

## Infekcije mokraćnog sustava - novosti u patogenezi i liječenje

### *Urinary Tract Infections - Current Issues in Pathogenesis and Treatment*

**Višnja Škerk**

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska 8

**Sažetak** Infekcije mokraćnog sustava (IMS) jesu simptomatske, asimptomatske, akutne (prve ili pojedinačne), rekurentne, kronične, komplicirane i nekomplicirane. Klinički simptomi cistitisa i leukociturija dovoljan su razlog za počinjanje trodnevne empirijske antimikrobne terapije akutnoga nekompliciranog cistitisa u mladih žena. Urinokultura se mora učiniti prije počinjanja antimikrobne terapije u trudnica, dijabetičara, rekurentnih IMS, pijelonefritisa i ako nije bilo uspješnoga ranijeg liječenja. Liječiti treba sve simptomatske IMS, a asimptomatsku bakteriuriju samo u trudnica, dijabetičara, predškolske djece s abnormalnim urotraktom, novorođenčadi i prije urološko-ginekoloških zahvata te kod primalaca transplantiranog bubrega. Kod kompliciranih IMS važno je utvrditi i pokušati ukloniti ili bar staviti pod kontrolu čimbenike koji tu IMS čine kompliciranom. Za liječenje IMS upotrebljavaju se fluorokinoloni, betalaktamski antibiotici, aminoglikozidi, kotrimoksazol, nitrofurantoin i drugi. Cistitis se može liječiti 3 ili 7 dana, asimptomatska bakteriurija 3-7 dana, nekomplicirani pijelonefritis 10-14 dana. Za kronične i komplicirane IMS preporučuje se 7-14-dnevno liječenje samo u relapsima i reinfektima, a u odabranih bolesnika više tjedana do 6 mjeseci. Kemoprofilaksa rekurentnih nekompliciranih IMS provodi se najmanje 6 mjeseci.

**Ključne riječi:** infekcije mokraćnog sustava, antimikrobni lijekovi, liječenje, mikrobiologija

**Summary** Urinary tract infections (UTI) are symptomatic, asymptomatic, acute (first or single), recurrent, chronic, complicated and uncomplicated. Clinical symptoms of cystitis and leukocituria are reasons enough to start a 3-day empiric antimicrobial therapy of acute uncomplicated cystitis in young women. Urinoculture must be done before the onset of antimicrobial therapy in pregnant women, diabetics, recurrent UTI, pyelonephritis, and in cases of unsuccessful previous treatment. Treated should be all symptomatic UTI, while asymptomatic bacteriuria should be treated only in pregnant women, diabetics, pre-school children with abnormal urinary tract, newborns and before urological-gynecological surgery as well as in receptors of transplanted kidney. In complicated UTI it is important to establish and to try to eliminate, or at least to control, factors which complicate the particular case. For treatment of UTI are used fluoroquinolones, beta-lactamic antibiotics, aminoglycosides, cotrimoxazole, nitrofurantoin etc. Cystitis can be treated 3 or 7 days, asymptomatic bacteriuria 3 to 7 days, uncomplicated pyelonephritis 10 to 14 days. For chronic and complicated UTI 7 to 14 days treatment is recommended only in relapses and reinfections, and in chosen patients for several weeks, up to 6 months. Chemoprophylaxis of recurrent uncomplicated UTI is performed for at least 6 months.

**Key words:** urinary tract infections, antimicrobial medications, treatment, microbiology

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) ubrajaju se u najčešće bakterijske infekcije. Oko 50% žena najmanje jedanput u životu ima IMS. IMS čine 40-60% svih bolničkih infekcija. Nekomplicirane IMS javljaju se najčešće u mladih, inače zdravih žena. Komplicirane IMS javljaju se u osoba s anatomski i funkcionalno nenormalnim urotraktom, u osoba iznad 65 godina, u muškaraca, trudnica, bolesnika zaraženih virusom humane imunodeficijencije, u osoba koje primaju imunosupresivne lijekove, u dijabetičara i drugih (1, 2).

Rekurentne IMS su one koje se javljaju dva ili više puta u šest mjeseci, odnosno tri ili više puta u jednoj godini.

Česte su u mladih žena unatoč njihovoj anatomski i funkcionalno normalnom urotraktu. Polovica žena čija je IMS prošla spontano dobiva unutar godine dana ponovni uroinfekt. Unutar šest mjeseci nakon inicijalne IMS, oko 30% žena dobiva jedan, a oko 3% žena dva uroinfekta. Jednogodišnje praćenje žena u dobi od 17 do 82 godine pokazalo je da je rekurentni uroinfekt imalo 53% žena starijih od 55 godina i 36% žena mladih od 55 godina. Druga je studija pokazala da 10-15% žena starijih od 60 godina dobiva rekurentne IMS. Rekurentne IMS češće su reinfekcije, a rjeđe relapsi. Više od 95% epizoda rekurentnoga nekompliciranog cistitisa žena su reinfekcije.

U tih se žena vrlo često iz obriska rodnice izoliraju bakterije koje su uzročnici IMS. Relapsi su češći u kompliciranom IMS. Rekurentne IMS koje su relapsi nastaju iz perzistentnog infektivnog fokusa u urotaktu u kojem bakterije najčešće perzistiraju unutar biofilma i tako bivaju zaštićene od antimikrobnog učinka, čimbenika domaćinove imunosne obrane i otplavlivanja. Relapsi su uzrokovani identičnim uzročnikom kao IMS prije provedene terapije, a javljaju se unutar dva tjedna nakon završene terapije inicijalnog uroinfekta. Najčešća mjesta bakterijske perzistencije su bubrež, kamenac i prostata. Većina reinfekcija nastaje nakon više od dva tjedna, a unutar tri mjeseca nakon završene terapije inicijalne IMS. Rezervoar za reinfekciju je fekalna flora. Uzročnik IMS nakon što je terapijom eliminiran iz urotakta, perzistira u fekalnoj flori pa naknadno rekoloizira introitus i mokraćni mjehur. Tako prividan relaps može zapravo biti reinfekt mikroorganizmom koji je iskorišten iz urotakta, no ostaje u crijevu, rodnici ili distalnom dijelu mokraćne cijevi, pa može uzrokovati novi infekt (1, 2).

## Patogeneza (1, 2, 3)

IMS su rezultat interakcije bakterijske virulencije i obrane makroorganizma, koji se natječu u invaziji, odnosno zaštiti makroorganizma. Urinarni trakt je zatvoren, normalno sterilan i zaštićen od infekcije različitim mehanizmima. Unatrag više od 30 godina dokazano je da pojavi IMS prethodi vaginalna i periuretralna kolonizacija bakterijama koje ascendirajući izazivaju cistitis, a one s P-fimbrijama i pijelonefritis. Dokazano je da žene s učestalim nekompliranim IMS imaju više receptora za *E. coli* na periuretralnim i vaginalnim epitelnim stanicama. Bakterijsku atherenciju pojačavaju estrogenski deficit i uporaba spermicida. Opstrukcija mokraćnog sustava i smanjeno otplavlivanje bakterija mokraćom znatno olakšavaju nastanak infekcije. I manji poremećaji u lokalnom i sustavnom imunosnom odgovoru mogu pridonijeti nastanku i širenju IMS.

*E. coli* je daleko najčešći uzročnik IMS. Često potječe od bolesnikove crijevne flore. Međutim, samo neke bakterije mogu u odsutnosti lokalnih i sistemnih predisponirajućih čimbenika uzrokovati IMS. Posebne bakterijske komponente i produkti - čimbenici virulencije - omogućuju *E. coli* kolonizaciju uroepitela, uzrokovanje upalne reakcije te širenje iz donjeg dijela urotakta do bubrež.

Dvije su glavne skupine čimbenika virulencije *E. coli* te se oni nalaze na staničnoj površini ili ih *E. coli* stvara unutar stanice pa ih izlučuje na ciljno mjesto.

Na površini *E. coli* nalaze se različite vrste fimbrija koje djeluju kao athezini, ali mogu još posredovati u invaziji tkiva, stvaranju biofilma i indukciji citokina. Dodatni površni čimbenik virulencije su flageli. Oni koji se nalaze na površini *Proteus mirabilis* svojom pokretnošću

omogućuju proteusu ascenziju i invaziju urotakta. Još je upitno da li pokretljivost flagela pojačava tkivnu invaziju *E. coli*. Kapsula štiti *E. coli* od fagocitoze i baktericidne aktivnosti makroorganizma posredovane kompleksom. Kapsularni tipovi K<sub>1</sub> i K<sub>5</sub> pokazuju molekularnu mimikriju s tkivnim komponentama, prevenirajući tako humoralni imunosni odgovor. Molekule LPS indukcijom sinteze citokina (IL-1, TNF $\alpha$ ) pojačavaju upalni odgovor. Induciraju sintezu specifičnih antitijela na somatski antigen. Neki su antigeni tipovi LPS uključeni u rezistenciju patogena prema baktericidnoj djelotvornosti normalnoga ljudskog seruma. Proteini vanjske membrane također pridonose virulenciji. Oni su involvirani u sekretorni mehanizam izlučivanja čimbenika virulencije koji su sintetizirani unutar bakterije. Dobro je dokumentirana uloga proteina To1C u prolazu  $\alpha$ -hemolizina kroz staničnu membranu *E. coli*. Uropatogena *E. coli* može preko specifičnih receptorskih molekula iskoristiti željezo koje se nalazi u spojevima makroorganizma. Alfa-hemolizin, citotoksični nekrotizirajući faktor, citolizin A, citoletalni toksin, enterobaktin, aerobaktin, jersiniabaktin i još neki drugi proteini djeluju citotoksično, uzrokuju hemolizu, interferiraju s fagocitozom, uzrokuju apoptozu stanica uroepitela te omogućuju rast bakterije u uvjetima smanjene koncentracije željeza. Dijelovi DNA u kojima su kodirani čimbenici virulencije uropatogene *E. coli* zovu se otoci patogenosti.

Uz iznimku sluznice uretre, normalni je urotakt rezistentan na kolonizaciju bakterijama te u većini slučajeva putem nekoliko obrambenih mehanizama, brzo i djelotvorno eliminira iz urotakta patogene i nepatogene mikroorganizme koji su dospjeli u mokraćni mjehur.

Iako se mokraćna općenito smatra dobrim hranilištem za većinu bakterija, ona posjeduje antibakterijsku aktivnost. Ekstremne vrijednosti osmolalnosti, visoke koncentracije ureje i nizak pH djeluju inhibitory na rast bakterija. Osmolalnost i pH čine mokraćnu tekućinu pogodnijom za rast bakterija nego što je to mokraćna ostalih žena. Općenito je mokraćna žena pogodnija za rast bakterija nego mokraćna muškaraca. Prisutnost glukoze u mokraći čini tu mokraćnu tekućinu boljim hranilištem za bakterije, dok prisutnost prostatičkog sekreta u mokraći suprimira rast bakterija. S druge pak strane mokraćna inhibira migraciju, agregaciju i ubilačku funkciju neutrofilnih polimorfonuklearnih leukocita. Tamm-Horsfallov protein koji luči ascendentni dio Henleove petlje djeluje antibakterijski s obzirom na to da na njega atheriraju tip 1 i S-fimbrije *E. coli*, što prevanira njihovu atherenciju na receptore epitelnih stanica i olakšava otplavlivanje mokraćom. Mehanizam ispiranja mokraćnog mjehura ima važnu zaštitnu ulogu. Prirodnu rezistenciju sluznice mjehura na bakterijsku atherenciju omogućuju površni mukopolisaharidi.

U slučaju ulaska velikog broja bakterija s athezivnim sposobnostima u mokraćni mjehur doći će do kolonizacije i infekcije mokraćnog mjehura te sekundarno do pokretanja obrambenih mehanizama kao što su mobilizacija leukocita, fagocitoza s posljedičnom bakterijskom destrukcijom. Bakterije stimuliraju neutrofilne

polimorfonuklearne leukocite na sekreciju IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF, stimuliraju limfocite na produkciju imunoregulatornih citokina te sintezu imunoglobulina. Nizak pH rodnice i prisutnost sekretornih antitijela u sekretu rodnice najvažniji su čimbenici koji sprečavaju kolonizaciju rodnice uropatogenim bakterijama. Pri kolonizaciji rodnice uropatogena *E. coli* uspješnije se od *P. mirabilis* odupire niskom pH rodnice i djelovanju vaginalnog sekreta. Suprotno Stameyevim tvrdnjama o nužnosti uretralne, periuretralne i vaginalne bakterijske kolonizacije prije svakoga novog uroinfekta, jedan od najvećih eksperata s područja IMS, Kunin, tvrdi da sve žene koje nemaju strukturalne i funkcionalne poremećaje urotrakta imaju identičan rizik od nastanka prve IMS. Dokazana je sistemna humoralna imunosna reakcija za vrijeme akutnog pijelonefritisa te se za vrijeme prve epizode akutnog pijelonefritisa dokazuju specifična IgM-antitijela, a u kasnijim epizodama IgG-antitijela. Sistemna antitijela ne štite protiv infekcije mokraćnog mjehura.

Nastanak kroničnog pijelonefritisa tumači se na dva načina. Kronični pijelonefritis nastaje tako što perzistentni ostaci dijelova bakterija i antigena induciraju kronični imunosni odgovor, što rezultira kriptogenim bubrežnim ožiljcima. Prema drugoj teoriji Tamm-Horsfallov protein ulazi u intersticijski prostor bubrega i uzrokuje kronični autoimuni proces.

## Liječenje (4-7)

Liječiti treba sve simptomatske IMS i asimptomatsku bakteriuriju u odabranih osoba primijenivši najmanje toksičan i ujedno najjeftiniji antimikrobni lijek u dovoljno dugom razdoblju za eradikaciju infekcije. Antimikrobni spektar primijenjenog lijeka mora pokrivati spektar očekivanih uzročnika IMS, a što je moguće manje poremetiti normalu floru crijeva i perineuma.

Djelotvornost primijenjenog antimikrobnog lijeka korelira s njegovom inhibitornom koncentracijom u urinu, a ne u plazmi i tkivu. Koncentracije mnogih antimikrobnih lijekova mnogo su više u mokraći od odgovarajućih koncentracija u drugim tkivnim tekućinama pa mogu doseći minimalnu inhibitornu koncentraciju nekih rezistentnih *in vitro* mikroorganizama.

Serumske koncentracije antimikrobnih lijekova važne su u liječenju bolesnika s bakterijemijom i bolesnika s relapsirajućim pijelonefritsom. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom potrebno je modificirati dozu antimikrobnih lijekova koji se primarno izlučuju bubrežom te se iz organizma ne mogu odstraniti drugim mehanizmima. Insuficijentni bubrezi neće moći koncentrirati antimikrobni lijek u mokraći, što će rezultirati otežanom eradikacijom bakteriurije. To je i razlog neuspjeloj terapiji urinarnih infekcija aminoglikozidima u bolesnika s renalnom insuficijencijom. Minimalnu inhibitornu koncentraciju aminoglikozida za gram-negativne bakterije u urinu povisiti će visoke koncentracije kalcija i magnezija te nizak pH urina. U bolesnika s bubrežnom

insuficijencijom sredstva su prvog izbora za liječenje IMS penicilini i cefalosporini.

Cilj terapije IMS je iskorjenjivanje infekcije i sprečavanje recidiva uroinfekcije, što uz nestanak kliničkih simptoma uključuje sterilan urin na kraju terapije i tijekom razdoblja praćenja.

## Vrednovanje antimikrobnog liječenja infekcija mokraćnog sustava (2, 8)

Djelotvornost provedene antimikrobne terapije infekcija mokraćnog sustava može se objektivno procijeniti jedino praćenjem urinokultura. Simptomi IMS vrlo često prolaze i bez primijenjene antimikrobne terapije i uz daljnju prisutnost signifikantne bakteriurije. Rezultat provedene antimikrobne terapije može biti: izlječenje, perzistencija, relaps i reinfekcija.

Bakteriološka analiza mokraće obavezna je prije početka terapije u trudnica, bolesnika sa šećernom bolesti, kod sumnje na pijelonefritis, kod rekurentnih IMS, kod kompliciranih IMS te ako prethodna terapija nije bila uspješna. Urinokultura se ne mora učiniti u bolesnika sa simptomima nekompliciranog cistitisa, već se u njih odmah na temelju kliničkih simptoma i leukociturije, bez učinjene urinokulture započinje empirijska antimikrobna terapija. Bakteriološka kontrola mokraće provodi se 48–72 sata nakon završetka terapije, 1–2 tjedna (5–9 dana) nakon završetka terapije i 4–6 tjedana nakon završetka terapije. U hospitaliziranih bolesnika bakteriološka kontrola mokraće provodi se i 48 sati nakon početka liječenja. Kontrola 48–72 sata nakon završetka liječenja toliko je često lažno negativna da je izgubila dobrim dijelom na svom značenju. Kontrola 4–6 tjedana poslije terapije odnosi se u prvom redu na muškarce i na žene s kompliciranim uroinfekcijama.

Izlječenjem se smatra ako su uz nestanak kliničkih simptoma svi nalazi mokraće nakon početne terapije sterilni.

Ako se u urinu uzetom 48–72 sata nakon početne terapije dokaže bakteriurija, radi se o perzistenciji. Ona se može očitovati kao a) perzistencija signifikantne bakteriurije, odnosno perzistencija bakterija u identičnom broju koji je bio i prije početka antimikrobne terapije i b) perzistencija bakterija u nižem broju nego što je bilo prije početka liječenja.

Ako se u urinu uzetom 48–72 sata nakon početne terapije dokaže signifikantna bakteriurija, radi se o neprikladnoj terapiji, preniskoj koncentraciji lijeka ili rezistenciji uzročnika (IMS) na primijenjeni lijek. Preniskoj koncentraciji lijeka može biti uzrok neredovito uzimanje lijeka, preniske doze, loša intestinalna resorpcija ili slaba renalna ekskrecija kao posljedica bubrežne insuficijencije.

Ako se u urinu uzetom 48–72 sata nakon početne terapije dokažu bakterije u nižem broju nego što je to bilo prije

početka liječenja, može se raditi o kontaminaciji iz uretre ili vagine, ili o perzistenciji infekcije u urotraktu. Ako se ne želi prekidati antimikrobna terapija, ova nejasnoća može se riješiti pretragom uzorka mokraće uzetog suprapubičnom punkcijom, što se u praksi vrlo rijetko provodi. Jednostavan način za određivanje značenja perzistencije malog broja bakterija jest prekinuti antimikrobno liječenje i zatim pratiti nalaz urinokulture. Perzistencija mikroorganizma u urotraktu očitovat će se vrlo brzo nalazom signifikantne bakteriurije.

## Akutni cistitis

Akutni nekomplikirani cistitis jedna je od najčešćih bakterijskih infekcija žena. Javlja se u 25-35% žena u dobi između 20-40 godina. Oko 20% mladih žena s inicijalnom epizodom cistitisa dobiva recidivirajuće infekcije. Seksualna aktivnost, primjena raznih lokalnih ili hormonalnih kontracepcijskih sredstava te odgađanje mokrenja nakon spolnog odnosa, čimbenici su koji

povećavaju učestalost. U žena s akutnim cistitisom vjerojatnost postojanja okultne renalne infekcije veća je ako simptomi traju 7 dana ili duže, ako postoji podatak o nedavnoj IMS i u žena nižeg socijalno-ekonomskog statusa. Najčešći uzročnici akutnoga nekomplikiranog cistitisa su *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus*, *Staphylococcus saprophyticus* i dr. Preporuke za antimikrobno liječenje akutnog cistitisa prikazane su na tablici 1.

Ove preporuke dane su u skladu s podacima Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj prema kojima je *E. coli* koja uzrokuje > 80% nekomplikiranih cistitisa, posljednjih godina bila dobro osjetljiva na nitrofurantoin (rezistencija 3-4%), na cefaleksin (rezistencija 9-13%), norfloksacin (rezistencija 5-8%), cefuroksim (rezistencija 3-12%), koamoksiklav (rezistencija 8-12%) te gentamicin (rezistencija 5-8%) (9, 10).

Liječenje uretritisa (uretralnog sindroma) i cervicitisa uzrokovanih uzročnicima spolno prenosivih bolesti opisano je u posebnom poglavlju.

Tablica 1. Antimikrobno liječenje akutnog cistitisa

| Komplikacijski čimbenici  | Trajanje liječenja             | Empirijska terapija  |
|---|--------------------------------|--|
| - nema ih<br>(akutni nekomplikirani cistitis)   | 7 dana<br>3 - 7 dana<br>3 dana | 1. nitrofurantoin<br>2. cefaleksin (Ceporex®, PLIVA)<br>3. norfloksacin  |
| - anatomski i funkcionalno promijenjen urotrakt<br>- urolitijaza<br>- zahvat na urogenitalnom traktu unatrag 2 tjedna<br>- urinarni kateter do unatrag 2 tjedna<br>- šećerna bolest<br>- imunosupresija<br>- postmenopauza<br>- primjena kontracepcijskih sredstava kod relapsa infekcije<br>- preboljeli pijelonefritis<br>- nedavna uporaba antibiotika<br>- hospitalno akvirirana IMS<br>- cistitis muškarca | 7 dana                         | 1. cefalosporini I. i II. gen.* (Ceporex®, PLIVA, Novocef®, PLIVA)<br>2. norfloksacin<br>3. koamoksiklav* (Klavocin bid®, PLIVA)<br>4. nitrofurantoin<br>5. ciprofloksacin* (Cipromed®, PLIVA) |
| - trudnoća  | 7 - 14 dana                    | 1. cefalosporini I. i II. gen.* (Ceporex®, PLIVA, Novocef®, PLIVA)<br>2. nitrofurantoin**<br>3. koamoksiklav* (Klavocin bid®, PLIVA)   |

\* peroralni oblici

\*\* ne u III. trimestru



## Akutni nekomplikirani pijelonefritis

Akutna upala bubrega praćena signifikantnom bakteriurijom u osoba s anatomski i funkcionalno normalnim urotaktom i odsutnošću drugih bolesti i stanja koja mogu pospješiti infekciju i povećati učestalost relapsa i reinfekta jest akutni nekomplikirani pijelonefritis. *E. coli* je uzročnik akutnoga nekomplikiranog pijelonefritisa u više od 80% bolesnika.

Bolesnike s akutnim pijelonefritsom treba zbog težine općeg stanja često hospitalizirati. Potrebno je osigurati dobru hidraciju i analgoantipiretike po potrebi. Za liječenje pijelonefritisa preporučuje se što prije staviti infekciju pod kontrolu visokim dozama parenteralnih antibiotika i time spriječiti ireverzibilno oštećenje samog bubrega, pa zatim relativno rano (24-72 sata od postizanja afebrilnosti) prijeći na peroralnu primjenu prikladnog antibiotika. Preporuke za liječenje akutnog pijelonefritisa prikazane su na tablici 2.

Tablica 2. Antimikrobno liječenje akutnoga nekomplikiranog pijelonefritisa

| Trajanje liječenja | Empirijska terapija  |
|--------------------|--|
| 10 - 14 dana       | cefalosporini I. i II. generacije<br>koamoksiklav<br>gentamicin<br>ciprofloksacin<br>TRUDNOĆA<br>cefalosporini I. i II. generacije<br>koamoksiklav |

## Komplicirane infekcije mokraćnog sustava

Komplicirane IMS heterogena su skupina kliničkih sindroma i po tijeku, težini, razvoju komplikacija i po potrebnoj terapijskom režimu u pogledu duljine terapije i izbora antimikrobnog agensa. U ovoj skupini susrećemo bolesnike s kamencem koji svojim položajem ometa normalni protok mokraće, djeluje iritativno ili je koloniziran bakterijama te podupire infekciju, bolesnike s kroničnim prostatitisom ili s benignom prostatičnom hiperplazijom, s vezikoureteralnim refluksom, bolesnike s trajnim urinarnim kateterom, osobe s prethodnim manipulacijama na urotaktu, trudnice, osobe sa šećernom bolesti, različitim imunodeficitarnim stanjima i druge (tablica 3).

Komplicirane IMS su vrlo rijetko pojedinačne, a često rekurentne ili kronične s relapsima i recidivima.

Važno je utvrditi i pokušati ukloniti ili barem staviti pod kontrolu čimbenike koji IMS čine kompliciranom.

Tablica 3. Empirijsko antimikrobno liječenje kompliciranih ili bolničkih infekcija mokraćnog sustava

| Trajanje liječenja    | Empirijska terapija*  |
|-----------------------|---|
| 7 - 14 - 21 dana      | ciprofloksacin<br>amoksisilin - klavulanska kiselina+aminoglikozidi<br>piperacilin - tazobaktam<br>cefalosporini II. ili III. generacije<br>cefepim |
| iznimno do 12 mjeseci | aminoglikozidi<br>imipenem - cilastatin<br>meropenem<br>vankomicin<br>kombinacije   |

\*naknadno usklađivanje prema antibiogramu

Najčešći uzročnici kompliciranih IMS su *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Providentia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Candida spp.*, *Enterococcus spp.*, streptokoki grupe B, koagulaza-negativni stafilokoki, *Staphylococcus aureus* i drugi. On često iskazuje multiplu rezistenciju prema antimikrobnim sredstvima.

Za antimikrobno liječenje kompliciranih IMS ponajprije se preporučuje 7-14-dnevno liječenje samo u relapsima i reinfektima, odnosno u slučajevima akutnih egzacerbacija, i to u prvom redu prema antibiogramu uzročnika.

U bolesnika s trajnim urinarnim kateterom najvažnije je ispravno održavati zatvoren sustav i redovito mijenjati kateter. Liječiti treba samo simptomatsku IMS. Većina IMS uzrokovanih kandidom upravo je u bolesnika s trajnim urinarnim kateterom. Izlječenje kandidurije katkad se postiže odstranjenjem urinarnog katetera, a katkad je potrebna kontinuirana irigacija mokraćnog mjehura amfotericinom B ili peroralna primjena flukonazola (Diflucan®, PLIVA) 100 mg na dan tijekom 7 dana. Liječenje ili kemoprofilaksa asimptomatske bakteriurije i kandidurije nisu potrebni osim u osoba s transplantiranim bubregom i osoba kojima predstoji kirurški zahvat na urotaktu.

Kod opstruktivne uropatije potrebno je rano uklanjanje uzroka opstrukcije bubrega kako bi se poboljšala opskrba bubrega krvlju, povisila koncentracija antibiotika u tkivu i mokraći i izbjegla trajna oštećenja bubrežnih funkcija. Komplicirane urinarne infekcije često su refrakterne na antimikrobnu terapiju čemu je jedan od razloga formiranje biofilma. Postojanje biofilma dokazano je na trajnom urinarnom kateteru, inficiranim kamencima, ožiljkastom i nekrotičnom tkivu bubrega, i to primarno u bolesnika s kroničnom opstruktivnom uropatijom i kroničnim bakterijskim prostatitisom. Danas raspoloživi antibiotici u uobičajenim terapijskim dozama osim fluorkinolona i nekih makrolida nisu djelotvorni protiv

| Bolesnici  | Trajanje liječenja | Terapija   |
|--|--------------------|--|
| - trudnice   | 3 - 7 dana         | cefalosporini I. i II. generacije<br>amoksicilin (Amoxil <sup>®</sup> , PLIVA)<br>koamoksiklav<br>nitrofurantoin*  |
| - novorođenčad<br>- predškolska djeca<br>s abnormalnim urotraktom                            |                    | cefalosporini I. i II. generacije (Ceporex <sup>®</sup> , PLIVA)<br>(Novocef <sup>®</sup> , PLIVA)<br>amoksicilin<br>koamoksiklav (Klavocin bid <sup>®</sup> , PLIVA)<br>kotrimoksazol (Sinersul <sup>®</sup> , PLIVA)<br>nitrofurantoin |
| - prije invazivnih uroloških ili ginekoloških zahvata<br>- primaoci transplantiranog bubrega |                    | kotrimoksazol<br>fluorokinoloni (Cipromed <sup>®</sup> , PLIVA)<br>cefalosporini I. i II. generacije<br>amoksicilin<br>koamoksiklav<br>nitrofurantoin  |

Tablica 4. Antimikrobno liječenje asimptomatske bakteriurije (prema antibiogramu)

\* ne u III. trimestru

biofilma. Zlatni standard u liječenju infekcije biofilmom u prvom je redu prevencija.

## Infekcije mokraćnog sustava muškaraca

Urinarne su infekcije u muškaraca mladih od 50 godina rijetke i njihova pojava mora biti poticaj za traženje eventualnih uroloških abnormalnosti i ispitivanje prostate. Sve IMS u muškaraca treba smatrati kompliciranima dok se ne dokaže suprotno. Nekomplikirane IMS, pijelonefritis i cistitis, nastaju u homoseksualaca, u osoba s infekcijom virusom humane imunodeficijencije, u muškaraca čije seksualne partnerice imaju vaginalnu kolonizaciju uropatogenim bakterijama te u osoba u kojih nije učinjena cirkumcizija.

Uzročnici tih infekcija identični su uzročnicima nekomplikiranih IMS u žena. Preporuke za antimikrobno liječenje akutnog cistitisa, akutnog pijelonefritisa i asimptomatske bakteriurije prikazane su na tablicama.

Uretritis je najčešće uzrokovan s *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, Herpes simplex virusom, s *U. urealyticum*, a rijetko s *E. coli*.

Sindrom prostatitisa opisan je u posebnom poglavlju.

## Asimptomatska bakteriurija

Asimptomatska bakteriurija liječi se u odabranih osoba prema antibiogramu uzročnika (tablica 4).

## Rekurentne infekcije mokraćnog sustava

Terapija relapsirajućih urinarnih infekcija u osoba sa stalnim simptomima ili s visokim rizikom od progresivnog oštećenja bubrega u svakoj novoj ataci, posebno u osoba koje nemaju strukturalne abnormalnosti mokraćnog sustava, može se provoditi 2-4-6 tjedana, pa i 6 mjeseci. Tijekom tako dugih razdoblja mogu se primijeniti: amoksicilin, cefaleksin, kotrimoksazol, trimetoprim, norfloksacin i ciprofloksacin u uobičajenim terapijskim dozama te nitrofurantoin prvih tjedan dana u punoj terapijskoj dozi, a zatim dalje u pola uobičajene pune doze.

Urinokultura se kontrolira najmanje jedanput na mjesec, a lijek se obvezatno mijenja ako se u vrijeme liječenja dokaže signifikantna bakteriurija. Zbog mogućega toksičnog djelovanja lijeka povremeno se kontrolira kompletna krvna slika, krvni jetreni testovi te klirens kreatinina.

Moguće posljedice ovako duge terapije jesu da će u perspektivi uzročnik postati rezistentan, a bolesnik preosjetljiv na primijenjeni lijek. Zato se u ovih bolesnika ponajprije preporučuje 7-14-dnevno liječenje samo u relapsima, odnosno u akutnim egzacerbacijama, i to prema antibiogramu uzročnika.

Ako se dokaže da je uzrok rekurentnom nekompliranim cistitisu relaps, tada treba antimikrobno liječenje cistitisa provoditi 2-6 tjedana.

U svrhu prevencije rekurentnih infekcija mokraćnog sustava, posebice žene treba poučiti pravilima "zdravog života", kao što su na primjer: piti na dan najmanje 8 čaša vode, mokriti svaka 2-4 sata, popiti dvije čaše vode prije i dvije nakon spolnog odnosa, mokriti nakon spolnog odnosa, ne nositi usku odjeću na donjem dijelu tijela, uzimati svaki dan vitamin C, tuširati se, a ne namakati se u kadi, nakon stolice brisati se od sprijeda prema straga.

Antimikrobna profilaksa recidivirajućih infekcija mokraćnog sustava (tablica 5), a najčešće se radi o akutnim nekompliranim rekurentnim cistitisima mladih žena uzrokovanim reinfekcijom, provodi se odabranim antimikrobnim sredstvima.

Antimikrobna profilaksa provodi se najmanje 6 mjeseci, i to primjenom profilaktičke doze svaku ili svaku treću večer; ili neposredno nakon spolnog odnosa (tablica 6).

Tablica 5. Profilaktičke doze (prema antibiogramu, 6 mjeseci i duže)

|                  | 1/4 ili 1/2 terapijske doze |
|------------------|-----------------------------|
| nitrofurantoin   | 50 -100 mg                  |
| kotrimoksazol    | 480 mg                      |
| cefaleksin       | 250 mg                      |
| norfloksacin     | 200 mg                      |
| ciprofloksacin   | 100 mg                      |
| TRUDNOĆA         |                             |
| nitrofurantoin * |                             |
| cefaleksin       |                             |

\* ne u III. trimestru

Tablica 6. Antimikrobna profilaksa rekurentnog cistitisa u žena

| Broj uroinfekcija u godini dana | Antimikrobna profilaksa  |
|---------------------------------|--|
| ≤ 2                             | Samoinicijativno uzimanje lijeka prema nalazu prethodne urinokulture i uspjehu liječenja prethodne uroinfekcije tijekom 3 dana   |
| ≤ 3                             | Kontinuirano uzimanje profilaktičke doze lijeka svaku večer ili tri puta na tjedan<br>Uzimanje profilaktičke doze lijeka nakon spolnog odnosa<br>Intravaginalna primjena estrogena<br>Intravaginalna primjena suspenzije laktobacila |

Smatra se da je redovita primjena estrogenske vaginalne kreme u žena u postmenopauzi jednako profilaktički učinkovita kao i dugotrajna redovita profilaktička primjena nekog antimikrobnog lijeka. Djelotvornost estrogena tumači se smanjenjem vaginalnog pH, povećanom kolonizacijom vagine laktobacilima s posljedičnim smanjenjem kolonizacije enterobakterijama.

Bolesnicima koji imaju do dvije urinarne infekcije u godini dana preporučuje se samoinicijativno uzimanje lijeka prema nalazu prethodne urinokulture i uspjehu liječenja prethodne uroinfekcije tijekom tri dana.

U muškaraca s učestalim egzacerbacijama kroničnoga bakterijskog prostatitisa i s rekurentnim IMS kojima je uzrok u bakterijskom fokusu u prostati, može se primijeniti dugotrajna supresivna antimikrobna terapija (npr. 1x100 mg nitrofurantoina, 1x480 mg kotrimoksazola i slično).

Ovim pregledom nisu sigurno bili obuhvaćeni svi problemi koji postoje u terapiji IMS, no dane su smjernice kojima se većina situacija može obuhvatiti.

## Literatura

1. COHEN J, POWDERLY WG. Infectious Diseases. London: Mosby, 2003.
2. SOBEL JD, KAYE D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolni RE (eds.) Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:733-805.
3. EMÖDY L, KERENYI M, NAGY G. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli*. Int J Antimicrob Agents 2003;22:S29-S33.
4. ŠKERK V, KRHEN I, SCHÖNWALD S, MAREKOVIĆ Z. Antimikrobno liječenje infekcija mokraćnog sustava. Liječ Vjesn. 2001; 123:16-25.
5. ŠKERK V. Infekcije urinarnog trakta. Medicus 1999;8:207-13.
6. RAZ R. Asymptomatic bacteriuria. Clinical significance and management. Int J Antimicrob Agents 2003; 22: S45-S47.
7. HOOTON TM. Recurrent urinary tract infection in women. Int J Antimicrob Agents 2001;17:259-68.
8. NABER KG. Experience with the new guidelines on evaluation of new antiinfective drugs for the treatment of urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 1999;11:189-96.
9. KALENIĆ S, TAMBIĆ T, TAMBIĆ A, FRANCETIĆ I. Rezistencija bakterija na antibiotike u Hrvatskoj godine 1998. i 1999. Liječ Vjesn 2000;122:198-9.
10. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2002. godini. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2003.