



Univerza v Mariboru

*Medicinska fakulteta*

MEDICINSKA FAKULTETA UNIVERZE V MARIBORU

KATEDRA ZA DRUŽINSKO MEDICINO

# OBRAVNAVA OKUŽB SPODNJIH SEČIL V DEŽURNI SLUŽBI OSNOVNEGA ZDRAVSTVA

Milena Taskovska

Delo je pripravljeno v skladu s Pravilnikom o častnih nazivih, nagradah, priznanjih in pohvalah Medicinske fakultete Univerze v Mariboru pod mentorstvom prim.izr. prof. dr. Janka Kersnika, dr. med. in somentorice asist. dr. Zalike Klemenc-Ketiš, dr. med.

Maribor, 2011

## Zahvala

*Predvsem bi se rada zahvalila somentorici asist. dr. Zaliki Klemenc-Ketiš, dr. med., za pomoč pri osnovanju raziskovalne naloge in pomoč skozi celoten proces nastajanja. Zahvaljujem se za veliko potrpežljivosti in spodbud na poti nastajanja te raziskovalne naloge. Zahvalila bi se tudi mentorju prim.izr. prof. dr. Janku Kersniku za pomoč pri anketiranju in mentorstvo. Zahvaljujem se tudi Združenju zdravnikov družinske medicine, Osnovnemu zdravstvu Gorenjske in Zavodu za razvoj družinske medicine, ki so v sodelovanju s Katedro za družinsko medicino MF UM poskrbeli, da smo lahko to raziskavo izvedli. Zahvalila bi se tudi vsem ostalim, ki so kakorkoli pripomogli med nastajanjem te raziskovalne naloge, pa niso posebej omenjeni. Posebna zahvala velja vsem zdravnikom, ki so kljub obilici dela bili pripravljeni sodelovati v raziskavi. Zahvala velja tudi vsem bolnicam, ki so se odločile, da v raziskavi sodelujejo.*

## Izveček

**Izhodišča:** Z raziskavo smo želeli dobiti podatke o obravnavi bolnic z akutno nezapleteno okužbo sečil v dežurni ambulanti na primarni ravni. Zanimalo nas je, ali zdravniki obravnavajo in zdravijo bolnice v skladu s smernicami.

**Metode:** Raziskava je bila prospektivna in je potekala od 1. 2. do 31. 7. 2011. V raziskavo so bile povabljene dežurne ambulante vseh zdravstvenih domov v Sloveniji (N = 60), sodelovalo pa je 14 (23,3 %) dežurnih ambulant. Vzorec je zajemal 10 zaporednih obiskov bolnic (vključno s hišnimi obiski in posveti po telefonu) v vsaki posamezni dežurni ambulanti in je štel 139 bolnic (23,2 %). Raziskava je temeljila na vprašalniku, ki so ga za vsako posamezno bolnico izpolnili zdravniki, ki so delali v dežurni ambulanti.

**Rezultati:** Končen vzorec je vseboval 117 bolnic (84,2 %), starih 20-64 let. Pri zdravljenju bolnic z nezapleteno okužbo spodnjih sečil so zdravniki v dežurnih ambulantah popolnoma sledili smernicam za zdravljenje le pri četrtini bolnic. Bolnicam so sicer v večini predpisali pravi antibiotik prve izbire, vendar pa trajanje zdravljenja v večini ni bilo v skladu s smernicami. Jasen vzorec vplivov na zdravnikovo odločitev, da zdravi takšne bolnice v skladu s smernicami, nisem uspela dokazati. Za diagnostične preiskave so se zdravniki odločili pri kar dveh tretjinah bolnic, vendar tudi pri tem kakšnega jasnega vzorca vplivov na odločitev nisem ugotovila. Možen vpliv so imeli le starost bolnice in nekateri podatki iz anamneze.

**Zaključki:** To je prva raziskava, ki preučuje obravnavo bolnic z nezapleteno okužbo sečil v dežurni ambulanti na primarni ravni. Zdravniki, ki delajo v dežurnih ambulantah na primarni ravni, potrebujejo ukrepe za izboljšanje upoštevanja smernic pri obravnavi bolnic z nezapleteno okužbo spodnjih sečil.

**Ključne besede:** nezapletena okužba sečil, dežurna ambulanta, primarna raven

## Abstract

**Background:** The aim of this study was to acquire data related to treatment of women with acute uncomplicated urinary tract infection in primary care emergency departments in Slovenia. The study focused on adherence to guidelines for treatment of uncomplicated urinary tract infection.

**Methods:** This was a prospective study that took place from February 1<sup>st</sup> to July 30<sup>th</sup> 2011. Emergency departments of all primary health centres in Slovenia (N = 60) were invited. Invitation was accepted by 14 (23.3%) emergency departments. In the sample, 10 consecutive women (including home visits and telephone consultations) in every emergency department were included. A total of 139 patients (23.2%) participated in the study. Data was collected through a questionnaire, which was sent to physicians in primary care emergency departments in Slovenia and was filled for each patient individually.

**Results:** The final sample included 117 women (84.2%), aged 20-64 years. Physicians in emergency department prescribed therapy according to the guidelines for treatment of uncomplicated urinary tract infection to one quarter of patients. First choice antibiotic was prescribed to most patients, however duration of treatment exceeded the recommended. No clear pattern of factors that influenced physicians' decision to treat patients according to the guidelines was detected. Different diagnostic tests for diagnosing uncomplicated urinary tract infection were ordered to two-thirds of patients. No clear algorithm of factors that influenced the decision to order diagnostic test was detected. Although, age of the patient and some anamnestic data may have some influence.

**Conclusions:** This study provides a first insight into management and treatment of women with uncomplicated urinary tract infection in primary care emergency departments in Slovenia. Physicians in primary care emergency departments need additional knowledge and measures to better adhere to guidelines for treatment of uncomplicated urinary tract infection in women.

**Key words:** uncomplicated urinary tract infection, emergency department, primary care

## KAZALO

KAZALO .....	5
KAZALO SLIK .....	8
KAZALO TABEL .....	8
1 Uvod.....	9
1.1 Epidemiološki podatki .....	9
1.2 Okužbe spodnjih sečil.....	10
1.2.1 Urethritis .....	11
1.2.2 Cistitis .....	11
1.2.3 Prostatitis .....	12
1.3 Povzročitelji okužb spodnjih sečil .....	12
1.4 Simptomi in znaki okužb spodnjih sečil .....	13
1.5 Dejavniki tveganja .....	14
1.6 Diagnostične preiskave .....	16
1.7 Zdravljenje bolnikov z okužbami spodnjih sečil .....	19
1.7.1 Specifično zdravljenje.....	21
1.7.2 Nespecifično zdravljenje.....	31
1.8 Antimikrobna zaščita.....	32
1.8.1 Antimikrobna zaščita s trajno nizkimi dozami antibiotikov .....	32
1.8.2 Postkoitalna profilaksa .....	33
1.8.3 Terapija samostojnega začetka (self-start terapija).....	33
1.9 Nepozdravljene okužbe sečil .....	33
1.10 Ponavljajoče se okužbe sečil.....	33
1.10.1 Relaps .....	33
1.10.2 Reinfekcija .....	34
1.11 Stroški obravnave bolnika z okužbo sečil.....	34
1.12 Povezava med okužbo sečil in spolno prenosljivimi boleznimi.....	35

1.13	Obravnavanje bolnikov z akutno okužbo sečil na daljavo .....	35
1.13.1	Obravnavanje bolnikov z akutno okužbo sečil po telefonu.....	35
1.13.2	Obravnavanje bolnikov z akutno okužbo sečil s pomočjo navodil preko spleta	36
1.14	Kakovost življenja bolnic z okužbo sečil .....	36
2	Namen, cilji in hipoteze.....	37
2.1	Namen.....	37
2.2	Cilji .....	37
2.3	Hipoteze .....	37
3	Metode .....	38
3.1	Tip raziskave .....	38
3.2	Vzorec dežurnih ambulant .....	38
3.3	Vzorec bolnic.....	38
3.4	Vprašalnik .....	38
3.5	Potek raziskave .....	39
3.6	Spremenljivke.....	39
3.7	Analiza podatkov .....	40
4	Rezultati.....	41
4.1	Opis vzorca .....	41
4.2	Univariatna analiza.....	45
4.2.1	Vplivi na upoštevanje smernic .....	45
4.2.2	Vplivi na odločanje za diagnostične preiskave.....	45
4.2.3	Vpliv na predpis antibiotika .....	46
4.3	Multivariatna analiza.....	46
4.3.1	Vplivi na odločitev za diagnostično preiskavo .....	46
4.3.2	Vplivi na odločitev za zdravljenje z antibiotikom .....	47
4.4	Drevesna analiza podatkov.....	47
4.4.1	Vplivi na upoštevanje smernic .....	47
4.4.2	Vpliv na odločanje za diagnostične preiskave .....	49

4.4.3	Vplivi na predpis antibiotika .....	50
5	Razprava.....	54
5.1	Starost .....	54
5.2	Tip stika.....	54
5.3	Trajanje simptomov ob obisku zdravnika .....	56
5.4	Vzroki za obisk zdravnika .....	56
5.5	Simptomi.....	56
5.6	Znaki .....	57
5.7	Diagnostične preiskave .....	57
5.8	Predpis antibiotika .....	58
5.9	Trajanje zdravljenja .....	61
5.10	Druga zdravila .....	62
5.11	Napotitev na sekundarno raven.....	62
5.12	Upoštevanje smernic .....	62
5.13	Vplivi na upoštevanje smernic .....	63
5.14	Vplivi na odločanje za diagnostične preiskave .....	63
5.15	Vpliv na predpis antibiotika .....	64
5.16	Izpolnjevanje ciljev raziskave .....	64
5.17	Potrjevanje hipotez .....	64
5.18	Prednosti in slabosti raziskave .....	65
5.19	Možnosti za nadaljnje raziskave.....	65
6	SKLEPI.....	67
7	Literatura.....	69
8	Uporabljene kratice.....	76
9	Priloge .....	77

## KAZALO SLIK

Slika 1: Algoritem obravnave okužbe sečil pri ženskah v družinski medicini (30) .....	20
Slika 2: Algoritem obravnave okužbe sečil (42) .....	21
Slika 3: Uporaba antibiotikov v Evropi leta 2003 (55).....	31
Slika 4: Drevesna (hierarhična) analiza - vpliv na upoštevanje smernic za zdravljenje akutne nezapletene okužbe spodnjih sečil .....	48
Slika 5: Drevesna (hierarhična) analiza - vpliv na upoštevanje smernic za zdravljenje akutne nezapletene okužbe spodnjih sečil (brez diagnostičnih preiskav) .....	49
Slika 6: Drevesna (hierarhična) analiza - vpliv na odločitev za izvedbo diagnostičnih preiskav.....	50
Slika 7: Drevesna (hierarhična) analiza - vpliv na prepisovanje antibiotikov.....	51
Slika 8: Drevesna (hierarhična) analiza - vpliv na predpisovanje zdravila prve izbire za zdravljenje akutne nezapletene okužbe spodnjih sečil (trimetoprim-sulfametoksazol) .....	52
Slika 9: Drevesna (hierarhična) analiza - vpliv na prepisovanje kinolonov .....	53

## KAZALO TABEL

Tabela 1: Vzroki za obisk zdravnika .....	41
Tabela 2: Simptomi, ugotovljeni med kliničnim pregledom .....	42
Tabela 3: Znaki, ugotovljeni med kliničnim pregledom .....	42
Tabela 4: Prisotnost nitritov v urinu (določeno s testnim lističem).....	42
Tabela 5: Prisotnost levkocitov v urinu (določeno s testnim lističem) .....	43
Tabela 6: Prisotnost eritrocitov v urinu (določeno s testnim lističem).....	43
Tabela 7: Prisotnost nitritov v urinu (določeno z laboratorijsko preiskavo urina).....	43
Tabela 8: Prisotnost levkocitov v urinu (določeno z laboratorijsko preiskavo urina) .	44
Tabela 9: Prisotnost eritrocitov v urinu (določeno z laboratorijsko preiskavo urina) .	44
Tabela 10: Multivariatna analiza vplivov na odločitev za diagnostično preiskavo .....	46
Tabela 11: Multivariatna analiza vplivov na odločitev zdravljenja z antibiotikom ....	47



## 1 UVOD

Okužbe sečil so poleg okužb dihal najpogostejše okužbe v splošni populaciji. Glede na mesto vnetja jih razvrščamo v dve skupini: okužbe spodnjih sečil (okužba sečnice, sečnega mehurja in prostate) in okužbe zgornjih sečil (okužbe sečevodov in ledvic). O nezapleteni okužbi spodnjih sečil govorimo pri mlajših, nenosečih drugače zdravih ženskah, pri vseh ostalih pa vedno pomislimo na zapleteno okužbo sečil. Nezapletena okužba spodnjih sečil je akutni nezapleteni cistitis. O zapleteni okužbi sečil govorimo pri starostnikih, osebah z anatomskimi, funkcijskimi in metabolnimi nepravilnostmi, bolniki s sečnimi kamni, kateteriziranih bolnikih ali po uroloških posegih (1).

### 1.1 Epidemiološki podatki

Podatki iz literature govorijo o veliki pogostosti okužb sečil pri ženskah. Tako ima polovica žensk pred 24. letom starosti vsaj enkrat v življenju okužbo sečil, ena tretjina jih zaradi tega vsaj enkrat potrebuje antibiotik (2,3), ena četrtnina pa jih ima ponavljajočo se okužbo sečil (3). 20 % povzročiteljev okužb sečil je odpornih na trimetoprim in cefalosporine, 50 % pa na amoksicilin (4, 5). Vsako leto 5 % žensk obišče zdravnika družinske medicine zaradi dizurije in pogostih mikcij, od teh pa jih ima 50-80 % okužbo sečil laboratorijsko potrjeno (5, 6). Incidenca akutnega nezapletenega cistitisa med mladimi spolno aktivnimi ženskami je 0,5-0,7/oseb na leto (7,8).

V ZDA je imelo leta 1995 11,3 milijonov žensk vsaj eno epizodo akutnega cistitisa, ki je bila zdravljena z antibiotiki, kar je skupaj stalo zdravstveno blagajno 1,6 milijard ameriških dolarjev (9). Podobne rezultate so pokazale tudi raziskave v Izraelu (10). V ZDA zaradi okužb sečil predpišejo 15 % vseh predpisanih antibiotikov (11). Podatki za Kanado so podobni kot za ZDA (12). V Italiji je prevalenca obiskov pri zdravniku družinske medicine zaradi okužbe sečil 1,6 % vseh obiskov na mesec (3). Podobni so tudi podatki iz Velike Britanije, kjer zaradi okužbe sečil na letni ravni beležijo skupaj 7,9 milijonov obiskov zdravnika družinske medicine (12). Na Nizozemskem so okužbe sečil osmi najpogostejši vzrok za obisk zdravnika družinske medicine in predstavljajo 1 % vseh obiskov na primarni ravni (13). Več kot 25 % vseh antibiotikov na Nizozemskem, predpisanih s strani zdravnika družinske medicine, je namenjenih zdravljenju okužb sečil, od tega 95 % za zdravljenje akutnega cistitisa (14). V Avstraliji letno zaradi okužbe sečil zbolijo 250.000 ljudi; in sicer vsaka tretja ženska in vsak dvajseti moški (15). Mabeck je ugotovil, da ima polovica žensk, pri katerih se je nezapletena okužba sečil pozdravila spontano, ponavljajoče se okužbe v enem letu

po prvi okužbi (16). Raziskava med študentkami v ZDA je pokazala, da jih je imelo 27 % eno epizodo ponavljajoče se okužbe v prvih 6 mesecih po prvi okužbi sečil, 2,7 % pa več epizod v naslednjih 6 mesecih. Finska študija med ženskami, starimi od 17 do 82 let, ki so zbolele za akutnim cistitisom, povzročenim z *E. coli*, je pokazala, da jih je imelo 44 % ponavljajočo se okužbo v prvem letu po primarni okužbi, in sicer 53 %, starih 55 let ali več, in 36 %, starih 55 let ali manj (16). Raziskave so pokazale, da so okužbe sečil pogoste tudi med postmenopavzalnimi ženskami, saj jih je v obdobju enega leta 10 % imelo akutno okužbo sečil (17). Ženske, stare od 16 do 35 let, so, v primerjavi z moškimi iste starosti, do 35-krat bolj dovzetne za okužbo sečil (18). Ta razlika se zmanjšuje po 65. letu starosti, ko je tveganje pri ženskah, glede na moške, samo dvakrat večje (18). Ženske z akutno okužbo sečil pogosto obišejo dežurno ambulanto na primarni ravni. V ZDA je ena od desetih žensk, ki imajo okužbo sečil, obravnavana v dežurni ambulanti (19). Raziskava v kateri je sodelovalo 8 evropskih držav, med njimi tudi Slovenija je pokazala da zaradi bolezni sečil na primarni ravni izven rednega delovnega časa poišče zdravniško pomoč med 3,0 in 5,3 % bolnikov (20). Razen za ZDA v literaturi nisem zasledila podatke o prevalenci nezapletenih okužb sečil v dežurni ambulanti na primarni ravni.

Pomen okužb spodnjih sečil ponazarjajo tudi zdravstveno-statistični podatki za Slovenijo. V letu 2009 so bile bolezni sečil in spolovil osmi najpogostejši vzrok za obisk v zunajbolnišničnem zdravstvenem varstvu na primarni ravni. Vnetje sečnega mehurja je bilo najpogostejši vzrok za obisk v zunajbolnišničnem zdravstvenem varstvu na primarni ravni pri ženskah vseh starosti, teh obiskov je bilo skupaj 41.303 oz. 40,1/1.000 prebivalcev. Pri moških pa je bilo vnetje sečnega mehurja na tretjem mestu; skupaj 7.270 obiskov oz. 7,2/1.000 prebivalcev. Očitno je torej, da so okužbe spodnjih sečil pogostejše pri ženskah. Velja tudi, da so mlade, spolno aktivne ženske najbolj dovzetne za tovrstne okužbe. Statistični podatki kažejo, da sta med boleznimi sečil in spolovil, vnetje sečnega mehurja (26.339 obiskov oz. 41,6/1.000 prebivalcev) in druge vrste vnetja nožnice in ženskega zunanlega spolovila (24.268 obiskov oz. 38,2/1.000 prebivalcev) dva najpogostejša vzroka za obisk v zunajbolnišničnem zdravstvenem varstvu na primarni ravni (21).

## **1.2 Okužbe spodnjih sečil**

V skupino okužb spodnjih sečil sodijo okužbe sečnice, sečnega mehurja in, pri moških, prostate. Pojavnost okužb sečil se razlikuje glede na spol in starost. V odrasli dobi so okužbe sečil pogostejše pri mlajših spolno aktivnih ženskah, njihova incidenca

pa narašča s starostjo. Pri mlajših ženskah so pogostejše akutne nezapletene okužbe spodnjih sečil. Pri moških incidenca okužb sečil prav tako narašča s starostjo, predvsem zaradi hipertrofije prostate. Zapletene okužbe sečil so pogoste v bolnišnicah, še posebej pri kateteriziranih bolnikih in po kirurških posegih na sečilih (1).

### 1.2.1 Urethritis

Urethritis je vnetje sečnice. Akutni urethritis je povezan z dizurijo, siljenjem na vodo in pogostim uriniranjem ter bolečinami v spodnjem delu trebuha. Simptomi se pojavijo počasneje, pogosto je prisoten izcedek iz nožnice pri ženskah in izcedek iz sečnice pri moških (1). Najpogostejši povzročitelji uretritisa so *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* in herpes simplex virus. Uretritisu pri ženskah je pogosto pridružen tudi vaginitis. Simptomi vaginitisa so neprijeten vonj iz nožnice, izcedek, pruritus in dispareunija. Najpogostejši povzročitelji so *Candida albicans*, *Gardenerella vaginalis* in *Trichomonas vaginalis* (22). Če v anamnezi zasledimo podatek, da je bolnica že prebolelo eno od teh okužb, moramo narediti klinični pregled medenice in izolirati patogen iz urina. Etiološko je pomemben podatek o pogostih menjavah spolnih partnerjev. Empirično poleg bolnice zdravimo tudi njene spolne partnerje (1).

### 1.2.2 Cistitis

Cistitis je vnetje sečnega mehurja. Za akutni nezapleteni cistitis je značilno pogosto in pekoče odvajanje majhnih količin seča, ki je moten in neprijetnega vonja, včasih je lahko tudi krvav. Bolnice imajo bolečine v spodnjem delu trebuha nad sramno kostjo oz. v predelu mehurja. Zdrave bolnice z začetnim in izoliranim cistitisom zdravimo empirično, pred tem pa je potrebno izključiti prisotnost zapletene okužbe (1, 23), ki poteka na podlagi anamneze, kliničnega pregleda in diagnostičnih testov. Anamneza je pri obravnavi bolnic z okužbo sečil zelo pomembna. Pomembno je pridobiti čim več podatkov o možnih dejavnikih, ki bi govorili o zapleteni okužbi, in izključiti druge genitourinarne simptome, s tem pa oceniti tveganje za ponavljajočo se okužbo. Nosečnost, moški spol, strukturne anomalije genitourinarnega trakta, urolitiaza, ledvična insuficienca, imunska insuficienca, diabetes melitus, nedavno zdravljenje z antibiotiki ali nedavni poseg na genitourinarnem traktu so najpomembnejši dejavniki, ki pripomorejo k nastanku zapletene okužbe. Če so pozitivni, potem je potrebna podrobnejša obravnava bolnika in napotitev na morfološke preiskave sečil. Zelo pomembno je tudi ločiti simptome spodnjih sečil od uretritisa in vaginitisa (1).

### 1.2.3 Prostatitis

Prostatitis je vnetje prostate. Za akutni prostatitis so značilni utrujenost, zvišana telesna temperatura, mrzlica, bolečine v mišicah in presredku, moten seč, dizurične težave, tanjši curek seča in zaostanek seča po mikciji. Prostata je na otip zelo boleča. Kronični prostatitis poteka asimptomatsko ali pa se kaže z nelagodjem ali bolečino v perineju, spodnjem delu trebuha ali na notranji strani stegen. Prisotni so dizurija, pogoste mikcije, subfebrilna telesna temperatura, redkeje pa se pojavi boleč izliv semena. Prostata je pri digitorektalnem pregledu normalno velika ali pa povečana in palpatorno boleča (1).

## 1.3 Povzročitelji okužb spodnjih sečil

Najpogostejši povzročitelj okužb spodnjih sečil je *Escherichia coli* (75-95 %). Randomizirana kontrolna študija je pokazala, da ima 77 % bolnikov ponavljajočo se okužbo z istim sevom *E. coli*, 23 % pa jih ima reinfekcijo z drugim sevom *E. coli*. Če imamo v mislih genito-analno-uretralno pot prenosa, potem lahko rečemo, da je rezervoar te okužbe črevesje. Mehanizem invazije *E. coli* je adhezija na urotelij s pomočjo fimbrij, ki ji omogočajo vstop v epiteljske celice mehurja (24, 25). Fimbrije so filamentozni podaljški bakterij. Ena od nalog fimbrij je tudi adhezija. Fimbrijski adhezini so lahko manozna občutljivi ali pa manozna rezistentni. Manozna občutljivi adhezini so pili tip I, ki se vežejo na ostanke manoze na površini celic gostitelja. Gal-Gal podskupina manozna rezistentnih adhezinov se veže na receptor za krvno skupino P in je povezana s pielonefritisom. Vezavno mesto je galaktoza-1-4-digalaktosid v nevtralne glikofosfolipide, ki ga najdemo na površini epiteljskih celic in eritrocitov. Druga podskupina manozna rezistentnih adhezinov so X-adhezini, ki so heterogeni. Poleg fimbrijskih obstajajo tudi t.i. afimbrijski adhezini, ki so tudi vključeni v proces adherence mikrobov na površini epitelija (25). V fazi replikacije bakterija tvori večje znotrajcelične rezervoarje bakterij, ki so zelo stabilen izvor bakterij za kolonizacijo mehurja. Bakterija tvori tudi biofilm, ki jo ščiti pred ostalimi vnetnimi agensi, ki so v njeni neposredni okolici (24). Okužbam z *E. coli* sledijo okužbe s *Staphylococcus saprophyticus* (5-20 %), *Klebsiella spp.* in *Proteus mirabilis* (26). Te okužbe so redkejše in so pogosto povezane z različnimi strukturnimi anomalijami sečil, kateterizacijo in ledvičnimi kamni (24). Raziskava na Hrvaškem je pokazala, da je najpogostejši povzročitelj okužb sečil *E. coli* (77 %), sledijo ji *Enterococcus faecalis* (9 %), *Proteus mirabilis* (5 %), *Klebsiella spp* (3 %), *Streptococcus agalactiae* (3 %) in *Enterobacter* (1 %) (27). V bolnišnicah, kjer so pogostejše zapletene okužbe sečil, so

izolirani drugi povzročitelji, ki so redkejši in niso značilni za okužbe sečil, včasih pa gre tudi za multirezistentne seve bakterij (23).

### ***1.4 Simptomi in znaki okužb spodnjih sečil***

Simptomi in znaki, ki kažejo na okužbo spodnjih sečil, so bolečina v spodnjem delu trebuha nad sramno kostjo, povečana frekvenca uriniranja, siljenje na vodo in pekoče odvajanje majhnih količin seča (polaksiurija), ki je včasih lahko moten, neprijetnega vonja in krvavkast (1). Kljub temu je včasih težko izključiti oz. potrditi, ali res gre za okužbo sečil. V raziskavi, v kateri so avtorji primerjali rezultate več raziskav o značilnih simptomih in znakih okužb sečil, so ugotovili, da simptomi nimajo zelo velike diskriminativne diagnostične vrednosti. Dizurija, pogosto uriniranje in siljenje na uriniranje imajo namreč večjo občutljivost kot pa specifičnost in so bolj uporabni za izključitev diagnoze okužbe sečil, kadar semikvantitativni pregled urina pokaže, da je prisotnost bakterij v mejah normale oz. ne presega naslednjih vrednosti  $\geq 10^2$  CFU/ml,  $\geq 10^3$  CFU/ml in  $\geq 10^5$  CFU/ml. Hematurija ima višjo specifičnost kot pa občutljivost in govori v prid okužbi sečil, ko je koncentracija bakterij v urinu  $\geq 10^2$  CFU/ml in  $\geq 10^3$  CFU/ml. Če so prisotni prej omenjeni simptomi in je pozitiven tudi testni listič na nitrite, potem je velika verjetnost, da je prisotna okužba sečil. Pozitiven nitritni test poveča verjetnost okužbe z 75,8 % na 93,3 %, če je v urinu  $\geq 10^2$  CFU/ml ter z 67,4 % na 90,1 %, če je v urinu  $\geq 10^3$  CFU/ml. Dizurija in pozitiven testni listič za nitrite povečata verjetnost okužbe z 51,1 % na 82,2 %, če je v urinu  $\geq 10^5$  CFU/ml (28).

Starejše raziskave govorijo o tem, da dizurija, povečana frekvenca uriniranja, hematurija, bolečine v predelu ledvene hrbtenice in občutljivost v kostovertebralnem kotu povečajo verjetnost za okužbo sečil, ko v seču najdemo od  $\geq 10^2$  CFU/ml do  $\geq 10^5$  CFU/ml. Anamnestičen podatek o izcedku iz nožnice, iritaciji sluznice nožnice in izcedek iz nožnice pri kliničnem pregledu zmanjšajo verjetnost za okužbo sečil za 20 % (29).

Simptomi okužbe sečil so povprečno prisotni od 3 do 5 dni, če z antibiotično terapijo začnemo takoj. Če s predpisom antibiotika počakamo 48 ur oz. bolnik pride k zdravniku kasneje, se trajanje simptomov podaljša za 37 % (4).

## 1.5 Dejavniki tveganja

Večja dovzetnost žensk za okužbe sečil je povezana z anatomijo in fiziologijo ženskih sečil. Sečnica pri ženskah je krajša in anatomsko leži v neposredni bližini anusa in nožnice (30). Zaradi tega je periuretralna mukoza zelo dovzetna za kolonizacijo z bakterijami iz črevesa. Ko enterobakterije vdrejo v normalno floro tega predela, se poveča tveganje za okužbo. Raziskave so pokazale, da 2 tedna po kolonizaciji periuretralnega predela s črevesnimi bakterijami pride v 46-90 % primerov do pojava simptomov okužbe sečil. Pri ženskah s ponavljajočimi se okužbami sečil pride do trajne kolonizacije vaginalne mukoze z enterobakterijsko floro. Vpliv na pojavnost okužb sečil pa imajo tudi različne variacije perinealne anatomije pri ženskah. Hooton in sodelavci so ugotovili, da je razdalja od anusa do uretre pri ženskah s ponavljajočimi se okužbami daljša od 4,5 cm. To je pomembno predvsem, ko drugi eksogeni dejavniki, ki imajo večji vpliv na nastanek okužb sečil, niso prisotni (18).

Tudi določeni vedenjski vzorci (zavestno zadrževanje vode, spolna dejavnost ter uporaba spermicidov in diafragme) imajo vpliv na pojav okužb sečil, saj povečajo tveganje (30, 31). Zavestno zadrževanje urina več kot 3-4 ure je dejavnik tveganja za okužbo sečil. Raziskava je pokazala da je pri ženskah z akutnim vnetjem sečil bolj boleče zadrževanje vode kot pa sama mikcija (32). Nekaj raziskav je pokazalo, da obstaja povezava med spolno dejavnostjo in tveganjem za okužbo sečil. Le-te so namreč najpogostejše pri mladih ženskah v obdobju, ko se začnejo prvi spolni odnosi. Prospektivna raziskava med 796 mladimi spolno aktivnimi ženskami je pokazala, da je tveganje za pojav okužbe sečil 1., 3. in 5. dan po spolnem odnosu 1,4 %, 2,8 % in 5,7 %. Uporaba spermicidov ali kombinacija spermicida in mehanične zaščite je prav tako povezana s povečanim tveganjem za okužbo sečil. Spermicidi, posebej tisti, ki vsebujejo nonkisol 9, spremenijo normalno floro nožnice in omogočajo lažji vdor uropatogenov (18). Dolgotrajna in pogosta antibiotična terapija uniči normalno floro nožnice in rektuma in sečila izpostavi bolj rezistentnim bakterijam (18). Veliko pozornosti je namenjene tudi higieni sečil. Ženskam se svetuje mikcija po spolnem odnosu, pravilna higiena (umivanje in brisanje spolovila), povečan vnos tekočin, izogibanje zadrževanju urina ter pravilna uporaba tamponov in higienskih vložkov. Kljub temu pa ni dokazano, da bi ti ukrepi zmanjšali tveganje za okužbo sečil (18).

Genetska nagnjenost k ponavljajočim se okužbam sečil je dokazana. Ženske, ki imajo tovrstne okužbe sečil v anamnezi, navajajo prisotnost le-teh tudi pri materi ali drugih družinskih članih (18, 33). Schaeffer in sodelavci so opazili, da imajo ženske s

ponavljajočo se okužbo sečil povečano vezavno receptivnost za *E. coli*, ki ni samo na sluznici nožnice in uretre, ampak tudi na bukalni sluznici, kar govori v prid genetski nagnjenosti. Lewisov nesekretorni krvni antigen in recesivni fenotip sta povezana z večjim tveganjem za ponavljajočo se okužbo. Lewisov antigen ima zaščitni učinek zaradi udeležbe v fosforilaciji površinskih proteinov urotelija, ki omogoča sterično vsidravanje. Recesivni in nesekretorni fenotipi so povezani s povečano gostoto razpoložljivih uroepiteljskih receptorjev za vezavo z bakterijskimi adhezini (18). Obstaja tudi povezava med ekspresijo HLA-A3 in tveganjem za ponavljajočo se okužbo sečil. Schaeffer in sodelavci so ugotovili, da ima HLA-A3 34 % bolnikov s ponavljajočo se okužbo sečil, v primerjavi z 8 % zdravih v kontrolni populaciji (18).

Estrogenski status je najpomembnejši dejavnik tveganja, ki je povezan s starostjo. Zaradi delovanja estrogena je nožnični pH aciden, kar omogoča proliferacijo *Lactobacillus*, ki je največja obramba pred patogeno kolonizacijo. Zmanjševanje koncentracije estrogena v času menopavze povzroča spremembo pred tem predominantne nožnične flore, *Lactobacillus* zamenjajo *E. coli* in druge *Enterobacteriaceae*. Randomizirana, dvojno slepa placebo kontrolirana raziskava z intravaginalnim nadomeščanjem estrogena pri postmenopavzalnih ženskah je pokazala, da ima estrogen zaščitni učinek pred ponavljajočo se okužbo (18). Stamm in sodelavci so ugotovili, da so se pri 61 % žensk, ki so dobile intravaginalno estriol, laktobacili ponovno naselili na sluznico. Takšnih sprememb v skupini žensk, ki je dobila placebo, ni bilo. Vendar so raziskave pokazale, da je učinkovita samo intravaginalna aplikacija nadomestnega estrogena, oralna nadomestna terapija pa ne (18, 30).

Kirurški posegi na sečilih z namenom korekcije urinske inkontinence so povezani z večjo incidenco okužb sečil, nastanejo pa zaradi povečane količine rezidualnega volumna v sečnem mehurju in staze urina. Bivanje v domovih starejših občanov je tudi povezano s povečano incidenco okužbe sečil pri starejših. Vzrok so predvsem številna pridružena kronična stanja, ki vplivajo na urodinamiko, povečan rezidualni volumen seča v sečnem mehurju, slab funkcionalni status in kateterizacija zaradi inkontinence. V domovih starejših občanov se kar 25 % vseh antibiotikov, ki se predpišejo bolnikom z okužbami sečil, predpišejo sicer asimptomatskim bolnikom, kar pripomore k povečani pojavnosti resistantnih sevov bakterij (18, 31).



Tudi trajna urinska kateterizacija je povezana z visoko stopnjo bakteriurije. Incidenca je od 1 % do 6 % na dan. Profilaktična antibiotična terapija ni učinkovita. Incidenco okužb učinkovito zmanjša pravilno čiščenje kože meatusa pred kateterizacijo (18).

## **1.6 Diagnostične preiskave**

Diagnozo akutne nezapletene okužbe spodnjih sečil v splošni ambulanti postavimo na podlagi anamneze in kliničnega pregleda. Če je slika nejasna, uporabimo preiskavo urina s testnim lističem (30, 34).

V anamnezi so pomembni naslednji podatki: kdaj so se začele težave, koliko časa trajajo, če je imel bolnik(-ca) pred tem podobne težave, če je bil(a) pred kratkim na kakšnem posegu na sečilih. Pomembni so tudi podatki o simptomih (bolečina, povišana telesna temperatura, bolečina pri mikciji, pogostost mikcij, količina urina, njegova barva, vonj, motnost in izcedek iz nožnice) in podatki o življenjskih navadah (higienske navade, pogosta menjava spolnih partnerjev, pridružene kronične bolezni) (1). Za diagnozo akutnega nezapletenega cistitisa običajno zadostuje samo anamneza, če so prisotni tipični simptomi in znaki. Če pa niso, potem je potrebna preiskava urina (30, 34). Čeprav je cistitis zelo pogost vzrok za dizurijo, lahko tudi druge bolezni povzročajo podobno klinično sliko. Trije najbolj pogosti vzroki za akutno dizurijo pri ženskah so cistitis, uretritis in vaginitis. Piurija je prisotna pri cistitisu in uretritisu, redko pri vaginitisu. Hematurija je občasno prisotna pri cistitisu, vendar zelo redko pri vaginitisu in uretritisu. Urinokultura je pozitivna pri cistitisu, vendar je negativna pri uretritisu in vaginitisu. Simptomi cistitisa so akutni in številni. Pri uretritisu se razvijajo postopoma, so blagi in pogosto je prisoten tudi izcedek iz nožnice ali krvavitev. Vaginitis se običajno kaže z izcedkom iz nožnice, s spremembo barve ali vonja izcedka, z dispareunijo in s pruritusom. Tudi dejavniki tveganja povečujejo verjetnost za cistitis. Če so pridruženi pogosto uriniranje, urgencia in hematurija, potem je zelo velika verjetnost, da gre za cistitis (33). Uporabnost teh simptomov je preučevalo vrsta raziskav. Gallagher in sodelavci so v osmih urbanih klinikah v Novi Zelandiji naredili urinokulture pri 130 ženskah s simptomi cistitisa (33). Prišli so do zaključka, da so dizurija, vročina in hematurija pogostejši pri bolnikih z bakterijsko okužbo. Mond in sodelavci so pregledali 83 žensk (33). Ugotovili so, da so dizurija, hematurija, vročina in suprapubična bolečina pogosti pri bolnicah s cistitisom. Med 821 ženskami v ZDA s simptomi cistitisa in vaginalne okužbe so Komaroff in sodelavci ugotovili, da sta dizurija in povišana



frekvenca uriniranja značilni za bolnike, ki imajo pozitivno urinokulturo (33). Podatek o nožničnem izcedku pomembno vpliva na odločitev, ali gre za okužbo sečil ali ne. Če je le-ta prisoten, potem lahko z veliko verjetnostjo trdimo, da ne gre za okužbo sečil. Če pa je odsoten, potem je zelo verjetno, da je uroinfekt prisoten. Komaroff in sodelavci so zaključili, da ima 9 % žensk s cistitisom in 93 % žensk z vaginitisom izcedek iz nožnice (33). Tudi Wong in sodelavci so prišli do podobnih ugotovitev: izcedek iz nožnice je prisoten pri 26 % žensk z okužbo sečil ter pri 79 % žensk z vaginitisom (33). Komaroff in sodelavci so ugotovili da kombinacija dizurije in pogoste frekvence uriniranja brez izcedka iz nožnice govori v 77 % o okužbi sečil ter kombinacija vseh treh samo v 4 % (33).

V kliničnem pregledu je pomembno natančno pregledati trebuh, pri moških še prostato. Vedno naredimo ledveni poklep, ki je boleč pri okužbi zgornjih sečil. Vendar ima klinični pregled pri diagnostiki cistitisa postransko vlogo. V retrospektivni raziskavi na 506 bolnikih v enoti nujne medicinske pomoči s sumom na okužbo sečil, so Wigton in sodelavci zaključili, da sta povečana občutljivost v kostovertebralnem kotu in odsotnost izcedka iz nožnice pogosti pri bolnicah z okužbo sečil (33). Klinični pregled omogoča ločevanje med okužbami spodnjih in zgornjih sečil. Povečana občutljivost v kostovertebralnem predelu ali vročina, združena z dizurijo, je sumljiva za okužbo zgornjih sečil (33).

Če podatki iz anamneze in kliničnega pregleda niso zelo značilni za okužbo sečil, potem se poslužujemo diagnostičnih preiskav urina. Od diagnostičnih preiskavah v splošni ambulanti naredimo hitri test urina s testnimi lističi (dip-stick test). Za test potrebujemo vzorec urina. Bolnik v posodico zbere srednji curek urina, pred tem pa dobi navodila za pravilen odvzem vzorca. S pomočjo testnega lističa ugotavljamo piurijo (levkocitna esteraza), bakteriurijo (nitritni test) in hematurijo (hemoglobin), ki nas v primeru okužbe sečil najbolj zanimajo (1). Levkocitna esteraza ima visoko specifičnost (94-98 %) vendar nekoliko nižjo občutljivost (75-96 %) za detekcijo uropatogenov, kar je ekvivalentno 100.000 CFU/ml urina (26, 36). Na rezultate testa imajo vpliv prisotnost krvi, rifampicina, bilirubina in nitrofurantiona v urinu (26, 30). Raziskava na Nizozemskem je pokazala, da zdravniki pogosto uporabljajo ta test, ko je nitritni negativen in ima bolnik značilne simptome okužbe sečil. Test je bil pozitiven pri 71 % bolnikov; le-tem je bil predpisan antibiotik (37). Za nitritni test uporabljamo vzorec jutranjega urina (30). Negativni rezultat testa okužbe sečil ne izključi (30, 36). Nitritni test je lahko negativen, če povzročitelj ne reducira nitratov

(26). Enterokoki in stafilokoki namreč nimajo encima nitratne reduktaze (30, 36). Njegova občutljivost je od 35 do 85 %, specifičnost pa 95 % (26, 36). Raziskava na Nizozemskem je pokazala, da je specifičnost testa 96 % (37). Ta test je lažno negativen, če je vzorec urina razredčen (26). Na končni izvid ima vpliv tudi čas, ki preteče od odvzema urina do preiskave. Bakterije namreč potrebujejo nekaj časa (približno 4 ure), da pretvorijo nitrate v nitrite. Če je ta čas manj kot 4 ure, potem lahko dobimo večji delež lažno negativnih izvidov (26, 36). Test ni zanesljiv tudi, če so v urinu prisotni kri, bilirubin in barvila (30, 36). Mikroskopsko hematurija je prisotna v 40-60 % primerov okužb sečil (26, 36). Normalno so v seču do 3 eritrociti in običajno izginejo po antibiotičnem zdravljenju. Če so prisotni tudi po zaključenem zdravljenju, je potrebna nadaljnja diagnostika za ugotavljanje vzroka eritrociturije (30). Raziskava med zdravniki družinske medicine v Nemčiji je pokazala, da se le-ti v 92 % odločijo za preiskavo urina s testnimi lističi pri sumu na okužbo sečil, 44 % bolnikov napotijo na mikroskopsko preiskavo usedline seča in pri 32 % naredijo klinični pregled (38). Raziskava na Mayo Clinic v ZDA je pokazala, da se zdravniki kljub več kot 90 % verjetnosti, da gre za okužbo sečil, zelo pogosto odločijo za preiskave urina (39). Raziskava v Sloveniji je pokazala da se 17,8 % zdravnikov odloči za nadaljne preiskave, če je pozitiven nitritni test in pozitivna usedlina seča. 99,2 % zdravnikov je na podlagi tega rezultata predpisalo antibiotik za okužbo sečil (40). Pri odvzemu urina za preiskavo nastane največ napak pri odvzemu srednjega dela curka, še posebej pri ženskah, ko so pogoste kontaminacije urina (36).

Semikvantitativni test urina s testno ploščico je uporaben za določanje števila kolonij. Tovarniško pripravljena ploščica je razdeljena na dva dela, na katerih imamo dve gojišči za bakterije. Na tovarniško pripravljene ploščice nanese vzorec urina in inkubiramo 16-24 ur na temperaturi 37 °C. Potem preštejemo število kolonij, ki so zrasle na gojiščih, in njihovo število izrazimo v enoti CFU/ml. Takšno testno ploščico potem lahko pošljemo v mikrobiološki laboratorij za določitev vrste bakterije (30).

Urinoanaliza je edina laboratorijska preiskava, s katero diagnosticiramo akutni nezapleteni cistitis. V urinu iščemo bakteriurijo ali piurijo. Mikroskopski pregled usedline seča pod 400-kratno povečavo za bakteriurijo vključuje barvanje po Gramu in mikroskopijo usedline seča. Barvanje po Gramu je uporabno za odkrivanje bakterij, mikroskopija usedline seča pa za odkrivanje piurije. Najbolj natančna preiskava za odkrivanje piurije je preiskava necentrifugiranega vzorca urina. Če najdemo 10 levkocitov na veliki povečavi, potem gre za povečano število levkocitov v urinu (34). Če najdemo več kot 20 bakterij v vidnem polju, potem gre zanesljivo za

okužbo sečil (30). Občutljivost preiskave je 50 % in je v veliki meri odvisna od izkušenosti preiskovalca, specifičnost pa je 95 % (30). Če je v vidnem polju prisotnih 20 ali več epitelijskih celic, potem gre za kontaminiran vzorec (30). Raziskava v ZDA je pokazala, da se 79 % zdravnikov odloči za mikroskopski pregled urina pri bolniku z dizurijo, vendar jih samo 30 % naroči urinokulturo (41).

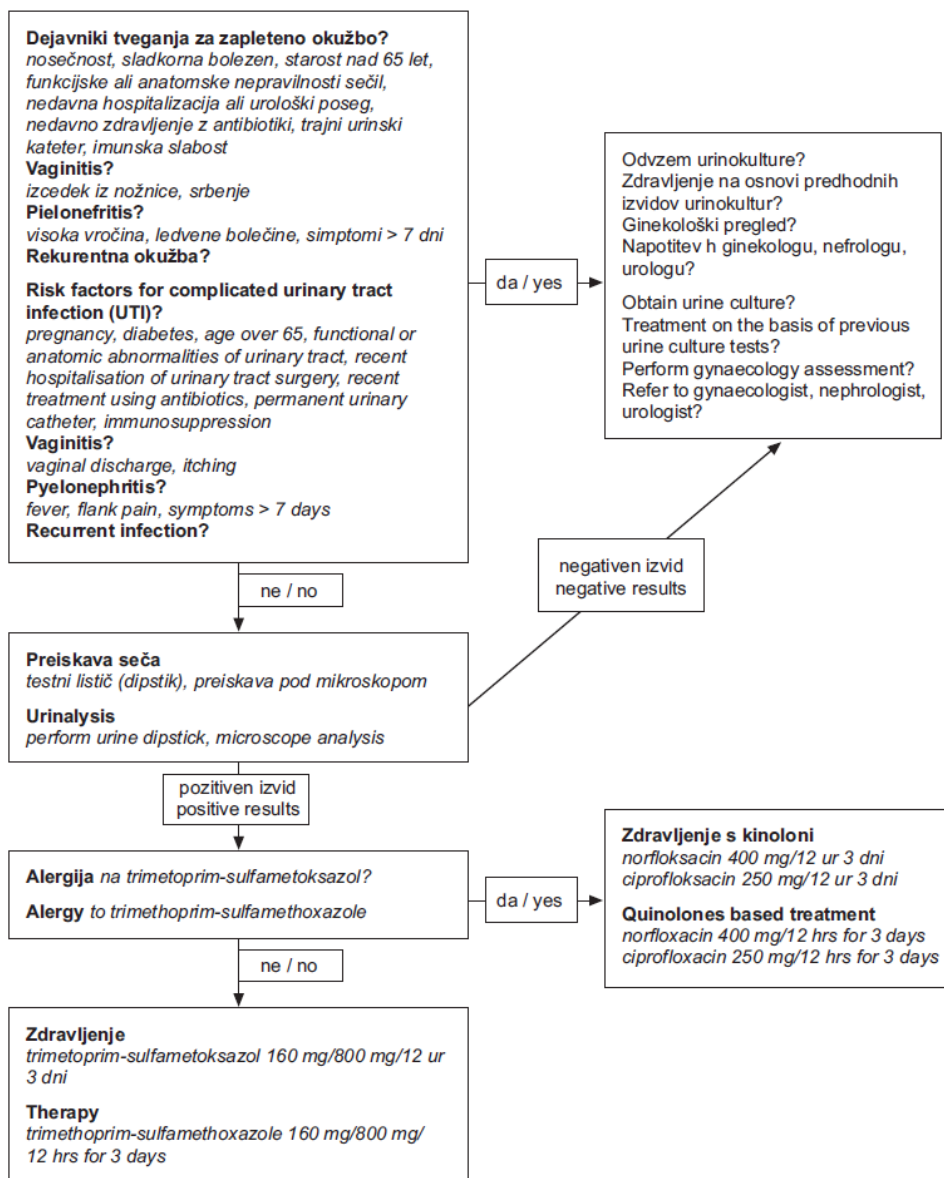
Zlati standard za dokaz bakteriurije je kvantitativna urinokultura. Poleg števila bakterij za postavitev diagnoze pri tem upoštevamo tudi simptome. Pri asimptomatskih bolnikih govorimo o signifikantni bakteriuriji, če je prisotno več kot  $10^5$  CFU/ml urina pri drugače zdravih bolnikih. Pri ženskah klinični simptomi, značilni za nezapleten cistitis, kvantitativna urinokultura več kot  $10^2$  CFU/ml seča, s 95 % občutljivostjo in 85 % specifičnostjo govorijo v prid okužbe. Vendar pri večini žensk za postavitev diagnoze urinokultura ni potrebna (34).

O sterilni piuriji govorimo, ko je prisotna samo piurija brez bakteriurije. Takrat najpogosteje pomislimo na spolno prenosljivo okužbo. Če je prisotno večje število ploščatoepitelijskih celic, gre najverjetneje za kontaminacijo vzorca, lahko pa je tudi posledica predhodnega zdravljenja z antibiotiki, ledvičnih kamnov, intersticijskega nefritisa, tuberkuloze ali tujkov v sečilih (30).

Če sumimo na zapleteno okužbo sečil, potem se odločimo za dodatne preiskave: pregled sedimenta urina s svetlobnim mikroskopom, kvantitativna urinokultura, krvna slika in morfološke preiskave (ultrazvočna preiskava sečil, radioizotopne in rentgenske kontrastne preiskave ter računalniška tomografija) (1).

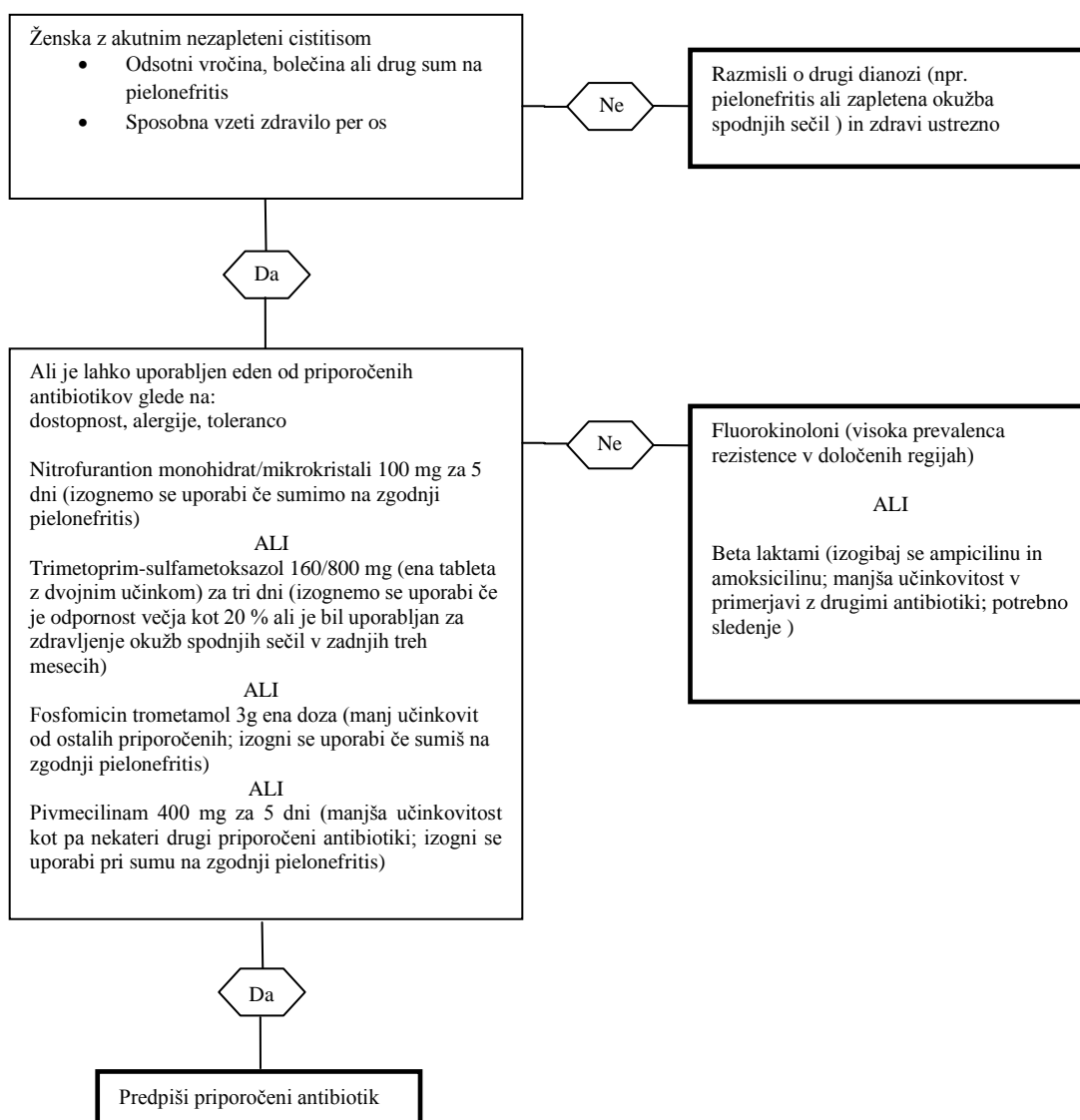
### ***1.7 Zdravljenje bolnikov z okužbami spodnjih sečil***

Ločimo dve obliki zdravljenja: specifično, s katerim poskušamo odstraniti povzročitelja, in nespecifično, ki je ena vrsta podpore specifičnemu zdravljenju. Za zdravljenje okužb spodnjih sečil na primarni ravni se uporablja poseben algoritem (slika 1) (30).



Slika 1: Algoritem obravnave okužbe sečil pri ženskah v družinski medicini (30)

Ameriško združenje za infektivne bolezni in Evropsko združenje za mikrobiologijo in infektivne bolezni sta decembra leta 2010 izdala prenovljena priporočila (slika 2).



Slika 2: Algoritem obravnave okužbe sečil (42)

### 1.7.1 Specifično zdravljenje

Akutno vnetje spodnjih sečil pri ženskah zdravimo empirično. Če je zdravljenje neuspešno ali pa se okužbe ponavljajo, je potrebno izolirati povzročitelja in izbrati ustrezen antibiotik glede na antibiogram (30).

Slovenske smernice za zdravljanje akutnih nezapletenih okužb spodnjih sečil kot zdravilo prve izbire priporočajo kombinacijo *trimetoprim-sulfametoksazol* (160 mg/800 mg na 12 ur), zdravljenje običajno traja 3 dni (30). Glede na to, da se kot zdravilo prve izbire uporablja že od 90 let prejšnjega stoletja, se je v zadnjih 20 letih odpornost na ta antibiotik povečala. Podatki raziskav v ZDA kažejo, da je bila v 90.

letih prejšnjega stoletja stopnja odpornosti 7 %, danes pa v nekaterih območjih ZDA presega 30 %. Kombinacija trimetoprim-sulfametoksazol je učinkovita proti večini streptokoknih, stafilokoknih in enterobakterijskih povzročiteljev. Pozitivna lastnost tega antibiotika je dobra prodornost v tkivo in zaradi tega se uporablja tudi pri okužbi zgornjih sečil s prej omenjenimi patogeni. Odmerek 160/800 mg dvakrat na dan za tri dni je sprejemljiva empirična terapija prve izbire v območjih kjer je odpornost manj kot 20 %. Če odpornost presega 20 %, je potrebno narediti antibiogram in oceniti učinkovitost antibiotika (42).

Trimetoprim-sulfametoksazol inhibira sintezo tetrahidrofolične kisline, ki je potrebna za sintezo bakterijske DNA. Sulfonamidi so strukturni analogi normalnega substrata p-aminobenzoične kisline. Encim dihidropteroat sintetaza je esencialen encim vseh živih celic. Deluje kot katalizator v reakciji sinteze dihidropteroične kisline v bakteriji, kar je en korak pred sintezo tetrahidrofolične kisline. Trimetoprim je strukturni analog tetrahidrofolične kisline in kompetitivno zavira redukcijo dihidrofolata do tetrahidrofolata. Ko bakterija ni več zmožna prevzema folne kisline iz okolja in je odvisna od lastne *de novo* sinteze, inhibicija sinteze folne kisline *de novo* preprečuje replikacijo DNA. Poznamo tri gene, ki kodirajo odpornost proti sulfonamidov - Sull, Sulll in Sul3. Mutacija gena folP, ki kodira dihidropteroat sintetazo zmanjša afiniteto za sulfonamide. Kromosomska odpornost proti trimetroprimu je lahko zaradi sprememb v genu za intrinzično dihidrofolat reduktazo dhfr. Dihidrofolat reduktaza pretvori dihidrofolat v tetrahidrofolat, metilna skupina je potrebna za *de novo* sintezo purinov, timidilinske kisline in nekatere aminokisline (43). Zaradi širokega spektra delovanja in relativno visoke koncentracije v urinu je primeren za zdravljenje bolnikov z okužbami sečil (44). Odpornost bakterij proti trimetroprimu v zadnjih treh desetletjih narašča. Evropska raziskava (ECOSENS Project, od leta 1999-2000) je pokazala, da je v vseh državah odpornost *E. coli* proti trimetoprim-sulfametoksazolu 9-15 %, z izjemo Španije in Portugalske, kjer je okoli 35 %. V Turčiji pa so zaradi visoke stopnje odpornosti in terapevtske neučinkovitosti zdravila prve izbire za zdravljenje nezapletenih okužb spodnjih sečil kinoloni. Povečana prevalenca odpornosti uropatogene *E. coli* proti trimetoprim-sulfametoksazolu je delno posledica klonalnega širjenja (43). Raziskava, ki je potekala med leta 2000 in 2003 v Veliki Britaniji, je pokazala, da odpornost *E. coli* proti antibiotikom narašča, vendar se odpornost bakterij na trimetoprim-sulfametoksazol še ni povečala (45). Ena od omejitev za uporabo trimetoprim-sulfametoksazola je alergija, ki jo povzroča sulfametoksazol kot sestavina zdravila (12). V takšnem primeru se priporoča dajanje

zgolj trimetoprima, ki ima podobno učinkovitost kot kombinacija s sulfametoksazolom. Neželeni učinki se pojavijo v 3-5 %. Najpogostejši so kožni izpuščaji, navzea in bruhanje. Bolj nevarni in redki so anemija in Stevens-Johnsonov sindrom. Previdnost je potrebna pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, okrnjeno ledvično in jetrno funkcijo ter pri bolnikih, ki redno jemljejo varfarin (46). Odpornost na trimetoprim-sulfametoksazol pri *E. coli* je posledica mutacije plazmida, v precej manjši meri pa mutacije kromosomov (47). Raziskava v Izraelu je dokazala, da zdravljenje s trimetoprim-sulfametoksazolom na območjih, kjer odpornost na to zdravilo presega 20 %, ni smiselna (47).

**Kinolone** (norfloksacin 400 mg/12 ur, ciprofloksacin 250 mg/12 ur) uporabimo v primeru, ko je bolnik okužen z bakterijo, rezistentno na trimetoprim-sulfametoksazol, ali pa je alergičen na to zdravilo. Kljub temu, da se kot zdravilo prve izbire ne priporočajo, so eni od najpogosteje predpisanih zdravil za empirično zdravljenje okužb spodnjih sečil. Zdravljenje s fluorokinoloni se priporoča v populaciji, v kateri je odpornost na trimetoprim-sulfametoksazol večja od 10-20 % (9, 30). Raziskave v ZDA so pokazale, da zdravniki pri zdravljenju akutnih okužb spodnjih sečil smernic ne upoštevajo in namesto trimetoprim-sulfametoksazola predpisujejo fluorokinolone. To doprinaša k povečani pojavnosti odpornih sevov in s tem zoženo paleto antibiotikov, ki so na razpolago za zdravljenje (9). Posledica povečane uporabe fluorokinolonov je razvoj multirezistentnih sevov bakterij. Raziskava, v kateri je bilo mikrobiološko pregledanih 1.858 vzorcev urina, v katerih je bila prisotna *E. coli*, je pokazala, da je v 54 % primerov le-ta odporna na vsaj še dva antibiotika. Zaradi tega se je za zdravljenje okužbe sečil priporočljivo fluorokinolonom izogibati in jih raje hraniti za življenjsko bolj nevarne okužbe (44).

Dobre lastnosti fluorokinolonov so, da se dobro izločajo v urinu, imajo visoko tkivno koncentracijo in relativno širok spekter delovanja. Učinkoviti so proti *Staphylococcus spp.*, vključujoč *S. aureus* in *S. saprophyticus*, *Enterobacteriaceae*, vključujoč *Pseudomonas aeruginosa*. Kljub temu da so učinkoviti, imajo več stranskih učinkov kot drugi antibiotiki in zaradi tega predstavljajo alternativno terapijo akutnega cistitisa, predvsem v primeru odpornih mikroorganizmov in pri bolnikih, ki so alergični na trimetoprim-sulfametoksazol (42).

Kinoloni vplivajo na sintezo DNA in RNA (42). Zavirajo delovanje encimov iz skupine topoizomeraze tipa II in preprečujejo sintezo DNA. Med njimi je DNA giraza, ki je sestavljena iz dveh podenot (GyrA in GyrB) ter topoizomeraza IV, ki je sestavljena iz



ParC in ParE podenot (48). Vplivajo tudi na replikacijo DNA, popravo in transkripcijo ter povzročajo smrt bakterijskih celic. Glavna tarča pri Gram negativnih bakterijah je DNA giraza, pri Gram pozitivnih pa topoizomeraza IV. Topoizomeraza IV je encim, ki razdeli DNA verigi po replikaciji. V *E. coli* je GyrA primarno mesto, kjer delujejo fluorokinoloni, ParC pa je sekundarno (48). Eden od vzrokov za odpornost *E. coli* na fluorokinolone je mutacija QRDR v topoizomerazi IV in DNA girazi (48). Če pride do zamenjave dveh GyrA in enega ParC, nastane zelo močna odpornost na fluorokinolone (48). Drugi mehanizmi odpornosti so zmanjšana prepustnost stene bakterij za antibiotik ter izčrpavanje antibiotika iz bakterije preko posebnih kanalčkov v njeni steni (48). Uporaba fluorokinolonov je kontraindicirana pri nosečnicah, otrocih, adolescentih in športnikih, saj povzročajo poškodbe hrustanca, ter pri bolnikih, ki imajo podaljšan QT interval ali motnje ritma. Kljub temu, da niso nefrotoksični, je potrebna previdnost pri bolnikih z ledvično odpovedjo. Ciprofloksacin, levofloksacin in norfloksacin se uporabljajo najpogosteje. Ciprofloksacin se najpogosteje uporablja pri bolnikih, ki so alergični na druga zdravila, pri starejših, diabetikih in bolnikih s ponavljajočimi se okužbami sečil. Povečana odpornost na fluorokinolone je zelo pomemben in resen javno-zdravstveni problem. Prevalenca odpornosti na fluorokinolone pri uropatogeni *E. coli*, ki povzroča nezapletene okužbe spodnjih sečil, je zelo velika v južni Evropi, in znaša okoli 20 %. *Enterobacteriaceae* so najpogosteje rezistentne na fluorokinolone zaradi kromosomskih mutacij. Zadnje čase pa je pogostejša s plazmidom pogojena odpornost pri *E. coli*, ki olajšuje širjenje tega seva (43). Neželeni učinki pri jemanju fluorokinolonov so redki. Najpogostejši so navzea, driska, oslabeledost, fotosenzitivnost in glavobol. Snovi, ki vsebujejo katione, kot so na primer železo, magnezij, aluminij, kalcij, cink ali multivitamini z minerali, v veliki meri zmanjšajo absorpcijo fluorokinolonov iz prebavil. Zaradi tega je potrebno bolnikom svetovati, da vzamejo zdravila 2 uri pred ali 4 ure po zaužitju snovi, ki vsebujejo te katione. Fluorokinoloni v kombinaciji z varfarinom imajo še močnejši antikoagulantni učinek (46).

**Nitrofurantoin** je v nekaterih delih ZDA zdravilo prvega izbora za zdravljenje nezapletene okužbe spodnjih sečil, predvsem tam, kjer je prisotna visoka odpornost proti trimetoprim-sulfametoksazolu. Kljub temu, da tam uporabljajo nitrofurantoin že več kot 50 let, podatki iz literature kažejo, da je odpornost samo 0-7 % (42). Glavna tarča tega antibiotika sta *E. coli* in *Staphylococcus saprophyticus* (12). Njegova dobra lastnost je, da učinkuje tudi proti ne-meticilin resistentnim *Staphylococcus aureus*, *enterococci* in večino *Enterobacteriaceae*, vendar ni učinkovit



proti *Acinetobacter*, *Serratia*, *Proteus* in *Pseudomonas*. Nitrofurantoin se hitro izloči z urinom, vendar zelo slabo prodira v tkiva. Ima zelo majhen učinek na prebavno in nožnično floro. Slaba lastnost je tudi to, da ni učinkovit pri okužbi zgornjih sečil ali pri zapleteni okužbi. Nitrofurantoin monohidrat je v odmerku 100 mg per os, dvakrat na dan za sedem dni odlično zdravilo za zdravljenje nezapletenega cistitisa (42).

Edina indikacija za uporabo nitrofurantoina je nezapleten cistitis. Zelo hitro se absorbira iz prebavil in 90 % se ga izloča prek ledvic z glomerulno filtracijo in tubularno sekrecijo (43, 46). Deluje tako, da zavira bakterijski acetyl-koencim A in moti sintezo celične stene bakterije. Reducirajo ga bakterijski flavoproteini do reaktivne intermediarne spojine, ki inaktivirajo ali spremenijo bakterijske risosomske proteine in druge makromolekule. Ta pa inhibira aerobni metabolizem in posledično sintezo bakterijske DNA, RNA, celične stene in beljakovine. Nitrofurantoin je zelo učinkovit proti sevom *E. coli*, ki povzročajo nezapletene okužbe spodnjih sečil, druge bakterije, kot so *Proteus* in *Klebsiella*, pa so odporne. Zaradi tega je nitrofurantoin odlična zamenjava za trimetoprim-sulfametoksazol za zdravljenje nezapletenega cistitisa. Nitrofurantoin ni varen za bolnike, ki imajo akutne ali kronične pljučne sindrome, vendar so stranski učinki zelo redki, ker terapija traja relativno kratek čas (43). Prej je imel nitrofurantoin neželene učinke na prebavilih, vendar jih nova oblika zdravila makrokristalin ne povzroča (12).

**Fosfomicin trometamol** inhibira MurA encim in sintezo peptidoglikana. Učinkovit je proti *E. coli*, *Enterobacteriaceae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter spp.*, *ESBL* in *VRE*. Odmerek je 3 g enkrat na dan per os. Zaradi zelo nizke stopnje odpornosti je učinkovit kot empirična terapija za okužbe sečil. Raziskava ARESC, ki je preučevala odpornost uropatogenov iz devetih evropskih držav in Brazilije, je pokazala, da je bila iz 98,1 % od 2.315 urinokultur izolirana *E. coli*, občutljiva na fosfomicin (42). Raziskava ECO SANS je pokazala, da je odpornost na to zdravilo v Evropi okoli 0,5 % (49). Ena raziskava je primerjala učinek ene doze 3 g fosfomicina s 5-dnevno terapijo z nitrofurantoinom 100 mg dvakrat na dan, druga pa je primerjala fosfomicin s 5-dnevno terapijo s trimetoprimom 200 mg dvakrat na dan. Nitrofurantoin je deloval hitreje v zgodnjem obdobju (5 do 11 dni). Vendar primerjava učinka po 4-6 mesecih ni pokazala bistvenih razlik. Pri 91 % bolnikov na terapiji s fosfomicinom so se simptomi izboljšali v 5-11 dneh, nitrofurantoin pa je izboljšal simptome pri 95 % bolnikov. Urinokultura je pokazala iradikacijo bakterij pri 96 % bolnikih, nitrofurantoin pa pri 91 %. Nekatere raziskave kažejo na enako učinkovitost

fosfomicina in trimetoprima. Vendar, slabost fosfomicina je slaba penetracija v tkivo in zaradi tega ni učinkovit pri zdravljenju pielonefritisa (49).

Fosfomicin je fosfoenolpiruvatni analog, ki ireverzibilno inhibira enopiruvat transferazo (MurA), ki pa preprečuje sintezo N-acetilmuraminske kisline, ki je esencialni strukturni element peptidoglikana celične stene. Fosfomicin vstopi v celico s pomočjo sistema permeaz. Mutacije katerekoli teh permeaz onemogoči vstop fosfomicina v celico. Aktivnost fosfomicina je zmanjšana, ko je pH več kot 6,4. Odpornost na fosfomicin nastane zaradi kromosomskih in plazmidnih sprememb. Kromosomska sprememba, ki prispeva k odpornosti, je tvorba konstitutivnega encima (fosfomicin-glutation-S-transferaza), ki inaktivira antibiotik v periplazmi. S plazmidom pogojena odpornost pa povzroča encimsko modifikacijo antibiotika. Fosfomicin je učinkovit proti *E. coli* in drugim bakterijam, ki povzročajo nezapletene okužbe spodnjih sečil. Slaba lastnost fosfomicina je, da sodi med najdražje antibiotične terapije (43). Raziskava na Nizozemskem je pokazala, da so učinki fosfomicina primerljivi z učinki trimetoprim-sulfametoksazola in kinolonov. Vendar pa obstaja nevarnost, da bi se zaradi povečane uporabe tega antibiotika pojavila odpornost bakterij. Ista raziskava priporoča vključitev tega zdravila v nacionalna priporočila kot zdravilo druge izbire za zdravljenje nezapletene okužbe sečil zato, ker se je zdravilo izkazalo kot uspešno tudi proti ESBL (49).

#### 1.7.1.1 Spremembe v priporočilu za zdravljenje okužb sečil

Najnovejša in nekoliko spremenjena priporočila Ameriškega združenja za infektivne bolezni za zdravljenje akutnega nezapletenega cistitisa se nekoliko razlikujejo od prejšnjih. Kot zdravilo prve izbire priporočajo nitrofurantoin monohidrat, trimetoprim-sulfametoksazol pa je zdravilo druge izbire. Nitrofurantoin (100 mg dvakrat na dan za 5 dni) se priporoča kot zdravilo prve izbire zaradi nizke odpornosti bakterij ter zaradi učinkovitosti, ki je primerljiva s tridnevno terapijo s trimetoprim-sulfametoksazolom. Trimetoprim-sulfametoksazol (160/800 mg dvakrat na dan za tri dni) se lahko še vedno uporablja kot zdravilo prve izbire tam, kjer je odpornost na to zdravilo manj kot 20 %. V nekaterih državah se uporablja tudi samo trimetoprim (100 mg dvakrat na dan za tri dni), ker je bolj priljubljen in je ekvivalent trimetoprim-sulfametoksazolu. Fosfomicin trometamol (3 g v eni dozi) je ustrezna terapija zaradi minimalne odpornosti. Vendar je v primerjavi s standardnimi kratkotrajnimi terapijami manj učinkovit. Pivmecillinam (400 mg za 3-7 dni) je ustrezna terapija v področjih, kjer je registriran (omejen samo v nekaterih državah znotraj Evrope -

Portugalska (Selexid), Finska (Penomax, Selexid); ni registriran v Severni Ameriki) zaradi minimalne odpornosti kljub temu, da je penicilinski derivat, učinkovito deluje proti več kot 90 % povzročiteljem nezapletene okužbe spodnjih sečil (44). Vendar se je izkazal manj učinkovit kot ostale terapije. Fluorokinoloni, ofloksacin, ciprofloksacin in levofloksacin so zelo učinkoviti, ko terapija traja tri dni, vendar odpornost bakterij proti fluorokinolonom narašča in zaradi tega bi naj tovrstne antibiotike hranili za resnejše okužbe. Beta laktamski antibiotiki, vključujoč amoksisilin klavunat, cefdinir, cefaklor in cefpodoksim proksetil, so v trajanju zdravljenja 3-7 dni učinkoviti, ko druga zdravila niso primerna (42). Hooton in sodelavci so dokazali, da je 3-dnevno zdravljenje s kombinacijo amoksisilin-klavulanat manj učinkovito pri zdravljenju okužb sečil od ciprofloksacina (50). Učinkovitost drugih beta laktamov, kot je na primer cefaleksin, je manj raziskana, vendar so kljub temu včasih uporabni. Na splošno gledano so beta laktami manj učinkoviti in imajo več stranskih učinkov v primerjavi z drugimi zdravili za zdravljenje okužbo spodnjih sečil. Zaradi tega je pri zdravljenju nezapletenega cistitisa z beta laktami potrebna previdnost, izjema je pivmecilinam. Amoksisilin ali ampicilin se naj ne bi uporabljala za empirično zdravljenje zaradi slabe učinkovitosti in visoke prevalence odpornosti po celem svetu (42).

#### 1.7.1.2 Odpornost uropatogenih bakterij na antibiotike

Zaradi dolgoletne uporabe amoksicilina za zdravljenje nezapletene okužbe sečil je 50 % sevov *E. coli* v Severni Ameriki odpornih na to zdravilo (12). Kombinacija trimetoprim-sulfametoksazol se že 20 let uporablja za zdravljenje okužb sečil. Kljub temu odpornost na to zdravilo v večjem delu sveta ne presega 20 %. V nekaterih območjih Severne Amerike je odpornost večja od 20 %, v Kanadi pa je okoli 10 % (12). Odpornost *E. coli* na ko-trimoksazol je na zahodu ZDA 22 %, na vzhodu pa 10 % (44). Večji porast odpornosti pa je nastal v zadnjem desetletju (12). Odpornost na nitrofurantoin med različnimi sevi *E. coli* je kljub 50 letni uporabi tega zdravila nizka. To je delno posledica omejene uporabe nitrofurantoina in omejene sistemske absorpcije, delno pa dejstva, da je za razvoj odpornosti potrebnih več mutacij (12). Na zahodu ZDA je odpornost 7 %, na vzhodu pa 1 % (44). Odpornost na fluorokinolone v Severni Ameriki je nizka: na zahodu ZDA je 1 %, na vzhodu pa 0 % (12, 44). V Kanadi je okoli 5 %. Vendar v nekaterih evropskih državah, kot so Portugalska in Španija, je ta blizu 20 %. Odpornost na fluorokinolone se je v zadnjih letih povečala (12). Odpornost bakterij na ta zdravila v nekaterih državah severne Evrope je enaka kot v ZDA (44).

Raziskava v Kanadi je pokazala, da je 40 % žensk z okužbo sečil odpornih na vsaj en antibiotik. Ena od petih žensk je odporna na več različnih antibiotikov. Večja odpornost je prisotna na zahodu Kanade. Ista raziskava poroča, da je odpornost na trimetoprim-sulfametoksazol med sevi *E. coli* okoli 11 %, kar pomeni, da je trimetoprim-sulfametoksazol za zdravljenje teh okužb še vedno učinkovit (51). V Izraelu je odpornost na trimetoprim-sulfametoksazol med bolnicami z nezapleteno okužbo sečil 29 % (7). V Veliki Britaniji je odpornost na trimetoprim-sulfametoksazol 13,9 % (7), na Japonskem pa 17 % (7).

Tudi odpornost na fluorokinolone je v porastu. V mediteranskem področju ima ena tretjina bakterij, ki so odporne na ciprofloksacin in povzročajo nezapletene okužbe sečil, dve klonalni skupini O15:H1 in O25:H4. Ta dva seva sta na tem območju največji dejavnik tveganja za povečano odpornost na fluorokinolone (7). Na Japonskem so našli 8 % na fluorokinolone odpornih sevov *E. coli*. V Južni Koreji so podatki dosti bolj zaskrbljujoči. Leta 2002 je bilo odpornih 15,2 % bakterij, leta 2006 pa je le-ta narasla na 23,4 % (7). Raziskava v Italiji je pokazala, da je 80 % bakterij, odpornih na fluorokinolone, multirezistentnih, od tega 8,1 % predstavlja ESBL. Najpogostejši ESBL so CTX-M encimi, posebej CTX-M-15, ki je odgovoren za globalno diseminacijo odpornosti predvsem med bakterijami, ki povzročajo uroinfekte. V Italiji narašča tudi število bakterij, odpornih na kinolone, ki imajo mutacijo plazmida. Kljub vsemu so te bakterije občutljive na fosfomicin in amdinocilin. Raziskava je tudi pokazala da so med pogostejšimi povzročitelji tudi sevi, ki nosijo klonalni skupini O15:K52:H1 in O25:H4 ST-131 (52).

Raziskava v Španiji je pokazala, da sevi *E. coli* so v 52,1 % odporni na ampicilin, 26 % na ko-trimoksazol, 18 % na kinolone, najnižja odpornost pa je na amoksicilin-klavulansko kislino, cefuroksim-aksetil in fosfomicin (58). Tudi uporaba antibiotikov je v različnih območjih različna. Največja je na jugu in vzhodu Španije, najmanjša pa v njenem centralnem delu. Največja odpornost na ciprofloksacin je na jugu Španije (27,6 %) (58). Najbolj pogosto predpisani antibiotiki so kinoloni (43,3 %), fosfomicin (22,1 %), amoksicilin-klavulanska kislina (9,2 %), ko-trimoksazol (3,6 %), cefuroksim-aksetil (9,3 %) in nitrofurantoin (1,1 %) (58).

Raziskava med študentkami na jugovzhodu ZDA je pokazala, da jih je 37 % odpornih na ampicilin, 29,6 % na trimetoprim-sulfametoksazol, 0 % na nitrofurantoin in 6,8 % na ciprofloksacin. To nakazuje, da trimetoprim-sulfametoksazol tam ni več ustrezno

zdravilo prve izbire. Zaradi zelo nizke odpornosti na nitrofurantoin se le-ta priporoča kot zdravilo prve izbire za zdravljenje okužb spodnjih sečil (53).

Odpornost na trimetoprim-sulfametoksazol je najnižja v Skandinaviji (11 %), najvišja pa je v Španiji in na Portugalskem (34 %) (54). V Skandinaviji niso našli sevov, odpornih na fluorokinolone, v Španiji pa je odpornost 16 % (54). V Turčiji je odpornost na trimetoprim-sulfametoksazol 34-36 %, na fluorokinolone pa okoli 18 % (54).

Raziskava v Belgiji je pokazala, da se kljub veliki uporabi antibiotikov v zadnjem desetletju incidenca odpornih bakterij, ki povzročajo okužbe sečil, ni povečala. V Belgiji je kot zdravilo prve izbire še vedno primerna uporaba trimetoprim-sulfametoksazola in nitrofurantoina (55).

Če zdravljenje traja krajši čas, je večja verjetnost za ponovitev okužbe. Raziskave s cefalosporini kažejo, da je 10 % žensk, ki so dobile samo eno dozo cefalosporina, imelo ponovno okužbo takoj po koncu terapije, 17 % žensk pa je imelo ponovno okužbo nekaj časa po končani terapiji (56).

Raziskava v Walesu je pokazala, da je 61 % bolnic z okužbo sečil dobilo antibiotik, od teh pa jih je 40 % imelo pozitivno urinokulturo, ostalih 60 % pa negativno. Prav tako je 75 % žensk je dobilo empirični antibiotik, ostalih 25 % pa ne. To dejstvo s seboj potegne tudi vprašanje, če je smiselno predpisovanje antibiotikov na podlagi takšnih argumentov (57).

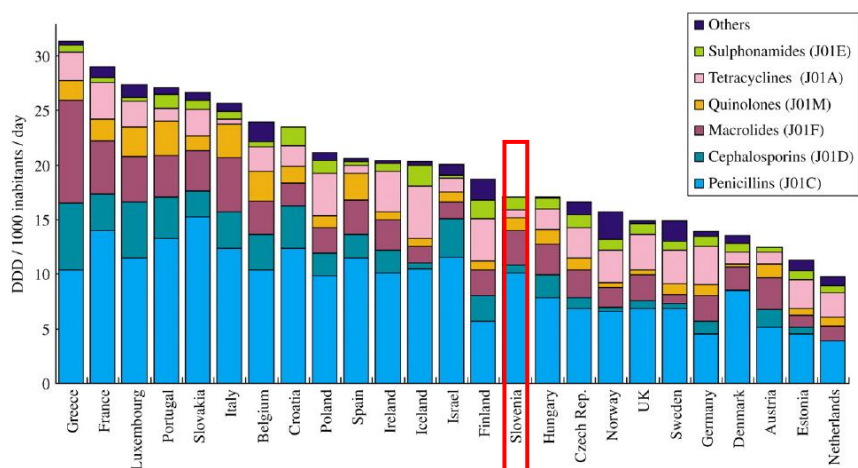
Da bi se izognili predpisovanju neustreznih antibiotikov, je potrebno imeti dostop do podatkov o najpogostejših povzročiteljih in njihovi občutljivosti za posamezne antibiotike. Težava je v tem, da ni dovolj podatkov o odpornosti bakterij, ki so najpogostejši povzročitelji okužb in s katerimi se srečujejo zdravniki družinske medicine (12).

### 1.7.1.3 Razlike v zdravljenju okužbe sečil med različnimi profili zdravnikov

Raziskave so pokazale, da obstajajo razlike v zdravljenju okužbe spodnjih sečil med različnimi profili zdravnikov. Zdravniki družinske medicine (41, 59) in urologi (39) se najbolj držijo priporočil za zdravljenje okužb spodnjih sečil, internisti običajno

zdravijo te okužbe krajši čas in najpogosteje s kinoloni, ginekologi/porodničarji pa najpogosteje predpisujejo nitrofurantoin (41). Raziskava v ZDA za obdobje od leta 1999 do 2001 je pokazala, da je 29,8 % bolnic z okužbo sečil dobilo trimetoprim-sulfametoksazol, 24,2 % ciprofloksacin, 18,8 % nitrofurantoin, 11,2 % fluorokinolone (tukaj ni vključen ciprofloksacin) ter 2,6 % amoksicilin (60). Zdravniki v bolnišničnih enotah so pogosteje predpisovali trimetoprim-sulfametoksazol (54,7 %) kot pa zdravniki zasebniki (27,6 %). Le-ti so pogosteje predpisovali ciprofloksacin (24,8 %) (60). Trimetoprim-sulfametoksazol so najpogosteje predpisovali zdravniki družinske medicine (32,4 %), v primerjavi z ostalimi (21,5 %) (59). Specialisti ginekologije in porodništva so najpogosteje predpisovali nitrofurantoin (39,1 %), v primerjavi z ostalimi (16,6 %) (60). Raziskava za srednji zahod ZDA od leta 1996 do 1999 je pokazala, da se večina zdravnikov ne drži priporočil za predpisovanja antibiotikov ter zdravljenje traja dalj časa kot je priporočeno. Kljub temu se na tem območju odpornost bakterij za antibiotike ni povečala. 37 % zdravnikov družinske medicine je za akutni cistitis predpisalo trimetoprim-sulfametoksazol (9). Raziskava med zdravniki družinske medicine v štirih evropskih državah - Nemčija, Norveška, Švedska in Nizozemska, je pokazala, da na Norveškem v več kot 99 % bolniki za okužbo sečil dobijo zdravilo prve izbire, na Nizozemskem 89 %, na Švedskem 67 % in v Nemčiji 57 %. Na Švedskem in v Nemčiji se pogosteje predpisujejo zdravila druge izbire (38, 61). Kanadska študija med 2.000 zdravniki družinske medicine je pokazala, da ti predpišejo trimetoprim-sulfametoksazol v 40,8 %, kinolone v 27,4 %, nitrofurantoin v 26,6 % ter fosfomicin v 1,9 % (62). Ameriška raziskava je pokazala, da se zdravniki družinske medicine najpogosteje odločijo za trimetoprim-sulfametoksazol, ginekologi za nitrofurantoin, internisti in zdravniki v nujni medicinski pomoči pa se odločijo za krajše zdravljenje z večjimi odmerki trimetoprim-sulfametoksazola (41).

Raziskava na Nizozemskem je pokazala, da se 42 % zdravnikov družinske medicine drži priporočil za zdravljenje okužbe sečil (13). Na splošno lahko trdimo, da se je zmanjšalo predpisovanje trimetoprim-sulfametoksazola in povečalo predpisovanje kinolonov za zdravljenje okužb spodnjih sečil (63) (slika 3).



Slika 3: Uporaba antibiotikov v Evropi leta 2003 (55)

Cefalosporini vključujejo monobaktame in karbapeneme; makrolidi vključujejo lincosamide in streptogramine; sulfonamide vključujejo trimetoprim; in drugi vključujejo J01B, J01G, J01R in J01X. Za Islandijo so uporabljeni vsi podatki in za Poljsko so podatki iz leta 2002 .

Raziskava v Sloveniji je pokazala, da je 57 % zdravnikov za zdravljenje okužbe sečil predpisalo zdravilo prve izbire (trimetoprim-sulfametoksazol), 37 % pa zdravilo druge izbire (norfloksacin). Ena tretjina zdravnikov je predpisala 10-14-dnevno zdravljenje kljub temu, da je dokazano, da je 3-dnevno zdravljenje zadostno (40).

### 1.7.2 Nespecifično zdravljenje

Poleg antibiotičnega zdravljenja je zelo pomembno tudi nespecifično zdravljenje, ki vključuje dodatne ukrepe, ki zmanjšajo pojavnost okužb sečil in pospešijo njihovo zdravljenje. Bolnicam se svetuje pitje večjih količin tekočin, in sicer 2 dcl na uro, kar znese 2-3 l na dan. Svetuje se tudi pogosto odvajanje vode - vsake 2-3 ure in zgodnje odvajanje vode po spolnem odnosu. Nekatere raziskave in podatki iz literature opisujejo pozitiven učinek soka ameriških brusnic, ki ima uroantiseptični učinek (31). Raziskava iz leta 2004 potrjuje pozitivni učinek ameriških brusnic, ki so ga jemali bolnice s ponavljajočimi se cistitisi v obliki kapsul 12 tednov. Kapsule so vsebovale 30 % fenolitov, primarno proantocianidine. To je dosti večja količina fenolita, kot ga vsebujejo posušene ameriške brusnice (0,5 %) ali sokovi (3-7 %). V času raziskave nobena od bolnic ni imela ponovitve okužbe sečil. Bolnice, ki so redno jemale nadomestek, pa niso imele okužbe sečil v naslednjih dveh letih. In vitro študije so pokazale, da so fenoliti oz. proantocianidini aktivna sestavina ameriških brusnic. Očitno je, da obstaja povezava med koncentracijo fenolitov in preventivo okužb, vendar so potrebne dodatne raziskave, da bi se ugotovilo, kolikšna je koncentracija, ki je potrebna za preventivo okužbe sečil (64). Druga raziskava je omejila vnos ekstrakta ameriške brusnice na manj kot 60 ml/dan pri pred-



postmenopavzalnih ženskah s ponavljajočo se okužbo sečil. V obdobju treh mesecev 91 % teh žensk ni imelo ponovitve okužbe. Vse so izpolnile tudi vprašalnik o kakovosti življenja. Ugotovili so, da se je le-ta izboljšala (65). Vendar pa nekatere raziskave pozitivnega učinka soka ameriških brusnic niso uspele dokazati. Dvojno slepa, randomizirana, s placebom kontrolirana raziskava je preučevala preventivne učinke soka ameriških borovnic na ponavljajočo se okužbo sečil med študentkami. Te so zaužile dvakrat dnevno po 100 ml 27 % soka ameriških borovnic, vendar do značilnega upada pojave ponavljajočih se okužb sečil ni prišlo (66).

Tudi nasvet o povečanem vnosu tekočin ni dokazano učinkovit. Nekateri menijo, da povečan vnos tekočin razredči urin in s tem tudi zmanjša koncentracijo bakterijskih produktov, ki delujejo patogeno na sečila (26). Pri ženskah po menopavzi pa manjša koncentracija lokalnega estrogena zmanjša možnost za okužbo (30). Nekateri priporočajo tudi analgetike za zmanjšanje bolečine in zniževanja telesne temperature (5). Raziskava v Sloveniji je pokazala, da 3,9 % zdravnikov družinske medicine predpiše analgetik za okužbo sečil (40). 53,5 % zdravnikov je bolniku odredilo bolniški dopust v trajanju 1-10 dni (40). Vsi zdravniki pa so bolnikom dali navodila za nefarmakološko ukrepanje (40). Večina zdravnikov (63,4 %) je naročila bolnike na kontrolni pregled čez 2-10 dni, ostali pa so svetovali kontrolo po potrebi (40). V Sloveniji zdravniki priporočajo tudi uroantiseptični čaj (*Uvea ursi folium*), kar ni praksa v drugih zahodnih državah (40).

## **1.8 Antimikrobna zaščita**

Pri obravnavi ponavljajočih se okužb sečil je pomembno zmanjšati število in frekvenco simptomatskih okužb. Obstajajo sheme, s pomočjo katerih lahko zmanjšamo tveganje za ponovni pojav okužbe. Izbira sheme pa je odvisna od življenjskega sloga bolnika, compliance in načina okužbe (18).

### **1.8.1 Antimikrobna zaščita s trajno nizkimi dozami antibiotikov**

Ta je priporočljiva za ženske, pri katerih so pogoste simptomatske ponovne okužbe. Zaščito uvedemo, ko je urinokultura negativna, in sicer z eno dozo nitrofurantoina, trimetoprim-sulfametoksazola ali cefaleksina vsak dan ali pa vsak drugi dan. Do ponovne okužbe pride pri 5 % bolnic na zaščitni terapiji; takrat je potrebno pridobiti podatke o okužbi. Takšne bolnice zdravimo z močnejšimi antibiotiki. Ko pa z urinokulturo potrdimo, da je bakterija v urinu več ni prisotna, potem zaščito lahko prekinemo. Zaščita ni potrebna, če smo bakterijo uničili z ustrežno terapijo. Zaščitna



terapija običajno traja do 6 mesecev, potem jo prekinemo in po potrebi ponovno uvedemo, če se pojavi reinfekcija (18, 46).

### **1.8.2 Postkoitalna profilaksa**

Ta je priporočljiva za ženske pri katerih se simptomatska okužba pojavi v obdobju povečane spolne aktivnosti. Za profilakso uporabljamo en odmerek antibiotika za zdravljenje okužbe sečil, ki ga bolnica vzame po spolni aktivnosti. Pri tej vrsti profilakse je pomembno da bolnica ne vzame večji dnevni odmerek od priporočenega, če je spolno aktivna več kot enkrat na dan (18, 46).

### **1.8.3 Terapija samostojnega začetka (self-start terapija)**

Ta je odlična izbira za zelo motivirane bolnice. Potrebno je, da bolnica zbira vzorce urina za mikroskopski pregled usedline seča ali urinokulture in začne tridnevno terapijo z antibiotiki, ko se začnejo cistični simptomi. Posebej je priporočljiva za ženske, ki imajo diskontinuirano-kontinuirano profilakso. Raziskave kažejo, da se simptomi umilijo pri 92 % bolnic, pri 86 % pa so okužbo sečil potrdili z urinokulturo (18, 46).

## **1.9 Nepozdravljene okužbe sečil**

To so bolniki, pri katerih okužbe niso bile ozdravljene z antimikrobno terapijo. Do tega najpogosteje pride zaradi odpornosti patogena na zdravilo ali zaradi prenizkega odmerka zdravila. Terapija naj bi temeljila na izvidu antibiograma, njeno učinkovitost pa kontroliramo z urinokulturo in sledimo uspešnost terapije. Če je ta neučinkovita, potem antibiotik najverjetneje slabo prodira v tkiva. Če pa je urinokultura negativna in so simptomi še vedno prisotni, potem je indicirana obravnava pri urologu, ki najpogosteje odredi cistoskopijo za izključitev prisotnosti maligne spremembe ali intersticijskega cistitisa (18).

## **1.10 Ponavljajoče se okužbe sečil**

Te so opredeljene kot ponovne okužbe sečil po končani antibiotični terapiji. Pojavijo se pri 25 % mlajših žensk z okužbo sečil (30). Razlikujemo dve obliki: relaps in reinfekcija (1).

### **1.10.1 Relaps**

Relaps je ponovitev okužbe sečil z istim povzročiteljem v prvih dveh tednih po končanem zdravljenju (1, 30). Vzrok za ponovitev okužbe je neučinkovito zdravljenje, nezadostna učinkovitost antibiotika, neustrezno izbran antibiotik,

prisotnost sečnih kamnov, brazgotin, ledvičnih cist ali neuspešnost nespecifično zdravljenje. Bolnico z relapsom napotimo k urologu za nadaljnjo obravnavo (1, 30).

### 1.10.2 Reinfekcija

Reinfekcija je ponovna okužba sečil, ki nastane zaradi motene obrambne sposobnosti telesa, kolonizacije predela ob sečnici z uropatogenimi sevi bakterij ali spremembe v normalni bakterijski flori med primarnim antibiotičnim zdravljenjem. Nastane po dveh tednih ali več po končanem zdravljenju okužbe sečil. Način nastanka je lahko ascendenten ali pa gre za reinokulacijo z odporno bakterijo. Če so povzročitelji različni, to govori bolj v smeri ascendentne okužbe, če pa je povzročitelj isti, potem je najverjetneje prisotna bakterijska odpornost. To okužbo zdravimo kot sporadično okužbo, vendar je potrebno pred začetkom zdravljenja opredeliti občutljivost patogena na antibiotike (1, 30). Za ocenitev dejavnikov tveganja sta pomembni anamneza in klinični pregled. Pomembni anamnestični podatki so: kdaj je bila predhodna okužba, če je bila povezana s spolno aktivnostjo, uporaba kontraceptivov, menopavza, nedavna terapija z antibiotiki, posegi na genitourinarnem traktu. Pri kliničnem pregledu je pomembno, če najdemo atrofijo nožnice, cistokelo nožnice ali prolaps maternice in uretralne divertikle. V laboratorijskih izvidih so pomembni raven serumskega kreatinina in postmikcijske rezidualne meritve. Bolnice, pri katerih so rekurentne okužbe pogoste, in sicer več kot trikrat na leto, je potrebno napotiti k urologu za nadaljnjo diagnostiko in uvedbo zaščitnega zdravljenja (1, 30, 46).

## 1.11 Stroški obravnave bolnika z okužbo sečil

Raziskava v Veliki Britaniji je primerjala stroške in učinke petih različnih strategij z namenom ugotoviti, katera ima najvišje razmerje med stroški in koristmi. Prva skupina bolnikov je bila zdravljena empirično, druga empirično, vendar odloženo, tretja je dobila antibiotik na podlagi ocene simptomov, četrta na podlagi rezultata testa s testnim lističem, peta pa je bila zdravljenja empirično, dokler ni bil znan rezultat antibiograma, nato pa ciljano glede na rezultat. Zaključek je bil, da ni značilne razlike v zdravljenju glede stroškov, le za zdravljenje bolnikov iz četrte skupine je bilo porabljenih 10 £ več zaradi stroškov testnih lističev, vendar je bila to cena za skrajšano obdobje trajanja simptomov. Tudi druge raziskave so pokazale, da je empirično zdravljenje enako učinkovito kot ciljano na podlagi urinokulture in antibiograma. Stroški za obravnavo bolnika, ki je napoten na urinokulturo in antibiogram, so večji, vendar pa se zaradi tega tudi skrajša trajanje simptomov (67).

Danes je zdravljenje s trimetoprim-sulfametoksazolom cenejše kot zdravljenje s fluorokinoloni. Vendar raziskave kažejo, da ko je odpornost na trimetoprim-sulfametoksazol večja od 22 %, so stroški zdravljenja s fluorokinoloni nižji, predvsem zaradi številnih mikrobioloških preiskav, ki jih je potrebno narediti zaradi ugotavljanja povzročitelja in njegove občutljivosti na antibiotike (7).

Leta 2000 je bila v ZDA narejena raziskava, ki je primerjala stroške zdravljenja nezapletene okužbe sečil glede na odpornost bakterij, in sicer so primerjali dve zdravili: trimetoprim-sulfametoksazol in fluorokinolone. Stroški empiričnega zdravljenja s trimetoprim-sulfametoksazolom v območjih, kjer je odpornost 0 %, so povprečno znašali 92 \$, kjer je odpornost 10 %, povprečno 99 \$, kjer je odpornost 20 %, povprečno 106 \$, kjer je odpornost 30 %, povprečno 113 \$, in kjer je odpornost 40 %, 120 \$ (68). Zdravljenje s kinoloni pa je povprečno znašalo 107 \$. Na podlagi tega lahko sklepamo, da je v primeru več kot 22 % odpornosti na trimetoprim-sulfametoksazol, cenovno bolj ugodno zdraviti s fluorokinoloni (68).

## ***1.12 Povezava med okužbo sečil in spolno prenosljivimi boleznimi***

Ena raziskava je preučevala, koliko bolnikov s simptomi akutne nezapletene okužbe sečil ima pridruženo spolno prenosljivo bolezen oz. nima okužbe sečil, ampak samo spolno prenosljivo bolezen. Rezultati so pokazali, da če ob pojavu simptomov okužbe sečil naredimo urinokulturo, potem lahko v veliki meri odkrijemo tudi spolno prenosljive bolezni, ki drugače ostanejo spregledane. Kot dejavnik tveganja za povečano incidenco spolno prenosljivih bolezni je več kot eden spolni partner (69).

## ***1.13 Obravnava bolnikov z akutno okužbo sečil na daljavo***

### **1.13.1 Obravnava bolnikov z akutno okužbo sečil po telefonu**

V ZDA je bilo narejenih nekaj raziskav, ki so ocenjujevale učinkovitost posveta po telefonu pri sumu na okužbo spodnjih sečil. Raziskava v Wisconsinu je pokazala, da ima takšna obravnava pozitivne učinke, kajti bolnice se na ta način izognejo obisku zdravnika in čakalnim vrstam, zdravnik je bolj dostopen za druge bolnike, laboratorij ni preobremenjen z nepotrebni preiskavami, stroški zdravljenja in obravnave bolnic pa so nižji (70).

### 1.13.2 Obravnavanje bolnikov z akutno okužbo sečil s pomočjo navodil preko spleta

V neki raziskavi so preko spletno dostopnega vprašalnika izvajali triažo žensk s simptomi nezaplete okužbe spodnjih sečil. Vprašalnik je bil zastavljen tako, da je na osnovi simptomov uspešno razločeval med bolnicami, ki potrebujejo nadaljnjo obravnavo, in tistimi, ki tega ne potrebujejo in lahko dobijo empirično zdravljenje ter se izognejo obisku zdravnika. Takšna oblika obravnave ima več pozitivnih lastnosti. 24-urna tehnična podpora takšnega portala za dve leti stane samo 5.000 \$, začetni stroški za izdelavo programske opreme pa 2.500 \$. Ta oblika je tudi boljše za bolnice, kajti tako lahko hitro dobijo ustrezen odgovor o nadaljnjem ukrepanju, se izognejo čakalnim vrstam in naročanju, po drugi strani pa je manjša tudi obremenjenost zdravnika, zmanjšajo se čakalne vrste v dežurnih ambulantah in na urgentnih oddelkih, zdravnik pa posledično dobi več časa za obravnavo drugih bolnikov (19).

### 1.14 Kakovost življenja bolnic z okužbo sečil

Nezapleten cistitis ima velik vpliv na kakovost življenja. Raziskava je pokazala, da se je kakovost življenja pri ozdravljenih bolnicah, v primerjavi s tistimi, pri katerih zdravljenje ni bilo uspešno, izboljšala. Kakovost življenja se med skupinama na začetku zdravljenja in po 28 dneh ni razlikovala. To nakazuje, da so imele vse bolnice določeno izboljšanje kakovosti življenja na začetku zdravljenja. Enaka kakovost življenja pri obeh skupinah po 28 dneh govori o tem, da je bila alternativna terapija v drugi skupini bolnikov uspešna. Razlik v kakovosti življenja ni bilo med bolnicami, ki so imele pozitivno ali kontaminirano urinokulturo. Vendar se je kakovost življenja značilno razlikovala na začetku med tistimi bolnicami, ki so imele pozitivno in negativno urinokulturo. Ena od razlag je, da so bile bolnice z negativno urinokulturo bolj občutljive na vpliv, ki ga je imela bolezen na njihovo kakovost življenja. Vsa zdravila, ki so bila uporabljena za zdravljenje nezapletenega cistitisa, so imela enak vpliv na kakovost življenja. Negativen vpliv pa so imeli stranski učinki zdravil, predvsem na prebavila. Bolnice, ki so tožile zaradi stranskih učinkov zdravil, so na splošno imele med celotnim potekom študije nižjo kakovost življenja. To bi lahko razložili s tem, da so tiste bolnice bolj občutljive na uvedbo zdravila v njihovo vsakodnevno rutino. Pri obravnavi takšnih bolnic je morda bolj pomembno narediti več diagnostičnih preiskav in bolj natančno izbrati ustrezen antibiotik (71).

## 2 NAMEN, CILJI IN HIPOTEZE

### 2.1 Namen

V Sloveniji, pa tudi v svetu, obstaja le malo raziskav o zdravljenju bolnic z nezapletenimi okužbami spodnjih sečil v dežurnih ambulantah osnovnega zdravstva. Zato je bil namen te raziskovalne naloge pridobiti podatke o obravnavi bolnic z akutno nezapleteno okužbo spodnjih sečil v dežurnih ambulantah na primarni ravni v Sloveniji.

### 2.2 Cilji

Cilji raziskovalne naloge so bili:

- ugotoviti, kako zdravniki obravnavajo bolnice z nezapleteno okužbo spodnjih sečil v dežurnih ambulantah na primarni ravni (pridobivanje anamnestičnih podatkov, izvedba kliničnega pregleda, odločanje za diagnostične preiskave, vrste odrejenih diagnostičnih preiskav),
- ugotoviti, kako zdravniki v dežurnih ambulantah zdravijo bolnice z nezapleteno okužbo spodnjih sečil,
- ugotoviti, kolikšen odstotek bolnic z nezapleteno okužbo spodnjih sečil zdravniki v dežurnih ambulantah zdravijo v skladu z obstoječimi smernicami,
- ugotoviti, kateri dejavniki vplivajo na upoštevanje smernic za zdravljenje bolnic z nezapleteno okužbo spodnjih sečil,
- ugotoviti, kateri dejavniki vplivajo na odločanje za diagnostične preiskave pri bolnicah z nezapleteno okužbo spodnjih sečil v dežurnih ambulantah,
- ugotoviti, kateri dejavniki vplivajo na odločanje za predpis antibiotika prve izbire za zdravljenje bolnic z nezapleteno okužbo spodnjih sečil.

### 2.3 Hipoteze

- 1) Več kot 50 % bolnic z nezapleteno okužbo spodnjih sečil zdravniki v dežurnih ambulantah zdravijo v skladu s smernicami.
- 2) Zdravniki v dežurnih ambulantah pri bolnicah z nezapleteno okužbo spodnjih sečil kot antibiotik prve izbire najpogosteje predpišejo trimetoprim-sulfametoksazol.
- 3) Zdravniki v dežurnih ambulantah se pri bolnicah z nezapleteno okužbo spodnjih sečil najpogosteje odločijo za preiskavo urina s testnimi lističi.

## **3 METODE**

### **3.1 Tip raziskave**

Raziskava je bila prospektivna in je potekala v dežurnih ambulantah osnovnega zdravstva v Sloveniji v izvedbi Združenja zdravnikov družinske medicine, Osnovnega zdravstva Gorenjske, raziskovalnih skupin Katedre za družinsko medicino in Zavoda za razvoj družinske medicine.

Zbiranje podatkov je potekalo od 1. 2. 2011 do 31. 7. 2011. Raziskavo je odobrila državna komisija za medicinsko etiko, št. odobritve: 80/01/11 (Priloga 1).

### **3.2 Vzorec dežurnih ambulant**

V raziskavo so bile povabljene dežurne ambulante vseh zdravstvenih domov v Sloveniji (N = 60), sodelovalo pa je 14 (23,3 %) dežurnih ambulant. Vključene so bile dežurne ambulante naslednjih regij: OE Celje, OE Koper, OE Kranj, OE Ljubljana, OE Maribor, OE Novo Mesto in OE Ravne na Koroškem.

### **3.3 Vzorec bolnic**

Vzorec je zajemal 10 zaporednih obiskov bolnic (vključno s hišnimi obiski in posveti po telefonu) v vsaki posamezni dežurni ambulanti. S tem bi dobili vzorec 600 zaporednih obiskov dežurne ambulante zaradi nezapletene okužbe spodnjih sečil. Zaradi manjšega števila sodelujočih dežurnih ambulant pa je končni vzorec štel 139 bolnic (23,2 %).

Vključitveni dejavniki so bili ženski spol, starost med 20 in 65 let, trajanje simptomov 7 dni ali manj in postavljena diagnoza nezapletene okužbe spodnjih sečil. Izključitveni dejavniki so bili moški spol, starost bolnice manj kot 20 let in 65 let ali več, nosečnost, vnetje mehurja 14 dni pred obiskom ali manj in vnetje mehurja z zapleti.

### **3.4 Vprašalnik**

Vprašalnik (Priloga 2) je bil namenjen zdravniku in je vseboval vprašanja o tipu stika (dežurna ambulanta, hišni obisk, posvet po telefonu), starosti bolnice, času trajanja simptomov pred obiskom zdravnika, vzroku prihoda (tukaj je zdravnik moral izbrati samo en najverjetnejši vzrok), o simptomih (povišana telesna temperatura, bolečine v trebuhu, bolečine ledveno, pekoče mikcije, pogoste mikcije, inkontinenca za urin, retenca za urin, hematurija, splošno slabo počutje in druge simptome, ki jih bolnica sama opiše), ugotovitvah pri kliničnem pregledu (boleč trebuh, boleč ledveni poklep, povišana telesna temperatura, normalna zavest, hudi splošni znaki, prizadetost),

diagnostičnih testih (če so se odločili za določeno preiskavo ter za katero preiskavo), rezultatih diagnostičnih testov, prepisanih zdravil (ime zdravila, doza in trajanje zdravljenja v dnevih) ter napotitve bolnice v bolnišnico ali k specialistu.

### **3.5 Potek raziskave**

Povabilo za sodelovanje v raziskavi, z opisanim namenom in potekom raziskave, je bilo poslano vodjem dežurnih ambulant ali direktorjem zdravstvenih domov po elektronski pošti. Tistim, ki so povabilo sprejeli, sem po pošti poslala 10 kompletov vprašalnikov in navodila za sodelovanje v raziskavi. Priložila sem tudi frankirano naslovljeno povratno kuverto.

Po dveh mesecih sem tistim, ki izpolnjenih vprašalnikov še niso vrnil, po elektronski pošti poslala opomnik.

### **3.6 Spremenljivke**

Kot neodvisne spremenljivke sem vključila naslednje spremenljivke: starost bolnice, čas trajanja simptomov pred obiskom zdravnika, vzrok prihoda, simptomi (povišana telesna temperatura, bolečine v trebuhu, bolečine ledveno, pekoče mikcije, pogoste mikcije, inkontinenca za urin, retenca za urin, hematurija, splošno slabo počutje in druge simptome, ki jih bolnica sama opiše), ugotovitve pri kliničnem pregledu (boleč trebuh, boleč ledveni poklep, povišana telesna temperatura, normalna zavest, hudi splošni znaki, prizadetost), diagnostični testi in njihovi rezultati, prepisana zdravila (ime zdravila, doza in trajanje zdravljenja v dnevih) in napotitve bolnice v bolnišnico ali k specialistu.

Kot odvisne spremenljivke sem vključila naslednje:

- upoštevanje smernic (da/ne): upoštevanje smernic je bilo pritrtilno pri tistih bolnicah, pri katerih je bil predpisan trimetoprim-sulfametoksazol, v dozi 160 mg/800 mg, v trajanju 3 dni,
- odločitev za diagnostične preiskave (da/ne): odločitev za diagnostične preiskave je bila pozitivna, če se je zdravnik odločil bodisi za preiskavo urina s testnimi lističi, bodisi za laboratorijsko preiskavo urina,
- odločitev za predpis antibiotika (da/ne): odločitev za predpis antibiotika je bila pozitivna, če se je zdravnik odločil za predpis katerega koli antibiotika,
- odločitev za predpis trimetoprim-sulfametoksazola (da/ne): odločitev je bila pozitivna, če se je zdravnik odločil za predpis tega antibiotika v kateri koli dozi in v katerem koli času trajanja,

- odločitev za predpis kinolonov: odločitev je bila pozitivna, če se je zdravnik odločil za predpis tega antibiotika v kateri koli dozi in v katerem koli času trajanja.

### ***3.7 Analiza podatkov***

Statistična analiza je bila narejena s programom SPSS 19.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, ZDA). V univariatni analizi sem uporabila t-test za neodvisne vzorce za kontinuirane spremenljivke in hi-kvadrat test v primeru kategoričnih spremenljivk. V multivariatni analizi sem uporabila logistično regresijo. Vanjo sem vključila vse spremenljivke, ki so v univariatni analizi izkazovale statistično značilnost. Za ugotavljanje hierarhičnega vpliva neodvisnih spremenljivk na odvisne sem uporabila drevesno analizo. Statistično pomembnost sem določila pri  $p < 0,05$ .



## 4 REZULTATI

### 4.1 Opis vzorca

Prejela sem 139 izpolnjenih anket. Iz te skupine so bile izločene bolnice, ki niso ustrezale vključitvenim kriterijem oz. so imele izključitvene kriterije. Tako je vzorec bolnic, na podlagi katerega je bila narejena analiza, vključeval 117 bolnic (84,2 %). Najmlajša med njimi je bila stara 20 let, najstarejša pa 60 let. Povprečna starost je bila 35,7 let (standardni odklon = 12,1 leta).

Zdravniki so v dežurni ambulanti obravnavali 113 bolnic (96,6 %), po telefonu 2 bolnici (1,7 %) in v obliki hišnega obiska 1 bolnico (0,9 %). Za posvet z zdravnikom takoj po pojavu simptomov sta se odločili 2 bolnici (1,7 %), po enem dnevu 47 bolnic (40,2 %), po dveh dnevih 34 bolnic (29,1 %), po treh dneh 24 bolnic (20,5 %), po štirih dneh 2 bolnici (1,7 %), po petih dneh 3 bolnice (2,6 %) in po sedmih dneh 4 bolnice (3,4 %). Simptomi so povprečno trajali 2,0 dni (standardni odklon = 1,4 dni).

Bolnice so kot vzrok obiska najpogosteje navajale dizurijo (Tabela 1).

Tabela 1: Vzroki za obisk zdravnika

Vzrok	N	%
dizurija (U01)	78	66,7
pogoste mikcije (U02)	14	12,0
inkontinenca(U04)	2	1,7
hematurija (U06)	7	6,0
druge v zvezi z urinom (U05)	1	0,9
retenca (U08)	1	0,9
drugi s strani mehurja (U13)	6	5,1
drugi s strani ledvic (U14)	8	6,8
skupaj	117	100

Zdravniki so med kliničnim pregledom ugotvaljali kot najpogostejše simptome pekoče mikcije in pogoste mikcije (Tabela 2).

Tabela 2: Simptomi, ugotovljeni med kliničnim pregledom

Simptomi	N	%	Ni bilo preverjeno (%)
pekoče mikcije	105	89,7	0,0
pogoste mikcije	91	79,8	2,6
bolečine v trebuhu	42	37,5	4,3
bolečine ledveno	28	25,0	4,3
vročina	17	15,0	3,4
hematurija	17	22,4	35,0
slabo počutje	16	20,8	34,2
inkontinenca	3	4,2	39,3
retenca	2	2,8	38,5
drugi simptomi	2	5,3	67,5

Med kliničnim pregledom so zdravniki najpogosteje ugotavljali bolečine v trebuhu kot znak okužbe spodnjih sečil (Tabela 3).

Tabela 3: Znaki, ugotovljeni med kliničnim pregledom

Znaki	N	%	Ni bilo preverjeno (%)
bolečine v trebuhu	58	56,3	12,0
bolečine ledveno	21	20,4	12,0
vročina	14	13,6	12,0
motnje zavesti	3	2,6	2,6
prizadetost	2	1,8	4,3
hudi splošni znaki	1	0,9	2,6

Zdravniki pri 43 bolnicah (37,1 %) niso odredili diagnostičnih preiskav, pri 66 bolnicah (56,9 %) so odredili preiskavo urina s testnimi lističi, laboratorijske preiskave pa pri 7 bolnicah (6,0 %). Nitriti določeni s testnim lističem so bili negativni v 60,7 % (Tabela 4).

Tabela 4: Prisotnost nitritov v urinu (določeno s testnim lističem)

Prisotnost nitritov v urinu	N	%
negativen	34	60,7
pozitiven	22	39,3
skupaj	56	100

Največ bolnic (56,7 %) je imelo zmerno število levkocitov določeno s testnim lističem (Tabela 5).

Tabela 5: Prisotnost levkocitov v urinu (določeno s testnim lističem)

Prisotnost levkocitov v urinu	N	%
sled	7	10,4
zmerno	38	56,7
veliko	22	32,8
Skupaj	67	100

Test za eritrocite na testnem lističu je pokazal veliko število eritrocitov pri 50,8 % bolnic (Tabela 6).

Tabela 6: Prisotnost eritrocitov v urinu (določeno s testnim lističem)

Prisotnost eritrocitov v urinu	N	%
sled	8	13,1
zmerno	22	36,1
veliko	31	50,8
Skupaj	61	100

Med laboratorijskimi preiskavami so bile naročene urinske (U 10-parametrski presejalni test (pH, specifična teža, glukoza, bilirubin, ketoni, urobilinogen, hemoglobin, levkociti, nitriti, proteini), pregled sečne usedline) in krvne preiskave (hemogram in določanje C-reaktivnega proteina (CRP)).

Nitritni test določen z laboratorijsko preiskavo urina je bil negativen v 50 % in pozitiven v 50 % (Tabela 7).

Tabela 7: Prisotnost nitritov v urinu (določeno z laboratorijsko preiskavo urina)

Prisotnost nitritov v urinu	N	%
negativen	2	50
pozitiven	2	50
skupaj	4	100

Z laboratorijsko preiskavo je bilo določeno veliko število levkocitov v 57,1 % (Tabela 8).

Tabela 8: Prisotnost levkocitov v urinu (določeno z laboratorijsko preiskavo urina)

Prisotnost levkocitov v urinu	N	%
sled	1	14,3
zmerno	2	28,6
veliko	4	57,1
Skupaj	7	100

Laboratorijska preiskava urina na eritrocite je pokazala sled pri 57,1 % bolnic (Tabela 9).

Tabela 9: Prisotnost eritrocitov v urinu (določeno z laboratorijsko preiskavo urina)

Prisotnost eritrocitov v urinu	N	%
sled	4	57,1
zmerno	1	14,3
veliko	2	28,6
Skupaj	7	100

Le 5 bolnic (4,3 %) ni dobilo antibiotika. Najbolj pogosto predpisan antibiotik je bil trimetoprim-sulfametoksazol 480 mg, ki ga je dobilo 80 bolnic (68,4 %). Sledili so mu kinoloni - 23 bolnic (19,7 %), kombinacija penicilinskega preparata s klavulansko kislino - 6 bolnic (5,1 %) ter cefalosporini, penicilinski preparat in nitrofurantoin - vsi po 1 bolnica (0,9 %). Od kinolonov je bil najpogosteje predpisan norfloksacin 400 mg - 13 bolnic (11,8 %), sledil mu je ciprofloksacin 500 mg - 7 bolnic (6 %) in ciprofloksacin 250 mg - 3 bolnic (2,6 %). Iz skupine cefalosporinov je bil najpogosteje predpisan cefiksim 400 mg - 1 bolnica (0,9 %), iz skupine penicilinskih preparatov (s kombinacijami) pa amoksicilin s klavulansko kislino - 6 bolnic (5,1 %) in amoksicilin 500 mg - 1 bolnica (0,9 %). Nitrofurantoin 100 mg je bil predpisan 1 bolnici (0,9 %).

Zdravljenje s trimetoprim-sulfametoksazolom v dozi 2 tableti 2-krat na dan je prejelo 80 bolnic (68,4 %). Zdravljenje je trajalo pri 29 bolnicah (36,7 %) tri dni, pri 27 bolnicah (34,2 %) pet dni, pri 9 bolnicah (11,4 %) sedem dni in pri 14 bolnicah (17,7 %) deset dni. Z norfloksacinom so bile zdravljene 4 bolnice (30,8 %) tri dni, 6 bolnic (46,2 %) pet dni, 1 bolnica (7,7 %) sedem dni in 2 bolnici (15,4 %) deset dni. Terapija s ciprofloksacinom 500 mg je trajala 3 dni pri 2 bolnicah (28,6 %), pet dni pri 2 bolnicah (28,6 %), sedem dni pri 1 bolnici (14,3 %) in deset dni pri 2 bolnicah (28,6 %), s ciprofloksacinom 250 mg pa pri 1 bolnici (50,0 %) pet dni ter pri 1 bolnici (50,0 %).

%) deset dni. Zdravljenje z amoksiklavom je trajalo pet dni pri 2 bolnicah (33,3 %), sedem dni pri 1 bolnici (16,7 %) ter deset dni pri 3 bolnicah (50,0 %). S cefiksimom 400 mg je bila zdravljena 1 bolnica (100,0 %) deset dni. Terapija z amoxicilinom je trajala deset dni pri 1 bolnici (100,0 %). Z nitrofurantoinom je bila zdravljena 1 bolnica (100,0 %) pet dni.

Poleg antibiotične terapije je dodatna zdravila dobilo 14 bolnic (12 %): tropsijev klorid 5 bolnic (35,7 %), paracetamol 500 mg 4 bolnice (28,6 %), naproksen 550 mg 3 bolnice (21,4 %), klotrimazol mazilo 1 bolnica (0,7 %) ter ibuprofen 1 bolnica (0,7 %). Drugo zdravilo je bilo uporabljano najpogosteje po potrebi 10 bolnic (90,9 %). K specialistu je bila napotena 1 bolnica (0,9 %). V bolnišnico je bila napotena 1 bolnica (0,9 %).

Smernice za zdravljenje akutnih nezapletenih okužb spodnjih sečil so bile upoštevane pri 30 bolnicah (26,8 %). Diagnostični test je bil odrejen 73 bolnicam (62,9 %). Antibiotik je bil predpisan 112 bolnicam (95,7 %).

## **4.2 Univariatna analiza**

### **4.2.1 Vplivi na upoštevanje smernic**

Nobena od raziskovanih neodvisnih spremenljivk (starost bolnice, čas trajanja simptomov pred obiskom zdravnika v dežurni službi, vzroki za obisk zdravnika (povišana telesna temperatura, bolečine v trebuhu, bolečina ledveno, pekoče mikcije, pogoste mikcije, inkontinenca, retenca, hematurija, slabo počutje ter drugi vzroki), simptomi ob pregledu (povišana telesna temperatura, bolečine v trebuhu, bolečine ledveno, pekoče mikcije, pogoste mikcije, inkontinenca za urin, retenca za urin, hematurija, splošno slabo počutje, drugi simptomi), znaki ob pregledu (boleč trebuh, boleč ledveni poklep, povišana telesna temperatura, normalna zavest, hudi splošni znaki, prizadet, drugi znaki), število nitritov, levkocitov in eritrocitov, določeno s testnimi lističi ter število levkocitov in eritrocitov, določeno z laboratorijsko preiskavo), ni imela statistično pomembnega vpliva na upoštevanje smernic za zdravljenje akutne nezapletene okužbe spodnjih sečil.

### **4.2.2 Vplivi na odločanje za diagnostične preiskave**

Bolnice z nezapleteno okužbo spodnjih sečil, ki so prišle v dežurno ambulanto zaradi bolečine v trebuhu, so imele statistično značilno pogosteje odrejeno diagnostično preiskavo (78,6 % proti 53,6 %,  $p = 0,009$ ) v primerjavi z bolnicami brez bolečine v

trebuhu. Bolnice, ki ob prihodu niso navajale pekočih mikcij, so imele statistično značilno pogosteje odrejeno diagnostično preiskavo (91,7 % proti 59,6 %,  $p = 0,031$ ). Ostale spremenljivke niso imele statistično pomembnega vpliva na odločitev za diagnostične preiskave.

#### 4.2.3 Vpliv na predpis antibiotika

Bolnice z nezapleteno okužbo spodnjih sečil, ki ob prihodu niso navajale ledvene bolečine, so imele statistično značilno pogosteje predpisan antibiotik (98,8 % proti 85,7 %,  $p = 0,014$ ). Bolnice, ki so ob prihodu navajale pekoče mikcije, so imele statistično značilno pogosteje predpisan antibiotik (98,1 % proti 75,0 %,  $p = 0,007$ ). Bolnice, ki so imele ugotovljeno boleč ledveni poklep med kliničnim pregledom so imele statistično značilno redkeje predpisan antibiotik (81,0 % proti 98,8 %,  $p = 0,006$ ). Ostale spremenljivke niso imele statistično značilnega vpliva na odločitev za predpis antibiotika.

### 4.3 Multivariatna analiza

#### 4.3.1 Vplivi na odločitev za diagnostično preiskavo

Bolečina v trebuhu je bila neodvisni napovedni dejavnik za odločitev za diagnostične preiskave (Tabela 10).

Tabela 10: Multivariatna analiza vplivov na odločitev za diagnostično preiskavo

Odvisna spremenljivka	Neodvisne spremenljivke	$e^B$	Spodnji 95 % interval zaupanja za B	Zgornji 95 % interval zaupanja za B	p
Izvedene diagnostične preiskave	Anamneza bolečin v trebuhu	3,241	1,329	7,907	0,010
	Anamneza pekočih mikcij	0,129	0,016	1,061	0,057
	Konstanta	7,676			0,054

Hi-kvadrat = 13,016, stopinje prostosti = 2, Nagelkerke  $R^2 = 0,151$

### 4.3.2 Vplivi na odločitev za zdravljenje z antibiotikom

Neodvisni napovedni dejavnik za odločitev uvedbe antibiotika so bile pekoče mikcije (Tabela 11).

Tabela 11: Multivariatna analiza vplivov na odločitev zdravljenja z antibiotikom

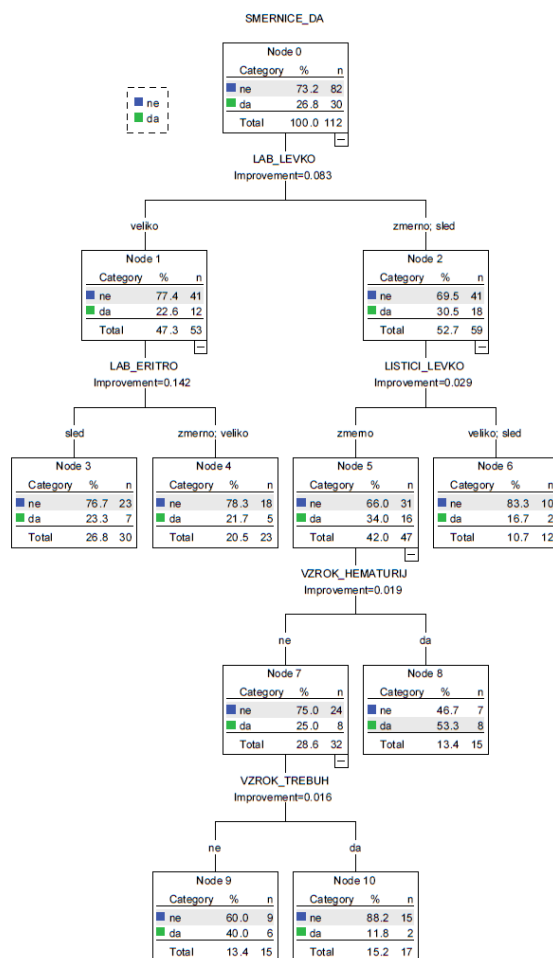
Odvisna spremenljivka	Neodvisne spremenljivke	$e^B$	Spodnji 95 % interval zaupanja za B	Zgornji 95 % interval zaupanja za B	p
Predpisan antibiotik	Anamneza bolečin v trebuhu	0,990	0,140	6,992	0,992
	Anamneza pekočih mikcij	16,326	2,400	111,034	0,004
	Konstanta	3,012			0,161

Hi-kvadrat = 7,760, stopinje prostosti = 2, Nagelkerke  $R^2$  = 0,219

## 4.4 Drevesna analiza podatkov

### 4.4.1 Vplivi na upoštevanje smernic

Na odločitev o upoštevanju smernic za zdravljenje akutne nezapletene okužbe spodnjih sečil je imel največji vpliv laboratorijski izvid o številu levkocitov. Če je bilo prisotno veliko število levkocitov, potem so zdravniki smernice upoštevali v 22,6 %. V tem primeru je imel dodaten vpliv izvid o sledi eritrocitov v urinu. Če pa je bila prisotna samo sled ali zmerno število levkocitov v urinu, so zdravniki smernice upoštevali v 30,5 %. Dodaten vpliv je imel tudi izvid števila levkocitov, določen s testnimi lističi. Če je bilo število levkocitov veliko ali pa je bila prisotna njihova sled, so se smernice upoštevale v 16,7 %. Če pa so bili levkociti zmerno povišani, je imela dodaten vpliv hematurija, ki so jo bolnice navajale kot vzrok za obisk zdravnika. V tem primeru se smernice upošteva v 53,3 %. Kadar hematurija ni bila vzrok za obisk zdravnika, je imela dodaten vpliv bolečina v trebuhu kot vzrok za obisk zdravnika. Če je bil vzrok za obisk zdravnika bolečina v trebuhu, so se smernice upoštevale v 11,8 %, če bolečine ni bilo, pa v 40 %. Tveganje tega modela je 25,9 %, standardna napaka je 0,041. Ta model v 74,1 % natančno predvideva vplive na upoštevanje smernic (Slika 4).

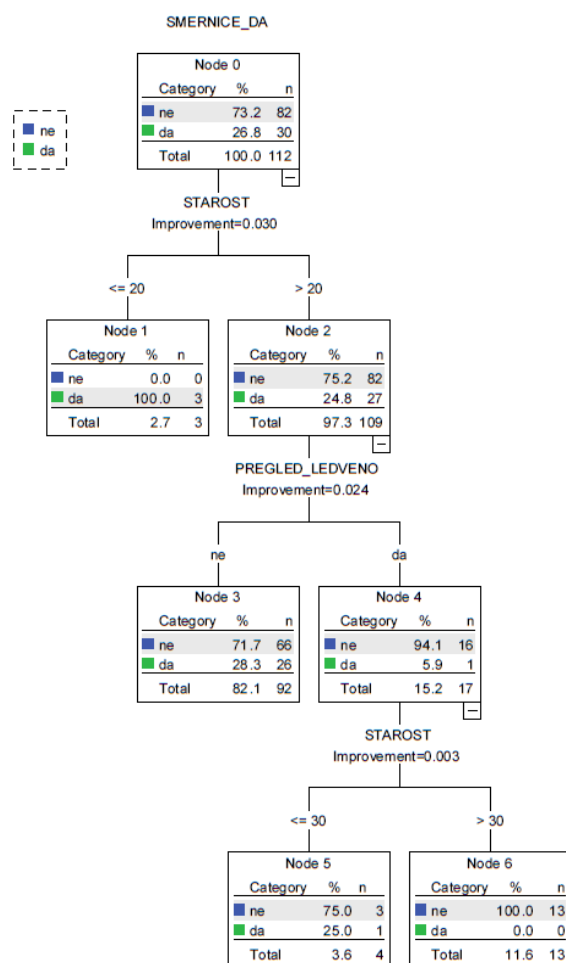


Slika 4: Drevesna (hierarhična) analiza - vpliv na upoštevanje smernic za zdravljenje akutne nezapletene okužbe spodnjih sečil

#### 4.4.1.1 Vpliv na upoštevanje smernic (brez diagnostičnih preiskav)

Če sem iz analize izključila diagnostične preiskave, je imela na upoštevanje smernic največji vpliv starost bolnice. Bolnice, stare 20 let ali manj, so bile obravnavane v skladu s smernicami v 100 %. Pri bolnicah, starih 20 let ali več, pa je imel dodaten vpliv ledveni poklep med kliničnim pregledom. Bolnice, pri katerih je bil ledveni poklep boleč, so bile obravnavane v skladu s smernicami v 5,9 %. Skupina bolnic, ki ni imela bolečega ledvenega poklepa, je bila obravnava v skladu s smernicami v 28,3 %. Tveganje tega modela je 24,1 %, standardna napaka je 0,040. Ta model v 75,9 % natančno predvideva vplive na upoštevanje smernic (Slika 5).

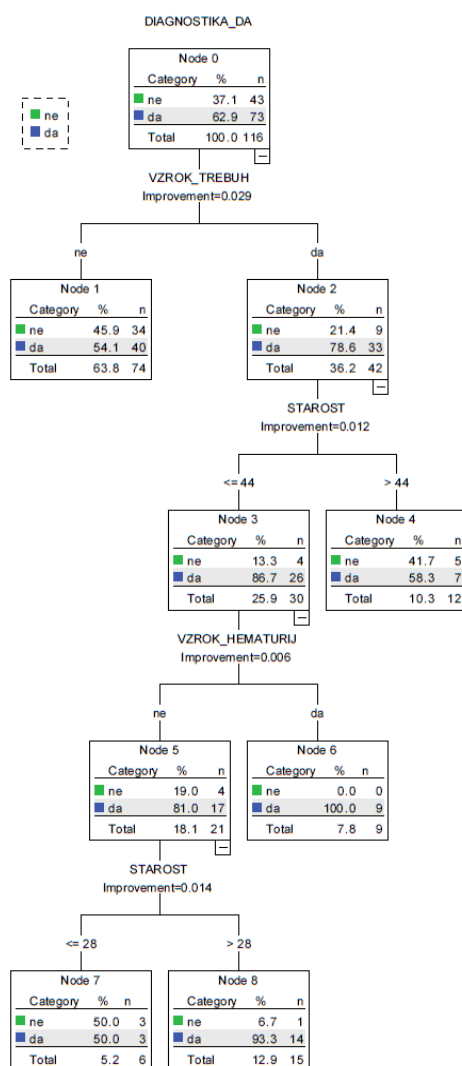




Slika 5: Drevesna (hierarhična) analiza - vpliv na upoštevanje smernic za zdravljenje akutne nezapletene okužbe spodnjih sečil (brez diagnostičnih preiskav)

#### 4.4.2 Vpliv na odločanje za diagnostične preiskave

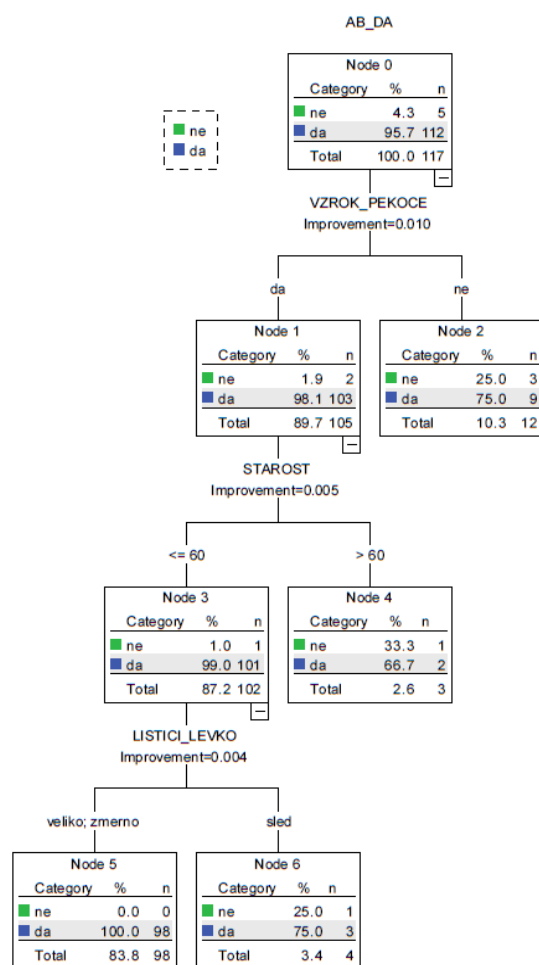
Diagnostične preiskave so bile odrejane pri 62,9 % bolnic. Največji vpliv na odločitev je imela bolečina v trebuhu kot vzrok za obisk zdravnika. Bolnice, ki ob prihodu niso navajale bolečin v trebuhu, so imele naročeno diagnostično preiskavo v 54,1 %. V primeru bolečin v trebuhu pa je imela dodaten vpliv starost bolnice. Bolnicam, starih 44 let ali več je bila odrejena diagnostična preiskava v 58,3 %. Pri skupini bolnic, starih 44 let ali manj je imela dodaten vpliv navedba hematurije ob prihodu. V primeru, ko je bila prisotna hematurija kot vzrok za obisk zdravnika, je bila diagnostična preiskava odrejena vsem bolnicam. Tveganje tega modela je 37,1 %, standardna napaka je 0,045. Ta model v 62,9 % natančno predvideva vplive na odločanje za diagnostične preiskave (Slika 6).



Slika 6: Drevesna (hierarhična) analiza - vpliv na odločitev za izvedbo diagnostičnih preiskav

#### 4.4.3 Vplivi na predpis antibiotika

Antibiotik je dobilo 95,7 % bolnic. Največji vpliv na odločitev o prepisovanju antibiotikov imajo pekoče mikcije kot vzrok za obisk zdravnika. V primeru, ko so prisotne pekoče mikcije, ima vpliv tudi nižja starost bolnice. Pri bolnicah, ki so stare 60 let ali manj, na odločitev nato vpliva tudi izvid za levkocite, določen s pomočjo testnih lističev. Bolnice, ki imajo veliko ali zmerno število levkocitov, so dobile antibiotike v 100 %, tiste, ki so imele sled levkocitov, pa v 75 %. Tveganje tega modela je 4,3 %, standardna napaka je 0,019. Ta model v 95,7 % natančno predvideva vplive na predpis antibiotika (Slika 7).

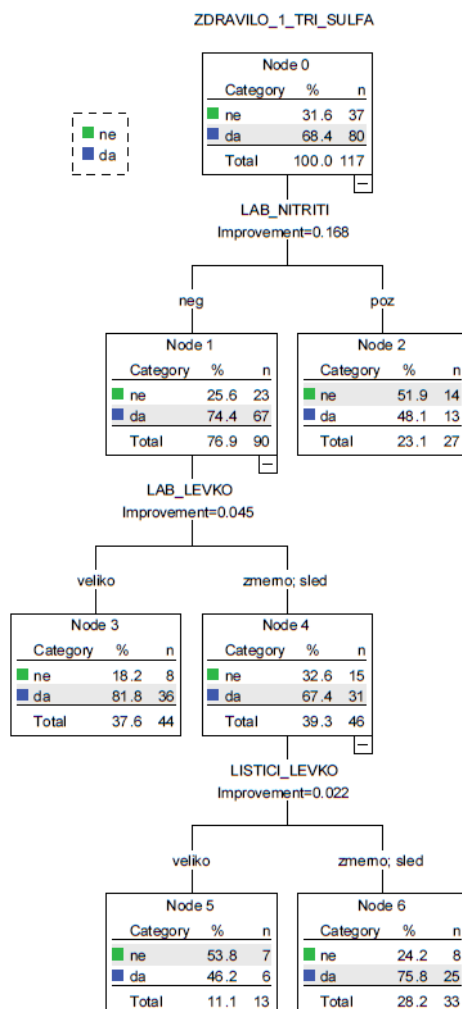


Slika 7: Drevesna (hierarhična) analiza - vpliv na prepisovanje antibiotikov

#### 4.4.3.1 Vpliv na predpisovanje trimetoprim-sulfametoksazola kot zdravila prve izbire za zdravljenje akutne nezapletene okužbe spodnjih sečil

Trimetoprim-sulfametoksazol je dobilo 68,4 % bolnic. Največji vpliv na predpisovanju tega zdravila ima izvid laboratorijske preiskave na nitrite. Bolnice, ki so imele pozitiven nitritni test, so dobile trimetoprim-sulfametoksazol v 48,1 %. Poleg negativnega izvida na nitrite ima vpliv laboratorijski izvid za levkocite. Bolnice, ki so imele veliko število levkocitov v urinu, so dobile trimetoprim-sulfametoksazol v 81,8 %. Pri tistih, ki imajo sled ali zmerno število levkocitov, je vplivalo število levkocitov, določeno s testnimi lističi. V primeru, ko je bilo število levkocitov veliko, je trimetoprim-sulfametoksazol dobilo 46,2 % bolnic. Če pa je bilo prisotno zmerno število levkocitov ali njihova sled, je to zdravilo dobilo 75,8 % bolnic. Tveganje tega modela

je 29,9 %, standardna napaka je 0,042. Ta model v 70,1 % natančno predvideva vplive na predpis trimetoprim-sulfametoksazola kot antibiotika prve izbire (Slika 8).

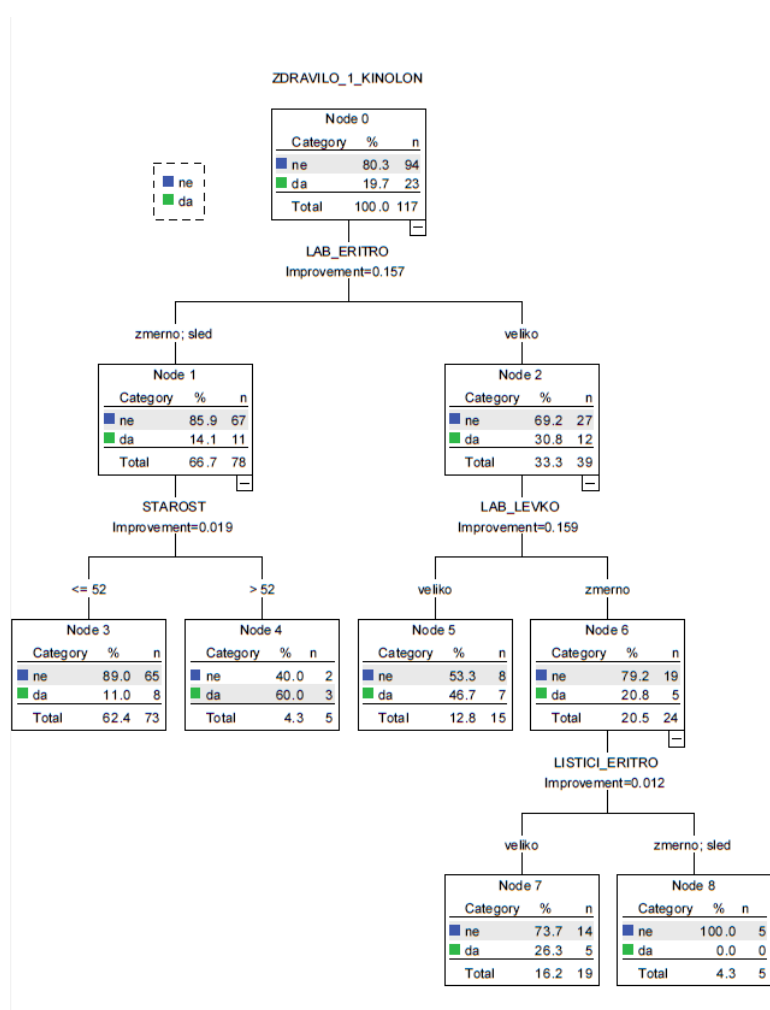


Slika 8: Drevesna (hierarhična) analiza - vpliv na predpisovanje zdravila prve izbire za zdravljenje akutne nezapletene okužbe spodnjih sečil (trimetoprim-sulfametoksazol)

#### 4.4.3.2 Vpliv na predpisovanje kinolonov za zdravljenje akutne nezapletene okužbe spodnjih sečil

Kinoloni so bili prepisani 19,7 % bolnic. Največji vpliv na odločitev o predpisovanju tega zdravila je imel izvid laboratorijske preiskave števila eritrocitov. Pri tistih bolnicah, ki so imele sled ali zmerno število eritrocitov, je na večji odstotek predpisovanja vplivala višja starost. Bolnice, stare 52 let ali manj, so dobile kinolon v

11 %, stare 52 let ali več pa v 60 %. Pri tistih, ki so imele veliko število eritrocitov v urinu, je imel dodaten vpliv izvid laboratorijske preiskave o številu levkocitov. Bolnice, ki so imele v urinu veliko število levkocitov, so dobile kinolon v 46,7 %. Pri tistih, ki so imele zmerno število levkocitov v urinu, pa je imel vpliv izvid testnih lističev o številu eritrocitov. Bolnice, ki so imele veliko število eritrocitov, so dobile kinolone v 26,3 %. Nobena od bolnic, ki so imele sled ali zmerno število eritrocitov, ni dobila kinolona. Tveganje tega modela je 18,8 %, standardna napaka je 0,036. Ta model v 81,2 % natančno predvideva vplive na predpis kinolonov kot antibiotika prve izbire (Slika 9).



Slika 9: Drevesna (hierarhična) analiza - vpliv na prepisovanje kinolonov

## 5 RAZPRAVA

Pri zdravljenju bolnic z nezapleteno okužbo spodnjih sečil zdravniki v dežurnih ambulantah popolnoma sledijo smernicam za zdravljenje le pri četrtini bolnic. Bolnicam sicer v večini predpišejo pravilen antibiotik prve izbire, vendar pa trajanje zdravljenja v večini ni v skladu s smernicami. Jasen vzorec vplivov na zdravnikovo odločitev, da zdravi takšne bolnice v skladu s smernicami ne obstaja. Za diagnostične preiskave so se zdravniki odločili pri kar dveh tretjinah bolnic, vendar tudi pri tem kakšen jasen vzorec vplivov na odločitev ne obstaja. Možen vpliv ima le starost bolnice in nekateri podatki iz anamneze.

### 5.1 Starost

Povprečna starost bolnic v tej raziskavi (35,7 let) sovпада s podatki iz literature, kjer so ugotovili, da so akutne nezapletene okužbe sečil najpogostejše med mladimi, spolno aktivnimi ženskami. Analiza zbirke podatkov Inštituta za varovanja zdravja RS za leto 2009, je pokazala da se okužbe sečil pri ženskah prvič najpogosteje pojavijo med 20 in 29 letom starosti in po 40 letu naraščajo s starostjo (72). Raziskava, ki je bila izvedena leta 2008 na vzorcu bolnic, obiskovalk slovenskih splošnih ambulant, starih od 16 do 64 let, je pokazala, da povprečna starost bolnic z akutno nezapleteno okužbo sečil je 43,2 let (73). Te bolnice so predstavljale 34,8 % celotne populacije obiskovalcev splošnih ambulant (73).

### 5.2 Tip stika

Največji delež bolnic (96,6 %) so zdravniki obravnavali v dežurni ambulanti, manj pa po telefonu (1,7 %) in v obliki hišnega obiska (0,9 %). Podatki iz literature potrjujejo, da je največji delež bolnic z nezapleteno okužbo sečil obravnavan v ambulanti na primarni ravni. Analiza Inštituta za varovanja zdravja za leto 2009 je potrdila, da je bilo na primarni ravni obravnavanih 14,5-krat več žensk z okužbo sečil in rodil kot na sekundarni (72). Manjši delež bolnic obravnavajo tudi izbrani ginekologi. Bolnice se pogosto odločijo za obisk dežurnih ambulant na primarni ravni zato, ker se simptomi in znaki pojavijo nenadoma in so precej moteči ter močno vplivajo na kakovost življenja. Podatki iz ZDA govorijo, da je bila 1 od 10 žensk, diagnosticiranih z okužbo sečil, obravnavana v dežurni ambulanti na primarni ravni (19). V tujini, predvsem v ZDA, je bilo narejenih več raziskav, ki so preučevale prednosti in slabosti obravnave bolnic s sumom na nezapleteno okužbo sečil po telefonu. Te poudarjajo prednosti posveta po telefonu. Schauberger in sodelavci so v retrospektivni študiji preučevali prednosti in slabosti obravnave bolnic z akutnim cistitisom po telefonu (70). Ugotovili

so, da se s posvetom po telefonu bolnice izognejo sistemu naročanja in čakanja. Zdravniki in posebej za to izobražene medicinske sestre po telefonu naredijo triažo in na pregled naročijo le tiste, pri katerih na podlagi anamneze obstaja večja verjetnost za zapleteno okužbo sečil. Tako se zmanjša tudi število bolnikov, ki čakajo v ambulantni in ima zdravnik več časa za druge bolnike. Poleg tega se zmanjšajo stroški, ki nastanejo v procesu obravnave bolnic z nezapleteno okužbo sečil. Precej se zmanjšajo tudi stroški za diagnostične preiskave, ki so včasih za diagnostiko nezapletene okužbe sečil naročene po nepotrebnem. S tem se zmanjša tudi preobremenjenost laboratorijev (70). Raziskava na Norveškem pa je pokazala, da so zdravniki nekoliko zadržani glede posveta po telefonu zato, ker menijo, da lahko na ta način spregledajo nekatera bolezenska dogajanja ter bolnice lahko dobijo napačen vtis o svojem zdravniku (npr. nima dovolj časa za njih in zaradi tega je lažje, da jih obravnava kar po telefonu). V isti raziskavi so bolnice poudarile, da je posvet po telefonu odlična alternativa za obisk zdravnika, če obstajajo trdni dokazi, da takšna obravnava ne vpliva na kakovost zdravljenja, vendar ne sme v celoti nadomestiti obravnave v ambulantni (74). V ZDA so naredili poskus triažiranja bolnic z nezapleteno okužbo sečil s pomočjo računalniškega programa. Bolnice so izpolnile vprašalnik o simptomih in znakih ter dobile ustrezna navodila za nadaljnjo obravnavo. Stroški za postavitve in vzdrževanje takšnega portala so bili dosti nižji v primerjavi s stroški za medicinsko osebje, ki je bilo potrebno za obravnavo istega števila bolnic. Bolnice so bile s takšnim pristopom zadovoljne, saj so se na ta način izognile čakalnim vrstam in hitreje dobile navodila za nadaljnje ukrepanje (19). Glavna pomanjkljivost posveta po telefonu in uporabe elektronskega vprašalnika je izguba osebnega stika bolnice z zdravnikom. Na takšen način je diagnoza odvisna samo od anamneze in je lahko subjektivna. Možnost, da bi spregledali nezapleteno okužbo sečil in s tem pripomogli k razvoju zelo resnih komplikacij, pa je relativno majhna, saj so simptomi in znaki zelo značilni, prav tako pa se bolnice relativno hitro odločijo za obisk zdravnika v ambulantni, če se stanje ne izboljša. Prav tako je znano, da je za postavitve diagnoze nezapletene okužbe sečil najbolj pomembna anamneza, diagnostične preiskave pa imajo bolj obrobno vlogo. To stališče zagovarjajo tudi na dokazih temelječe medicinske smernice, da v primeru akutne nezapletene okužbe sečil pri odrasli ženski pregled vzorca urina ni potreben, če je klinična slika popolnoma jasna (34). V vseh ostalih primerih, ko klinična slika ni jasna, pa je treba za potrditev diagnoze uporabiti diagnostične preiskave (34).

### **5.3 Trajanje simptomov ob obisku zdravnika**

Simptomi so povprečno trajali 2,0 dni. Najpogosteje so se bolnice odločile za posvet z zdravnikom po enem dnevu (40,2 %). Ker so simptomi nezapletene okužbe sečil moteči, se večina bolnic hitro odloči za posvet z zdravnikom. Tuja raziskava je pokazala, da simptomi povprečno trajajo od 3 do 5 dni, če takoj začnemo z antibiotično terapijo. Če počakamo 48 ur, preden bolniku predpišemo antibiotik oz. pride bolnik kasneje k zdravniku, potem se trajanje simptomov podaljša za 37 % (4). Zaradi tega je pomembno, da bolnica obišče zdravnika pravočasno.

### **5.4 Vzroki za obisk zdravnika**

Najpogostejši vzroki za obisk zdravnika je bila dizurija (66,7 %). Diagnostično najpomembnejši so dizurija, pogoste mikcije in urgentne mikcije. Pričakovano je, da so ti vzroki najpogostejši zato, ker jih bolnice hitro opazijo, so moteči in s samozdravljenjem ne izginejo. Simptomi in znaki, ki nakazujejo na okužbo spodnjih sečil, predvsem pogoste in urgentne mikcije, so tudi v drugih raziskavah najpogostejši vzroki, zaradi katerih bolnice poiščejo zdravniško pomoč (75).

### **5.5 Simptomi**

Najpogostejši simptomi so bili pekoče mikcije (89,7 %) in pogoste mikcije (79,8 %). Zdravniki so najpogosteje spraševali o pekočih in pogostih mikcijah, saj so le-te zelo značilne za okužbo spodnjih sečil. Raziskave so pokazale, da imajo dizurija, pogoste in urgentne mikcije večjo občutljivost kot pa specifičnost in so bolj uporabne za izključitev diagnoze okužbe sečil, ko semikvantitativni pregled seča pokaže, da je prisotnost bakterij v mejah normale (28, 29). Da bi izključili druge okužbe sečil in bolezenska stanja v mali medenici in trebušni votlini, so zdravniki v tej raziskavi spraševali tudi o bolečinah v trebuhu in ledveno, povišani telesni temperaturi, hematuriji in slabem počutju. Bolečina v spodnjem delu trebuha nad sramno kostjo je značilna za vnetje sečnega mehurja. Bolečina ledveno in vročina pa govorita bolj o okužbi zgornjih sečil (najpogosteje pielonefritis), ki je včasih povezana z urolitiazami ali s prirojenimi anomalijami sečil. Hematurija je bolj splošen znak za dogajanja v urinarnem traktu. Pojavlja se pri relativno benignih stanjih kot je na primer okužba sečil, prisotna pa je kot znak tudi pri malignih tumorjih sečil. Zaradi tega je potrebno natančno vzeti anamnezo in glede na informacije, ki jih poda bolnica, izvesti usmerjen klinični pregled ter se odločiti za preiskave. Hematurija ima višjo specifičnost kot pa občutljivost in govori v prid okužbi sečil, ko je koncentracija bakterij v urinu večja (28, 29).



## 5.6 Znaki

Med kliničnim pregledom so zdravniki najpogosteje ugotovili bolečine v trebuhu (56,3 %), boleč ledveni poklep (20,4 %) in povišano telesno temperaturo (13,6 %). Na te znake so bili najbolj pozorni zato, ker so diagnostično najpomembnejši, boleč ledveni poklep in povišana telesna temperatura pa pomagata pri razločevanju med okužbo spodnjih sečil od okužbe zgornjih sečil (34). Medina-Bombardo in sodelavci so ugotovili, da je najpogostejši znak med bolnicami z nezapleteno okužbo sečil bolečina v spodnjem delu trebuha (49,2 %, specifičnost 0,47, občutljivost 0,49), sledijo mu boleč ledveni poklep (15,1 %, specifičnost 0,79, občutljivost 0,12), genitalni eritem (9,6 %, specifičnost 0,87, občutljivost 0,09) in povišana telesna temperatura (5,5 %, specifičnost 0,94, občutljivost 0,06) (76).

## 5.7 Diagnostične preiskave

Zdravniki so odredili diagnostične preiskave pri 62,9 % bolnic, od tega je večino predstavljala preiskava urina s testnimi lističi. Raziskava med zdravniki na primarni ravni v Sloveniji iz leta 2008 je pokazala, da se zdravniki odločijo za diagnostično preiskavo seča pri več kot 80 % bolnic (73). O pogosti napotitvi na diagnostične preiskave pri sumu na okužbo sečil govorijo tudi raziskave iz tujine. Raziskava med zdravniki na primarni ravni v Nemčiji je pokazala, da se le-ti v 92 % odločijo za preiskavo urina s testnimi lističi pri sumu na okužbo sečil, 44 % bolnikov napotijo na mikroskopsko preiskavo usedline seča in pri 32 % naredijo klinični pregled (38). Raziskava na Mayo Clinic v ZDA je pokazala, da se zdravniki kljub več kot 90 % verjetnosti da gre za okužbo sečil, zelo pogosto odločijo za laboratorijsko preiskavo urina (39).

Zdravniki v ambulantni na primarni ravni in v dežurnih ambulantah se najpogosteje odločijo za preiskavo urina s testnim lističem, saj je le-ta dostopna, enostavna in hitra. Za določanje piurije se uporablja levkocitna esteraza. Ta ima visoko specifičnost (94-98 %) vendar nekoliko nižjo občutljivost (75-96 %) (26, 36). Na rezultate tega testa imajo vpliv prisotnost krvi, rifampicina, bilirubina in nitrofurantoina v urinu (30, 36). Raziskava na Nizozemskem je pokazala, da zdravniki pogosto uporabljajo ta test, ko je nitritni negativen, bolnik pa ima značilne simptome okužbe sečil (37). Z nitritnim testom ugotavljamo prisotnost bakterij v urinu. Za ta test je potreben vzorec jutranjega urina (30). Negativni rezultat testa ne izključuje okužbe sečil (30, 36). Nitritni test je negativen, če povzročitelj ne reducira nitratov (26). Med takšne povzročitelje sodijo enterokoki in stafilokoki, ki nimajo encima nitratne reduktaze (30, 36). Test je lažno negativen, če je vzorec

urina razredčen (26). Senzitivnost nitritnega testa je od 35 do 85 %, specifičnost pa 95 % (26, 36). Na končni izvid ima vpliv tudi čas, ki preteče od odvzema urina do preiskave. Bakterije potrebujejo nekaj časa (približno 4 ure) da pretvorijo nitrato v nitrite. Če je ta čas manjši od 4 ur, potem lahko dobimo večji delež lažno negativnih izvidov (36, 37). Test ni zanesljiv, če so v urinu prisotni kri, bilirubin in barvila (30, 36). Raziskava v Sloveniji je pokazala, da bi se 17,8 % zdravnikov odločilo za nadaljne preiskave, če je pozitiven nitritni test in pozitivna usedlina urina (40).

Urinoanaliza je edina laboratorijska preiskava, s katero diagnosticiramo akutni nezapleteni cistitis. Če najdemo 10 levkocitov na veliki povečavi, potem gre za povečano število levkocitov v urinu (34). Če najdemo več kot 20 bakterij v vidnem polju, potem gre zanesljivo za okužbo sečil (30). Občutljivost preiskave je 50 % in je v veliki meri odvisna od izkušenosti preiskovalca, specifičnost pa je 95 % (30). Če je prisotnih 20 ali več epiteljskih celic v vidnem polju, potem gre za kontaminiran vzorec (30). Študija v ZDA je pokazala da se 79 % zdravnikov odloči za mikroskopski pregled urina pri bolniku z dizurijo, vendar jih samo 30 % naroči urinokulturo (41).

## **5.8 Predpis antibiotika**

Antibiotik je bil predpisan 95,7 % bolnic. Najpogosteje predpisan antibiotik je bil trimetoprim-sulfametoksazol v dozi 160 mg/800 mg (68,4 %).

Zdravljenje nezapletne okužbe sečil je empirično. Veljavne smernice za obravnavo bolnic z nezapleteno okužbo sečil kot zdravilo prve izbire priporočajo trimetoprim-sulfametoksazol v dozi 160 mg/800 mg dvakrat na dan (30, 42). Carjeva raziskava je pokazala, da bi zdravniki v primeru suma na akutno nezapleteno okužbo spodnjih sečil predpisali antibiotik v 99,2 %. Največ zdravnikov bi predpisalo zdravilo prve izbire za zdravljenje okužbe sečil - trimetoprim-sulfametoksazol v 57 % (40). Raziskava med zdravniki na primarni ravni v Sloveniji iz leta 2008 je pokazala, da je 71,9 % zdravnikov predpisalo trimetoprim-sulfametoksazol (73), kar se sklada tudi z rezultati naše raziskave. Vendar, če primerjamo te podatke za Slovenijo s podatki za ostale evropske države in ZDA, lahko sklepamo, da se slovenski zdravniki na primarni ravni v velikem odstotku držijo smernic in za zdravljenje nezapletene okužbe sečil uporabljajo trimetoprim-sulfametoksazol, vendar pri tem ne upoštevajo priporočenega trajanja zdravljenja, ki je bilo v naši raziskavi večinoma predolgo. Raziskava med zdravniki družinske medicine v štirih evropskih državah - Nemčija, Norveška, Švedska in Nizozemska je pokazala, da na Norveškem več kot 99 % bolnikov

za okužbo sečil dobi zdravilo prve izbire, na Nizozemskem 89 %, na Švedskem 67 % in v Nemčiji 57 %. Na Švedskem in v Nemčiji se pogosteje predpisujejo zdravila druge izbire (38, 61). Študija v ZDA za obdobje od leta 1999 do 2001 je pokazala, da je 29,8 % bolnic z okužbo sečil dobilo trimetoprim-sulfametoksazol, 24,2 % ciprofloksacin, 18,8 % nitrofurantoin, 11,2 % fluorokinolone (tukaj ni vključen ciprofloksacin) in 2,6 % amoksicilin (60). Kanadska študija med 2 000 zdravniki družinske medicine je pokazala, da ti predpišejo trimetoprim-sulfametoksazol v 40,8 %, kinolone v 27,4 %, nitrofurantoin v 26,6 % in fosfomicin v 1,9 % (62). Na splošno po svetu upada uporaba trimetoprim-sulfametoksazola in narašča uporaba kinolonov za zdravljenje okužb sečil.

Raziskave govorijo o tem da po svetu narašča odpornost na trimetoprim-sulfametoksazol. V Evropi je največja odpornost *E. coli* na trimetoprim-sulfametoksazol prisotna na Portugalskem in v Španiji, kjer presega 35 % (ECOSENS Project, od leta 1999-2000). Drugod pa se giblje med 9 in 15 % (43). Podatki raziskav iz ZDA kažejo, da je v 90-letih prejšnjega stoletja bila stopnja odpornosti 7 %, danes pa v nekaterih območjih ZDA presega 30 % (42). Trimetoprim-sulfametoksazol ni ustrezno zdravilo za zdravljenje nezapletene okužbe sečil v področjih, kjer odpornost presega 20 %. Podatke o odpornosti bakterij na trimetoprim-sulfametoksazol za Slovenijo v literaturi nisem zasledila. Vendar, če pogledamo raziskave o pojavu rezistentnih uropatogenov v slovenskih bolnišnicah, vidimo, da so ti v primerjavi z drugimi evropskimi državami relativno redki. Iz tega lahko sklepamo, da Slovenija sodi v skupino držav, kjer odpornost na trimetoprim-sulfametoksazol ne presega 20 %.

Kinoloni, ki so drug najpogosteje predpisan antibiotik, so v skladu s smernicami ustrezno zdravilo, ko je bolnica alergična na trimetoprim-sulfametoksazol (42). Zdravljenje s kinoloni se priporoča tudi v populaciji, v kateri je odpornost na trimetoprim-sulfametoksazol večja od 10-20 % (9, 30). Carjeva raziskava je pokazala, da bi 37 % zdravnikov predpisalo zdravilo druge izbire (norfloksacin) (40). Naša raziskava je pokazala, da so bili kinoloni predpisani v 19,7 %, kar je skoraj dvakrat manj kot pa podatek iz prej omenjene raziskave. Iz tega lahko sklepamo, da zdravniki v dežurnih ambulantah predpisujejo kinolone v relativno nizkem deležu v primerjavi s svojimi kolegi iz tujine. Raziskave v ZDA so pokazale, da zdravniki pri zdravljenju akutnih okužb spodnjih sečil ne upoštevajo smernic in namesto trimetoprim-sulfametoksazola predpisujejo fluorokinolone (9). Odpornost na

fluorokinolone v Severni Ameriki je nizka. Na zahodu ZDA je 1 %, na vzhodu pa 0 %, v Kanadi pa okoli 5 % (12, 44). Vendar v nekaterih evropskih državah, kot so Portugalska in Španija, je ta blizu 20 % (12). Odpornost bakterij na ta zdravila v nekaterih državah severne Evrope je enaka kot v ZDA (44). Raziskava v Španiji je pokazala, da so sevi *E. coli* v 18 % odporni na kinolone (58). V Skandinaviji niso našli sevov, odpornih na fluorokinolone. V Turčiji pa je okoli 18 % uropatogenih bakterij odpornih na fluorokinolone (54).

Cefalosporini, ki so bili predpisani v 0,9 %, niso ustrezna terapija za zdravljenje nezapletene okužbe sečil. Večina bakterij, ki povzročajo nezapletene okužbe sečil, je občutljiva na trimetoprim-sulfametoksazol in kinolone in zaradi tega ni potrebno posegati po cefalosporini za zdravljenje te vrste okužb. Kljub temu da so učinkoviti, je slabost njihove uporabe povečano tveganje za razvoj odpornih sevov. Zaradi tega se svetuje, da se cefalosporini prihranijo za resnejše in nevarnejše okužbe.

Kot je razvidno iz rezultatov, je bil nitrofurantoin predpisan le eni bolnici. Številne raziskave so pokazale, da je nitrofurantoin zelo učinkovit za zdravljenje okužbe sečil predvsem v področjih, kjer odpornost na trimetoprim-sulfametoksazol presega 20 % (42). Najnovejše smernice Ameriškega združenja za infektivne bolezni in Evropskega združenja za mikrobiologijo in infektivne bolezni iz decembra 2010 priporočajo nitrofurantoin kot zdravilo prve izbire v območjih, kjer odpornost na trimetoprim-sulfametoksazol presega 20 % (42). Raziskave so pokazale, da se odpornost na ta antibiotik razvija počasi, saj je njegova uporaba relativno omejena zaradi njegovih farmakoloških lastnosti (slabo prodira v tkiva, v veliki koncentraciji se izloča z urinom) (13, 42). Raziskave, ki so preučevale mehanizem nastanka odpornosti, pa niso do konca pojasnile, kakšen je ta mehanizem, vendar so v njih prišli do zaključka, da je vključeno veliko genov in genskih mutacij (13). Kljub temu, da je v ZDA v uporabi več kot 50 let, je odpornost še vedno nizka (od 0 do 7 %) (42). V Sloveniji je relativno novo zdravilo in je zaradi tega verjetno redkeje predpisano.

Ostali antibiotiki, ki so jih predpisovali zdravniki, pa niso v skladu z veljavnimi smernicami (42). Amoksicilin ali ampicilin se naj ne bi uporabljala za empirično zdravljenje zaradi slabe učinkovitosti in visoke prevalence odpornosti po celem svetu (42). Zaradi dolgoletne uporabe amoksicilina za zdravljenje nezapletene okužbe sečil je 50 % sevov *E. coli* v Severni Ameriki rezistentnih na to zdravilo (12).

## 5.9 Trajanje zdravljenja

Zdravljenje s trimetoprim-sulfametoksazolom je v ustrezni dozi prejela več kot dve tretjini bolnic, vendar pa so zdravniki v večini odredili predolgo trajanje zdravljenja. To si lahko razlagamo s tem, da so podaljšali terapijo za dva dni s ciljem, da bi učinkoviteje pozdravili okužbo (ne samo izboljšali simptomatiko, ampak tudi po koncu zdravljenja dobiti normalen bakteriološki izvid urina) in preprečili nadaljnje zaplete (ponovitev okužbe). Katchman in sodelovci so primerjali rezultate raziskav, ki so preučevale učinkovitost priporočenega trajanja zdravljenja s podaljšanim zdravljenjem. Prišli so do zaključka, da je kratkoročno tridnevno zdravljenje enako učinkovito kot dolgotrajno zdravljenje. V primeru, ko je zdravljenje trajalo dlje časa kot priporočeno, je bila incidenca neželenih učinkov s strani antibiotika večja, vendar pa so je bila incidenca ponavljajočih se okužb manjša (77).

Pri zdravljenju s kinoloni (norfloksacin in ciprofloksacin) smernice priporočajo trajanje zdravljenja tri dni. V naši raziskavi je najbolj zaskrbljujoče dejstvo, da je bilo 15,4 % bolnic zdravljenjih deset dni. Za nezapleteno okužbo sečil je tako dolgotrajna terapija s kinoloni nepotrebna. Zdravniki niso upoštevali smernic tudi pri zdravljenju s ciprofloksacinom. Po 28,6 % bolnic je bilo zdravljenjih pet in deset dni. Nezapletena okužba sečil ne opravičuje tako dolgotrajne terapije s kinoloni.

Tudi podatki raziskav iz ZDA govorijo, da se zdravniki ne držijo priporočil o trajanju zdravljenja. Ena od teh je pokazala, da je ena tretjina zdravnikov predpisala 10-14-dnevno zdravljenje kljub temu, da je dokazano, da je 3-dnevno zdravljenje zadostno (9, 40). McEwan in sodelavci so tudi ugotovili, da se zdravniki v ZDA ne držijo smernic glede izbire antibiotika in časa zdravljenja (9). Ta trend opisujejo delno kot posledica tega, da so zdravila prve izbire starejša, dlje časa so na tržišču in predstavniki farmacevtske industrije redkeje propagirajo ta zdravila. Po drugi strani pa so zdravila iz skupine kinolonov novejša in farmacevtska industrija več vlaga v njihovo promocijo, kar se pozna tudi pri predpisovanju zdravil oz. zdravljenju (9). Vendar ni nujno, da bolnice upoštevajo zdravnikove napotke in antibiotik jemljejo ves priporočeni čas. McEwan in sodelavci so tudi opozorili na dejstvo, da nekatere bolnice ne upoštevajo navodil zdravnika o trajanju terapije in če simptomi izginejo prej, potem same prenehajo z jemanjem antibiotika (9).

Po drugi strani je pomembno, da zdravljenje traja dovolj dolgo, kajti če traja krajši čas, je večja verjetnost za ponovitev okužbe. Raziskave s cefalosporini kažejo, da je

10 % žensk, ki so dobile samo eno dozo cefalosporina, razvilo ponovno okužbo ob koncu terapije ter 17 % nekaj časa po končani terapiji (56).

### **5.10 Druga zdravila**

Dodatna zdravila, ki so jih v tej raziskavi prejele bolnice, so bila predpisana z namenom lajšanja bolečin in zniževanja vročine. Tudi nekateri raziskovalci priporočajo analgetike za zmanjševanje bolečin in zniževanje telesne temperature (5). Carjeva raziskava je pokazala, da bi 3,9 % zdravnikov družinske medicine predpisalo zdravilo proti bolečinam za okužbo sečil (40). Leta 2007 in 2008 je v Nemčiji potekala pilotska študija, v kateri so primerjali simptomatsko (nesteroidna protivnetna zdravila) in vzročno (antibiotiki) zdravljenje nezapletene okužbe sečil pri ženskah ter učinkovitost obeh oblik terapije. Učinki vzročnega zdravljenja so bili primerljivi z učinki simptomatskega zdravljenja, vendar so bili raziskovalci mnenja, da so potrebne še dodatne študije, ki bi pokazale, kako učinkovito vključiti nesteroidna protivnetna zdravila v terapijo nezapletene okužbe sečil (78).

### **5.11 Napotitev na sekundarno raven**

Zdravniki na primarni ravni uspešno zdravijo nezapletene okužbe sečil in zaradi tega je relativno majhno število bolnic napotnih na sekundarno raven. Za napotitev se zdravniki na primarni ravni odločijo, če se okužbe pojavljajo pogosto in je potrebna dodatna diagnostika za ugotovitev vzroka za ponavljajoče se okužbe. Pogosto so napotene tudi bolnice, ki so zelo prizadete ali pa imajo rezistentno bakterijo, ki ne ustreza več kriterijem nezapletene okužbe sečil. Analiza podatkov Inštituta za varovanje zdravja za leto 2009 je pokazala, da je bila med mladimi odraslimi ženskami na sekundarni ravni pregledana vsaka dvajseta, med starimi pa vsaka deseta ženska (72). Glede na to, da so prizadeta sečila, so bolnice običajno napotene k nefrologu ali urologu.

### **5.12 Upoštevanje smernic**

Zdravniki so popolnoma upoštevali smernice pri okoli eni četrtini bolnic. Raziskava v Sloveniji iz leta 2008 je pokazala, da je bilo ustrezno diagnostično obravnavanih 53,1 % bolnic. Ustrezna protimikrobna terapija - trimetoprim-sulfametoksazol, je bila predpisana 71,9 % bolnicam, vendar so le-te dobile 1 škatlico antibiotika, ki zadostuje za 5-dnevno zdravljenje (73). Kljub temu da priporočeno zdravljenje s trimetoprim-sulfametoksazolom traja tri dni, imamo na slovenskem tržišču na razpolago zdravilo, katerega pakiranje je namenjeno petdnevni zdravljenju (79). Bolnice pri jemanju zdravila lahko upoštevajo zdravnikova navodila in antibiotik

jemljejo tri dni, kar pomeni, da jim antibiotik ostane. To pa je možen vir nenadzorovane porabe antibiotikov v smislu samozdravljenja. Tudi iz ekonomskega zornega kota takšno pakiranje trimetoprim-sulfametoksazola ni ustrezno.

### **5.13 Vplivi na upoštevanje smernic**

Statistične analize so pokazale, da nobena od raziskovanih neodvisnih spremenljivk ni imela statistično pomembnega vpliva na upoštevanje smernic za zdravljenje akutne nezapletene okužbe spodnjih sečil. Na odločitev za upoštevanje smernic največji vpliv imajo starost bolnice in boleč ledveni poklep, od diagnostičnih preiskav pa prisotnost levkocitov določena z laboratorijsko preiskavo in testnimi lističi, prisotnost eritrocitov in šele potem bolečina v trebuhu kot vzrok za obisk zdravnika. To se sklada tudi z ugotovitvami iz literature (28, 29). Če so prisotni dizurija, pogoste mikcije, silenje na uriniranje, hematurija in pozitiven nitritni test, je zelo velika verjetnost, da gre za okužbo sečil. Namreč, pozitiven nitritni test poveča v tem primeru poveča verjetnost s 67,4 % na 90,1 %. Če je prisotna samo dizurija in pozitiven nitritni test, se verjetnost za okužbo sečil poveča s 51,1 % na 82,2 % (28, 29). Raziskava na Nizozemskem je pokazala, da se zdravniki ne držijo smernic za zdravljenje okužb sečil zato, ker so bolnice včasih zelo prizadete in se jim zdi ne smiselno čakati na laboratorijske preiskave. Poleg tega določene laboratorijske preiskave, pa tudi testni lističi, niso vedno na voljo. Veliko zdravnikov pa enostavno ni bilo prepričanih v verodostojnost smernic (13).

### **5.14 Vplivi na odločanje za diagnostične preiskave**

Neodvisen faktor za odločitev za diagnostične preiskave je bila bolečina v trebuhu. To je verjetno posledica dejstva, da je bolečina v trebuhu prisotna pri različnih bolezenskih procesih v trebuhu in mali medenici in je zaradi tega potrebno opraviti več diagnostičnih preiskav, da bi izključili dogajanja v trebušni votlini, ki so nevarna. Drevesna analiza je pokazala da vplivata na odločitev tudi starost bolnice in hematurija kot vzrok za obisk zdravnika. Pri mlajših bolnicah je okužba sečil pogosto simptomatska, pri starejših pa asimptomatska. V primeru, ko gre za starejšo bolnico, se zdravniki najverjetneje pogosteje odločijo za diagnostične preiskave. Poleg tega, da je pri starejših asimptomatska okužba pogostejša, imajo le-ti pogosto še kronične bolezni (npr. diabetes melitus), ki so lahko povezane z okužbo sečil in je zaradi tega verjetnost za zapleteno okužbo sečil večja. Hematurija podpira diagnozo nezapletene okužbe sečil, če so prisotni tudi drugi značilni znaki (dizurija, pogoste mikcije). Če pa je prisotna hematurija skupaj z znaki, ki niso zelo značilni za okužbo



sečil, je potrebno vzrok hematurije natančno raziskati. Tudi odsotnost pekočih mikcij naj bi imela vpliv na odločanje za diagnostične preiskave, kar pa se v multivariatnem modelu ni izkazalo za pomembno. Kot je bilo že večkrat omenjeno, so pekoče mikcije zelo značilne za okužbo sečil, kar verjetno vodi v to, da se zdravniki redkeje odločijo za dodatne diagnostične preiskave in hitreje postavijo diagnozo nezapletene okužba sečil, če so ob tem prisotni tudi drugi simptomi in znaki, ki govorijo o okužbi sečil.

### ***5.15 Vpliv na predpis antibiotika***

Neodvisni faktor, ki je vplival na odločitev za zdravljenje z antibiotikom, so bile pekoče mikcije. Poleg tega sta imela vpliv starost bolnice in prisotnost levkocitov, določena s testnim lističem.

Največji vpliv na predpisovanje trimetoprim-sulfametoksazola kot zdravila prve izbire za zdravljenje akutne nezapletene okužbe spodnjih sečil ima nitritni test, določen z laboratorijsko preiskavo ter prisotnost levkocitov, določena z laboratorijsko preiskavo in testnim lističem. Pozitiven nitritni test ima visoko napovedno vrednost za okužbo sečil oz. če je pozitiven, potem lahko z veliko verjetnostjo trdimo, da je prisotna bakterijska okužba sečil. Prisotnost levkocitov v urinu govori o bakterijski okužbi sečil. Če je povišana, potem z veliko verjetnostjo lahko trdimo, da je prisotna okužba sečil in takrat je indiciran predpis antibiotika. Taur in Smith sta ugotovila, da pogosteje dobijo trimetoprim-sulfametoksazol bolnice, stare 50 let ali manj, bele rase in samoplačnice (60).

### ***5.16 Izpolnjevanje ciljev raziskave***

Z raziskavo sem izpolnila vse zastavljene cilje. Dobila sem vpogled v obravnavo bolnic z nezapleteno okužbo spodnjih sečil v dežurnih ambulantah na primarni ravni (pridobivanje anamnestičnih podatkov, izvedba kliničnega pregleda, odločanje za diagnostične preiskave, vrste odrejenih diagnostičnih preiskav, zdravljenje). Ugotovila sem tudi, v kolikšnem odstotku zdravniki upoštevajo obstoječe smernice za zdravljenje. Določila sem dejavnike, ki vplivajo na odločanje za diagnostične preiskave in na odločanje za predpis antibiotika prve izbire, ter ugotovila, da na sledenje smernicam ne vpliva nobeden od raziskovanih dejavnikov.

### ***5.17 Potrjevanje hipotez***

Z raziskavo sem ovrgla prvo hipotezo, saj je le 26,8 % bolnic bilo zdravljenih popolnoma v skladu s smernicami. Potrčila pa sem drugo in tretjo hipotezo, saj



zdravniki v dežurnih ambulantah pri bolnicah z nezapleteno okužbo spodnjih sečil kot antibiotik prve izbire najpogosteje predpišejo trimetoprim-sulfametoksazol, najpogosteje pa se odločijo za preiskavo urina s testnimi lističi.

### ***5.18 Prednosti in slabosti raziskave***

Glavna prednost raziskave je v tem, da smo z njeno pomočjo dobili pregled nad obravnavo bolnic z nezapletenimi okužbami sečil v dežurnih ambulantah na primarni ravni. To je namreč prva prospektivna raziskava, ki je preučevala obravnavo bolnic z akutno nezapleteno okužbo sečil v dežurni ambulanti na primarni ravni. V raziskavo so bili vključeni zdravniki in bolnice iz praktično vseh regij Slovenije, kar govori v prid reprezentativnosti vzorca.

Največja pomanjkljivost raziskave pa je vključenost majhnega števila dežurnih ambulant in posledično majhen vzorec. Tako moramo biti pri interpretaciji in posploševanju rezultatov na celotno populacijo previdni. Nekateri zdravniki tudi niso v celoti upoštevali navodil in so vključili tudi bolnice, ki niso ustrezale kriterijem oz. so imele zapleteno okužbo sečil, kar je prispevalo k dodatnemu zmanjšanju vzorca. Koristno bi bilo tudi, če bi imeli podatek, kolikšen delež vseh obiskov v dežurni ambulanti predstavljajo obiski zaradi nezapletene okužbe sečil. Ena od pomanjkljivosti raziskave je tudi pomanjkanje podatka, ali gre za prvo okužbo sečil ali za ponovno okužbo.

### ***5.19 Možnosti za nadaljnje raziskave***

Ta raziskava odpira številna nova vprašanja, na katera bo potrebno odgovoriti v prihodnosti. Trenutno v Sloveniji nimamo podatkov o občutljivosti uropatogenih bakterij na posamezne antibiotike. Raziskava, s katero bi takšne podatke pridobili, bi omogočila izbiro ustreznjega empiričnega zdravljenja in posodobitev smernic. Glede na dejstvo, da relativno majhen delež zdravnikov v popolnosti upošteva smernice, bi bilo koristno ugotoviti vzroke za to in pridobiti njihove ideje glede izboljšanja stanja.

Zanimivo bi bilo primerjati tudi, ali zdravniki v splošnih ambulantah takšne bolnice obravnavajo na enak način v rednem delovnem času in v času dežurstva (pomanjkanje časa, nedostopnost diagnostičnih preiskav, preobremenjenost v dežurni ambulanti). Pomembno bi bilo tudi ugotoviti, kakšen vpliv na obravnavo ima ustanova, kjer zdravnik dela (javni zavod, zasebna ambulanta, ambulanta na

podeželju ali v mestu), izobraženost (zdravniki brez specializacije, specialisti družinske medicine, udeleženi na dodatnih strokovnih izobraževanjih, zdravniki drugih specialnosti, ki delajo v dežurnih ambulantah), delovne izkušnje (mlajši in starejši zdravniki) in način, kako se zdravniki seznanijo z novosti v medicini. V prihodnosti bi lahko naredili raziskavo, s katero bi sledili bolnice in tako bi ocenili učinkovitost obravnave in zdravljenja.

Podatki iz literature govorijo o uporabi različnih čajev (ameriške brusnice, *Uvea ursi folium*) za preprečevanje in zdravljenje okužbe sečil. Zanimivo bi bilo izvedeti, če jih bolnice uporabljajo, v kakšni meri in kakšni so poskusi samozdravljenja, preden se odločijo za posvet z zdravnikom.

## 6 SKLEPI

Z raziskavo smo prišli do novih spoznanj o obravnavi bolnic z nezapleteno okužbo sečil v dežurnih ambulantah v Sloveniji na primarni ravni.

Naša raziskava je pokazala, da so največji delež bolnic (96,6 %) zdravniki v dežurnih ambulantah obravnavali v ambulanti, manj pa po telefonu (1,7 %) in v obliki hišnega obiska (0,9 %).

Najpogosteje so se bolnice odločile za posvet z zdravnikom en dan po pojavu simptomov (40,2 %). Simptomi pa so povprečno trajali 2,0 dni.

Največ bolnic je zdravnika obiskalo zaradi dizurije (66,7 %). Podatki iz anamneze so pokazali, da sta bila najpogostejša simptoma pekoče mikcije (89,7 %) in pogoste mikcije (79,8 %). Med kliničnim pregledom so zdravniki najpogosteje ugotovili bolečine v trebuhu (56,3 %), boleč ledveni poklep (20,4 %) in povišano telesno temperaturo (13,6 %).

Zdravniki so odredili diagnostične preiskave pri 62,9 % bolnic, od tega je večino predstavljala preiskava urina s testnimi lističi. Statistična analiza je pokazala, da je bila neodvisen faktor za odločitev za diagnostične preiskave bolečina v trebuhu. Diagnostična preiskava je bila pogosteje odrejena bolnicam, ki so bile stare 44 let ali manj in so navajale hematurijo. Z diagnostično preiskavo so zdravniki potrdili, da je prisotna okužba sečil, vendar pa je običajno le-ta nepotrebna, saj ponavadi simptomi in klinični znaki zelo jasno nakazujejo okužbo sečil.

Antibiotik je bil predpisan 95,7 % bolnic. Neodvisni faktor, ki je vplival na odločitev za zdravljenje z antibiotikom, so bile pekoče mikcije. Pogosteje so dobile antibiotik bolnice, stare 60 let ali manj in tiste, ki so imele zmerno ali veliko število levkocitov, določeno s testnim lističem.

Najpogosteje predpisan antibiotik je bil trimetoprim-sulfametoksazol 480 mg (68,4 %), ki je zdravilo prve izbire za zdravljenje nezapletene okužbe sečil. Največji vpliv na predpisovanje tega antibiotika ima pozitiven nitritni test, določen z laboratorijsko preiskavo ter prisotnost levkocitov, določena z laboratorijsko preiskavo in testnim lističem.

Kinoloni so drug najpogosteje predpisan antibiotik (19,7 %). Pogosteje so jih dobile bolnice, ki so imele veliko število eritrocitov, določeno z laboratorijsko preiskavo in bolnice, stare 52 let ali več.

Nitrofurantoin, je bil predpisan samo v 0,9 %. V manjših deležih so bili predpisani drugi antibiotiki, ki niso v skladu s smernicami.

Raziskava je pokazala, da zdravniki niso upoštevali smernic glede trajanje zdravljenja, tj. antibiotik so predpisovali za daljši čas kot pa je priporočeno.

Zdravniki so popolnoma upoštevali smernice pri okoli eni četrtini bolnic. Statistične analize so pokazale, da nobena od raziskovanih neodvisnih spremenljivk ni imela statistično pomembnega vpliva na upoštevanje smernic za zdravljenje akutne nezapletene okužbe spodnjih sečil. Zdravniki so pogosteje upoštevali smernice pri obravnavi mlajših bolnic, bolnic, ki niso imele boleč ledveni poklep, bolnic z zmernim številom levkocitov v seču in bolnic, ki niso obiskale zdravnika zaradi hematurije ali bolečin v trebuhu.

Raziskava je pokazala, da je 12 % bolnic prejelo dodatna zdravila. Ta so bila predpisana z namenom lajšanja bolečin in zniževanja vročine.

Raziskava je ne nazadnje tudi pokazala, da zdravniki v dežurnih ambulantah uspešno zdravijo bolnice z nezapletenimi okužbami sečil in zaradi tega je relativno majhno število bolnic napotenih k specialistu. Le 0,9 % je bilo napotenih v bolnišnico in prav toliko k specialistu.

Z raziskavo sem ugotovila, da zdravniki, ki delajo v dežurnih ambulantah na primarni ravni, potrebujejo ukrepe za izboljšanje upoštevanja smernic. Ukrepi bi lahko vključevali opomnike, letake in plakate z navedenimi smernicami, pa tudi dodatna izobraževanja na tem področju. Zdravnike je tudi potrebno osvestiti glede problema razvijajoče se odpornosti bakterij na antibiotike, kar bi verjetno posledično vplivalo na večje upoštevanje smernic.

## 7 LITERATURA

1. Lindič J, Kveder R. Bolezni ledvic. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera Picta; 2005. pp. 936-1109.
2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity and economic costs. *Am J Med* 2002; 113 (Suppl. 1A): 5S-13S.
3. Galatti L, Sessa A, Mazzaglia G, Pecchioli S, Rossi A, Cricelli C et al. Antibiotic prescribing for acute and recurrent cystitis in primary care: a 4 year descriptive study. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 551-556.
4. Little P, Moore MV, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 340: c199.
5. Thompson S, Yacomini S, Townsend T. Antibiotics for uncomplicated urinary tract infection in women. *Prescriber* 2010; 21 (7): 15-28.
6. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection a systemic review. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(21): 361-7.
7. Yamamoto S, Higuchi Y, Nojima M. Current therapy of acute uncomplicated cystitis. *Int J Urol* 2010; 17: 450-6.
8. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996; 335: 468-74.
9. McEwen LN, Farjo R, Foxman B. Antibiotic Prescribing for Cystitis: How well does it Match Published Guidelines? *Ann Epidemiol* 2003; 13:479-83.
10. Kahan NR, Kahan E, Waitman DA, Chinitz DP. Economic evaluation of an updated guideline for the empiric treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *IMAJ* 2004; 6:588-91.
11. Wagenlehner FME, Naber KG. Treatment of bacterial urinary infections: presence and future. *Eur Urol* 2006; 49: 235-44.
12. Nicolle L, Anderson PAM, Conly J, Mainprize TC, Meuser J, Curtis Nickel J et al. Uncomplicated urinary tract infection in women Current practice and the effect of antibiotic resistance on empiric treatment. *Can Fam Physician* 2006; 52:612-8.
13. Lugtenberg M, Burgers JS, Zegers-van Schaik JM, Westert GP. Guidelines on uncomplicated urinary tract infections are difficult to follow: perceived barriers and suggested interventions. *BMC Family Practice* 2010; 11:51.

14. Ong DSY, Kuyvenhoven MM, van Dijk L, Verheij TJM. Antibiotics for respiratory, ear and urinary tract disorders and consistency among GPs. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 587-92.
15. Chung A, Arianayagam M, Rashid P. Bacterial cystitis in women. *Aust Fam Physician* 2010; 39(5): 295-8.
16. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 259-68.
17. Groover ML, Bracamonte JD, Kanodia AK, Edwards FD, Weaver AL. Urinary Tract Infection in Women Over the Age of 65: Is Age Alone a Marker of Complication? *J Am Board Fam Med* 2009; 22: 266-71.
18. Dielubanza EJ, Schaeffer AJ. Urinary tract infections in women. *Med Clin N Am* 2011; 95: 27-41.
19. Aagaard EM, Nadler P, Adler J, Maselli J, Gonzales R. An Interactive Computer Kiosk Module for the Treatment of Recurrent Uncomplicated Cystitis in Women. *J Gen Intern Med* 2006; 21:1156-9.
20. Huibers LA, Moth G, Bondevik GT, Kersnik J, Huber CA, Christensen MB et al. Diagnostic scope in out-of-hours primary care services in eight European countries: an observational study. *BMC Family Practice* 2011; 12: 30.
21. Zdravstveni statistični letopis 2009. Prebrano 19. 2. 2011 na: URL: [http://www.ivz.si/Mp.aspx/ZUNAJBOLNI%C5%A0NI%C4%8CNO\\_ZDRAVSTVENO\\_VARSTVO\\_PRIMARNE\\_RAVNI.pdf?ni=0&pi=7&\\_7\\_Filename=2473.pdf&\\_7\\_MediaId=2473&\\_7\\_AutoResize=false&pl=0-7.3](http://www.ivz.si/Mp.aspx/ZUNAJBOLNI%C5%A0NI%C4%8CNO_ZDRAVSTVENO_VARSTVO_PRIMARNE_RAVNI.pdf?ni=0&pi=7&_7_Filename=2473.pdf&_7_MediaId=2473&_7_AutoResize=false&pl=0-7.3).
22. Huppert JS, Biro F, Lan D, Mortensen JE, Reed J, Slap GB. Urinary symptoms in adolescent females: STI or UTI? *J Adolesc Health* 2007; 40: 418-24.
23. Hajdinjak T. Akutne bakterijske okužbe sečil. In: Bratuš D, ed. Seminar o nujnih stanjih v urologiji. Maribor: Splošna bolnišnica, Kirurška klinika, Oddelek za urologijo; 2004.
24. Salvatore S, Salvatore S, Cattoni E, Siesto G, Serrati M, Sorice P et al. Urinary tract infections in women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 156 (2): 131-6.
25. Krieger JN. Urinary tract infections: what's new? *J Urol* 2002; 168: 2351-8.
26. Mehnert-Key SA. Diagnosis and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections. *Am Fam Physician* 2005; 74: 451-8.
27. Škerk V, Škerk V, Jakšič J, Lakos AK, Matrapazovski M, Malenković G et al. Research of Urinary Tract Infections in Family Medicine Physicians' Offices -

- Empiric Antimicrobial Therapy of Urinary Tract Infections - Croatian Experience. *Coll Antropol* 2009; 33 (2): 625-31.
28. Giesen LGM, Cousins G, Dimitrov BD, van de Laar FA, Fahey T. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract* 2010, 11: 78.
29. Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003; 349: 259-66.
30. Car J, Marinko T. Zdravljenje nezapletene okužbe sečnega mehurja pri ženskah v družinski medicini, *Zdrav Vestn* 2003; 72: 79-83.
31. Bishop MC. Uncomplicated urinary tract infection. *EAU Update Series* 2004; 2: 143-50.
32. Addato K, Gormale Doebele K, Galland L, Granowetter L. Behavioral Factors and Urinary Tract Infection. *JAMA* 1979; 241: 2525-6.
33. Scholes D, Hawn TR, Roberts PL, Li SS, Stapleton AE, Zhao LP et al. Family History and Risk of Recurrent Cystitis and Pyelonephritis in Women. *J Urol* 2010; 184: 564-9.
34. Floortop S, Oxman AD. Identifying barriers and tailoring interventions to improve the management of urinary tract infections and sore throat: a pragmatic study using qualitative methods. *BMC Health Serv Res* 2003; 3: 3.
35. Bent S, Saint S. The optimal use of diagnostic testing in women with acute uncomplicated cystitis. *Am J Med* 2002; 113(1A): 20S-28S.
36. Little P, Turner S, Rumsby K, Warner G, Moore M, Lowes JA et al. Developing clinical rules to predict urinary tract infection in primary care settings: sensitivity and specificity of near patient tests (dipsticks) and clinical scores. *Br J Gen Pract* 2006; 56: 606-12.
37. Nys S, van Merode T, Bertelds AIM, Stobberigh EE. Urinary tract infections in general practice patients: diagnostic tests versus bacteriological culture. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 955-8.
38. Hummers-Pradier E, Marit Ohse A, Koch M, Heizmann WR, Kochen MM. Management of urinary tract infections in female general practice patients. *Fam Pract* 2005; 22: 71-7.
39. Goover M.L, Bracamonte JD, Kanodia AK, Bryan MJ, Donahue SP, Warner AM et al. Assessing Adherence to Evidence-Based Guidelines for the Diagnosis and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infection. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(2): 181-5.

40. Car J, Švab I, Kersnik J, Vegnuti M. Management of lower urinary tract infection in women by Slovene GPs. *Fam Pract* 2003; 20: 452-6.
41. Wigton RS, Longenecker JC, Bryan TJ, Parenti C, Flack SD, Tape TG. Variation by speciality in the treatment of urinary tract infection in women. *J Gen Intern Med* 1999; 14: 491-4.
42. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miler LG et al. 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-e120.
43. Moura A, Nicolau A, Hooton T, Azeredo J. Antibiotherapy and pathogenesis of uncomplicated UTI: difficult relationships. *J Appl Microbiol* 2009; 106: 1779-91.
44. Baerheim A. Empirical treatment of uncomplicated cystitis: keep it simple. *BMJ* 2001; 323: 1197-8.
45. McNulty CAM, Richards J, Livermore DM, Little P, Charlett A, Freeman E et al. Clinical relevance of laboratory-reported antibiotic resistance in acute uncomplicated urinary tract infection in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1000-8.
46. Jancel T, Dudas V. Management of uncomplicated urinary tract infections. *West J Med* 2002; 176: 51-5.
47. Raz R, Chazan B, Kennes Y, Colodner R, Rottensterich E, Dan M et al. Empiric Use of Trimethoprim-Sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the Treatment of Women with Uncomplicated Urinary Tract Infections, in a Geographical Area with a High Prevalence of TMP-SMX-Resistant Uropathogens. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1165-9.
48. Wada K, Kariyama R, Mitsuhata R, Uehara S, Watanabe T, Monden K et al. Experimental and Clinical Studies on Fluoroquinolone-insusceptible *Escherichia coli* Isolated from Patients with Urinary Tract Infections from 1994 to 2007. *Acta Med Okayama* 2009; 69(5): 263-72.
49. Knottnerus BJ, Nys S, ter Riet G, Donker G, Geerlings SE, Stobberingh. Fosfomicin tromethamine as second agent for the treatment of acute, uncomplicated urinary tract infections in adult female patients in The Netherlands? *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 356-9.



50. 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.
51. McIsaac WJ, Mazzulli T, Moineddin R, Raboud J, Ross S. Uropathogen antibiotic resistance in adult women presenting to family physicians with acute uncomplicated cystitis. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2004; 15(5):266-70.
52. Cagnacci S, Gualco L, Debbia E, Schito GC, Marchese A. European Emergence of Ciprofloxacin-Resistant *Escherichia coli* Clonal Groups O25:H4-ST 131 and O15:K52:H1 Causing Community-Acquired Uncomplicated Cystitis. *J Clin Microbiol* 2008; 8: 2605-12.
53. Olson RP, Harrell LJ, Kaye KS. Antibiotic Resistance in Urinary Isolates of *Escherichia coli* from College Women with Urinary Tract Infections. *Antimicrob Agents Chemother*; 2009; 3: 1285-6.
54. Aypak C, Altunsoy A, Düzgün N. Empiric antibiotic therapy in acute uncomplicated urinary tract infections and fluoroquinolone resistance: a prospective observational study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2009; 8: 27.
55. De Backer D, Christiaens T, Heytens S, De Sutter A, Stobberingh EE, Verschraegen G. Evolution of bacterial susceptibility pattern of *Escherichia coli* in uncomplicated urinary tract infections in a country with high antibiotic consumption: a comparison of two surveys with a 10 year interval. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 364-8.
56. Echols RM, Tosiello RL, Haverstock DC, Tice AD. Demographic, Clinical, and Treatment Parameters Influencing the Outcome of Acute Cystitis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 113-9.
57. O'Brien K, Hillier S, Simpson S, Hood K, Butler C. An observational study of empirical antibiotics for adult women with uncomplicated UTI in general practice. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 1200-3.
58. Gobernado M, Valdez L, Alos JI, Garcia-Rey C, Dal-Re R, Garcia-de-Lomas J et al. Antimicrobial susceptibility of clinical *Escherichia coli* isolates from uncomplicated cystitis in women over a 1-year period in Spain. *Rev Esp Quimioterap Enero* 2007; 20: 68-76.
59. Kahan NR, Friedman NL, Lomnický Y, Hemo B, Heymann AD, Shapiro M et al. Physician speciality and adherence to guidelines for the treatment of unsubstantiated uncomplicated urinary tract infection among women, *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14(5):357-61.

60. Taur Y, Smith MA. Adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines in treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 769-74.
61. Hummers-Pradier E, Denig P, Oke T, Lagerlov P, Wahlstrom R, Haaijer-Ruskamp FM et al. GPs' treatment of uncomplicated urinary tract infections - a clinical judgement analysis in four European countries. *Fam Pract* 1999; 16: 605-7.
62. McIsaac WJ, Prakash P, Ross S. The management of acute uncomplicated cystitis in adult women by family physicians in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008; 19(4): 287-93.
63. Huang ES, Stafford RS. National patterns in the treatment of urinary tract infections in women by ambulatory care physicians, *Arch Intern Med* 2002; 162: 41-7.
64. Bailey DT, Dalton C, Joseph Daugherty F, Tempesta MF. Can a concentrated cranberry extract prevent recurrent urinary tract infections in women? A pilot study. *Phytomedicine* 2007; 14: 237-41.
65. Efros M, Bromberg W, Cossu L, Nakeleski E, Katz AE. Novel Concentrated Cranberry Liquid Blend, UTI-STAT With Proantinox, Might Help Prevent Recurrent Urinary Tract Infections in Women. *Urology* 2010; 76: 841-5.
66. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry Juice Fails to Prevent Recurrent Urinary Tract Infection: Results From a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2011; 52(1): 23-30.
67. Turner D. Cost effectiveness of management strategies for urinary tract infections: results from randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 340:c346.
68. Le TP, Miller LG. Empirical Therapy for Uncomplicated Urinary Tract Infections in an Era of Increasing Antimicrobial Resistance: A Decision and Cost Analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:615-21.
69. Shapiro T, Dalton M, Hammock J, Lavery R, Matjucha J, Salo DF. The Prevalence of Urinary Tract Infections and Sexually Transmitted Disease in Women with Symptoms of a Simple Urinary Tract Infection Stratified by Low Colony Count Criteria. *Acad Emerg Med* 2005; 12: 38-44.
70. Chauberger CW, Merkitich KW, Prell AM. Acute cystitis in women: experience in telephone-based algorithm. *WMJ* 2006; 106(6): 326-9.

71. Ernst EJ, Ernst ME, Hoehns JD, Bergus GR. Women's quality of life is decreased by acute cystitis and antibiotic adverse effects associated with treatment. *Health Qual Life Outcomes* 2005; 3:45.
72. Šelb Šemerl J, Mihevc Ponikvar B. Epidemiološki podatki o okužbah sečil in rodil v Sloveniji. In: 8. Bedjančev simpozij: Okužbe urogenitalnega trakta. Maribor: Splošna bolnišnica; 2011.
73. Bajc I, Petek-Šter M, Živčec-Kalan G, Klančič D, Kersnik J. Obravnava bolnic z nezapleteno okužbo sečil v družinski medicini. *Zdrav Var* 2008; 47: 179-86.
74. Ikheimo R. Zdravljenje okužbe sečil. In: Kunnamo I, ed. *Na dokazih temelječe medicinske smernice*. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine; 2006. pp. 329-31.
75. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman has an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002; 287: 2701-10.
76. Medina-Bombardóa D, M Seguí-Díazb, C Roca-Fusalbac, J Lloberad et al. What is the predictive value of urinary symptoms for diagnosing urinary tract infection in women? *Fam Prac* 2003; 20: 103-7.
77. Katchman EA, Milo G, Paul G, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Three-day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: Systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2005; 118: 1196-207.
78. Bleidorn J, Gagyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? - Results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Medicine* 2010; 8:30.
79. Sulfonamidi in trimetoprim. Prebrano 12. 8. 2011: URL: <http://www.ivz.si/register/2669.HTM>

## 8 UPORABLJENE KRATICE

CFU - colony forming unit (število kolonij bakterij)

CTX-M - cefotaksim M

DNA - deoksiribonukleinska kislina

HLA - human leucocyte antigen (humani levkocitni antigeni)

ESBL - extended spectrum beta-lactamase (beta laktamaze razširjenega spektra)

MurA - enopiruvat sintetaza

RNA - ribonukleinska kislina

VRE - Vancomycin resistant enterococcus (proti vankomicinu odporni enterokoki)

## 9 PRILOGE

### Priloga 1: Potrdilo Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko



#### KOMISIJA REPUBLIKE SLOVENIJE ZA MEDICINSKO ETIKO

---

Asist. dr. Zalika Klemenc-Ketiš, dr. med.  
Kersnikova cesta 1  
3320 Velenje

Štev.: 80/01/11  
Datum: 20. 01. 2011

---

Spoštovana gospa dr. Klemenc-Ketiš,

Komisiji za medicinsko etiko (KME) ste 12. 12. 2010 poslali v oceno predlog raziskave z naslovom:

*“Obravnava bolnic z nezapleteno okužbo sečnega mehurja v dežurni ambulanti.”* V okviru raziskovalne dejavnosti Katedre za družinsko medicino, Medicinska fakulteta v Mariboru, Osnovnega zdravstva Gorenjske in mednarodnega projekta EurOOHnet. KME 81/01/08.

KME je na seji 11. januarja 2011 ocenila, da je raziskava etično sprejemljiva, in Vam s tem izdaja svoje soglasje.

S spoštovanjem in lepimi pozdravi,

prof. dr. Jože Trontelj  
predsednik Komisije za medicinsko etiko

## Priloga 2: Vprašalnik

Združenje zdravnikov družinske medicine, Osnovno zdravstvo Gorenjske, Katedra za družinsko medicino, Zavod za razvoj družinske medicine

### VPRAŠALNIK ZA OPIS OBRAVNAVE BOLNICE Z AKUTNIM VNUTNIM SEČNIM MEHURJEM

Prosimo, vpišite oz. obkrožite ustrezen odgovor.

1. Datum obravnave (vpišite): \_\_\_\_\_
2. Čas (ura, minute) (vpišite): \_\_\_\_\_
3. Tip stika (obkrožite samo eno možnost):
  - a. pregled v dežurni ambulanti
  - b. hišni obisk (v času dežurstva)
  - c. posvet po telefonu (v času dežurstva)
4. Starost bolnice (leta) (vpišite): \_\_\_\_\_
5. Čas trajanja simptomov pred obiskom (dnevi) (vpišite): \_\_\_\_\_
6. Vzrok prihoda (obkrožite samo eno možnost):
  - a. dizurija/pekoče mikcije (U01)
  - b. pogoste mikcije/urgentne mikcije (U02)
  - c. inkontinenca za urin (U04)
  - d. druge težave z odvajanjem urina (U05) (vpišite): \_\_\_\_\_
  - e. hematurija (U06)
  - f. druge težave v zvezi z urinom (U07) (vpišite): \_\_\_\_\_
  - g. retenca urina (U08)
  - h. drugi simptomi s strani mehurja (U13) (vpišite): \_\_\_\_\_
  - i. drugi simptomi s strani ledvic (U14) (vpišite): \_\_\_\_\_
  - j. strah pred rakom sečil (U26)
  - k. strah pred drugimi boleznimi sečil (U27) (vpišite): \_\_\_\_\_
  - l. omejena funkcija/okvara sečil (U28)
  - m. druge težave s strani sečil (U29) (vpišite): \_\_\_\_\_
7. Ali je pri bolnici prisoten kateri od simptomov? Obkrožite v ustreznem stolpcu.

SIMPTOM	PRISOTEN	NI PRISOTEN	NI PREVERJENO
Povišana telesna temperatura	DA	NE	DA
Bolečine v trebuhu	DA	NE	DA
Bolečine ledveno	DA	NE	DA
Pekoče mikcije	DA	NE	DA
Pogoste mikcije	DA	NE	DA
Inkontinenca za urin	DA	NE	DA
Retenca za urin	DA	NE	DA
Hematurija	DA	NE	DA
Splošno slabo počutje	DA	NE	DA
Drugo (vpišite): _____	DA	NE	DA

OBRNITE LIST!

