

URINARNE INFEKCIJE - SAVREMENI PRISTUP DIJAGNOSTICI I LEČENJU

URINARY INFECTIONS - MODERN APPROACH TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

Vladimir Bančević^{1, 2}

¹ Medicinski fakultet VMA, Univerzitet odbrane, Beograd, Srbija

² Klinika za urologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Prof. dr Vladimir Bančević

Klinika za urologiju, Vojnomedicinska akademija, Crnotravska 12, Beograd, Srbija

vladaban2004@yahoo.com

Sažetak

Urinarne infekcije spadaju u grupu najčešćih infekcija u humanoj populaciji. Neadekvatno tumačenje laboratorijskih nalaza, kao i greške u primeni terapije, često dovode do produžetka lečenja i recidiviranja infekcija, kao i do bakterijske rezistencije na antibiotsku terapiju. Pretraživanjem baza podataka PubMed, Google academic, Medline i vodiča Evropskog udruženja urologa, učinjene su analiza i sinteza relevantnih informacija o novinama i preporukama u dijagnostici i lečenju urinarnih infekcija.

Savremeni vodiči preporučuju upotrebu fosfomicina, nitrofurantoina ili trimetoprimisulfametoksazola u prvim linijama terapije nekomplikovanih cistitisa kod žena, dok je upotreba antibiotika u asimptomatskoj bakteriuriji rezervisana samo za imunokompromitujuća stanja, trudnoću, pacijentkinje sa hroničnim recidivantnim infekcijama i pacijente koji se podvrgavaju endourološkim procedurama. Praćenje savremenih stavova vodiča Evropskog udruženja urologa i referentnih studija o lečenju urinarnih infekcija omogućuje najadekvatniji vid lečenja pacijenata.

Ključne reči: urinarne infekcije, dijagnostika, lečenje

Uvod

Urinarne infekcije (UI) spadaju u grupu najčešćih infekcija u humanoj populaciji, a mogu se javiti u svim životnim dobima, u oba pola. Češće se javljaju kod ženskog pola, osim u prvoj godini života novorođenčeta, jer kratka mokraćna cev kod žena predstavlja faktor rizika za lakši prodor mikroorganizama u urinarni trakt¹. Smatra se da svaka druga žena ima bar jednu epizodu UI tokom svog života, a da svaka deseta žena ima ponavljajuće ili hronične urinarne infekcije¹. Lečenje UI spada u delokrug rada lekara opšte medicine, internista/nefrologa, urologa i infektologa.

Urinarnu infekciju definišemo kao prisustvo bakterija u urinarnom traktu i odgovor domaćina na prisustvo patogena¹. Upravo u nepoznavanju ove definicije, tačnije njenog drugog dela, nalazi se razlog što se u svakodnevnoj kliničkoj praksi često sreću primeri neadekvatnog lečenja UI. Odgovor organizma na infekciju ogleda se u povećanju broja leukocita u celokupnom pregledu urina iznad 5, što je ključni laboratorijski nalaz u potvrdi da se radi o urinarnoj infekciji. Pored leukociturije, u celokupnom pregledu urina se mogu naći i pozitivni nalazi proteina, nitrita i leukocitne esteraze, kao znakova prisustva bakterija u urinarnom traktu. Kako bi se smanjila verovatnoća kontaminacije i neadekvatnog uzimanja uzorka urina za urinokulturu, pacijente treba instruisati da uzmu srednji mlaz prve jutarnje mokraće, nakon toaleta genitalija i ruku, a uzorak urina donesu što pre do laboratorije, a najdalje za 30-45 min od uzorkovanja. Ako to nije moguće, uzorak urina do momenta transporta u laboratoriju treba držati u frižideru, najbolje na donjim policama.

Najčešći put ulaska patogena u urinarni trakt ženskog pola je ascendentni - bakterije iz završnog dela debelog creva naseljavaju najpre perineum, a potom kolonizuju vaginu, odakle kroz uretru ulaze u mokraćnu cev i mokraćnu bešiku, a ako imuni sistem domaćina ne savlada infekciju na ovom nivou, *per continuitatem*, kanalikularnim ascendentnim putem mogu biti zahvaćene i gornje partije urinarnog trakta². Najčešći bakterijski izazivači UI su *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Klebsiela*, *Proteus*, *Pseudomonas* i dr².

Postoje brojne podele UI, po različitim karakteristikama. Jednostavne (*simplex*) urinarne infekcije nastaju na terenu anatomske i fiziološke neizmenjenog urinarnog trakta. Komplikovane urinarne infekcije, sa druge strane, nastaju kod pacijenata sa funkcionalno ili anatomske promenjenim urinarnim traktom, sistemskim, onkološkim ili

imunokompromitujućim oboljenjima^{1,2}. Komplikovane UI se javljaju i kod trudnica, kod pacijenata sa urinarnim kateterom ili urološkim stentovima, a UI koje se javle kod muškog pola najčešće se leče po protokolima za lečenje komplikovanih UI. Pod rekurentnim infekcijama podrazumevamo pojavu tri ili više epizoda UI tokom jedne godine, ili dve ili više epizoda UI u polugodišnjem vremenskom periodu¹. Asimptomatskom bakteriurijom podrazumevamo stanje u kome je pacijentu u odsustvu simptoma donjeg urinarnog trakta izolovano 10⁵ CFU/ml ili više bakterija u dva uzastopna uzorka srednjeg mlaza urina kod žena, ili u jednom uzorku kod muškaraca¹.

Lečenje pacijenata sa urinarnim infekcijama

Opšta načela lečenja UI, pored primene antibiotika, podrazumevaju i povećan unos (toplih) napitaka, apstinenciju od polnih odnosa, održavanje od većeg fizičkog napora, neodlaganje izmokravanja, adekvatnu genitalnu higijenu i po potrebi primenu analgetika³. Pre uvođenja antibiotske terapije potrebno je dobiti informaciju o eventualnim alergijama na lekove, kao i o mogućem graviditetu. Kod primene nefrotoksičnih lekova treba poštovati smernice u dužini upotrebe istih, a ukoliko postoje razlozi za to, kontrolisati parametre bubrežne funkcije, pre svega kreatinin.

Asimptomatska bakteriurija se češće javlja kod dijabetičara, u trudnoći, kod žena u postmenopauzalnom periodu, kod pacijenata sa disfunkcionalnim donjim urinarnim traktom, kod pacijenata sa urinarnim kateterom i kod starijih pacijenata koji su nedavno bili hospitalizovani. Pacijente sa asimptomatskom bakteriurijom treba lečiti samo u sledećim stanjima: u trudnoći, kod pacijenata sa rekurentnim UI, kod pacijenata kojima se planiraju endourološke procedure i kod imunokompromitovanih pacijenata^{1,2,4}. Iako je primećeno češće javljanje infekcija operativnog mesta kod ortopedskih pacijenata koji su imali asimptomatsku bakteriuriju koja nije lečena antibioticima pre operativnog lečenja, metaanaliza brojnih studija nije za sada dala jasnu preporuku za preoperativni tretman antibioticima ovih pacijenata⁵. Metaanaliza studija kojima su analizirani rizici za pojavu infekcije i drugih komplikacija nakon kardiohirurških operacija učinjenih kod pacijenata sa preoperativnom asimptomatskom bakteriurijom je takođe pokazala da upotreba antibiotika ni u ovim slučajevima nije opravdana⁶.

Akutni nekomplikovani cistitis se najčešće javlja kod žena u seksualno aktivnom periodu života ili u menopauzi^{1,2}. Najčešće se manifestuje učestalim nagonima na mokrenje, peckanjem, bolom u projekciji mokraćne bešike i uretre ili na kraju akta mokrenja. Ponekad se može javiti hematurija. Za postavljanje dijagnoze dovoljan je razgovor sa pacijentkinjom, fizikalni pregled i celokupni pregled urina, dok se uzimanje uzorka urina za urinokulturu (UK) savetuje kod trudnica, netipičnih simptoma ili kod pacijentkinja kod kojih inicijalna, empirijska terapija nije rezultovala prestankom

simptoma donjeg urinarnog trakta. U pregledu urina se vidi povećan broj leukocita, a mogu da budu prisutni nitriti ili proteini u većoj koncentraciji od fizioloških vrednosti. Ponekad je prisutna mikroskopska ili makroskopska hematurija^{1,2}. Fizikalni nalaz je najčešće uredan ili se verifikuje bolna osetljivost pri dubokoj palpaciji, suprapubično. Terapijske opcije za lečenje nekomplikovanog cistitisa po preporukama Evropskog udruženja urologa podrazumevaju primenu fosfomicina u dozi od 3 g u jednokratnoj dozi, pred spavanje nakon pražnjenja mokraćne bešike ili nitrofurantoina u dozi od 100 mg, 2 puta dnevno u trajanju od 1 do 5 dana^{1,2,7}. Kao druga linija terapije indikovana je primena trimetoprim sulfametoksazola u trajanju od 5 dana. Aminopenicilini samostalno ili u kombinaciji sa inhibitorima beta laktamaze više ne spadaju u prve linije terapijskih opcija i koriste se samo u selektovanim slučajevima. U trudnoći se savetuje upotreba penicilinskih i cefalosporinskih antibiotika, fosfomicina i nitrofurantoina (osim u poslednjem trimestru trudnoće i kod osoba sa deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze). Upotreba fluorohinolona je veoma selektivna u slučajevima nekomplikovanog cistitisa kod žena, ali se ova grupa lekova može upotrebiti kod pacijenata muškog pola, kao i trimetoprim sulfametoksazol u prolongiranoj terapiji¹. Fluorohinoloni su kontraindikovani u graviditetu i u pedijatrijskoj populaciji. Kod mladih žena, bez komorbiditeta i bez intenzivnijih simptoma donjeg urinarnog trakta, koje nemaju česte UI, nije neophodno uraditi ehosonografiju (ECHO) urotakta. Kod muškaraca se cistitis najčešće javlja zajedno sa zapaljenjem prostate, zbog čega se leči po pravilima za lečenje komplikovanih urinarnih infekcija, prolongiranom antibiotskom terapijom¹.

U lečenju hroničnih, recidivantnih urinarnih infekcija savetuje se dugotrajnija primena manjih doza antibiotika, pre svega nitrofurantoina 50-100 mg/dan, fosfomicina jednom u 7-10 dana ili niskih doza trimetoprim sulfametoksazola^{1,2,7}. Vodič Evropskog udruženja urologa preporučuje i upotrebu probiotskih vaginaleta, imunomodulišućih lekova kao što je na primer OM-89 i D-manoze uz umerene benefite od ova terapije¹. Evropsko udruženje urologa još uvek nema jasne preporuke i stav o koristi primene preparata brusnice iako su preparati na bazi brusnice preporučeni za upotrebu u slučajevima hroničnih recidivantnih infekcija po nekim studijama^{1,2}. Kod žena u postmenopauzalnom periodu života, upotreba topikalnih estrogenih kremova može da smanji iritativne senzacije donjeg urinarnog trakta, a pre svega uretre, koje se pojačavaju u atacima UI. Pojedine studije navode i korist kod primene intravezikalne aplikacije hijaluronskih preparata⁸. Izlečenje se potvrđuje odsustvom simptoma, urednim nalazom urina i sterilnom urinokulturom, a u toku lečenja se uz ove analize preporučuje i ECHO pregled urotakta kako bi se eventualno otkrile urođene anomalije, kalkuloza, hidronefroza, duplikatura uretera, divertikulum mokraćne bešike, rezidualni urin i druga stanja koja mogu doprineti recidiviranju infekcije. Kod žena kod kojih se urinarnе infekcije češće javljaju nakon seksualnog odnosa, savetuje se upotreba pojedinačne (*single*) doze antibiotika

pre odnosa i to najčešće ampicilin 500 mg ili nitrofurantoin 50-100 mg.

U postavljanju dijagnoze akutnog ili hroničnog cistitisa, treba imati na umu da ponekad i druga stanja, kao što su prenadražljiva mokraćna bešika, upotreba diuretika, neregulisan dijabetes, ali i druge bolesti organa male karlice mogu da uzrokuju simptome donjeg urinarnog trakta slične urinarnoj infekciji. Uprkos sličnim simptomima, ova stanja nisu uzrokovana bakterijskom infekcijom urinarnog trakta i shodno tome, ne leče se antibioticima.

Akutni nekomplikovani pijelonefritis manifestuje se bolom u slabinskoj regiji, febrilnošću i iritativnim simptomima donjeg urinarnog trakta sličnim cistitisu, koji ponekad mogu biti i odsutni^{1,2,9}. Bol nije vezan za pokret i položaj tela pacijenta. Pacijenti ponekad imaju mučninu, slabost i nagona na povraćanje. Lumbalna sukusija je najčešće pozitivna. U pregledu urina verifikuje se povećan broj leukocita, često su pozitivni i nitriti i proteini. Povremeno je prisutna i mikroskopska, ili ređe, makroskopska hematurija. Poželjno je ostaviti uzorak urina za UK, ako je moguće pre otpočinjanja antibiotske terapije, kako bi se eventualno terapija po potrebi korigovala po pristizanju nalaza. U krvnoj slici se najčešće vidi povećan broj leukocita, uz granulocitozu i pozitivne biohemijske znake zapaljenja (sedimentacija, C-reaktivni protein, fibrinogen...). ECHO pregled urotakta je obavezan u inicijalnoj dijagnostici. Ukoliko se ovim pregledom nađu znaci kalkuloze, hidronefroze i drugo, EAU vodiči preporučuju upotrebu *per os* fluorohinolona, trimetoprim sulfametoksazola ili cefalosporina, u trajanju 7, 10 ili 14 dana^{1, 10}. Ako

je klinička slika burnija i postoje izraženiji znaci zapaljenja, indikovana je pareneteralna upotreba cefalosporina, fluorohinolona ili aminoglikozida¹. Karbapenemi se uvode uz mikrobiološku potvrdu o multirezistenciji na antibiotike nižih terapijskih linija. Kod komplikovane forme pijelonefritisa, indikovana je inicijalna pareneteralna terapija aminoglikozidima, cefalosporinima ili širokospektralnim antibioticima, uz suportativnu terapiju i praćenje biohemijskih parametara zapaljenja. Nakon sprovedene terapije, obavezno je proveriti urin i UK, a po zalečenju infekcije, poželjno je ukloniti faktore predispozicije za razvoj infekcije (regulisati glikemiju, rešiti hidronefrozu, kalkulozu i slično). Neadekvatno lečen akutni pijelonefritis može da dovede do urosepse ili recidiviranja perzistencije infekcije ili do trajnog oštećenja bubrežne funkcije.

Pacijentima koji imaju plasiran urinarni kateter duže od tri dana u visokom procentu se u urinokulturi izoluju bakterije i to vrlo često multirezistentni sojevi. Ovo stanje, u odsustvu kliničkih znakova infekcije, ne teretira se antibioticima¹¹. Pri plasiranju katetera ili njegovoj zameni, uvek se propisuju kratkotrajne profilaktičke doze antibiotika. Jasne preporuke za ovu vrstu profilakse još uvek nisu donesene, mada se smatra da je, ukoliko nema znakova UI, jednokratna upotreba fosfomicina ili trodnevna upotreba drugih antibiotika, najčešće dovoljna prevencija razvoja UI¹². Ukoliko je potrebno, uraditi analizu UK, najadekvatnije je uzorak urina uzeti pri promeni katetera iz čiste urinarne kese, a takav nalaz korelirati sa kliničkim parametrima i statusom pacijenta.

Zaključak

Dobro uzeta anemneza i fizikalni pregled pacijenta i dalje ostaju važne i neizostavne stavke u postavljanju dijagnoze urinarne infekcije. Neophodna je edukacija pacijenata od strane ordinirajućeg lekara u cilju pravilnog uzimanja uzorka urina za analizu. Adekvatno tumačenje nalaza urina i urinokulture i korelacija sa kliničkom slikom, jedini je ispravan način za dijagnostikovanje vrste i stepena težine urinarne infekcije, kao i odabir terapijskih opcija. Praćenje i primena savremenih preporuka vodiča za lečenje urinarnih infekcija doprinosi najbržem izlečenju pacijenata, primeni adekvatnih dijagnostičkih metoda, smanjenju broja i težine komplikacija, kao i sprečavanju rekurencije infekcija.

Abstract

Urinary tract infections are among the most common infections in the human population. Inadequate interpretation of laboratory findings, as well as mistakes in the application of therapy, often lead to prolongation of treatment and recurrence of infections as well as in a bacterial resistance. The analysis and synthesis of relevant information on up-to-date recommendations in the diagnosis and treatment of urinary infections have been done by searching databases

of PubMed, Google academic, Medline and the guidelines of the European Association of Urology, an analysis and synthesis of relevant information on up-to-date recommendations in the diagnosis and treatment of urinary infections will be done. Relevant guidelines recommend usage of Fosfomicin, Nitrofurantoin or Trimethoprim Sulfomethoxazole as the first line of therapy for uncomplicated cystitis in women, while the use of antibiotics in asymptomatic bacteriuria is reserved only for immunocompromised conditions, pregnancy, in patients with chronic recurrent infections and in patients undergoing endourological procedures. Following the modern guidelines of the European Association of Urologists on the treatment of urinary infections enables the most adequate treatment of patients.

Keywords: urinary infections, diagnosis, treatment

Literatura

1. G. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. EAU Guidelines.
2. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office, 2022.1-78.
3. Nguyen HT. Bacterial Infections of the Genitourinary Tract. In: Thanago EA, McAninch JW, eds. Smith's General urology, 17th edition. New York, Chicago, San Francisko: McGraw-Hill Medical, 2008; 193-218.
4. Grin PM, Kowalewska PM, Alhazzan W, Fox-Robichaud AE. Lactobacillus for preventing recurrent urinary tract infections in women: meta-analysis. *Can J Urol*. 2013 Feb;20(1):6607-14.
5. Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chou R, Chughtai B, Clemens JQ, et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J Urol*. 2019 Aug;202(2):282-9.
6. Jami SA, Jian Dang S, Zhou Z, Changhao L. The necessity of treating asymptomatic bacteriuria with antibiotics in the perioperative period of joint arthroplasty: a metaanalysis. *Turk J Med Sci*. 2021 Apr 30;51(2):464-72.
7. Gómez-Ochoa SA, Espín-Chico BB. Lack of Benefit on Treating Asymptomatic Bacteriuria Prior to Cardiovascular Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2018 Nov-Dec;33(6):641-3.
8. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Sep;70(9):2456-64.
9. Damiano R, Quarto G, Bava I, Ucciero G, De Domenico R, Palumbo MI, Autorino R. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Eur Urol*. 2011 Apr;59(4):645-51.
10. Cattrall JWS, Robinson AV, Kirby A. A systematic review of randomised clinical trials for oral antibiotic treatment of acute pyelonephritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Dec;37(12):2285-91.
11. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med*. 2017 Mar;129(2):242-58.
12. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Apr;31(4):319-26.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 18. 09. 2022.

Prihvaćeno: 30. 10. 2022.

Onlajn: 09. 12. 2022.