



Република Србија  
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич  
добре клиничке праксе

# Превенција и лечење некомплицованих инфекција мокраћних путева

Београд, 2022



Академија медицинских наука  
Српског лекарског друштва

МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ  
АКАДЕМИЈА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА  
РЕПУБЛИЧКА СТРУЧНА КОМИСИЈА ЗА НЕФРОЛОГИЈУ И УРОЛОГИЈУ

НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ

ПРЕВЕНЦИЈА И ЛЕЧЕЊЕ  
НЕКОМПЛИКОВАНИХ ИНФЕКЦИЈА  
МОКРАЋНИХ ПУТЕВА

БЕОГРАД, 2022.

ИЗРАДИЛА РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ  
„ПРЕВЕНЦИЈА И ЛЕЧЕЊЕ НЕКОМПЛИКОВАНИХ ИНФЕКЦИЈА МОКРАЋНИХ ПУТЕВА”



# НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ

„Превенција и лечење некомплицованих инфекција мокраћних путева“

Министарство здравља Републике Србије  
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва  
Републичка стручна комисија за нефрологију и урологију

Издавач:

Министарство здравља Републике Србије

Уредник:

Проф. др Нада Димковић  
председник Радне групе за израду водича „Превенција и лечење  
некомплицованих инфекција мокраћних путева“

Лектор:

Дејан Вукићевић

Дизајн корице и припрема за штампу:

Amulette d.o.o

Штампа:

SWA tim d.o.o.

CIP - Каталогизација у публикацији - Народна библиотека Србије,  
Београд

616.617-022.1(083.1)

Превенција и лечење некомплицованих инфекција мокраћних  
путева :

национални водич добре клиничке праксе / [уредник Нада  
Димковић]. - Београд

: Министарство здравља Републике Србије, 2022 (Београд : SWA  
tim). - 127 стр. : табеле ; 30 cm

На врху насл. стр.: Академија медицинских наука Српског лекарског  
друштва, Републичка стручна комисија за нефрологију и урологију.  
- Тираж 150. - Стр.

5: Предговор / Љубица Ђукановић. - Библиографија: стр. 119-121.

ISBN 978-86-80152-16-5

а) Мокраћни путеви - Инфекције - Упутства

COBISS.SR-ID 59916297

## ПРЕДГОВОР

Национални водичи добре клиничке праксе Министарства здравља Републике Србије су препоруке засноване на доказима које треба да помогну лекарима и осталим здравственим радницима, али и корисницима здравствених услуга, у доношењу најбољих могућих одлука од значаја за очување здравља, дијагностиковање и лечење болести.

Препоруке за клиничку праксу нису новина, оне постоје још од времена Хипократа који је око 400 година п. н. е. написао *Hippocratic Corpus*, први водич у коме су наведене препоруке засноване на тадашњим сазнањима из медицине. Све до 1992. године водичи су се углавном заснивали на традицији или ставовима ауторитета. Те године је *Institute of Medicine (US)* образовао *Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines* који је припремио *Clinical Practice Guidelines – Directions for a New Program*. У том водичу су први пут дефинисане смернице за израду водича који треба да се заснивају на испитивању тренутних доказа, а у складу са принципима медицине засноване на доказима. Од тада је објављен велики број водича које су припремила удружења лекара и тела која су оснивале владе.

Министарство здравља Републике Србије започело је израду националних водича 2001. године и до 2013. објавило преко 50 водича добре клиничке праксе, од којих су неки били иновирани и по два пута. Са циљем да се установи континуирана израда нових и ажурирање већ постојећих водича, Министарство здравља је крајем 2019. године поверило Академији медицинских наука Српског лекарског друштва да у сарадњи са Министарством организује и руководи израдом водича. Приступајући овом задатку Академија медицинских наука СЛД формирала је радну групу која је у сарадњи са Министарством здравља припремила осавременењу верзију *Упутства за израду, развој и примену водича добре клиничке праксе*. У њему су сажето приказана правила за израду водича и поступак за њихов развој и примену. Све кораке у изради водича прати председништво Академије медицинских наука СЛД и одговарајућа републичка стручна комисија. Упутство истиче одговорност радне групе за израду водича коју чине лекари различитих струка са искуством у области којој је водич намењен. Квалитет сваког водича гарантују чланови радне групе, али и сви они који нацрт водича оцењују. А сваки водич оцењују рецензенти, истакнути стручњаци из области за коју је водич написан, председништво Академије медицинских наука СЛД и чланови надлежне републичке стручне комисије. Сви они са много одговорности и пажње учествују у свим корацима током израде водича свесни да ће се препоруке водича користити у пракси као препоруке струке, али и препоруке Министарства које националне водиче издаје.

Национални водичи добре клиничке праксе нису обавезујући за лекаре у Србији, али се од лекара очекује да се са њима пажљиво упознају и да настоје да их примењују у клиничкој пракси поштујући специфичност сваког болесника. Препоруке у водичима су засноване на доказима, а то значи на резултатима истраживања и рада великог броја лекара и тимова из целог света. Управо због тога препоруке националних водича захтевају да их лекари упознају и примењују, а то ће допринети да приступ заштити здравља и лечењу болести буде уједначен и усаглашен са најсавременијим ставовима медицине који се поштују у целом свету.

**Проф. др Љубица Ђукановић**

Председник Академије медицинских наука СЛД

## РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА

### Председник

*Проф. др Нада Димковић, интерниста, нефролог*  
Медицински факултет Универзитета у Београду

### Секретар

*Проф. др Вишња Лежаић, интерниста, нефролог*  
Медицински факултет Универзитета у Београду

### Чланови радне групе

*Проф. др Драгослав Башић, уролог*  
Медицински факултет Универзитета у Нишу  
Клиника за урологију, Универзитетски клинички центар Ниш

*Проф. др Небојша Бојанић, уролог*  
Медицински факултет Универзитета у Београду  
Клиника за урологију, Универзитетски клинички центар Србије, Београд

*Доц. др Невен Вавић, интерниста, нефролог*  
Медицински факултет Универзитета одбране  
Клиника за нефрологију, Војномедицинска академија, Београд

*Др сц. мед. Драгана Јовић, интерниста и хигијенолог*  
Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут”

*Доц. др Бранка Митић, интерниста, нефролог*  
Медицински факултет Универзитета у Нишу  
Клиника за нефрологију, Универзитетски Клинички центар, Ниш

*Проф. др Радомир Наумовић, интерниста, нефролог*  
Медицински факултет Универзитета у Београду  
Клиничко одељење за нефрологију и метаболичке поремећаје са дијализом „Проф. др Василије Јовановић”, КБЦ Звездара, Београд

*Проф. др Дејан Петровић, интерниста, нефролог*  
Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу  
Центар за нефрологију и дијализу, Универзитетски клинички центар, Крагујевац

*Проф. др Радмила Радовановић Величковић, клинички фармаколог*  
Медицински факултет Универзитета у Нишу  
Клиника за нефрологију, Универзитетски клинички центар Ниш

*Проф. др Милан Радовић, интерниста, нефролог*  
Медицински факултет Универзитета у Београду  
Клиника за нефрологију, Универзитетски клинички центар Србије

*Прим. др Драгана Трифуновић Балановић, специјалиста опште медицине*  
Дом здравља Звездара, Београд

## РЕЦЕНЗЕНТИ

*Проф. др Љубица Ђукановић, интерниста, нефролог*  
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва  
Медицински факултет Универзитета у Београду

*Проф. др Иван Игњатовић, уролог*  
Медицински факултет Универзитета у Нишу  
Клиника за урологију Универзитетски клинички центар, Ниш

*Проф. др Сања Симић Огризовић, интерниста, нефролог*  
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци  
Општа болница Medigroup, Београд

## НИВОИ ДОКАЗА И СТЕПЕНИ ПРЕПОРУКА

### Ниво доказа:

- A. Докази из метаанализа мултицентричних, добро дизајнираних контролираних студија. Рандомизоване студије високе поузданости (мало лажно позитивних и/или лажно негативних грешака).
- Б. Докази из најмање једне добро дизајниране експерименталне студије.
- Ц. Рандомизоване студије ниске поузданости (много лажно позитивних и/или лажно негативних грешака).

### Степен препоруке:

- I. Доказано је да је одређена процедура или терапија употребљива или корисна (Неопходно је)
- IIa. Процена ставова/доказа је у корист употребљивости (Требало би).
- IIb. Применљивост је мање документована доказима (Може да се препоручи).
- III. Постоје докази и опште мишљење да дата препорука није примењива, а у неким случајевима може да буде и штетна (Не може да се препоручи).
- √ Препорука заснована на клиничком искуству групе која је сачинила водич (Може да се препоручи).





## САДРЖАЈ

Уводна реч .....	10
Збирни преглед препорука .....	11
Епидемиологија инфекција мокраћних путева .....	23
Класификација и етиопатогенеза инфекција мокраћних путева.....	26
1. Асимптоматска бактериурија .....	30
2. Акутни некомплицовани циститис .....	37
3. Рекурентне инфекције мокраћних путева .....	44
4. Акутни некомплицовани пијелонефритис .....	58
5. Инфекција мокраћних путева у трудноћи .....	68
6. Уринарне инфекције након трансплантације бубрега .....	81
7. Инфекције мокраћних путева код старих особа .....	93
8. Простатитис .....	102
9. Уретритис .....	112
Алгоритми .....	121

## УВОДНА РЕЧ

Чланови Републичке стручне комисије за нефрологију и урологију су имали задовољство да пред собом имају један свеобухватан водич који обрађује превенцију и лечење инфекција мокраћних путева, групу болести са великом учесталошћу. То овај водич чини значајним, а посебно стога што омогућава детаљно упознавање стручне јавности са епидемиологијом, патогenezом, лечењем и превенцијом некомплицованих инфекција мокраћних путева. Иако су исходи ових инфекција најчешће повољни а тешке компликације ретке, ове инфекције имају велики утицај на квалитет живота болесника и чине значајан социоекономски проблем.

Водич чини неколико поглавља а свако од њих детаљно обрађује дату област. Табеларни прикази и схеме олакшавају сагледавање дијагностичких и терапијских протокола. Литература је опсежна а цитирани су радови велике научне компетентности.

Иако су предмет водича некомплицоване инфекције, аутори су сматрали за сходно да се осврну и на најчешћа клиничка стања током инфекција мокраћних путева у специфичним популацијама: код оболелих од дијабетеса, код старих људи (са посебним освртом на уринарни катетер) и код болесника са трансплантираним бубрегом. То овај водич чини још комплетнијим и кориснијим за свакодневну праксу, како у ординацијама опште медицине тако и у специјалистичким и субспецијалистичким ординацијама.

Водич је написала група најеминентнијих аутора који имају велико клиничко искуство у лечењу ове групе болести. Свака препорука је детаљно образложена и прилагођена читаоцу ради лакшег разумевања. Збирни приказ препорука на почетку текста омогућава брже сналажење у свакодневном раду, а детаљно објашњење које накнадно следи оставља лекара без сумње и са бројним аргументима.

За овим водичем је постојала потреба већ дуже време имајући у виду да је претходни водич, који је издало Министарство здравља, штампан 2004. године. Чланови Републичке стручне комисије за нефрологију и урологију са задовољством препоручују овај водич уверени да ће бити од користи лекарима различитих струка којима се обрађају болесници са инфекцијама мокраћних путева. Надамо се да ће га они радо прихватити и да ће заживети у свакодневној пракси, као скуп препорука, уз поштовање искуства ординирајућих лекара и прилагођавање написаног текста сваком болеснику понаособ.

**Проф. др Игор Митић**

Председник Републичке стручне комисије за нефрологију у урологију  
Министарства здравља Републике Србије

# Збирни преглед препорука

## 1. АСИМПТОМАТСКА БАКТЕРИУРИЈА

### Дијагноза

- Препорука 1.1.** За дијагнозу АБ код жена потребна су два узастопна узорка са истим уропатогеном у броју  $\geq 10^5$  CFU/ml или једна позитивна уринокултура са позитивним тестом нитрита у другом узорку урина (Б, II).
- Препорука 1.2.** Код мушкараца бактериурија се дефинише у случају изолације појединачног уропатогена у броју  $\geq 10^5$  CFU/ml (Б, III).
- Препорука 1.3.** Код болесника са узорком урина добијеним уринарним катетером, супрапубичном или интермитентном катетеризацијом, АБ се дефинише као присуство  $\geq 10^5$  CFU/ml бактеријске врсте у једном узорку урина из катетера или средњем узорку измокреног урина пошто је уринарни (А, III), супрабични (А, III) или кондом катетер (А, II) уклоњен у претходних 48 сати.
- Препорука 1.4.** Пиурија није дијагностички критеријум за АБ нити је индикација за лечење (А, II) а тест траке се не препоручују за откривање АБ (А, II).

### Скрининг и лечење у посебним популацијама

#### *Жене пре менопаузе*

- Препорука 1.5.** Не саветује се скрининг жена пре менопаузе које нису трудне (А, I) а лечење АБ код ових жена повећава ризик од накнадних инфекција и од бактеријске резистенције (Б, I).

#### *Болесници којима предстоји ортопедска хируршка интервенција и болесници са оштећењем кичмене мождине*

- Препорука 1.6.** Скрининг и лечење АБ се не препоручује код болесника код којих се планира замена колена или кука (А, I).
- Препорука 1.7.** Скрининг и лечење АБ пре хируршке интервенције на кичменом стубу саветује се болесницима који имају уринарни катетер, неурогену мокраћну бешику или уринарну инконтиненцију а са циљем да се смањи ризик од *Gram*-негативне инфекције на месту хируршке интервенције (√).
- Препорука 1.8.** Скрининг и лечење АБ се не препоручује болесницима са оштећењем кичмене мождине којима се ради интермитентна катетеризација (А, II).

#### *Болесници којима предстоји уролошка процедура*

- Препорука 1.9.** Скрининг и лечење АБ се препоручује пре трансуретралне ресекције простате (А, I) или било које уролошке процедуре високог ризика за инфекцију, тј. са могућим крварењем из мукозе (А, III).
- Препорука 1.10.** Скрининг и профилакса АБ нису индиковани пре уролошких процедура ниског ризика за инфекцију (А, I).

- Препорука 1.11. Појединачна доза антибиотика се саветује непосредно пре уролошке процедуре (А, II).
- Препорука 1.12. Продужено антибиотско лечење после уролошке процедуре се не препоручује сем код болесника са краткотрајним уринарним катетером док се исти не уклони (Б, II).

## 2. АКУТНИ НЕКОМПЛИКОВАНИ ЦИСТИТИС

### Дијагноза

- Препорука 2.1. Дијагноза акутног некомпликованог циститиса се у 90% случајева може поставити на основу истовремено присутна три или више симптома који потичу од доњег дела уринарног тракта, а у одсуству вагиналне секреције или бола (Б, IIa).
- Препорука 2.2. Општи преглед урина тест тракама и уринокултура не омогућавају тачнију дијагнозу код болесника са јасном клиничком сликом циститиса и нису неопходни (Ц, I).
- Препорука 2.3. Уринокултура је индикована када дијагноза акутног некомпликованог циститиса није јасна на основу анамнезе и прегледа, када се ради о перзистирању симптома, раном повратку инфекције, у случају сумње на резистентну инфекцију или када су терапијске могућности ограничене услед болесникове интолеранције на лекове (мултиалергије) (А, II).

### Терапија

- Препорука 2.4. На основу клиничке слике може се започети емпиријско лечење а лекови првог избора за терапију некомпликованог циститиса су *fosfomycin trometamol*, *nitrofurantoin* и *pivmecillinam* (А, I).
- Препорука 2.5. Флуорохинолоне треба примењивати као алтернативну антибиотску терапију у лечењу акутног некомпликованог циститиса због нежељених ефеката и високе стопе резистенције (Б, III).
- Препорука 2.6. *Trimethoprim*, сам или у комбинацији са сулфонамидом, може се препоручити као лек првог избора за емпиријску терапију само у центрима са познатим стопама резистенције *E. coli* < 20% (А, I).
- Препорука 2.7. Бета-лактами нису довољно ефикасни и имају више штетних ефеката у поређењу са другим антибиотцима у терапији уринарних инфекција (Б, I).
- Препорука 2.8. Аминопеницилини се не препоручују за емпиријску терапију акутног некомпликованог циститиса због високе инциденце резистенције на ове антибиотике (Ц, I).

### Праћење

- Препорука 2.9. Рутинске уринокултуре после лечења циститиса нису индиковане код жена без симптома (Б, IIб).
- Препорука 2.10. Код жена са израженим симптомима након завршеног лечења

антибиотицима прве линије размотрити лечење седмодневним режимом уз коришћење другог лека до добијања налаза уринокултуре са антибиограмом (Ц, IV).

### 3. РЕКУРЕНТНЕ ИНФЕКЦИЈЕ МОКРАЋНИХ ПУТЕВА

#### Испитивање и дијагноза

- Препорука 3.1.** Особама са рИМП, потребно је узети комплетну анамнезу и урадити испитивања мале карлице (ултразвук, гинеколошки преглед, уролошки преглед) (Б, II).
- Препорука 3.2.** За постављање дијагнозе рИМП, поред симптома неопходна је позитивна уринокултура као доказ инфекције (А, II).
- Препорука 3.3.** У случају сумње на контаминацију потребно је поновити анализу урина. У тим ситуацијама размотрити узимање узорка катетеризацијом мокраћне бешике (✓).
- Препорука 3.4.** Цистоскопија и снимање горњих мокраћних путева контрастом не треба да се раде рутински код болесника са рИМП (Ц, II).
- Препорука 3.5.** Пре започињања лечења сваке епизоде рИМП потребно је урадити анализу урина, уринокултуру и бактеријску сензитивност/резистенцију (Ц, II).
- Препорука 3.6.** Док се чека резултат уринокултуре, појединим болесницима лекар може саветовати самоиницијативно започињање лечења у акутним епизодама инфекције (Ц, II).
- Препорука 3.7.** Не саветује се испитивање урина нити уринокултуре код асимптоматских болесника са рИМП (Ц, II).
- Препорука 3.8.** Не саветује се лечење асимптоматске бактериурије код болесника са рИМП (Б, I).

#### Лечење антибиотицима

- Препорука 3.9.** За лечење симптоматске инфекције користити прву терапијску линију (*nitrofurantoin*, *trimethoprim-sulfamethoxazol*, *fosfomycin*) зависно од антибиограма (Б, I).
- Препорука 3.10.** Лечење болесника са рИМП који имају акутну епизоду инфекције треба да је по могућности што краће и не дуже од седам дана (Б, II).
- Препорука 3.11.** Код болесника са рИМП који имају акутну епизоду инфекције узроковане изазивачем који је резистентан на пероралне антибиотике, примењује се лечење парентералним антибиотицима сходно бактеријској сензитивности, по могућности што краће и не дуже од седам дана (Ц, IIa).

#### Профилактика антибиотицима

- Препорука 3.12.** После упознавања са ризицима, користима и алтернативама, болеснику који има рИМП може се прописати профилактика антибиотицима са циљем смањења ризика од будућих епизода инфекције (Б, II).

## Неантибиотска профилакса

- Препорука 3.13.** У циљу профилаксе рИМП саветује се имунопрофилакса (А, I).
- Препорука 3.14.** Болесницима са податком о рИМП може се саветовати брусница као профилакса (Ц, III).
- Препорука 3.15.** Болесницама са рИМП које су у пери- и постменопаузној доби, уколико нема контраиндикација, саветује се примена вагиналног естрогена са циљем смањења ризика од будућих епизода инфекције (Б, II).

## Праћење болесника

- Препорука 3.16.** Болесницима који су без симптома после спроведеног лечења није потребно радити анализу урина (Ц, IIб).
- Препорука 3.17.** Уколико симптоми инфекције трају и после спроведеног лечења, потребно је поновити уринокултуру ради одлуке о даљем лечењу (Ц, IIб).

## 4. АКУТНИ НЕКОМПЛИКОВАНИ ПИЈЕЛОНЕФРИТИС

### Дијагноза

- Препорука 4.1.** Клинички се дијагноза акутног некомплицованог пијелонефритиса поставља на основу симптома и знакова болести и физикалног прегледа болесника (Б, I).
- Препорука 4.2.** Када се сумња на акутни некомплицовани пијелонефритис, треба урадити преглед урина (тест трачицом, или микроскопски), уринокултуру и антибиограм (А, I).
- Препорука 4.3.** Иницијално, радиолошки прегледи индиковани су код тежих клиничких облика болести или уколико се симптоми одржавају 48 до 72 сата после примене адекватне терапије или када дође до поновне појаве симптома после завршетка лечења, а у циљу искључења компликованог пијелонефритиса (Ц, II).

### Терапија

- Препорука 4.4.** Болесник са акутним некомплицованим пијелонефритисом може бити лечен амбулантно, ако је клиничка слика блага, или у хоспиталним условима (Ц, II).
- Препорука 4.5.** После узорковања урина, започиње се емпиријска антибиотска терапија применом флуорохинолона или цефалоспорина треће генерације (А, I).
- Препорука 4.6.** Иницијално се може применити једнократна доза антибиотика парентерално (цефалоспорина, *ertapenem*-а, аминогликозида), после које се настављају емпиријски антибиотици перорално (Ц, IIб).
- Препорука 4.7.** Перорална терапија флуорохинолонима или цефалоспоринима са

продуженим деловањем се користи за наставак лечења акутног некомплицованог пијелонефритиса који не захтева хоспитално лечење (Б, II).

- Препорука 4.8.** Умерено тешка клиничка слика може бити лечена ванболнички само ако је болесник у могућности да узима течност, храну и лекове перорално, да је психосоцијални статус очуван и да је изводљива патронажна примена парентералне терапије антибиотицима. У супротном је индикована хоспитализација (Ц, II).
- Препорука 4.9.** Парентерална терапија бета-лактамима је основа за лечење средње тешке клиничке слике акутног некомплицованог пијелонефритиса (Б, II).
- Препорука 4.10.** У случају најтежег, септичног облика пијелонефритиса обавезно је хоспитално лечење (А, I).
- Препорука 4.11.** Терапија акутног пијелонефритиса септичног облика спроводи се применом *carbenicillin*-а или уреидопеницилина и/или аминогликозида у дози прилагођеној јачини гломерулске филтрације уз остале супортивне мере, хемодинамску и према потреби респираторну потпору (Б, I).

## Праћење

- Препорука 4.12.** Потреба за праћењем болесника зависи од тежине клиничке слике акутног некомплицованог пијелонефритиса (Ц, II).

## 5. ИНФЕКЦИЈЕ МОКРАЋНИХ ПУТЕВА У ТРУДНОЋИ

### Асимптоматска бактериурија

- Препорука 5.1.** Скрининг на асимптоматску бактериурију препоручује се код свих трудница током првог триместра трудноће или током прве посете гинекологу са циљем да се смањи ризик од пијелонефритиса (А, I), превременог порођаја и рођења детета са малом тежином (Б, II).
- Препорука 5.2.** Пиурија није критеријум за дијагнозу асимптоматске бактериурије, нити је индикација за њено лечење (А, II). Не препоручује се ни хемијски преглед урина или седимента урина тест трачицама у циљу дијагнозе асимптоматске бактериурије у трудноћи (А, II).
- Препорука 5.3.** Код трудница са асимптоматском бактериуријом примена антибиотика у трајању од 4 до 7 дана има предност у односу на једнодневни режим, сем у случају појединачне дозе *fosfomicin-trometamol*-а од 3 g (А, II).
- Препорука 5.4.** Жене са доказаном стрептококном бактериуријом групе Б (без обзира на број колонија) треба да се лече од момента пристизања уринокултуре, као и у време порођаја одговарајућим интравенским антибиотицима са циљем превенције болести новорођенчади (Ц, II).
- Препорука 5.5.** Трудницама се може саветовати неантибиотска профилакса асимптоматске бактериурије брусницом (Ц, III).
- Препорука 5.6.** Контрола уринокултуре се саветује ради потврде о ерадикацији бактериурије (А, I) као и наредне контроле све до порођаја, сем код трудница које нису имале иницијално позитивну бактериурију и



које имају мали ризик од инфекције, када се не саветује поновна уринокултура (А, III).

### Циститис

- Препорука 5.7.** За дијагнозу циститиса потребно је узимање анамнестичких података и преглед труднице (Ц, IIa).
- Препорука 5.8.** Прегледи целокупног урина и уринокултура су индиковани код трудница са појавом дизурије (А, I).
- Препорука 5.9.** Лечење акутног циститиса започети одмах по давању узорка за седимент и културу емпиријском применом антибиотика (Ц, I).
- Препорука 5.10.** Трајање лечења је три до седам дана, осим ако се примењује *fosfomycin* у једној дози (Б, II).
- Препорука 5.11.** Антимикробна профилакса циститиса се спроводи код трудница које имају три или више епизода циститиса током трудноће (Ц, IIб).

### Акутни пијелонефритис

- Препорука 5.12.** Дијагноза акутног пијелонефритиса поставља се када су присутни симптоми: повишена температура (> 38 °C), бол у слабинама, мучнина, повраћање и/или осетљивост костовертебралног угла (А, I).
- Препорука 5.13.** За потврду дијагнозе пијелонефритиса урадити анализу урина и уринокултуру (Б, II).
- Препорука 5.14.** Код трудница са знацима сепсе урадити хемокултуру и ниво лактата у крви (Ц, IIa).
- Препорука 5.15.** Радиолошка дијагностика бубрега и мокраћних путева може бити оправдана у случајевима када се пијелонефритис понови или споро реагује на лечење (Б, II).
- Препорука 5.16.** Лечење пијелонефритиса се код трудница спроводи у болничким условима првих 48 сати (Б, I).
- Препорука 5.17.** После узорковања крви и урина започиње се емпиријска антибиотска терапија пијелонефритиса са парентералним бета-лактамским антибиотцима (А, I).
- Препорука 5.18.** Уколико резултат показује да је бактерија резистентна на антибиотик примењен емпиријски, потребно је променити антибиотик без обзира да ли се симптоми инфекције поправљају или не (Ц, IIa).
- Препорука 5.19.** Трајање лечења пијелонефритиса је 10 до 14 дана (Б, II).
- Препорука 5.20.** Профилакса антибиотцима саветује се трудницама које су имале најмање две епизоде пијелонефритиса током трудноће (Б, IIa).

## 6. УРИНАРНЕ ИНФЕКЦИЈЕ НАКОН ТРАНСПЛАНТАЦИЈЕ БУБРЕГА

### Испитивање и дијагноза

- Препорука 6.1.** Болесницима са симптомима ИМП након трансплантације бубрега потребно је узети детаљну анамнезу, водећи рачуна о узроку терминалне слабости бубрега (√).
- Препорука 6.2.** Препоручује се да се уради микробиолошка анализа течности којом се бубрег перфундује и чува до трансплантације (перфузат), као и културе урина и крви даваоца (Ц, IIa).
- Препорука 6.3.** Скрининг за асимптоматску бактериурију се не препоручује рутински после трансплантације бубрега (Б, I).
- Препорука 6.4.** За постављање дијагнозе ИМП неопходна је позитивна уринокултура и леукоцитурија (Ц, I).
- Препорука 6.5.** Потребно је урадити ултразвучни преглед пресађеног бубрега, нативних бубрега и мале карлице и остала испитивања ради утврђивања потенцијалних предиспозиција за инфекцију као што су хидронефроза, калкулоза или колекције које компромитују нормалан ток урина (Ц, IIa).
- Препорука 6.6.** Цистоскопија и снимање горњих мокраћних путева контрастом се ради по индикацији уролога (Ц, I).

### Профилактика

- Препорука 6.7.** За профилаксу се препоручује примена *trimethoprim-sulfamethoxazole*-а у дози од 160 mg *trimethoprim*-а и 800 mg *sulfamethoxazole*-а дневно током 6 до 12 месеци (A, IIa).
- Препорука 6.8.** Алтернативне лекове за профилаксу ИМП (*fluorohinolon*, *nitrofurantoin*, *fosfomicin*, *cefalexin*) треба примењивати током месец дана после трансплантације или до уклањања уретералног JJ стента (Ц, IIb).
- Препорука 6.9.** Профилакса ИМП може се спроводити пажљивијом гениталном хигијеном, повећаним уносом течности (више од два литра дневно) (Ц, IIb).
- Препорука 6.10.** Вакцине са инактивисаним сојевима *E. coli*, *Morganella morganii*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterococcus faecalis*, могу бити ефикасна профилакса код рекурентних ИМП након трансплантације бубрега уколико се примене интрамускуларно (Ц, IIb).
- Препорука 6.11.** Уколико су позитивне културе урина и крви даваоца бубрега и перфузата саветује се увођење антимикуробних лекова од момента трансплантације бубрега (Ц, IIb).
- Препорука 6.12.** Уклањање уринарног катетера 36-48 сати након трансплантације сматра се корисном профилактичком мером (Ц, IIb).

### Лечење

- Препорука 6.13.** Асимптоматску бактериурију након трансплантације бубрега не би требало лечити антибиотикима јер се тиме не постиже смањење учесталости симптоматских ИМП (Б, IIb).

- Препорука 6.14.** Код сумње на циститис започиње се, после узорковања урина за уринокултуру, емпиријска антибиотска терапија (Ц, I).
- Препорука 6.15.** Болеснике са пијелонефритисом после трансплантације бубрега потребно је лечити антибиотцима током 14 до 21 дана, а терапију започети по узимању узорка урина и крви за културу, интравенском применом емпиријски изабраног антибиотика ефикасног у лечењу *Gram*-негативних и *Gram*-позитивних бактерија (Ц, IIa).
- Препорука 6.16.** Лечење рекурентних ИМП после трансплантације бубрега укључује детаљно испитивање узрока а лечење инфекције може да траје дуже од 14 до 21 дана, или краће, са превођењем на профилактичку примену антибиотика (Ц, II).
- Препорука 6.17.** Хируршко лечење опструкција, уrolитијазе и бенигне хиперплазије простате је предуслов успешног лечења ИМП (Ц, IIб).
- Препорука 6.18.** Нефректомија нативних бубрега који су узрок рецидивантних ИМП након трансплантације бубрега је последња опција лечења (v).

#### *Лечење гљивичних инфекција*

- Препорука 6.19.** Асимптоматску ИМП узроковану кандидом након трансплантације бубрега не треба лечити антифунгицидима осим када болесник има неутропенију или се припрема за уролошку операцију (Ц, III).
- Препорука 6.20.** Болесници са ИМП узроковане кандидом и симптомима морају се лечити *flucanazole*-ом или алтернативним антимиотиком најмање две недеље (Ц, IIa).

#### *Лечење БК полиома вирусне инфекције*

- Препорука 6.21.** Скрининг на БК вирус треба радити свим примаоцима бубрега месечно током првих 3 до 6 месеци након трансплантације употребом квантитативног теста испитивања нуклеинске киселине у плазми (Ц, IIa).
- Препорука 6.22.** Након тога болеснике треба тестирати свака 3 месеца до краја прве године након трансплантације, као и у свим ситуацијама када се региструје необјашњив пораст концентрације креатинина и након лечења акутног одбацивања (Ц, IIa).
- Препорука 6.23.** Уколико су болесници развили БК вирусну нефропатију/циститис предлаже се корекција имуносупресивне терапије (Ц, IIa).

## **7. ИНФЕКЦИЈЕ МОКРАЋНИХ ПУТЕВА КОД ОСОБА СТАРИЈЕ ЖИВОТНЕ ДОБИ**

### **Дијагноза**

- Препорука 7.1.** Клиничка дијагноза ИМП у старих који нису у установама за смештај старих лица не разликује се значајно од оне у млађих особа (v).
- Препорука 7.2.** Лабораторијска дијагноза (урин и уринокултура) неопходна је и за

дефинитивну дијагнозу и за лечење ИМП код старих, с обзиром на висок проценат резистенције микроорганизама (Б, III).

**Препорука 7.3.** Пиурија је неспецифичан лабораторијски налаз за ИМП код старих и не корелира са присуством бактериурије, док њено одсуство има високу негативну предиктивну вредност за ИМП (А, III).

**Препорука 7.4.** Код жена које нису у стању да прате упутства за узорковање урина ради се једнократна катетеризација а код мушкараца се примењује чист кондом-катетер (Ц, II).

### Антимикробна терапија

**Препорука 7.5.** Скрининг и лечење АБ се не препоручују код особа старије животне доби које се не налазе (А, II) или налазе (А, I) у смештајним установама.

**Препорука 7.6.** Код особа у смештајним установама терапија се започиње у случају акутне дизурије или високе температуре, акутне конфузије или грознице са погоршањем једног од генитоуринарних симптома (хитно мокрење, учестало мокрење, супрапубична бол, хематурија, бол у костовебралном пределу, инконтиненција урина) (✓).

**Препорука 7.7.** Уколико то клиничка слика дозвољава, пре терапије се саветује чекање резултата уринокултуре због високе учесталости резистенције на антибиотике код старих (А, II).

**Препорука 7.8.** При одабиру антимикробне терапије треба се руководити ефикасношћу лека, толерисањем од стране болесника, клиничком сликом болести, бубрежном функцијом и потребом за парентералном терапијом (Б, IIа).

### Превенција

**Препорука 7.9.** Дуготрајна антимикробна профилакса у трајању од 6 до 12 месеци може да спречи настанак акутних некомплицованих инфекција у старијих жена које се лече амбулантно а прва терапијска линија је *nitrofurantoin* 50 или 100 mg на дан или *trimethoprim/sulfamethoxazole* пола таблете дневно или на други дан (Б, IIб).

### Специфичности инфекције код старих са уринарним катетером

**Препорука 7.10.** Асимптоматска бактериурија је редован налаз код старих болесника са трајним уринарним катетером и није индикација за скрининг и лечење (А, I).

**Препорука 7.11.** Непријатан задах урина, замућеност урина и пиурија не раздвајају поуздано асимптоматску бактериурију од инфекције мокраћних путева (А, III).

**Препорука 7.12.** Код сумње на инфекцију, узорак за анализу урина узима се после замене катетера уколико он траје преко две недеље (А, II).

**Препорука 7.13.** У клиничкој слици симптоматске инфекције изостају сви типични генитоуринарни симптоми и доминирају висока температура, малаксалост, поремећај менталног статуса/делиријум (без другог видљивог узрока), костовебрална бол уз могућу опструкцију катетера

и хематурију (А, III).

- Препорука 7.14.** Симптоматске инфекције особа са трајним катетером су често изазване полимикробним и резистентним бактеријским сојевима, те се саветује бактериолошка дијагноза изазивача инфекције (Б, II).
- Препорука 7.15.** Терапија симптоматске инфекције започиње се после замене катетера ако он траје дуже од две недеље, избор лекова се не разликује у односу на особе без катетера, а препоручује се терапија у трајању од седам дана, ређе 10–14 дана у случају одложеног одговора на терапију (А, III).
- Препорука 7.16.** Системска антибиотска профилакса се не саветује пре стављања катетера (Ц, I), замене (Ц, III) или уклањања катетера (Ц, I), сем ако процедура није праћена хематуријом (Ц, III).

## 8. ПРОСТАТИТИС

### Испитивање и дијагноза

- Препорука 8.1.** Узимање анамнестичких података и физикални преглед болесника олакшавају постављање дијагнозе простатитиса (Ц, I).
- Препорука 8.2.** Обавезан део прегледа је ректални туше (Ц, II).
- Препорука 8.3.** За потврду дијагнозе акутног бактеријског простатитиса обавезно је да се уради уринокултура (Ц, I), а саветује се и преглед седимента урина и одређивање нитрита у урину (Ц, III).
- Препорука 8.4.** Планирати лабораторијске анализе крви и ејакулата и снимања – цистоскопију и уродинамику у случају компликованије клиничке слике (Ц, IIa).
- Препорука 8.5.** Сонографски преглед трбуха треба да се уради свим болесницима са простатитисом, а преглед простате и семених кесица трансректалном сондом је индикован код особа са сумњом на апсцес после акутног бактеријског простатитиса (Ц, IIb).

### Лечење и праћење

- Препорука 8.6.** Одмах по узорковању урина акутни бактеријски простатитис захтева брзо увођење емпиријских антибиотика који покривају најчешће проузроковаче из групе *Gram*-негативних бактерија (пеницилини широког спектра, цефалоспорини треће генерације и флуорохинолони у комбинацији са аминогликозидима) (Ц, I).
- Препорука 8.7.** Избор терапија у лечењу акутног бактеријског простатитиса зависи од способности ентеробактерија да производе ензиме бета-лактамазе проширеног спектра и захтева примену алтернативних антибиотика (Ц, III).
- Препорука 8.8.** За лечење хроничног бактеријског простатитиса примењују се антибиотици најмање четири недеље уз савет за придржавање хигијенско-дијететског режима (Ц, I).
- Препорука 8.9.** За лечење хроничног небактеријског простатитиса користе се алфа блокатори, инхибитори алфа редуктазе, миорелаксанти и

неуромодулатори (Ц, II).

- Препорука 8.10. Нефармаколошки приступ лечења хроничног небактеријског простатитиса подразумева топле купке, физикалну и фито терапију (Ц, II).
- Препорука 8.11. Асимптоматски инфламаторни простатитис не захтева лечење (Ц, II).
- Препорука 8.12. Код болесника са акутном ретенцијом урина потребна је дренажа урина (Ц, III).
- Препорука 8.13. Рутинске анализе урина и уринокултуре после завршетка лечења не саветују се код асимптоматских болесника (Ц, II).

## 9. УРЕТРИТИС

### Дефиниција и подела

- Препорука 9.1. Уретритис представља запаљење уретре и у зависности од узрочног микроорганизма може бити гонококни и негонококни (А, I).
- Препорука 9.2. Негонококни уретритис код кога се изолује *Chlamydia trachomatis* назива се хламидијским уретритисом; уретритис код кога нису изоловани ни *Neisseria gonorrhoeae*, ни *Chlamydia trachomatis* означен је као нехламидијски негонококни уретритис (А, IIa).

### Дијагноза

- Препорука 9.3. На гонококни уретритис указују: бојење секрета уретре по *Gram*-у или брис уретре са налазом  $\geq 5$  леукоцита по видном пољу великог увећања ( $\times 1.000$ ) и гонококе са интраћелијском локализацијом као *Gram*-негативне диплококе (А, I).
- Препорука 9.4. Тест амплификације нуклеинске киселине (NAAT) узорка првог млаза урина има бољу осетљивост и специфичност од било ког другог доступног теста за дијагнозу хламидијских и гонококних инфекција. Тестирање на узрочнике *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* треба урадити истовремено (А, IIa).

### Лечење

- Препорука 9.5. Одложити лечење све док резултати NAAT не буду доступни за одређивање адекватне терапије код болесника са благим симптомима (А, I).
- Препорука 9.6. Пре започињања лечења урадити културу бриса уретре код болесника са позитивним NAAT на гонореју, ради процене профила антимикробне резистенције инфективног соја (А, I).
- Препорука 9.7. За терапију гонококног уретритиса најефикаснија је комбинована антимикробна терапија која укључује *ceftriaxone* и *azithromycin* (Б, II).
- Препорука 9.8. У случају урогениталне инфекције узрочником *Chlamydia trachomatis* код мушкарца, *azithromycin* је мање ефикасан од *doxycycline*-а у

микробиолошком погледу, међутим, у клиничком погледу разлика у ефикасности је мала или никаква (А, II).

**Препорука 9.9.** У случају инфекције узрочником *Ureaplasma urealiticum*, ефикасност *doxycycline*-а у дози од 100 mg, два пута током седам дана, слична је ефикасности *azithromycin*-а у дози од 1 g (Б, I).

**Препорука 9.10.** Сексуалне партнере треба лечити истовремено уважавајући поверење болесника (А, I).



## ЕПИДЕМИОЛОГИЈА ИНФЕКЦИЈА МОКРАЋНИХ ПУТЕВА

Инфекције мокраћних путева (ИМП) су један од водећих разлога за прописивање антибиотика у свету. Глобално се на годишњем нивоу ИМП срећу код више од 150 милиона људи, што их сврстава у ред најчешћих болести инфективне природе (1–3). Само у Сједињеним Америчким Државама (САД) годишње се због ИМП лекарима обрати више од 7 милиона људи (4, 5) услед чега се, слично неким земљама у Европи, код око 15% њих пропишу рецепти за антибиотике (6, 7). Процене из регистара САД указују да се због ИМП, у оквиру ванболничке здравствене заштите, пружи 0,7% од свих услуга (3, 8) и очекивано је да ће се истим службама, због ИМП, годишње обратити око 7 милиона жена (5).

Праву инциденцију ИМП није лако утврдити јер припадају болестима које не подлежу обавезном пријављивању (3, 10, 11). Највише стопе инциденције некомплицованих ИМП запажене су у доби од 18 до 39 година, када је сексуална активност највећа. Показало се да су рекурентне некомплицоване ИМП честе код младих жена и да 6 месеци након прве епизоде ИМП њих 27% има потврђен први, а 2,7% потврђен и други рецидив (4). Када се изузму појава и учесталост ИМП код новорођенчади, особа старијих од 65 година, и типичан пик јављања код особа женског пола узраста од 14 до 24 године, са порастом година живота присутан је и раст преваленције ИМП (4, 12).

За разлику од мушкараца код којих преваленција ИМП расте са годинама живота (13), преваленција ИМП код жена опада у животној доби од 35 до 65 година, а затим расте (14), достижући скоро двоструко већи проценат код жена старијих од 65 година (20%) у односу на преваленцију у општој популацији жена (11%). Процењено је да у постменопаузи скоро 10% жена пријављује да је у претходној години имало ИМП и да ће 50–60% одраслих жена током живота имати барем једну епизоду ИМП (15).

Сматра се да је оптерећење друштва са ИМП много веће него што се процењује. Показало се да су некомплицоване ИМП значајан узрок морбидитета старијих мушкараца, жена свих старосних доба и озбиљних компликација – поновних епизода ИМП, пијелонефритиса са сепсом, високог степена резистенције на антибиотике и колитиса узрокованог бактеријом *Clostridium difficile* (3, 10).

Просечни трошкови здравствених услуга повезаних са некомплицованим ИМП само су у Француској у 2016. години износили 70 евра по епизоди, а укупне процењене последице по друштво биле су 58 милиона евра. За Италију је у 2013. просечан годишњи директан трошак у вези са ИМП процењен на 236 евра, а за рекурентне ИМП 142 евра, са значајним утицајем на квалитет живота (16). Процењени друштвени трошак ИМП у САД, који укључује трошкове здравствене заштите и време одсуства са посла, износио је око 3,5 милијарде долара годишње (1).

Посебан проблем су рекурентне ИМП. Примера ради, када је због њихове дијагнозе и праћења ефеката лечења потребно обавити већи број прегледа пацијента, прегледати већи број узорака урина, одсуствање са посла, број посета у оквиру ванболничке здравствене заштите, антимикумно и лечење повезаних коморбидитета, као и директни медицински и немедицински трошкови, могу се одразити на оптерећење пацијента, породице и друштва и здравственог система.

У Републици Србији, у здравственој заштити на примарном нивоу, од укупног броја од 9.970.106 утврђених обољења, стања и повреда у служби опште медицине током 2019. године, болести мокраћно-полног система су биле заступљене са 637.067, односно 6,39%. У Служби за здравствену заштиту жена болести мокраћно-полног система (1.015.569) биле су заступљене са 368.157, односно 36,25%, а у Служби медицине рада (519.442) биле су заступљене са 29.896, односно 5,76% (17–19). Стопе морбидитета у Републици Србији на



1.000 становника за утврђена обољења и стања по групама из морбидитетне листе (МКБ 10), болести мокраћно-полног система и запаљење мокраћне бешике, према службама у здравственој заштити на примарном нивоу за период од 2017. до 2019. године, приказане су у Табели 1. Наведени подаци оправдавају организован и шири приступ овој патологији а постојање водича је основа таквог приступа.

**Табела 1.** Стопе морбидитета од болести мокраћно-полног система и запаљења мокраћне бешике у Републици Србији на 1.000 становника

		Служба опште медицине	Служба за здравствену заштиту жена	Служба за медицину рада
2017	Утврђена обољења, стања и повреде	1625,1	318,3	118,6
	Болести мокраћно-полног система	105,6	122,1	8,1
	Запаљење мокраћне бешике	37,3	4,8	2,2
2018	Утврђена обољења, стања и повреде	1746,9	323,5	103,9
	Болести мокраћно-полног система	113,4	121,0	5,7
	Запаљење мокраћне бешике	38,1	4,8	1,7
2019	Утврђена обољења, стања и повреде	1780,8	329,7	115,0
	Болести мокраћно-полног система	113,79	119,52	6,62
	Запаљење мокраћне бешике	38,4	5,0	1,9

Извор: Здравствено-статистички годишњак, 2017, 2018. и 2019. година (17–19).

## Литература

1. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015;13(5):269–284.
2. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis* 2001;183(Suppl 1):S1–S4.
3. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nature Rev Urol* 2010;7(12):653–60.
4. Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29(1):73–9.
5. Taur Y, Smith MA. Adherence to the Infectious Diseases Society of America guidelines in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2007;44(6):769–74.
6. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113(Suppl 1A):5S–13S.
7. G. Bonkat R, Bartoletti F, Bruyère T, et al. Guidelines on urological infections 2021, <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2021.pdf>. Accessed June 2021.
8. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007 National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 2011;13(169):1–38.
9. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Cai T, Bruyère F, Geerlings SE, Köves B, Wagenlehner F. Guidelines on urological infections 2018.
10. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28(1):1–13.
11. Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *J Urol* 2002;168(4 Pt 2):1720–2.
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults, <https://www.sign.ac.uk/assets/sign88.pdf> Accessed June 2021.
13. Griebing TL. Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in men. *J Urol* 2005;173(4):1288–94.
14. Griebing TL. Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in women. *J Urol* 2005;173(4):1281–7.
15. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol* 2019;11:3–7.
16. Ciani O, Grassi D, Tarricone R. An economic perspective on urinary tract infection: the “costs of resignation”. *Clin Drug Investig* 2013;33(4):255–61.
17. Институт за јавно здравље Србије. Здравствено-статистички годишњак 2017. Доступно на: <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2017v026.pdf>.
18. Институт за јавно здравље Србије. Здравствено-статистички годишњак 2018. Доступно на: <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2018.pdf>.
19. Институт за јавно здравље Србије. Здравствено-статистички годишњак 2019. Доступно на: <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2019a.pdf>.

# КЛАСИФИКАЦИЈА И ЕТИОПАТОГЕНЕЗА ИНФЕКЦИЈА МОКРАЋНИХ ПУТЕВА

## Класификација

Инфекција мокраћних путева (ИМП) је општи назив за присуство микроорганизама у претходно стерилном мокраћном систему (1). Оне се могу поделити према узрочницима (бактерије, гљивице и вируси), локализацији (доњи и горњи мокраћни путеви), присуству симптома (асимптоматске и симптоматске инфекције), току (акутне, хроничне и рекурентне инфекције мокраћних путева) или присуству обољења која олакшавају настанак инфекција мокраћних путева (некомпликоване и компликоване). Класификација уринарних инфекција и њихова дефиниција приказана је у Табели 1.

**Табела 1.** Класификација инфекција мокраћних путева и њихова дефиниција

<b>Некомпликоване инфекције мокраћних путева</b>	
Јављају се код особа са морфолошки и функционално нормалним доњим и горњим мокраћним системом, нормалном функцијом бубрега и са компетентним имунским системом (2, 3)	
Асимптоматска бактериурија	Асимптоматска бактериурија означава налаз позитивне културе урина (> 10 <sup>5</sup> колонија/ml) без симптома карактеристичних за инфекције мокраћних путева
Циститис	Запаљење слузнице мокраћне бешике праћено тегобама: дизурија, често мокрење и неиздржив нагон за ургентним пражњењем мокраћне бешике (енгл. <i>urgency</i> ) или супрапубични бол
Рекурентне инфекције	Инфекције које су се понављале најмање три пута током претходне године или два пута током шест месеци (4)
Акутни пијелонефритис	Акутни тубулоинтерстицијски нефритис изазван бактеријама који се испољава високом температуром, грозницом, лумбалним боловима са или без дизуричних сметњи
<b>Компликоване инфекције мокраћних путева</b>	
Јављају се код болесника са метаболичким или имунским поремећајима: трудноћа, старе особе, после трансплантације бубрега или током примене имуносупресивне терапије (2, 5)	
<b>Остале инфекције</b>	
Уретритис	Уретритис се манифестује дизуријом, мукопурулентном и пурулентном секрецијом и сврабом у уретри или глансу пениса, али код жена често није праћен симптомима
Простатитис	Запаљења простате, укључујући акутна и хронична бактеријска запаљења, као и стања праћена клиничким симптомима простатитиса, али без изолације узрочника

Рекурентне ИМП се деле на реинфекције и релапсе. Реинфекција означава нову инфекцију која се развила у току 7–10 дана после терапијом искорењене претходне бактериурије, а узрокована је различитим микроорганизмима од претходне инфекције. Реинфекција истом врстом бактерије може да се јави ако постоји стална колонизација периуретралне

регије том бактеријом. Чак 80% рекурентних инфекција чине реинфекције, а извор је најчешће флора дебелог црева, а не скривено жариште инфекције. Релапс означава повратак инфекције истом врстом бактерије у току три недеље после комплетног лечења којим је искорењена бактериурија. Извор је обично жариште, најчешће у бубрегу или простати, где су бактерије биле заштићене од дејства антибиотика. Индиковано је да се болесници са релапсом поново испитају у циљу откривања компликујућих чинилаца (1, 3).

## Етиопатогенеза и механизми одбране од инфекција

Инфекције мокраћних путева се дешавају када уропатогене бактерије продру у мокраћни систем чија је слузница иначе стерилна, за разлику од слузница других система које су и код здравих особа колонизоване бактеријама. Сваки продор патогених бактерија у мокраћне путеве не изазива болест. За настанак ИМП подједнако су значајни карактеристике микроорганизама (врста, вируленција), осетљивост мокраћних путева на инфекцију, као и одбрамбени механизми против инфекције (1, 2). У Табели 2 су приказани чиниоци вируленције *E. coli* (1).

Табела 2. Чиниоци вируленције *Escherichiae coli*

<b>Адхезини</b>	<b>Избегавање одбране организма током инфекције</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Маноза-сензитивне фимбрије</li> <li>- Маноза-резистентне фимбрије (P, X, S и Dr-фимбрије)</li> <li>- Нефимбријални адхезини – М адхезин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Резистенција на бактерицидни ефекат серума</li> <li>- Избегавање фагоцитозе</li> <li>- Формирање биофилма и компоненти екстраћелијског матрикса</li> </ul>
<b>Токсини</b>	<b>Стварање колонија и резервоара микроорганизама у епителним ћелијама домаћина</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ендотоксин</li> <li>- Хемолизин</li> <li>- Цитотоксични фактор некрозе 1</li> <li>- Серин-протеаза аутотранспорттери, фамилије ентеробактерија</li> </ul>	<b>Стварање хемолизина и уреазе</b>
<b>Покретљивост посредована флагелам</b>	
<b>Коришћење метала за исхрану</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Сидерофоре</li> <li>- Хем-рецептори</li> </ul>	

Многи чиниоци олакшавају настанак некомплицованих ИМП и код младих, здравих жена и мушкараца (Табела 3).

Табела 3. Чиниоци који олакшавају настанак некомплицованих инфекција мокраћних путева код младих, здравих жена и мушкараца

<b>Генетски чиниоци</b>	<b>Пол и сексуална активност</b>
Урођена и стечена имуност, повећана адхеренција епителних ћелија, антибактеријски фактори у мокраћи и мукози мокраћне бешике, несекретори АБО крвних група антигена, раније епизоде циститиса	<b>Жене:</b> сексуални односи, коришћење спермицидних производа, скорашња примена антимикуробних лекова, субоптимално пражњење мокраћне бешике, инфицирани партнери, анални секс <b>Мушкарци:</b> простатитис
<b>Биолошки чиниоци</b>	
Недостатак естрогена у менопаузи, гликозурија	

**Генетска предиспозиција.** Све је више података који потврђују генетску предиспозицију за развој инфекције мокраћног система. Постојање рецептора на ћелијама епитела мокраћних путева за које се везују бактерије представља несумњиво веома важан чинилац склоности за развој инфекције (6).

**Пол и сексуална активност.** Жене су посебно склоне настанку инфекције мокраћних путева због кратке уретре и њених блиских анатомских односа са анусом и лабијама. Сексуални однос има битну улогу у патогенези инфекције мокраћне бешике и често је повезан са циститисом. Употреба контрацептивних средстава као што су дијафрагма и/или спермициди ремете нормалну флору интроитуса вагине и повећавају ризик за вагиналну колонизацију са *E.coli*, а самим тим и ризик за настајање ИМП (6).

Почетак компликованих инфекција мокраћних путева је највероватније идентичан почетку некомплицованих инфекција, а чиниоци који предиспонирају особе ка компликованим инфекцијама су приказани у Табели 4.

**Табела 4.** Чиниоци који повећавају осетљивост мокраћних путева и склоност ка инфекцијама мокраћних путева код посебних популација

Пример	
Опструкција	Опструкција каликсно-пелвичног споја, сужења уретера или уретре, хипертрофија простате, уролитијаза, тумор, спољашња компресија
Неуролошки поремећаји	Неурогена мокраћна бешика
Уролошке интервенције	Уринарни катетер (стални и привремени), нефростома, стент у уретеру
Уролошке абнормалности	Везикоуретерални рефлукс, дивертикули мокраћне бешике, цистоцела, уролошке процедуре, илеални кондуит, подизање бешике, конструкција нове мокраћне бешике
Метаболичке/ урођене болести	Нефрокалциноза, сунђерасти бубрег, валвула уретре, полицистични бубрези
Имунски поремећаји	Трансплантација бубрега

**Одбрана мокраћног система од инфекције.** Постоји низ одбрамбених механизма којима се мокраћни систем супротставља инфекцији, те неће сваки продор бактерија у мокраћне путеве изазвати обољење. Уобичајено, сви одбрамбени механизми сврставају се у неспецифичне, који се супротстављају инвазији било ког микроорганизма, и специфичне, који делују само на поједине микроорганизме у зависности од њихове антигене структуре. У Табели 5 набројани су неспецифични одбрамбени механизми мокраћних путева, а од специфичних одбрамбених механизма наведени су само параметри хуморалног имунског одговора, док је целуларни имунски одговор много слабији и нема значајну улогу у настанку ИМП.

Табела 5. Одбрамбени механизми мокраћног система

---

**Неспецифични**

- Нормална бактеријска флора вагине и периуретералне регије
- Гликокаликс мокраћне бешике (гликозоаминогликан, уроплакин)
- Секреција цитокина, хемокина
- *Tamm-Horsfall* гликопротеин (уромукоид)
- Антимикробни протеини
- Сљушћивање епителних ћелија под дејством ендотоксина
- Ефекат спирања протоком мокраће и мокрењем
- Фагоцитоза

**Специфични**

- У доњем мокраћном систему- секреторни *IgA*
  - У горњем мокраћном систему-секреторни *IgA+ IgG* и *IgM* из циркулације
- 

## Литература

1. Лежаић В. Инфекције мокраћних путева. Поглавље VII у: Ђукановић Љ, Димковић Н, Јовановић Д, Лежаић В, Наумовић Р, Симић Огризовић С. Болести бубрега, друго допуњено издање. Београд: Академска мисао, 2021, 283–322.
2. Hooton T. Bacterial Urinary Tract Infections. Chapter 51 in Richard J. Johnson, John Feehally, Jürgen Floege. Comprehensive clinical Nephrology. 5th edition, Elsevier Saunders, 2015, str. 632–43.
3. Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol Clin North Am* 2008;35:1–12.
4. Gradwohl SE, team leader. UMHS Urinary Tract Infection Guideline. Interim/Minor Revision September, 2016 Available from: <https://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/uti/uti.pdf> Accessed August 2, 2019.
5. Nicolle LE. Urinary tract infection in adults. Chapter 37 in Benner and Rector's. The kidney. Tenth edition Elsevier, 2016, str. 1231–56.
6. Trautner BW. Urinary tract infection, pyelonephritis and prostatitis. In Harrison's principles of internal medicine. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson LJ, Loscalco J. XVIII izdanje Mc Graw-Hill Companies inc 2012, str. 2387–96.

# 1. АСИМПТОМАТСКА БАКТЕРИУРИЈА

Асимптоматска бактериурија (АБ) дефинише се као присуство једне или више бактеријских врста које се изолују из урина који је узет на одговарајући начин, у броју од  $\geq 10^5$  бактеријских колонија/ml (енгл. *colony-forming units (CFU)* или  $\geq 10^8$  CFU/l), без обзира на присуство пиурије, а у одсуству симптома и знакова уринарне инфекције (1). Иако се по дефиницији АБ односи на особе које немају симптоме и знаке инфекције мокраћних путева (ИМП), у клиничкој пракси није увек лако проценити да ли код одређених особа постоје или не постоје симптоми ИМП. Код неких, посебно старијих болесника, није неуобичајено да се дијагноза ИМП поставља када имају АБ и погоршање општег стања са неспецифичним симптомима (погоршање менталног стања и/или стања свести, адинамија, губитак апетита и др.) јер ова стања врло често могу бити изазвана другим разлозима или погоршањем тока основне болести, а не ИМП. Стога је потребно трагати за другим могућим узроцима пре него што се оваква стања припишу ИМП и започне лечење антибиотцима (1).

## Епидемиологија

АБ је релативно честа код здравих жена и одраслих особа које имају тешкоће са мокрењем (1). Учесталост се разликује међу различитим популацијама зависно од пола и година, као и присуства других болести (дијабетес, повреде кичмене мождине, уролошке компликације, присуство уринарног катетера), па и социјалних услова, као што су боравак у домовима за немоћна и старија лица, тј. у смештајним установама (1). Учесталост АБ се код здравих жена повећава са годинама (2), а удружена је и са сексуалном активношћу (3). Код младих жена АБ је обично пролазна и ретко траје више од неколико недеља (4). Према истраживању *Nicolle LE*, и сарадника радне групе Водича за лечење АБ Америчког удружења за инфективне болести (1), учесталост АБ у адултној популацији је следећа: код жена пре менопаузе 1–5%, код трудница 1,5–9%, код жена 50–70 година 2,8–8,6%, а код жена преко 70 година у установама за дуготрајну негу 25–50%. Висока учесталост АБ је и код мушкараца преко 70 година у смештајним установама 15–50%, код жена са дијабетесом 10,8–16%, код мушкараца са дијабетесом 0,7–11%, код особа са повредом кичмене мождине и интермитентном употребом катетера 23–69%, код особа са повредом кичмене мождине и сфинктеротомијом и кондом катетером 57% и код особа са дуготрајном/трајном употребом уринарног катетера 100%.

## Етиопатогенеза

Узрочници АБ су слични онима који изазивају симптоматске ИМП (1). Међутим, треба истаћи да одређене карактеристике болесника и придружене болести, као и карактеристике самог узрочника, утичу на врсту узрочника АБ. *Escherichia coli (E. coli)* је најчешћи узрочник АБ и најчешће се налази код здравих особа са АБ. Осим *E. coli* и друге бактерије могу бити узрочници АБ, као што су *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus species* и бактерије из групе *B Streptococcus*-а. Код мушкараца који имају АБ често се изолују бактерије из групе *Enterococcus*-а, као и друге *Gram*-негативне бактерије. Особе у смештајним установама које имају уринарне катетере и АБ често имају полимикробне узрочнике (1, 4).

Осим особина и стања домаћина, одређене карактеристике микроорганизама могу допринети да се колонизација бактерија у уринарном тракту испољава као АБ. Тако је показано да неки сојеви *E. coli* који се изолују код болесника са АБ имају промене у фимбријама које им смањују степен везивања за епител бешике (5). Такође, показано је да неки сојеви *E. coli* који се изолују из урина код болесника са оштећењем кичмене мождине и са АБ имају мању вирулентност и да изазивају мањи степен хемаглутинације и хемоллизе еритроцита *in vitro* у односу на сојеве који изазивају симптоматску уринарну инфекцију (6). Поједини аутори сматрају да овакви микроорганизми могу испољавати



и „уропротективно“ дејство, с обзиром на то да компетитивно спречавају инфекцију са инванзивнијим уропатогеним микроорганизмима (7).

## Дијагноза

Квантитативна вредност (праг) броја бактерија у урину важан је дијагностички показатељ за разликовање бактериурије која је пореклом из мокраћне бешике од контаминације уретре. Број бактерија који дефинише бактериурију разликује се у односу на то да ли се ради о узорку урина који је добијен на уобичајени начин (свежи узорак средњег млаза урина при спонтаном мокрењу) од узорка који је добијен преко уринарног катетера.

**Препорука 1.1.** За дијагнозу АБ код жена потребна су два узастопна узорка са истим уропатогеном у броју  $\geq 10^5$  CFU/ml или једна позитивна уринокултура са позитивним тестом нитрита у другом узорку урина (Б, II).

**Препорука 1.2.** Код мушкараца бактериурија се дефинише у случају изолације појединачног уропатогена у броју  $\geq 10^5$  CFU/ml (Б, III).

**Препорука 1.3.** Код болесника са узорком урина добијеним уринарним катетером, супрапубичном или интермитентном катетеризацијом, АБ се дефинише као присуство  $\geq 10^5$  CFU/ml бактеријске врсте у једном узорку урина из катетера или средњем узорку измокреног урина пошто је уринарни (А, III), супрабични (А, III) или кондом катетер (А, II) уклоњен у претходних 48 сати.

**Препорука 1.4.** Пиурија није дијагностички критеријум за АБ нити је индикација за лечење (А, II) а тест траке се не препоручују за откривање АБ (А, II).

Ако је за постављање дијагнозе АБ (код особа које немају знаке ИМП) узорак добијен из средњег млаза урина, број бактерија мора бити  $\geq 10^5$  CFU/ml. Због већег броја лажно позитивних резултата код жена је потребно још једном и у истом броју потврдити исти узрочник, обично после две недеље, док код мушкараца није потребно понављати узорак (1). Сматра се да овај број бактеријских колонија код особа са АБ са приличном сигурношћу указује да је бактериурија пореклом из бешике, а не вагинална, уретрална или фекална контаминација. Наиме, раније студије су показале да је бактериурија са овим бројем колонија добијена спонтаним мокрењем увек била потврђена катетеризацијом, што није био случај када је број колонија био мањи (8). Такође, особе које имају  $\geq 10^5$  CFU/ml у узорку средњег млаза урина имају веће шансе да поновљени узорак урина садржи исту бактерију и у истом броју у односу на оне које су имале мање од  $10^5$  CFU/ml (1).

Када је узорак урина добијен преко уринарног катетера, за постављање дијагнозе АБ такође је неопходна изолација  $\geq 10^5$  CFU/ml, а узорак није потребно понављати (9). Мањи број колонија у урину који је добијен преко уринарног катетера, и код мушкараца и код жена, вероватно представља контаминацију узорка бактеријама које су присутне у биофилму дуж катетера а не праву бактериурију, тако да квантитативна вредност  $\geq 10^5$  CFU/ml остаје и даље најприкладнији дијагностички критеријум за бактериурију из бешике код ових болесника. Нижи број бактеријских колонија ( $\geq 10^2$  до  $< 10^5$  CFU/ml) које се изолују из узорака урина који је добијен директном катетеризацијом („унутра и ван“) или непосредно после пласирања новог катетера има мању вероватноћу да је последица контаминације и може да сугерише праву бактериурију, али клинички значај нижег броја бактеријских колонија добијених на овај начин код особа без симптома није сасвим јасан (1, 4). Болесници који дуже време имају уринарни катетер често имају бактериурију ниског степена са више различитих микроорганизама, што најчешће представља колонизацију катетера. Код таквих, асимптоматских особа праг значајне бактериурије мора бити виши него код особа са катетером који имају симптоме, да би се повећала специфичност и смањила непотребна



примена антибиотика (9). Нема јасног закључка о значају и корелацији броја бактерија из узорака урина који су добијени катетеризацијом или супрапубичном аспирацијом (4).

Код болесника са озбиљнијим формама неурогене бешике, АБ удружена са појавом или погоршањем неспецифичних симптома или погоршањем спастичности или дисрефлексије може означавати уринарну инфекцију (10).

### Скрининг и лечење асимптоматске бактериурије у посебним популацијама

Ранији радови који су описивали повезаност АБ са епизодама пијелонефритиса у трудноћи и неповољним исходом за плод, као и (касније напуштени) назив „хронични пијелонефритис“ који се односио на инфективну природу хроничног оштећења бубрега, имали су за последицу да се АБ дуги низ година сматрала за потенцијално ризично стање са могућим неповољним компликацијама и стога захтева правовремено откривање (скрининг) и упорно (и најчешће дуготрајно) лечење (11). Међутим, касније студије у којима су спроведени дугогодишњи скрининг и лечење трудница и здравих жена показале су да је АБ бенигна појава код жена које нису трудне (12). Осим тога, напори да се одржи стерилан урин најчешће и нису били успешни код већине болесника. Касније проспективне и рандомизоване студије у којима су примењивани или нису примењивани антибиотици у стањима АБ здравих жена, у старијој популацији, код болесника са сталним уринарним катетером и код оболелих од дијабетеса су показале да лечење антибиотцима није довело до било какве користи (1). С друге стране, примена антибиотика у великој и разноликој популацији болесника са АБ значајно повећава ризик од индивидуалне и опште антимицробне резистенције, повећава учесталост нежељених ефеката антибиотика, ризик од потенцијално леталне инфекције бактеријом *Clostridium difficile*, а код неких болесника повећава учесталост ИМП недуго после лечења (13). Уз то, ове студије су потврдиле да у одређеним групама болесника који имају велику преваленцију АБ, као што су болесници са сталним уринарним катетерима (14), старије особе које се налазе у смештајним установама (15), болесници са повредама кичмене мождине (16), као и особе са дуготрајним дијабетесом и испољеним компликацијама (13), стерилни урин се тешко може постићи и још теже се може одржати у дужем периоду, упркос редовном скринингу и интензивном лечењу. Сада се сматра да је АБ бенигно стање и да (осим у појединим популацијама) не захтева скрининг, нити лечење (1, 4). АБ је у поменутих популацијама удружена са симптоматским ИМП (као што је објашњено у наставку), али код већине других болесника она не доводи до већег морбидитета, нити је повезана са дугорочним нежељеним последицама као што су хронична болест бубрега или смртност (17). Тако у студији са преко 600 жена са дијабетесом АБ није била повезана са смањењем функције бубрега или хипертензијом током шестогодишњег праћења (18).

С обзиром на претходно нејасне ставове око скрининга и лечења болесника са АБ, као и проблеме растуће резистенције микроорганизама због неконтролисане примене антибиотика код особа са АБ, Америчко удружење за инфективне болести је 2005. године издало водич са смерницама које се односе на скрининг и лечење болесника са АБ (12), који је касније прерађен и допуњен 2019. године (1). Група стручњака из различитих области је следила процес који се користи у развоју других смерница, што је укључило систематску претрагу литературе, као и коришћење метода оцењивања снаге и квалитета доказа и препорука (*GRADE* метод). Сврха ових смерница је да пружи препоруке које су засноване на доказима и/или експертском мишљењу и искуству, а које се односе на скрининг и лечење АБ у популацијама у којима је АБ идентификована као честа и потенцијално штетна (1, 12). С обзиром на негативан утицај антимицробне резистенције не само на здравствени систем него и на укупно друштво, експерти радне групе за АБ сматрају да скрининг на бактериурију и лечење АБ, осим у појединим изузецима, не треба примењивати уколико не постоје јасни докази који подржавају корист од лечења за дату популацију (1). Из перспективе

друштва, избегавање употребе антибиотика тамо где нема користи пожељно је у циљу минимизовања негативних ефеката антимикуробних лекова и антимикуробне резистенције која може компромитовати будућу ефикасност лечења уринарних или других инфекција (1).

Откако су објављене прве смернице 2005. године, системи за процену и контролу микробне резистенције су потврдили да уздржавање од примене антибиотика у стањима АБ представља важан допринос у смањењу некритичне употребе антибиотика и последичне резистенције бактерија (19, 20).

### *Жене пре менопаузе*

**Препорука 1.5.** Не саветује се скрининг жена пре менопаузе које нису трудне (А, I) а лечење АБ код ових жена повећава ризик од накнадних инфекција и од бактеријске резистенције (Б, I).

Иако жене са АБ могу имати већу учесталост симптоматских уринарних инфекција, нема доказа да је АБ, чак и када је упорна, повезана са неповољним исходима, као што нема доказа који сугеришу да се епизоде симптоматске ИМП могу приписати АБ. Повезаност АБ и симптоматске ИМП је пре последица особина домаћина које омогућавају и симптоматску и асимптоматску инфекцију, но што указује на њихову међусобну повезаност. Штавише, лечење АБ не смањује учесталост симптоматских ИМП, нити доводи до дуготрајних последица у виду хипертензије, хроничне болести бубрега, генитоуринарног малигнитета или смањеног животног века. С друге стране, антибиотици могу повећати, а не смањити ризик од накнадне инфекције а докази високог квалитета показују да примена антибиотика повећава ризик од нежељених дгађаја, повећава трошкове лечења и поспешује појаву антимикуробне резистенције (12). У метаанализи девет испитивања која су обухватила жене и мушкарце из амбуланти опште праксе и старачких домова, лечење АБ није имало статистички значајан утицај на учесталост симптоматских ИМП, компликација или смртног исхода у поређењу са нелечењем или применом плацеба (17). Иако антибиотици у почетку стерилишу урин код готово свих болесника, бактериурија се понавља код приближно половине лечених, а може и спонтано нестати код нелечених болесника, па је преваленција слична код лечених и нелечених особа током једне године (20). Америчка експертска група за превенцију болести је 2008. године издала препоруке сличне садржине везане за ову популацију болесника (21). Из истих разлога шпански водич не препоручује скрининг АБ код жена испод 60 година старости које нису трудне (22).

### *Болесници којима предстоји ортопедска хируршка интервенција и болесници са оштећењем кичмене мождине*

**Препорука 1.6.** Скрининг и лечење АБ се не препоручује код болесника код којих се планира замена колена или кука (А, I).

**Препорука 1.7.** Скрининг и лечење АБ пре хируршке интервенције на кичменом стубу саветује се болесницима који имају уринарни катетер, неурогену мокраћну бешику или уринарну инконтиненцију а са циљем да се смањи ризик од *Gram*-негативне инфекције на месту хируршке интервенције (√).

**Препорука 1.8.** Скрининг и лечење АБ се не препоручује болесницима са оштећењем кичмене мождине којима се ради интермитентна катетеризација (А, II).

Артропластика је уобичајена процедура а инфекције протеза зглоба су ретке али озбиљне компликације које се срећу у 1–2% оперисаних. Имајући у виду да је популација болесника

која захтева ортопедске операције углавном старије животне доби, не изненађује да је код њих учесталост АБ 15–50% (14). Иако је инфекција зглобне протезе троструко чешћа код болесника са АБ но у оних без АБ, није показана узајамна повезаност с обзиром на различите узрочнике инфекције. Истовремено, терапија АБ код ових болесника не утиче на инциденцу инфекције зглоба, праћена је познатим нежељеним догађајима терапије (23) а најновији подаци укључујући и *BARIFER* рандомизовану студију су у складу са ставом да скрининг и терапија АБ код ових болесника нису потребни (24, 25). Ипак, код ризичне групе болесника који се подвргавају хируршкој интервенцији на кичменом стубу и који имају уринарни катетер, неурогену мокраћну бешику или уринарну инконтиненцију, потребно је размотрити однос ризика и користи по питању скрининга и лечења АБ.

Болесници са повредом кичмене мождине имају високу преваленцију АБ, а бактериурија код њих има тенденцију да се јави убрзо после лечења или профилаксе. Тако је код болесника који нису имали уринарни катетер после 7–14 дана антибиотске терапије поновна бактериурија регистрована у 93% случајева и то 30 дана по завршетку терапије (26). Већина ових болесника има сталне уринарне катетере и код њих је показано да лечење АБ не доноси клиничку корист (27). Подаци и ставови о болесницима који имају тешкоће са измокравањем, а немају стални катетер, ограничени су и мање јасни (1). Избегавање непотребне антибиотске терапије је посебан приоритет код оних са повредама кичмене мождине који, као што је већ напред наведено, имају високу стопу симптоматских ИМП. Прекомерна примена антибиотика повећава ризик од уропатогена који су отпорни на лекове, што веома отежава и компликује касније лечење ИМП код ових болесника (4).

#### *Болесници којима предстоји уролошка процедура*

- Препорука 1.9.** Скрининг и лечење АБ се препоручује пре трансуретралне ресекције простате (А, I) или било које уролошке процедуре високог ризика за инфекцију, тј. са могућим крварењем из мукозе (А, III).
- Препорука 1.10.** Скрининг и профилакса АБ нису индиковани пре уролошких процедура ниског ризика за инфекцију (А, I).
- Препорука 1.11.** Појединачна доза антибиотика се саветује непосредно пре уролошке процедуре (А, II).
- Препорука 1.12.** Продужено антибиотско лечење после уролошке процедуре се не препоручује сем код болесника са краткотрајним уринарним катетером док се исти не уклони (Б, II).

Нелечена АБ повезана је са инфективним компликацијама после уролошких интервенција, посебно после оних поступака у којима се нарушава интегритет слузокоже (попут трансуретралних интервенција на простати и бешици или ендоуролошког мрвљења и уклањања каменаца) (1, 4). Бактеријемиа је настала и код до 60% болесника који су претходно имали АБ, док је код 6–10% тих болесника регистрована сепса (28). Показано је да је лечење АБ антибиотицима пре трансуретралне ресекције простате смањило ризик од постоперативне компликоване инфекције уринарног тракта и бактеријемие код ових болесника (28). Време за започињање антимикуробне терапије није добро дефинисано, али у случају да се антимикуробна профилакса спроведе 72 сата пре процедуре, може доћи до суперинфекције пре саме процедуре (29). Стога се саветује давање профилаксе ноћ пре или непосредно пре процедуре (30). У одсуству уринарног катетера није потребно настављати антибиотике после процедуре. Међутим, ово се саветује уколико болесник има катетер и то све до његовог уклањања (30).

## Литература

1. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2019;40(5):643–54.
2. Bengtsson C, Bengtsson U, Björkelund C, et al. Bacteriuria in a population sample of women: 24-year follow-up study. Results from the prospective population-based study of women in Gothenburg, Sweden. *Scand J Urol Nephrol* 1998;32:284–9.
3. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med* 2000;343:992–7.
4. Fekete T, Hooton TM. Asymptomatic bacteriuria in adults, In: UpToDate Waltham, MA: UpToDate Inc. Available at: <https://www.uptodate.com>. Accessed March, 2021.
5. Roos V, Nielsen EM, Klemm P. Asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* strains: adhesins, growth and competition. *FEMS Microbiol Lett* 2006;262:22–30.
6. Hull RA, Rudy DC, Wieser IE, Donovan WH. Virulence factors of *Escherichia coli* isolates from patients with symptomatic and asymptomatic bacteriuria and neuropathic bladders due to spinal cord and brain injuries. *J Clin Microbiol* 1998;36:115–7.
7. Klemm P, Hancock V, Schembri MA. Mellowing out: adaptation to commensalism by *Escherichia coli* asymptomatic bacteriuria strain 83972. *Infect Immun* 2007;75:3688–95.
8. KASS EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians* 1956; 69:56–64.
9. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:625–63.
10. Goetz LL, Cardenas DD, Kennelly M, et al. International Spinal Cord Injury Urinary Tract Infection Basic Data Set. *Spinal Cord* 2013;51:700–4.
11. Turner GRA, Farnsworth R, Wichen B, Robinson H. Sequelae of covert bacteriuria in schoolgirls. A four-year follow-up study. *Lancet* 1978;1:889–93.
12. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643–54.
13. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M; Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002;347:1576–8.
14. Warren JW, Anthony WC, Hoopes JM, Muncie HL Jr. Cephalexin for susceptible bacteriuria in afebrile, long-term catheterized patients. *JAMA* 1982;248:454–8.
15. Nicolle LE, Mayhew WJ, Bryan L. Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly women. *Am J Med* 1987;83:27–33.
16. Erickson RP, Merritt JL, Opitz JL, Ilstrup DM. Bacteriuria during follow-up in patients with spinal cord injury: I. Rates of bacteriuria in various bladder-emptying methods. *Arch Phys Med Rehabil* 1982;63:409–12.
17. Zalmanovici Trestioreanu A, Lador A, Sauerbrun-Cutler MT, Leibovici L. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD009534.

18. Meiland R, Geerlings SE, Stolk RP, et al. Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus: effect on renal function after 6 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2006;166:2222–7.
19. Cai T, Nesi G, Mazzoli S, et al. Asymptomatic bacteriuria treatment is associated with a higher prevalence of antibiotic resistant strains in women with urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 2015;61:1655–61.
20. Asscher AW, Sussman M, Waters WE, et al. Asymptomatic significant bacteriuria in the non-pregnant woman. II. Response to treatment and follow-up. *Br Med J* 1969;1:804–6.
21. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;149(1):43–7.
22. Cuetoa M, Aliagab L, Alósc JI, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017;35(5):314–20.
23. Sathanandan K, Partridge J, Hemsley C, Shah Z, Dhési J. Does Treatment of Preoperative Asymptomatic Bacteriuria Reduce the Rate of Postoperative Prosthetic Joint or Surgical Site Infection in Elective Joint Arthroplasty? A Systematic Review, *Int. J Orthopedics Rehabil* 2019;5:32–42.
24. Judith S. L. Partridge JSL, Madeleine Daly M, et al. Using implementation science to develop and implement a guideline to reduce unnecessary preoperative testing for asymptomatic bacteriuria prior to elective arthroplasty. *J Bone Joint Infect* 2020;6:57–62.
25. Rodríguez-Pardo D, Del Toro MD, Guío-Carrión L, et al. Role of asymptomatic bacteriuria on early periprosthetic joint infection after hip hemiarthroplasty. BARIFER randomized clinical trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021 Apr 16. doi: 10.1007/s10096-021-04241-2.
26. Waites KB, Canupp KC, DeVivo MJ. Eradication of urinary tract infection following spinal cord injury. *Paraplegia* 1993;31:645–52.
27. Trautner BW, Grigoryan L, Petersen NJ, et al. Effectiveness of an Antimicrobial Stewardship Approach for Urinary Catheter-Associated Asymptomatic Bacteriuria. *JAMA Intern Med* 2015;175:1120–7.
28. Parasuraman R, Julian K; AST Infectious Diseases Community of Practice. Urinary tract infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl 4):327–36.
29. Bachman JW, Heise RH, Naessons JM, Timmerman MG. A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population. *JAMA* 1993;270:1971–4.
30. Yacoub R, Akl NK. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *J Glob Infect Dis* 2011;3(4):383–9.



## 2. АКУТНИ НЕКОМПЛИКОВАНИ ЦИСТИТИС

### Дефиниција и учесталост

Акутни некомплицовани циститис се дефинише као акутно запаљење мокраћне бешике, спорадично, или циститис који се понавља, у одсуству коморбидитета или познатих анатомских и функционалних абнормалности у уринарном тракту. Готово половина жена током свог живота доживи најмање једну епизоду циститиса, а свака трећа жена има најмање једну епизоду циститиса до 24. године живота. Фактори ризика укључују сексуални однос, употребу спермицида, промену сексуалног партнера, податак у личној анамнези о инфекцијама мокраћних путева (ИМП) у детињству, или податак да је мајка имала ИМП (1–4).

### Етиологија и патофизиологија

Најчешћи узрочник циститиса је *E. coli* (у 70–95% случајева), а затим *Staphylococcus saprophyticus*, који се јавља у 5 до 10% случајева (5). *E. coli* поседује бројне сојеве који се налазе у уобичајеној микрофлори црева домаћина а који су уропатогени. Они поседују органеле и адхезивне молекуле, што их чини врло покретљивим (флагеле) и омогућава им да се лако причврсте за ћелије домаћина (фимбрије и адхезин) и тако превазиђу одбрану домаћина и доведу до појаве инфекције. Ретки узрочници некомплицованих инфекција су неке *Gram*-негативне (*Proteus mirabilis*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*) и *Gram*-позитивне (*Enterococcus sp*) бактерије, као и гљивице (6).

### Клиничка слика и ток инфекције

Уобичајено, акутни циститис се клинички испољава учесталим и болним мокрењем, пецкањем при мокрењу, нагоном на хитно, неодложно мокрење, појавом крви у мокраћи (хематурија), осећајем нелагодности у доњем делу стомака или супрапубичним болом. Симптоми циститиса могу бити теже препознатљиви, нарочито код старијих жена. Оне могу имати бројне неспецифичне уринарне симптоме попут хроничне дизурије или уринарне инконтиненције које опонашају симптоме циститиса, чак и када нема доказа о ИМП. Симптоми као што су хронична ноктурија, инконтиненција и општи осећај нелагодности су уобичајени за инфекцију мокраћне бешике у овој популацији (7, 8).

Акутни некомплицовани циститис је бенигног тока, и код 25 до 42% жена долази до спонтаног излечења. Само 2% жена развије акутни некомплицовани пијелонефритис, без обзира на предузето лечење. Међутим, симптоми који карактеришу акутни некомплицовани циститис у значајној мери ремете квалитет живота и један од разлога што се препоручује лечење је брже отклањање симптома у односу на нелечене болеснике, али пре свега ерадикација уропатогене бактерије и спречавање појаве реинфекције (9–12).

### Дијагноза

**Препорука 2.1.** Дијагноза акутног некомплицованог циститиса се у 90% случајева може поставити на основу истовремено присутна три или више симптома који потичу од доњег дела уринарног тракта, а у одсуству вагиналне секреције или бола (Б, IIа).

Дијагноза акутног некомплицованог циститиса може се са великом вероватноћом (и до 90%) поставити на основу клиничке слике, под условом да су истовремено присутни три или више симптома који потичу од доњег дела уринарног тракта, као што су дизурија,

учестало мокрење и неодложан позив на мокрење, а у одсуству вагиналне секреције или бола (9, 13). Код старијих жена генитоуринарни симптоми нису нужно повезани са циститисом (14, 15).

**Препорука 2.2.** Општи преглед урина тест тракама и уринокултура не омогућавају тачнију дијагнозу код болесника са јасном клиничком сликом циститиса и нису неопходни (Ц, I).

Код болесника са типичним симптомима акутног некомплицованог циститиса, анализе урина (тј. испитивање тест тракама и уринокултура) у малој мери доводе до повећања дијагностичке тачности и нису неопходне (16). Међутим, ако је дијагноза нејасна, анализа тест тракама и микроскопски преглед урина, са истовремено доказаним присуством бактерија и више од пет леукоцита у видном пољу центрифугираног урина, могу значајно повећати тачност дијагнозе некомплицованог циститиса (17, 18). Присуство леукоцита у урину није специфично за инфекцију уринарног порекла и може се јавити и у многим другим инфективним и неинфективним стањима. Позитиван налаз нитрита у урину је високо специфичан за присуство бактерија, али њихов изостанак не мора да значи одсуство уринарне инфекције (нпр. због дилуције урина код прекомерног уноса течности или употребе диуретика). Такође, неке бактерије (*Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*) не доводе до редукције нитрата у нитрите.

**Препорука 2.3.** Уринокултура је индикована када дијагноза акутног некомплицованог циститиса није јасна на основу анамнезе и прегледа, када се ради о перзистирању симптома, раном повратку инфекције, у случају сумње на резистентну инфекцију или када су терапијске могућности ограничене услед болесникове интолеранције на лекове (мултиалергије) (А, II).

Узимање узорка урина за уринокултуру препоручује се код болесника са атипичним симптомима, код којих дијагноза није сасвим јасна на основу анамнезе и клиничког прегледа, када епизода циститиса представља рани симптоматски рецидив, у случају сумње на антимикуробну резистенцију јер болесници не реагују на одговарајућу антибиотску терапију, или су терапијске могућности болесника ограничене због интолеранције на лекове (19, 20). Узорке урина за уринокултуре треба сакупљати на начин који минимизује контаминацију. Најчешћи метод је сакупљање средњег млаза првог јутарњег урина у стерилну посуду уз претходну тоалету спољних гениталија водом (21).

За жене са симптомима број колонија уропатогених бактерија  $\geq 10^2$  CFU/ml урина сматра се значајним за дијагнозу циститиса. Код мушкараца са циститисом сматра се да је култура са  $\geq 10^3$  CFU/ml значајна за дијагнозу циститиса.

Некомплицовани циститис треба разликовати од асимптоматске бактериурије, која се не сматра инфекцијом, већ прекомерном колонизацијом, коју не треба лечити осим ако се сматра фактором ризика у јасно дефинисаним стањима.

## Терапија

**Препорука 2.4.** На основу клиничке слике може се започети емпиријско лечење а лекови првог избора за терапију некомплицованог циститиса су *fosfomicin trometamol*, *nitrofurantoin* и *pivmecillinam* (А, I).

Код жена са акутним некомплицованим циститисом треба започети емпиријско лечење само на основу клиничке слике, односно присутних симптома инфекције доњег дела уротракта. При избору антибиотика треба водити рачуна о врсти узрочника (2, 22) и његовој осетљивости на лек (9), ефикасности за одређену индикацију, подношљивости и нежељеним реакцијама, трошковима лечења и доступности лека.

Због минималне резистенције и мале склоности ка нежељеним реакцијама лекови првог избора за терапију некомпликованог циститиса су *fosfomicin trometamol* примењен у једној дози од 3 g, *nitrofurantoin* 100 mg два пута дневно током пет до седам дана и *pivmecillinam* 400 mg три пута дневно током три до пет дана (23–27).

**Препорука 2.5.** Флуорохинолоне треба примењивати као алтернативну антибиотску терапију у лечењу акутног некомпликованог циститиса због нежељених ефеката и високе стопе резистенције (Б, III).

Флуорохинолони (*ciprofloxacin*, *levofloxacin* и *norfloxacin*) су изузетно ефикасни у тродневним режимима, али их треба сматрати алтернативним антибактеријским лековима јер често доводе до нежељених последица.

**Препорука 2.6.** *Trimethoprim*, сам или у комбинацији са сулфонамидом, може се препоручити као лек првог избора за емпиријску терапију само у центрима са познатим стопама резистенције *E. coli* < 20% (А, I).

Алтернативни антибактеријски лекови укључују триметоприм, сам или у комбинацији са сулфонамидом. *Co-trimoxazol* (160/800 mg два пута дневно током три дана) или *trimethoprim* (200 mg два пута дневно током пет дана) треба сматрати лековима првог избора само у областима са познатим стопама резистенције *E. coli* < 20%, где се могу препоручити за емпиријску терапију (28–30).

**Препорука 2.7.** Бета-лактами нису довољно ефикасни и имају више штетних ефеката у поређењу са другим антибиотцима у терапији уринарних инфекција (Б, I).

Бета-лактамски антибиотици, укључујући *amoxicillin-clavulanat*, *cefuroxim*, *ceftibuten* током 5 дана и *cefixim* за тродневне режиме препоручују се за терапију када се други препоручени лекови не могу користити. Бета-лактами генерално имају инфериорну ефикасност и више штетних ефеката у поређењу са другим антибиотцима у терапији уринарних инфекција (31, 32).

**Препорука 2.8.** Аминопеницилини се не препоручују за емпиријску терапију акутног некомпликованог циститиса због високе инциденце резистенције на ове антибиотике (Ц, I).

Аминопеницилини, *ampicillin* и *amoxicillin*, више нису погодни за емпиријску терапију некомпликованог циститиса због високе резистенције *E. coli* у свету. Аминопеницилини у комбинацији са инхибитором бета-лактамазе као што су *ampicillin/sulbactam* или *amoxicillin/clavulanate* и орални цефалоспорини, генерално нису ефикасни као краткотрајна терапија и не препоручују се за емпиријску терапију с обзиром на високу инциденцу антибиотске резистенције на ове агенсе и због нежељених реакција, али се могу користити у посебним случајевима (Табела 6) (30, 31).

Ако је инфективни организам осетљив на *co-trimoxazol*, овај агенс је врло ефикасна терапија и може се препоручити за емпиријску терапију (28, 33).



Табела 6. Предложени режими антибиотске терапије код акутног некомплицованог циститиса

Антибиотик	Дневна доза	Трајање терапије	Коментар
<b>Прве линије – жене</b>			
<i>Fosfomycin trometamol</i>	3 g једном дневно	1 дан	Препоручује се само женама са некомплицованим циститисом
<i>Nitrofurantoin macrocrystal</i>	50–100 mg 4 пута дневно	5 дана	
<i>Nitrofurantoin monohydrate/ macrocrystal</i>	100 mg 2 пута дневно	5 дана	
<i>Nitrofurantoin macrocrystal</i> – продужено ослобађање	100 mg 2 пута дневно	5 дана	
<i>Pivmecillinam</i>	400 mg 3 пута дневно	3–5 дана	
<b>Алтернативна терапија</b>			
Цефалоспорини (нпр. <i>cefadroxil</i> )	500 mg 2 пута дневно	3 дана	Или упоредива терапија
<b>Ако је резистенција за <i>E. coli</i> &lt; 20%</b>			
<i>Trimethoprim</i>	200 mg 2 пута дневно	5 дана	Не у првом триместру трудноће
<i>Trimethoprim-sulfamethoxazol</i>	160/800 mg 2 пута дневно	3 дана	Не у последњем триместру трудноће
<b>Лечење мушкараца</b>			
<i>Trimethoprim-sulfamethoxazol</i>	160/800 mg 2 пута дневно	7 дана	Ограничени на мушкарце, флуорохинолони се такође могу прописати у складу са локалним тестирањем осетљивости

## Праћење

**Препорука 2.9.** Рутинске уринокултуре после лечења циститиса нису индиковане код жена без симптома (Б, IIб).

Више од 90% жена после примењене терапије изгуби симптоме акутног циститиса и код ових асимптоматских болесница рутинска анализа урина или уринокултуре након лечења нису индиковане (34, 35). Код жена чији се симптоми не повуку до краја лечења и код оних чији се симптоми повуку али се понављају у року од две недеље, треба урадити преглед урина и уринокултуру са испитивањем осетљивости на антибиотике (Б, IV) (36).

**Препорука 2.10.** Код жена са израженим симптомима након завршеног лечења антибиотцима прве линије размотрити лечење седмодневним режимом уз коришћење другог лека до добијања налаза уринокултуре са антибиограмом (Ц, IV).

За терапију у овој ситуацији треба претпоставити да уропатогена бактерија није осетљива на примењену терапију прве линије. Када су симптоми благи, треба сачекати налаз уринокултуре и антибиограм пре прописивања новог лека. Уколико су симптоми изражени, треба размотрити лечење седмодневним режимом уз коришћење другог лека док се не добије налаз уринокултуре и антибиограма (36).

## Литература

1. McQuiston Haslund J, Dinesen MR, Sternhagen Nielsen AB, Lior C, Bejrurum L. Different recommendations for empiric first-choice antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infections in Europe. *Scand J Prim Health Care* 2013;31(4):235–40.
2. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, et al. Guidelines on urological infections. European Association of Urology 2015. Available online at:[http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections\\_LR2.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf).
3. Gobernado M, Valdés L, Alós JI, et al. Antimicrobial susceptibility of clinical *Escherichia coli* isolates from uncomplicated cystitis in women over a 1-year period in Spain. *Rev Esp Quimioter* 2007;20(1):68–76.
4. Hooton TM, Besser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance. A proposed approach to empirical therapy. *Clin Infectious Diseases* 2004;39:75–80.
5. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008;54:1164–75.
6. Bien J, Sokolova O, Bozko P. Role of uropathogenic *Escherichia coli* virulence factors in development of urinary tract infection and kidney damage. *Int J of Nephrol* 2012;2012:681473.
7. Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol Clin N Am* 2008;35:1–12.
8. Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003;349:259–66.
9. Wagenlehner FME, Hoyme U, Kaase M, Fünfstück R, Naber KG, Schmiemann G. Clinical practice guideline: uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(24):415–23.

10. Jancel T, Dudas V. Management of uncomplicated urinary tract infections. *West J Med* 2002;176:51–55.
11. Colgan R, Williams M. Diagnosis and treatment of acute uncomplicated cystitis. *Am Fam Physician* 2011;84(7):771–6.
12. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect* 2009;58:91–102.
13. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993;329:1328–34.
14. Foxman B, Somsel P, Tallman P, Gillespie B, et al. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors. *J Clin Epidemiol* 2001;54:710–8.
15. Van Buul LW, Wreeken HL, Bradley SF, et al. The Development of a Decision Tool for the Empiric Treatment of Suspected Urinary Tract Infection in Frail Older Adults: A Delphi Consensus Procedure. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19:757–64.
16. Bent S, Nallamotheu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002;287:2701–10.
17. Bradbury SM. Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? *J R Coll Gen Pract* 1988;38:363–5.
18. Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Intern Med* 2000;160:2537–40.
19. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003;349:259–66.
20. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:227–41.
21. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis* 2013;57(4):e22–e121.
22. Stefan-Mikić S, Sević S, Doder R, i sar. Troškovi lečenja infekcija urinarnog trakta kod primene pojedinih farmakoterapijskih smernica u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog centra Vojvodine. *Vojnosanit Pregl* 2012;69(8):647–55.
23. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect* 2009;58:91–102.
24. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med* 2007;167:2207–12.
25. Lecomte F. Single-dose treatment of cystitis with fosfomicin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients. *Giorn It Ost Gin* 1997;19:399.
26. Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000;46(Suppl 1):35–9.
27. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, et al. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and

- meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2456–64.
28. Gupta K, Stamm WE. Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:554–6.
  29. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 1999;29:745–58.
  30. Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:583–9.
  31. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:949–55.
  32. Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD002256.
  33. Wagenlehner FM, Wullt B, Perletti G. Antimicrobials in urogenital infections. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38 (Suppl):3–10.
  34. Nacionalni vodič za kliničku praksu, Urinarne infekcije, Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi, Radna grupa za urinarne infekcije, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2004. Dostupno na: [https://www.zdravlje.gov.rs/view\\_file.php?file\\_id=692&cache=sr](https://www.zdravlje.gov.rs/view_file.php?file_id=692&cache=sr).
  35. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643–54.
  36. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agent* 2001;17:259–68.

### 3. РЕКУРЕНТНЕ ИНФЕКЦИЈЕ МОКРАЋНИХ ПУТЕВА

#### Дефиниција и учесталост

Рекурентне инфекције мокраћних путева (рИМП) су веома распрострањене и срећу се код жена свих годишта, раса, образовања и социоекономског статуса. Током животног века око 60% жена ће имати акутну бактеријску инфекцију бешике (1), 20–40% њих ће имати поновну инфекцију од којих ће до половине њих имати више понављаних инфекција током свог животног века (2). Да би се поставила дијагноза рекурентних инфекција, болесник треба да има две епизоде инфекције током претходних шест месеци или три епизоде током претходне године (3). Међутим, ова дијагноза се може поставити и код особа које имају ређе инфекције (једну до две годишње) уколико се понављају више година уназад јер је код њих стратегија лечења и праћења слична као и код чешћих инфекција. Између тих епизода особа нема симптоме нити знаке инфекције. Податак о инфекцијама није лако добити имајући у виду да се за мокраћну инфекцију често прогласе епизоде које немају лабораторијску потврду. С друге стране, некада лабораторијски налаз бактерија у урину не значи и инфекцију уколико болесник нема симптоме који су типични за уринарну инфекцију, већ се ради о асимптоматској бактериурији (АБ). Стога, да би се поставила дијагноза инфекције потребно је да буду задовољена два критеријума: постојање симптома и лабораторијска потврда.

Код сваког болесника је важно установити да ли у основи инфекције постоји неки узрок који је најчешће анатомски или функционални поремећај мокраћних путева (камен, дивертикулум, неурогена бешика) или се ради о имунокомпромитованом стању (оболели од неке хроничне болести). Приступ овим болесницима је другачији и захтева у првом кораку решавање примарног узрока/проблема чиме ће се највероватније и инфекције решити. Стога је јако важно искључити таква стања пре но што се постави дијагноза некомплицоване рИМП. Такође, инфекцију мокраћних путева је важно разликовати од гинеколошке инфекције, па је гинеколошки преглед важно урадити код сваке сумње на сексуално преносиве болести (4).

#### Симптоми

Симптоми који указују на инфекцију су униформни без обзира да ли се ради о првом атаку или рекурентној инфекцији. Јављају се нагло и укључују дизуричне тегобе, понекад појаву крви у мокраћи и/или немогућност задржавања мокраће. Дизуричне тегобе указују на инфекцију са 90% сигурности, уколико се искључи истовремена вагинална иритација/инфекција (5). Симптоми могу бити мање типични код старих особа а често их је тешко разликовати од хроничних тегоба које ове особе имају невезано за инфекцију (учестало и хитно мокорење, инконтиненција, слабост и малаксалост). Стога је за дијагнозу код ових особа важно нагло погоршање хроничних тегоба.

#### Узрочници инфекције и последице рекурентних инфекција

Узрочници инфекције, као и дијагностички принципи се не разликују од оних код инфекција које нису рекурентне. Код већине болесника ове инфекције немају озбиљне последице по здравље и функцију бубрега. Последице се углавном везују за прекомерну употребу антибиотика. Уз то, рИМП представљају значајан здравствено-економски проблем јер ремете квалитет живота и радну способност. Жене са рекурентним инфекцијама су често депресивне и губе наду да ће им икада бити боље, имају осећај да су криве за своје стање, губе поверење у лекаре и склоне су да се самостално лече узимајући све препарате за које су чуле од нестручних лица. Жале се да им је поремећен и породични

живот а честа и неконтролисана употреба антибиотика код њих доводи до поремећаја рада желуца и црева, настанка колитиса, али и развоја бактеријске резистенције. Тако се затвара зачарани круг: све више антибиотика, све чешћа бактеријска резистенција, све чешће инфекције мокраћних путева.

## Испитивање и дијагноза

**Препорука 3.1.** Особама са рИМП, потребно је узети комплетну анамнезу и урадити испитивања мале карлице (ултразвук, гинеколошки преглед, уролошки преглед) (Б, II).

Код болесника са анамнезом рИМП треба инсистирати на типичним симптомима, пре свега постојању дизуричних тегоба. Од значаја су и симптоми везани за дигестивни тракт и премећај у цревном пражњењу (дијареја, опстипација), претходна употреба антибиотика и/или инфекција бактеријом *Clostridium difficile*, досадашње резистенције на антибиотике или алергије. Регистровати пери- и постменопаузни статус, употребу контрацептива, повезаност инфекција са сексуалним односом и тегобе од стране гениталног тракта. Болесници треба да приложе податке о претходном испитивању урогениталног тракта и евентуалним операцијама. Важно је сваку епизоду инфекције анализирати: њену учесталост, факторе ризика (менструални циклус, употреба спермицида, имуносупресивна терапија), изазивача инфекција, начин лечења и одговор на терапију. Симптоми од стране уринарног тракта у периодима између инфекција су такође важни да би се открили узроци тзв. компликованих рИМП.

Преглед болесника је важан код свих врста ИМП и укључује нефролога, уролога и гинеколога. Спад бешике, пролапс вагине, стање ректума (шуљеви), дивертикули и цисте у било ком делу генитоуринарног тракта морају се искључити или потврдити, као и инфекције вагиналне и цервикалне слузнице. Интегритет подне мускулатуре пелвиса и њихов тонус су предмет испитивања, поготову код мултипара и старијих особа (б). У домен испитивања спадају и неуролошке болести и хронична терапија која може довести до ретенције и ометаног пражњења мокраће (оштећења мозга и кичмене мождине, дијабетес и вегетативна полинеуропатија).

**Препорука 3.2.** За постављање дијагнозе рИМП, поред симптома неопходна је позитивна уринокултура као доказ инфекције (А, II).

За потврду дијагнозе рИМП, поред симптома неопходно је имати и бактериолошку потврду уринарне инфекције у време симптома а пре примене терапије. То омогућава правилан одабир антимикробних лекова, смањује ризик од хоспитализације и интравенске примене антибиотика. Према подацима кохортне студије која је укључила око 50.000 болесника, документована уринокултура са бактеријском сензитивношћу смањила је релативни ризик од хоспитализације за 21% и интравенских антибиотика за 9% (7). Истовремено, анализе уринокултура су довеле до чешће дијагнозе пијелонефритиса за 14% (7). Уринокултуром се утврђује и број бактеријских колонија, па тако код жена без симптома број од  $10^5$  CFU/ml у средњем млазу урина омогућава да се разликује бактериурија из бешике у односу на контаминацију бактеријама вагиналног порекла. Међутим, код жена са типичним симптомима гранична вредност може бити и  $10^2$  CFU/ml (5). Најзад, позитивна уринокултура помаже да се разликују тегобе које су заиста последица инфекције а не хиперактивне бешике, итерстицијског циститиса, генитоуринарног синдрома у менопаузи, вагинитиса, вулварног дерматитиса, дисфункције мишића пода пелвиса (хипертонија) или чак карцинома бешике *in situ*, поготову уколико је присутна и хематурија.



**Препорука 3.3.** У случају сумње на контаминацију потребно је поновити анализу урина. У тим ситуацијама размотрити узимање узорка катетеризацијом мокраћне бешике (v).

Контаминација урина бактеријама вагиналног порекла или порекла са коже чест је узрок непотребног лечења, лошијег исхода и непотребних трошкова (8). Стога је важно детаљно објаснити болеснику како се узорак узима. Сумња на контаминацију се поставља уколико су у урину присутне бактерије, нормални становници вагиналне флоре (*Lactobacillus*, *Streptococci* групе Б, *Corynebacteria* и несапрофитске коагулаза негативне *Staphylococci*), ако је у питању мешовита култура или мала количина патогена ( $10^3$  CFU/ml) код особа без симптома (9). На контаминацију указује и налаз епителних ћелија и мукуса у седименту урина. У случајевима сумњивим на контаминацију треба размотрити узимање узорка катетеризацијом пре започињања лечења (10). Ипак, класично узимање узорка за уринокултуру из средњег млаза урина остаје и даље златни стандард и правилно узет, праћен је контаминацијом у свега 1% случајева са специфичношћу од 98% и сензитивношћу од 95% за ИМП. Корисно је да се поред усмене инструкције болеснику обезбеди и писано упутство. Међутим, контаминација је могућа у 40% случајева услед грешака у узорковању, чувању и руковању (11). Тако може доћи до умножавања иницијално малог броја колонија коменсалне флоре ако се узорак чува на собној температури, што омета тумачење резултата и води већем броју лажно позитивних налаза. Тако *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* и *American Society for Microbiology* саветују да узорак урина не би требало да стоји дуже од 30 минута на собној температури (12) док одложене културе на узорцима урина који се чувају у фрижидеру или се чувају у растворима за транспорт урина, попут борне киселине или других раствора/конзерванса, показују високо слагање са резултатима из непосредно анализираних узорка. Ово истовремено значи да доношење узорка урина од куће носи са собом велику могућност погрешног налаза уринокултуре.

Постоје групе болесника код којих је узимање урина за преглед отежано (изразито гојазни, непокретни или везани за инвалидска колица) и код њих треба размотрити узимање узорка једнократном катетеризацијом под стерилним условима (12).

**Препорука 3.4.** Цистоскопија и снимање горњих мокраћних путева контрастом не треба да се раде рутински код болесника са рИМП (Ц, II).

Цистоскопија и контрастно снимање горњих мокраћних путева не раде се рутински, већ их као дијагностичке методе треба размотрити у случају слабог одговора на терапију и брзог повратка инфекције, поготову са истим узрочником. Цистоскопија може открити узроке компликованих инфекција услед анатомских абнормалности (дивертикулуми, ектопични орифицијуми уретера, дупли уретери, страна тела у бешици) или услед последица претходних хируршких интервенција (стриктура/опструкција уретера, фистуле). Метаанализа је показала да су цистоскопија, снимање и уродинамско испитивање од малог дијагностичког значаја код особа које немају симптоме обољења горњих мокраћних путева или гинеколошког порекла (13). Такође, додатно испитивање није потребно у случају масивне хематурије праћене позитивном уринокултуром уколико особа нема додатне факторе ризика (пушење, фактори средине, старије животно доба). Ове препоруке се заснивају на досадашњим испитивањима; наиме анализом интравенске урографије, 91,7% болесника је имало нормалан налаз (14). С друге стране, иако је код 5,5% снимања откривен позитиван налаз, код 164 испитиване особе женског пола то није утицало да стратегију лечења (15). Испитивање свакако треба допунити цистоскопијом уколико масивна хематурија није удружена са позитивном уринокултуром, уколико хематурија или микрохематурија перзистирају ван епизода инфекција, у случају пијелонефритиса или других атипичних презентација болести.

**Препорука 3.5.** Пре започињања лечења сваке епизоде рИМП потребно је урадити анализу урина, уринокултуру и бактеријску сензитивност/резистенцију (Ц, II).

Кохортна студија која је укључила око 48.000 жена са некомпликованом ИМП показала је да је код 61% жена урађена најмање једна уринокултура, код око 7% контрастно снимање и код око 3% цистоскопија. Студија је утврдила да узимање уринокултуре у преко 50% случајева има за последицу смањен број хоспитализација и интравенске примене антибиотика, али чешће посете лекару и нешто чешћу дијагнозу пијелонефритиса (7).

Код неких болесника са рИМП у случају рецидива симптома може се започети лечење антибиотцима пре добијања резултата културе на основу претходне осетљивости и антибиограма, поготову ако су клиничка слика и претходни налази типични за рИМП. Међутим, код неких болесника може се донети заједничка одлука да се терапија одложи до добијања резултата уринокултуре, с обзиром на то да је напредовање циститиса у пијелонефритис ретко. Стога, у ситуацијама када безбедност болесника није угрожена саветује се конзервативна терапија аналгетцима до приспећа налаза уринокултуре. Не саветује се дијагностика у кућним условима применом трака за анализу урина због ниске специфичности и сензитивности теста.

**Препорука 3.6.** Док се чека резултат уринокултуре, појединим болесницима лекар може саветовати самоиницијативно започињање лечења у акутним епизодама инфекције (Ц, II).

У извесним околностима болесници могу отпочети самостално лечење акутних епизода рИМП и то у виду једнократних или дневних доза у краћем периоду (16, 17) а одабир антибиотика зависи од резултата претходног тестирања. Неке студије указују да је интермитентно, једнократно дозирање везано за чешће накнадне инфекције. Ипак, већина епизода инфекције добро реагује на интермитентно давање *trimethoprim-sulfamethoxazole*-а а много мањи број оболелих захтева дуготрајнију примену антибиотика у периоду од 10–20 дана. Избор антибиотика је наведен у Табели 7. Учесталост и одговор болесника на овакав режим лечења понављаних епизода инфекције омогућиће лекару да утврди валидност овакве стратегије и да је по потреби мења.

**Табела 7.** Први терапијски избор за лечење некомпликованих симптоматских инфекција мокраћних путева

Ефекат лечења	<i>Nitrofurantoin</i>	<i>Trimethoprim-sulfamethoxazole</i>	<i>Fosfomycin</i>
Процент излечења	88–93	90–100	83–91
Антимикробни спектар	<i>E. coli</i> <i>S. saprophyticus</i>	уобичајени уропатогени	<i>VRE, ESBL, GNB</i>
Нежељени ефекти	не	минимални	не
Резистенција	ниска	у порасту	ниска
Дозе и трајање	2 x 100 mg/d, 5 дана	960 mg/d, 3 дана	3 g једна доза

Легенда:

- *VRE, Vancomycin* резистентне ентерококе,
- *ESBL*, бета-лактамазе проширеног спектра,
- *GNB, Gram*-негативне бактерије



**Препорука 3.7.** Не саветује се испитивање урина нити уринокултуре код асимптоматских болесника са рИМП (Ц, II).

Иако имају податак о рИМП, болесници могу имати и епизоде АБ. Ако код болесника са рИМП не постоје симптоми ИМП, није индикован преглед урина нити уринокултура (чак ни код оболелих од дијабетеса или особа у дому за смештај старих лица), сем код трудница и код особа код којих се планира инвазивна уролошка процедура. Проспективним студијама је показано да АБ између епизода ИМП не носи ризик од хипертензије, хроничне болести и слабости бубрега или морталитета у односу на одсуство АБ (18).

**Препорука 3.8.** Не саветује се лечење асимптоматске бактериурије код болесника са рИМП (Б, I).

Лечење АБ није поправило клинички исход болесника, али је зато имало негативне последице у виду бактеријске резистенције и инфекције са *Clostridium difficile*. Рандомизована студија која је укључила 637 жена са рИМП средње старости од 40 година које су имале епизоде АБ, показала је да је лечење антибиотцима (у односу на нелечење) било удружено са повећаним ризиком за поновну симптоматску инфекцију и за развој бактеријске резистенције (19, 20). Ово се односи и на болеснике са високим ризиком за настанак инфекције (оболели од дијабетеса, стари, имунокомпромитовани, трансплантирани) (18). Такође, не саветује се лечење ни у случајевима када су уринокултуром изоловане бактерије које стварају уреазу уколико нема симптома инфекције или документованог калкулуса, јер није доказано да ово лечење превенира стварање струвитних калкулуса.

### Лечење антибиотцима

**Препорука 3.9.** За лечење симптоматске инфекције користити прву терапијску линију (*nitrofurantoin*, *trimethoprim-sulfamethoxazol*, *fosfomycin*) зависно од антибиограма (Б, I).

Ранија анализа која је обухватила 21 рандомизовану контролисану студију у периоду 1977–2003, поредила је антибиотике који су се користили за лечење некомплицованих ИМП, при чему није нађена разлика у ефикасности између бета-лактамских антибиотика (деривати пеницилина, цефалоспорини), *fluoroquinolone*-а или *nitrofurantoin*-а у односу на *trimethoprim-sulfamethoxazol* по питању краткотрајног (две недеље) или дуготрајног (8 недеља) излечења, нити између бета-лактамских антибиотика, *fluoroquinolone*-а или *nitrofurantoin*-а (21). Резултати су били слични и по прилагођавању у односу да ли је лечење било три или седам до десет дана или када су *fluoroquinolone*-и прилагођавани у односу на подврсту лека (*ciprofloxacin*, *ofloxacin*, *norfloxacin*). Иако подаци студија нису били увек најпрецизнији, разлика није констатована ни по питању прекида појединих лекова услед озбиљних и других нежељених догађаја. Нажалост, недостају валидни и упоредни подаци о ризику од бактеријске резистенције зависно од примењеног лека.

Анализа која је укључила 12 рандомизованих студија у периоду од 2002–2009. поредила је ефикасност *amoxicillin-clavulanate*, *gatifloxacin*-а, *ciprofloxacin*-а, *norfloxacin*-а, *trimethoprim-sulfamethoxazol*-а, *nitrofurantoin*-а, *fosfomycin*-а и *pivmecillinam*-а. Користећи *ciprofloxacin* као референтни лек, метаанализа је показала његову предност у односу на *amoxicillin-clavulanate* када се ради о краткотрајном (пет дана до две недеље) или дуготрајном клиничком излечењу болесника (29–49 дана), као и краткотрајном бактериолошком

излечењу (22). Показано је и да је лечење у трајању од пет дана са *nitrofurantoin*-ом имало предност по питању клиничке и микробиолошке резолуције после четири недеље, а у односу на једнократну примену *fosfomycin*-а (23). Једна друга студија је поређењем антибиотика закључила да су *ciprofloxacin* и *gatifloxacin* најефикаснији у лечењу ИМП а најмање ефикасан је био *amoxicillin-clavulanate* (24), док није било разлике у нежељеним догађајима између лекова. Ипак, ради се о малом броју студија, те су и резултати непрецизни.

Удружење за инфективне болести у Америци (*Infectious Diseases Society of America*) је 2011. увело нови концепт при одабиру лекова за лечење ИМП (18). Наиме, критеријум за одабир антибиотика се не заснива толико на ефикасности (с обзиром да велике и убедљиве разлике нису евидентирани) колико на преваленцији резистенције и нежељеним догађајима. Стога се саветују лекови такозване прве линије (*nitrofurantoin*, *trimethoprim-sulfamethoxazol* и *fosfomycin*, Табела 1). *Trimethoprim-sulfamethoxazol* се не препоручује уколико је резистенција према подацима локалне лабораторије преко 20%. Друга терапијска линија укључује бета-лактамске лекове и *fluoroquinolone* у случајевима резистенције и/или алергије на претходне. Сем за *fosfomycin*, једнократно дозирање се не саветује за лечење рИМП. Треба имати на уму нека ограничења везана за употребу *fluoroquinolona*: продужетак QTc интервала на ЕКГ-у, руптура Ахилове тетиве, повећан ризик од руптуре аорте (25).

**Препорука 3.10.** Лечење болесника са рИМП који имају акутну епизоду инфекције треба да је по могућности што краће и не дуже од седам дана (Б, II).

У одређивању дужине лечења антибиотцима важно је направити баланс између успеха у лечењу и смањеног ризика од бактеријске резистенције. Поређење кратког у односу на дуже лечење сумирано је у две опсежне анализе (26, 27). У пет студија је показано да једнократно дозирање антибиотика у односу на краткотрајно дозирање (три до шест дана) носи већи ризик од перзистирања бактерија у оквиру од две недеље од завршеног лечења (26). Резултати из шест студија су потврдили да је једнократно дозирање имало већи ризик бактеријске перзистенције у поређењу са дозирањем од 7–14 дана. Истовремено, нису нађене разлике између терапијских режима по питању догорочне бактеријске резистенције (преко две недеље), перзистирања симптома у оквиру од две недеље, ризика од реинфекције, прекида лечења или нежељених догађаја (27).

Поређење краткотрајног дозирања од три дана са дуготрајним (5–10 дана) спроведено је у 18 студија и показано је да, независно са врстом лека, краткотрајно лечење носи ризик од перзистирања бактерија (неповољног исхода) у периоду 4–10 недеља по завршетку лечења, док је ризик од краткорочног неуспеха (2–15 дана) био сличан. Када се ради о перзистирању симптома, наведена два режима се нису разликовала нити у краткорочном ни у догорочном периоду по лечењу. С друге стране, лечење у трајању од три дана било је праћено мањим ризиком од нежељених догађаја (29 студија), прекида терапије (24 студије) и гастроинтестиналних догађаја (24 студије) у односу на дуготрајнију антибиотску терапију. Стога се саветује лечење рИМП у периоду не дужем од седам дана (26, 27).

**Препорука 3.11.** Код болесника са рИМП који имају акутну епизоду инфекције узроковане изазивачем који је резистентан на пероралне антибиотике, примењује се лечење парентералним антибиотцима сходно бактеријској сензитивности, по могућности што краће и не дуже од седам дана (Ц, IIa).

У оваквим случајевима најчешће се ради о мултирезистентним бактеријама које стварају бета-лактамазу и углавном су осетљиве на карбапенаме. Пре њихове примене треба покушати са *fosfomycin*-ом или *nitrofurantoin*-ом који могу бити ефикасни код ових бактерија.

## Профилактика антибиотика

**Препорука 3.12.** После упознавања са ризицима, користима и алтернативама, болеснику који има рИМП може се прописати профилактика антибиотика са циљем смањења ризика од будућих епизода инфекције (Б, II).

**Ефикасност.** Велики број студија се бавио анализом примене антибиотика у профилактици епизода инфекције код болесника са рИМП. Студије су поредиле или примену антибиотика у односу на плацебо или режиме са и без антибиотика. Од лекова су најчешће испитивани *nitrofurantoin*, *trimethoprim-sulfamethoxazol*, *fosfomycin*, ређе други, данас актуелни антибиотици. Детаљнија анализа ових студија (27) била је предмет једног водича (28) и закључено је да у испитиваним студијама постоји доста ограничења. То се односи на нејасан метод рандомизације, али и на време трајања профилактике (6–12 месеци), величину узорка, а неке студије су укључиле и анализу антибиотика који више нису у употреби. У новије време нема валидних студија из наведене области и доступне су само студије старијег датума. Међусобним поређењем лекова дошло се до закључка да нема разлике између *nitrofurantoin*-а и других лекова који су се користили за профилактику (*trimethoprim-sulfamethoxazol*, *fosfomycin*, *norfloxacin*, *cefaclor*), мада је био ефикаснији у односу на *trimethoprim* (28). Иако су испитивани и *fluoroquinolone*-и, они се не препоручују од 2008. када је Агенција за лекове и медицинска средства у Америци (FDA) издала упозорење у вези са нежељеним догађајима услед примене ових лекова. Истим анализом студија је показано да нема посебне користи од ротирања антибиотика који се користе у профилактичне сврхе.

**Сигурност.** Иста серија анализираних студија бавила се и нежељеним догађајима услед антибиотске профилактике и нису нађене разлике између испитиваних лекова, мада су подаци неконзистентни. Најчешће се користи и у терапијске и у профилактичне сврхе *nitrofurantoin* и потврђено је да је његова примена носила највећи ризик од обуставе лека као и од других нежељених догађаја. Између осталог, показано је да примена носи ризик од акутне, субакутне или хроничне плућне и хепатичне токсичности (29), мада накнадне анализе нису потврдиле велику учесталост плућних и хепатичних последица (30, 31). И поред тога, треба бити опрезан у вези са дуготрајном применом *nitrofurantoin*-а код особа са хроничним плућним болестима. *American Geriatrics Society* је 2015. издало препоруку да *nitrofurantoin* није погодан лек за старе особе, поготово уколико је клиренс креатинина испод 30 ml/min (32), управо због наведене токсичности.

Остали нежељени догађаји после употребе антибиотика укључују дигестивне поремећаје, кожане промене, асептични менингитис, тремор, делиријум, крвне дискразије, метхемоглобинемију, токсичност у трудноћи, интерреакцију са другим лековима (инхибиција Р450 ензимског система). Ипак, примена *trimethoprim-sulfamethoxazol*-а може се сматрати сигурном, али уз редовно праћење болесника.

**Бактеријска резистенција.** Валидне студије у вези са бактеријском резистенцијом током пролонгиране, профилактичне употребе антибиотика су ретке. Системски преглед литературе и метаанализа из 2010. указују на развој резистенције са ризиком од 2,5 у оквиру од два месеца од почетка примене антибиотика и OR 1,33 у оквиру 12 месеци, што указује да је ефекат терапије највећи управо на почетку лечења антибиотика и да чак транзитна примена антибиотика може имати за последицу развој бактеријске резистенције (33).

**Дозирање.** Профилактично дозирање може бити на дневном нивоу или једнократно у ситуацијама које су ризичне (после сексуалног односа, путовање, целодневни рад, дијареја или констипација). Трајање профилактике варира од три месеца до 12 месеци са периодичним праћењем болесника. Иако за то не постоје валидни докази, многе жене годинама са успехом користе посткоиталну профилактику без нежељених последица. Две

студије нису потврдиле разлике у успеху код интермитентног и континуираног, дневног дозирања (16, 17).

Континуирана профилакса спроводи се по схеми дозирања наведеној у Табели 8.

**Табела 8.** Континуирано дозирање антибиотика са циљем профилаксе инфекција мокраћних путева

Лек	Дозирање
Trimethoprim	100 mg на дан
Trimethoprim-sulfamethoxazol	40 mg / 200 mg на дан
Trimethoprim-sulfamethoxazol	40 mg / 200 mg 3 x недељно
Nitrofurantoin monohydrate	50 mg на дан
Nitrofurantoin monohydrate	100 mg на дан
Cephalexin	125 mg на дан
Cephalexin	250 mg на дан
Fosfomicin	3 g на 10 дана

Интермитентна профилакса се најчешће употребљава код жена које имају рекурентне инфекције повезане углавном са сексуалном активношћу. Иако је једна упоредна студија показала да је посткоитална профилакса била једнако ефикасна као и дневна профилакса (34), интермитентно дозирање има више оправдања јер се тако смањују нежељени ефекти терапије, а пре свега гастроинтестиналне тегобе и вагинитис. Схема дозирања је слична као и код континуираног дозирања, само што се у овом случају ради о једнократним дозама *trimethoprim-sulfamethoxazol*-а (40 mg / 200 mg, или 80 mg / 400 mg), *nitrofurantoin*-а (50–100 mg) и *cephalexin*-а (250 mg).

### Неантибиотска профилакса

**Препорука 3.13.** У циљу профилаксе рИМП саветује се имунопрофилакса (А, I).

У неколико рандомизованих, плацебо контролисаних студија је показано да је употреба пероралне вакцине (ОМ-89, *Uro-Vaxom*) била ефикаснија у односу на плацебо по питању смањења учесталости епизода инфекција уз добар сигурносни профил (35–38). Ова вакцина се састоји из екстракта 18 уропатогених врста *E. coli* и после понављаног давања показан је пораст концентрације *IgG* против више бактеријских врста *E. coli*. *In vitro* подаци указују на повећано стварање *IL-6* и *TNF*-алфа после стимулације моноцита са ОМ-89 (39). Ова активација имунских ћелија је највероватније посредована путем *Toll like* рецептора (*TLRs*) тј. путем везивања компоненти ОМ-89 за *TLR-4* и у мањој мери за *TLR-2* (39).

Оралну имунопрофилактику са ОМ-89 саветује *European Association of Urology (EAU)* за некомплицоване ИМП код жена (40) и Пољска асоцијација за урологију (41) у превенцији рИМП са циљем смањења учесталости инфекције, ублажавања симптома болести и смањења ризика од резистенције на антибиотике. ОМ-89 се дозира једном дневно, пре оброка у трајању од 90 дана. Може се користити истовремено са антибиотицима током акутне фазе инфекције и без претходне уринокултуре јер подстиче имунски одговор не само на *E. coli* већ и на друге узрочнике ИМП. Савет за примену ОМ-89 се односи, пре свега, на особе женског пола док код других популација ефекат тек да буде потврђен. Неконтролисани дијабетес значајно умањује ефикасност имунопрофилактике.

За разлику од ОМ-89 вакцине, примена аутовакцине базирана на изазивачима ИМП (најчешће на уропатогену *E. coli*) још увек није нашла своје место у доступним студијама и водичима.

**Препорука 3.14.** Болесницима са податком о рИМП може се саветовати брусница као профилакса (Ц, III).

После 2015, када је Светска здравствена организација публиковала Глобални акциони план у вези са антимицробном резистенцијом (*Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, AMP*) (42), интерес стручне јавности према неантибиотској профилакси рИМП порасла је а пре свега у вези са употребом пробиотика и препарата бруснице. Брусница је била предмет клиничких студија које су узимале у обзир различите облике: сок, коктел, таблете. Њен ефекат се повезује са *proanthocyanidinim*-а (*PAC*) који су у њеном саставу и који делују тако што спречавају приањање бактерија за зид слузокоже и тако је штите од инфекције. Делотворна доза *PAC*-а није позната у многим препаратима и варирала је од студије до студије, што онемогућава одређиване заштитне дозе *PAC*-а. Шест рандомизованих студија су брусницу поредили са плацебом или са изостанком примене бруснице, а две студије су поредиле брусницу у односу на антибиотике (13, 14). На основу резултата тих студија, примена бруснице је смањила поновни настанак најмање једне инфекције у односу на плацебо или режим без бруснице. *Kontiohari* и сарадници (43) нашли су смањену учесталост инфекција за 20% у односу на контроле без профилаксе са брусницом уз дневну употребу 50 ml сока од концентрата бруснице у периоду од шест месеци. Такође је описано да брусница смањује учесталост инфекција и примену антибиотика (44, 45). Прах од бруснице у количини од 500 mg/дан у трајању од 6 месеци такође је значајно смањио учесталост инфекција. Напоменуто је да се у праху налази пулпа, семе и кора бруснице и да садржи 0,56% *PAC*-а, активне супстанце са антиадхезивним својствима (46).

Само две студије су поредиле примену бруснице у односу на антибиотике у превенцији поновне инфекције, али резултати нису усаглашени. Тако су *Beerepoot* и сарадници (47) описали да је *trimethoprim-sulfamethoxazol* био ефикаснији када се ради о броју понављаних инфекција и времену до појаве поновне инфекције у односу на брусницу, али само док траје примена лека. Међутим, истраживачи су показали мањи ризик од резистенције *E. coli* уз примену бруснице у односу на *trimethoprim-sulfamethoxazol* и *amoxicillin*. *McMurdo* и сарадници (48) нису нашли разлику између бруснице и *trimethoprim*-а у враћању инфекције. Иако ниједна студија није пратила нежељене ефекте, познато је да се брусница добро толерише и да не постоји ризик од њене примене. Једино на шта треба обратити пажњу је садржај шећера у соку, што код оболелих од дијабетеса захтева праћење гликемије.

Иако је брусница нашла своје место у превенцији рИМП, и даље остаје да се утврди оптимална количина антиадхезивног активног принципа, *PAC*-а. Бројни препарати који се налазе на тржишту не наводе овај податак, а самим тим је тешко доказати њихову ефикасност. Подаци указују да 250 mg хомогенизата/праха целог плода бруснице



садржи 7,2% РАС-а, што га чини делотворним у спречавању адхеренције бактерија за зид мокраћних путева. Механизам заштите бруснице додатно је појачан закишељавањем урина (присуство органских киселина у брусници) а биљни флавоноиди и полифеноли делују заштитно на слузокожу својим антиоксидантним и антиинфламаторним дејством.

Пробиотик на бази *Lactobacillus*-а изучаван је у мањем броју студија које су се разликовале у односу на средство с којим су поређени и време трајања превенције. Међутим, ниједна студија није дала довољно аргумената који би оправдали примену овог средства у профилакси епизода рИМП.

Повећан унос воде био је предмет једне валидне студије (49) која је поредила жене које су узимале испод 1,5 литра воде на дан са женама које су уносиле 3 x 1/2 литра воде дневно у периоду од 12 месеци. Већи унос воде био је праћен мањим бројем рекурентних епизода инфекције и дужим интервалима између епизода инфекције. Од других профилактичних мера најчешће су испитивани *D-mannose*, *methenamine*, биљни суплементи, интравезикално давање хијалуронске киселине и хондроитина. Малобројне студије које су се бавиле овим средствима показале су недостатак у дизајну, приказале су мали број болесника и недовољно време праћења, те се не могу уврстити у препоруке.

**Препорука 3.15.** Болесницама са рИМП које су у пери- и постменопаузној доби, уколико нема контраиндикација, саветује се примена вагиналног естрогена са циљем смањења ризика од будућих епизода инфекције (Б, II).

Примена естрогена вагиналним путем саветује се код жена са рИМП у пери- и постменопаузи док се системска употреба не препоручује. Ако жене већ користе естрогене системским путем и имају рИМП, саветује им се и вагинална примена. Четири студије су поредиле вагиналну примену естрогена у односу на плацебо или изостанак примене и показано је да примена естрогена смањује ризик од појаве најмање једне епизоде инфекције у односу на контроле (50–53). Није било значајне разлике у ефикасности у зависности да ли је естроген апликован орално или локално (52, 53). Вагинална крема апликована ноћу током две недеље а потом два пута недељно смањила је учесталост инфекција током 12 месеци уз мањи број дана антибиотског лечења у односу на плацебо. Табела 9 приказује најчешће примењиване облике и дозе естрогена у профилакси рИМП.

**Табела 9.** Прерапати естрогена и препоручене дозе у профилакси епизода инфекције мокраћних путева код пери- и постменопаузних жена

Формулација	Састав	Јачина и доза
Вагиналне таблете	<i>Estradiol hemihydrate</i>	10 mcg/дан током 2 недеље, потом 2–3 пута недељно
Вагинални прстен	<i>17b-estradiol</i>	Прстен од 2 mg ослобађа 7,5 mcg дневно током 3 месеца
Вагинална крема	<i>17b-estradiol</i>	2 g/дан током 2 недеље, потом 1 g 2–3 пута недељно
	Коњугат коњског естрогена	0,5 g/дан током 2 недеље, потом 0,5 g два пута недељно

Није показано да вагинална примена естрогена повећава ризик од повратка карцинома код жена које су имале карцином дојке (54), али се терапија саветује у сарадњи са онкологом. Одлука о примени одговарајуће формулације лека треба да буде донесена у сарадњи са болесницом.

## Праћење болесника

**Препорука 3.16.** Болесницима који су без симптома после спроведеног лечења није потребно радити анализу урина (Ц, IIб).

Како не постоје валидне студије које би потврдиле корист од анализе уринокултуре после успешног санирања епизоде инфекције код болесника са рИМП, то се овај дијагностички поступак не саветује јер може довести до непотребног лечења. Контрола може бити оправдана у неким ситуацијама (планирана хируршка интервенција, код веома честих рецидива).

**Препорука 3.17.** Уколико симптоми инфекције трају и после спроведеног лечења, потребно је поновити уринокултуру ради одлуке о даљем лечењу (Ц, IIб).

Током иницијалног лечења епизоде инфекције повлачење симптома се очекује у оквиру три до седам дана. Ако симптоми трају преко седам дана, саветује се понављање уринокултуре а тек тада евентуално увођење другог антибиотика. Ово умањује могућност непотребног лечења болесника који имају симптоме а код којих је уринокултура негативна.

## Литература

1. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am* 2014;8:1–13.
2. Geerlings SE. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. *Microbiol Spectr* 2016;4(5) doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0002–2012.
3. Anger J, Lee U, Ackerman L, et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J Urol* 2019;202(2):282–9.
4. Đukanović Lj. Rekurentne infekcije mokraćnih puteva: antimikrobna i imunoaktivna profilaksa. *Biomedicinska istraživanja* 2015;6(2):146–56.
5. Hooton T, Gupta K. Acute simple cystitis in women. In: Post TW, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc. Available at: <https://www.uptodate.com>. Accessed April 10, 2020.
6. Weiss JM. Pelvic floor myofascial trigger points: manual therapy for interstitial cystitis and the urgency-frequency syndrome. *J Urol* 2001;166:2226–31.
7. Suskind AM, Saigal CS, Hanley JM, et al. Incidence and management of uncomplicated recurrent urinary tract infections in a national sample of women in the United States. *Urology* 2016;90:50–5.
8. McCarter YS, Burd EM, Hall GS, Zervos M, Sharp SE. 2009. *Cumitech 2C*. Laboratory diagnosis of urinary tract infections. Coordinating ed, Sharp SE. ASM Press, Washington, DC.
9. Schneeberger C, Van den Heuvel ER, Erwich JJ, et al. Contamination rates of three urine-sampling methods to assess bacteriuria in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2013;121:299–305.

10. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, et al. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med* 2013;369:1883–91.
11. Bekeris GL, Jones BA, Walsh MK, et al. Urine culture contamination: a College of American Pathologists Q-Probes study of 127 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:913–7.
12. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis* 2018;67:813–16.
13. Santoni N, Ng Am Skews R, et al. Recurrent urinary tract infections in women: What is the evidence for investigating with flexible cystoscopy, imaging, and urodynamics? *Urol Int* 2018;101:373–81.
14. Little MA, Stafford Johnson DB, O’Callaghan JP, Walshe JJ. The diagnostic yield of intravenous urography. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:200–4.
15. Fair WR, McClennan BL, Jost RG. Are excretory urograms necessary in evaluating women with urinary tract infection? *J Urol* 1979;121:313–5.
16. Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, et al. Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol* 1997;157:935–9.
17. Zhong YH, Fang Y, Zhou JZ, et al. Effectiveness and safety of patient initiated single-dose versus continuous low-dose antibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections in postmenopausal women: a randomized controlled study. *J Int Med Res* 2011;39:2335–43.
18. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643–54.
19. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis* 2012;55:771–7.
20. Dull RB, Friedman SK, Risoldi ZM, et al. Antimicrobial treatment of asymptomatic bacteriuria in noncatheterized adults: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2014;34:941–60.
21. Zalmanovici Trestioreanu A, Green H, Paul M, et al. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD007182. doi: 10.1002/14651858.CD007182.pub2.
22. Knottnerus BJ, Grigoryan L, Geerlings SE, et al. Comparative effectiveness of antibiotics for uncomplicated urinary tract infections: network meta-analysis of randomized trials. *Fam Pract* 2012;29:659–70.
23. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, et al. Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1781–89.
24. Faltinsen EG, Storebo OJ, Jakobsen JC, et al. Network meta-analysis: the highest level of medical evidence? *BMJ Evid Based Med* 2018;23:56–9.
25. U.S. Food and Drug Administration: FDA drug safety communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM513019.pdf>.
26. Katchman EA, Milo G, Paul M, et al. Three-day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2005;118:1196–207.
27. Lutters M, Vogt-Ferrier NB. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;Cd001535.



doi: 10.1002/14651858.CD001535.pub2.

28. Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chou R, et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J Urol* 2019;222(2):282–89.
29. Linnebur SA, Parnes BL. Pulmonary and hepatic toxicity due to nitrofurantoin and fluconazole treatment. *Ann Pharmacother* 2004;38:612–6.
30. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, et al. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2456–64.
31. Claussen K, Stocks E, Bhat D, et al. How Common Are Pulmonary and Hepatic Adverse Effects in Older Adults Prescribed Nitrofurantoin? *J Am Geriatr Soc* 2017;65:1316–20.
32. American Geriatrics Society: 2015 Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2227–46.
33. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c2096. doi: 10.1136/bmj.c2096.
34. Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E et al: Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol* 1997;157:935–9.
35. Beerepoot, M.A., et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2013;190:1981.
36. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GSS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active *E. coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents*, 2002;19:451–6.
37. Naber KG, Cho YA, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*, 2009;33:111–9.
38. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, et al. A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol* 2005;47:542–8.
39. Bessler WG, Puce K, von dem Esche U, Kirschning C, Huber M. Immunomodulating effects of OM-89, a bacterial extract from *Escherichia coli*, in murine and human leukocytes. *Arzneimittelforschung* 2009;59(11):571–7.
40. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, et al. EAU guidelines on urological infections European association of Urology 2020. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2020.pdf>
41. Czajkowski K, Broś-Konopielko M, Teliga-Czajkowska J. Urinary tract infection in women. *Menopause Rev* 2021;20(1):40–47.
42. World Health Organization: Antimicrobial resistance. 2018 <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/en/>.
43. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, et al. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001;322:1571.
44. Maki KC, Kaspar KL, Khoo C, et al. Consumption of a cranberry juice beverage lowered the number of clinical urinary tract infection episodes in women with a recent history of urinary tract infection. *Am J Clin Nutr* 2016;103:1434–42.
45. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of

- naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002;9:1558–62.
46. Vostalova J, Vidlar A, Simanek V, et al. Are high proanthocyanidins key to cranberry efficacy in the prevention of recurrent urinary tract infection? *Phytother Res* 2015;29:1559–67.
  47. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, et al. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. *Arch Intern Med* 2011;171:1270–8.
  48. McMurdo ME, Argo I, Phillips G, et al. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:389–95.
  49. Hooton TM, Vecchio M, Iroz A, et al. Effect of increased daily water intake in premenopausal women with recurrent urinary tract infections. *JAMA Intern Med* 2018;178:1509–15.
  50. Cardozo L, Benness C, Abbott D. Low dose oestrogen prophylaxis for recurrent urinary tract infections in elderly women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:403–7.
  51. Kirkengen AL, Andersen P, Gjersoe E, et al. Oestriol in the prophylactic treatment of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:139–42.
  52. Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1072–9.
  53. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753–6.
  54. Ponzzone R, Biglia N, Jacomuzzi ME, et al. Vaginal oestrogen therapy after breast cancer: is it safe? *Eur J Cancer* 2005;41:2673–81.

## 4. АКУТНИ НЕКОМПЛИКОВАНИ ПИЈЕЛОНЕФРИТИС

### Дефиниција и учесталост

Акутни некомплицовани пијелонефритис (АНП) је запаљење бубрежне карлице, чашица и каналића (тубула и интерстицијума) изазвано микроорганизмима, најчешће бактеријама. Спада у тубулоинтерстицијумске нефропатије изазване инфекцијом, односно у тешке инфекције горњих мокраћних путева, а испољава се фебрилним стањем и мање или више израженим знацима системске инфекције.

АНП подразумева одсуство било каквих анатомских малформација мокраћних путева и одсуство других патолошких процеса (камен, циста, тумор, рефлукс, хидронефроза), трудноће, или податка о ранијим операцијама уротракта, као и одсуство имунокомпромитованог стања или имуносупресивне терапије.

Учесталост АНП се процењује на 3 случаја на 1.000 пацијент-година (1), односно 10 до 25 милиона случајева у свету током једне године (2). Учесталост се разликује између полова, а постоји и разлика у учесталости у зависности од старосне доби. Чешћи је код особа женског пола, најчешћи код млађих жена у генеративном периоду. Посебно је важно нагласити да је један од фактора ризика за настанак акутног пијелонефритиса присуство рецидивантних уринарних инфекција доњих мокраћних путева, али и старост, недостатак естрогена, поремећаји у акту мокрења, дијабетес, неуропатска обољења, гојазност, као и (само)катетеризација бешике и/или уролошке процедуре за чиме треба трагати да би се раздвојио компликовани од некомплицованог пијелонефритиса.

### Етиопатогенеза

У највећем броју случајева АНП настаје асцендентним ширењем инфекције из доњих мокраћних путева, а хематогена, лимфогена или *per continuitatem* дисеминација је ретка. Узрочници АНП су бактерије фекалне флоре, доминантно *Gram*-негативне бактерије (85–95%). За настанак инфекције је важна вируленција микроорганизма, величина инокулата, механизам настанка и одбрамбене способности домаћина. Управо зато је популација млађих, сексуално активних жена изложена посебном ризику настанка пијелонефритиса, нарочито ако се не придржавају општих хигијенских препорука (посткоитално уринирање, правац брисања после уринирања итд.) (3, 4).

Хематогена дисеминација се јавља код системске бактеријемije или сепсе, где су најчешћи изазивачи *Gram*-позитивни микроорганизми. Гљивице такође могу да буду изазивачи акутног пијелонефритиса у случају системске гљивичне инфекције или предиспозиције за њу (дијабетес, имуносупресија, имунодефицијенција, дуготрајна употреба антибиотика итд.). С обзиром на механизам настанка, ове инфекције се не могу сврстати у некомплицоване у ужем смислу.

Најчешћи узрочници АНП су *E. Coli* (75–95%), ређе *Enterobacteriaceae*, као што је *Proteus mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus saprophyticus* (5, 6).

### Клиничка слика и ток инфекције

Најчешће се АНП испољава повишеном телесном температуром, језом, дрхтавицом и болом у слабинама, прецизније у костовертебралном углу. Могу бити присутне дизуричне сметње, ургентно мокрење и други симптоми, а у тежим облицима и поремећај функције бубрега и системске манифестације које карактеришу уросепсу (7). Интензитет симптома и знакова инфекције варира на скали од готово минималних сметњи до знакова сепсе и

септичног шока, са последицама на системску хемодинамику и респираторну функцију.

Природан ток АНП у ери антибиотика је зависан од тежине клиничке слике, фактора вируленције узрочника и резистенције на антимикуробну терапију (8, 9). АНП пролази након терапије, обично не остављајући никакве последице. Могуће је детектовати паренхимско увлачење на сонографским прегледима као последицу формирања ожилка. У случају умерено тешке клиничке слике болесник се најчешће потпуно опорави, уз заостало фиброзно ткиво као последицу санираних инфекција. Смртност зависи од евентуалног погоршања инфекције и преласка у сепсу.

Сепса увек оставља последице у виду папиларне некрозе, бубрежне слабости, поремећаја концентрационе способности бубрега и других тубулских функција. Она се може завршити и смртним исходом, а уколико је удружена са озбиљном мултиорганском дисфункцијом/инсуфицијенцијом и респираторном инсуфицијенцијом, смртност досеже и 75%.

## Дијагноза

**Препорука 4.1.** Клинички се дијагноза акутног некомплицованог пијелонефритиса поставља на основу симптома и знакова болести и физикалног прегледа болесника (Б, I).

**Препорука 4.2.** Када се сумња на акутни некомплицовани пијелонефритис, треба урадити преглед урина (тест трачицом, или микроскопски), уринокултуру и антибиограм (А, I).

За дијагнозу АНП потребно је узети детаљну анамнезу и урадити физикални преглед. Болесници се жале на бол или осетљивост у слабини, са или без повишене температуре, повремено са поремећајем мокрења. Потребно је разликовати наведени бол у слабини узрокован АНП од осталих узрока као што су акутни холециститис, упала слепог црева, уролитијаза, болови у паравертебралним мишићима, тромбоза бубрежних вена и друге упале у карлици. Код мушкараца, грозница плус пиурија, бактериурија или обоје, али без бола у слабини сугерише на могући простатитис (10).

Анамнестички подаци су драгоцени за откривање потенцијалног узрока АНП, посебно у случајевима када се ради о рекурентним инфекцијама. Претходно лечене инфекције мокраћних путева могу изазвати лажно негативан налаз уринокултуре, који је веома важан за правилно лечење и излечење АНП. Такође, подаци о постојању придружених обољења (нпр. дијабетес, цистичне болести бубрега) или терапије лековима који модификују или умањују имунски одговор, могу указати на инвазивнију манифестацију, системску инфламаторну реакцију, као и на ређе форме (готово увек компликованих) уринарних инфекција (емфизематозни пијелонефритис, ксанотогрануломатозни пијелонефритис, *Polyoeta* вирусна инфекција, перинефритички абсцес итд.).

Физикалним прегледом путем палпације обично се установи болна реакција у костовертебралном углу, што се потврђује евентуалном благом перкусијом или сукусијом. Груба сукусија често изазива лажно позитиван налаз, а у случају постојања инфекције је веома болна и беспотребно трауматична за болесника. Могуће је наћи и супрапубичну осетљивост, као и абдоминалану осетљивост, што дијагнозу чини отежаном због диференцијалне дијагнозе с акутним абдоменом.

У свим случајевима АНП треба урадити преглед урина. Помоћу тест трачице у урину се могу доказати крв, леукоцити и нитрити, појединачно или у комбинацији, када се повећава вероватноћа присуства инфекције (11). Микроскопски преглед седимента урина треба да покаже обавезно присуство леукоцита, обично у великом броју и/или у

групама, леукоцитних цилиндара и бактерија. У случајевима инфекције узроковане *E. coli* могу бити присутни и еритроцити у значајном броју. Када се обоји седимент урина по *Gram*-у, могуће је разликовати *Gram*-негативне од *Gram*-позитивних бактерија, што може помоћи при избору прве терапије (12).

Уринокултуром се потврђује инфекција. Основни предуслов успешне дијагнозе и лечења АНП је узорковање средњег млаза урина за уринокултуру и антибиограм, оптимално и по правилу пре почетка терапије антибиотцима. Ако инфекција није рецидивантна и није претходно лечена, може се очекивати позитиван налаз чак у 95% случајева. Ако узорак за културу не може одмах да се засеје на подлогу, урин мора да се сачува на + 2° С до - 8° С до даљег испитивања. Број колонија од 10<sup>3</sup> (код жена) до 10<sup>4</sup> CFU/ml урина код болесника са типичним симптомима довољан је за потврду инфекције (6). Уколико дође до клиничког погоршања или се не уочи побољшање након један до два дана примене антибиотика, поновити узимање урина и снимање (видети доле) да би се утврдило да ли постоји разлог за одсуство клиничког побољшања (13). Хемокултура је драгоцену у облицима болести које захтевају хоспитално лечење (знаци системске инфекције и сепсе). Позитиван налаз хемокултуре, са истим изазивачем као и у урину, потврђује се у 10–20% случајева.

У прегледу крвне слике налази се леукоцитоза, у формули неутрофилија, а може бити присутна анемија или ређе тромбоцитопенија. Концентрације Ц-реактивног протеина, Д-димера и фибриногена су повишене а седиментација еритроцита је убрзана. У зависности од тежине клиничке слике, могући су поремећаји електролита и ацидобазне равнотеже, као и азотемија као знак или исхемијом изазваног акутног оштећења бубрега или инфективног тубулоинтерстицијумског нефритиса са поремећајем тубулских функција. Концентрација прокалцитонина је повећана у случајевима системске инфекције и сепсе (5, 10).

**Препорука 4.3.** Иницијално, радиолошки прегледи индиковани су код тежих клиничких облика болести или уколико се симптоми одржавају 48 до 72 сата после примене адекватне терапије или када дође до поновне појаве симптома после завршетка лечења, а у циљу искључења компликованог пијелонефритиса (Ц, II).

Радиолошка испитивања у акутној фази некомплицованог пријелонефритиса готово никада нису индикована без претходне примене терапије прописане на основу микробиолошког испитивања и антибиограма. Међутим, ови прегледи су селективно индиковани на почетку лечења код:

1. тежих клиничких облика болести (сепсе или септичког шока), када је *pH* урина једнак или изнад 7, или када је *de novo* нађено снижење јачине гломерулске филтрације испод 40 ml/min/1,73m<sup>2</sup>,
2. уколико се симптоми одржавају 48 до 72 сата после примене адекватне терапије,
3. када дође до поновне појаве симптома после завршетка лечења, а у циљу искључења компликованог пијелонефритиса (14–16).

Нативни снимак уротракта је брза и јефтина оријентациона метода која може да укаже на постојање калкулозе, што брзо и лако класификује пијелонефритис као компликован. Ултразвучни преглед је драгоцен у откривању хидронефрозе и цистичних болести бубрега, као и калкулозе. Његов дијагностички допринос може се појачати Доплер прегледом васкуларизације бубрега. Ако је мокраћна бешика испуњена, њен ултразвучни преглед доноси додатне информације о постојању или одсуству патолошких промена (17). Типично, у АНП ултразвучним прегледом открива се увећан, едематозан бубрег, који има наглашену слузницу пијелона, као и већу акустичну импеданцу паренхима са наглашеним пирамидама.

Компјутеризовна томографија са великим бројем пресека (*MSCT* од енгл. *multi slice*

computerized tomography) са или без урографије драгоцен је објективна метода дијагностике акутног пијелонефритиса (16). Овом методом лако се откривају патолошке промене и прави прецизнија диференцијална дијагноза компликованих и некомпликованих уринарних инфекција. Такође, *MSCT* може да прикаже компликације инфекције (перинефритички абсцес, емифизематозни пијелонефритис, руптура бубрега итд.). Типичан *MSCT* налаз у пијелонефритису показује троугласти едем паренхима и папиле (базом окренутом према спољној контури бубрега), перинефритички едем и евентуалну инфламацију, едем слузнице пијелона. Вредност *MSCT* у дијагнози АНП је највећа и по правилу искључује потребу за даљим допунским испитивањима (магнетна резонанца, сцинтиграфија).

Не треба заборавити да током визуелизације са применом контраста постоје фактори који доприносе ризику настанка контрастом индукованог акутног оштећења бубрега а то су фебрилност, дехидрација, евентуално прострација и хипотензија. Рехидрацијом и правилним одабиром контраста ови ризици могу се смањити.

## Терапија

Лечење АНП је засновано на процени тежине клиничке слике, могућих придружених обољења и психосоцијалног стања болесника, као и налаза уринокултуре (5). Процена манифестације болести и тежине клиничке слике заснива се на опсервацији болесника и анализи виталних параметара (крвни притисак, пулс, респираторна фреквенција, телесна температура, стање хидрираности, могућност узимања лекова, хране и течности *per os*). На основу процене акутни пијелонефритис класификује се као благ, умерен и септичан.

**Табела 10.** Лечење антимикуробним лековима акутног некомпликованог пијелонефритиса код болесника са нормалном функцијом бубрега (према референцама 20 и 29)

Прва линија терапије	Дневна доза, mg	Трајање лечења	Друга линија терапије	Дневна доза	Трајање лечења
Парентерално:			Парентерално:		
<i>Ceftriaxon</i> <sup>a</sup>	1.000–2.000 mg	7 дана	<i>Ertapenem</i>	1.000 mg	14 дана
<i>Cefotaxim</i> <sup>a</sup>	3 x 1.000 mg	5 дана	<i>Meropenem</i>	4 x 500 mg	14 дана
<i>Ciprofloxacin</i>	2 x 400 mg	1–2 дана	<i>Piperacillin/tazobactam</i>	4 x 3.375 mg	1–3 дана
<i>Levofloxacin</i>	750 mg	1–2 дана	<i>Doripenem</i>	3 x 500 mg	14 дана
<i>Gentamicin</i> + <i>Ampicillin</i>	3–5 mg/kg ТТ + 1.000 mg на 4–6 сати	1–3 дана	<i>Vankomicin</i> <sup>b</sup>	1.000 mg на 12 сати	1–3 дана
Перорално:			Перорално:		
<i>Ciprofloxacin</i>	2 x 500 mg	7 дана	<i>Trimehtoprim/sulfamethoxazol</i>	2 x 160/800 mg	7–14 дана
<i>Levofloxacin</i>	750 mg	5 дана	<i>Amoxicillin</i> <sup>a</sup>	2 x 500 mg	14 дана
			<i>Amoxicillin/klavulonska kis.</i> <sup>a</sup>	2 x 500 mg или 2 x 875 mg	14 дана
			<i>Cefalexin</i> <sup>a</sup>	4 x 500 mg	14 дана
			<i>Cefuroxim</i> <sup>a</sup>	2 x 500 mg	14 дана
			<i>Cefixim</i> <sup>a</sup>	400 mg	14 дана

<sup>a</sup> по стабилизацији општег стања (прва 48–72 сата) прелази се на оралне антимикуробне лекове

<sup>a</sup> препоручује се код трудноће

<sup>b</sup> препорука за болеснике када је доказано или постоји сумња на метицилин резистентни *Staphylococcus aureus* (MRSA)



Три су главна циља лечења АНП: спречавање развоја сепсе, ерадикација узročника и спречавање поновних инфекција (12). Да би се спречила сепса, антибиотици за иницијално лечење треба да се одаберу тако да узročници инфекције са великом вероватноћом буду осетљиви на изабрани антибиотик и да се постигне задовољавајућа терапијска концентрација лека у крви. У Табели 10 приказани су антибиотици који се предлажу за парентералну и пероралну примену код болесника са АНП и нормалном функцијом бубрега, њихове дозе и трајање примене. Лечење се код већине започиње интравенском применом лекова а само код оних са лакшом клиничком сликом и код оних који не повраћају може се спровести перорално лечење. Када болесници постану афебрилни и симптоми се смање или ишчезну (током првих 48–72 сата), може се наставити орално лечење антибиотцима, што се чак показало повољним, јер одстрањује и уропатогене бактерије из црева које могу изазвати поновну инфекцију мокраћног система (12).

**Препорука 4.4.** Болесник са акутним некомпликованим пијелонефритисом може бити лечен амбулантно, ако је клиничка слика блага или у хоспиталним условима (Ц, II).

Ако је болесник у стању да узима течност преко уста и не повраћа, а нема коморбидитете или се нису погоршали, облик је благ и лечење се може спровести амбулантно (10). С друге стране, индикације за хоспитализацију су: тежина клиничке слике (лоше опште стање, интоксикација, сепса), хипералгезија (повећана осетљивост на бол и екстремни одговор на бол, због оштећења нерва или хемијских промена на нервним путевима који су укључени у осећање бола), дијагностичка несигурност, повраћање – због чега није могуће лечење *per os*, отежан надзор (изолација болесника), ретки случајеви вишеструких алергијских реакција или вишеструка резистенција на лекове, погоршање коморбидитета или одсуство имунокомпетентног стања, другим речима, постојање критеријума за компликоване уринарне инфекције (болесници са пресађеним органом, имунокомпромитовани болесници, имуносупресивна терапија, дијабетес, кардиоваскуларне болести, малигнитети итд.) (18).

**Препорука 4.5.** После узорковања урина, започиње се емпиријска антибиотска терапија применом флуорохинолона или цефалоспорина треће генерације (А, I).

Емпиријско антибиотско лечење АНП подразумева примену флуорохинолона (*ciprofloxacin*, *levofloxacin*), осим ако они већ нису примењивани у претходних шест месеци – без обзира на разлог (19, 20). Флуорохинолони имају бројне предности: одлична биорасположивост (иако нижа за *lomefloxacin* и *norfloxacin* који се стога не узимају у обзир код ове индикације), орална примена, кратко трајање лечења (7 дана), бољи избор за ентеробактерије које производе бета-лактамазе проширеног спектра од цефалоспорина треће генерације. Бета-лактамазе проширеног спектра су ензими који дају резистенцију на већину бета-лактамских антибиотика, укључујући пеницилине, цефалоспорине и монобактам-азтреонам. Ограничење у употреби флуорохинолона је последица њихове стопе резистенције, која је сада изнад 10% за *forofloxacin* (више се не препоручује као емпиријски третман), али испод 10% за *ciprofloxacin* и *levofloxacin* (21–23).

Када су флуорохинолони примењени у претходних шест месеци, онда је индикована примена цефалоспорина треће генерације (*cefotaxime* или *ceftriaxone*) (24, 25). Када су флуорохинолони и цефалоспорини треће генерације контраиндиковани, лек избора су аминогликозиди (*amikacin*, *gentamicin* или *tobramycin*) или *Aztreonam* (у болничким условима) (26). Не препоручују се цефалоспорини треће генерације као прва линија пероралног лечења (5).

Евентуална промена антибиотика саветује се у случају неефикасног лечења или резистенције на основу налаза уринокултуре и антибиограма.

**Препорука 4.6.** Иницијално се може применити једнократна доза антибиотика парентерално (цефалоспорина, *ertapenem*-а, аминогликозида), после које се настављају емпиријски антибиотици перорално (Ц, IIб).

Лечење се започиње једнократном дозом парентералног антибиотика са или без парентералне рехидрације и наставља *per os* антибиотиком емпиријски до пристизања уринокултуре и антибиограма. Иницијално се саветује једнократна доза цефалоспорина треће генерације парентерално (*ceftriaxon* 1 g i. v. или i. m.) због добре безбедности, ефикасности и микробиолошког спектра деловања или алтернативно за особе које су алергичне на цефалоспорине или постоји очекивана резистенција на њих, примањује се *ertapenem* (1 g i. v. или i. m, једна доза) или аминогликозиди (*gentamicin* или *tobramycin* 5 mg/kg i. v. или i. m, једна доза) (27). Подједнака ефикасност оваквог лечења је показана у рандомизованој студији која је обухватила 144 болеснице са некомпликованим пијелонефритисом: код половине је примењен *ceftriaxon* 1 g i. v. дневно, а код друге половина иницијално једнократно *ceftriaxon* 1 g i. v. а потом је настављена перорална примена *cefixima* (28). Иницијална примена једнократне дозе антибиотика је оправдана уколико постоји локална резистенција *E. coli* већа од 10% на флуорохинолоне (5, 10, 27). Такође, познато је да цефалоспорини примењени перорално достижу мању концентрацију у урину, па се у случају индикације за цефалоспоринским антибиотцима препоручује једнократна i. v. примена а онда се лек наставља перорално (20).

Неки европски протоколи не предвиђају овакву терапију у случајевима блаже клиничке слике АНП (29–31). Наведени протоколи показују да лечење АНП треба индивидуализовати, узимајући у обзир осетљивост болесника на антибиотике, расположивост лекова и локалну резистенцију бактерија.

**Препорука 4.7.** Перорална терапије флуорохинолонима или цефалоспоринима са продуженим деловањем се користи за наставак лечења акутног некомпликованог пијелонефритиса који не захтева хоспитално лечење (Б, II).

У Табели 10 наведен је предлог антибиотика и трајање њихове примене у АНП. Лечење АНП са благом клиничком сликом подразумева поред флуорохинолона (*ciprofloxacin*, *levofloxacin*), примену *trimethoprim-sulfamethoxazole*-а, пероралних цефалоспорина са продуженим деловањем (*cefepim*, *cephalexin*, *cefuroxime*, *cefixim*) или комбинованих бета-лактама (*amoxicillin clavulanate*). Уколико се клиничка слика не побољшава, препоручује се једнократна парентерална доза антибиотика, или се наставља интравенска терапија код куће (13).

Много су већа неслагања о трајању лечења него о избору антибиотика. Најчешће се препоручује лечење некомпликованих инфекција горњег мокраћног система у трајању од 7 до 14 дана. Искуство је показало да бета-лактамске антибиотике не треба давати краће од 14 дана, док су се флуорохинолони показали делотворним и када су примењивани 5–7 дана (32, 33).

**Препорука 4.8.** Умерено тешка клиничка слика може бити лечена ванболнички само ако је болесник у могућности да узима течност, храну и лекове перорално, да је психосоцијални статус очуван и да је изводљива патронажна примена парентералне терапије антибиотцима. У супротном је индикована хоспитализација (Ц, II).

У случају да је клиничка слика умерено тешка, са или без повраћања, као и да коморбидна стања нису присутна или нису погоршана, лечење захтева парентералну надокнаду течности и парентералну примену антибиотика. Парентерална рехидрација омогућава надокнаду волумена, примену антиеметика, контролу гастроинтестиналних симптома и омогућава да се клиничка слика ублажи. У овом случају наставља се парентерално лечење



антибиотиком, као и рехидрација и парентерална симптоматска терапија док болесник не буде могао да узима антибиотик, храну и течност *per os*. Иницијално лечење започиње се у опсервацији здравствене установе а наставља или код куће уз патронажни надзор и примену парентералне терапије или у болници нижег нивоа здравствене неге, ако није могуће спровести кућно лечење са патронажом или је неадекватан психосоцијални статус болесника (13).

**Препорука 4.9.** Парентерална терапија бета-лактамима је основа за лечење средње тешке клиничке слике акутног некомпликованог пијелонефритиса (Б, II).

У случају средње тешке форме АНП, исти је избор емпиријских антибиотика, а претходно је неопходно инсистирати на узорковању урина за уринокултуру. Парентерална терапија цефалоспоринима је камен темељац терапије (*ceftriaxon, cefepim, cefotaxim, ceftazidim* или *ceftazidim avibactam, piperacilin + tazobactam*) у трајању од 10 до 14 дана. Евентуална промена антибиотика је потребна у случају неефикасног лечења или резистенције на основу налаза уринокултуре и антибиограма (34).

**Препорука 4.10.** У случају најтежег, септичног облика пијелонефритиса обавезно је хоспитално лечење (А, I).

У најтежем облику АНП индикована је парентерална примена више резервних антибиотика, адекватна хидрација, потпора хемодинамске стабилности вазопресорима, према потреби респираторна потпора механичком вентилацијом и лечење мултисистемске органске дисфункције или инсуфицијенције, симптоматска и супротивна терапија и нутриција (35).

**Препорука 4.11.** Терапија акутног пијелонефритиса септичног облика спроводи се применом *carbenicillin*-а или уреидопеницилина и/или аминогликозида у дози прилагођеној јачини гломерулске филтрације уз остале супротивне мере, хемодинамску и према потреби респираторну потпору (Б, I).

Антибиотска терапија спроводи се *Meropenem*-ом или *Ertapenem*-ом. Примена аминогликозида (*gentamicin* или *amikacin* 7–10 дана) резервисана је за болеснике са бактеријама резистентним на друге антибиотике, као и за болеснике са очуваном јачином гломерулске филтрације, без придружених обољења (36). У супротном, саветује се корекција дозе и/или интервала давања аминогликозида према јачини гломерулске филтрације. Неопходна је допунска дијагностика и обавезна уролошка консултација и према потреби лечење и/или интервенција (нпр. дренажа перинефритичког абсцеса, дезопструкција уринарних путева, лечење калкулозе итд.) (37).

## Праћење

**Препорука 4.12.** Потреба за праћењем болесника зависи од тежине клиничке слике акутног некомпликованог пијелонефритиса (Ц, II).

Ако се ради о АНП (без коморбидитета или са контролисаним коморбидитетима), који се први пут јавио и који је излечен, нема потребе за додатним испитивањем, контролама и праћењем. У случају рецидивантних епизода пијелонефритиса, потребна је дијагностика и праћење према препорукама за рецидивантне инфекције.

Ако се ради о средње тешкој клиничкој слици АНП, индикована је допунска дијагностика уротракта и консултација уролога. По завршеном лечењу саветује се контрола у краћем временском периоду.

У случају уросепсе неопходне су даље контроле и допунска испитивања, као и уролошка евалуација, јер се ово стање ретко јавља без већ постојећег обољења уринарног тракта (10, 20).

## Литература

1. Scholes D, Hooton T, Roberts P, et al. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Int Med* 2005;142:20–7.
2. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, et al. Population based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2007;45:273–80.
3. Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am Fam Physician* 2005;71:933–42.
4. Pietrucha-Dilanchian P, Hooton TM. Diagnosis, treatment and prevention of urinary tract infection. *Microbiol Spectrum* 2015;21:1–20.
5. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al.; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:e103–20.
6. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, et al. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients: Part 1. *Urol Int* 2018;100:263–70.
7. Gleckmann R, Blagg N, Hibert D, et al. Acute pyelonephritis in the elderly. *South Med J* 1982;75:551–4.
8. Johnson JR, Kuskowski MA, Gajewski A, et al. Extended virulence genotypes and phylogenetic background of *Escherichia coli* isolates from patients with cystitis, pyelonephritis or prostatitis. *J Infect Dis* 2005;191:46–51.
9. Godaly G, Ambite I, Svanborg C. Innate immunity and genetic determinants of urinary tract infection susceptibility. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:88–96.
10. Johnson JR, Russo TA. Acute pyelonephritis in adults. *N Engl J Med* 2018;378:48–59.
11. Fulop, T. Acute Pyelonephritis Workup. 2012. (Updated June 2019). <https://emedicine.medscape.com/article/245559-workup>
12. Nicolle LE. Urinary tract infection in adults. Chapter 37 in Benner and Rector's. *The kidney*. Tenth edition Elsevier 2016,1231–56.
13. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy: IDSA guidelines. *Clin Infect Dis* 2004;38:1651–72.
14. Van Nieuwkoop C, Hoppe BP, Bonten TN, et al. Predicting the need for radiologic imaging in adults with febrile urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2010;51:1266–72.
15. Kim Y, Seo MR, Kim SJ, et al. Usefulness of blood cultures and radiologic imaging studies in the management of patients with community-acquired acute pyelonephritis. *Infect Chemother* 2017;49:22–30.
16. Expert Panel on Urologic Imaging: Nikolaidis P, Dogra VS, Goldfarb S, et al. ACR Appropriateness Criteria® Acute Pyelonephritis. *J Am Coll Radiol* 2018;15:S232–S239.
17. Johnson JR, Vincent LM, Wang K, et al. Renal ultrasonographic correlates of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 1992;14:15–22.
18. Safrin S, Siegel D, Black D. Pyelonephritis in adult women: in-patient versus out-patient therapy. *Am J Med* 1988;85:793–8.

19. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA* 2000;283:1583–90.
20. EAU Guidelines, Urological infections, 2021:33–37. [https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3\\_6](https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3_6)
21. Onerba (Observatoire National de l'épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques): rapport d'activité 2015–2016. <http://www.onerba.org/spip.php?article137>(published online, Nov 2016).
22. Etienne M, Van Elslande H, Choplin-Renard J, Pestel-Caron M, Caron F. Antibiotic resistance in adult female patients hospitalized for acute pyelonephritis: Rates and predicting factors. *Med Malad Infect* 2014;44:217–22.
23. Yagci D, Yoruk F, Azap A, Memikoglu O. Prevalence and risk factors for selection of quinolone-resistant *Escherichia coli* strains in fecal flora of patients receiving quinolone therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1287–9.
24. Gbaguidi-Haore H, Dumartin C, L'Hériteau F, et al. Antibiotics involved in the occurrence of antibiotic-resistant bacteria: a nationwide multilevel study suggests differences within antibiotic classes. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:461–70.
25. 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;37:2285–91.
26. Bailey RR, Begg EJ, Smith AH, et al. Prospective, randomized, controlled study comparing two dosing regimens of gentamicin/oral ciprofloxacin switch therapy for acute pyelonephritis. *Clin Nephrol* 1996;46:183–6.
27. Hoorton T, Gupta K. Acute complicated urinary tract infection (including pyelonephritis) in adults. UpToDate, Literature review current through: May 2021. [https://www.uptodate.com/contents/acute-complicated-urinary-tract-infection-including-pyelonephritis-in-adults?search=UTI&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/acute-complicated-urinary-tract-infection-including-pyelonephritis-in-adults?search=UTI&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
28. Sanchez M, Collvinent B, Miró O, et al. Short-term effectiveness of ceftriaxone single dose in the initial treatment of acute uncomplicated pyelonephritis in women. A randomised controlled trial. *Emerg Med J* 2002;19:19–22.
29. National Institute for Health and Care Excellence – NICE, Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing, 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng111>
30. Caron F, Galperine T, Flateau C, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infect* 2018;48:327–58.
31. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, et al. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. *Urol Int* 2018;100:271–8.
32. Dinh A, Davido B, Etienne M, et al. Is 5 days of oral fluoroquinolone enough for acute uncomplicated pyelonephritis? The DTP randomized trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:1443–8.
33. Herness J, Buttolph A, Hammer NC. Acute Pyelonephritis in Adults: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician* 2020;102:173–80.
34. Schrock JW, Reznikova S, Weller S. The effect of an observation unit on the rate of admission and discharge for pyelonephritis. *Am J Emerg Med* 2010;28:682–8.

35. Johnson JR, Lyons MFI, Pearce W, et al. Therapy for women hospitalized with acute pyelonephritis: a randomized trial of ampicillin versus trimethoprim-sulfa-methoxazole for 14 days. *J Infect Dis* 1991;163:325–30.
36. Van Nieuwkoop C, Van der Starre WE, Stalenhoef JE, et al. Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo controlled non-inferiority trial in men and women. *BMC Med* 2017;15:70. doi: 10.1186/s12916-017-0835-3.
37. Singer M, Deutschmann SC, Seymour CW, et al. The third international consensus definition for sepsis and septic shock (Sepsis 3). *JAMA* 2016;315:801–10.

## 5. ИНФЕКЦИЈА МОКРАЋНИХ ПУТЕВА У ТРУДНОЋИ

Инфекција мокраћних путева (ИМП) често се јавља у трудноћи. Спектар клиничких манифестација је широк, у распону од асимптоматске бактериурије (АБ) до акутног пијелонефритиса (АП). Акутни пијелонефритис у трудноћи је фактор ризика за развој морбидитета код мајке и плода (1).

### Фактори ризика

Трудноћа, сама по себи, повећава ризик од инфекција мокраћних путева због промена у функцији ендокриног и имунског система, али и због механичке компресије уретера увећаном материцом. Поред фактора ризика наведених у Табели 11, физиолошка протеинурија, гликозурија и снижена осмолалност мокраће подстичу раст микроорганизама у урину током трудноће (1).

Табела 11. Фактори ризика за настанак инфекција мокраћних путева у трудноћи

Фактори ризика
1. Социјално-економски фактори и степен образовања
2. Сексуална активност: оштећење уротелијума уретре
3. Компресија уретера увећаном материцом: застој урина и рефлукс
4. Промене у функцији ендокриног система: повећан ниво прогестерона
5. Промене у функцији имунског система: смањена отпорност према инфекцијама
6. Аномалије уринарног тракта уз истовремену болест мајке, нпр. дијабетес мелитус
7. Медицинске интервенције у току трудноће: на уретри или катетеризација мокраћне бешике

### Етиологија

Од изазивача инфекције највећу учесталост има *Escherichia coli* која је узрок ИМП у трудноћи у 80–90% случајева (1). Ређе изоловани, али клинички значајни су: *Streptococcus haemolyticus* групе Б, *Chlamidia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* (1). АБ у трудноћи узрокована бета-хемолитичким стрептококом групе Б последица је поремећаја равнотеже вагиналног микробиома и бактеријске вагинозе (1). Потребан је скрининг трудница на бета-хемолитички стрептокок групе Б.

## Клиничка слика

Главни клинички облици ИМП у трудноћи су: АБ чија је преваленција 2–7% (у Великој Британији до 12%), акутни циститис са преваленцијом 1–2% и АП чија је преваленција 0,5 до 2% (1, 2).

АБ у трудноћи дефинише се као перзистентна колонизација уринарног тракта значајним бројем микроорганизама (број колонија  $\geq 10^5$  CFU/ml), без клиничких симптома ИМП (1, 2). Она је повезана са развојем анемије, прееклампсије, хориоамнионитиса, превременог порођаја и ендометритиса након порођаја, као и застоја у расту плода, превременог рођења детета, менталне ретардације и мртворођености (1, 2).

Акутни циститис у трудноћи се дефинише као присуство клиничких симптома инфекције доњих мокраћних путева, као што су: болно и учестало мокрење, присуство крви у мокраћи (микрохематурија/макрохематурија) и супрапубична нелагодност у одсуству повишене телесне температуре и системских манифестација болести (1–3). Око 30% трудница са асимптоматском бактериуријом развије акутни циститис у току трудноће (1–3).

Акутни пијелонефритис у трудноћи дефинише се као значајна бактериурија (број колонија  $\geq 10^5$  CFU/ml) у присуству симптома као што су: бол у лумбалном пределу, повишена телесна температура, дрхтавица, мучнина и повраћање (1–3).

## Асимптоматска бактериурија

**Препорука 5.1.** Скрининг на асимптоматску бактериурију препоручује се код свих трудница током првог триместра трудноће или током прве посете гинекологу са циљем да се смањи ризик од пијелонефритиса (А, I), превременог порођаја и рођења детета са малом тежином (Б, II).

Ова препорука односи се на труднице које немају симптоме карактеристичне за уринарну инфекцију и нису у повећаном ризику од АБ. У недостатку чврстих доказа из већег броја рандомизованих и опсервационих студија данас се сматра да је скрининг на АБ код трудница користан (3–5). Ранија клиничка испитивања учињена између 60-их и 80-их година прошлог века показала су да је системски скрининг и лечење АБ неопходан код свих трудница да би се смањио ризик од компликација по мајку и плод. Показано је да су труднице са нелеченом АБ имале за 20–30% већи ризик од развоја асцендентног ширења инфекције и последичног пијелонефритиса током трудноће (6–9). Овај ризик је био смањен за 80% када је АБ откривена током ране трудноће и потом лечена антибиотцима. Неки извештаји су указивали да је превремени порођај и мања тежина новорођенчади повезана са бактериуријом, али ефекат лечења био је мање јасан. На основу уверљивих запажања, скрининг на АБ у раним фазама трудноће и лечење позитивних жена у циљу превенције пијелонефритиса постали су стандардна пракса у већини високоразвијених земаља.

У међувремену, дијагностика и протоколи лечења и доступност медицинске услуге значајно сусе променили, па је квалитет доказа за ову препоруку постао нижи. Метаанализа *Wingert*-а и сарадника (10) из 2017. године, која је укључила три опсервационе студије (5.659 трудница) спроведене у Шпанији, Турској и Француској (11–13), показала је низак ниво доказа за апсолутни ризик од настанка пијелонефритиса: развио се код 13 трудница на 1.000 испитаних. Да би се превенирао један случај пијелонефритиса, неопходно је урадити скрининг 77 трудница.

Две рандомизоване студије из 2015. године испитивале су утицај лечења трудница са АБ. *Smaill* и *Vazquez* (14) анализирали су *Cochrane* базу података и издвојили 15 студија којима је обухваћено 2.000 трудница. Циљ је био анализа да ли примена антибиотика због



присутне АБ утиче на компликације и исход трудноће. Резултати су показали да у односу на труднице које су добијале плацебо или нису лечене, примена антибиотика довела је до мање инциденце пијелонефритиса, али је у 11 студија, којима је обухваћено 1.932 жена нађен веома слаб квалитет доказа.

У сагласности са претходним је и рандомизована студија спроведена у Холандији код трудница са малим ризиком од настанка АБ (15). Од 4.283 труднице које су прегледане од 16. до 22. недеље гестације, АБ је откривена код 248 (6%) жена: 40 је лечено *nitrofurantoin*-ом, 45 је добијало плацебо. Две контролне групе чиниле су 163 труднице са АБ које су одбиле лечење и 4.235 трудница са негативном уринокултуром. Добијени резултати показали су да се пијелонефритис развио код 2,9% жена са нелеченом АБ (или третираних плацебом), 0,6% трудница без бактериурије је развило пијелонефритис, а ниједна трудница са АБ која је лечена није развила пијелонефритис. Наведена учесталост пијелонефритиса је била знатно нижа у односу на претходне извештаје, на основу којег је рутински скрининг и лечење трудница са АБ доведен у питање. Према последњим препорукама, у Швајцарској се системски скрининг АБ код трудница препоручује само за оне које имају познате факторе ризика за настанак компликованих инфекција или имају позитиван вагинални брис (16). Сличан став према системском скринингу постоји и у Канади, с тим да се узима у обзир и жеља трудница за скринингом и спровођење антибиотске терапије (5).

У литератури се наводи да је оптимално време за скрининг асимптоматске бактериурије код трудница први триместар трудноће. Ранија проспективна студија која је испитивала један узорак урина код 3.254 труднице добијен између 12. и 16. недеље трудноће идентификовала је 80% жена са АБ (17).

Уринокултура представља златни стандард за дијагнозу АБ у трудноћи (18). За уринокултуру се узима узорак средњег млаза урина који се засејава у одговарајући медијум а налаз је позитиван уколико је број колонија  $\geq 10^5$  CFU/ml (3). Према препорукама *USPSTF* (енгл. *United States Preventive Services Task Force*), значајна АБ у трудноћи чији је узрочник *Streptococcus haemolyticus* групе Б, као показатељ колонизације у вагини, постоји ако је број колонија  $\geq 10^4$  CFU/ml (3). Уколико изолована бактерија није типични уропатоген (као што је *Lactobacillus*), лечење треба наставити само ако један микроорганизам расте у заустопним културама. Стога неки водичи препоручују да се уради и друга уринокултура као потврда присуства исте бактерије у мокраћи (19).

**Препорука 5.2.** Пиурија није критеријум за дијагнозу асимптоматске бактериурије, нити је индикација за њено лечење (А, II). Не препоручује се ни хемијски преглед урина или седимента урина тест трачицама у циљу дијагнозе асимптоматске бактериурије у трудноћи (А, II).

Према садашњим препорукама, скрининг не укључује одређивање броја леукоцита у урину. Повећан број леукоцита у урину је неспецифичан и није довољан за дијагнозу значајне бактериурије. Нитрити и леукоцитна естераза нису корисни тестови за скрининг и дијагнозу АБ у трудноћи (тест траке). Препоручује се само број бактерија у култури урина (3, 20–22).

**Препорука 5.3.** Код трудница са асимптоматском бактериуријом примена антибиотика у трајању од 4 до 7 дана има предност у односу на једнодневни режим, сем у случају појединачне дозе *fosfomycin-trometamol*-а од 3 g (А, II).

Врста антибиотика зависи од осетљивости узрочника сходно уринокултури. Могуће опције антибиотика наведене су у Табели 12. а обухватају примену бета-лактамских антибиотика, *nitrofurantoin*-а и *dofomycin*-а. Не препоручује се емпиријска примена



антибиотика за лечење АБ (23). Приликом одабира антибиотика треба да се води рачуна о сигурности њихове примене за трудноћу и плод (24). Уколико је трудница раније добијала антибиотике због позитивне уринокултуре, треба узети у обзир могућност да се развила резистенција на предложене антибиотике (25).

За лечење *E. coli* која је и најчешћи изазивач АБ у трудноћи, препоручује се *cephalexin*, *nitrofurantoin*, *trimethoprim* или *amoxicillin* + *clavulanate* узимајући у обзир напомене наведене у Табели 12. За лечење *Pseudomonas aeruginosa*-е препоручује се *norfloxacin* (400 mg орално два пута дневно током 5 дана) са саветом да се понови уринокултура 48 сати после завршеног лечења. За лечење *Staphylococcus saprophyticus*-а препоручује се *cephalexin* или *amoxicillin* (26, 27).

Оптимално трајање лечења АБ у трудноћи било је предмет бројних испитивања. Примена антибиотика у једној дози је добра опција јер се бактериурија најчешће излечи а смањује се изложеност плода антибиотицима. С друге стране, једна доза може да буде неуспешна због поновне инфекције (28–30). У метаанализи која је обухватила 13 студија, у којој је поређена ефикасност лечења антибиотицима примењеним у једној дози или у трајању од четири до седам дана, примећен је снижен клиренс бактериурије уколико се примењује једна доза лека (30). Изузетак чини *fosfomycin* који се успешно примењује у једној дози у лечењу бактериурије а подједнако успешно лечи бактериурију као и други антибиотици (у 94% случајева) (31).

Табела 12. Избор антибиотика који се примењују перорално за лечење асимптоматске бактериурије и циститиса у трудноћи

Антибиотик	Доза лека	Трајање лечења	Напомена
<i>Nitrofurantoin</i>	100 mg/12 h или 50 mg/6 h	5–7 дана	Није индикован код сумње на пијелонефритис Избегавати у првом триместру трудноће и пред порођај (може да изазове хемолизу код новорођенчета) Избегавати код особа са хроничним плућним болестима
<i>Amoxicillin</i>	500 mg/8 h	5–7 дана	Ограничена употреба због резистенције <i>Gram</i> -негативних бактерија
<i>Amoxicillin</i> + <i>clavulonate</i>	500 mg/8 h	5–7 дана	
<i>Cephalexin</i>	250–500 mg/6 h	5–7 дана	
<i>Cefpodoxim</i>	100 mg / 12 h	5–7 дана	
<i>Fosfomycin</i>	3 g у једној дози		Није индикован код сумње на пијелонефритис
<i>Trimethoprim</i> / <i>sulfamethoxazole</i>	800/160 mg/12 h	3 дана	Избегавати у првом триместру трудноће и пред порођај, избегавати код особа са ниским фолатима

**Препорука 5.4.** Жене са доказаном стрептококном бактериуријом групе Б (без обзира на број колонија) треба да се лече од момента пристизања уринокултуре, као и у време порођаја одговарајућим интравенским антибиотицима са циљем превенције болести новорођенчади (Ц, II).

Постојање стрептококне бактериурије код труднице (колонизација вагине из аналне и перинеалне регије) повећава ризик од инфекције амнионске течности и плаценте (хориоамнионитис). Клиничко испољавање обухвата повишену температуру, осетљивост материце, тахикардију мајке и фетуса, гнојну плодову воду и леукоцитозу мајке. Иако се коначна дијагноза хориоамнионитиса може потврдити тек након порођаја културом и хистолошким прегледом плаценте, у клиничкој пракси примена антибиотика започиње се настанком грознице током порођаја са било којим другим забележеним клиничким знацима који су поменути (32, 33).

За лечење стрептококне бактериурије групе Б уобичајено се примењују следећи антибиотици:

1. *Penicillin V* 500 mg перорално два пута дневно током пет дана.

Ако је болесница осетљива на пеницилин, онда се примењује:

2. *Cephalexin* 500 mg перорално два пута дневно током пет дана.

Када се развије новонастала осетљивост на пеницилин, онда је индикуван:

3. *Clindamycin* 450 mg три пута дневно током 5 дана.

**Препорука 5.5.** Трудницама се може саветовати неантибиотска профилакса асимптоматске бактериурије брусницом (Ц, III).

Не постоје убедљиви докази да употреба сока од бруснице или других производа од бруснице има повољно дејство у профилакси АБ код трудница (34, 35), али ни докази да је брусница штетна у трудноћи (36).

**Препорука 5.6.** Контрола уринокултуре се саветује ради потврде о ерадикацији бактериурије (А, I) као и наредне контроле све до порођаја, сем код трудница које нису имале иницијално позитивну бактериурију и које имају мали ризик од инфекције, када се не саветује поновна уринокултура (А, III).

Тренутно, нема довољно доказа да ли је потребан поновни скрининг (уринокултура) код трудница са почетном негативном уринокултуром или након лечења епизоде АБ, осим у случају појаве симптома уринарне инфекције (37). Изузетак су труднице са присутним факторима ризика као што су дијабетес, имуносупресивна терапија, познате функционалне и структурне промене у мокраћним путевима, раније епизоде пијелонефритиса, ранији превремени порођаји или губитак плода у каснијем периоду или када се сумња на контаминацију узорка мокраће (16, 26, 27).

После лечења у трајању од четити до седам дана, код 30% трудница одржава се бактериурија (38). Зато се у различитим земљама препоручује контролна уринокултура седам дана након престанка антибиотика (22, 39), са саветом да поновљена уринокултура може да се ради до порођаја (22). Уколико у контролној уринокултури нема бактерија, не препоручују се даље контроле, сем уколико се јаве симптоми инфекције мокраћних путева. Уколико у поновљеној уринокултури постоји налаз од  $\geq 10^5$  CFU/ml, најчешће се лечење понавља антибиотцима у зависности од осетљивости бактерије. Уколико је изолована иста бактерија, могу се применити исти антибиотици, али у дужем трајању (или се даје други антибиотик седам дана). Не саветује се поновна контрола уринокултуре после друге епизоде лечења због АБ.

## Циститис

**Препорука 5.7.** За дијагнозу циститиса потребно је узимање анамнестичких података и преглед труднице (Ц, IIa).

Учестало ургентно мокрење типичан је знак за циститис, али се често може јавити и због физиолошких промена у трудноћи без бактериурије и циститиса (40). Дизурија код трудница може бити резултат других заразних и неинфективних процеса, попут вулвовагинитиса или уретритиса, али и хемијског циститиса. Код труднице са дизуријом без бактериурије или код жена које имају перзистентну дизурију упркос успешном лечењу бактериурије, треба узети у обзир и тестирање на полно преносиве инфекције (*Chlamydia* и *Gonorrhoea*). Слично томе, учестало и ургентно мокрење могу бити симптоми нормалне трудноће у одсуству инфекције уринарног тракта. Међутим, бактериурија обично није присутна у овим условима и тако се разликује од акутног циститиса (27).

**Препорука 5.8.** Прегледи целокупног урина и уринокултура су индиковани код трудница са појавом дизурије (А, I).

Узорковање урина је исто као и код прегледа на АБ. Пиурија је увек присутна, а позитивна уринокултура потврђује акутни циститис. Уколико нема пиурије, а присутне су тегобе при мокрењу, треба размотрити друге узроке. Слично као и код жена које нису трудне, број колонија бактерија које указују на симптоматску инфекцију је  $10^3$  CFU/ml (41). Ако изолована бактерија није типичан уропатоген (као што је *Lactobacillus*) за дијагнозу циститиса потребан је налаз  $\geq 10^5$  CFU/ml урина.

**Препорука 5.9.** Лечење акутног циститиса започети одмах по давању узорка за седимент и културу емпиријском применом антибиотика (Ц, I).

Примена антибиотика започиње по пријави дизурије и одмах по давању узорка мокраће за културу и седимент да би се спречило асцендентно ширење инфекције на мокраћне путеве и бубреге. Лечење је емпиријско а после изоловања узрочника антибиотик се мења и прилагођава према осетљивости изолованог микроорганизма. Потенцијалне опције за емпиријску и усмерену терапију укључују бета-лактаме, *nitrofurantoin* и *fosfomycin* и приказане су у Табели 12. Уобичајено се примењује *cefepodoxim*, *amoxicillin-clavulonate* и *fosfomycin*, а с обзиром на њихову сигурност у трудноћи и нешто шири спектар дејства у поређењу са другим антибиотицима (као што су *amoxicillin* или *cephalexin*). *Nitrofurantoin* је друга опција током другог или трећег тромесечја или ако се претходни из неког разлога не могу користити. Избор емпиријског антибиотика одређује се на основу податка о алергији труднице, сходно локалној пракси, преваленцији резистенције на поједине антибиотике у датој средини, доступности лека и трошковима лечења (42). Општа препорука је да се емпиријски антибиотик за који је локална резистенција већа од 20% не примењује за лечење акутног некомплицованог циститиса у трудноћи (22).

Иако постоје ограничени подаци, метаанализа која је обухватила 10 студија и 1.125 трудница лечених због асимптоматских и симптоматских уринарних инфекција различитим комбинацијама антибиотика, сугерише да не постоје велике разлике у исходима између различитих режима антибиотика у погледу стопе излечења, настанка поновљене инфекције, учесталости превремених порођаја и потребе за променом антибиотика (43). Сви проучени антибиотици били су врло ефикасни, а компликације ретке. Уколико се докаже инфекција ентеробактеријама које производе бета-лактамазу, потенцијална опција је *nitrofurantoin* и *fosfomycin* (44).

**Препорука 5.10.** Трајање лечења је три до седам дана, осим ако се примењује *fosfomycin* у једној дози (Б, II).

Као и код АБ, пожељна је краткотрајна примена антибиотика како би се смањила изложеност фетуса антибиотику. Акутни циститис се лечи применом антибиотика три до седам дана, све док трудница нема симптоме који указују на пијелонефритис. Терапија једном дозом је углавном ограничена на *fosfomycin*. Саветује се да се уради уринокултура недељу дана након завршетка терапије (23, 26).

**Препорука 5.11.** Антимикробна профилакса циститиса се спроводи код трудница које имају три или више епизода циститиса током трудноће (Ц, IIб).

Код трудница које имају три или више епизода циститиса током трудноће спроводи се антимикробна профилакса за спречавање додатних епизода. Профилакса може бити посткоитална ако се сматра да је циститис сексуално повезан (што је обично случај) или континуирана. Међутим, нема података који би показали да ли је профилакса бољи приступ од лечења изолованих понављаних епизода инфекције. Код жена које имају дијабетес, који потенцијално повећава ризик од уринарних компликација током епизода циститиса, оправдана је и профилакса након прве епизоде циститиса током трудноће.

Избор антимикробних лекова који се користе за профилаксу треба да се заснива на профилу осетљивости патогена који узрокују циститис. У идеалном случају може се користити дневна или посткоитална профилакса са ниским дозама *nitrofurantoin*-а (50 до 100 mg перорално посткоитално или пре спавања) или *cefalexin* (250 до 500 mg перорално посткоитално или пред спавање) (26, 27).

### Акутни пијелонефритис

**Препорука 5.12.** Дијагноза акутног пијелонефритиса поставља се када су присутни симптоми: повишена температура (> 38 °C), бол у слабинама, мучнина, повраћање и/или осетљивост костовертебралног угла (А, I).

Акутни пијелонефритис означава инфекцију горњег уринарног тракта и бубрега. Типични симптоми АП су: повишена температура (> 38 °C), бол у слабинама, мучнина, повраћање и/или осетљивост костовертебралног угла. Симптоми циститиса (нпр. дизурија) нису увек присутни. Већина епизода АП јавља се током другог и трећег тромесечја трудноће. АП прате бројне компликације. У проспективној студији која је укључила 32.282 трудница АП је дијагностикован код 440, а компликације су биле анемија (23%), бактеријемија (17%), респираторна инсуфицијенција (7%) и поремећај функције бубрега (2%) (45).

За труднице које имају повишену температуру и/или болове у слабинама или леђима, треба размотрити и неке друге акушерске компликације: интраамнионску инфекцију, одлубљивање плаценте, нефролитијазу и акутни абдомен (27).

**Препорука 5.13.** За потврду дијагнозе пијелонефритиса урадити анализу урина и уринокултуру (Б, II).

Пиурија (плус леукоцитни цилиндри) присутна је код већине жена са АП а њено одсуство би требало да подстакне разматрање потпуне опструкције мокраћних путева или неке друге дијагнозе. Иако многе труднице имају болове у леђима или слабинама без АП, сумњива бактериурија и дијагноза АП код трудница са наведеним симптомима треба да позову на опрез код сваког лекара. Од осталих анализа саветују се вагинални брис и лабораторијске анализе крви (показатељи запаљења, комплетна крвна слика, показатељи функције бубрега, електролити) (26, 27).

**Препорука 5.14.** Код трудница са знацима сепсе урадити хемокултуру и ниво лактата у крви (Ц, IIа).

Иако нема доказа да бактеријемија наговештава лошију прогнозу или захтева дужу терапију код иначе здраве труднице са АП, разумно је узимати хемокултуру болесницама са знацима сепсе или озбиљним коморбидитетима као што је дијабетес. Остали тестови, као што је ниво лактата у серуму, могу бити корисни код жена са сумњом на сепсу како би се информисали о тежини болести (46).

**Препорука 5.15.** Радиолошка дијагностика бубрега и мокраћних путева може бити оправдана у случајевима када се пијелонефритис понови или споро реагује на лечење (Б, II).

Снимање бубрега и мокраћних путева се рутински не користи за дијагнозу АП. Међутим, код трудница са тежом клиничком сликом АП и код оних које имају симптоме бубрежне колике, историју бубрежних каменаца, претходне уролошке хируршке интервенције, дијабетес, имunosупресију, поновљене епизоде пијелонефритиса или уросепсу, снимање бубрега може бити корисно за процену компликација. Код трудница је ултразвук бубрега пожељан начин снимања како би се избегло излагање контрасту или зрачењу (27).

**Препорука 5.16.** Лечење пијелонефритиса се код трудница спроводи у болничким условима првих 48 сати (Б, I).

Узимајући у обзир компликације, трудница са АП традиционално се лечи у болничким условима парентералном применом антибиотика све док не буде афебрилна током 24 до 48 сати а симптоми болести се не повуку (47). У изузетним ситуацијама може се започети примена антибиотика перорално у кућним условима. То су стања када трудница са АП нема болове или добро толерише остале симптоме, не повраћа, нема знакова имунодефицијенције нити податак о рекуретним уринарним инфекцијама или познатим уролошким поремећајима, ако акушер не налази одступања у свом налазу и када постоји могућност надгледања од стране укућана (22, 48).

**Препорука 5.17.** После узорковања крви и урина започиње се емпиријска антибиотска терапија пијелонефритиса са парентералним бета-лактамским антибиотцима (А, I).

Предлог емпиријске терапије је приказан у Табели 13. Када се прописују антибиотици, узима се у обзир озбиљност симптома, ризици од компликација, раније уринокултуре и осетљивост бактерија, као и ранија употреба антибиотика због могуће резистенције бактерије. Особама које могу да пију дају се антибиотици перорално, када тежина њихове слике не захтева примену антибиотика интравенски. Бета-лактамски антибиотици широког спектра примењени парентерално најпожељнији су антибиотици за почетну емпиријску терапију АП. Избор између њих треба да буде вођен локалним подацима о осетљивости бактерија, као и очекиваном толеранцијом труднице. Општа препорука је да се емпиријско лечење АП не започиње антибиотиком чија је локална резистенција већа од 10%. Ако је могуће, у трудноћи треба избегавати флуорохинолоне и аминогликозиде.



**Табела 13.** Избор антибиотика за лечење акутног пијелонефритиса у трудноћи (према референцама 24, 25, 27)

Интравенски лек	Доза и интервал
Средње тешка клиничка слика	
<i>Ceftriaxone</i>	1 g / 24 h
<i>Cefepime</i>	1 g / 12 h
<i>Cefuroxime</i>	0,750–1,5 g / 24 h три дана
<i>Aztreonam</i>	1 g / 8 h
<i>Ampicillin + Gentamycin*</i>	1–2 g / 6 h + 1,5 mg / kg ТТ / 8 h
Тешка клиничка слика, имунокомпромитовано стање, поремећај у прањену урина	
<i>Piperacillin-tazobactam</i>	3,375 g / 6 h
<i>Meropenem</i>	1 g / 8 h
<i>Ertapenem</i>	1 g / 24 h

\* Аминогликозиди могу да узрокују ототоксичност фетуса, па се саветује њихова примена само у случају да нема других погоднијих антибиотика

Ефикасност антибиотика из групе бета-лактама доказана је у рандомизованој студији која је обухватила 179 трудница са АП пре 24. недеље гестације. Интравенски *cefazolin* или интрамускуларни *ceftriaxone* имали су подједнаку ефикасност као интравенски *ampicillin* плус *gentamicin*. Саветује се брзо увођење антибиотика орално и то из групе бета-лактама, или *trimethoprim-sulfamethoxazole* ако су труднице у другом тромесечју, или *amoxicillin* + клавулонска киселина 500 + 125 mg два пута дневно, 10 дана (ако је трудноћа мања од 20 недеља гестације). *Nitrofurantoin* и *fosfomycin* нису погодни за лечење АП јер не продиру у паренхим бубрега (27).

Поред антибиотика важно је смањити бол у слабинама. Углавном се примењује *paracetamol*, иако се у неким земљама препоручује давање мале дозе *kodein*-а. Неопходно је одржавати адекватну хидрацију уносом течности перорално или парентерално.

**Препорука 5.18.** Уколико резултат показује да је бактерија резистентна на антибиотик примењен емпиријски, потребно је променити антибиотик без обзира да ли се симптоми инфекције поправљају или не (Ц, IIa).

Искуство показује да је по пристизању уринокултуре, уколико резултат показује да је бактерија резистентна на антибиотик примењен емпиријски, потребно променити антибиотик без обзира да ли се симптоми инфекције поправљају или не, а како би се осигурало излечење (25).

**Препорука 5.19.** Трајање лечења пијелонефритиса је 10 до 14 дана (Б, II).

После одговарајуће антибиотске терапије труднице углавном имају постепено побољшање у року од 24 до 48 сати. Ако постану афебрилне током првих 48 сати, могу се увести антибиотици перорално а према резултатима осетљивости бактерије изоловане уринокултуром. Укупно лечење се спроводи у трајању од 10 до 14 дана (47). Ако симптоми и повишена температура потрају и након првих 24 до 48 сати лечења, треба поновити преглед урина, уринокултуру и урадити преглед бубрега ултразвуком како би се искључили додатни узроци инфекције и аномалије уринарног тракта.

Пијелонефритис сам по себи није индикација за рани порођај. Ако се планира индукција порођаја или царски рез као за стандардне акушерске индикације код трудница које

се лече због АП, предлог је да се сачека док трудница не постане афебрилна, све док је одлагање порођаја релативно безбедно за мајку и фетус (26).

**Препорука 5.20.** Профилакса антибиотицима саветује се трудницама које су имале најмање две епизоде пијелонефритиса током трудноће (Б, IIa).

У профилакси се саветује *nitrofurantoin* 50 mg перорално пред спавање, уз опрез да може да изазове хемолизну анемију код новорођенчади због недостатка ензима *glucose-6-phosphate dehydrogenase* у раном неонаталном периоду. Алтернативно, даје се *cephalexin* 250 mg или *trimethoprim* 150 mg перорално пред спавање, али га треба избегавати у првом триместру и код трудница које имају недостатак фолата због дијететског режима или које добијају антагонисте фолата (*metotrexat*), или лекове против протозоа (маларија, токсоплазмоза) (26, 27).

За жене које не користе антимикуробну профилаксу након епизоде АП обично се проверава уринокултура једном месечно, посебно у трећем триместру. Уколико је поновна уринокултура позитивна, примењује се антибиотик према осетљивости бактерије, а профилактичка употреба антибиотика поново се оцењује и по потреби мења (27).

## Литература

1. Nguefack CT, Ebongue CO, Chokotheu CN, Ewougo CE, Njamen TN, Mboudou E. Clinical presentation, risk factors and pathogens involved in bacteriuria of pregnant women attending antenatal clinic of 3 hospitals in a developing country: a cross sectional analytic study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2019;19:143.
2. White J, Ory J, Powers AGL, Ordon M, Kroft J, Cox A. Urological issues in pregnancy: A review for urologists. *Can Urol Assoc J* 2020;14(10):352–7.
3. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria. 2019 Update by the Infectious Disease Society of America. *Clin Infectious Dis* 2019;68(10):e83–75.
4. US Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2019;322:1188–94.
5. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Asymptomatic Bacteriuria in Pregnancy. 2018 <https://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/asymptomatic-bacteriuria/> (Accessed on October 10, 2019).
6. LeBlanc AL, McGanity WJ. The impact of bacteriuria in pregnancy: a survey of 1300 pregnant patients. *Biol Med* 1964;22:336–47.
7. Kincaid-Smith P, Bullen M. Bacteriuria in pregnancy. *Lancet* 1965;1:395–99.
8. Little PJ. The incidence of urinary infection in 5000 pregnant women. *Lancet* 1966;2:926–28.
9. Elder HA, Santamarina BAG, Smith S, Kass EH. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111:441–62.
10. Wingert A, Pillay J, Featherstone R, et al. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: systematic review and meta-analysis. Edmonton: Evidence Review and Synthesis Centre, University of Alberta; 2017. Available: <http://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/asymptomatic-bacteriuria>.



11. Gerard J, Blazquez G, Mounac M. Importance of systematic research of urinary infection in pregnant women and the cost of its detection. Proposal for a practical approach [article in French]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1983;12:243–51.
12. Gratacos E, Torres PJ, Vila J, et al. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Infect Dis* 1994;169:1390–2.
13. Uncu Y, Uncu G, Esmer A, et al. Should asymptomatic bacteriuria be screened in pregnancy? *Clin Exp Obstet Gynecol* 2002;29:281–5.
14. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Aug 7;(8):CD000490. doi: 10.1002/14651858.CD000490.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Nov 25;2019(11): PMID: 26252501
15. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1324–33.
16. Betschart C, Albrich WC, Brandner S, et al. Guideline of the Swiss Society of Gynaecology and Obstetrics (SSGO) on acute and recurrent urinary tract infections in women, including pregnancy. *Swiss Med Wkly* 2020;150:w20236. doi: 10.4414/smw.2020.20236.
17. Stenqvist K, Dahlén-Nilsson I, Lidin-Janson G, et al. Bacteriuria in pregnancy. Frequency and risk of acquisition. *Am J Epidemiol* 1989 Feb;129(2):372–9.
18. Rogozinska E, Formina S, Zamora J, Mignini L, Khan KS. Accuracy of onsite tests to detect asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology* 2016;128:495–502.
19. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of suspected bacterial urinary tract infections in adults. Publication No. 88. Edinburgh, Scotland (UK): SIGN; 2012. Available: <http://www.sign.ac.uk/sign-88-management-of-suspected-bacterial-urinary-tract-infection-in-adults.html>.
20. Millar L, DeBuque L, Leialoha C, et al. Rapid enzymatic urine screening test to detect bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;95:601–4.
20. McNair RD, MacDonald SR, Dooley SL, Peterson LR. Evaluation of the centrifuged and Gram-stained smear, urinalysis, and reagent strip testing to detect asymptomatic bacteriuria in obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1076–9.
21. De Cueto M, Aliaga L, Alós JI, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017 May;35(5):314–20.
22. Guinto VT, De Guia B, Festin MR, Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8;(9):CD007855. doi: 10.1002/14651858.CD007855.pub2.
23. Caron F, Galperine T, Fleteau C, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infect* 2018;48(5):327–58.
24. NICE guideline. Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing. Published: 31 October 2018; [www.nice.org.uk/guidance/ng109](http://www.nice.org.uk/guidance/ng109).
25. South Australian Perinatal Practice Guidelines Urinary Tract Infections in Pregnancy 2017. [https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/4bf52c004eee77c8bfa3bf6a7ac0d6e4/Urinary+Tract+Infection+in+Pregnancy\\_PPG\\_v4\\_0.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROO\\_TWORKSPACE-4bf52c004eee77c8bfa3bf6a7ac0d6e4-nGF9.gn](https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/4bf52c004eee77c8bfa3bf6a7ac0d6e4/Urinary+Tract+Infection+in+Pregnancy_PPG_v4_0.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROO_TWORKSPACE-4bf52c004eee77c8bfa3bf6a7ac0d6e4-nGF9.gn)
26. Hoorton TM, Gupta K. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. UpToDate, Literature review current through: Mar 2021. This topic last updated: Dec 17,

- 2019.
27. Tan JS, File TM Jr. Treatment of bacteriuria in pregnancy. *Drugs* 1992;44:972–80.
  28. Vercaigne LM, Zhanel GG. Recommended treatment for urinary tract infection in pregnancy. *Ann Pharmacother* 1994;28:248–51.
  29. Widmer M, Lopez I, Gülmezoglu AM, et al. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD000491. doi: 10.1002/14651858.CD000491.pub3.
  30. Reeves DS. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomycin trometamol: a review. *Infection* 1992;20 Suppl 4:S313–6.
  31. Allen VM, Yudin MH, Bouchard C, et al. Management of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. *J Obstetrics Gynaecol Can* 2012;34(5):482–6.
  32. Rosenberger KD, Seibert A, Hormig S. Asymptomatic GBS bacteriuria during antenatal visits: To treat or not to treat? *Nurse Pract* 2020;45(7):18–25.
  33. Wing DA, Rumney PJ, Preslicka CW, Chung JH. Daily cranberry juice for the prevention of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized, controlled pilot study. *Journal of Urology* 2008;180(4):1367–72.
  34. Ghouri F, Hollywood A, Ryan, K. A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18(1):99. doi: 10.1186/s12884-018-1732-2.
  35. Heitmann K, Nordeng H, Holst L. Pregnancy outcome after use of cranberry in pregnancy – the Norwegian Mother and Child cohort study. *BMC Complement Altern Med* 2013;13:345.
  36. White J, Ory J, Powers AGL, Ordon M, Kroft J, Cox A. Urological issues in pregnancy: A review for urologists. *Can Urol Assoc J* 2020;14(10):352–7.
  37. Patterson TF, Andriole VT. Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed health care era. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:593–608.
  38. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn and American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Guidelines for Perinatal Care, 8th, Kilpatrick SJ, Papile L (Eds), 2017. <https://shop.aap.org/guidelines-for-perinatal-care-8th-edition-paperback/>
  39. Aslan D, Aslan G, Yamazhan M, Ispahi C, Tinar S. Voiding symptoms in pregnancy: an assessment with international prostate symptom score. *Gynecol Obstet Invest* 2003;55(1):46–9.
  40. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med* 2013 Nov;369(20):1883–91.
  41. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE, Infectious Diseases Society of America, European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52(5):e103–20.
  42. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jan 19;2011(1):CD002256. doi: 10.1002/14651858.CD002256.pub2.
  43. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008;168(17):1897–902.

44. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;105(1):18-23.
45. Albright CM, Ali TN, Lopes V, Rouse DJ, Anderson BL. Lactic acid measurement to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy. *Am J Perinatol* 2015 Apr;32(5):481-6.
46. ACOG educational bulletin. Antimicrobial therapy for obstetric patients. Numer 245, March 1998. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;61(3):299-308.
47. Caron F, Galperine T, Fleteau C, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infect* 2018 Aug;48(5):327-58.
48. Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, Millar LK. A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;92(2):249-53.

## 6. УРИНАРНЕ ИНФЕКЦИЈЕ НАКОН ТРАНСПЛАНТАЦИЈЕ БУБРЕГА

### Епидемиологија

Инфекције су значајан узрок морбидитета и морталитета након трансплантације бубрега. Постоје подаци да током прве три године након трансплантације чак 70% болесника има неку од инфекција (1). Инфекције мокраћних путева (ИМП) представљају 45% од свих инфективних компликација (2), чешће су код жена, а јављају се у било ком периоду после трансплантације бубрега, мада најчешће непосредно након трансплантације. Фактори ризика за настанак раних ИМП потичу од даваоца, примаоца органа, али и од хируршке технике током имплантације органа. Бубрег који се пресађује може бити извор инфекције због контаминације у даваоцу или током манипулација између екстракције и имплантације (3). Због својих биохемијских карактеристика, течност за перфузију и очување органа (перфузат) омогућава живот и раст микроорганизмима (3). Фактори ризика за настанак ИМП обухватају пролонгирану катетеризацију мокраћне бешике, трансплантацију бубрега од можда мртве особе, симултану трансплантацију панкреаса и бубрега, дуготрајну употребу венских линија, интензивну имunosупресивну терапију, присуство уретеро-везикалног стента (JJ стент), одсуство физиолошког сфинктера између пресађеног уретера и нативне бешике, инфекције цисте бубрега код болесника са полицистичном болешћу бубрега, дуготрајно лечење дијализама пре трансплантације и женски пол (4-6).

Примењена имunosупресивна терапија може да допринесе настанку ИМП, посебно у почетку када су дозе лекова више. Описано је да је индукциона имunosупресивна терапија са антилимфоцитним глобулином праћена чешћим ИМП у поређењу са индукцијом са *basiliximab*-ом (7).

### Узрочници инфекције

Узрочници ИМП након трансплантације бубрега разликују се у случајевима инфекција добијених у хоспиталним условима од оних насталих ван болнице. У раном периоду након трансплантације учесталост уропатогена примарно зависи од специфичности бактеријске флоре у одређеном центру за трансплантацију (8). Као и код болесника којима није пресађен бубрег, најчешћи узрочник ИМП је *Escherichia coli* (30-80%) или друге *Gram*-негативне бактерије као што су *Klebsiella* (10%), *Proteus* (5%) или *Pseudomonas aeruginosa* (10%). *Gram*-позитивне бактерије попут *Enterococcus*-а (15-30%) или *Staphylococcus aureus*-а (10%) се чешће јављају код болесника са трансплантираним бубрегом него у општој популацији. Код нејасних случајева, у диференцијалној дијагнози треба узети у разматрање и друге узрочнике ИМП као што су *Candida*, БК вирус, цитомегаловирус или бацил туберкулозе (9).

Последњи регистри показују да 2 до 33% болесника после трансплантације имају ИМП изазване резистентним бактеријама какве су ентеробактерије које производе ензиме бета-лактамазе проширеног спектра или карбапенемазе, а који дају резистенцију на већину бета-лактамских антибиотика, укључујући пеницилине, цефалоспорине и монобактам азтреонам (10).

### Клиничка слика и ток болести

Симптоми ИМП након трансплантације бубрега су дизуричне тегобе, учестало мокрење, потреба за хитним мокрењем, бол приликом мокрења, понекад појава крви у мокраћи и/или немогућност задржавања мокраће, као и мучнина и нејасни абдоминални болови. Међутим, класични симптоми ИМП су често одсутни код болесника са пресађеним бубрегом, што је последица хируршке денервације пресађеног бубрега и уретера, као и имunosупресивне терапије (11). ИМП након трансплантације бубрега се такође могу

манифестовати као фебрилно стање, уросепса или пораст концентрације креатинина у серуму. ИМП могу узроковати целуларно одбацавање и губитак пресађеног бубрега са повећањем ризика за хоспитализацију и евентуалну смрт болесника (12).

У преко 95% случајева место ИМП након трансплантације бубрега јесте мокраћна бешика а на другом месту су инфекције бубрега, односно пијелонефритис алогографта. Понекад инфекција може настати и у нативним бубрезима (13).

У водичу Америчког удружења за инфективне болести након трансплантације из 2019. године дефинисани су синдроми ИМП приказани у Табели 14. (12). Најчешће се јавља асимптоматска бактериурија у 44 %, некомплицоване ИМП у 32%, и компликоване ИМП у 24% болесника (6). Рекурентне ИМП се јављају код 7% болесника, могу се јавити у било ком периоду после трансплантације бубрега и повезане су са повећаним ризиком од губитка алогографта (14).

**Табела 14.** Синдроми инфекција мокраћних путева у трансплантираних болесника

Класификација	Симптоматологија	Урин
Асимптоматска бактериурија	Без симптома системске и уринарне инфекције	$>10^5$ CFU/ ml уропатогена
Акутни некомплицовани циститис	Дизурија, учестало мокрење, потреба за хитним мокрењем, супрапубични бол, без системске симптоматологије и уретералног стента, уринарног катетера, JJ сонде или перкутане нефростоме	Број леукоцита $> 10/mm^3$ $>10^3$ CFU/ml уропатогена
Акутни пијелонефритис и компликоване ИМП	Грозница, језа, малаксалост, хемодинамска нестабилност или леукоцитоза; бол у пределу алогографта/слабини; бактеријемија узрокована истом бактеријом која је изолована уринокултуром; дизурија, учестало мокрење, потреба за хитним мокрењем, ретко супрапубични бол;	Број леукоцита $> 10/mm^4$ $>10^4$ CFU/ml уропатогена
Рекурентне ИМП	$\geq 3$ ИМП током претходних 12 месеци	Као горе наведено

ИМП након трансплантације бубрега могу негативно утицати на функцију и преживљавање пресађеног бубрега, а у најтежим случајевима и на преживљавање болесника (15). Некомплицоване ИМП најчешће пролазе без последица а у 20% случајева се могу компликовати пијелонефритисом алогографта (16). У таквим случајевима не само да може доћи до погоршања функције алогографта већ и до настанка уросепсе која неретко угрожава живот болесника са трансплантираним бубрегом (17). Dupont и сарадници су у својој кохортној студији са болесницима који су имали рекурентне ИМП након више од 3 године од трансплантације бубрега показали да више од 75% испитаника има кортикалне ожилке као последицу ИМП са последичном смањеном функцијом алогографта (18). Поред тога, показано је да симптоматске ИМП које се јављају шест месеци и више након трансплантације повећавају ризик за губитак алогографта 2,3 пута а ризик за смрт болесника је 1,3 пута више него код трансплантираних болесника који немају ИМП (19).

## Испитивање и дијагноза

**Препорука 6.1.** Болесницима са симптомима ИМП након трансплантације бубрега потребно је узети детаљну анамнезу, водећи рачуна о узроку терминалне слабости бубрега (✓).

**Препорука 6.2.** Препоручује се да се уради микробиолошка анализа течности којом се бубрег перфундује и чува до трансплантације (перфузат), као и културе урина и крви даваоца (Ц, IIa).

С обзиром на учесталост, дијагноза ИМП након трансплантације бубрега започиње са моментом трансплантације. У многим центрима се рутински ради микробиолошка анализа перфузата. Уколико се јави манифестна ИМП у раном периоду након трансплантације, док се чека налаз уринокултуре започиње се лечење на основу микробиолошког налаза перфузата (12).

**Препорука 6.3.** Скрининг за асимптоматску бактериурију се не препоручује рутински после трансплантације бубрега (Б, I).

Не постоји консензус да ли треба или не треба радити скрининг за асимптоматску бактериурију (АБ) после трансплантације бубрега. У неким центрима за трансплантацију спроводи се скрининг један до три месеца након трансплантације, јер се чини да је преваленција АБ највећа током овог периода (20, 21). Образложење аутора за скрининг је било да се АБ може лечити како би се спречиле симптоматске ИМП које су повезане са раном дисфункцијом графта. Међутим, нема поузданих доказа да скрининг или лечење АБ после трансплантације бубрега спречава симптоматске ИМП, а примена антибиотика може да повећа инциденцу симптоматске ИМП и ризик за развој резистенције бактерија на антибиотике (22-24). Због тога је препорука, коју је прихватила већина експерата, да се не ради скрининг на АБ у току прва три месеца од трансплантације и да се лече само симптоматске ИМП (12, 25). Изузетно, АБ се може лечити антибиотикима пет дана ако се у прва два месеца после трансплантације изолује  $10^5$  колонија/ml исте бактерије у два узастопна узорка урина (12).

**Препорука 6.4.** За постављање дијагнозе ИМП неопходна је позитивна уринокултура и леукоцитурија (Ц, I).

Налаз леукоцитне естеразе и нитрита приликом прегледа урина помоћу *dipstic* трака није значајан после трансплантације бубрега. Ако је број леукоцита у седименту мокраће мањи од 10 на великом увећању, то не искључује ИМП после трансплантације бубрега. Ипак, одсуство леукоцитурије захтева да се преиспита дијагноза ИМП (12).

С обзиром да је уринокултура кључ дијагнозе ИМП, техника узимања узорка је важна ради избегавања контаминације. Зато је неопходно поштовати све препоруке о начину узимања узорка (26).

За дијагнозу симптоматске ИМП неопходно је уринокултуром изоловати значајан број бактерија (у већини случајева  $\geq 10^5$  CFU/ml, видети Табелу 14 у одговарајуће узетом узорку урина, у присуству симптома или знакова уринарне инфекције. Уколико се сумња на контаминацију потробно је поновити анализу урина/уринокултуру. Када су присутни неки симптоми пијелонефритиса, пре започињања антибиотске терапије потребно је урадити и хемокултуру, јер поједини микроорганизми могу да се населе у мокраћну бешику хематогено (на пр. *Staphylococcus aureus*). Када се уринокултуром изолују резистентне *Gram*-негативне бактерије, може се затражити проширено испитивање осетљивости на антибиотике.

Ако су рутинске културе урина негативне а постоји клиничка сумња на ИМП, у договору са



микробиолошком лабораторијом треба продужити време инкубације и на селективним подлогама. Треба размотрити и друге узроке дизурије, као што су *Chlamydia/Gonorrhoea* и генитални херпес. Чини се да су молекуларни тестови знатно осетљивији од културе микобактерија за дијагнозу туберкулозе уринарног тракта, хеморагичног циститиса узрокованог аденовирусом у урину (22,27). Увек треба искључити цитомегаловирус и инфекције услед БК вируса.

Биохемијске анализе, укључујући Ц реактивни протеин и крвну слику, узимају се рутински јер помажу у разликовању инфекције од одбацивања у условима погоршања функције алографта.

**Препорука 6.5.** Потребно је урадити ултразвучни преглед пресађеног бубрега, нативних бубрега и мале карлице и остала испитивања ради утврђивања потенцијалних предиспозиција за инфекцију као што су хидронефроза, калкулоза или колекције које компромитују нормалан ток урина (Ц, IIa).

**Препорука 6.6.** Цистоскопија и снимање горњих мокраћних путева контрастом се ради по индикацији уролога (Ц, I).

Снимање уринарног тракта омогућава да се искључе потенцијално исправљиве структурне или функционалне абнормалности на мокраћним путевима. Први и једноставан корак за визуализацију је ултрасонографија пресађеног бубрега, нативних бубрега и мокраћне бешике посебно у првим месецима после трансплантације код болесника са анамнезом о нефролитијази или ранијим понављаним инфекцијама. Болесницима који имају аутосомно доминантну полицистичну болест нативних бубрега може бити потребно додатно снимање ако постоји сумња на инфицирану цисту помоћу компјутеризоване томографије (СТ), или позитронске емисионе томографије (ПЕТ).

Болесницима са рекурентним ИМП код којих ултрасонографија није доказала узрок понављаних инфекција, врши се СТ снимање уринарног тракта без контраста да би се спречила нефротоксичност контраста. У случају да се СТ прегледом не открије проблем, може се извршити уретроцистографија да би се доказао везикоуретерални рефлекс, уродинамско испитивање у циљу идентификације дисфункције или опструкције врата мокраћне бешике или цистоскопија за откривање поремећаја у уретри или бешици (28).

## Профилактика

**Препорука 6.7.** За профилаксу се препоручује примена *trimethoprim-sulfamethoxazole*-а у дози од 160 mg *trimethoprim*-а и 800 mg *sulfamethoxazole*-а дневно током 6 до 12 месеци (A, IIa).

Профилактика ИМП започиње од трансплантације бубрега. С обзиром да ране ИМП могу узроковати погоршање функције алокалема, профилакса са *trimethoprim-sulfamethoxazole* (160 mg *trimethoprim*-а и 800 mg *sulfamethoxazole*-а дневно) смањује три пута ризик за настанак ИМП а истовремено не узрокује значајну колонизацију *Gram*-негативних бактерија резистентних на *trimethoprim-sulfamethoxazole* (29,30).

Иако још увек нема пуне сагласности око дозирања и дужине трајања профилаксе, у већини центара за трансплантацију примена *trimethoprim-sulfamethoxazole*-а траје најмање шест до 12 месеци после трансплантације, а поједини га примењују неограничено узимајући у обзир да он делује превентивно на опортунистичке инфекције (31). Ако током профилаксе *trimethoprim-sulfamethoxazole*-ом настане манифестна ИМП, треба спровести лечење према антибиограму уринокултуре и не треба прекидати примену *trimethoprim-sulfamethoxazole*-а с обзиром на профилаксу инфекција *Pneumocystis jiroveci* овим леком. Због интеракције са калцинеуринским инхибиторима и потенцијалне нефротоксичности, потребно је чешће контролисати функцију бубрега и нивое лекова у крви.

**Препорука 6.8.** Алтернативне лекове за профилаксу ИМП (*fluorohinolon, nitrofurantoin, fosfomicin, cefalexin*) треба примењивати током месец дана после трансплантације или до уклањања уретералног ЈЈ стента (Ц, IIб).

Код особа са податком о алергији на *trimethoprim-sulfamethoxazole* треба проверити да ли се ради о истинској алергији. Одлука о алтернативном антибиотику доноси се на основу података о антибиотцима које је болесник примао раније, али и од података о резистенцији бактерија специфичних за центар за трансплантацију. Иако је показано да су *ciprofloxacin* и *ofloxacin* били успешни у профилакси ИМП у првом месецу после трансплантације, од њихове примене се одустало због развоја резистентног соја *Pseudomonas aeruginosa* (32, 33). Описано је да *nitrofurantoin* може да доведе до нефропатије после трансплантације бубрега али његова токсичност није потврђена, мада није доказан ни утицај на ИМП (34). За профилаксу ИМП после трансплантације покушана је и примена *fosfomicin*-а (4 г интравенски пре постављања и уклањања уринарног катетера и пре уклањања ЈЈ уретералног стента) (35) и *cephalexin*-а 500 мг два пута дневно током три месеца (30). Последњи водич препоручује примену алтернативног антибиотика за профилаксу од ИМП до уклањања уретералног ЈЈ стента узимајући у обзир ризик од развоја резистентних сојева бактерија, инфекцију са *Clostridium difficile* и других нежељених дејстава антибиотика (12).

**Препорука 6.9.** Профилакса ИМП може се спроводити пажљивијом гениталном хигијеном, повећаним уносом течности (више од два литра дневно) (Ц, IIб).

**Препорука 6.10.** Вакцине са инактивисаним сојевима *E. coli, Morganella morganii, Proteus, Klebsiella, Enterococcus faecalis*, могу бити ефикасна профилакса код рекурентних ИМП након трансплантације бубрега уколико се примене интрамускуларно (Ц, IIб).

Поред општих мера, у профилакси се користе и вакцине са екстрактима инактивисаних бактерија (*Escherichia coli, Proteus mirabilis, Morganella morganii, Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumoniae*) (36). Искуство са њиховом применом код болесника са трансплантираним бубрегом је оскудно, јер се сматрало да примена имуносупресивне терапије смањује имунски одговор реципијента на примењену вакцину.

Већина болесника се после трансплантације бубрега враћа нормалном животу и раду. Промовисање здравог понашања (одржавање личне хигијене, сигурна припрема хране, сексуални живот, унос течности више од два литра дневно) и смањење ризика у различитим окружењима (нпр. придржавање препоруке за контролу инфекције у здравству или кућним условима, консултације пре путовања) саставни су део профилаксе свих инфекција па и ИМП после трансплантације (37).

**Препорука 6.11.** Уколико су позитивне културе урина и крви даваоца бубрега и перфузата саветује се увођење антимикуробних лекова од момента трансплантације бубрега (Ц, IIб).

Уколико су из урина и крви даваоца бубрега или перфузата изоловане *Gram*-негативне бактерије, посебно *Pseudomonas, Staphylococcus aureus*, и *Candida spp*, уобичајено се препоручује примена антибиотика 14 дана, док се краћа примена антибиотика саветује у лечењу мање вирулентних бактерија (38). Постоји и препорука да се не пресађују бубрези уколико су у културама крви и мокраће донора изоловани микроорганизми резистентни на више различитих антимикуробних лекова (39).

**Препорука 6.12.** Уклањање уринарног катетера 36-48 сати након трансплантације сматра се корисном профилактичком мером (Ц, IIб).

Саветује се уклањање уринарног катетера и JJ стента у периоду од 4 недеље од трансплантације бубрега. Ако је клиничка слика ИМП у периоду од 2–4 недеље након трансплантације тежа, размислити о раном уклањању JJ стента узимајући у обзир ризике од уролошких компликација.

Раније анализе су показале да скоро 60% бактеријемија после трансплантације бубрега настаје због ИМП услед катетера у мокраћној бешици (40). Контрадикторни су подаци о оптималном трајању катетеризације бешике. Док неки остављају катетер у бешици четири до 10 дана после операције (41), други фаворизују уклањање катетера у прва три дана после трансплантације (42). Пре уклањања катетера треба водити рачуна не само о појави ИМП већ и о цурењу урина у околину трансплантираног бубрега.

Везикоуретерални стент се пласира током трансплантације бубрега као превенција хируршких компликација. Искуство је показало да стент треба извадити унутар четири недеље од операције (40).

## Лечење

**Препорука 6.13.** Асимптоматску бактериурију након трансплантације бубрега не би требало лечити антибиотцима јер се тиме не постиже смањење учесталости симптоматских ИМП (Б, IIб).

Не препоручује се емпиријско лечење АБ. Изузетно, ако два узастопна узорка урина покажу више од  $10^5$  колонија/ml истог уропатогена у прва два месеца након трансплантације, може се размотрити могућност лечења током 5 дана. Такође, може се размотрити лечење антибиотцима (према резултату антибиограма) упорне и понављане АБ ако дође до необјашњивог пораста креатинина у серуму. Уколико је уринокултура показала да је бактерија резистентна на антибиотике, не треба лечити АБ, јер то повећава ризик од додатне резистенције на антибиотике (12, 25).

**Препорука 6.14.** Код сумње на циститис започиње се, после узорковања урина за уринокултуру, емпиријска антибиотска терапија (Ц, I).

Код болесника са клиничком сликом циститиса започиње се, после узорковања урина за уринокултуру, емпиријска орална антибиотска терапија. Почетни избор антибиотика заснован је на познавању локалне резистенције бактерија на антибиотике, ранијих узрочника инфекције код болесника, као и раније примене антибиотика. Дефинитивно лечење се наставља када се идентификује и одреди осетљивост микроорганизама на антибиотике. Уобичајено, емпиријско лечење укључује *ciprofloxacin* 250 mg орално два пута дневно или *levofloxacin* 500 mg орално једном дневно, са прилагођавањем дозе према јачини гломерулске филтрације. Друга могућност су цефалоспорини (нпр. *cefpodoxime*, *cefdinir*) који имају мање нежељених ефеката у односу на флуорохинолоне. Ако се сумња на сој *Enterococcus* а на основу ранијих култура, треба додати *amoxicillin* 500 mg орално три пута дневно или *nitrofurantoin* 100 mg орално два пута дневно (под условом да је јачина гломерулске филтрације већа од  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) и уколико болесник није био лечен *trimethoprim-sulfamethoxazole*-ом на који је бактерија постала резистентна.

Уколико је изолована *E. coli* која производи ензиме бета-лактамазе проширеног спектра, што указује на резистенцију бактерије на већину бета-лактамских антибиотика укључујући пеницилине, цефалоспорине и *monobactam aztreonam*, може се применити *pivmecillin* орално (12).

Трајање антибиотске терапије циститиса код прималаца бубрега са циститисом зависи од момента настанка инфекције. Предлаже се лечење током 7-10 дана у првих шест месеци након трансплантације, а 5-7 дана када се циститис јави после шестог месеца у првих

шест месеци по трансплантацији (12, 28). Употреба једне дозе или тродневне терапије антибиотиком се не препоручује за лечење циститиса после трансплантације бубрега (12).

**Препорука 6.15.** Болеснике са пијелонефритисом после трансплантације бубрега потребно је лечити антибиотцима током 14 до 21 дана, а терапију започети по узимању узорка урина и крви за културу, интравенском применом емпиријски изабраног антибиотика ефикасног у лечењу *Gram*-негативних и *Gram*-позитивних бактерија (Ц, IIa).

Код болесника са пијелонефритисом, по узимању узорка урина и крви за културу, започиње се емпиријски антибиотски третман. За стабилне болеснике са благом клиничком сликом пијелонефритиса, емпиријски антибиотици би требало да буду уског спектра деловања, као што су *ceftriaxone*, *ampicillin-sulbactam*, или *ciprofloxacin* уколико претходне културе не показују резистенцију на изабрани антибиотик.

Уобичајено лечење се започиње монотерапијом са *piperacillin/tazobactam* 4.5 g i.v. сваких шест сати или *meropenem* 1 g i.v. сваких 8 сати, или комбинацијом ових антибиотика са *vancomycin*-ом уз додатак *cefepime*-а 1 g i.v. на осам сати или флуорохинолоном. Дозе антибиотика треба кориговати према функцији бубрега, водећи рачуна о интеракцији имуносупресива и антибиотика. По пристизању култура, антибиотици се мењају по потреби. Оптимално трајање лечења је 14 до 21 дан (12).

Код тешких облика пијелонефритиса праћених септичким шоком, разматра се смањење или укидање имуносупресивне терапије. Неопходно је испитати да ли је дошло до развоја бубрежног или перинефричног апсцеса, емфизематозног пијелонефритиса или постоји опструкције уретера због нефролитијазе или стриктуре на уретеровезикалној анастомози.

**Препорука 6.16.** Лечење рекурентних ИМП после трансплантације бубрега укључује детаљно испитивање узрока а лечење инфекције може да траје дуже од 14 до 21 дана, или краће, са превођењем на профилактичку примену антибиотика (Ц, II).

**Препорука 6.17.** Хируршко лечење опструкција, уrolитијазе и бенигне хиперплазије простате је предуслов успешног лечења ИМП (Ц, IIб).

**Препорука 6.18.** Нефректомија нативних бубрега који су узрок рецидивантних ИМП након трансплантације бубрега је последња опција лечења (v).

Лечење и испитивање рекурентних ИМП после трансплантације бубрега не разликује се много од приступа код опште популације и детаљно је описано у поглављу о рекурентним инфекцијама. Поред фактора ризика познатих у општој популацији, болесници са трансплантираним бубрегом имају и посебне ризике, укључујући анатомске и функционалне абнормалности као и примену имуносупресивне терапије. Посебно треба да се води рачуна о интеракцији имуносупресивних лекова и антибиотика. Уколико је неопходно применити наведене лекове код примаоца који добијају калцинеуринске инхибиторе или *mTOR* инхибиторе, онда се концентрација ових имуносупресивних лекова чешће контролише.

Уколико су нативни бубрези узрок рецидивантних ИМП треба размишљати о нефректомији у циљу лечења (43).

#### *Лечење гљивичних инфекција*

**Препорука 6.19.** Асимптоматску ИМП узроковану кандидом након трансплантације бубрега не треба лечити антифунгицидима осим када болесник има неутропенију или се припрема за уролошку операцију (Ц, III).

Асимптоматска ИМП узрокована кандидом се не сматра болесним стањем, а појава колонизације кандиде у бешици је честа посебно код особа које имају уринарни катетер или се лече у јединицама интензивне неге.

Лечење асимптоматске инфекције узроковане кандидом још увек није усаглашено. У једној опсервационој и контролисаној студији у којој је испитивано 192 болесника са пресађеним бубрегом и инфекцијом узрокованом кандидом, 50% болесника који су примали антимицитике нису имали бољи клинички исход у односу на болеснике који нису добијали антимицитике (44). Данас доминира став да асимптоматску инфекцију изазвану кандидом не треба лечити осим у посебним околностима као што су припрема за уролошку операцију или у случају неутропеније. Тада се саветује *fluconazole* 200 mg дневно током 7-14 дана. Алтернативно лечење укључује *amphotericin B* у дози 0,3-0,6 mg/kg телесне масе током 7 дана (45).

**Препорука 6.20.** Болесници са ИМП узроковане кандидом и симптомима морају се лечити *fluconazole*-ом или алтернативним антимицитиком најмање две недеље (Ц, IIa).

Болесници са симптоматском ИМП узрокованом кандидом се обавезно лече антимицитицима, а истовремено се мора спровести дијагностика у циљу проналажења апсцеса или уролошких абнормалности који захтевају и хируршко лечење (50). *Fluconazole* је лек избора за осетљиве сојеве кандиде и примењује се у дози од 200-400 mg дневно током 14 дана (45). Приликом његове примене треба чешће контролисати ниво калцинеуринских инхибитора и *mTOR* инхибитора у крви због интеракције са антимицитицима. Комбинација *sirolimus*-а и *variconazole*-а се не саветује због јаке интеракције ових лекова (44). Алтернативно лечење укључује *amphotericin B* у дози 0,3-0,6 mg/kg телесне масе током 7 дана са или без *flucytosine* 25 mg/kg телесне масе четири пута дневно (46).

#### Лечење БК полиома вирусне инфекције

**Препорука 6.21.** Скрининг на БК вирус треба радити свим примаоцима бубрега месечно током првих 3 до 6 месеци након трансплантације употребом квантитативног теста испитивања нуклеинске киселине у плазми (Ц, IIa).

**Препорука 6.22.** Након тога болеснике треба тестирати свака 3 месеца до краја прве године након трансплантације, као и у свим ситуацијама када се региструје необјашњив пораст концентрације креатинина и након лечења акутног одбацивања (Ц, IIa).

БК вирус (БКВ) спада у фамилију полиома вируса и може узроковати нефритис и/или хеморагични циститис након трансплантације бубрега (47). Око 10% болесника након трансплантације развије БКВ нефропатију а као последица ове инфекције бележи се губитак алографта у 10% до чак 80% случајева (47). Уколико болесници имају висок степен БК вирурије или виремију, вероватноћа да ће развити БКВ нефропатију је висока. Више од 90% случајева са БКВ нефропатијом настаје током прве две године након трансплантације, најчешће током прва 3 месеца након трансплантације. Зато скрининг на БК вирус треба радити свим примаоцима бубрега месечно током првих 3 до 6 месеци након трансплантације. Клиничка слика БКВ нефропатије подразумева погоршање функције алографта а ређе настаје опструкција као последица стенозе или стриктуре уретера (47).

За дијагнозу присуства БК вируса користи се квантитативни тест испитивања нуклеинске киселине вируса у плазми, а ако он није доступан, може се микроскопским испитивањем урина проверити присуство "ћелија мамаца". Уколико се у дужем периоду бележи више од 10.000 копија/ml плазме саветује се смањење доза имunosупресивних лекова (47).



**Препорука 6.23.** Уколико су болесници развили БК вирусну нефропатију/циститис предлаже се корекција имуносупресивне терапије (Ц, IIa).

Прекомерна имуносупресивна терапија је важан фактор ризика за настанак БК нефропатије или хеморагичног циститиса, а додатни фактори ризика могу потицати од реципијента (старија животна доб, мушки пол, смањена БК специфична активација Т ћелија), или донора (женски пол, мождано мртав донор, дуга хладна исхемија, већа ХЛА неподударност). Зато се препоручује да се у случају БК инфекције коригује имуносупресивна терапија. Уколико су болесници добијали *tacrolimus*, треба га заменити *cyclosporine*-ом или *sirolimus*-ом, а препарате микофеноличне киселине *azathioprine*-ом или *leflunomide*-ом.

Иако је *ciprofloxacin* коришћен за превенцију и лечење БК нефропатије и циститиса, тај податак је био документован ретроспективним и слабо дизајнираним студијама (48). Недавно објављена проспективна, двоструко слепа, рандомизована студија је показала неефикасност оваквог приступа уз повећан ризик за настанак инфекција резистентних на флуорохинолон (49).

## Литература

1. Dharnidharka VR, Agodoa LY, Abbott KC. Risk Factors for Hospitalization for Bacterial or Viral Infection in Renal Transplant Recipients—An Analysis of USRDS Data. 2007;7:653–61.
2. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. Clin Transplant 2006;20(4):401–9.
3. Yansouni CP, Dendukuri N, Liu G, et al. Positive cultures of organ preservation fluid predict postoperative infections in solid organ transplantation recipients. Infect Control Hosp Epidemiol 2012;33:672–80.
4. Lorenz EC, Cosio FG. The impact of urinary tract infections in renal transplant recipients. Kidney Int 2010;78:719–21.
5. Karuthu C, Blumberg EA. Common Infections in Kidney Transplant Recipients. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:2058–70.
6. Lee JR, Bang H, Dadhania D, et al. Independent risk factors for urinary tract infection and for subsequent bacteremia or acute cellular rejection: a single-center report of 1166 kidney allograft recipients. Transplantation 2013;96(8):732–8.
7. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D, Group TIS. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. N Engl J Med 2006;355(19):1967–77.
8. Olenski S, Scuderi K, Choo A, et al. Urinary tract infections in renal transplant recipients at a quaternary care centre in Australia. BMC Nephrology 2019;20:479–86.
9. Saemann M, Horl WH. Urinary tract infection in renal transplant recipients. Eur J Clin Invest 2008;38(Suppl. 2):58-65.
10. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the national healthcare safety network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014. Infect Control Hosp Epidemiol 2016;37(11):1288–301.



11. Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. *Infect Dis Clin N Am* 2010;24(2):273–83.
12. Goldman JD, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13507. doi: 10.1111/ctr.13507.
13. Giessing M. Urinary tract infection in renal transplantation. *Arab Journal of Urology* 2011;10:162–8.
14. Britt NS, Hagopian JC, Brennan DC, et al. Effects of recurrent urinary tract infections on graft and patient outcomes after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(10):1758–66.
15. Muller V, Becker G, Delfs M, et al. Do urinary tract infections trigger chronic kidney transplant rejection in man? *J Urol* 1998;159:1826–9.
16. Papatotiriou M, Savvidaki E, Kalliakmani P, et al. Predisposing factors to the development of urinary tract infections in renal transplant recipients and the impact on the long-term graft function. *Ren Fail* 2011;33:405–10.
17. Pelle G, Vimont S, Levy PP, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant* 2007;7:899–907.
18. Dupont PJ, Psimenou E, Lord R, et al. Late recurrent urinary tract infections may produce renal allograft scarring even in the absence of symptoms or vesicoureteric reflux. *Transplantation* 2007;84:351–5.
19. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;44:353–62.
20. Goh YSB, Deng Z, Cheong PSC, et al. Screening for asymptomatic bacteriuria at one month after adult kidney transplantation: Clinical factors and implications. *Clin Transplant* 2017 May;31(5). doi: 10.1111/ctr.12954.
21. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2019 May 2;68(10): e83-e110. doi: 10.1093/cid/ciy1121.
22. Coussement J, Maggiore U, Manuel O, et al. Diagnosis and management of asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients: a survey of current practice in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(9):1661–8.
23. El Amari EB, Hadaya K, Bühler L, et al. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(12):4109–14.
24. Green H, Rahamimov R, Goldberg E, et al. Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: retrospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32(1):127–11.
25. Fontserè S, Infante-Domínguez C, Suárez-Benjumea A, et al. Impact of Treating Asymptomatic Bacteriuria in Kidney Transplant Recipients: A Prospective Cohort Study. *Antibiotics (Basel)* 2021;10(2):218. doi: 10.3390/antibiotics10020218.
26. Vidal E, Cervera C, Cordero E, et al. Management of urinary tract infection in solid organ transplant recipients: consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33(10):679.e671–679.e621.
27. Florescu DF, Hoffman JA. American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice: adenovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*

- 2013;13(Suppl 4):206–11.
28. Mitra S, Alangaden GJ. Recurrent urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Curr Infect Dis Rep* 2011;13(6):579–87.
  29. Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, Maki DG. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: Clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med* 1990;89:255–74.
  30. Green H, Rahamimov R, Gafter U, Leibovitch L, Paul M. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis* 2011;13(5):441–7.
  31. Horwedel TA, Bowman LJ, Saab G, Brennan DC. Benefits of sulfamethoxazole-trimethoprim prophylaxis on rates of sepsis after kidney transplant. *Transpl Infect Dis* 2014;16(2):261–9.
  32. Rafat C, Vimont S, Ancel PY, et al. Ofloxacin: new applications for the prevention of urinary tract infections in renal graft recipients. *Transpl Infect Dis* 2011;13(4):344–52.
  33. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;(Suppl 3):S1–S155.
  34. Memikoğlu KO, Keven K, Sengül S, Soypaçacı Z, Ertürk S, Erbay B. Urinary tract infections following renal transplantation: a single center experience. *Transplant Proc* 2007;39(10):3131–4.
  35. Rosado-Canto R, Parra-Avila I, Tejeda-Maldonado J, et al. Perioperative fosfomycin disodium prophylaxis against urinary tract infection in renal transplant recipients: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(11):1996–2003.
  36. Zgoura P, Waldecker C, Bauer F, et al. Vaccination Against Urinary Tract Infection After Renal Transplantation. *Transplant Proc* 2020;52(10):3192–6.
  37. Averya RK, Michaels MG, and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Strategies for Safe Living After Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:304–10.
  38. Ison MG, Grossi P. American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice: donor-derived infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl 4):22–30.
  39. Len O, Garzoni C, Lumberras C, et al. Recommendations for screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation and to minimize transmission of donor-derived infections. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl 7):10–18.
  40. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(11):1790–7.
  41. Akbari R, Rahmani Firouzi S, Akbarzadeh-Pasha A. Old habits die hard; does early urinary catheter removal affect kidney size, bacteriuria and UTI after renal transplantation? *J Renal Inj Prev* 2016;6(1):43–8.
  42. Rabkin DG, Stifelman MD, Birkhoff J, et al. Early catheter removal decreases incidence of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1998;30(8):4314–6.
  43. John U, Everding AS, Kuwertz-Broking E, et al. High prevalence of febrile urinary tract infections after paediatric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3269–74.
  44. Safdar N, Slattery WR, Knasinski V, et al. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2005;40:1413–21.

45. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(4):e1–e50.
46. Pappas PG, Silveira FP; AST Infectious Diseases Community of Practice. Candida in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;(Suppl 4):S173–S179.
47. Hirsch HH, Randhawa P; AST Infectious Diseases Community of Practice: BK virus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;(Suppl 4):S136–S146.
48. Leung AYH, Chan MTL, Yuen KY, et al. Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005;40(4):528–37.
49. Patel SJ, Knight RJ, Kuten SA, et al. Ciprofloxacin for BK viremia prophylaxis in kidney transplant recipients: Results of a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Transplant* 2019;19:1831–7.

## 7. ИНФЕКЦИЈЕ МОКРАЋНИХ ПУТЕВА КОД СТАРИХ ОСОБА

Изучавање инфекције мокраћних путева (ИМП) код старих особа је веома важно али отежано јер је мали број студија (а самим тим и валидних препорука) које узимају у обзир особе старије животне доби. Стога се ставови о ИМП у старих најчешће формирају сходно искуствима појединих центара или сходно локалном искуству.

### Епидемиологија

ИМП су одговорне за око 15,5% хоспитализација услед инфективних болести особа  $\geq 65$  година (одмах после упале плућа) и узрок су смрти у око 6% (1). Инциденца асимптоматске бактериурије (АБ) расте са годинама старости и достиже 20% у особа женског пола старијих од 80 година. У здравих мушкарца, АБ није типична пре 60. године док је инциденца 5–10% у мушкараца старијих од 80 година (2). Симптоматске инфекције нису у директној корелацији са АБ, као ни инцидентна бубрежна слабост и хипертензија (3). Морталитет услед ИМП је неуобичајен (4) а према подацима шпанских аутора фактори ризика морталитета су били неадекватна антимикуробна терапија, *APACHE II* скор на пријему  $\geq 15$ , деменција и солидне неоплазме (5). Израелска искуства са ИМП старих особа (од тога 35% из смештајних установа) показују да је интрахоспитални морталитет био 33%, а фактори ризика су били хоспитализације преко 20 дана, деменција и коморбидитет, а не пол и старосна доб (6). То указује да морталитет не зависи само од старости, већ од више фактора.

У односу на старе особе које се лече амбулантно, особе смештене у установама за збрињавање старих лица имају вишу инциденцу АБ: 25–50% у жена и 15–40% у мушкараца (2). Код њих је бактериурија динамична појава: од особа са дијагностикованом АБ једна трећина ће у периоду од 3 до 6 месеци имати негативну уринокултуру, док ће трећина болесника са иницијално негативном културом развити бактериурију. Трајање АБ може перзистирати годинама у многих особа и није удружена са лошим преживљавањем, али је често узрок непотребне употребе антибиотика.

Симптоматска инфекција је друга инфекција по учесталости у старих особа и износи 0,5 инфекција на 1.000 хоспиталних дана (7). Код особа из смештајних установа око 45–56% свих бактеријемаја објашњава се уринарним пореклом, али се то у највећој мери односи на особе са трајним катетером. Иако су ИМП најчешћи разлог смештања старих из домова у болнице, ове инфекције нису уобичајен узрок смрти.

### Патогенеза инфекције мочних путева код старих

Код нехоспитализованих старих особа фактори ризика болесника су слични за АБ и симптоматску инфекцију. Код жена у постменопаузи рекурентне инфекције су удружене са учесталим инфекцијама у младости и несекретавањем антигена крвних група (8). Жене са дијабетесом старости 55–75 година имају двоструко већу учесталост ИМП у односу на жене без дијабетеса (12,2/100 болесничких година у односу на 6,7/100 болесничких година) (9). Услед недостатка естрогена, у постменопаузном периоду смањује се колонизација са *Lactobacilli spp* који одржавају кисели *pH* вагине. Виши *pH* омогућава колонизацију уропатогенима (*E. coli* и *Enterococcus spp.*), што повећава инциденцу ИМП у постменопаузи (10). Сматра се да терапија са надомештањем естрогена може опоравити вагиналну флору и *pH* мада, према постојећим подацима из литературе, системска и локална употреба естрогена није смањила инциденцу симптоматске ИМП. То указује да повезаност инфекција и естрогена није у потпуности разјашњена.

Хипертрофија простате заузима посебно место у патогенези ИМП код старијих мушкараца

а резидуална запремина урина је чест налаз не само код мушкараца, већ и код женских особа између 62 и 90 година (11, 12). Међутим, проспективна студија није потврдила корелацију између ИМП и резидуалне запремине урина код жена старости 55–75 година што указује на комплексну повезаност ова два клиничка стања (13).

Посебан осврт заслужују веома старе особе, преко 80 година. Шведска студија је потврдила да су фактори ризика бактериурије у веома старих жена смањена покретљивост, инконтиненција мокраће и црева и терапија естрогенима, а код мушкараца болести простате, податак о можданом удару и зависност од другог лица, али и когнитивно оштећење и несамосталност у свакодневном животу (14, 15). Све то указује да су ИМП у старих често секундарне природе, тј. компликоване инфекције.

У случају симптоматских инфекција најчешће се као узрочници изолују *E. Coli*, али и *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus spp.* и *Pseudomonas aeruginosa*. Коагулаза негативне стафилококе могу се изоловати код асимптоматских инфекција у мушкараца. Кандида се може открити код особа са додатним факторима ризика као што су дијабетес, уролошка помагала и примена антибиотика широког спектра. У старих су изолати чешће мултирезистентни на антибиотике у односу на млађе особе, што се доводи у везу са претходном (зло)употребом антибиотика и уролошким процедурама. Код особа у установама чешћа је и полимикробна инфекција (10–25%), чак и без присуства трајног катетера а чешћа је и резистенција на антимикуробну терапију, што отежава лечење.

## Дијагноза

- Препорука 7.1.** Клиничка дијагноза ИМП у старих који нису у установама за смештај старих лица не разликује се значајно од оне у млађих особа (√).
- Препорука 7.2.** Лабораторијска дијагноза (урин и уринокултура) неопходна је и за дефинитивну дијагнозу и за лечење ИМП код старих, с обзиром на висок проценат резистенције микроорганизама (Б, III).
- Препорука 7.3.** Пиурија је неспецифичан лабораторијски налаз за ИМП код старих и не корелира са присуством бактериурије, док њено одсуство има високу негативну предиктивну вредност за ИМП (А, III).
- Препорука 7.4.** Код жена које нису у стању да прате упутства за узорковање урина ради се једнократна катетеризација а код мушкараца се примењује чист кондом-катетер (Ц, II).

Клиничка дијагноза се базира на спектру симптома, почевши од иритације доњих мокраћних путева до септичног шока. Код нехоспитализованих болесника симптоми су слични онима који су описани у особа млађе животне доби. Међутим, клиничку дијагнозу је теже поставити код особа које су смештене у установама за стара лица услед отежане комуникације и присуства хроничних симптома. Клиничко погоршање болесника без локализованих генитоуринарних симптома највероватније није последица ИМП у особа са бактериуријом (16). Међутим, нетипични симптоми и промене у клиничком статусу болесника као што су падови, смањена функционалност и промена у менталном статусу често се приписују ИМП код старих. Промене у мирису, боји и замућености урина корелирају са бактериуријом, али су чешће у вези са погоршањем инконтиненције или са дехидрацијом но симптоматском инфекцијом, те нису довољне за постављање дијагнозе ИМП. Студије које су поредиле промене у менталном статусу код старих особа смештених у домовима показале су да су симптоматске инфекције ретко узрок делиријума уколико болесник нема стални катетер и акутне генитоуринарне симптоме/налазе (17, 18).

Лабораторијска дијагноза је неопходна и за дефинитивну дијагнозу и за лечење ИМП код старих с обзиром на висок проценат резистенције микроорганизама (16). Изузетак



чине здраве жене које у амбулантним условима имају понављане акутне циститисе код којих је обично краткотрајна примена антибиотика ефикасна. Међутим, и код њих треба радити уринокултуру уколико изостаје жељени ефекат на емпиријску терапију, уколико су симптоми атипични или уколико дође до брзог повратка симптома после спроведене терапије, што све указује на резистентну врсту као узрочника инфекције.

Једна од основних препрека у дијагностици ИМП код старих јесте правилно узорковање урина за анализу и превенција контаминације узорка. Код жена које нису у стању да прате упутства, ради се једнократна катетеризација, а код мушкараца се примењује чист кондом-катетер. Дијагностички критеријум подразумева налаз више од  $10^5$  CFU/ml појединачног микроорганизама у узорку урина. Када се изолују мањи број клица или мултипли микроорганизи, налаз уринокултуре тумачи се у складу са клиничким симптомима. Мањи број колонија среће се у око 10% здравих жена у постменопаузи с акутном некомпликованом ИМП (13). Такође, код ИМП може да се изолује мањи број колонија ако учестало мокрење омета инкубационо време бактерија у бешици услед честог пражњења. Зато је за мушкарце дијагноза ИМП сумњива ако се изолују патогени у броју од  $10^3$  CFU/ml или преко тога, у правилно узетом узорку урина (сем у случају постојања трајног уринарног катетера) (16). Ако се сумња на пијелонефритис, налаз појединачног микроорганизама у броју  $10^4$  CFU/ml или изнад је препоручени дијагностички критеријум. Налаз микроорганизама у броју од  $10^2$  CFU/ml или изнад тога је индикативан за инфекцију, уколико се узорак добије једнократном катетеризацијом мокраћне бешике (19).

Пиурија је неспецифичан лабораторијски налаз код старих (16). Често је позитивна код особа без бактериурије а код особа са бактериуријом не раздваја симптоматску од асимптоматске инфекције. С друге стране, одсуство пиурије има високу негативну предиктивну вредност и од користи је за искључивање ИМП (25). Стога, код сумње на ИМП у особа које су у домовима, треба проверити најпре постојање пиурије, па ако је налаз негативан, не треба радити уринокултуру (20).

## Антимикробна терапија

- Препорука 7.5.** Скрининг и лечење АБ се не препоручују код особа старије животне доби које се не налазе (А, II) или налазе (А, I) у смештајним установама.
- Препорука 7.6.** Код особа у смештајним установама терапија се започиње у случају акутне дизурије или високе температуре, акутне конфузије или грознице са погоршањем једног од генитоуринарних симптома (хитно мокрење, учестало мокрење, супрапубична бол, хематурија, бол у костовртебралном пределу, инконтиненција урина) (✓).
- Препорука 7.7.** Уколико то клиничка слика дозвољава, пре терапије се саветује чекање резултата уринокултуре због високе учесталости резистенције на антибиотике код старих (А, II).
- Препорука 7.8.** При одабиру антимикробне терапије треба се руководити ефикасношћу лека, толерисањем од стране болесника, клиничком сликом болести, бубрежном функцијом и потребом за парентералном терапијом (Б, IIa).

Код старијих особа није индикован скрининг АБ а не препоручује се ни лечење АБ, с обзиром да лечење не смањује настанак и учесталост наредних симптоматских инфекција нити поправља симптоме (2). С друге стране, може довести до појаве нежељених ефеката терапије и реинфекције са резистентним микроорганизмима.

Код особа које су у смештајним установама консензус за започињање терапије код сумње на инфекцију укључује: акутну дизурију или високу температуру, акутну конфузију или грозницу са погоршањем једног од генитоуринарних симптома (хитно мокрење,



учестало мокрење, супрапубична бол, хематурија, бол у костовертбралном пределу, инконтиненција урина) (21). Запажено је да се уз ове критеријуме значајно смањила примена антибиотика у односу на стандардни приступ. Тамо где се дијагноза не може поставити поуздано, саветује се праћење болесника, те уколико се не појаве локални симптоми у пределу генитоуринарног тракта, таквог болесника треба лечити пре као стање сепсе непознатог узрока него као уринарну инфекцију (22).

У одабиру антимикробне терапије треба се руководити ефикасношћу лека, толерисањем од стране болесника, клиничком презентацијом болести, бубрежном функцијом, потребом за парентералном терапијом и ценом лечења. Уколико то клиничка слика дозвољава, саветује се чекање резултата уринокултуре. Иако се са годинама смањује клиренс креатинина, није индиковано смањење дозе лекова само на основу година болесника. Одабир лекова је приказан Табелом 15, с тим да *nitrofurantoin* није ефикасан код инфекције простате и бубрега, већ само доњих партија мокраћних путева.

Што се тиче изазивача инфекције, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa* су резистентни на *nitrofurantoin*, док су на лек сензитивни бета-лактамаза продукујућа *E. coli* и *vancomycin*-резистентне ентерококе. Иако су флуорохинолони ефикасни у лечењу инфекција (*norfloxacin*, *ciprofloxacin* и *levofloxacin*), њихова употреба је често ограничена резистенцијом бактеријских врста (23). Њихову употребу треба чувати за случајеве емпиријске терапије болесника са сликом пијелонефритиса када постоји резистенција на друге лекове или када болесници не толеришу другу терапију. Перорална терапија са цефалоспоринима, *fosfomycin*-ом, *doxycycline*-ом, *amoxicicllin*-ом и *amoxicicllin*/клавулонском киселином је друга терапијска линија сходно антимикробној осетљивости и толеранцији од стране болесника.

Табела 15. Антимикробна терапија у лечењу инфекција мокраћних путева у старих особа са нормалном функцијом бубрега (дневне дозе)

	Перорална терапија	Парентерална терапија
Прва линија	<i>Trimethoprim/sulfamethosazole</i> 2 x 160/800 mg	<i>Ampicillin</i> 4 x 50 mg ± <i>gentamicin</i> или <i>Tobramycin</i> 5–7 mg/kg/24 h
	<i>Nitrofurantoin</i> 2 x 100 mg	<i>Ceftriaxone</i> 1–2 g/24 h
	<i>Ciprofloxacin</i> 2 x 250–500 mg	<i>Cefotaxime</i> 3 x 1 g
	<i>Norfloxacin</i> 2 x 400 mg	<i>Ciprofloxacin</i> 2 x 400 mg
	<i>Levofloxacin</i> 1 x 250–500 mg	<i>Levofloxacin</i> 500–750 mg/24 h
Друга линија	<i>Amoxicicllin</i> 3 x 500 mg	<i>Amikacin</i> 2 x 7,5 mg/kg или 1 x 15 mg/kg
	<i>Amoxicicllin</i> /клавулонска киселина 2 x 875 mg или 3 x 500 mg	<i>Cefazolin</i> 3 x 1 g
	<i>Cefalexin</i> 4 x 500 mg	<i>Ceftazidime</i> 3 x 1 g
	<i>Cefuroxime</i> 2 x 500 mg	<i>Ceftazidime/avibactam</i> 3 x 2,5 g
	<i>Cefixime</i> 1 x 400 mg	<i>Doripenem</i> 4 x 500 mg
	<i>Doxycycline</i> 2 x 100 mg	<i>Ertapenem</i> 1 x 1 g
	<i>Fosfomycin</i> 3 g	<i>Meropenem</i> 4 x 500 mg или 3 x 1 g
<i>Trimethoprim</i> 2 x 100 mg	<i>Piperacillin/tazobactam</i> 3 x 3,375 g <i>Vancomycin</i> (за Gram+) 2 x 1 g	

Парентерална терапија је индикована уколико код болесника постоји хемодинамска нестабилност, ако не толеришу пероралну терапију и/или имају несигурну апсорпцију из гастроинтестиналног тракта, или уколико се ради о инфекцији која је неосетљива на спектар пероралне терапије. Парентерална терапија даје се током првих 48 до 72 сата, када се ради реевалуација стања болесника и терапија евентуално преводи на пероралну. Уколико је индикована примена аминогликозида у периоду преко 7 дана, неопходно је пратити ниво лека у крви и функцију бубрега.

Код старијих жена с акутим циститисом саветује се краткорочна терапија. Показано је да су резултати лечења исти са применом *ciprofloxacin*-а у трајању од три и пет дана у жена просечне старости од 78,5 година (23). Такође, примена *trimethoprim/sulfamethosazole*-а у трајању од три дана и *nitrofurantoin*-а у трајању од пет дана даје повољне резултате. Нажалост, оптимално трајање лечења жена смештених у домовима за смештај старих лица није познато.

## Превенција

**Препорука 7.9.** Дуготрајна антимикуробна профилакса у трајању од 6 до 12 месеци може да спречи настанак акутних некомплицованих инфекција у старијих жена које се лече амбулантно а прва терапијска линија је *nitrofurantoin* 50 или 100 mg на дан или *trimethoprim/sulfamethoxazole* пола таблете дневно или на други дан (Б, IIб).

Дуготрајна антимикуробна профилакса може да спречи настанак акутних некомплицованих инфекција код старијих жена које се лече амбулантно. Прва терапијска линија је *nitrofurantoin* 50 или 100 mg на дан или *trimethoprim/sulfamethosazole* пола таблете дневно или на други дан. Иницијално трајање профилаксе је 6 до 12 месеци. Иако постоје подаци да локално давање естрогена може смањити учесталост ИМП код жена, оно је имало мање успеха од профилаксе *nitrofurantoin*-ом (24). Системска примена естрогена није довела до смањења учесталости ИМП. Примена сока од бруснице била је мање ефикасна од *trimethoprim*-а и у односу на плацебо (13). *Lactobacillus* је такође био значајно мање ефикасан но *trimethoprim/sulfamethosazole* по питању превенције ИМП код жена у постменопаузи са некомплицованим ИМП и поред налаза микроорганизама резистентних на овај лек (25).

Превенција УТИ код особа смештених у специјализованим установама није описана. Системска примена естрогена и препарата бруснице није се показала као ефикасна превентивна стратегија. Профилактичка примена антимикуробне терапије није штитила од наредних епизода компликованих ИМП. Код болесника са АБ који се припремају за генитоуринарне процедуре које су праћене крварењем (ресекција простате, стент уретера), постоји повећан ризик од бактериемије и сепсе после процедуре, те се саветује профилактичка антимикуробна терапија непосредно пре интервенције (2).

Довољан унос течности у превенцији и у лечењу ИМП код старих веома је важан. Стари избегавају течност да би ређе мокрили, те им треба објаснити последице такве навике. Остале превентивне мере које се односе на млађе особе важе и за старе, а пре свега хитно мокрење одмах после нагона на мокрење.

## Специфичности инфекције код старих са уринарним катетером

**Препорука 7.10.** Асимптоматска бактериурија је редован налаз код старих болесника са трајним уринарним катетером и није индикација за скрининг и лечење (А, I).

- Препорука 7.11.** Непријатан задах урина, замућеност урина и пиурија не раздвајају поуздано асимптоматску бактериурију од инфекције мокраћних путева (А, III).
- Препорука 7.12.** Код сумње на инфекцију, узорак за анализу урина узима се после замене катетера уколико он траје преко две недеље (А, II).
- Препорука 7.13.** У клиничкој слици симптоматске инфекције изостају сви типични генитоуринарни симптоми и доминирају висока температура, малаксалост, поремећај менталног статуса/делиријум (без другог видљивог узрока), костовертебрани бол уз могућу опструкцију катетера и хематурију (А, III).
- Препорука 7.14.** Симптоматске инфекције особа са трајним катетером су често изазване полимикробним и резистентним бактеријским сојевима, те се саветује бактериолошка дијагноза изазивача инфекције (Б, II).
- Препорука 7.15.** Терапија симптоматске инфекције започиње се после замене катетера ако он траје дуже од две недеље, избор лекова се не разликује у односу на особе без катетера, а препоручује се терапија у трајању од седам дана, ређе 10–14 дана у случају одложеног одговора на терапију (А, III).
- Препорука 7.16.** Системска антибиотска профилакса се не саветује пре стављања катетера (Ц, I), замене (Ц, III) или уклањања катетера (Ц, I), сем ако процедура није праћена хематуријом (Ц, III).

Подаци из литературе указују на високу учесталост трајних уринарних катетера код становника домова за смештај старих лица (26). Према подацима из Америке, око 13% особа на пријему у домове има трајни катетер а анализа 67 шведских домова за смештај показала је да 16% мушкараца и 3% жена имају катетере (27). Ови болесници увек имају бактериурију а симптоматска ИМП настаје 2,2 пута чешће, температура уринарног порекла три пута чешће и бактериемија до 39 пута чешће но у особа које немају катетер (28–30). Такође, аутопсијски налаз акутног пијелонефритиса је осам пута чешћи код катетеризованих особа. Истовремено се запажа и већа учесталост локалних инфективних компликација: уретритиса, апсцеса Бартолинијеве жлезде, простатитиса и акутног епидидимоорхитиса. Ипак, повећан морталитет особа у домовима пре је последица функционалног оштећења и коморбидитета него инфекције уринарног порекла.

Најважнији патогенетски механизам у настанку бактериурије и инфекције јесте формирање биофилма убрзо по пласирању катетера (19). Микроорганизми одмах адхерирају на површину катетера и умножавају се на спољашњој и унутрашњој страни продукујући полисахариде. Стварању биофилма доприносе и састојци урина (*Tamm-Horsfallov* протеин, јони калцијума и магнезијума) који се инкорпорирају у биофилм. Микроколоније су заштићене у биофилму, где тешко продиру и антибиотици и локални фактори одбране (леукоцити и имуноглобулини). Алкализација урина од стране бактерија које продукују уреазу поспешује таложење соли калцијума и магнезијума, што има за последицу стварање кристалног биофилма који може да прави инкрустацију и опструкцију катетера.

Особе са катетером имају најчешће два до пет микроорганизама у урину, најчешће *E. coli*, *Enterococcus faecalis* и *Proteus mirabilis*. Такође, веома је чест налаз бактерија које продукују уреазу – *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae* и *Providencia stuartii* (31). Бактерије перзистирају у урину од неколико недеља до неколико месеци. *Proteus mirabilis* је посебно активан у формирању биофилма и кристалног биофилма и у око 80% случајева одговоран је за све опструкције катетера (32). Најзад, код особа са катетером чешћа је појава резистентних бактеријских врста.

Клиничка слика симптоматске инфекције особа са катетером је најчешће удружена

са високом температуром без локалних генитоуринарних симптома (24). Код неких болесника може се јавити бол и напетост костовртебралног предела, опструкција катетера или хематурија. Консензус по питању отпочињања емпиријске антибиотске терапије подразумева присуство једног од следећих симптома: температура, нова затегнутост костовртебралног угла, новонастали делиријум, одсуство алтернативног извора инфекције (33).

Узорак урина узет из катетера поред самог садржаја урина садржи и садржај биофилма. Стога се саветује узимање узорка са новим катетером и започињање терапије тек после замене катетера ако он траје дуже од две недеље.

Лечење АБ се не препоручује јер то не смањује учесталост симптоматских инфекција а води реинфекцијама резистентним клицама (2). Оптимални избор терапије не разликује се у односу на болеснике без катетера (Табела 15). Иако време лечења није посебно испитивано ни дефинисано, пожељно је лечење у трајању од седам дана, уколико постоји брз одговор на терапију. Дуже трајање лечења води чешћим нежељеним ефектима терапије. Корист од уклањања катетера пре започињања терапије огледа се у смањеним релапсима клицама које заостају у биофилму.

У превенцији, најбитније је смањити употребу катетера кад год је могуће, или их оставити у што краћем временском периоду. Неки аутори саветују спољне, кондом-катетере који носе мањи ризик од инфекција (34). У појединих болесника може се применити интермитентна катетеризација. Посебну пажњу треба обратити на нетрауматско пласирање катетера да се не би повредила слузокожа и да не би дошло до крварења које погодује инфекцији. Важно је благовремено препознати опструкцију и заменити катетер. Посебни катетери који су импрегнирани антимикуробним средствима или дренажне кесе са антисептицима изгледа да нису оправдали очекивања у смислу смањења учесталости инфекција (35). Током замене катетера може доћи до транзитне бактериемије која нема озбиљније последице, те се антимикуробна профилакса не саветује током замене катетера.

## Литература

1. Curns At, Homan RC, Sejvar JJ, et al. Infectious disease hospitalization among older adults in the United States from 1990 through 2002. *Arch Intern Med* 2005;165(210):2514–20.
2. Rodhe N, Lofgren S, Matussek A, et al. Asymptomatic bacteriuria in the elderly: high prevalence and high turnover of strains. *Scand J Infect Dis* 2008;40:804–10.
3. Nicolle LE, Bradley S, Colgan, et al. Infectious Disease Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40(5):643–54.
4. Foxman B, Klemstine KL, Brown PD. Acute pyelonephritis in US hospitals in 1997: hospitalization and in-hospital mortality. *Ann Epidemiol* 2003;13:144–50.
5. Esparcia A, Artero A, Eiros JM, et al. Influence of inadequate antimicrobial therapy on prognosis in elderly patients with severe urinary tract infections. *Eur J Intern Med* 2014;25:523–7.
6. Tal S, Guller V, Levi S, et al. Profile and prognosis of febrile elderly patients with bacteremic urinary tract infection. *J Infect* 2005;50:296–305.
7. Engelhart ST, Hanses-Derendorf L, Exner M, et al. Prospective surveillance for healthcare-associated infections in German nursing home residents. *J Hosp Infect* 2005;60:46–50.
8. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, et al. Recurrent urinary tract infections in post-menopausal women. *Clin Infect Dis* 2000;30:152–6.

9. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, et al. Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2005;161:557-64.
10. Pabich WL, Fihn SD, Stamm WE, et al. Prevalence and determinants of vaginal flora alterations in postmenopausal women. *J Infect Dis* 2003;188:1054-8.
11. Stern JA, Hsieh YC, Schaefer AJ. Residual urine in elderly female population: novel implication for oral estrogen replacement and impact on recurrent urinary tract infection. *J Urol* 2004;171:768-70.
12. Truzzi JC, Almeida FM, Nunes EC, et al. Residual urinary volume and urinary tract infection - when are they linked? *J Urol* 2008;180:182-5.
13. Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, et al. Predictors of urinary tract infection after menopause: a prospective study. *Am J Med* 2004;117:903-11.
14. Rodhe N, Moistad S, Englund L, et al. Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly residents living in a community setting: prevalence, characteristics, and associated factors. *Fam Pract* 2006;23:3003-7.
15. Caljouw MA, Den Elzen WP, Cools HJ, et al. Predictive factors of urinary tract infections among the oldest old in the general population: a population-based prospective follow-up study. *BMC Med* 2011;9:57-64.
16. Nicolle LE. Urinary tract infection in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2009;25:423-36.
17. Drinka P. Does urinary infection cause residents mental status change? *J Am Geriatr Soc* 2009;57:2387-8.
18. D'Agata E, Loeb MB, Michell SL. Challenges in assessing nursing home residents with advanced dementia for suspected urinary tract infections. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:62-6.
19. Nicolle LE. Catheter-related urinary tract infection: practical management in the elderly. *Drugs Aging* 2014;31:1-10.
20. High KP, Bradley SF, Gravenstein S, et al. Clinical practice guideline for the evaluation of fever and infection in older adult residents in long-term care facilities. *Clin Infect Dis* 2009;48:149-71.
21. Loeb M, Brazil K, Lohfeld L, et al. Effect of a multifaceted intervention on number of antimicrobial prescriptions for suspected urinary tract infections in residents of nursing homes: cluster randomized controlled trial. *BMJ* 2005;331:669.
22. Nace DA, Drinka PJ, Crnich CJ. Clinical uncertainties in the approach to long term care residents with possible urinary tract infection. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:133-9.
23. Gomolin IH, Siami PF, Reuning-Schere J, et al. Efficacy and safety of oral ciprofloxacin suspension versus trimetoprim-sulfamethoxazol oral suspension for treatment of older women with acute urinary tract infection. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1606-113.
24. Penrotta C, Aznar M, Mejia R, et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infections in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD005131. doi: 10.1002/14651858.CD005131.pub2.

25. Beerepoot MA, Ter Riet G, Nys S, et al. Lactobacilli vs. antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind, noninferiority trial in post-menopausal women. *Arch Intern Med* 2012;172:704–12.
26. Rogers MAM, Mody L, Kaufman SR, et al. Use of urinary collection devices in skilled nursing facilities in five states. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:854–61.
27. Jonsson K, E-Son Loft AL, Nasic S, et al. A prospective registration of catheter life and catheter intervention in patients with long-term indwelling urinary catheters. *Scand J Urol Nephrol* 2011;45:401–5.
28. Wang L, Lansing B, Symons K, et al. Infection rate and colonization with antibiotic-resistant organisms in skilled nursing home facility residents with indwelling devices. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:1797–804.
29. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Inf Dis Clin North Am* 1997;11:609–22.
30. Rudman D, Hontanosas A, Cohen Z, et al. Clinical correlates of bacteremia in a veterans administration extended care facility. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:726–32.
31. Warren JW, Tenney JH, Hoopes JM, et al. A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling catheters. *J Infect Dis* 1982;146:719–23.
32. Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HL, et al. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:26–59.
33. Loeb M, Bentley DW, Bradley S, et al. Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term-care facilities: results of a consensus conference. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:120–4.
34. Saint S, Kaufman SR, Rogers MA, et al. Condom versus indwelling urinary catheters: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1055–61.
35. Mody L, Saint S, Galecki A, et al. Knowledge of evidence-based urinary catheter care practice recommendations among healthcare workers in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1532–38.



## 8. ПРОСТАТИТИС

Простатитис је микроскопско запаљење ткива простате и перипростатичног ткива, најчешће урогениталне дијафрагме, праћено иритативним и/или опструктивним сметњама мокрења уз бол у перинеуму и/или супрапубичној регији. Простата (кестењача) је полна жлезда која чини део репродуктивног тракта мушкарца. Главна улога простате је производња секрета која чини саставни део ејакулата. Налази се иза симфизе, испред ректума, испод мокраћне бешике и изнад урогениталне дијафрагме. Уретра својим проксималним делом пролази кроз простату и у целости је окружена простатом (1).

### Епидемиологија

Простатитис има високу преваленцу. Половина мушкараца има симптоме простатитиса барем једном у животу а представља најчешћи поремећај уринарног тракта код мушкараца млађих од 50 година и најчешће стање код мушкараца старијих од 50 година (2, 3). Међутим, само 7% ових мушкараца има бактеријски простатитис са потврђеном бактеријом, док остали имају небактеријски хронични простатитис или синдром хроничног карличног бола са непотврђеном инфекцијом у мокраћи (4). У већини случајева, асимптоматски простатитис се случајно дијагностикује код болесника са хипертрофијом или карциномом простате после биопсије или хируршке интервенције (5, 6).

### Патогенеза

Постоји неколико начина настанка простатитиса: ширење инфекције из уретре асцендентним путем, директно или преко лимфних судова из ректума и хематогено из других органа. Сматра се да простатитис најчешће настаје миграцијом бактерија из уретре или бешике кроз дуктусе (канале) простате путем рефлукса урина. Због отежаног проласка мокраће кроз уретру, најчешће услед бенигне хиперплазије простате (БХП) и стенозе уретре, повећава се притисак и настаје рефлукс. Тако се преносе бактерије из мокраће у ткиво простате. У овој ситуацији инфламацији доприноси и сам урин, јер хемијски иритира ткиво простате (1).

Акутни бактеријски простатитис (АБП) може настати директном инокулацијом после трансректалне биопсије простате вођене ултразвуком (од енгл. *Trans Rectal Ultra Sound – TRUS*) и трансуретралних манипулација (нпр. катетеризација и цистоскопија) (7). Настанку АБП могу да погодују и ношење сталног уринарног катетера, ослабљен имунитет услед болести или лечења, присуство фимозе, епидидимитиса, високоризично сексуално понашање. Како 4,2% болесника могу да развију АБП после *TRUS* биопсије простате, саветује се профилакса антибиотцима при планирању ове процедуре (3).

### Класификација и клиничка слика

Класификација простатитиса на предлог Националног института за дијабетес, дигестивне и бубрежне болести (*National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases – NIDDK*) и Националног института за здравље (*National Institutes of Health – NIH*) приказана је у Табели 16. (8).

**Табела 16.** Класификација простатитиса на предлог Националног института за дијабетес, дигестивне и бубрежне болести и Националног института за здравље (8)

Тип	Назив и опис
I	Акутни бактеријски простатитис (АБП)
II	Хронични бактеријски простатитис (ХБП)
III	Хронични небактеријски простатитис (СХПБ)
IIIa	Инфламаторни СХПБ (леукоцити у ејакулату/ЕП/ВБЗ)
IIIb	Неинфламаторни СХПБ (нема леукоцита у ејакулату/ЕП/ВБЗ)
IV	Асимптоматски инфламаторни простатитис (хистолошки простатитис)

СХПБ- Синдром хроничног карличног-пелвичног бола (енгл. *chronic pelvic pain syndrome - CPPS*)

ЕП – експримат простате (енгл. *expressed prostatic secretion – EPS*),

ВБЗ – урин после масаже простате (енгл. *voided bladder urine specimen 3 – VB3*) (2–6)

Симптоматологија простатитиса разликује се по категоријама, али заједничко им је присуство тегоба са мокрењем и болом у перинеуму, скротуму и дуж уретре. Простатитис је бенигно стање које не повећава ризик за настанак карцинома простате, иако инфламаторни облик простатитиса може да повећа вредност антигена специфичног за простату (енгл. *prostate specific antigen – PSA*), као што се дешава током карцинома простате.

Акутни бактеријски простатитис (АБП) чини око 10–15% свих простатитиса и има најбурније симптоме који се брзо развијају: учестало и болно мокрење замућеног урина, ургентно мокрење са инконтиненцијом, грозница, језа, дрхтавица, повишена температура, болови у гениталној регији, доњем делу стомака, крстима. Мокрење је отежано и дању и ноћу, почиње у слабом млазу који се прекида па до потупне немогућности спонтаног мокрења, тј. акутне ретенције урина, што је последица отечене простате. Стање може да напредује до сепсе са тахикардијом, тахипнејом и хипотензијом.

Узрочници АБП су бактерије које изазивају циститис, уретритис или епидидимитис. Најчешћи изазивачи АБП су *Gram*-негативне ентеробактерије, углавном *Escherichia coli* (65–80%), потом и *Klebsiella species*, *Enterobacter*, *Serratia species* и *Pseudomonas aeruginosa* (10–15%). Веома ретко узрочници могу бити *Gram*-позитивне бактерије (*Staphylococcus aureus*, *Streptococci* и *Enterococci*), анаеробни микроорганизми, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma* и *Mycoplasma* (1, 2, 9–14). Код имунокомпромитованих болесника (нпр. инфицирани вирусом хумане дефицијенције – *HIV*) поред наведених описују се *Salmonella typhi* и *Neisseria gonorrhoeae* као узрочници АБП (15). Код особа које путују или живе у јужном делу Азије или у северној Аустралији АБП може да узрокује *Burkholderia pseudomallei* која је ендемска у овим подручјима (16, 17). Гљивица *Coccidioides* може да доведе до гљивичног простатитиса код особа које добијају имunosупресивну терапију (18).

Хронични бактеријски простатитис (ХБП) има симптоме који су врло слични онима код АБП, али значајно блажи. Тегобе се развијају споро и могу потрајати неколико месеци са различитим интензитетом (углавном благим). Класично, мушкарци имају симптоме понављане инфекције уринарног тракта уз изолацију истог микроорганизма из урина.

Међутим, неки мушкарци могу бити без симптома, само са упорном или понављајућом бактериуријом. Остали симптоми доњег уринарног тракта укључују бол и иритативне и опструктивне симптоме. ХБП се јавља после АБП када бактерије остају „заробљене“ у простати или после тежих уринарних инфекција које су резистентне на лечење (12).

Хронични небактеријски простатитис најчешћи је тип простатитиса који се јавља код трећине мушкараца. Углавном га карактерише бол или нелагодност која траје три и више месеци у регији између ануса и скротума, доњем делу абдомена, пенису, скротуму и доњем делу леђа па отуда и назив Синдром хроничног карличног-пелвичног бола (СХПБ енгл. *chronic pelvic pain syndrome - CPPS*). Често се јављају и бол током или после ејакулације и сексуална дисфункција. Поремећаји мокрења су слабог интензитета, периодични и најчешће се јављају као бол у уретри током или после мокрења, поремећај квалитета млаза урина и у виду ургенције за мокрењем (12).

Узроци ХБП и СХПБ могу бити: функционалне или структурне промене бешике, као што су примарна опструкција врата бешике, псевдодисинергија (неуспех опуштања спољног сфинктера током пражњења), поремећена контрактилност детрузора или аконтракtilни детрузорски мишић, зачепљење канала за ејакулацију, повећана напетост бочног зида карлице и неспецифична упала простате (1, 3).

Асимптоматски инфламаторни простатитис представља инфламацију простате без симптома, открива се у склопу неких других испитивања (мушки инфертилитет, БПХ) и углавном не захтева лечење. Узроци асимптоматског инфламаторног простатитиса слични су узроцима хроничног инфламаторног простатитиса без симптома (1, 3).

## Испитивање и дијагноза

**Препорука 8.1.** Узимање анамнестичких података и физикални преглед болесника олакшавају постављање дијагнозе простатитиса (Ц, I).

Добра анамнеза је пола дијагнозе а када су тегобе типичне, скоро и потпуно довољна за постављање дијагнозе. У анамнези треба инсистирати на тегобама, подацима о претходном (само)лечењу антибиотицима, уролошким обољењима и евентуалним инструменталним прегледима, сексуалним контактима. Неретко је само лечење узрок перзистирања тегоба и настанка СХПБ.

Општи физикални преглед може помоћи у постављању дијагнозе простатитиса. Код АБП може се наћи повишена телесна температура, језа, дрхтавица, слабост, убрзана срчана радња, убрзано дисање, могућ је и пад крвног притиска. Палпацијом абдомена болесник може да има нелагодност у пубичној регији због отежаног пражњења бешике, могуће и ретенцију урина. Прегледом гениталија потребно је обратити пажњу на било какве аномалије на пенису, тестисима и пасемницима који могу погодовати простатитису, присуство исцетка из уретре, увећање лимфних жлезда у препонама, увећање и оток скротума. Код ХБП преглед простате може бити нормалан. Понекад постојање калкулуса у простати може бити извор инфекције. Како је тешко палпацијом утврдити постојање калкулуса, то се саветују други прегледи (8, 19).

**Препорука 8.2.** Обавезан део прегледа је ректални туше (Ц, II).

С обзиром на врсту прегледа, ректални туше (РТ) може бити отежан због бола и спазма у међици и аналној регији. Ректални преглед је неопходно извести нежно и пажљиво да се не би провоцирале додатне тегобе, а у случају АБП посебна пажња мора се обратити да се простата не притиска због ризика од расејавања бактерија и бактеријемije која може довести до стања шока. Код АБП се идентификује изразито болна, натечена и врела простата. Код других облика простатитиса налаз може варирати од потпуно уредног до различитог степена нелагодности и бола (1, 3, 9–11).

**Препорука 8.3.** За потврду дијагнозе акутног бактеријског простатитиса обавезно је да се уради уринокултура (Ц, I), а саветује се и преглед седимента урина и одређивање нитрита у урину (Ц, III).

У зависности од типа простатитиса некада је довољан само преглед средњег млаза урина, а некада је потребно да се уради преглед урина у више бочица. Тест урина у четири бочице је стандардни тест за доказивање инфламације у ХБП (20, 21). Овај тест подразумева фракционисано узимање четири различита узорка урина:

- прва бочица је почетни, иницијални урин и представља узорак из уретре,
- друга бочица је средњи млаз урина, порекла је из мокраћне бешике,
- трећа бочица је урин током масаже простате и
- четврта бочица је урин после масаже простате.

Тест је позитиван а дијагноза ХБП се поставља када се нађе 20 леукоцита приликом микроскопског прегледа трећег узорка урина на великом увећању (20, 21). Понекад се ради тест урина у две чаше, тако што се узоркује урин пре и после масаже простате (22).

Тестирање урина трачицом (*dipstick*) има позитивну предиктивну вредност од 94–95% када су обе анализе – и нитрати и леукоцитна естераза – позитивне (вероватни АБП) и негативну предиктивну вредност од 65–73% када су обе вредности негативне (вероватно нема АБП) (23). У урину се налазе леукоцитурија, пиурија, бактериурија (24).

Обавезно је да се уради уринокултура ради одређивања узрочника и потом спроведе лечење циљаном антибиотском терапијом. Уколико има могућности, може се урадити бојење седимента урина по *Gram*-у (24, 25). У случају одржавања тегоба код особа са СХПБ или ХБП саветује се испитивање могуће туберкулозе простате, посебно у неким регионима где је туберкулоза ендемска појава. Од налаза могу да имају пиоспермију и хематоспермију. Ови мушкарци дају податке о прележаној туберкулози (3).

**Препорука 8.4.** Планирати лабораторијске анализе крви и ејакулата и снимања – цистоскопију и уродинамику у случају компликованије клиничке слике (Ц, IIa).

Ако болесник испуњава критеријуме за сепсу или ако има значајне медицинске коморбидитете (нпр. валвуларне мане срца), потребно је урадити хемокултуру, комплетну крвну слику, рутинске лабораторијске анализе, показатеље инфламације (седиментацију, фибриноген, Ц-реактивни протеин, прокалцитонин), лактате (3, 26).

Одређивање вредности *PSA* у било којој активној форми простатитиса иницијално се не саветује јер може више допринети конфузији и узнемирењу болесника уколико је вредност повишена, него бољој дијагностици и лечењу. Негативан резултат не може да искључи инфекцију простате, а позитиван не може да разликује простатитис, хиперплазију или карцином простате. Сматра се да је потребно шест месеци да се вредност *PSA* врати на базалну вредност пре простатитиса (27). С друге стране, процењени однос слободног и укупног *PSA* има смисла код мушкараца с асимптоматском упалом простате тип IV која може понекад бити повезана са карциномом простате (28).

Код болесника са клиничким погоршањем болести упркос одговарајућем лечењу, или код оних који су имунокомпромитовани или предиспонирани на бактеријемiju или емболијске компликације (дијабетичари, *HIV* позитивни), саветује се снимање карлице компјутеризованом томографијом или магнетном резонанцом, или преглед ултразвуком са трансректалном сондом, да би се дијагностиковао апсцес простате. Биопсија простате носи ризик од ширења инфекције и не препоручује се. Ако се сумња на сексуално

преносиве болести или ако је присутан исцедак из уретре, треба извршити тестирање на *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis*.

Анализа ејакулата није обавезан рутински преглед код свих облика простатитиса, али може допринети дијагнози простатитиса углавном код типа III (СХПБ), где присуство великог броја леукоцита указује на инфламацију (3). У случају одржавања тегоба код особа са СХПБ или ХБП саветује се испитивање могуће туберкулозе простате, посебно уколико је туберкулоза у региону ендемска појава.

Уродинамски преглед (урофлоуметрија и цистометрија) може бити користан када се сумња на неадекватну функцију мокраћне бешике по питању складиштења и пражњења урина или на постојање субвезикалних опструкција као разлог поремећаја мокрења (3, 24). Цистоскопија, односно уретроцистоскопија је ендоскопски преглед којим се проверава стање уретре и мокраћне бешике трагајући за потенцијалним узроцима за настанак, односно перзистенцију простатитиса (3, 24).

**Препорука 8.5.** Сонографски преглед трбуха треба да се уради свим болесницима са простатитисом, а преглед простате и семених кесица трансректалном сондом је индикуван код особа са сумњом на апсцес после акутног бактеријског простатитиса (Ц, IIб).

Сонографски преглед трбуха треба да се уради свим болесницима са простатитисом. Преглед трансректалном сондом јесте инвазивна врста прегледа у случају простатитиса, али омогућава непосредан увид у стање простате и свих могућих промена у њој, а посебно постојање апсцеса простате који могу настати после АБП (1, 29).

## Лечење и праћење

**Препорука 8.6.** Одмах по узорковању урина акутни бактеријски простатитис захтева брзо увођење емпиријских антибиотика који покривају најчешће проузроковаче из групе *Gram*-негативних бактерија (пеницилини широког спектра, цефалоспорини треће генерације и флуорохинолони у комбинацији са аминокликозидима) (Ц, I).

Постоји више водича за лечење АБП, са доказима заснованим на консензусу експерата и прегледу ретроспективних студија. АБП се лечи према препорукама за компликоване уринарне инфекције (3).

Емпиријска примена антибиотика је оправдана док не пристигну резултати културе која је узета у почетку лечења. Подаци о лечењу акутног простатитиса су ограничени и нема упоредних испитивања који би проценили оптимални антимикуробни избор. Тако се препоруке за емпиријску терапију заснивају на вероватноћи да је нека бактерија изазвала инфекцију. Најчешће се користе два антибиотика из различитих група. Препорука је употреба пеницилина широког спектра, цефалоспорина треће генерације и флуорохинолона који се иницијално комбинују са аминокликозидима. По завршетку парентералне примене антибиотика, наставља се примена антибиотика перорално најмање још две до четири недеље (флуорохинолони, *trimethoprim-sulfomethoxazole*). Уколико се примењују антибиотици перорално, терапија треба да траје минимум четири недеље, а негде се препоручује 6–8 недеља. Уколико се у првих 48 сати лечења не постигне смањење тегоба, болесника треба упутити на болничко лечење а због сумње на појаву компликација као што су ретенција урина, апсцеси у простати или се ради о бактеријској резистенцији (30). У току хоспитализације антибиотици се примењују интравенски уз рехидрацију, антипиретике, антифлогистике и аналгетике.

Лечење бактеријског простатитиса укључује одабир антибиотика одговарајућег спектра



који добро продиру у ткиво простате и спречавају компликације и последице болести. Простата има јединствене структурне и биохемијске карактеристике које поједине антибиотике чине мање ефикасним. Простатична жлезда има тенденцију да буде алкална и њени капилари нису толико пропусни као у многим другим ткивима. Због тога антибиотици са високим *pH* и добром растворљивошћу у мастима постижу веће концентрације у ткивима. Флуорохинолони, тетрациклини, макролиди и *trimethoprim* (али не и *sulfamethoxazole*) углавном имају ове карактеристике. Међутим, у акутно упаљено ткиво простате продире већина антибиотика (осим *nitrofurantoin-a*), што клиничару даје неколико могућности у лечењу АБП. Приликом одабира антибиотика увек се води рачуна о локалној резистенцији бактерија на антибиотике.

Уз примену антибиотика саветује се избегавање алкохола, зачињене и љуте хране као и повећан унос неутралних течности (вода, чајеви) (13, 14).

**Препорука 8.7.** Избор терапија у лечењу акутног бактеријског простатитиса зависи од способности ентеробактерија да производе ензиме бета-лактамазе проширеног спектра и захтева примену алтернативних антибиотика (Ц, III).

У случају да се изолују ентеробактерије које производе ензиме бета-лактамазе проширеног спектра, што је повезано са лошим исходом, користе се алтернативни антибиотици који нису стандардизовани за лечење простатитиса, Табела 17 (31).

**Табела 17.** Лечење акутног бактеријског простатитиса у зависности од способности ентеробактерија да производе ензиме бета-лактамазе проширеног спектра

	Ентеробактерије које не производе ЕСБЛ	Ентеробактерије које производе ЕСБЛ
Прва линија	<i>Ciprofloxacin</i> <i>Levofloxacin</i> <i>Ofloxacin</i>	<i>Ciprofloxacin</i> <i>Levofloxacin</i> <i>Ofloxacin</i>
Друга линија	<i>Trimethoprim + sulfamethoxazole</i>	<i>Trimethoprim + sulfamethoxazole</i>
Трећа линија	<i>Cefotaxime</i> <i>Ceftriaxone</i>	<i>Cefoxitin</i> <i>Piperacillin tazobactam</i> <i>Temocillin</i>
Четврта линија		<i>Imipenem</i> <i>Meropenem</i> <i>Ertapenem</i>

ЕСБЛ – Бета-лактамазе проширеног спектра (од енгл. *extended spectrum beta lactamase – ESLB*) ензими су који дају резистенцију на већину бета-лактамских антибиотика, укључујући пеницилине, цефалоспорине и монобактам азтреонам.

**Препорука 8.8.** За лечење хроничног бактеријског простатитиса примењују се антибиотици најмање четири недеље уз савет за придржавање хигијенско-дијететског режима (Ц, I).



Лечење ХБП углавном се састоји од примене антибиотика у дужем временском периоду (најмање четири недеље) уз савет за придржавање хигијенско-дијететског режима (Табела 18). Разлог је слаб продор антибиотика у ткиво простате (32). Лек избора су флуорохинолони (*ciprofloxacin*, *levofloxacin*). Код млађих болесника код којих проузроковачи могу да буду *Chlamydia*-е и *Mycoplasma*-е, препоручује се употреба *azithromycin*-а и *doxycyclin*-а у трајању од три до четири недеље. За лечење *Trichomonas vaginalis* примењује се *metronidazol*.

Систематска анализа комбиноване антимицробне терапије за ХБП из 18 студија која је обухватила 2.196 болесника, потврдила је да су флуорохинолони прва линија лечења и да нема значајних разлика између *levofloxacin*-а, *ciprofloxacin*-а и *prulifloxacin*-а у погледу микробиолошке ерадикације, клиничке ефикасности и нежељених догађаја. Потврђена је ефикасност макролида и тетрациклина за лечење атипичних бактерија као узрочника ХБП (33).

Табела 18. Препорука антимицробне терапије за хронични бактеријски простатитис (адаптирано према референци 3)

Антибиотик	Дневна доза	Трајање терапије	Напомена
<i>Fluorohinoloni</i>	Оптимална доза перорално	4–6 недеља	
<i>Doxycyclin</i>	100 mg x 2	10 дана	Само за инфекције изазване <i>Chlamydia</i> -ом и <i>Mycoplasma</i> -ом
<i>Azithromycin</i>	500 mg x 1	3 недеље	Само за инфекције изазване <i>Chlamydia</i> -ом
<i>Metronidazole</i>	500 mg x 2	14 дана	Само за инфекције изазване <i>Trichomonas</i> -ом

Понекад се због тегоба са мокрењем укључују и алфа блокатори са циљем да се смање тегобе. У терапију се могу додати препарати биљних екстраката (13, 14). У проспективној рандомизованој студији показано је да фитотерапија уз антибиотике поправља квалитет живота и ослобађа болеснике са ХБП од бројних симптома. У студију су била укључена 143 болесника са ХБП, а пола године после спроведеног лечења није било рецидива тегоба (34).

**Препорука 8.9.** За лечење хроничног небактеријског простатитиса користе се алфа блокатори, инхибитори алфа редуктазе, миорелаксанти и неуромодулатори (Ц, II).

Лечење ове форме простатитиса има за циљ смањење бола, нелагодности и инфламације. С обзиром на широк спектар тегоба, не постоји јединствена форма лечења, већ је потребно прилагодити лечење од случаја до случаја. Употреба антибиотика неће помоћи, мада их уролози прописују у иницијалној фази док се не искључи бактеријска инфекција. Чешће се прописују алфа блокатори (*tamsulosin*, *alfuzosin*, *silodosin*), инхибитори 5-алфа редуктазе (*finasteride*, *dutasteride*), нестероидни антиинфламаторни лекови (*ibuprofen*, *naproxen*), гликозоаминогликани (*chondroitin sulfate*), миорелаксанти (*cyclobenzaprine*, *clonazepam*), неуромодулатори (*amitriptyline*, *nortriptyline*, *pregabalin-lyrica*) (25, 35, 36).

**Препорука 8.10.** Нефармаколошки приступ лечења хроничног небактеријског простатитиса подразумева топле купке, физикалну и фито терапију (Ц, II).

Осим лекова саветује се и примена топлих купки, грејање болних регија, физикална терапија (Кегелове вежбе), вежбе опуштања, акупунктура, фитотерапија екстрактима биљака (антиоксиданс-кверцетин, пчелињи млеч, препарати тестерасте палмице – *Serenoa repens*). Код особа код којих је стрес окидач тегоба, саветује се консултација психијатра (3, 12–14).

**Препорука 8.11.** Асимптоматски инфламаторни простатитис не захтева лечење (Ц, II).

Асимптоматски инфламаторни простатитис не захтева лечење. Стандардна пракса је да се мушкарцима са неплодношћу и простатитисом IV категорије покуша примена антибиотика и/или антиинфламаторних лекова, иако су докази о ефикасности слаби (37).

**Препорука 8.12.** Код болесника са акутном ретенцијом урина потребна је дренажа урина (Ц, III).

Када болесници имају акутну ретенцију урина у склопу АБП, уролог индикује супрапубичну катетеризацију мокраћне бешике (цистостомија), јер пролазак трансуретралног уринарног катетера може погоршати стање болесника (24, 25, 38). За лечење апсцеса у простати обично је довољна примена антибиотика. Међутим, у случају лошег тока лечења примењује се хируршка дренажа апсцеса (24, 31).

**Препорука 8.13.** Рутинске анализе урина и уринокултуре после завршетка лечења не саветује се код асимптоматских болесника (Ц, II).

Простатитис је обољење које нема праву превенцију. Код болесника који су асимптоматски по завршетку лечења, рутинске анализе урина и уринокултуре нису потребни. Само у случају перзистирања и поновне појаве тегоба, посебно код млађих болесника, где постоји сумња на узрочнике из групе сексуално преносивих болести, потребно је урадити микробиолошке прегледе и код партнера. Примена антибиотика може се поновити у дужем временском периоду, вишом дозом лека или другим леком (3).

Рекурентност је особина ХБП и захтева примену антибиотика. Рекурентност може бити последица појаве резистенције на антибиотике, непотпуног придржавања протокола лечења или смањене апсорпције лека. Флуорохинолони остају лекови избора за рекурентни бактеријски простатитис (39). У случају да су примењени у првој епизоди инфекције мање од четири недеље, предлаже се дужа примена, најмање шест недеља, уколико се не посумња на резистенцију бактерија на примењену групу антибиотика. Њихова ефикасност је показана у неколико старијих студија које су укључивале мањи број испитаника (40, 41).

## Литература

1. Nickel JC. Prostatitis and related conditions, orchitis, and epididymitis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, eds. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2012:327–56.
2. Nickel JC, Alexander RB, Anderson R, et al. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network Study Groups. Category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: insights from the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Collaborative Research Network studies. *Curr Urol Rep* 2008;9:320–7.

3. EAU Guidelines, Urological infections, 2021:33–7.
4. Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, Jantos C, Friedrich HJ, Altmannsberger M. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. *Infection* 1991;19 (Suppl 3):S119–25.
5. Nickel JC, Downey J, Young I, Boag S. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 1999;84:976–81.
6. Nelson WG, De Marzo AM, DeWeese TL, Isaacs WB. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *J Urol* 2004;172:S6–11.
7. Kim SH, Ha US, Yoon BI, et al. Microbiological and clinical characteristics in acute bacterial prostatitis according to lower urinary tract manipulation procedure. *J Infect Chemother* 2014;20:38–42.
8. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999;282:236–7.
9. Murphy AB, Macejko A, Taylor A, Nadler RB. Chronic prostatitis: management strategies. *Drugs* 2009;69:71–84.
10. Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, Hebel JR. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 1998;52:744–49.
11. Alexander RB, Trissel D. Chronic prostatitis: results of an Internet survey. *Urology* 1996;48:568–74.
12. Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler R, Schmidt RA. Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men. *J Urol* 1999;161:903–8.
13. Wagenlehner FM, Pilatz A, Bschiepfer T, et al. Bacterial prostatitis. *World J Urol* 2013;31:711–6.
14. Gill BC, Shoskes D. Bacterial prostatitis. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29:86–91.
15. Lee LK, Dinneen MD, Ahmad S. The urologist and the patient infected with human immunodeficiency virus or with acquired immunodeficiency syndrome. *BJU Int* 2001;88:500–10.
16. Heyse AM, Dierick J, Vanhouteghem H, et al. A case of imported melioidosis presenting as prostatitis. *Infection* 2003;31:60–2.
17. Morse LP, Moller CC, Harvey E, et al. Prostatic abscess due to *Burkholderia pseudomallei*: 81 cases from a 19-year prospective melioidosis study. *J Urol* 2009;182:542–7.
18. Humphrey PA. Fungal prostatitis caused by *coccidioides*. *J Urol* 2014;191:215–6.
19. Leigh DA. Prostatitis-an increasing clinical problem for diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 1993;32 (Suppl A):1–9.
20. Orland SM, Hanno PM, Wein AJ. Prostatitis, prostatosis, and prostatodynia. *Urology* 1985;25:439–59.
21. Schaeffer AJ. Clinical practice. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med* 2006;355:1690–8.
22. Nickel JC, Shoskes D, Wang Y, et al. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol* 2006;176:119–24.
12. Etienne M, Chavanet P, Sibert L, et al. Acute bacterial prostatitis: heterogeneity in diagnosis criteria and management. A retrospective multicentric analysis of 371 patients diagnosed

- with acute prostatitis. *BMC Infect Dis* 2008;8:12. doi: 10.1186/1471-2334-8-12.
23. Meyrier A, Fekete T. Acute bacterial prostatitis. UpToDate Literature review current through: Apr 2021. This topic last updated: Nov 06, 2019.
  24. Dickson G. Prostatitis: Diagnosis and treatment. *Austral Family Phys* 2013;42:216–9.
  25. Etienne M, Pestel-Caron M, Chapuzet C, Bourgeois I, Chavanet P, Caron F. Should blood cultures be performed for patients with acute prostatitis? *J Clin Microbiol* 2010;48:1935–8.
  26. Bruyère F, Amine Lakmichi M. PSA interest and prostatitis: literature review. *Prog Urol* 2013;23:1377–81.
  27. Stancik I, Lüftenegger W, Klimpfinger M, Müller MM, Hoeltl W. Effect of NIH-IV prostatitis on free and free-to-total PSA. *Eur Urol* 2004;46:760–4.
  28. Barry MJ, Collins MM. Benign prostatic hyperplasia and prostatitis. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Saunders; 2011:805–10.
  29. Acute prostatitis: antimicrobial prescribing, NICE guideline, 2018.
  30. Caron F, Galperine T, Flateau C, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infect* 2018;48:327–58.
  31. Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis* 2010;50:1641–52.
  32. Perletti G, Marras E, Wagenlehner FM, Magri V. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD009071. doi: 10.1002/14651858.CD009071.pub2.
  33. Cai T, Mazzoli S, Bechi A, et al. *Serenoa repens* associated with *Urtica dioica* (ProstaMEV) and curcumin and quercetin (FlogMEV) extracts are able to improve the efficacy of prulifloxacin in bacterial prostatitis patients: results from a prospective randomised study. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:549–53.
  34. Anothaisintawee T, Attia J, Nickel JC, et al. Management of chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA* 2011;305:78–86.
  35. Cheah PY, Liong ML, Yuen KH, et al. Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial. *J Urol* 2003;169(2):592–6.
  36. Weidner W, Krause W, Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update* 1999;5:421–32.
  37. Bruyère F, D'Arcier BF. Rétention aiguë d'urine sur prostatite aiguë: sonde vésicale ou cathéter sus-pubien? *Prog Urol FMC* 2009;19:F123–5.
  38. Meyrier A, Fekete T. Chronic bacterial prostatitis. Up To Date, Literature review current through: Apr 2021. This topic last updated: Oct 16, 2020.
  39. Schaeffer AJ, Darras FS. The efficacy of norfloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis refractory to trimethoprim-sulfamethoxazole and/or carbenicillin. *J Urol* 1990;144(3):690–3.
  40. Weidner W, Schiefer HG. Chronic bacterial prostatitis: therapeutic experience with ciprofloxacin. *Infection* 1991;19 (Suppl 3):S165.

## 9. УРЕТРИТИС

### Дефиниција и подела

- Препорука 9.1.** Уретритис представља запаљење уретре и у зависности од узрочног микроорганизма може бити гонококни и негонококни (А, I).
- Препорука 9.2.** Негонококни уретритис код кога се изолује *Chlamydia trachomatis* назива се хламидијским уретритисом; уретритис код кога нису изоловани ни *Neisseria gonorrhoeae*, ни *Chlamydia trachomatis* означен је као нехламидијски негонококни уретритис (А, IIa).

Уретритис представља запаљење мокраћне цеви а највећи број радова и препорука се односе на особе мушког пола обзиром да се код жена уретритис јавља углавном у склопу циститиса те се на исти начин дијагностикује и лечи. Највећи број препорука за уретритис потиче од јапанског (1) и европског удружења (2). У односу на етиологију, уретритис може бити инфективни и неинфективни. Инфективни уретритис може бити специфични (гонореја, туберкулоза, луес) и неспецифични (3). У највећем броју случајева уретритис настаје као последица инфекције која се преноси сексуалним контактом. У односу на мушку популацију, припаднице женског пола изложеније су већем ризику оболевања од уретритиса и то механизмом асцендентне инфекције. Предиспонирајући фактори укључују кратку дужину женске уретре и колонизацију перинеума и вестибулума вагине цревном флором (4). Код жена се може јавити акутни уретрални синдром, који се манифестује учесталим и болним мокрењем. Етиологија овог синдрома може бити инфективна, када постоји позитивни бактериолошки налаз уринокултуре, и неинфективна када се ради о појединим облицима функционалних поремећаја мокрења (3). У клиничком и терапијском погледу веома је важно разликовати категорије инфективног уретритиса у односу на изазивача, те у том погледу разликујемо гонококни (изазивач је *Neisseria gonorrhoeae*) и негонококни уретритис (изазивачи су *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis* и *Herpes simplex* вирус) (5). Према подацима Водича европског удружења уролога (*European Association of Urology, EAU*), изоловани узрочници негонококног уретритиса имају следећу преваленцију: *Chlamydia trachomatis* 11–50%, *Mycoplasma genitalium* 6–50%, *Ureaplasma spp.* 5–26%, *Trichomonas vaginalis* 1–20%, аденовируси 2–4%. Узрочници могу продрети у епител уретре (*Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis*) и изазвати пиогену инфекцију (2, 6–8).

### Клиничка слика

Симптоматологија гонококног и негонококног уретритиса разликује се и варијабилног је карактера, како по учесталости, тако и по интензитету. Код гонококног уретритиса симптоми се јављају три до седам дана након инфекције. У ретким случајевима, када су изазивачи јако вирулентни, симптоми се јављају већ 12 сати након инфекције (3). Болесник се жали на интензивне болове у мокраћној цеви који се појачавају током мокрења, дајући осећај печења и жарења. Јављају се едем и хиперемија око спољашњег отвора мокраћне цеви. Уретрални гнојни секрет је жућкасто-беле до браон боје. Код негонококног уретритиса симптоми се јављају у периоду од једне до пет недеља након инфекције (3). У односу на гонококни уретритис, јављају се благи до умерени симптоми у виду осећаја печења у мокраћној цеви, уз евентуалну појаву оскудног безбојног или беличастог серозног секрета. Већина болесника се жали на нелагодност и свраб у пределу мокраћне цеви (9). Симптоматологија може бити варијабилна, од потпуног одсуства симптома до клиничке слике гонококног уретритиса код болесника са негонококним уретритисом и обратно. У неколико објављених студија наводи се да сваки други болесник код кога је



изолирана *Chlamydia trachomatis* нема симптоме уретритиса (10, 11).

## Дијагноза

- Препорука 9.3.** На гонококни уретритис указују: бојење секрета уретре по *Gram*-у или брис уретре са налазом  $\geq 5$  леукоцита по видном пољу великог увећања ( $\times 1.000$ ) и гонококе са интраћелијском локализацијом као *Gram*-негативне диплококе (A, I).
- Препорука 9.4.** Тест амплификације нуклеинске киселине (*NAAT*) узорка првог млаза урина има бољу осетљивост и специфичност од било ког другог доступног теста за дијагнозу хламидијских и гонококних инфекција. Тестирање на узрочнике *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* треба урадити истовремено (A, IIa).

Према препорукама Водича *EAU* за 2021. годину дијагноза запаљења мокраћне цеви код симптоматских болесника може бити постављена уколико је потврђен било који од наведених критеријума: појава серозног или гнојног уретралног секрета, позитивно бојење секрета уретре по *Gram*-у или метилен-плавим, присуство  $\geq 5$  полиморфонуклеарних леукоцита (ПМНЛ) по видном пољу под великим увећањем (*hpf*); присуство  $\geq 10$  ПМНЛ/*hpf* у седименту из узорка првог млаза урина или позитиван тест леукоцитне естеразе у узорку првог млаза урина (7, 8). Идентификација *Gram*-негативних диплокока у уретралном секрету или седименту узорка првог млаза урина указује на гонококни уретритис. Ако се гонококе открију микроскопским прегледом, препоручује се слање узорка бриса уретре за културу. Уколико упркос симптомима запаљење уретре не буде потврђено микроскопским прегледом, пожељно је урадити *NAAT* тестирање ради откривања оба узрочника (*Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis*). И партнерима болесника са хламидијским цервицитисом треба урадити *NAAT* како би се потврдило присуство *Chlamydia-e trachomatis*, чак и када се симптоми уретритиса или само запаљење уретре не могу потврдити (12).

Негонококни уретритис потврђује се онда када се бојењем уретралног секрета потврди запаљење без интраћелијских диплокока. За дијагностику уретритиса саветује се сва могућа *point-of-care* дијагностика (нпр. бојење по *Gram*-у, микроскопски преглед узорка првог млаза урина и тест леукоцитне естеразе), ради објективног потврђивања присуства или одсуства изазивача (7, 8, 13). Према препорукама Водича *EAU* за 2021. годину болесницима који испуњавају критеријуме за уретритис потребно је урадити *NAAT* на *Chlamydia-e trachomatis*, *Mycoplasma-e genitalium* и *Neisseria-e gonorrhoeae*. Разлог је чињеница да су осетљивост и специфичност *NAAT* теста супериорни у односу на остале тестове за дијагнозу хламидијских и гонококних инфекција, чак и онда када су резултати примарне *point-of-care* дијагностике негативни за *Neisseria*-у *gonorrhoeae* (7, 14–16). Анализа узорка првог млаза урина у откривању узрочника уретритиса даје резултате који су упоредиви са резултатима бриса уретре (16). Уколико је резултат *NAAT* позитиван на гонореју, пре почетка антиминобне терапије саветује се култура бриса уретре ради увида у профил антиминобне резистенције инфективног соја (8).

Уколико симптоми негонококног уретритиса трају 3–4 недеље након окончања терапијског поступка, такав негонококни уретритис означава се као хронични. У таквим случајевима саветује се *NAAT* за патогене уретритиса, укључујући *Trichomonas vaginalis*, четири недеље након завршетка терапије (7, 17).

Уретритис се може развити у епидидимитис. Узрочници су *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* или *Mycoplasma genitalium*. На епидидимитис треба посумњати у случају грознице (често висока температура) праћене отоком и болом у пределу пасемника.



Код болесника са уретритисом *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* могу бити детектоване у брису ждрела, углавном без фарингеалне симптоматологије (18–23). Поред тога, узрочни микроорганизми полно преносивих болести могу се детектовати у ректалној слузокожи или ректалним брисевима болесника који упражњавају анални однос (8, 24, 25). Узрочни микроорганизми полно преносивих болести такође се детектују у брису вежњаче, крви, асцитесу и многим телесним течностима као екстрагениталне инфекције (26–31).

## Лечење

- Препорука 9.5.** Одложити лечење све док резултати *NAAT* не буду доступни за одређивање адекватне терапије код болесника са благим симптомима (А, I).
- Препорука 9.6.** Пре започињања лечења урадити културу бриса уретре код болесника са позитивним *NAAT* на гонореју, ради процене профила антимикробне резистенције инфективног соја (А, I).
- Препорука 9.7.** За терапију гонококног уретритиса најефикаснија је комбинована антимикробна терапија која укључује *ceftriaxone* и *azithromycin* (Б, II).
- Препорука 9.8.** У случају урогениталне инфекције узрочником *Chlamydia trachomatis* код мушкарца, *azithromycin* је мање ефикасан од *doxycycline*-а у микробиолошком погледу, међутим, у клиничком погледу разлика у ефикасности је мала или никаква (А, II).
- Препорука 9.9.** У случају инфекције узрочником *Ureaplasma urealyticum*, ефикасност *doxycycline*-а у дози од 100 mg, два пута током седам дана, слична је ефикасности *azithromycin*-а у дози од 1 g (Б, I).
- Препорука 9.10.** Сексуалне партнере треба лечити истовремено уважавајући поверење болесника (А, I).

Принцип лечења мушког уретритиса је правилно лечење узрочног микроорганизма. Постоји могућност више узрочника а они се могу истовремено открити у ждрелу или ректуму, као и у уретри. Због тога је оптимално одабрати лечење за које се очекује стопа ефикасности од 95% на узрочне микроорганизме полно преносивих болести не само у уретри, већ и ждрелу и другим местима. Лечење треба започети након потврђивања присуства или одсуства гонокока и разликовања гонококног и негонококног уретритиса при првој посети (Табела 19). Према препорукама Водича *EAU* за 2021. годину код болесника са значајним симптомима емпиријски терапијски поступак треба започети након постављања дијагнозе. Ако је стање праћено благим симптомима или је асимптоматско, лечење треба започети након што постану доступни резултати тестова за идентификацију узрочног микроорганизма као што је *NAAT*. Терапијски поступак треба спровести код свих сексуалних партнера у ризику (8, 32).

## Гонококни уретритис

За лечење гонококног уретритиса препоручује се комбинована антимикробна терапија која се састоји од два антибиотика са различитим механизмима деловања у циљу повећања ефикасности лечења и спречавања све веће резистенције на цефалоспорине (8). За прву линију антимикробне терапије препоручује се комбинација *ceftriaxone*-а (1 грам интрамускуларно или интравенски) и *azithromycin*-а (1 грам орално као појединачна доза). *Azithromycin* поседује високу ефикасност у поређењу са другим антимикробним лековима, добру усклађеност са режимом појединачне дозе, као и ефикасност у случају

могуће коинфекције са *Chlamydia trachomatis* (8). У случају алергије на *azithromycin* треба применити *doxycycline* у комбинацији са *ceftriaxone*-ом или *cefixime*-ом. Као алтернатива *ceftriaxone*-у препоручује се орална доза *cefixime*-а од 400 mg; међутим, он не поседује повољне фармакодинамске карактеристике и може довести до појаве резистенције (33, 34). Проучавано је мноштво алтернативних режима лечења гонококног уретритиса. *Hathorn* и сарадници (35) објавили су 2014. године резултате интрамускуларне примене *gentamicin*-а у једној дози и закључили да постоји недовољно података који подржавају или оповргавају ефикасност и сигурност овог режима у лечењу некомплицованих случајева гонококног уретритиса. *Kirkcaldy* и сарадници (36) су приказали резултате отворене рандомизоване клиничке студије комбиноване терапије која се састоји од интрамускуларног *gentamicin*-а 240 mg и појединачне дозе оралног *azithromycin*-а 2 g (202 болесника) и комбинације оралног *gemifloxacin*-а 320 mg и појединачне дозе оралног *azithromycin*-а од 2 g (199 болесника). Приказане су високе стопе излечења од 100% и 99,5%, понаособ. Иако су резултати појединих студија показали да се применом појединачне оралне дозе са продуженим ослобађањем постиже стопа микробиолошког излечења у распону од 83% до 93,8%, монотерапија *azithromycin*-ом се не препоручује због његовог утицаја на повећање стопе резистенције на макролиде (8). Као алтернативна терапија наводи се и интрамускуларна примена *spectinomycin*-а 2 g (појединачна доза), са стопом микробиолошког излечења изнад 96% (37). Одличан терапијски ефекат са стопом микробиолошког излечења од 96,8% постиже се и оралном применом *fosfomycin trometamol*-а, у дози од 3 g, првог, трећег и петог дана (38).

У лечењу гонококног уретритиса инсистира се на поштовању смерница, због светског пораста гонококне антимикуробне резистенције и појаве отпорности на више лекова (36, 39, 40).

**Компликације гонококног уретритиса.** Ране компликације нелеченог гонококног уретритиса могу бити локалне и системске. У локалне компликације спадају: периуретритис, гонококни простатитис, апсцес простате, епидидимитис, орхитис, хидроцела, проктитис. Могу се развити и системске компликације које укључују настанак гонококне сепсе, појаву пустулозних промена на екстремитетима, артритис, теносиновитис, миокардитис, ендокардитис и менингитис. Као касне компликације најчешће се јављају локалне промене у уретри и периуретралном ткиву, у виду стенозе и фиброзе. Може настати хронични уретритис, што је било посебно често у преантибиотској ери. Касне последице запаљења пасемника могу довести до атрофије тестиса, опструкције семевода и инфертилитета, уколико се радило о билатералном епидидимитису (3).

## Негонококни уретритис

За емпиријску антимикуробну терапију негонококног уретритиса без идентификованог патогена, као прва терапијска линија саветује се орална примена *doxycycline* у дози од 100 mg, два пута дневно током седам дана. Алтернативно, може се применити појединачна доза оралног *azithromycin*-а (500 mg првог дана и 250 mg током наредна два до четири дана). Овај режим показао је бољу ефикасност у поређењу са *azithromycin*-ом у појединачној дози од 1 g код инфекције са *Mycoplasma genitalium*-ом. Наводи се да је примена *azithromycin*-а у дози од 1 g повезана са појавом резистенције на макролиде, значајно смањујући укупну стопу излечења (7, 14, 41, 42), мада постоје подаци који нису у сагласности са овом тврдњом (43). Уколико је узрочник *Mycoplasma genitalium* резистентна на макролиде, препоручује се примена *toxifloxacin*-а у дози од 400 mg током седам до четрнаест дана (7, 8). Као алтернатива комбинованој терапији *azithromycin*-ом и *toxifloxacin*-ом, препоручује се примена *pristinamycin*-а (14, 43, 44). Може се применити и *josamycin* у дози од 500 mg, три пута дневно током десет дана (14). За хламидијски уретритис доказана је клиничка

ефикасност појединачне дозе *azithromycin*-а од 1 g и *doxycycline* од 100 mg, два пута дневно током седам дана. Примена флуорохинолона саветује се као друга терапијска опција, у одабраним случајевима, код којих примена других антибиотика није могућа (45). За уретритис који изазива *Ureaplasma urealyticum* саветује се примена *doxycycline* у дози од 100 mg, два пута дневно током седам дана, или *azithromycin*-а од 1 g у појединачној дози (7, 46). Уколико је изазивач уретритиса *Trichomonas vaginalis*, као прва терапијска опција саветује се орална примена *metronidazole*-а или *tinidazole*-а, у појединачној дози од 2 g.

**Компликације неговококног уретритиса.** Код нелечених болесника у раним фазама болести може се развити епидидимитис и простатитис, док се као касна компликација може развити стеноза уретре. Уколико је изазивач *Chlamydia trachomatis*, болест се може компликовати појавом *Reiter*-овог синдрома, једне до четири недеље након уретритиса. Овај синдром одликује се појавом неговококног уретритиса, конјуктивитиса, артритиса и мукокутаних лезија (3).

## Праћење

Након окончања терапијског поступка праћење је индиковано ради провере потпуне ерадикације узрочног патогена, уколико је и даље присутна типична симптоматологија или постоји сумња на рецидив болести. Болесницима треба саветовати апстиненцију од сексуалног односа седам дана након започињања терапије и престанка симптома, као и излечења партнера. По потреби треба обавити и консултацију дерматовенеролога. Уколико је утврђено да болесник има полно преносив уретритис, индиковано је и тестирање на друге полно преносиве болести, укључујући сифилис и *HIV* (47).

Докази и препоруке за дијагностичку процену и антимикробно лечење уретритиса, као и предложени режими антимикробне терапије уретритиса, написани су у складу са препорукама Европског водича за 2021. годину (1).

Табела 19. Предложени режими антимикуробне терапије уретритиса (адаптирано према референци 1)

Узрочник	Антибиотик	Дозирање	Алтернатива
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Ceftriaxone</i> <i>Azithromycin</i>	1 g и. м. или и. в. једнократно 1 g п. о. једнократно	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cefixime</i> 400 mg п. о. једнократно, плус <i>Azithromycin</i> 1 g п. о. једнократно,</li> <li>Код алергије на цефалоспорине:</li> <li>• <i>Gentamicin</i> 240 mg и. м. једнократно, плус <i>azithromycin</i> 2 g п. о. једнократно</li> <li>• <i>Gemifloxacin</i> 320 mg п. о. једнократно, плус <i>azithromycin</i> 2 g п. о. једнократно</li> <li>• <i>Spectinomycin</i> 2 g и. м., једнократно</li> <li>• <i>Fosfomycin trimetamol</i> 3 g п. о. 1, 3, и 5. дана</li> <li>Код алергије на <i>azithromycin</i> у комбинацији са <i>ceftriaxone</i>-ом или <i>cefixime</i>-ом</li> <li>• <i>Doxycycline</i> 100 mg, 2 x дневно, п. о. 7 дана</li> </ul>
Негонококна инфекција (недоказани патоген)	<i>Doxycycline</i>	100 mg 2 пута дневно, п. о. 7 дана	<i>Azithromycin</i> 500 mg п. о. 1. дан, 250 mg п. о. још 4 дана
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Azithromycin</i> или <i>Doxycycline</i>	1,0–1,5 g п. о. једнократно 100 mg 2 пута дневно, п. о. 7 дана	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Levofloxacin</i> 500 mg п. о. дневно, 7 дана</li> <li>• <i>Ofloxacin</i> 200 mg, п. о. 2 x дневно, 7 дана</li> </ul>
<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Azithromycin</i>	500 mg п. о. првог дана, 250 mg п. о. 4 дана	Код алергије на макролиде: • <i>Moxifloxacin</i> 400 mg дневно, 7–14 дана
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Doxycycline</i>	100 mg 2 пута дневно, 7 дана	<i>Azithromycin</i> 1,0–1,5 g п. о. једнократно
<i>Trichomonas vaginalis</i>	<i>Metronidazole</i>  <i>Tinidazole</i>	2 g п. о. једнократно 2 g п. о. једнократно	Метронидазол 500 mg п. о. 2 x дневно, 7 дана
<b>Перзистентни негонококни уретритис</b>			
Након прве линије доксициклином	<i>Azithromycin</i> плус <i>Metronidazole</i>	500 mg п. о. 1. дан 250 mg п. о. 4 дана 400 mg 2 x дневно, 5 дана	
Након прве линије азитромицином	<i>Moxifloxacin</i> плус <i>Metronidazole</i>	400 mg п. о. дневно, 7–14 дана 400 mg п. о. 2 x дневно, 5 дана	Уколико се детектује <i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>moxifloxacin</i> треба заменити <i>azithromycin</i> -ом

п. о., перорално,  
и. м, интрамускуларно,  
и. в, интравенски

## Литература

1. Hamasuna R, Yasuda M, Takahashi S, Uehara S, Kawai Y, Miyairi I, Arakawa S, Kiyota H; Japanese Association for Infectious Disease/Japanese Society of Chemotherapy, The JAID/JSC Guide/Guidelines to Clinical Management of Infectious Disease Preparing Committee, Sexually Transmitted Infection Working Group. The JAID/JSC guidelines to Clinical Management of Infectious Disease 2017 concerning male urethritis and related disorders. *J Infect Chemother* 2021;27(4):546–54.
2. Bonkat G (Chair), Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, Schubert S, Wagenlehner F. Guidelines Associates: Devlies W, Horváth J, Mantica G, Mezei T, Pilatz A, Pradere B, Veeratterapillay R. Urethritis. In: EAU Guidelines on Urological Infections – Limited update March 2021. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. *European Association of Urology* 2021:29–32.
3. Marković V. Zapaljenja uretre i periuretralnog tkiva. U: *Urologija – Hirurgija mokraćnih organa 2* (Velibor S. Marković, autor); Novinsko izdavačka ustanova Službeni list SRJ. Beograd, 1997:1165–79.
4. Marković V. Patogeneza urinarne infekcije. U: *Urologija – Hirurgija mokraćnih organa 1* (Velibor S. Marković, autor); Novinsko izdavačka ustanova Službeni list SRJ. Beograd, 1997:202-204.
5. Dixon L, Pearson S, Clutterbuck DJ. Chlamydia trachomatis infection and non-gonococcal urethritis in homosexual and heterosexual men in Edinburgh. *Int J STD AIDS* 2002;13:425–6.
6. Zhang N, Wang R, Li X, Liu X, Tang Z, Liu Y. Are Ureaplasma spp. a cause of nongonococcal urethritis? A systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE* 2014; 9: e113771. doi: 10.1371/journal.pone.0113771.
7. Horner PJ, Blee K, Falk L, Van den Meijden W, Moi H. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS* 2016;27:928–37.
8. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Cent Dis Contr* 2015;64:1–137.
9. Takahashi S, Takeyama K, Kunishima Y, et al. Analysis of clinical manifestations of male patients with urethritis. *J Infect Chemother* 2006;12:283–6.
10. Takahashi S, Takeyama K, Miyamoto S, et al. Incidence of sexually transmitted infections in asymptomatic healthy young Japanese men. *J Infect Chemother* 2005;11:270–3.
11. Ito S, Horie K, Seike K, et al. Usefulness of quantifying leukocytes in first-voided urine to predict positivity for Chlamydia trachomatis in asymptomatic men at high risk for chlamydial infection. *J Infect Chemother* 2014;20:748–51.
12. Takahashi S, Kurimura Y, Hashimoto J, et al. Management for males whose female partners are diagnosed with genital chlamydial infection. *J Infect Chemother* 2011;17:76–9.
13. Mensforth S, Thorley N, Radcliffe E. Auditing the use and assessing the clinical utility of microscopy as a point-of-care test for Neisseria gonorrhoeae in a Sexual Health clinic. *Int J STD AIDS* 2018;29:157–63.
14. Jensen JS, Cusini M, Moi H. 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1650–6.
15. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell C, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis* 2018;67:e1–e94.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the laboratory-based



- detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*-2014. *MMWR Recomm Rep* 2014;63:1–19.
17. Falk L, Enger M, Jensen JS. Time to eradication of *Mycoplasma genitalium* after antibiotic treatment in men and women. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:3134–40.
  18. Muratani T, Inatomi H, Ando Y, Kawai S, Akasaka S, Matsumoto T. Single dose 1 g ceftriaxone for urogenital and pharyngeal infection caused by *Neisseria gonorrhoeae*. *Int J Urol* 2008;15:837–42.
  19. Matsumoto T, Muratani T, Takahashi K, et al. Multiple doses of cefodizime are necessary for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae* pharyngeal infection. *J Infect Chemother* 2006;12:145–7.
  20. Takahashi S, Kurimura Y, Hashimoto J, et al. Pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* detection in oral-throat wash specimens of male patients with urethritis. *J Infect Chemother* 2008;14:442–4.
  21. Hamasuna R, Hoshina S, Imai H, Jensen JS, Osada Y. Usefulness of oral wash specimens for detecting *Chlamydia trachomatis* from high-risk groups in Japan. *Int J Urol* 2007;14:473–5.
  22. Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, et al. Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan. *Emerg Infect Dis* 2011;17:148–9.
  23. Wada K, Uehara S, Mitsuhashi R, et al. Prevalence of pharyngeal *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* among heterosexual men in Japan. *J Infect Chemother* 2012;18:729–33.
  24. Taylor-Robinson D, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: from Chrysalis to multicolored butterfly. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:498–514.
  25. Ootani A, Mizuguchi M, Tsunada S, et al. *Chlamydia trachomatis* proctitis. *Gastrointest Endosc* 2004;60:161–2.
  26. Yabe M, Nomoto Y, Yamazoe M, Yoshikawa H. Disseminated gonococcal infection. *Intern Med* 2005;94:1146–8.
  27. Haki K, Jo T, Takizawa Y, et al. Two cases of gonococcal cellulitis of the eyelids. *Rin Gan* 2006;60:1791–3.
  28. Yokota K, Gomi H, Morishita Y. A case of disseminated gonococcal infection without typical skin rash. *Sex Transm Infect* 2011;85:370–2.
  29. Furumoto K, Mizuta R, Mori T, Ito D. Disseminated gonococcal infection. A case report of generalized peritonitis caused by *Neisseria gonorrhoeae*. *Surgery* 2009;71:872–6.
  30. Suzaki A, Hayashi K, Kosuge K, Soma M, Hayakawa S. Disseminated gonococcal infection in Japan: a case report and literature review. *Intern Med* 2011;50:2039–43.
  31. Hamasuna R, Matsuoto T. Oral sex and sexually transmitted infections. *Clin Virol* 2010;38:289–95.
  32. Ong JJ, Sarumpaet A, Chow EPF, et al. Should female partners of men with non-gonococcal urethritis, negative for *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium*, be informed and treated? Clinical outcomes from a partner study of heterosexual men with NGU. *Sex Trans Dis* 2017;44:126–30.
  33. Bartoletti R, Wagenlehner FME, Johansen TEB, et al. Management of Urethritis: Is It Still the Time for Empirical Antibiotic Treatments? *Eur Urol Focus* 2019;5:29–35.
  34. Moran J, Levine WC. Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infections. *Clin Infect Dis* 1995;20(Suppl 1):S47–65.
  35. Hathorn E, Dhasmana D, Duley L, Ross JDC. The effectiveness of gentamicin in the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*: A systematic review. *Syst Revs* 2014;3:104. doi:10.1186/2046-4053-3-104.



36. Kirkcaldy RD, Weinstock HS, Moore PC, et al. The efficacy and safety of gentamicin plus azithromycin and gemifloxacin plus azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhoea. *Clin Infect Dis* 2014;59:1083–91.
37. Kojima M, Masuda K, Yada Y, et al. Single-dose treatment of male patients with gonococcal urethritis using 2g spectinomycin: microbiological and clinical evaluations. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:50–4.
38. Yuan Z, He C, Yan S, Ke Y, Tankg W. Randomized controlled clinical trial on the efficacy of fosfomycin trometamol for uncomplicated gonococcal urethritis in men. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:507–12.
39. Shigemura K, Fujisawa M. History and epidemiology of antibiotic susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae*. *Curr Drug Targ* 2015;16:272–80.
40. Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century: past, evolution, and future. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:587–613.
41. Lau A, Bradshaw CS, Lewis D, et al. The efficacy of azithromycin for the treatment of genital mycoplasma genitalium: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015;61:1389–99.
42. Salado-Rasmussen K, Jensen JS. Mycoplasma genitalium testing pattern and macrolide resistance: A Danish nationwide retrospective survey. *Clin Infect Dis* 2014;59:24–30.
43. Read TRH, Fairley CK, Tabrizi SN, et al. Azithromycin 1.5g over 5 days compared to 1 g single dose in urethral mycoplasma genitalium: Impact on treatment outcome and resistance. *Clin Infect Dis* 2017;64:250–6.
44. Bissessor M, Tabrizi SN, Twin J, et al. Macrolide resistance and azithromycin failure in a Mycoplasma genitalium-infected cohort and response of azithromycin failures to alternative antibiotic regimens. *Clin Infect Dis* 2015;60:1228–36.
45. Lanjouw E, Ouburg S, De Vries HJ, Stary A, Radcliffe K, Unemo M. 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *Int J STD AIDS* 2016;27:333–48.
46. Khosropour CM, Manhart LE, Gillespie CW, et al. Efficacy of standard therapies against *Ureaplasma* species and persistence among men with nongonococcal urethritis enrolled in a randomised controlled trial. *Sex Trans Infect* 2015;91:308–13.
47. Wagenlehner FME, Brockmeyer NH, Discher T, Friese K, Wichelhaus TA. The Presentation, Diagnosis, and Treatment of Sexually Transmitted Infections. *Deutsches Arzteblatt International* 2016;113:11–22.

## АЛГОРИТМИ

### Препорука у вези са скринингом и терапијом асимптоматске бактериурије

Популација	Скрининг	Лечење	Коментар
Жене у пременопаузи (без трудноће)	☹	☹	
Особе са рекурентним ИМП	☹	☹	Лечење може имати штетне последице
Труднице	☺	☺	
Жене у постменопаузи	☹	☹	
Оболели од дијабетеса	☹	☹	
Старије особе	☹	☹	
Старије особе у институцијама	☹	☹	
Трансплантирани (бубрег)	☺	☺	Током првог месеца по трансплантацији
Трансплантирани (изузев бубрега)	☹	☹	
Болесници са трајним катетером	☹	☹	
Пре уролошке процедуре	☺	☺	Само код оштећења слузнице
Замена кука/колена	☹	☹	
Оштећење кичмене мождине	☹	☹	

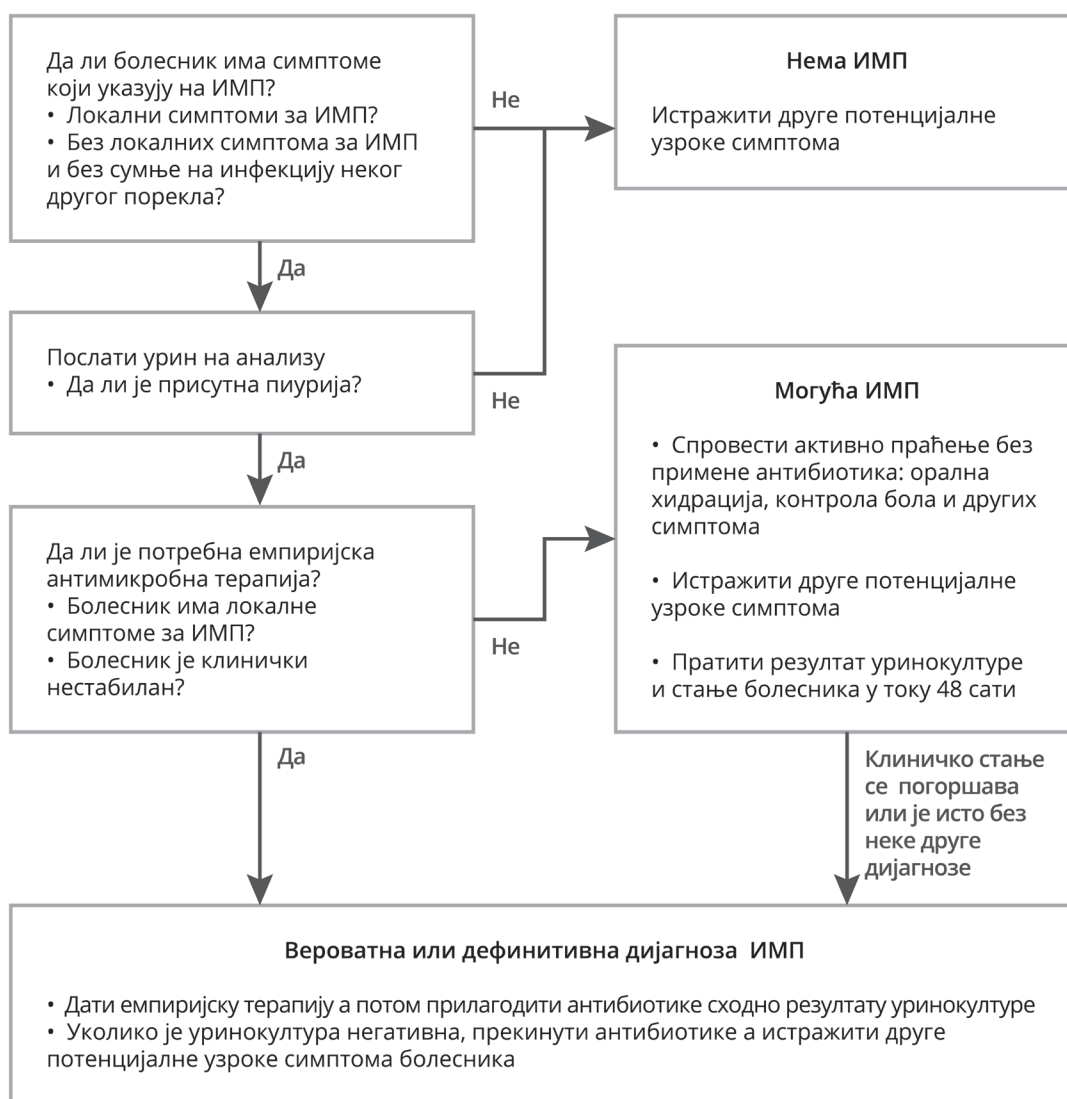
ИМП – инфекције мокраћних путева;

☹ – не препоручује се;

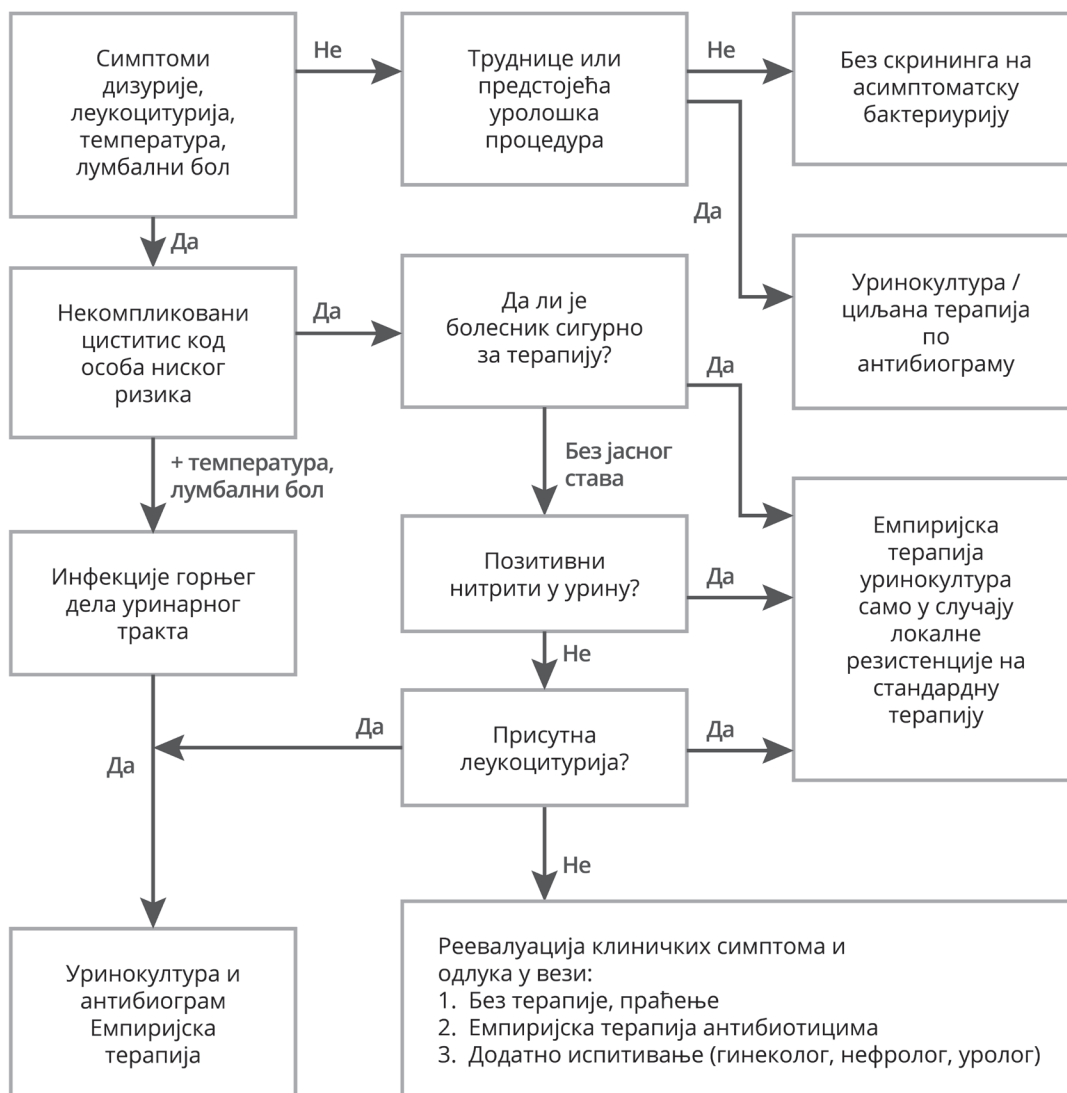
☺ – препоручује се

## Алгоритам за дијагнозу инфекције мокраћних путева (ИМП)

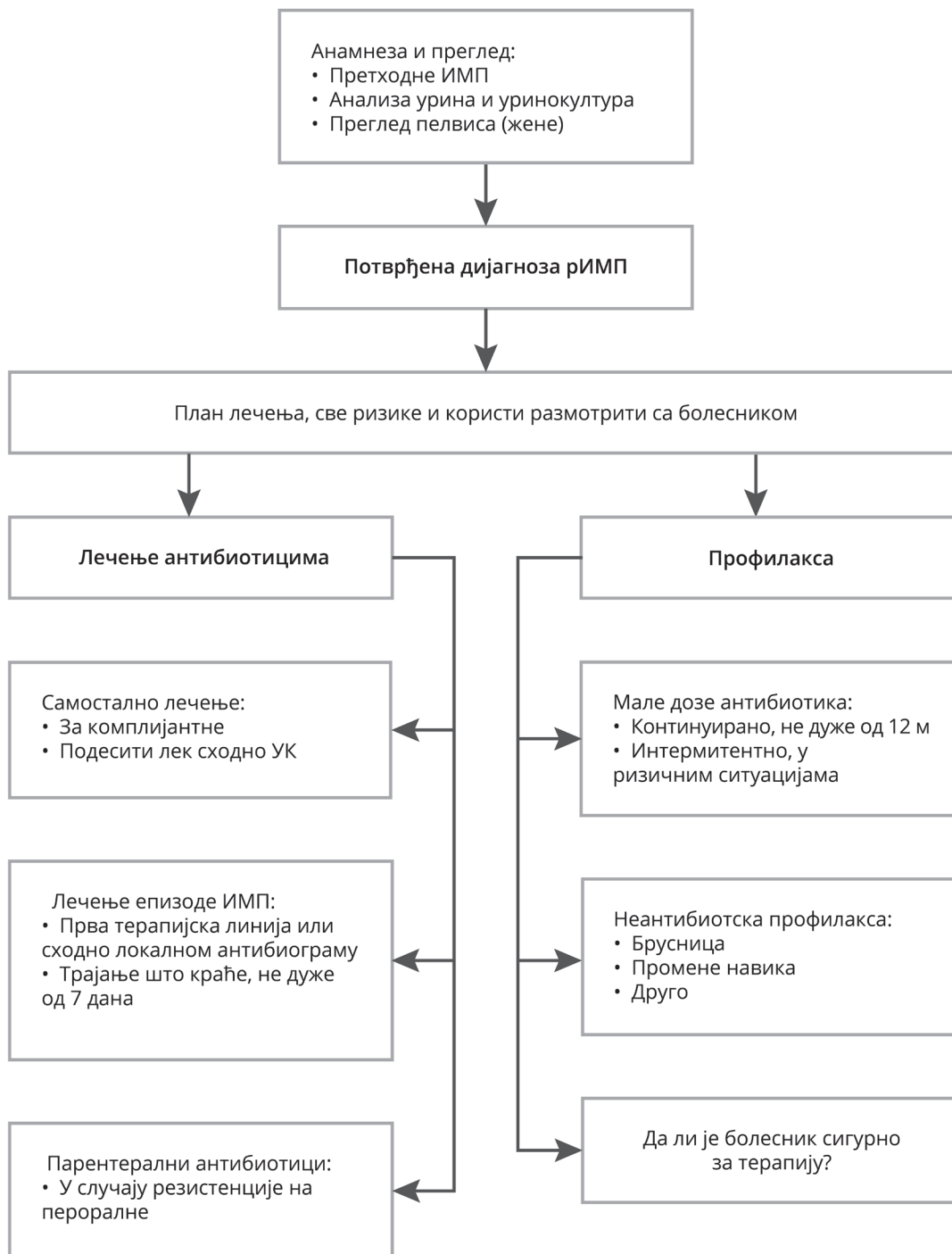
(Адаптирано према референци: Cortes Penfield NW, Trautner BW, Jump RLP. Infect Dis Clin North Am 2017;31:673–88)



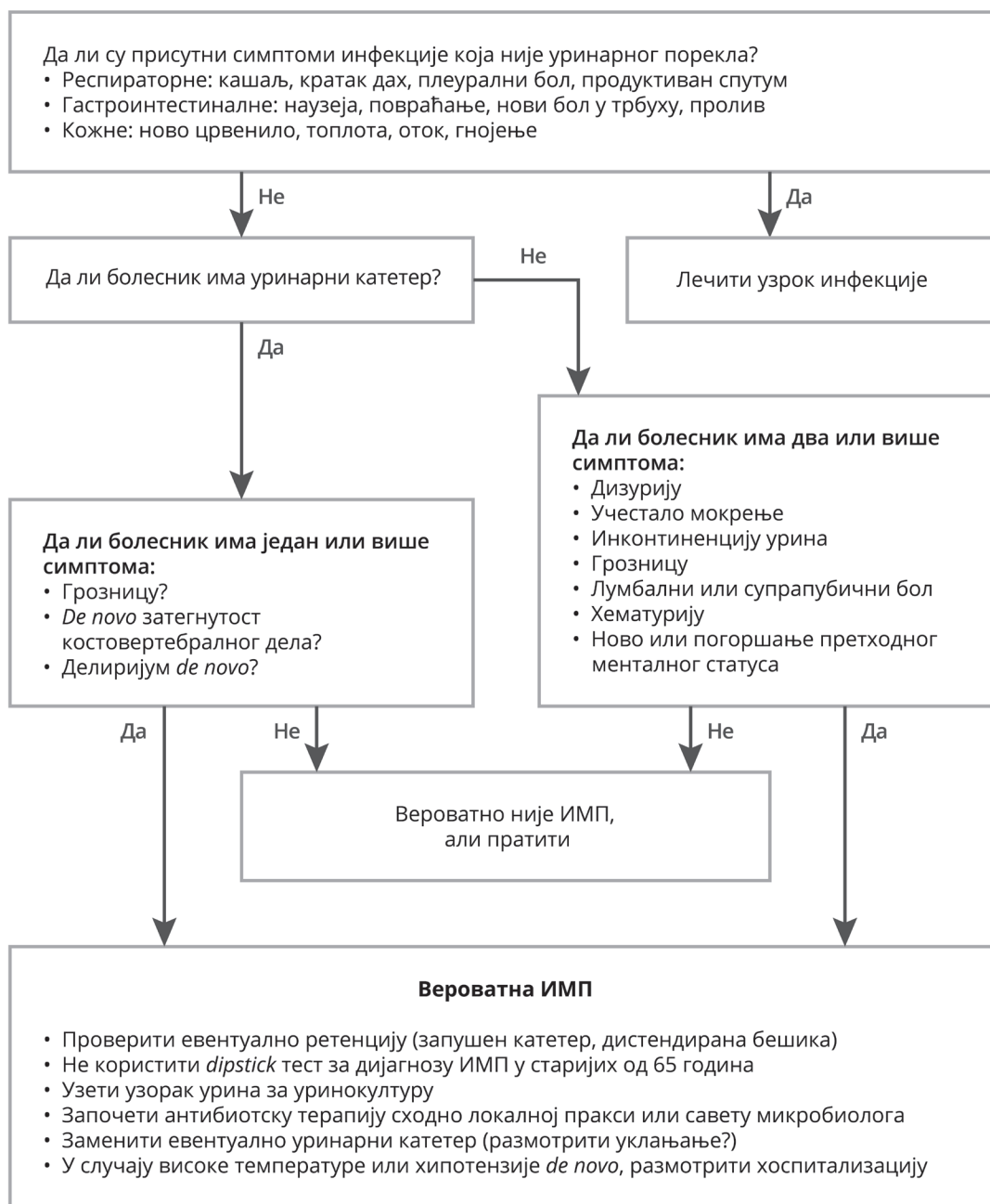
**Алгоритам за дијагнозу и лечење болесника  
са симптомима инфекције мокраћних путева (ИМП)**



## Рекурентне некомплицоване инфекције мокраћних путева (РИМП): дијагноза и лечење



## Инфекције мокраћних путева (ИМП) код особа старије животне доби у смештајним установама





Емпиријско лечење некомплицованог циститиса у особа  $\geq 65$  година које се налазе у смештајним установама и немају уринарни катетер

### Иницијално емпиријско лечење

*Nitrofurantoin* уколико је  $eCrCl > 30$  ml/min  
или  
*Trimethoprim-sulfamethoxazol* уколико је  $eCrCl \geq 15$  ml/min  
или  
*Ciprofloxacin* или *Fosfomicin* само ако је  $eCrCl > 15$  ml/min

### Препорука дозирања сходно бубрежној функцији

<i>eCrCl</i>	максималне дозе
>30 ml/min	<i>Nitrofurantoin</i> 100 mg x 2/дан или <i>Trimethoprim-sulfamethoxazol</i> 160/800 mg x 2/дан
15 - 30 ml/min	<i>Trimethoprim-sulfamethoxazol</i> 80/400 mg x 2/дан <b>НЕ:</b> <i>Nitrofurantoin</i>
< 15 ml/min	<i>Ciprofloxacin</i> 250 mg x 2/дан <i>Fosfomicin</i> 3 g, једнократно <b>НЕ:</b> <i>Nitrofurantoin</i> и <i>Trimethoprim-sulfamethoxazol</i>

### Потенцијална интерреакција

*Ciprofloxacin*

*Theopilline, Tizanidine, Warfarin*

*Trimethoprim-sulfamethoxazol*

*Methotrexate, Phenytoin, Procainamide, Warfarin*

### Трајање лечења (сем за *fosfomicin*)

Жене

3 дана

Мушкарци

7 дана



Република Србиј  
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич  
добре клиничке праксе

**Превенција и лечење некомплицованих  
инфекција мокраћних путева**



9 788680 152165