

Farmakoterapija urinarnih infekcija

Katedra za farmakologiju, toksikologiju i
kliničku farmakologiju

Epidemiologija urinarnih infekcija

- Javljaju se u svim starosnim grupama, češće kod žena u generativnom periodu (20% injim barem u životu uro-infekciju, a kod 3-5% se infekcije ponavljaju i više puta).
- Heterogena grupa kliničkih sindroma i bolesti koje se međusobno razlikuju po epidemiologiji, etiologiji, lokalizaciji, težini poremećaja opšteg stanja, izraženosti lokalnih simptoma, učestalosti pojavljivanja i sklonosti recidiviranju, prisutnosti komplicirajućih faktora, potrebnoj antimikrobnoj terapiji, ishodu i prognozi.
- Cilj liječenja uroinfekcija je nestanak kliničkih simptoma i eradikacija infekcije u svrhu prevencije nastanka recidiva.
- Potrebno je liječiti sve simptomatske urinarne infekcije i asimptomatsku bakteriuriju u odabranih osoba primjenom najmanje toksičnog i ujedno najjeftinijeg antimikrobnog lijeka u adekvatnoj dozi i u dovoljno dugom vremenu za eradikaciju infekcije.
- Antimikrobni spektar primijenjenog lijeka mora pokrivati spektar dokazanog ili očekivanog uzročnika i što je moguće manje poremetiti normalnu crijevnu floru.

Faktori rizika koji doprinose razvoju urinarnih infekcija

- Neracionalna primjena široko-spektralnih antibiotika (uništavaju vaginalnu floru) i/ili spermicida
- Urinarni kateter
- Dijabetes melitus, poremećaji imuniteta (imunodeficijencije)
- Urinarna i fekalna inkontinencija
- Strukturne anomalije ili druge opstrukcije urina (kalkuloza ili benigna hiperplazija prostate-BHP)
- Urinarna ili fekalna inkontinencija
- Trudnoća, menopauza (usljed nedostatka estrogena), starenje.
- Seksualno aktivne žene-usljed prodora bakterija iz perianalnog područja u uretru, ali žene koje koriste dijafragmu kao kontraceptivno sredstvo.
- Dugotrajna hospitalizacija (nozokomijalne urinane infekcije)

Klasifikacija urinarnih infekcija (1)



Po nastanku	<ul style="list-style-type: none">▪ Akutne,▪ Hronične.
Po lokalizaciji:	<ul style="list-style-type: none">▪ Donji urinarni sistem - (uretritis, cistitis, prostatitis),▪ Gornji urinarni sistem - (pijelonefritis, glomerulonefritis).
Po tendenciji ponavljanja:	<ul style="list-style-type: none">▪ Recidivirajuće,▪ Povremene infekcije.
Po simptomatologiji:	<ul style="list-style-type: none">▪ Simptomatske,▪ Asimptomatske infekcije.
Po faktoru komplikacije:	<ul style="list-style-type: none">▪ Nekomplikovane infekcije,▪ Komplikovane (svi oblici infekcije urinarnog sistema kod muškaraca smatraju se komplikovanim.)

Klasifikacija urinarnih infekcija (2)

- Urin zdrave osobe je sterilan, faktori rizika, patološki procesi i anomalije urogenitalnog trakta doprinose razvoju infekcija. Klasifikuju se i kao:

- **Nekomplikovane infekcije urinarnog trakta** – neizmijenjen urinarni trakt
asimptomatska bakterijuriya, akutni i rekurentni cistitis, akutni pijelonefritis, akutni uretritis

Liječenje empirijsko sa uroantisepticima i per os antibioticima, 3-7 dana bez kulture.

- **Komplikovane infekcije urinarnog trakta** – patološki izmijenjen urinarni trakt koji **uzrokuje perzistenciju bakterija**. Najčešće su prisutne kod:
kalkuloze, VUR, hroničnog prostatitisa, anomalija, postavljanog katetera, neurogene bešike, dijabetesa, tumora, prolapsa uterusa, intrahospitalnih infekcija, AIDS).
Simptomi obično traju duže od 7 dana.

Karakterišu ih **recidivi i reinfekcije, rezistentni uzročnici, ali je i uspjeh terapije često neuspješan**. Kod **muškaraca** sve urinarne infekcije se smatraju **komplikovane!**

Mikrobiološki uzročnici

- **Najčešći uzročnici su Gram negativne bakterija:**

Escherichia coli – najčešći uzročnik, i više od 80% slučajeva

Proteus mirabilis

Klebsiella sp.

- **Manje česti organizmi su Gram pozitivne bakterije:**

Staphylococcus saprophyticus (koagulaza negativne) - 10-15% infekcija mladih žena

Enterococcus sp. – kod pacijenata sa urolitijazom ili nakon intervencije.

- **Ostali uzročnici – mogu se pretpostaviti nalazom negativne urinokulture na najčešće uzročnike**

- *Chlamidia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Ureaplasma urealyticum, Herpes Simplex Virus, Candida species, Trichomonas vaginalis, Tuberkuloza, Candida albicans, Mycobacterium TBC, anaerobi.*

- *Uzročnici intrahospitalnih infekcija (često multirezistentni na antimikrobnu terapiju): Pseudomonas sp., Citrobacter sp., Acinetobacter sp. ali i su česte i polimikrobne infekcije!*



Patogeneza

- Vagina i distalni dijelovi uretre normalno su kolonizovani saprofitnim sojevima (koji imaju zaštitnu ulogu), ali ne i enteričnim G-bakterijama (patogeni).
- U normalnim uslovima, odstranjuju se dilucijom i direktnim antibakterijskim dejstvom urina i mukoze.

Mogući načini razvoja infekcije:

- **Ascedentni (uzlazni) put infekcije**-mikroorganizmi iz završnog dijela digestivnog trakta- (fekalna flora) se zadržavaju i razmnožavaju oko otvora uretre.
- Dovoljno veliki broj bakterija nakon razmnožavanja u mokraćnoj bešici ima tendenciju daljeg kretanja kroz uretere prema bubrezima → **rizik razvoja** pijelonefritias.
- **Descedenti put** – hematogeni način diseminacije bakterija
- **Perzistencija i razmnožavanje bakterija** nastaje usljed opstrukcije normalnog toka urina, rasta i/ili krvarenja tumora i nastanka tromba.
- Upotreba antibiotika, imunosupresija, upotreba lokalnih kontraceptiva podstice kolonizacije u perianalnom i periuretralnom predjelu.



Klinička slika

- **Simptomatske i asimptomatske urinarne infekcije.**
- **Simptomi dizurije su različiti:** učestalo mokrenje, noćno mokrenje, otežano zadržavanje urina, osjećaj „peckanja“ u predjelu mokraćne bešike pri mokrenju, uprkos osjećaju "urgentnosti" mokrenje je minimalno, osjećaj nepotpunog pražnjenja mokraćne bešike, urgencija mokrenja. Kod muškaraca čekanje na početak mokrenja i slab mlaz urina.
- **Opšti simptomi i bol:** Kod jačih upala mogući su i osjećaj slabosti, malaksalosti, iscrpljenosti, osjećaj bola i kada se ne urinira, neprijatni pritisak iznad pubične kosti, kod muškaraca se javlja bol u perineumu i napetost u rektumu.
- **Izgled urina:** mliječni ili mutan izgled, crvenkast zbog prisustva krvi. Miris intenzivan.
- **Povišena tjelesna temperatura i groznica** mogu biti znak da je infekcija zahvatila prostatu ili bubrege.
- Ostali simptomi infekcije bubrežnog parenhima uključuju febrilitet, slabo opšte stanje, bol u leđima ili ispod rebra, mučnina ili povraćanje.

Dijagnoza

- Uzeti "čist" uzorak urina: prije davanja uzorka neophodno je da pacijent opere predio genitalija i sakupi "srednji mlaz" jutarnjeg urina u sterilnu posudu.
- Testiranje urina treba započeti vizuelnim pregledom ocjenom: boje, mirisa, prisustva bistrine/zamućenosti, mirisa, a zatim i pregledom sedimenta.

Analiza broja bakterija u urinu

- Bakteriurija- prisustvo bakterija u urinu (urin je normalno sterilan)
- Signifikantna bakteriurija
- $\geq 10^5$ bakterija/ml (i $\geq 10^4$ bakt/ml jer je senzitivniju broj u potvrdi infekcije)
- $\geq 10^3$ bakt/ml kod žena sa simptomima urinarne infekcije
- $\geq 10^3$ bakt/ml kod muškaraca (ako 80% bakterija pripada jednoj vrsti)
- **Asimptomatska bakteriurija**- prisustvo bakterija (signifikantan broj) u urinu u odsustvu bilo kakvog kliničkog simptoma infekcije urinarnog trakta.
- **Simptomatska bakteriurija** - prisustvo bakterija u urinu kod pacijenata sa tipičnim simptomima infekcije donjeg ili gornjeg urotrakta.

Dijagnoza

- **Mikroskopski dokaz piurije**

Definisan kao $> 2-5$ leukocita/mL u centrifugiranom urinu

- **Leukocit esteraza test** - Indirektni test za piuriju

- **Test na nitrite (dipstick test)** – rijede se koristi

- ***Zlatno pravilo za dijagnozu:***

Simptomatska urinarna infekcija je i pri bakterijuriji manjoj od 10^5 bakterija/mL odn. $10^2 - 10^4$

- **Urinokultura**

Ne preporučuje se za dijagnostikovanje nekomplikovanih urinarnih infekcija (samo kod nejasne kliničke slike i dijagnoze, neuspeha terapije i trudnica)

- Kod perzistirajuće infekcije zahtijeva se specijalistički pregled i pretrage:

ehosonografija, radiološke pretrage (Rtg, kontrastni RTG, CT, NMR ili scintigrafija bubrega).

Antimikrobni lijekovi u liječenju urinarnih infekcija

Antimikrobni lijekovi koji se koriste u liječenju neophodno je da:

- dostignu dovoljnu koncentraciju lijeka u urinu
- dovoljnu koncentraciju lijeka u okolnim tkivima
- budu efikasni protiv uzročnika

U liječenju urinarnih infekcija se koriste sljedeći antimikrobni lijekovi:

UROANTISPTICI (koncentrisu se u urinu)

SULFONAMIDI

ANTIBIOTICI (dobro se distribuišu u tkiva)

* Za usmeni ispit iz Kliničke farmakologije je neophodno ponoviti antimikrobne lijekove koji se koriste u liječenju urinarnih infekcija (predstavnik, mehanizam djelovanja, antibakterijski spektar, neželjene reakcije). Literatura: Farmakologija: Varagić Milošević.

Vrste antimikrobne farmakoterapije

- Cilj farmakoterapije: sterilizacija urina (nekoliko sati maksimalno do 24-48h)

3 tipa farmakoterapije urinarnih infekcija

Empirijska farmakoterapija se temelji na saznanju o najčešćim uzročnicima. Indikovana je kod akutnih ugrožavajućih urinarnih infekcija (npr. sumnja na urosepsu). Ne zahtijeva čekanje nalaza urinokulture (minimalno 2 do 3 dana), ali se uzorak urina za urinokulturu uzima prije početka terapije. U empirijskoj terapiji se lijekovi mogu davati peroralno kao monoterapija, kombinacija dva antibiotika, u komplikovanim infekcijama često parenteralno.

Ciljana farmakoterapija- je obično nastavak empirijske.

Primjena antibiotika prema antibiogramu.

IZUZETAK: kod asimptomatske bakteriurije i recidiva urinarnih infekcije ciljna terapija može čekati sa urinokulture prije početka farmakoterapije.

Profilaktička farmakoterapija: kod stanja koja podstiču recidive i reinfekcije.

Trajanje više mjeseci (3-6), a podrazumijeva primjenu $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$ doze uobičajene doza antibiotika, uveče. Preporuka je antibiotik sa minimalnim dejstvom na digestivnu floru: kotrimoksazol, nitrofurantoin, nalidiksinska ili pipemidinska kiselina.

Jednokratna profilaksa: prije intervencija na urogenitalnom traktu i prije/poslije seksualnog odnosa kod žena.



Uroantiseptici

- Primjena je per os; eliminišu se renalnim putem i koncentrišu u urinu. Dostižu subterapijske koncentracije u plazmi i tkivima.
- **NITROFURANTOIN**-efikasan protiv većeg broja G+ i G- (npr. E. Coli) izuzev Pseudomonasa aeruginosa. Primjena kod cistitisa (100 mg/2x dnevno/do 7 dana) ili u profilaski urinarnih infekcija
NRL: periferni neuritis.
- **HINOLONSKI UROANTISEPTICI** (nalidiksinska, pipemidinska kiselina, enoksacin)
Farmakokinetika kao nitrofurantoin.
Antibakterijski spektar: G+ i G- bakterija, s tim da je pipemidinska kiselina efikasna protiv P. Aeruginosa, ali se rezistencija brzo razvija.
Indikovani kod urinarnih infekcija, a kotraindikovani kod djece!
Nedostatak: BRZ RAZVOJ REZISTENCIJE I UKRŠTENA REZISTENCIJA!
Preporuka: uz uroantiseptike dodati i vitamin C do 1 g dnevno!

Sulfonamidi

- Sulfametoksazol-trimetoprim (kotrimoksazol) je baktericid i najčešće primijenjen sulfonamid.
- Antibakterijski spektar: E. coli, streptokoki, stafilokoki, Hemofilus influenzae.
- NEEFIKASAN kod infekcije Pseudomonasom!
- Indikovano kod nekomplikovanih urinarnih infekcija.
- Doziranje 2x 1-2 tablete od 480 mg.
- NRL: leukopenija, trombocitopenija, anemija, osip po koži, fotosenzitivnost.
- Česta rezistencija na sulfonamide.



Antibiotici u liječenju urinarnih infekcija

- Postižu dobru distribuciju u dublje slojeve tkiva, parenhim bubrega ili u cirkulaciju.

BETA-LAKTAMSKI ANTIBIOTICI

- Od betalaktamskih antibiotika za peroralnu primjenu preporuka su **amoksisilin** i **cefaleksin** za nekomplikovane urinarne infekcije (**postoji velika rezistencija uropatogena** na ove antibiotike).
- Empirijski kod bakterijemija G- i sumnje na sepsu mogu se koristiti: **amoksisilin+klavulanska kiselina**, **antipseudomonasni pencilini (ureido-, karbapenemi, monobaktami)** u kombinaciji sa **aminoglikozidima**
- **Parenteralni cefalosporini II i III generacija**- mogu biti empirijska i ciljana terapija komplikovanih infekcija. Mogu se kombinovati sa aminoglikozidima.



Aminoglikozidi

- Predstavници su amikacin, gentamicin, tobramicin, netilmicin
- Antibakterijski spektar Gram - .
- Kombinuju se sa beta-laktamskim antibioticima.
- Nemaju ukrštenu rezistenciju!
- NRL: nefro- i ototoksičnost.
- Ograničiti terapiju na 1x dnevno davanje, do 7 do max. 10 dana.
- Izražen postantibiotski efekat.
- Nefrotoksični efekat se pojačava: hipovolemija, furosemid, vankomicin.
- Parenteralno: 3-7 mg/kg/jednokratno iv/im.
- Kod insuficijencije bubrega smanjiti dozu ili produžiti interval doziranja.



Fluorirani hinoloni

- Predstavници su cipro-, nor-, gati-, levo-, nor-, moksifloksacin.
- Kod novih fluoriranih hinolona spektar proširen na G+ i na anaerobe.
- Efikasni i protiv G- (pseudmonas), hlamidije, ureaplazme.
- Danas usljed neracionalne primjene porast rezistencije Pseudomonasa.
- NRL: oštećenje tetiva, mogu izazvati produženje QT intervala .



Akutni cistitis, akutni uretritis

- Sporadične epizode, u trajanju do 7 dana, česti kod žena u premenopauzi koje nisu trudne.
- Dijagnoza: klinička slika, pozitivan test leukocitne esteraze i test nitrita.
Urinokulturu ne treba raditi (ako se uradi, pozitivan nalaz $> 10^3/\text{mL}$ bakterija)

Prema Vodiču za liječenje upala urinarnog sistema kod odraslih, Ministarstva zdravlja i socijalne zaštite, Vlade Republike Srpske liječenje se sastoji:

- **Nefarmakološka terapija:** dobra hidratacija, utopljavnje, izbjegavanje seksualne aktivnosti.
- **Analgezija** po potrebi (spazmolitik – skopolamin butilbromid).
- **Antimikrobna terapija je empirijska** - uzročnik najvjerovatnije *E. Coli* ili *Staphylococcus saprophyticus*.
- Preporuka je trodnevni empirijski režim antibioticima, koji je efikasniji od 1- ili 7-dnevnog.

Antibiotici: nitrofurantoin, kotrimoksazol (ako je rezistencija $< 20\%$), , fluorirani hinoloni-ciprofloksacin.

Akutni cistitis kod žena starijih od 60 godina



- Međutim, rezultati su pokazali da se simptomatske urinarne infekcije donjeg dijela urinarnog trakta kod žena >60 godina u praksi liječe 7-14 dana.
- Randomizirane studije kojima je bilo obuhvaćeno 1644 žena, pokazali su da nema statistički značajne razlike u efikasnosti između tretmana od 3-6 dana i onog od 7-14 dana. Uz to, manja je bila i učestalost neželjenih reakcija antibiotika kod kratkotrajnog kursa lečenja.
- Antibiotiska terapija u trajanju od 3-6 dana – optimalna u tretmanu simptomatske UTI kod starijih žena.

Kratkoročna, trodnevna terapija antibioticima – efektni trodnevni režimi (efikasnost 95%)



<i>kotrimoksazol</i>	160 mg/800 mg PO (per os)	Dva puta dnevno
<i>amoksisicilin</i>	500 mg PO	Tri puta dnevno
<i>cefaleksin</i>	250 mg -500 mg PO	Četiri puta dnevno
<i>ciprofloksacin</i>	250-500 mg PO	Dvaput dnevno
<i>nitrofurantoin</i>	100 mg PO	Tri puta dnevno
<i>norfloksacin</i>	400 mg PO	Dva puta dnevno
<i>pipemidinska kiselina</i>	400 mg PO	Dva puta dnevno
<i>trimetoprim</i>	200 mg PO	Dva puta dnevno

kotrimoksazol= trimetoprim/sulfametoksazol

Duža terapija antibioticima predlaže se za:			Nivo preporuke
Muškarce	7 -10 dana		B
Muškarce sa akutnim prostatitisom	2 – 4 nedjelje		
Oboljele od dijabetesa	10-14 dana		
Trudnice	10–14 dana	<ul style="list-style-type: none"> ▪ početi terapiju odmah empirijski, pa je korigovati po dobijanju nalaza urinokulture, ▪ <i>fluorokinoloni</i> nisu bezbjedni tokom trudnoće, ▪ <i>kotrimoksazol</i> nije poželjno davati u trudnoći, ali moguće u nekim slučajevima ako su simptomi prisutni duže od 7 dana, ili ako se pojave komplikacije. 	

Prema smjernicama **ISKRA** (*Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike, Hrvatska, 2014*), liječenje nekomplikovanih infekcija se provodi:

- **Prvi izbor**

Nitrofurantoin 2×100 mg per os/7 dana ili

Fosfomicin 1×3 g per os (jedna doza ukupno)

- **Alternativi izbori liječenja**

Koamoksiklav 2×1 g per os/7dana ili

Cefaleksin 2×1 g per os/7 dana ili

Cefuroksim aksetil 2×250 mg per os/7 dana ili

Cefiksim 1×400 mg per os/7 dana ili

Norfloksacin 2×400 mg per os/ 3 dana

Asimptomatska bakteriurija

- Asimptomatska bakteriurija predstavlja prisustvo "signifikantnog" broja bakterija u urinu bez simptoma.
- Asimptomatska bakteriurija je česta kod starijih osoba, posebno žena.
- Dijagnoza se zasniva na dokazanoj signifikantnoj bakteriuriji sa ograničenom ili nepostojećom piurijom u slučaju dva ili više uzastopnih davanja uzorka.
- Liječenje se provodi kod trudnica, pacijenata koji se podvrgavaju ginekološkim i urološkim intervencijama, kod žena sa bakteriurijom koja traje 48 h nakon odstranjenja trajnog katetera, kod djece sa VUR, oboljelih od dijabetesa i imunodeficientnih stanja.
- Preporuka: ciljana terapija (nakon nalaza urinokulture, nije hitno) u trajanju 3-7 dana;

Akutni uretralni sindrom žena

- Najčešći uzročnici su ***Chlamydia trachomatis*** i ***Neisseria gonorrhoeae***.
- Predstavlja **seksualno prenosivu bolest**, sa rizikom od širenja infekcije na genitalne organe.
- Simptomi su blaži nego kod akutnog cistitisa, prisutna je piurija, a urinokultura je negativna. Česta koinfekcija sa neiseriom i hlamidijom.

- **Farmakoterapija gonokoknog uretritisa**

Ceftriakson 125-250 mg, im, 1 doza

Ofloksacin 400 mg, per os, 1 doza

Ciprofloksacin 500 mg, per os, 1 doza

- **Farmakoterapija uretritisa izazvanog hlamidijama**

Ofloksacin, 2x300 mg, 7 dana

Doksiciklin, 2 x 100 mg/7 dana

Eritromicin, 4x 500 mg/7 dana

Azitromicin, 1 g, 1 doza

Akutni uretralni sindrom muškaraca

- Uzročnici: ***Ureaplasma urealyticum***, ***Chlamydia trachomatis*** i ***Neisseria gonorrhoeae***.
- Klinička slika: dizurija, sekret, učestalo mokrenje.

Infekcija hlamidijom, ureaplazmom i/ili mikoplazmom mogu biti udružene.

- **Negonokokni uretritis**

Doksciklin, 2 x 100 mg/7 dana

Eritromicin, 4x 500 mg/7 dana

Azitromicin, 1 g, 1 doza

- **Gonokokni uretritis**

Ceftriakson 125-250 mg, im, 1 doza

Ofloksacin 400 mg, per os, 1 doza

Ciprofloksacin 500 mg, per os , 1 doza

Liječiti obe infekcije istovremeno, zbog udruženosti infekcija!

Akutni nekomplikovani pijelonefritis

- Češći kod žena od 18 do 50 godina.
- Zahvata: bubrežni parenhim i karlicu.
- Klinička slika se razvija naglo, obično poslije akutnog cistitisa: kao opšti infektivni simptomi, povišena tjelesna temperatura, groznica, mučnina, povraćanje bolovi u predjelu bubrega (jednostrano ili obostrano), dizurija. Moguća bakterijemija.
- **Farmakoterapija**

Prije primjene antibiotika, uzeti krv i urin za hemo- i urinokulturu, te započeti empirijskom terapijom.

Parenteralni antibiotici do prestanka febrilnosti (aminoglikozidi, fluorirani hinoloni, cefalosporini), a zatim antibiotici za peroralnu primjenu.

- Terapija traje 14 dana bilo tokom hospitalizacijeg ili vanbolničko liječenja.

Farmakoterapija akutnog nekomplikovanog pijelonefritisa



Akutni nekomplikovani pijelonefritis	Najčešći uzročnici	Lijekovi prvog izbora	Alternative
Ambulantno (vanbolničko) liječenje peroralnim antibioticima	<i>Enterobacteriaceae (E.coli), Enterococci</i>	Fluorohinoloni 7 dana Ciprofloksacin 500 mg/12 h Ofloksacin 400 mg/12 h Levofloksacin 750 mg/24 h	Amoksiklav, cefalosporini, kotrimoksazol u toku 14 dana
Hospitalizacija Liječenje parenteralnim antibioticima	<i>Enterobacteriaceae (E.coli), Enterococci</i>	Fluorohinoloni (i.v) ili Ampicilin+ gentamicin ili Ceftriakson ili Piperacilin-tazobaktam u toku 14 dana	Piperacilin-tazobaktam, cefalosporini 3 generacije, ertapenem, u toku 14 dana

Prema smjernicama ISKRA preporuka liječenja nekomplikovanog pijelonefritisa se provodi na sljedeći način:

- **Ambulantno liječenje**

(prema antibiogramu)

- **Prvi izbor**

Koamoksiklav 2×1 g per os/10–14 dana

- **Alternativni izbor lijekova**

- **Cefalosporini II ili III generacije/10–14 dana**
- Cefuroksim aksetil 2×500 mg per os ili
- Ceftibuten ili Cefiksim 1×400 mg per os ili
- **Ciprofloksacin 2×500 mg per os/7–10 dana**

- **Bolničko liječenje**

(parenteralno pa peroralno, korekcija i deeskalacija prema antibiogramu)

- **Prvi izbor**

**Koamoksiklav 3×1,2 g iv./10–14 dana ±
Gentamicin 1×4 mg/kg iv./3–10 dana**

- **Alternativni izbor lijekova**

- **Gentamicin 1×4 mg/kg iv., im./ do 10 dana**
- **Cefalosporini II ili III generacije/10–14 dana**
(Cefuroksim 3×750–1500 mg iv., Ceftriakson 1×1–2 g iv.)
- **Ciprofloksacin 2×400 mg iv./7–10 dana**



Liječenje komplikovanih urinarnih infekcija

- Komplikovane infekcije su akutnog ili hroničnog toka udružene sa anatomskim i funkcionalnim anomalijama urinarnog trakta (strikture, tumori, kalkuloza, uvećana prostata, traume, urođene anomalije).
- Ovdje spadaju i uroinfekcije udružene sa imunodeficijencijom i dugotrajnom kateterizacijom (nozokomijalne uroinfekcije)
- Teže se liječe, jer je teško postići trajnu sterilizaciju urina (usljed prisustva faktora koji podstiču perzistenciju bakterija). Osnovni princip liječenja je ukloniti anomaliju i eliminaciju stranog tijela (npr. kalkulusa) , ako je moguće, uz primjenu antibiotika prema nalazu urinokulture i kod simptomatske uroinfekcije.
- Razmotriti i profilaksu antibioticima (npr. ciprofloksacin, nitrofurantoin)
- Klinička slika lakšeg stepena može se liječiti antibioticima za peroralnu primjenu, a teža parenteralnom primjenom antibiotika.
- Postupak liječenje: uzorak urina za urinokulturu, empirijski parenteralni antibiotici (aminoglikozidi, hinoloni, ampicilini, ureidopenicilini), promjena antibiotika nakon nalaza urinokulture.
- Problem poli-infekcije i multirezistencija antibiotika!
- Terapija treba biti ciljana i trajati uvijek 15-20 dana, uz dodatak vitamina C 1-3 g dnevno.



Liječenje komplikovanih urinarnih infekcija

Komplikovane urinarne infekcije (kateter, opstrukcija)	Najčešći uzročnici	Prvi izbor	Alternativa
	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococci</i> retko <i>Staphylococcus aureus</i> ,	Piperacilin-tazobaktam ili Ampicilin + gentamicina ili Imipenem ili Meropenem ili Doripenem 2 -3 nedelje terapije	Fluorirani hinoloni (i.vi) ili Ceftazidim (2g / 8 h) Cefepim (2g / 12 h) 2 -3 nedelje terapije

Prema smjernicama ISKRA liječenje komplikovanih infekcija se provodi na sljedeći način:

Liječenje komplikovanih urinarnih infekcija kod žena

- **Ambulantno liječenje** (korekcije prema antibiogramu)
- **Prvi izbor:**
Koamoksiklav 2×1 g per os/10–14 dana
- **Alternativni izbor lijekova:** Ciprofloksacin 2×500 mg per os/7–10 dana
- **Bolničko liječenje** (parenteralno pa per os, korekcija prema antibiogramu)
- **Prvi izbor:**
Koamoksiklav 3×1,2 g iv./10–14 dana ± Gentamicin 1×4 mg/kg iv./3–10 dana
- **Alternativni izbor lijekova:**
 - Gentamicin 1×4 mg/kg/dan iv. do 10 dana
 - Ciprofloksacin 2×400 mg iv./7–10 dana
 - Cefalosporini II. ili III. generacije/10–14 dana
(Cefuroksim 3×750–1500 mg iv., Ceftriakson 1×1–2 g iv.)

Prema smjernicama ISKRA liječenje komplikovanih infekcija se provodi na sljedeći način:

Liječenje akutnih komplikovanih infekcija kod muškaraca

Ambulantno liječenje (korekcija prema antibiogramu)

Prvi izbor: Ciprofloksacin 2×500 mg per os/2 sedmice ili

Ako je uzročnik poznat i osjetljiv na **kotrimoksazol terapiju (2×480 ili 960 mg/dan)** treba prebaciti na kotrimoksazol s obzirom da taj antibiotik dobro prodire u prostatu.

Alternativni izbori lijekova:

Koamoksiklav 2×1g per os/2 sedmice

- Liječenje prostatitisa traje 4 sedmice istim antibioticima.

Bolničko liječenje

(parenteralno pa per os, korekcija prema antibiogramu) – ako je hospitalizacija neophodna:

Ciprofloksacin 2×400 mg iv. Ili

Koamoksiklav 3×1,2 g iv. Ili

Cefuroksim 3×1,5 g iv. Ili

Ceftriakson 1×1–2 g iv. Ili

U težim slučajevima dodati **gentamicin (1×4 mg/kg/ /dan iv.)** betalaktamima

Urinarne infekcije kod trudnica

- Simptomatska bakteriurija se javlja do 20% trudnoća. Kod 10 % trudnica postoji bakteriurija u 1. trimestru i kod njih 20-30 % razvije se infekcija gornjeg urotrakta u 2. i 3. trimestru. Zbog toga je neophodan pregled urina pri prvom pregledu u trudnoći. Prisustvo bakteriurije zahtijeva ponavljano uzimanje urinokulture prije uključivanja antibiotika (na svakoj kontroli do porođaja).
- Postoji dosta izazova u liječenju trudnica npr. zbog ograničenog izbora lijekova dozvoljenih u trudnoći; asimptomatska bakteriurija može dovesti do pijelonefritisa, pijelonefritis može nastati i kod nalaza 20000—50000 bakterija/mL urina; recidivi infekcija su česti, kontrole obavezne.
- **Asimptomatska bakteriurija** zahtijeva antibiotski tretman 7 dana. Preporuka: amoksisicilin, cefaleksin, ceftibuten, nitrofurantoin (oprez u trudnoći), fosfomicin.
- **Akutni cistitis:** oralni cefalosporini, dužina liječenja 7 dana, maksimalno 10.
- **Akutni pijelonefritis dužina liječenja 10-14 dana:** ampicilin 0.5-2g/na 6 h uz gentamicin 1.5-2 mg/ na 8 h (oprez nefrotoksičnost) ili cefalosporini II i III generacije, parenteralno.
- Nakon normalizacije tjelesne temperature, preći na peroralnu terapiju.

Prema smjernicama ISKRA liječenje se provodi na sljedeći način (vidjeti Tabelu na sljedećem slajdu):

Ambulantno liječenje

(korekcija prema antibiogramu)

- Koamoksiklav 2×1 g per os/7 – 14 dana
- Nitrofurantoin 2–3×100 mg per os /
7 dana (samo prvih 6 mjeseci trudnoće)
- Fosfomicin 1×3 g per os, jednokratno

Bolničko liječenje

(parenteralno , korekcija prema antibiogramu)

- Cefuroksim 3×750–1500 mg iv. ili
- Ceftriakson 1×1–2 g iv. ili
- Koamoksiklav 3×1,2 g iv

Prema smjernicama ISKRA liječenje urinarnih infekcija kod trudnica se provodi na sljedeći način:

	Cistitis/ cystitis	Asimptomatska Bakteriurija/ asymptomatic bacteriuria	Pijelonefritis/ pyelonephritis	Profilaksa/ prophylaxis
Fosfomicin/ <i>Fosfomycin</i>	+	+		+
Nitrofurantoin/ <i>Nitrofurantoin*</i>	+	+		+
Ceftibuten/ <i>Ceftibuten</i>	+	+	+	**
Koamoksiklav/ <i>Co-amoxiclav</i>	+	+	+	**
Amoksisicilin/ <i>Amoxicillin</i>	+	+	+	**

* samo prvih 6 mjeseci trudnoće / only during the first 6 months of pregnancy

** sačuvati za liječenje simptomatskih infekcija te koristiti iznimno / to be saved for the treatment of symptomatic infections and use only in exceptional situations

Postupak u slučaju povratka bolesti (recidiv)

- Povratak bolesti dijagnostikuje se mikrobiološkim testom urina koji potvrđuje ponovno prisustvo bakteriurije (1-3 sedmice nakon liječenja) sa **istim organizmima koji su bili prisutni kod prve** infekcije. U tom slučaju provodi liječenje antibioticima u trajanju **od 2 sedmice**.
- Ponovna analiza urina i mikrobiološki test vrše se 2 do 4 sedmice po završetku terapije. Ako se simptomi ponove u ovom periodu i/ili ako se utvrdi bakteriurija sa istim organizmima, tada se propisuje produžena (profilaktička) terapija antibioticima u trajanju od 2-6 sedmica.
- Većina pacijenata kod kojih se razvije ponovna infekcija imaju "pritajeni" pijelonefritis, što zahtijeva liječenje infekcije usmjerene na bubrege
- Iako se pacijenti sa subkliničkim pijelonefritsom obično mogu tretirati oralnim antibioticima, parenteralni (i.v.) **antibiotici se mogu propisati u okviru vanbolničke terapije u periodu prve dvije sedmice**.

Postupak u slučaju reinfekcije

- **Reinfekcija** –ponovna infekcija uzrokovana **različitim mikroorganizmom od onog koji je** uzrokovao prethodnu i u različito vrijeme, nakon što je završena terapija. Smatra se novom infekcijom.
- Obično je razmak između dvije epizode najmanje 4 do 8 sedmica i pacijent je bez tegoba po završetku svakog tretmana antibioticima.
- Većina žena kod kojih se urinarne infekcije javljaju 2-3 epizode godišnje, zahtijeva kratkoročnu terapiju antibioticima i profilaksa nije neophodna.
- Ako su česte epizode reinfekcije jasno vezane za seksualne odnose - odrediti **profilaksa antibioticima (postkoitalna) jednokratna doza kotrimoksazola ili cefaleksina**. Savjet ovim ženama - da uriniraju prije i odmah nakon seksualnog odnosa ako je moguće.

Profilaksa antibioticima

Primjena kod pacijenata sa:

- Oštećenjem bubrega ili anomalijama urinarnog sistema
- Dugotrajno plasiranim urinarnim kateterom
- Česte ponavljane uroinfekcije, i kod trudnica.
- Kod rizičnih grupa pacijenata obavezna je kontrola 3-7 dana nakon provedene terapije.
- Žene sa reinfekcijama vezanim za seksualnu aktivnost : jednokratna profilaktička doza se uzima antibiotika poslije ili prije odnosa, ali ona ponekad nije dovoljno efikasan kao kontinuirano uzimanje dnevne doze.
- Proflaksa antibioticima je preporučena, dok za većinu ostalih mjera ne postoje pouzdani dokazi (ne-antimikrobna npr. čajevi, ishrana, vitamini).

Profilaksa rekurentnih urinarnih infekcija



- Profilaksa antibioticima lijekovima može da se sprovodi kao: **kontinuirana, postkoitalna ili kao samoliječenje, kod ponavljanja 3 ili više uroinfekcija tokom 1 godine.**

Kontinuirana antibiotska profilaksa – smanjuje rizik ponavljanja infekcije i do 95%

- Preporučuje se primjena trimetoprim-sulfametoksazola, norfloksacin, nitrofurantoina (naročito kod starijih žena), cefalosporina (manje efikasni) i fluoriranih hinolona (**čuvati za simptomatske infekcije**). (doze navedene u Tabeli).
- NRL su bile vaginalna i oralna kandidijaza, gastrointestinalni simptomi i osip.
- Kontinuirana profilaksa se **sprovodi svakodnevno (1/2 ili ¼ terapijske doze, jednom - uveče) ili 3x nedeljno tokom 6-12 mjeseci.**

Postkoitalna antimikrobna profilaksa

- Preporučuje se uzimanje jedne doze antibiotika unutar 2 sata od koitusa.

Samoliječenje antimikrobnim lijekovima

- Provodi se kod pacijenata koji su sposobni da prepoznaju simptome urinarne infekcije i dobro sarađuju. Odmah po pojavi simptoma pacijenti započinju trodnevnu antimikrobnu terapiju prema prethodnom savjetu ljekara. Pacijentima se savjetuje da u slučaju trudnoće ili održavanja simptoma i posle 48 sati obrate svom ljekaru.

Antimikrobna profilaksa: izbor i doza lijekova za kontinuiranu i postkoitalnu profilaksu



	Kontinuirana profilaksa	Postkoitalna profilaksa
Trimetoprim-sulfametoksazol	40/200 mg dnevno ili 3 puta nedeljno	40/200 - 80/400 mg
Ciprofloxacin	125 mg/dan	125 mg
Cephalexin	125 - 250 mg/dan	250 mg
Cefaclot	125 - 250 mg/dan	250 mg
Nitrofurantoin	50 - 100 mg/dan	50 - 100 mg
Norfloxacin	200 mg/dan	200 mg
Fosfomycin	3 g svakih 10 dana	
Ofloxacin		100 mg

Ostale metode profilakse rekurentnih urinarnih infekcija

- **Preparati estrogena** – (vaginalne kreme ili pesari) kod žena u postmenopauzi koje nisu na hormonskoj supstitucionoj terapiji. On obnavlja atrofčnu sluznicu vagine i trigonuma mokraćne bešike, stimuliše proliferaciju laktobacila, smanjuje pH i time sprečava kolonizaciju enterobakterijama.
NRL: osjetljivost dojki, vaginalno krvarenje, svrbež.
- **Laktobacili (probiotici)** mogu da spriječe adherenciju, rast i kolonizaciju urogenitalnog epitelijuma uropatogenim bakterijama. Obnova vaginalne flore preparatima laktobacila može da spriječi kolonizaciju ove regije uropatogenim bakterijama i smanji rizik od urinarnih infekcija. Različita efikasnost.
- **Brusnica** sadrži tip A proantocijanidin koji inhibiše vezivanje P fimbrija *E. coli* za receptore epitela mokraćnih puteva. Različiti produkti brusnice mogu da smanji učestalost infekcija, ali slabije u odnosu na antibiotike.
- **Imunoprofilaksa (vakcine)** – brojna su eksperimentalna i klinička istraživanja, različitih vakcina koje stimulišu imunski odgovor (stimulaciju produkcije IgA u sluznici) domaćina i smanjuju recidive infekcija. Nisu zastupljene u kliničkoj praksi zbog kratkotrajnog zaštitnog djelovanja, antigenske varijabilnosti uropatogena i NRL. Evropsko udruženje urologa preporučuje *OM-89 Urovaxom* vakcinu.

Uputstva za pacijente

- Higijena urogenitalnog predjela.
- Ne odlagati pražnjenje mokraćne bešike (bakterije se razmnožavaju u koncentrovanom urinu).
- Potreban je dovoljan unos tečnosti (2 L). Preporuka su urološki i čaj od brusnice (nema dokaza da imaju efikasnosti u simptomatskoj infekciji. Uzimati vitamin C (500-1000 mg/dan) jer snižava pH urina i usporava razmnožavanje bakterija.
- Voditi računa da li se infekcije pojavljuju vezano za polni odnos, te sporovoditi odgovarajuću higijenu i profilasku (pražnjenje mokraćnog mjehura poslije odnosa i postkoitalna profilaksa). Izbjegavati spermicide.
- Ženama se savjetuje brisanje od sprijeda ka nazad nakon defekacije.
- Nositi pamučno donje rublje i široku, ugodnu odjeću.
- Izbjegavati parfimirane sapune, parfimirane pudere, dezodoranse, toalet papir i deterdžente, kupanje u sjedećem položaju, izbjegavanje pjena za kupanje, tampona.



















Urinarne infekcije udružene sa kateterom

- Značajan klinički problem predstavljaju urinarne infekcije povezane sa mokraćnim kateterom – najčešće bolničke (nozokomijalne) infekcije.
- Kod simptomatske bakteriurije zbog kratkotrajne primjene urinarnog katetera, **efikasna je primjena fluorohinolona ili ko-amoksiklava tokom 7 dana ili**

kod teže kliničke slike (prema ISKRA smjernicama)

**amikacin 15 mg/kg iv. + Ceftazidim 3×1–2 g iv./7–14 dana (prema antibiogramu)
ili ciprofloksacin 2×400 mg iv./7–10 dana.**

- Tokom dugotrajne kateterizacije, **antibiotska profilaksa se ne preporučuje u prevenciji simptomatskih uroinfekcija** zbog stvaranja uslova za razvoj multirezistentnih uropatogena.
- Kada se kod ovih pacijenata pojave simptomi urinarne infekcije koji ukazuju na sistemsku infekciju, zbog visoke rezistencije, često je potrebno koristiti rezervne antibiotike (npr. karbapenem) ili gore-navedene kombinacije antibiotika za parenteralnu primjenu.

ŽENE (IMS – infekcije mokraćnog sistema)					MUŠKARCI
Akutne nekomplikirane infekcije donjih mokraćnih putova žena u premenopauzi koje nisu trudne	Akutni nekomplikirani pijelonefritis	Komplicirane IMS	Asimptomatska bakteriurija	Rekurentne IMS	Sve IMS
 <p>-dizurija, urgencija, učestalo mokrenje, suprapubična bol, - temp. do 37,4°C - simptomi traju kraće od 7 dana - bez simptoma 4 tjedna prije pojave sadašnjih simptoma</p>	 <p>- vrućica >38°C; zimica, mukla bol, druge dijagnoze isključene, bez abnormalnosti urotrakta.</p>	 <p><i>bilo koja kombinacija simptoma:</i> -dizurija, urgencija, učestalo mokrenje, suprapubična bol, - temp. do 37,4°C - simptomi traju kraće od 7 dana - bez simptoma 4 tjedna prije pojave sadašnjih simptoma vrućica >38°C; zimica, mukla bol, druge dijagnoze isključene, urotrakt normalne građe</p>	 <p>bez urinarnih simptoma</p>	 <p>najmanje 2 epizode IMS dokazane antibiogramom u 6 mjeseci kod žena bez strukturnih promjena urinarnog sustava.</p>	 <p>U većine muškaraca kod kojih se tokom IMS javi febrilitet prisutan je subklinički prostatitis.</p> <p>Simptomi prostatitisa: - dizurija - perinealna bol - seksualna disfunkcija</p>
 <p>nitriti poz.</p>	 <p>>10⁴/mL bakterija</p>	 <p><i>urinokultura:</i> - trudnice > 10³ mL - ostale žene >10⁵ mL</p>	 <p>>10⁵ bakterija/mL istog bakterijskog soja u dvije uzastopne urinokulture u razmaku 24 od sata</p>	 <p>antibiogram</p>	 <p>>10⁴/mL bakterija</p>
 <p>nitrofurantoin 2x100 mg p.o. / 7 dana</p> <p>Alternativa: koamoksiklav 2x1g / 7dana, cefaleksin 2x1g /7dana, norfloksacin 2x400mg /3 dana</p>	 <p>amoksiklav 2x1g / 10-14 dana</p> <p>Alternativa: cefalosporini II. i III. gener. 10-14 dana (cefuroksim, ceftibuten) - ciprofloksacin 2x500mg /7-10 dana.</p>	 <p>amoksiklav 2x1g / 10-14 dana</p> <p>Alternativa: cefalosporini II i III gener. 10-14 dana (cefuroksim, ceftibuten) - ciprofloksacin 2x500mg /7-10 dana</p>	 <p>Bez terapije osim kod:</p> <ul style="list-style-type: none"> - trudnica - prije uroloških i ginekoloških zahvata, - primatelja transplantiranog bubrega, - žena sa bakteriurijom koja traje duže od 48 sati nakon odstranjenja katetera. <p>Tada liječenje 3-7 dana prema antibiogramu</p>	 <p>Terapija: po antibiogramu.</p> <p>Profilaksa: ne smiju imati simptome i znakove akutne IMS. Trajanje 6 mjeseci ili duže po antibiogramu sa ½-1/4 doze nitrofurantoina; trimetoprim sulfametoksazol, cefaleksin.</p>	 <p>ciprofloksacin 2x500 mg po. / 2 tjedna</p> <p>Alternativa: Trimetoprim/sulfametoksazol 2x960 po. / 4 tjedna ako je uzročnik osjetljiv Koamoksiklav 2x1g po. / 2 tjedna Cefuroksim aksetil 2x500 mg po. / 2 tjedna 7Ceftibuten 1x400 mg po. / 2 tjedna Cefiksim 1x400 mg po. / 2 tjedna Kod izraženijeg prostatitisa terapija traje 4 tjedna</p>



Hvala na pažnji



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
UNIVERSITY OF BANJA LUKA
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
FACULTY OF MEDICINE

