

# Antimikrobna terapija kompliciranih infekcija urinarnog trakta

---

**Perković, Tomislav**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:384623>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-11**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Tomislav Perković**

**Antimikrobna terapija kompliciranih  
infekcija urinarnog trakta**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za Internu medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Roberta Likića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## Abecedni popis kratica

APN – akutni pijelonefritis

ASB – asimptomatska bakteriurija

E. coli – *Escherichia coli*

EKG - elektrokardiogram

G6PD – glukoza-6-fosfat dehidrogenaza

IUT – infekcija urinarnog trakta

K. pneumoniae – *Klebsiella pneumoniae*

MIC – minimalna inhibitorna koncentracija

P. mirabilis – *Proteus mirabilis*

P. aeruginosa – *Pseudomonas aeruginosa*

RIUT – rekurentna infekcija urinarnog trakta

S. saprophyticus – *Staphylococcus saprophyticus*

## Sadržaj

1: Uvod .....	1
1.1 Infekcije urinarnog trakta .....	1
1.1.1 Nekomplicirane infekcije urinarnog trakta .....	2
1.1.2 Komplicirane infekcije urinarnog trakta .....	3
1.2 Epidemiologija .....	4
1.3 Dijagnostika .....	7
1.4 Komplikacije .....	11
1.5 Liječenje .....	14
1.5.1 Neantimikrobna terapija .....	14
1.5.2 Cjepiva .....	14
1.5.3 Opća načela korištenja antimikrobnih sredstava .....	15
1.5.4 Antimikrobna terapija nekomplikiranih IUT .....	16
1.5.5 Antimikrobna terapija kompliciranih IUT .....	18
2: Zahvale .....	24
3: Literatura .....	25
4: Životopis .....	28

## Sažetak

### Antimikrobna terapija kompliciranih infekcija urinarnog trakta

Infekcije urinarnog trakta (IUT) uključuju cistitis (infekcija mokraćnog mjehura/donjeg urinarnog trakta) i pijelonefritis (infekcija bubrega/gornjeg urinarnog trakta). Patogeneza IUT počinje kolonizacijom vaginalnog ulaza ili uretralnog kanala uropatogenima iz fekalne flore, a zatim se širi uzlazno uretrom do mokraćnog mjehura. Pijelonefritis nastaje širenjem patogena do bubrega. Pijelonefritis također može nastati zahvaćanjem bubrega u bakterijemiji. Nekomplicirane IUT pretežno nastaju kod zdravih žena s normalnom anatomijom, a karakterizirane su simptomima cistitisa u odsutnosti vrućice, lumbalnim bolovima i ostalim znakovima sistemske bolesti. S druge strane, akutne komplicirane IUT definiraju se kao IUT koje su se proširile s mokraćnog mjehura (IUT s vrućicom ili drugim sistemskim simptomima). Komplicirane IUT povezane su sa zahvaćanjem gornjeg urinarnog trakta, anatomskim abnormalnostima, kamencima, prisutnošću katetera, tumorima ili imunosupresijom. *Escherichia coli* najčešći je uzročnik akutnih kompliciranih infekcija urinarnog trakta. Dijagnostičke radiološke pretrage obično nisu potrebne za IUT, osim ako postoji sumnja na druge bolesti ili komplikacije. Kompjuterizirana tomografija (CT) često se koristi za evaluaciju pacijenata s kompliciranim IUT. Ultrazvuk je također dijagnostička opcija, a idealna je jer ne uključuje zračenje. Temelj liječenja bakterijskih infekcija, uključujući IUT, antimikrobna je terapija. Opća je strategija liječenja eliminirati infekciju racionalnim korištenjem antimikrobnih lijekova, osiguranjem adekvatne hidracije te uklanjanjem moguće urinarne opstrukcije ili stranih tijela.

**Ključne riječi:** urinarna infekcija, antimikrobna terapija, komplicirana, *Escherichia coli*

## Summary

### Antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections

Urinary tract infections (UTIs) include cystitis (infection of the bladder/lower urinary tract) and pyelonephritis (infection of the kidney/upper urinary tract). The pathogenesis of UTI begins with colonization of the vaginal introitus or urethral meatus by uropathogens from the fecal flora, followed by ascension via the urethra into the bladder. Pyelonephritis develops when pathogens ascend to the kidneys via the ureters. Pyelonephritis can also be caused by seeding of the kidneys from bacteremia.

Simple UTIs occur in healthy women with normal anatomy, characterized by symptoms of cystitis in the absence of fever, flank pain and other signs of systemic illness. In contrast, acute complicated UTI is defined as UTI that has possibly extended beyond the bladder (UTI with fever or other systemic symptoms). Complicated UTIs are associated with: involvement of the upper urinary tract, anatomic abnormalities, urolithiasis, the presence of catheters, malignancy and immunosuppression. *Escherichia coli* is the most frequent cause of acute complicated urinary tract infections. Diagnostic imaging for UTI in adults is usually not necessary, unless there is concern about an alternative diagnosis or a complication. Computed tomography (CT) is frequently used for evaluation of patients with a complicated UTI. Ultrasound is another diagnostic option, and it is ideal because it does not involve radiation. The cornerstone of treatment of any bacterial infection, including a UTI, is antimicrobial therapy. General treatment strategies to eliminate an infection are the judicious use of antimicrobials, ensuring adequate hydration, and relieving any urinary obstruction or foreign bodies.

**Keywords:** urinary infection, antimicrobial therapy, complicated, *Escherichia coli*

# 1: Uvod

## 1.1 Infekcije urinarnog trakta

Infekcije urinarnog trakta (IUT) definiramo prisutnošću patogenih mikroba unutar urinarnog trakta. IUT smatraju se najčešćim bakterijskim infekcijama, zahvaćajući svake godine oko 150 milijuna ljudi diljem svijeta. Značajan su uzrok morbiditeta novorođenčadi te muškaraca i žena starije dobi. Ozbiljne posljedice uključuju česte recidive, pijelonefritis sa sepsom, bubrežna oštećenja u djece, prijevremena rođenja i komplikacije uzrokovane čestom uporabom antimikrobnih lijekova kao visoka antimikrobna rezistencija te kolitis uzrokovan bakterijom *Clostridium difficile*. Klinički, IUT kategoriziramo kao nekomplicirane i komplicirane. Nekomplicirane UTI obično nalazimo kod osoba koje su inače zdrave i nemaju strukturalnih i živčanih abnormalnosti urinarnog trakta, a dijele se na donje (cistitis) i gornje (pijelonefritis) IUT. Nekoliko je rizičnih faktora povezano s cistitisom, uključujući ženski spol, prijašnje IUT, seksualnu aktivnost, vaginalne infekcije, dijabetes, pretilost i genetsku podložnost. Komplicirane IUT definiraju se kao IUT povezane s faktorima koji kompromitiraju urinarni trakt ili obranu domaćina, uključujući urinarne opstrukcije, urinarne retencije uzrokovane neurološkim bolestima, imunosupresije, bubrežna zatajenja, bubrežne transplantacije, trudnoće i prisutnost stranih tijela kao kamenaca ili katetera. IUT uzrokovane prisutnošću katetera povezane su s povišenim morbiditetom i mortalitetom, a ujedno su i najčešći uzrok sekundarnih septičkih zbivanja. Rizični faktori za razvoj kateterske IUT su prolongirana kateterizacija, ženski spol, starija životna dob i dijabetes. Asimptomatska bakteriurija (ASB) definira se izolacijom značajnijeg broja bakterija iz urina koje su u skladu s infekcijom, ali u odsutnosti lokalnih ili sistemskih genitourinarnih simptoma. ASB zahtijeva



antimikrobno liječenje samo kod specifičnih populacija kao npr. trudnica. Konačno, mnoge žene dobiju rekurentnu infekciju urinarnog trakta (RIUT), određenu kao ponavljajuća infekcija identičnim uzročnikom nakon završetka liječenja ili kao reinfekcija drugim uzročnikom nakon inicijalnog završetka terapije. Iako RIUT smatramo benignim stanjem, može imati značajan utjecaj na kvalitetu života. IUT uzrokovane su Gram-negativnim i Gram-pozitivnim bakterijama, a mogu biti i gljivičnog podrijetla. E. coli najčešći je uzročnik i nekomplikiranih i kompliciranih IUT (1, 2).

### **1.1.1 Nekomplicirane infekcije urinarnog trakta**

Nekomplikirane infekcije urinarnog trakta koje se prezentiraju kao cistitis ili pijelonefritis čest su i ozbiljan uzrok lošeg zdravstvenog stanja, iako generalno ostavljaju tek rijetke posljedice. Glavnina IUT razvija se u normalnom anatomskom urinarnom traktu te se stoga nazivaju nekomplikiranima. Procjenjuje se da najmanje 20% žena ima simptomatsku IUT tijekom svoga života. Simptomi infekcije donjeg urinarnog trakta uključuju učestali, bolni nagon na mokrenje i hematuriju. Uobičajena je praksa razdvojiti spolno prenosive bolesti (SPB) od infekcija urinarnog trakta na temelju patogena i samog sjela infekcije, međutim razlikovanje uretritisa, vaginitisa i cistitisa može biti teško simptomatski razlučivo. Nadalje, patogeni koji su češći i poznati kolonizatori uretre i genitalija poput klamidije, ureaplasme, gardnerelle i sličnih organizama, mogu uzrokovati cistitis ali su inače nedetektirani standardnim tehnikama urinokulture. Razlika između cistitisa i pijelonefritisa ponekad je nejasna. Generalno se temelji na prevlasti lumbalnih bolova nad simptomima donjeg urinarnog trakta, uz pojavu upalnih simptoma i laboratorijskih nalaza. Objektivniji dokaz zahvaćenosti bubrega u praksi je rijetko potreban. Pacijenti koji imaju ozbiljne

simptome akutnog pijelonefritisa (APN), a kojima je potreban prijem u bolnicu su rijetki. (3, 4).

**Asimptomatske bakteriurije (ASB)** češće se razvijaju kod žena koje imaju učestale simptomatske infekcije. Približno 5% odraslih ima bakteriuriju u jednom trenutku, a incidencija se povećava 1-2% svaku dekadu. Ukoliko se ne razvije simptomatska infekcija, ASB prolazi spontano u roku od nekoliko dana (4).

**Rekurentna infekcija urinarnog trakta (RIUT)** definira se kao 2 nekomplikirane IUT u periodu od 6 mjeseci. Zahvaćaju približno 25% žena koje su ranije imale IUT. Kada postoji rekurentna infekcija s istim uzročnikom unatoč adekvatnoj terapiji, tada ju smatramo relapsom. Reinfekcija je RIUT koja je uzrokovana drugim bakterijskim uzročnikom ili istim prethodno izoliranim uzročnikom nakon negativizacije inicijalno pozitivne kulture. Učestalost reinfekcije je veća u odnosu na relaps (5).

### **1.1.2 Komplikirane infekcije urinarnog trakta**

Komplicirane IUT opisuju onu grupu pacijenata koja obično treba prolongiranu antimikrobnu terapiju te razne intervencijske postupke poput operacije, endoskopije i sl. Komplicirane IUT su infekcije koje se odvijaju kod pacijenata s anatomskim abnormalnostima urinarnog trakta ili značajnih medicinskih i kirurških komorbiditeta. Iako definicija neće pokriti sve pacijente i svaku situaciju, služi nam u obuhvaćanju velike većine ovih pacijenata i usmjerava nas prema njihovom adekvatnom liječenju. Brojne su karakteristike kojima opisujemo komplikirane IUT. One su, kao i nekomplikirane, gotovo uvijek ascendirajuće. Periuretralno tkivo biva kolonizirano zahvaćajući na kraju i samu uretru. Kolonizacija se od tamo nastavlja u mokraćnom mjehuru kod žena, odnosno u prostati kod muškaraca. Kada mikroorganizmi dospiju do mokraćnog mjehura invadiraju, nastavljaju ascenziju ili oboje. Infekcija bakterijom

E. coli obično je uzročnik prve infekcije, međutim uzročnici idućih infekcija mogu uistinu biti različiti te imati varirajuće rezistencije na antibiogramu. Polimikrobne infekcije više su izuzetak nego pravilo te se uglavnom radi o jednom uzročniku. Zbog definiranja antimikrobne terapije kao najveće važnosti, liječnik često mora posezati za lijekovima s najširim spektrom djelovanja ili čak za više njih. S time na umu, postoji niz patogena koji mogu biti uzročnici u kompliciranim IUT. Rezultat je to nekoliko faktora. Nozokomijalne infekcije učestale su zbog same količine osjetljivih pojedinaca i varijabilnosti prisutnih mikroorganizama. Idući razlog krije se u dostupnosti tih mikroorganizama pacijentima i njihovoj perzistenciji, pa etiološki agensi tada mogu biti raznovrsniji. Treći razlog je zbog limitirane mogućnosti nekih mikroorganizama da inficiraju imunološki zdrave pacijente, ali zbog definicije kompliciranih IUT u koje svrstavamo pacijente s kompromitiranim imunološkim sustavom, mogu imati olakšani pristup prema takvim domaćinima. Rezistencija na lijekove česta je kod pacijenata s kompliciranim IUT, razlog se može tražiti u izloženosti nekoliko antimikrobnih lijekova, pa selektivni proces može imati zbog toga važnu ulogu. Mjesto stjecanja infekcije mora biti uzeto u obzir jer je pristupačnost podložnim domaćinima ključna (6).

## 1.2 Epidemiologija

Smatra se kako će približno 80-90% žena imati barem jednu epizodu **nekomplirane IUT** tijekom svojeg života, a svake godine između 10 i 20% žena oboli od iste. Otprilike 1-2% žena iskusi česte recidive, gotovo svaki mjesec. Vrhunac je incidencije kod mladih seksualno aktivnih žena između 20. i 30. godine te ponovno u žena menopauzalne dobi. Determinante akutnih nekompliranih IUT su i genetske prirode ali i ponašanja. Žene koje su nesekretori antigena krvne grupe češće imaju urinarne infekcije, dok žene s rekurentnom IUT obično imaju blisku rodbinu (kćeri,

sestre, majke) s urinarnom infekcijom. Što se samoga ponašanja tiče, najvažnija komponenta su spolni odnosi. Kod seksualno aktivnih žena 75-90% infekcija usko je povezano sa seksualnim odnosom. Češći seksualni odnosi u pravilu znače i češće urinarne infekcije. Iduća važna poveznica sa stopom infekcija je uporaba spermicida kao kontracepcije. Žene koje koriste spermicide imaju 5 puta veću incidenciju rekurentne IUT u odnosu na seksualno aktivne žene koje koriste neku drugu metodu kontracepcije. Uporaba spermicida uništava normalnu vaginalnu floru te tako omogućava prekomjerni rast uropatogena, prije svega E. coli. Korištenje dijafragme također se može povezati s povećanim rizikom nastanka infekcije. Druge metode kontracepcije poput kondoma, kontracepcijskih pilula ili intrauterine kontracepcije nisu povezane s povećanim rizikom za infekciju. Distribucija infektivnih organizama izoliranih kod žena s akutnom nekompliciranom IUT u cijelom je svijetu konzistentna. Između 75 i 85% izolata čini E. coli. Ostali organizmi uključuju Staphylococcus aureus (5 do 10%), koji ima povećanu sezonsku varijaciju u kasno ljeto i ranu jesen, Klebsiella pneumoniae i Proteus mirabilis (svaki 1 do 2%) te streptokok grupe B koji je češći u trudnica i žena s dijabetesom. Široki spektar abnormalnosti povezan je s povećanom učestalosti **komplikiranih IUT**, a koje su prikazane u Tablici 1. I muškarci i žene imaju sličan rizik za infekciju u prisutnosti ovih abnormalnosti. Genetski faktori ne utječu na promoviranje komplikiranih IUT, osim ako se ne radi o selektivnim sindromima povezanim s abnormalnostima genitourinarnog trakta. Neke grupe imaju izuzetno visoku učestalost urinarnih infekcija. Za primjer se uzimaju osobe s urinarnim kateterom, a koje često imaju bakteriuriju. Osobe čije se mokrenje regulira intermitentnim kateterima imaju infekciju u 30 do 70% slučajeva (1, 7).

**Tablica 1.** Genitourinarne abnormalnosti povezane s kompliciranom infekcijom urinarnog trakta. Preuzeto i prilagođeno iz (7).

Vrsta	Abnormalnost
opstruktivne	uretralne ili ureteralne strikture urolitijaza tumori hipertrofija prostate kongenitalni zalisci divertikul mokraćnog mjehura
strana tijela	uretralni kateter uretralni stent nefrostomske cijevi
funkcionalne	neurogeni mokraćni mjehur cistokele povećani rezidualni urin
metaboličke	medularni spužvasti bubreg renalna transplantacija imunokompromitiranost
ostale	ilealni konduit

S druge strane, prolazna genitourinarna disfunkcija može biti povezana sa samo jednom epizodom infekcije. Primjer je opstrukcija bubrežnim kamencem koji može izazvati epizodu pijelonefritisa, ali s otklanjanjem bubrežnog kamenca nestaje i rizik za rekurentnu infekciju. Stoga se zaključuje kako je učestalost rekurentne infekcije uvelike određena mogućnošću korekcije prisutne abnormalnosti. Kada je prilježća

abnormalnost perzistentna, rekurentne epizode veoma su česte. Pacijenti s kompliciranom IUT i perzistentnom abnormalnošću, u 50 do 60% slučajeva imat će rekurentnu infekciju nakon 4 do 6 tjedana iza terapije. Organizmi izolirani kod pacijenata s kompliciranom IUT imaju veću varijabilnost i učestalost antimikrobne rezistencije u odnosu na one izolirane kod žena s akutnom nekompliciranom IUT.

*E. coli* također je najčešće izolirani organizam. Izolirani sojevi u kompliciranim IUT imaju izraženije virulentne faktore u odnosu na sojeve izolirane kod osoba s nekompliciranom IUT. Abnormalnost domaćina sama po sebi nije dovoljna za nastanak urinarne infekcije. Ostali izolati su *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. te organizmi koji produciraju ureazu poput *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii* i *Morganella morganii*. Česti su također i *Pseudomonas aeruginosa* i Gram-pozitivni organizmi, uključujući koagulaza negativne stafilokoke i enterokoke. Rijetki organizmi koji su specifični za komplicirane IUT su *Corynebacterium urealyticum*, *Aerococcus urinae* i *Ureaplasma urealyticum*. Anaerobni se organizmi rijetko izoliraju osim ako ne postoji apsces ili fistula u genitourinarnom traktu. Razlog zašto su navedeni organizmi češće antimikrobno rezistentni jest u čestim rekurentnim infekcijama i ponavljanim antimikrobnim liječenjima (1, 7).

### **1.3 Dijagnostika**

Dijagnoza IUT ovisi o kliničkom pregledu i laboratorijskim nalazima. Kod muškaraca se simptomi IUT tradicionalno dijele na „iritativne“ (dizurija, učestalo mokrenje, urgencija i otežano mokrenje) i na „opstruktivne“ (nikturija, usporen mlaz, kapanje). Kada se potonji simptomi razviju akutno i povezani su s bakteriurijom, smatraju se posljedicom otečenosti prostate koja je uzrokovana infekcijom ili upalom. Kao i kod žena, simptomi su često nepouzdana u razlikovanju donje od gornje IUT. Bakteriurija

kod muškaraca može uzrokovati infekciju prostate, epididimisa, sjemenskih vezikula i testisa. Takve se infekcije obično manifestiraju lokaliziranim simptomima koji pomažu u njihovoj dijagnostici. IUT se također moraju razlikovati od mnogih seksualno prenosivih bolesti i neinfektivnih genitourinarnih poremećaja koji mogu prouzročiti sličnu simptomatologiju. Fizikalni je pregled od limitirane korisnosti kod muškaraca sa sumnjom na IUT, ali uvijek je potrebno kod njegovog provođenja obaviti i inspekciju i palpaciju genitalija u potrazi za uretralnim iscjetkom, eritemom, upalom glansa penisa, penilnim lezijama, povećanim tj. bolnim epididimisom ili testisom te ingvinalnom limfadenopatijom. Suprapubična i kostovertebralna područja trebaju biti palpirana i perkutirana kako bi se utvrdila eventualna nelagoda ili bol. Rektalni bi pregled trebao sadržavati palpaciju prostate i ako je moguće seminalnih vezikula. U pacijenata s akutnim bakterijskim prostatitisom, prostata će biti topla i bolna, dok se kronični prostatitis neće očitovati dijagnostički relevantnim simptomima. Kod žena će se na IUT posumnjati u slučaju urgencije, dizurije, suprapubične i lumbalne boli, hematurije i povišene tjelesne temperature ( $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Dijagnoza je češća i kod pacijentica koje su imale nedavne uretralne instrumentalne zahvate te koje imaju anatomsku abnormalnost urinarnog trakta (3, 8). Kod žena koje se prezentiraju s klasičnim simptomima cistitisa (dizurija ili učestalo mokrenje), a bez simptoma koji sugeriraju na alternativnu dijagnozu ili prilježću komplikaciju može se odmah započeti liječenje bez dodatnih pretraga. Žene koje se prezentiraju simptomima akutnog cistitisa, pozitivni urinski (dipstick) test može pomoći u potvrdi dijagnoze, međutim negativni rezultat ne isključuje dijagnozu. U žena s akutnom dizurijom, piurija je visoko senzitivni indikator bakteriurije i može biti zamjena za urinokulturu. Ako dijagnoza nije potpuno sigurna te ako postoje komplicirajući faktori ili su moguće alternativne dijagnoze, potrebno je provesti širu dijagnostičku

evaluaciju. Krvne pretrage (uključujući kulture) nisu indicirane u žena sa suspektnim cistitisom osim ako su potrebne za provjeru alternativne dijagnoze ili za provjeru statusa znane priležeće bolesti (poput diabetesa mellitusa). I do 30% žena s akutnim pijelonefritisom može imati sekundarnu bakterijemiju, pa identifikacija mikroorganizama hemokulturama može biti od koristi u slučajevima kada se antimikrobni lijekovi daju prije urinokulture. Urinokulture prije samog liječenja smatraju se standardnim postupkom ako se radi o trudnoći ili pacijentu muškog spola. U žena, urinokulture generalno nisu potrebne u suspektnim akutnim nekomplikiranim cistitisima jer je spektar uzročnika predvidljiv, a rezultati često nisu dostupni sve do završetka kratkotrajne empirijske terapije. Uloga je urinokulture retrospektivna potvrda prisutnosti bakteriurije, koja u ispravnoj kliničkoj pretpostavci, potvrđuje dijagnozu IUT te daje specifične informacije o mikroorganizmu i antimikrobnoj osjetljivosti. Izvođenje kulture (zajedno s testom osjetljivosti) na uzorku urina uzetog prije samog liječenja, pogodno je za žene sa sumnjom na cistitis kod nejasnih dijagnoza, kod rijetkih ili rezistentnih mikroorganizama, suspektnih relapsa ili neuspjelog liječenja te ako su opcije liječenja limitirane intolerancijom na lijekove. Interpretacija rezultata urinokulture ovisi o kliničkom kontekstu i nalazu urina. Granična vrijednost bakteriurije potrebna za dijagnozu akutnog cistitisa nije apsolutna. Već i niska koncentracija ( $10^2$  jedinica/mL) koliformnih bakterija u uzorku urina žena s akutnom dizurijom i piurijom često predstavlja pravu bakteriuriju. Takvi se organizmi ne bi smjeli odbaciti kao „kontaminirani“ u kliničkoj varijanti koja sugerira na cistitis. S druge strane, čak i visoka koncentracija ( $>10^5$  jedinica/mL) nepatogena može prikriti pravu bakteriuriju ukoliko uzorak urina nije adekvatno prikupljen ili je ostavljen da odstoji na sobnoj temperaturi prije mikrobiološke analize. Organizmi koji nisu koliformni bacili, poput *S. saprophyticus* i *Enterococcus*, obično



se smatraju kontaminacijom u urinokulturi žena s nekomplikiranim cistitisom, dok u komplikiranim IUT gotovo svaki organizam može biti uzročnik i mora biti razmotren kod simptomatskog pacijenta (9, 16).

Za nekomplikirane IUT, slikovne dijagnostičke pretrage (ultrazvuk, CT, ekskretorna urografija) nisu od velike koristi, a povećavaju trošak i nelagodu te možebitne komplikacije kod pacijenata. Ove se pretrage trebaju provesti samo u slučaju sumnje na alternativnu dijagnozu ili na anatomske probleme koji zahtijevaju intervenciju. Nedavno je istraživanje postavilo iduće kriterije za selektivno provođenje radioloških pretraga kod odraslih koji se prezentiraju febrilnom IUT:

- a) medicinska povijest urolitijaze
- b) pH urina 7.0 ili veći
- c) bubrežna insuficijencija (glomerularna filtracija  $\leq 40$  mL/min/  $1.73$  m<sup>2</sup>)

Ovi kriteriji mogu smanjiti potrebu za slikovnim dijagnostičkim pretragama i za 40% bez zaobilaženja klinički relevantnih stanja poput renalnih apscesa. Iako muškarci s akutnim cistitisom trebaju biti razmatrani za daljnju evaluaciju uroloških abnormalnosti, slikovne dijagnostičke pretrage za mlađe od 45 ili za starije muškarce bez simptoma otežanog mokrenja ili hematurije često nisu potrebne (9).

## 1.4 Komplikacije

**Rekurentne infekcije urinarnog trakta (RIUT)** učestale su među mladim i zdravim osobama ženskog spola, iako generalno imaju anatomske i fiziološke uredan urinarni trakt. Žene s rekurentnim infekcijama imaju povećanu osjetljivost za vaginalnu kolonizaciju uropatogenima, a razlog je u većoj sklonosti koliformnih uropatogena da adheriraju na uroepitelne stanice. Rizični čimbenici za RIUT uključuju seksualne odnose, korištenje spermicidnih sredstava, IUT u ranoj dobi te pozitivnu obiteljsku anamnezu IUT. Nasljedni čimbenici mogu biti važni kod nekih žena s IUT. Mnogi se faktori smatraju predispozicijom RIUT u žena, kao obrasci mokrenja prije i nakon koitusa, učestalo uriniranje. S druge strane, tuširanje i obrasci brisanja nakon nužde nisu se pokazali kao rizični faktori za IUT. Za razliku od rizičnih faktora ponašanja kod mladih žena, mehanički i/ili fiziološki faktori koji utječu na pražnjenje mokraćnog mjehura, najjače su povezani s RIUT u zdravih postmenopauzalnih žena. Liječenje se RIUT ne razlikuje od onog za sporadične IUT, osim u vjerojatnosti infekcije rezistentnim uropatogenom koja je veća u žena koje su nedavno uzimale antimikrobnu terapiju. Strategija za prevenciju RIUT u mladih žena temelji se na edukaciji o povezanosti rekurentnih IUT s frekvencijom seksualnih odnosa te korištenju spermicidnih sredstava. Kontinuirana ili post-koitalna profilaksa s antimikrobnim lijekovima u niskim dozama ili intermitentno antimikrobno liječenje pokazali su se učinkovitim u kontroliranju rekurentnih nekompliciranih IUT u žena. Korištenje estrogena vrlo je učinkovito u prevenciji RIUT u postmenopauzalnih žena. Novi pristupi u njihovu sprječavanju uključuju korištenje probiotika i cjepiva (10, 17).

**Akutni pijelonefritis** često nastaje u žena koje imaju akutni nekomplicirani cistitis. Genetski i rizični čimbenici ponašanja koji su u vezi s pijelonefritisom, slični su onima

za akutnu nekomplikiranu infekciju. Za premenopauzalne žene važni čimbenici su seksualni odnosi, prethodna urinarna infekcija, novi seksualni partner, nedavno korištenje spermicida, obiteljska anamneza urinarne infekcije, dijabetes i nedavna inkontinencija. Najsnažnija povezanost je sa seksualnim odnosima. Klinička prezentacija često je izravna i očituje se znakovima i simptomima kostovertebralne boli i neugode, s ili bez vrućice, ili iritativnim simptomima donjeg urinarnog trakta. Međutim, ozbiljnost je simptoma varijabilna i širokog spektra. Može se prezentirati simptomima zahvaćanja donjeg urinarnog trakta i blagim lokalnim kostovertebralnim bolovima, pa sve do ozbiljnih sistemskih simptoma s bakterijemijom i sepsom. Visoka tjelesna temperatura, jaka bol, mučnina i povraćanje vežu se uz ozbiljano kliničko stanje. Septički sindrom i septički šok rijetki su u žena s akutnim nekomplikiranim pijelonefritisom. Kod pacijenata koji se prezentiraju ozbiljnom kliničkom slikom, trebalo bi uvijek pomisliti na mogućnost opstrukcije genitourinarnog trakta. Početna procjena svakog pacijenta s akutnim pijelonefritisom mora se temeljiti na evaluaciji ozbiljnosti bolesti. Temperatura, krvni tlak te simptomi poput mučnine moraju biti provjereni. Većina pacijenata, oko 80%, mladih žena s akutnim pijelonefritisom ne zahtijeva hospitalizaciju i učinkovito su liječene oralnom terapijom, često s inicijalnom intravenoznom dozom antimikroba. Žene moraju biti razmotrene za hospitalizaciju i inicijalnu parenteralnu terapiju ukoliko su hemodinamski nestabilne, imaju jaku mučninu i povraćaju ili ako postoji zabrinutost oko uzimanja oralnih antimikroba. Uz antimikrobnu terapiju potrebno je provesti simptomatsko liječenje hipotenzije, povraćanja, boli te mogućih drugih tegoba. Preporučeno trajanje antimikrobne terapije je između 10 i 14 dana (11,18).

**Urosepsa** je uglavnom uzrokovana nozokomijalnim Gram-negativnim organizmima. Važnost urosepse kao problema uočava se u podatku da više od 55% Gram-

negativnih septikemija potječe iz genitourinarnog trakta. Otprilike 25% slučajeva urosepse je idiopatsko, a 75% je u vezi s dijagnostičkim ili terapijskim postupcima. Akutna ili subakutna urosepsa može biti uzrokovana opstruktivnom ili neopstruktivnom uropatijom. Opstruktivna uropatija uglavnom je lokalizirana u gornjem urinarnom traktu te dovodi do porasta pritiska unutar bubrežnog pijelona, stvarajući mikrorupture koje omogućavaju prodor urina i infektivnih agensa u renalni parenhim. Neopstruktivna uropatija često je posljedica invazivnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka na urinarnom traktu, pretežno u prostati i bubregu. Prognoza urosepse poglavito ovisi o pojavnosti septičkog šoka. Stopa smrtnosti je dva do četiri puta veća u septikemiji s razvojem septičkoga šoka. Pojavnost bakterijskoga šoka u urosepsi češća je kod opstrukcije gornjeg urinarnog trakta. Još jedan važan čimbenik oslabljeno je imunološko stanje pacijenta. Terapijskim mjerama moramo obuhvatiti različite patofiziološke mehanizme te utvrditi je li uropatija opstruktivna ili neopstruktivna. Urosepsa je infekcija koju je teško liječiti i koja ima visoku smrtnost, pogotovo kada je povezana sa septičkim šokom. Zbog kompleksnih patofizioloških mehanizama, davanje samo antimikrobnih lijekova nije zadovoljavajuća terapija za septički šok, pa je potrebno nekoliko sistemskih terapijskih mjera u odgovarajućem redosljedu. Osnovne terapijske mjere urosepse sa septičkim šokom su sljedeće: sistemska potpora (vazoaktivni lijekovi), venska nadoknada tekućine, acidobazna korekcija, antibakterijska kemoterapija, imunoglobulini, heparinsko liječenje, respiratorna potpora i kirurški zahvat. Također, kritično bolesni pacijenti moraju biti monitorirani (kardiovaskularna i respiratorna funkcija) na temelju aktualnog kliničkog stanja. Minimalno je potrebno kontinuirano monitoriranje arterijskog krvnog tlaka, centralnog venskog tlaka, EKG-a, SaO<sub>2</sub> te diureze (12,19).

## 1.5 Liječenje

### 1.5.1 Neantimikrobna terapija

Neantimikrobna terapija temelji se na nedostacima antimikrobne profilakse za RIUT. Pojava rezistentnih sojeva u urinu i neuspjeh u potpunoj eradikaciji mikroorganizama od najveće su važnosti pri razmatranju neantimikrobne terapije (13).

- a) Alkalizacija mokraće predložena je kao intervencija u smanjenju RIUT. Postiže se primjenom alkalizirajućih sredstava kao što je kalijev citrat. Međutim, nijedno istraživanje nije potvrdilo značajan uspjeh ove terapije.
- b) Druga predložena preventivna terapija upotreba je probiotika *Lactobacillus*. Pomaže u formiranju vaginalne barijere patogenim bakterijama. Objavljeni su razni rezultati bez konkretnih zaključaka.
- c) Brusnica je dugo bila povezana s liječenjem RIUT. Posjeduje antioksidativna svojstva i inhibira vezanje P-fimbrija uropatogena za urotel. Studije nisu pokazale značajno smanjenje incidencije IUT u podskupini bolesnika s rekurentnim cistitisom koji koriste proizvode brusnice.
- d) Topički estrogene opsežno su istraženi i pokazalo se da smanjuju stopu RIUT. Nedavna studija pokazuje da topički estrogene smanjuju rizik RIUT bez povećanja rizika za rak dojke ili endometrija u žena, ali javljaju se lokalne nuspojave poput iritacije (13).

### 1.5.2 Cjepiva

Cjepiva su predložena s idejom poticanja pacijentove urođene i humoralne imunosne reakcije protiv urinarnih patogena. Korištena su različita oralna i vaginalna cjepiva, iako su oralna najviše istraživana i upotrebljavana. Uro-Vaxom ili OM-89,

oralno je cjepivo koje obuhvaća 18 različitih sojeva liofiliziranih lizata *E. coli*. Relativno nedavna metaanaliza na Uro-Vaxom potvrdila je njegovu djelotvornost u liječenju RIUT. Usvojeni protokol davanja obično je 1 kapsula dnevno tijekom 90 dana kao indukcijsko liječenje, zatim pauza od 3 mjeseca, a kada je zamišljeno kao konsolidacijsko liječenje, daje se 1 kapsula dnevno prvih 10 dana svakog mjeseca, 3 uzastopna mjeseca. Vaginalna cjepiva nisu još u kliničkoj praksi jer im nije dokazana učinkovitost (13).

### **1.5.3 Opća načela korištenja antimikrobnih sredstava**

Cilj liječenja je eliminirati patogene iz urina, stoga su ključni antimikrobni lijekovi. Dva su važna faktora u odabiru odgovarajućeg lijeka. Prvo, patogen mora biti osjetljiv na antimikrobni lijek, a drugo, lijek mora biti sadržan u urinu u dovoljno visokoj koncentraciji kako bi bio učinkovit protiv patogena (iznad minimalne inhibitorne koncentracije [MIC]). Srećom, koncentracija mnogih antimikrobnih lijekova u urinu često je stotinu puta veća nego u serumu, pa se inhibitorna razina može postići oralnim doziranjem mnogih uobičajeno korištenih antimikrobnih lijekova (izuzetak su markolidi). Stoga, serumska koncentracija lijekova nije važna u slučajevima jednostavnih, nekompliciranih cistitisa. S druge strane, bitna je za pacijente s komplicirajućim faktorima poput bakterijemije, vrućice ili infekcije koja uključuje parenhim bubrega ili prostate. Kod pacijenata s bubrežnom insuficijencijom, i akutnom i kroničnom, može biti potrebna prilagodba doziranja antimikrobnih lijekova koji se primarno izlučuju bubrežima. Pacijenti s bubrežnim zatajenjem zadnjeg stadija ne mogu učinkovito koncentrirati lijekove u urinu, pa je eradikacija uzročnika u tom slučaju otežana. Konačno, zbog toga što opstrukcija urinarnog trakta može utjecati na koncentraciju antimikrobnih lijekova u urinu, opstrukcija se mora zbrinjavati što je prije moguće. Antimikrobna rezistencija dovela je do poteškoća u

liječenju uobičajenih bolesti poput IUT, što je zabrinjavajuće kako za pojedinca koji se liječi tako i za širu populaciju. Rezultati urinokultura rijetko su dostupni tijekom evaluacije u hitnoj službi, pa se antimikrobni lijekovi moraju dati empirijski. Idealno je ciljano antimikrobno liječenje prema osjetljivosti prisutnog patogena. Kada su rezultati urinokultura dostupni, trebaju se koristiti u izboru lijeka. Kada rezultati urinokultura nisu dostupni, treba koristiti poznate podatke o najčešćim uzročnicima i njihovoj rezistenciji te u skladu s tim odabrati odgovarajući antimikrobni lijek.

#### **1.5.4 Antimikrobna terapija nekompliciranih IUT**

Oralna antimikrobna terapija primjenjuje se u liječenju nekompliciranog cistitisa. Nitrofurantoin je učinkovit, dobro se podnosi i relativno je jeftin. Trimetoprim i trimetoprim-sulfametoksazol također se dobro podnose, zahtjevaju kratko uzimanje od samo 3 dana te su jeftini. Ovi su lijekovi preporučuju kao terapija prve linije, sve dok je stopa lokalne rezistencije E.coli manja od 20%. Fluorokinoloni poput ciprofloksacina i levofloksacina više se ne favoriziraju zbog rastuće rezistencije te zbog nepovoljnog profila nuspojava. Sada se samo upotrebljavaju kao sekundarna linija u liječenju nekompliciranog cistitisa. Fosfomicin trometamol, primjenjen u jednoj oralnoj dozi od 3 g, mnogo je skuplji od prethodno navedenih lijekova, ali mogao bi smanjiti troškove u situacijama kada zbog nepridržavanja višednevnog protokola liječenja dolazi do recidiva bolesti. Pivmecillinam je penicilin proširenog spektra s dobrim učinkom protiv bakterija s proširenim spektrom beta-laktamznog djelovanja i ima minimalni učinak na crijevnu i vaginalnu floru, potencijalno smanjujući upotrebu lijekova za rezistentne organizme.

**Tablica 2.** Empirijska antimikrobna terapija za nekomplicirane IUT. Preuzeto i prilagođeno iz (14).

Nitrofurantoin monohidrat	100 mg	2 puta dnevno	5 dana	prva linija
Trimetoprim-sulfametoksazol	160 mg/800 mg	2 puta dnevno	3 dana	prva linija ako E.coli rezisten.< 20%
Fluorokinoloni Ciprofloksacin Levofloksacin	500 mg 750 mg	2 puta dnevno 1 puta dnevno	7 dana 5 dana	sek. linija, porast rezistencije, nuspojave
Fosfomicin trometamol	3 g		jednom	skuplji, niža učinkovitost, mogu spriječiti recidive
Amoksicilin/klavulanska kiselina	500 mg/125 mg	2 puta dnevno	3-7 dana	alternativa, niža učinkovitost
Cefalosporini Cefdinir Cefaklor Cefpodoxim Cefuroksim Pivmecillinam	300 mg 500 mg 100 mg 250 mg 400 mg	2 puta dnevno 3 puta dnevno 2 puta dnevno 2 puta dnevno 2 puta dnevno	7 dana 7 dana 7 dana 7-10 dana 4-7 dana	alternativa, niža učinkovitost  dostupnost limitirana na samo neke europske drž.

Unatoč njihovim prednostima, fosfomicin i pivmecillinam imaju manju učinkovitost u usporedbi s nitrofurantoinom, trimetoprimom, trimetoprim-sulfametoksazolom i fluorokinolonima. Drugi alternativni izbori antimikroba za nekomplicirane IUT su penicilini i cefalosporini. Antimikrobni izbor za nekomplicirane cistitise prikazan je u Tablici 2. Pacijenti s nekompliciranim cistitisom ne zahtijevaju hospitalizaciju. Mogu biti otpušteni doma s oralnom antimikrobnom terapijom (14, 20).



### 1.5.5 Antimikrobna terapija kompliciranih IUT

Inicijalni antimikrobni lijekovi u liječenju **pijelonefritisa** moraju biti djelotvorni protiv *E. coli*, zbog njene prisutnosti u većini slučajeva. Terapija virulentnijih ili rezistentnijih organizama razmatra se u pacijenata s RIUT, urinarnim kateterima ili prijašnjim instrumentalnim zahvatima. Ako pacijent ne povraća i ne sumnja se u bakterijemiju, indicirano je ambulantno liječenje oralnim lijekovima. U područjima gdje je rezistencija uropatogena na fluorokinolone manja od 10%, preporučuju se ciprofloksacin ili levofloksacin. Preporuča se primanje inicijalne intravenozne doze ceftriaksona ili aminoglikozida tijekom hitnog prijema, a potom se pacijenti otpuštaju s receptom za oralne fluorokinolone. U područjima gdje lokalna rezistencija uropatogena na fluorokinolone prelazi 10%, ovaj je parenteralni oblik liječenja preporučen u hitnom prijemu prije nego se pacijent otpusti s oralnim fluorokinolonima. Preporučuje se isti režim parenteralne primjene antimikrobnih lijekova u slučaju ako su trimetoprim-sulfametoksazol ili beta-laktami, oba sredstva druge linije, odabrani za empirijsko liječenje. Oralni beta-laktami kao cefpodoksim, smatraju se sekundarnom linijom za pijelonefritis jer čak i kada je uzročnik osjetljiv, visoka je stopa neuspješnog liječenja. Fosfomicin i nitrofurantoin, iako učinkoviti za cistitis, nisu za pijelonefritis, iz razloga što su uglavnom koncentrirani u mokraćnom mjehuru. Terapija izbora, doze i trajanje liječenja prikazani su u Tablici 2. Indikacije za prijem i bolničko liječenje bolesnika s akutnim pijelonefritisom uključuju nekontrolirano povraćanje, znakove sepse, trudnoću, muške osobe, transplantaciju bubrega te druge komplicirajuće faktore poput prisutnosti kamenaca, ureteralnog stenta i katetera. Ove pacijente treba početi liječiti intravenoznim antimikrobima.

**Tablica 3.** Empirijska antimikrobna terapija pijelonefritisa. Preuzeto i prilagođeno iz (14).

Ambulantno empirijsko liječenje				
Ciprofloksacin	100 mg	oralno	2 puta dnevno	7 d
Levofloksacin	750 mg	oralno	1 puta dnevno	5-7 d
Cefpodoksim	200 mg	oralno	2 puta dnevno	10-14 d
Trimetoprim-sulfametoksazol	160-800 mg	oralno	2 puta dnevno	10-14 d
Ceftriakson	1 g	intramusk./intraven.	jednom	
Gentamicin	5 mg/kg	intramusk./intraven.	jednom	
Ciprofloksacin	400 mg	intravenozno	jednom	
Bolničko empirijsko liječenje				
Ciprofloksacin	400 mg	intravenozno	svakih 12 sati	
Levofloksacin	500 mg	intravenozno	svaka 24 sata	
Ceftriakson	1 g	intravenozno	svaka 24 sata	
Gentamicin	5 mg/kg	intravenozno	svaka 24 sata	
Tobramicin	5 mg/kg	intravenozno	svaka 24 sata	
Piparacilin /tazobactam	3.375 g	intravenozno	svakih 6 sati	
Meropenem	2 g	intravenozno	svakih 8 sati	

Terapija može uključivati flourokinolone, aminoglikozide s ili bez ampicilina, cefalosporine širokog spektra ili peniciline širokog spektra s ili bez aminoglikozida, karbapeneme. Izbor treba biti baziran s obzirom na lokalnu rezistenciju. Izbor, doze i trajanje bolničkog liječenja pijelonefritisa prikazani su u Tablici 3 (14).

Sumnju na **bubrežni apsces i perinefrični apsces** treba postaviti kod pacijenata koji unatoč adekvatnoj antimikrobnoj terapiji pijelonefritisa ne pokazuju znakove poboljšanja. Klasično, liječenje bubrežnih apscesa zahtijeva otvorenu ili perkutanu drenažu, ali postoje dokazi koji podupiru neinvazivnu terapiju antimikrobnim lijekovima i opservaciju malih apscesa (3 do 5 cm) u hemodinamski stabilnih pacijenata. Izbor antimikrobnih lijekova, kao i kod pijelonefritisa, treba biti usmjeren prema Gram-negativnim organizmima, a u obzir treba uzeti i lokalnu rezistenciju. Može se razmotriti i pokrivanje stafilokoka ako postoji sumnja na hematogenu diseminaciju (endokarditis, kožni apsces ili celulitis). Mali perinefrički apscesi (<3 cm) mogu također biti tretirani nekirurški. Perinefrički apsces veći od 3 cm treba biti dreniran perkutano ili kirurški što je prije moguće zbog kontrole infektivnog izvora. Neki će se pacijenti na kraju morati podvrgnuti zahvatu nefrektomije (14).

Povezanost **urolitijaze** i infekcije je kompleksna. Tradicionalno, smatralo se da su kamenci posljedica infekcije. Pojedine bakterije stvaraju okoliš koji omogućuje taloženje kristala i na kraju formiranje kamenaca. Danas se zna da je povezanost mnogo kompleksnija, neke se infekcije događaju kao posljedica opstrukcije kamencima. Bez obzira na podrijetlo, IUT u sklopu urolitijaze kompleksno je stanje. Antimikrobni se lijekovi moraju dati odmah. Ako je prisutna hidronefroza ili opstruktivni kamenac, nužna je intervencija kako bi se otklonila opstrukcija i spriječilo daljnje pogoršanje. Pacijenti s IUT i neopstruktivnim kamencem mogu se ambulantno liječiti uz dostupnost urološkog ambulantnog praćenja (14).

**Kateterske IUT** karakterizirane su pozitivnom urinokulturom te koncentracijom bakterija  $\geq 10^3$  jedinica/mL u kateteriziranih pacijenata sa znakovima ili simptomima IUT, nakon isključenja drugih potencijalnih infektivnih lokalizacija (simptomi su često u kateteriziranih pacijenata nespecifični). Bakterijska kolonizacija obično nestaje

nakon uklanjanja katetera, ali može uzrokovati infekciju u približno 30% slučajeva. Tijekom kratkotrajne kateterizacije (<1 mjeseca) obično se zamjećuje monomikrobna flora (E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis, P. aeruginosa), dok je za dugotrajne kateterizacije (>1 mjeseca) tipična polimikrobna flora s patogenima kao što su Providencia stuartii ili Morganella morganii. Preporučuje se urinokultura. Ako je kateter prisutan dva tjedna ili duže, preporučuje se njegovo uklanjanje prije skupljanja uzoraka urina. Tablica 4 prikazuje najprikladnije terapijske opcije za empirijsko liječenje kateterskih IUT. Preporučeno je uklanjanje ili promjena urinarnog katetera prije početka antimikrobne terapije (15).

Bakteriurija u **trudnoći**, čak i asimptomatska, povezana je s komplikacijama poput sepse, prijevremenog poroda i niske porođajne težine te se mora uvijek liječiti antimikrobnim lijekovima. Pijelonefritis se razvija u oko 30% trudnih žena s neliječenom bakteriurijom. Aminopenicilini i cefalosporini smatraju se sigurnima i generalno učinkovitim u trudnica s asimptomatskom bakteriurijom. Nitrofurantoin je učinkovit, ali treba ga izbjegavati kod pacijenata s manjkom G6PD, a također i u prvom trimestru trudnoće zbog povezanosti s urođenim manama. Nitrofurantoin se može koristiti u prvom trimestru ukoliko niti jedan drugi lijek nije dostupan za liječenje infekcije. Penicilini, eritromicin i cefalosporini ne povisuju rizik urođenih mana te se stoga preferiraju kada su prikladni. Trudnice s pijelonefritisom imaju visoki rizik za opstetričke i fetalne komplikacije. Zahtijevaju hitnu hospitalizaciju, opstetrički nadzor i parenteralne antimikrobne lijekove (14).

**Tablica 4.** Terapeutske opcije kateterskih infekcija urinarnog trakta. Preuzeto i prilagođeno iz (15).

Početno empirijsko liječenje, blaga infekcija (cistitis)	
Amoksiklavulanat <sup>3</sup>	1g, svakih 12 sati, 7 dana
Cefiksime <sup>1</sup>	400 mg, svaka 24 h, 7 dana
Ceftibuten <sup>1</sup>	400 mg, svaka 24 h, 7 dana
Levofloksacin <sup>2</sup>	500 mg, svaka 24 h, 7 dana
Ciprofloksacin <sup>2</sup>	500 mg, svakih 12 h, 7 dana
Ciprofloksacin <sup>2</sup> produljenog oslobađanja	1000 mg, svaka 24 h, 7 dana
Fosfomicin trometamol	3 g, svaka 72 h, 9 dana
<sup>1</sup> Prvi izbor umjesto penicilina u slučaju prethodnih alergijskih reakcija	
<sup>2</sup> Empirijski samo kod lokalne rezistencije <10%	
<sup>3</sup> Amoksicilin/klavulanska kiselina ne bi se smjela koristiti u empirijskoj terapiji kompliciranih IUT, preporučuje se amoksicilin+aminoglikozid	
Neuspjeh terapije ili ozbiljne infekcije, intravenski	
Ciprofloksacin <sup>1,2</sup>	400 mg, svakih 8–12 h, 14 dana
Piperacilin/tazobaktam <sup>2</sup>	4.5 g, svakih 8 h, 14 dana
Ceftazidim <sup>2</sup>	2 g, svakih 8 h, 14 dana
Meropenem <sup>2,3</sup>	1 g, svakih 8 h, 14 dana
Imipenem <sup>2,3</sup>	500 mg, svakih 6 h, 14 dana
<sup>1</sup> Empirijski samo kod lokalne rezistencije <10%	
<sup>2</sup> U slučaju urosepse, razmotriti kombinaciju s amikacinom 15 mg/kg, svaka 24 h, prvih 3-5 dana, s adekvatnim monitoriranjem renalne funkcije	
<sup>3</sup> Samo u slučajevima patogena koji produciraju beta-laktamazu proširenog djelovanja; poznata kolonizacija ili prijašnja infekcija	

**IUT u muškaraca** generalno nastaju kod anatomskih i funkcionalnih promjena urinarnog trakta, opstrukcije (uglavnom zbog benigne hipertrofije prostate) ili

instrumentalnih zahvata. Prije početka empirijske terapije, preporučuje se urinokultura. E. coli je glavni uzročnik IUT u muškaraca, iako je učestalost ovog uzročnika manja u muškaraca nego kod žena. Slijede Enterobacteriaceae (Proteus, Klebsiella, Enterobacter), Enterococci i Pseudomonas spp. Zbog činjenice da se zahvaćenost prostate ne može isključiti na temelju kliničke prezentacije, preporučena je upotreba antimikrobnih lijekova koji dosežu terapijsku koncentraciju u tkivu prostate. Iz tog razloga, najprikladnija terapijska opcija za oralno empirijsko liječenje je sljedeća:

- trimetoprim/sulfametoksazol 160/800 mg, dva puta dnevno
- levofloksacin 500 mg, jednom dnevno
- ciprofloksacin 500 mg, dva puta dnevno
- ciprofloksacin produljenog oslobađanja 1000 mg, jednom dnevno
- prulifloksacin 600 mg, jednom dnevno

Nekoliko je studija procijenilo optimalno trajanje terapije za muškarce, međutim liječenje uobičajeno traje 14 dana. Urološka obrada preporučuje se zbog evaluacije prisutnosti predisponirajućih rizičnih faktora, osim za mlade zdrave pacijente s prvom IUT koja brzo odgovora na antimikrobno liječenje (15).

**Diabetes mellitus** je predisponirajući faktor za IUT, iako je rizik povećan samo u ženskih osoba. Kod žena s dijabetesom, IUT često su povezane s ozbiljnim komplikacijama (pielonefritis, urosepsa). Preporuke za liječenje akutnih IUT kod ovih pacijenata jednake su kao i za opću populaciju. Međutim, učinkovitost kratkotrajne terapije nije potkrijepljena statistički značajnim kliničkim podacima (15).

## **2: Zahvale**

Zahvaljujem mentoru, prof.dr.sc. Robertu Likiću na pomoći, savjetima i strpljenju prilikom pisanja ovog diplomskog rada. Zahvaljujem i svim profesorima, doktorima, medicinskim sestrama i osoblju koje je sudjelovalo i pomoglo mi tijekom studija na Medicinskom fakultetu. Također, zahvaljujem i svim prijateljima i kolegama koji su mi pružali podršku i pomoć te uljepšali razdoblje provedeno na Medicinskom fakultetu. Na kraju, posebno zahvaljujem svojim roditeljima i bratu na razumijevanju i pruženoj potpori tijekom cjelokupnog studija.

### 3: Literatura

1. Foxman, B. (2003). Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Disease-a-Month*, 49(2), 53–70.
2. Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., & Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*, 13(5), 269–284.
3. Hooton, T. M., & Stamm, W. E. (1997). Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infectious Disease Clinics of North America*, 11(3), 551–581.
4. Bishop, M. C. (2004). Uncomplicated Urinary Tract Infection. *EAU Update Series*, 2(3), 143–150.
5. Epp, A., & Larochelle, A. (2017). No. 250-Recurrent Urinary Tract Infection. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 39(10), e422–e431.
6. Neal, D. E. (2008). Complicated Urinary Tract Infections. *Urologic Clinics of North America*, 35(1), 13–22.
7. Nicolle, L. E. (2002). Epidemiology of urinary tract infections. *Clinical Microbiology Newsletter*, 24(18), 135–140.
8. Lipsky, B. A. (1989). Urinary Tract Infections in Men. *Annals of Internal Medicine*, 110(2), 138.
9. Gupta, K., Grigoryan, L., & Trautner, B. (2017). Urinary Tract Infection. *Annals of Internal Medicine*, 167(7), ITC49.



10. Hooton, T. M. (2001). Recurrent urinary tract infection in women. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 17(4), 259–268.
11. Nicolle, L. E. (2008). Uncomplicated Urinary Tract Infection in Adults Including Uncomplicated Pyelonephritis. *Urologic Clinics of North America*, 35(1), 1–12.
12. Tunn, U. W. (1982). Sepsis Associated With Urinary Tract Infection. *Archives of Internal Medicine*, 142(11), 2035.
13. Abou Heidar NF, Degheili JA, Yacoubian AA, Khauli RB. Management of urinary tract infection in women: A practical approach for everyday practice. *Urol Ann.* 2019;11(4):339-346.
14. Dubbs, S. B., & Sommerkamp, S. K. (2019). Evaluation and Management of Urinary Tract Infection in the Emergency Department. *Emergency Medicine Clinics of North America*.
15. Concia, E., Bragantini, D., & Mazzaferri, F. (2017). Clinical evaluation of guidelines and therapeutic approaches in multi drug-resistant urinary tract infections. *Journal of Chemotherapy*, 29(sup1), 19–28.
16. Schmiemann, G., Kniehl, E., Gebhardt, K., Matejczyk, M. M., & Hummers-Pradier, E. (2010). The Diagnosis of Urinary Tract Infection. *Deutsches Aerzteblatt Online*.
17. Epp, A., Larochelle, A., Lovatsis, D., Walter, J.-E., Easton, W., Epp, A., ... Marshall, C. (2010). Recurrent Urinary Tract Infection. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 32(11), 1082–1090.

18. Talner, L. B., Davidson, A. J., Lebowitz, R. L., Dalla Palma, L., & Goldman, S. M. (1994). Acute pyelonephritis: can we agree on terminology? *Radiology*, 192(2), 297–305.
19. Wagenlehner, F. M. E., Pilatz, A., Naber, K. G., & Weidner, W. (2008). Therapeutic challenges of urosepsis. *European Journal of Clinical Investigation*, 38, 45–49.
20. Wagenlehner, F. M. E., Hoyme, U., Kaase, M., Fünfstück, R., Naber, K. G., & Schmiemann, G. (2011). Uncomplicated Urinary Tract Infections. *Deutsches Aerzteblatt Online*.

## **4: Životopis**

Rođen sam 16.4.1995. u Zagrebu. Nakon završene osnovne škole 2010. g., upisujem opći smjer u I. gimnaziji u Zagrebu u kojoj sam i maturirao 2014. g. Nakon uspješno položenog prijemnog ispita, iste godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu te ga u roku i završavam. Aktivno se služim engleskim jezikom, a pasivno i njemačkim jezikom.