vyšetrenie moču na prítomnosť krvi, bielkovín, leukocytárnej esterázy ako

produktu rozpadu leukocytov. Presnú identifikáciu pôvodcu infekcie získame po kultivačnom vyšetrení moču. Najvhodnejší je stredný prúd ranného moču. Za bakteriúriu sa považuje prítomnosť viac ako 105 cfu/ml (colonyforming units) (1, 3).

Terapia akútnej cystitídy

Akútne infekcie sú zvyčajne dobre liečiteľné bežnými antibakteriálnymi prípravkami v priebehu niekoľkých dní. Dĺžka perorálnej liečby by mala trvať 3 – 5 dní. Najčastejšie sa používajú fluorochinóny, β-laktámové antibiotiká a kotrimoxazol. V druhej línii je to hlavne nitrofurantoin. Symptomatická liečba zahŕňa pridanie spazmolytika a dostatočný pitný režim (1, 4).

Fluorochinóny

Napriek tomu, že chinolóny nie sú mikrobiálneho pôvodu (ide o čisto synteticky pripravené chemoterapeutiká, deriváty kyseliny 4-chinolón-3-karboxylovej), zaraďujú sa vzhľadom na ich vysokú antibakteriálnu aktivitu medzi veľmi účinné antibiotiká. V súčasnosti sa pri infekcii močových ciest používajú **fluórované deriváty-fluorochinóny**. Hlavným mechanizmom pôsobenia chinolónových antibiotík je ich interakcia s bakteriálnou DNA gyrázou (topoizomerázou II) ako aj pôsobením na enzým topoizomeráza IV. Ich úlohou je v bunkách baktérií usporadúvať nasyntetizovanú DNA do kĺbiek a tým jej správne uloženie v nukleoid. V prípade jej

inhibície dochádza k prasknutiu bakteriálnej bunky a jej usmrteniu. Ich účinok je preto baktericídny. Pri krátkodobej liečbe sa veľmi dobre znášajú. V liečbe akútnej nekomplikovanej infekcie močových ciest u dospelých sa väčšinou používajú: **ciprofloxacín** (250 – 500 mg v dvoch denných dávkach), **ofloxacin** (200 – 400 mg v dvoch denných dávkach), **norfloxacín** (400 – 800 mg v dvoch denných dávkach), **pefloxacin** (400 – 800 mg 1-krát denne) (5, 6, 7).

Beta-kaktámové antibiotiká

Cefalosporíny sa radia k takzvaným beta-laktámovým antibiotikám. Vyplyva to z ich štruktúry, kde je typicky prítomné beta-laktámové jadro kyseliny 7-aminocefalosporánovej, citlivé na pôsobenie špecifických enzýmov – beta-laktamáz. Baktericídne pôsobenie cefalosporínov je podobne ako pri penicilínoch sprostredkované inhibíciou syntézy steny baktérií. Deje sa tak po väzbe na špecifické bielkoviny, čím dochádza k dezinhibícii aktivity autolýzínov bakteriálnej steny. Cefalosporíny II. a vyššej generácie sa vyznačujú vysokými koncentráciami v moči. Môžu sa podávať u detí, v gravidite a počas laktácie. Výskyt nežiaducich účinkov je pomerne nízky. Sú účinné proti citlivým G-tyčinkám, slabo účinné proti niektorým kokom. Najvyužívanejšími sú **cefixim** (400 mg) a **cefuroxim axetil** (1 000 mg). V liečení cystitíd nie sú vhodné bakteriostatické antibiotiká (tetracyklíny a makrolidy) (5, 6).

Sulfónamidy

Sulfónamidy predstavujú najstaršiu skupinu syntetických látok (chemoterapeutík) používaných v liečbe mikrobiálnych infekcií. Ich veľká štruktúrna podobnosť s kyselinou paraaminobenzoovou je základom ich mechanizmu účinku. Sulfónamidy pôsobia ako kompetitívne inhibítory dihydropteroát syntetázy, enzýmu zodpovedného za premenu kyseliny paraaminobenzoovej na kyselinu dihydrolistovú. Ich pôsobenie je vzhľadom na antimetabolický charakter bakteriostatické. V prípade **kombinácie sulfónamidov s trimetoprimom (kotrimoxazol)** je ich pôsobenie podstatne vyššie. Trimetoprim pôsobí na druhý stupeň syntézy kyseliny tetrahydrofolovej inhibíciou dihydrofolát reduktázy. Synergické pôsobenie trimetoprimu a sulfónamidov vedie pri vyšších koncentráciách k dosiahnutiu baktericídneho pôsobenia. Preto sa v liečbe používa väčšinou v kombinácii so sulfametoxazolom v pomere 1 : 5, t. j. 80 mg trimetoprimu a 400 mg sulfametoxazolu. Kotrimoxazol sa nepoužíva pri alergii, neznášanlivosti prípravku, v gravidite a pri rekurentných infekciách. Je relatívne lacný, má flexibilné dávkovanie, pôsobenie proti kokom je možné potencovať kombináciou s chinolónmi. Vedľa spoľahlivej hladiny v moči má dobrý tkanivový prienik do slizníc dolných

močových ciest. (Na Slovensku je kotrimoxazol-fixná kombinácia sulfametoxazolu a trimetoprimu obsiahnutá v lieku Biseptol 120c mg 20 tbl a 480 mg 20 tbl) (5, 6).

Nitrofurantoin

Nitrofurantoin patrí medzi nitrofurány. V mechanizme jeho pôsobenia sa uplatňujú jeho metabolity, ktoré vznikajú intracelulárne po konverzii reduktázami (špecifické flavoproteíny). Takto vzniknuté kyslíkové radikály a superoxid vedú k poškodeniu ribozomálnych proteínov, DNA, bunkového dýchania a pyruvátového metabolismu, čo vedie k baktericídneho pôsobeniu.

Nitrofurantoin vytvára vysokoúčinné hladiny v moči, tkanivové hladiny sú nevýznamné. Je účinný proti kokom a tyčinkám. I keď pacienti udávajú často pri liečbe klinický ústup príznakov do troch dní, odporúča sa podávať nitrofurantoin aspoň päť dní (prevencia recidív, 7). Použitie nitrofuránov na terapiu infekcií močových ciest, najmä vo veterinárnej medicíne (v EÚ sú zakázané), je v posledných rokoch významne obmedzené z dôvodu možnej genotoxicity a kancerogenity (na Slovensku nie je registrovaný žiadny liek, ktorý by obsahoval nitrofurantoin) (5, 6).

Pri terapii močových kvasinkových infekcií sa používajú preparáty vhodné len ako antimykotiká na vaginálnu sliznicu alebo na kožu a nechty. Pri voľbe antimykotika je potrebné venovať veľkú pozornosť výberu konkrétneho preparátu. Je nutné počítať s dlhším časom podávania (4 – 6 týždňov) a včas zachytiť potenciálne vedľajšie účinky liečby, najmä hepatotoxicitu, nefrotoxicitu a ovplyvnenie kostnej drene. Z dostupných systémových liečiv sa najčastejšie používajú triazolové preparáty ako **flukonazol** alebo **itrakonazol**. Súčasne by sa mali podávať prípravky obsahujúce kultúry *Lactobacillus acidophilus* (3).

Recidivujúce cystitidy a infekcie močových ciest

Recidivujúca cystitída je spôsobená pretrvaním rovnakých baktérií ako primárny pôvodca alebo reinfekciou inými mikroorganizmami. Je dôležité identifikovať príčinu recidivujúcej infekcie – opakovaným záchyтом kultivácie moču, prípadne doplnením o urologické špecializované vyšetrenie.

U žien s recidivujúcimi infekciami, v gravidite a u mužov je vhodnejšie predĺžiť ATB liečbu na 7 – 10 dní. Tu je nutné okrem liečby akútnych atakov pripojiť i dlhodobú adjuvantnú terapiu, ktorej cieľom je najmä prevencia recidív. Adjuvantnú formu liečby často predstavuje dlhodobé podávanie malých dávok močových chemoterapeutík, s tým však môže byť spojené veľmi závažné epidemiologické riziko

nárastu bakteriálnej rezistencie. Preto je vhodné hľadať a využívať i ďalšie terapeutické a profylaktické postupy (1, 4, 8).

Imunoterapia

Pri recidivujúcich infekciách močových ciest možno vhodne využiť imunomodulačnú terapiu, do ktorej sa vkladajú najväčšie nádeje. Špecifické bakteriálne lyzáty pripravené z najčastejších kmeňov uropatogénnych baktérií stimulujú nešpecifické obranné schopnosti slizníc a zvyšujú tvorbu protilátok triedy IgA. Z preparátov majú vysokú úspešnosť prípravky s výťažkami z *E. coli*. Jedným z používaných prípravkov je bakteriálny extrakt **Uro-Vaxom®**, ktorý obsahuje imunostimulačné komponenty získané z 18 kmeňov *Escherichia coli* a nešpecifický leukocytárny aktivátor. Jeho užívanie vedie k zvýšenej nešpecifickej obranyschopnosti slizníc zvýšenou tvorbou protilátok triedy IgA. Uro-Vaxom® je veľmi dobre tolerovaný liek, má minimum nežiaducich vedľajších účinkov. S podávaním sa môže začať súbežne s antibiotickou liečbou. Vo všeobecnosti sa špecifické bakteriálne lyzáty odporúčajú užívať intermitentne v trojmesačných cykloch aspoň 3-krát po sebe alebo kontinuálne počas obdobia 6–12 mesiacov (9, 18).

Obdobný efekt ako špecifické bakteriálne lyzáty majú individuálne pripravované autovakcíny z pacientovho vlastného bakteriálneho kmeňa, ktoré môžu byť pripravené vo forme nosových kvapiek a injekcií. Jednou zo študovaných hypotéz je aj metóda takzvanej bakteriálnej interferencie priamo v močových cestách, kedy asymptomatická bakteriúria či kolonizácia nepatogénymi kmeňmi môže, naopak, brániť bakteriálnej superinfekcii uropatogénmi a následnému rozvoju symptomatickej infekcie. Takzvané „dobré“ baktérie bránia „zlým“ baktériám v rozvoji symptomatickej IMC. Veľmi zaujímavý fakt sa zistil pri aktívnej kolonizácii dolných močových ciest u chorých s miechovými léziami. Chorým boli do močového mechúra vstrekované nepatogénne kmene *E. coli* 83972. Tam, kde sa kolonizácia podarila, chorí nemali symptomatickú IMC v priebehu ďalšieho roku sledovania. Naopak, všetci chorí, u ktorých sa infekcia nepodarila, prekonal ďalšiu IMC (9, 10).

Brusnice

Ďalšou z možných metód profylaxie a adjuvantnej terapie recidivujúcich infekcií močových ciest je užívanie extraktov z kanadskej brusnice (brusnica veľkoplodá, *Vaccinium macrocarpon*).

Hlavnými obsahovými zložkami brusníc sú proantokyandíny, organické kyseliny, fruktóza, vitamín C a ďalšie látky. Za hlavnú obsahovú látku, ktorá ovplyvňuje infekcie močových ciest, sa považujú najmä proantokyandíny tvorené polymérnymi reťazcami flavonoidov.

Už od dvadsiatych rokov minulého storočia bol opakovane opisovaný vplyv brusníc na pokles pH moču, nikdy však nebol preukázaný bakteriostatický efekt tohto acidifikačného pôsobenia. Sobota v roku 1984 ako prvý opísal schopnosť brusnicovej šťavy inhibovať adhérenciu baktérií *E. coli* k bunkám uroteliu. Antiadhezívne účinky majú najmä proantokyaniidíny. Ďalej sa predpokladá aj vplyv kyseliny ellagovej. Účinkom týchto látok dochádza k ireverzibilnej inhibícii adhézie najmä uropatogéna *E. coli* s I a P-fimbriami k uroepitelu. Ďalším opísaným účinkom brusnicového koncentrátu je schopnosť inhibície tvorby biofilu. Tento efekt bol selektívne opísaný v prípade uropatogénnych *E. coli* a orálnych patogénov *S. mutans* a *P. gingivalis*. Priame antibakteriálne pôsobenie brusnicových preparátov nebolo preukázané. Priaznivý efekt bol pozorovaný aj v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdií publikovanej v roku 1994 v JAMA. Pri dennom pití 300 ml brusnicovej šťavy došlo počas 6-mesačného obdobia k redukcii bakteriúrie a pyúrie (4, 9, 11, 12, 13).

Na druhej strane je nutné spomenúť aj prácu Jepsona a spol. (19), kde spracovali štúdie z databáz Medline, Embase, Cochranovho centrálného registra kontrolovaných štúdií (CENTRAL) a oslovili taktiež firmy, ktoré propagujú a distribuujú brusnicové prípravky. Zistili, že v niektorých štúdiách brusnicová šťava naozaj znížila počet infekcií močových ciest v priebehu 12 mesiacov, a to najmä u žien s rekurentnou infekciou močových ciest. Avšak výsledky z ďalších 14 štúdií naznačovali, že terapia s výťažkami z brusníc neprinesla očakávané zlepšenie zdravotného stavu u žien a nemožno ju teda odporučiť na prevenciu infekcie močových ciest.

Európsky úrad pre bezpečnosť potravín (EFSA) rovnako vydal v roku 2011 zamietavé stanovisko v súvislosti s tvrdeniami o výživových doplnkoch s obsahom brusníc pri infekciách močových ciest, pretože nebol ich účinok pri týchto infekciách dostatočne preukázaný (20).

V ľudovom liečiteľstve sa pri infekciách močových ciest používajú plody brusnice veľkoplodej pomerne dlho a pri konzumácii v bežných množstvách nie sú známe žiadne závažné nežiaduce účinky. Konzumácia brusnicovej šťavy do 4 l denne nebola u zdravých dobrovoľníkov nebezpečná. U malých detí sa však pri konzumácii brusnicovej šťavy (viac ako 3 l denne) pozorovali gastrointestinálne ťažkosti vrátane hnačiek. Opatrný treba byť najmä u pacientov s nefrolitiázou alebo predispozíciou na tvorbu močových kameňov, pretože u tých pacientov, ktorí užívali produkty z brusníc v odporúčanom dávkovaní, sa zistili zvýšené koncentrácie kyseliny šťaveľovej v moči (14, 15).

Vzhľadom na rozporuplné údaje o účinkoch používania brusníc na INR (International Normalised Ratio – Medzinárodný normalizovaný pomer, je laboratórna hodnota informujúca o schopnosti krvi zrážať sa) u pacientov užívajúcich warfarín sa niekedy odporúča sledovať takýchto pacientov pri prvom užívaní brusnicového extraktu. Mechanizmus tohto účinku však nie je objasnený, pretože brusnice neovplyvňujú CYP2C9 ani CYP3A4, enzýmy, ktoré reprezentujú hlavné metabolické cesty warfarínu. Brusnice sa často používajú v liečbe infekcií močových ciest aj u tehotných žien. Vzhľadom na dlhú históriu a pomerne časté používanie ako funkčnej potravy sa však nepredpokladá nepriaznivé ovplyvnenie plodu (16).

Účinok brusnicového koncentrátu stúpa s podanou dávkou. Z publikovaných štúdií nie je zrejmy signifikantný rozdiel v incidencii močových infekcií pri podaní brusnicového koncentrátu vo forme džúsu, tablet alebo kapsúl (4).

(Swiss Mega Brusnice, FARMAX UroMax Brusnica, Valosun Uroval Manosa, Jamieson Brusnice complex 500mg, SWISS Max Brusnice cmúľacie pastilky, SWISS Max Brusnice Cran Max, WALMARK Urinal so zlatobyľou, GS Brusnice Megaforte, Urinal sirup, tbl, drink, Cranvita Max cps, Cranvita Intensive sáčky, Cranvita- Brusnicová šťava 96,5%, Urosept cps, čaj)

Probiotiká

Probiotiká sú živé mikroorganizmy, ktoré pri podávaní v adekvátnom množstve priaznivo ovplyvňujú zdravie konzumenta (hostiteľa). Najčastejšie ide o laktobacily a bifidobaktérie, o streptokoky, enterokoky a sacharomycéty. Forma, v ktorej je probiotikum do organizmu aplikované, má obsahovať dostatočné množstvo životaschopných baktérií, ktoré musia zostať metabolicky aktívne. Z tohto dôvodu sú perorálne preparáty vo forme potahovaných tablet alebo kapsúl.

Po kontakte buniek slizničného imunitného systému s probiotikami sa aktivujú mechanizmy prirodzenej a získanej imunity lokálne na slizniciach, ale aj systémovo. Probiotiká produkujú substancie, ktoré môžu pôsobiť inhibične na grampozitívne a gramnegatívne baktérie. K takým látkam patria organické kyseliny a peroxid vodíka. Znižujú nielen počet živých buniek, ale ovplyvňujú aj metabolizmus baktérií a produkciu toxínov, adhéziu k epitelu močových ciest vytvoria biosurfaktant, ktorý zabráňuje prilnutiu patogénov a stimulujú imunitný systém. Kolonizácia probiotikami v špecifické trvá počas suplementácie. U pacientov s recidivujúcimi infekciami močových ciest bolo testované podávanie laktobacilov vo forme perorálnych alebo vaginálnych preparátov (4, 17).

(Lactolimmun, Hylak forte gtt, Probiodom, Jamieson- Acidophilus, Jamieson -Probiotic, ProbioFlora, Linex Forte, Probio Fix, Biopron forte, Swiss Lactobacily, Probiotikum forte, LactoFlor, Lacto Lady probiotiká + brusnice, Women dophilus – probiotiká + brusnice, Dámske bakteriálne kultúry + brusnice 5 mld./200 mg Webber, Naturals Ellen probiotické tampóny).

Literatúra

- Hoffmann J, Blaško M, Hladík M, Kertes P. Infekcie dolných močových ciest. *Via pract.* 2007; 9: 400–406.
- Chmelařová E, Toršová V, Remešová J. Význam sledování citlivosti kmenů *Escherichia Coli* pro empirickou léčbu akutních infekcí močových cest. *Urol praxi.* 2001;4:171–172.
- Bartoničková K. Infekce močových cest způsobené kvasinkami. *Urol praxi.* 2002;6:246–248.
- Nováčková M, Chmel R. Brusinky a probiotika – prevence a adjuvantní léčba recidivujících uroinfekcí. *Urol. Praxi.* 2011;4:213–215.
- Végh V. Infekcie močových ciest – základy terapie a prevencie. *PharmNews.* 2011;1:39–40.
- Mokry J, Porvazník I, Váňa J. Vybrané kapitoly z klinickej farmakológie: Antimikrobiálne látky I. – farmakológia. Vysokoškolské skriptá. Univerzita Komenského v Bratislave. Jesseniova Lekárska Fakulta v Martine, Ústav farmakológie: 2013. 160.
- Bartoničková K. Léčba močových infekcí. *Urol praxi.* 2004;6:251–254.
- Milan Kolář M, Čekanová L, Urbánek K, Koukalová D. Antibiotická léčba komunitních infekcí dolních cest močových. *Urol praxi.* 2002;6:242–245.
- Poršová M, Kolombo I, Porš J, Pabišta R. Možnosti prevence recidivujících infekcí močových cest. *Urolog Praxi.* 2006;5:204–209.
- Krieger JN. Urinary tract infections: What's new? *J Urol.* 2002;168:2351–2358.
- Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol.* 1984;131:1013–1016.
- Guay DR. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs.* 2009;7:775–807.
- Reid G, Hsieh J, Potter P. Cranberry juice consumption may reduce biofilms on uroepithelial cells: pilot study in spinal cord injured patients. *Spinal Cord.* 2001;39:26–30.
- Bodel P, Cotran R, Kass E. Cranberry juice and the antibacterial action of hippuric acid. *J Lab Clin Med.* 1959;54:881–888.
- Johns Cupp M, ed. *Toxicology and Clinical Pharmacology of Herbal Products.* Totowa, New Jersey: Humana Press, 2000. 325.
- Lilja JJ, Backman JT, Neuvonen PJ. Effects of daily ingestion of cranberry juice on the pharmacokinetics of warfarin, tizanidine, and midazolam – probes of CYP2C9, CYP1A2, and CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:833–839.
- Nevoral J. Probiotika a jejich praktické užití. *Postgraduální med.* 2009;11:4–23.
- Pešl M. Strategie léčby recidivujících cystitid u žen. *Urol. Praxi.* 2011;12(5):288–291.
- Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections [online]. Dostupné na: doi: 10.1002/14651858.CD001321.pub5.
- European Food Safety Authority (EFSA). Health claims related to not sufficiently characterised foods/food constituents, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), EFSA Journal. 2011;9(6):2244.

PharmDr. Eva Kráľová, PhD.

Katedra Farmakológie a toxikológie FaF
UK Bratislava
Kalinčiakova 8, 832 32 Bratislava
kralova@pharm.uniba.sk