

# USPOREDNA URINARNA BAKTERICIDNA AKTIVNOST ORALNIH ANTIBIOTIKA PREMA GRAM-POZITIVNIM URINARNIM PATOGENIMA

---

**Bedenić, Branka; Budimir, Ana; Gverić, Ana; Plečko, Vanda; Vraneš, Jasmina; Bubonja-Šonje, Marina; Kalenić, Smilja**

*Source / Izvornik:* **Liječnički vjesnik, 2012, 134, 148 - 155**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:499884>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-04**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



**USPOREDNA URINARNA BAKTERICIDNA AKTIVNOST  
ORALNIH ANTIBIOTIKA PREMA GRAM-POZITIVNIM  
URINARNIM PATOGENIMA**

**COMPARATIVE URINARY BACTERICIDAL ACTIVITY  
OF ORAL ANTIBIOTICS AGAINST GRAM-POSITIVE PATHOGENS**

BRANKA BEDENIĆ, ANA BUDIMIR, ANA GVERIĆ, VANDA PLEČKO, JASMINA VRANEŠ,  
MARINA BUBONJA-ŠONJE, SMILJA KALENIĆ\*

**Deskriptori:** Gram-pozitivne bakterijske infekcije – mikrobiologija, farmakoterapija; Infekcije mokraćnog sustava – mikrobiologija, farmakoterapija; Gram-pozitivne bakterije – djelovanje lijeka; Antimikrobni lijekovi – terapijska primjena, farmakologija, u urinu; Ciprofloksacin – terapijska primjena, farmakologija, u urinu; Oksazolidinoni – terapijska primjena, farmakologija, u urinu; Oralna primjena

**Sažetak.** U kliničkim bakteriološkim laboratorijima antibakterijska aktivnost plazme određuje se *in vitro* testiranjem, obično disk-difuzijskom metodom. Međutim treba uzeti u obzir da *in vitro* testiranje ne odražava uvijek djelotvornost antibiotika *in vivo*. U ovom istraživanju ispitana je baktericidna aktivnost uzoraka urina dobivenih nakon peroralne primjene pojedinačne doze oralnog antibiotika prema relevantnim gram-pozitivnim urinarnim patogenima. Linezolid je imao zadovoljavajuće baktericidne titrove tijekom cijelog razdoblja testiranja prema svim testiranim gram-pozitivnim kokcima, dok su fluorokinoloni pokazivali visoku i perzistentnu baktericidnu aktivnost prema stafilokokcima, a znatno slabiju aktivnost prema enterokokcima. Prema rezultatima *ex vivo* pokusa, amoksicilin bi se mogao preporučiti kao lijek izbora jedino za infekcije koje uzrokuje *Enterococcus faecalis*. Amoksicilin u kombinaciji s klavulanskom kiselinom mogao bi se razmatrati kao terapijska opcija kod infekcija koje uzrokuju *Staphylococcus saprophyticus* i *E. faecalis*. Testirani stariji cefalosporini pokazali su se djelotvornima samo prema *S. saprophyticus*. Njihov je nedostatak kratko poluvrijeme eliminacije u urinu, što rezultira brzim sniženjem urinarnih baktericidnih titrova tijekom ispitivanog razdoblja. Nadalje, nemaju aktivnost prema enterokokcima zbog njihove intrinzične rezistencije na cefalosporine.

**Descriptors:** Gram-positive bacterial infections – microbiology, drug therapy; Urinary tract infections – microbiology, drug therapy; Gram-positive bacteria – drug effects; Anti-bacterial agents – therapeutic use, pharmacology, urine; Ciprofloxacin – therapeutic use, pharmacology, urine; Oxazolidinones – therapeutic use, pharmacology, urine; Administration, oral

**Summary.** In routine bacteriological laboratories the antibacterial activity of antibiotics is determined by *in vitro* testing, usually by disk-diffusion test. However, *in vitro* testing does not always reflect antibacterial efficiency of antibiotics *in vivo*. In this investigation, the urine samples obtained in a single oral dose pharmacokinetic study were examined for their bactericidal activity against a range of relevant Gram-positive urinary tract pathogens. Urinary bactericidal activity of linezolid had been previously compared with ciprofloxacin but not with other oral antibiotics such as  $\beta$ -lactams. Linezolid showed satisfactory urinary bactericidal titres throughout the whole testing period against all Gram-positive cocci. Fluoroquinolones displayed high and persisting levels of urinary bactericidal activity against staphylococci, but their activity against enterococci was weaker. According to the results of *ex-vivo* testing amoxycillin could be recommended only for infections caused by *E. faecalis*. Amoxycillin combined with clavulanic acid can be considered as a therapeutic option for infections caused by *S. saprophyticus* and *E. faecalis*. Older cephalosporins had high titres only against *S. saprophyticus*. Their drawback is a short elimination half-time in urine resulting in rapid decrease of urinary bactericidal titers during dosing interval. Furthermore, they do not show activity against enterococci due to their intrinsic resistance to cephalosporins.

Liječ Vjesn 2012;134:148–155

Infekcije mokraćnog sustava spadaju u najčešće infekcije u ljudi.<sup>1</sup> Njihova učestalost varira ovisno o dobi, spolu i uvjetima u mokraćnom sustavu.<sup>2</sup> U procjeni antibiotika baktericidna aktivnost plazme, urina i ostalih tjelesnih tekućina važan je farmakokinetički parametar jer sjedinjuje farmakokinetička svojstva i *in vitro* aktivnost. Činitelji koje treba uzeti u obzir pri odabiru antibiotika uključuju farmakokinetiku, antimikrobni spektar, prevalenciju rezistencije u određenome geografskom području, potencijalne nuspojave i trajanje terapije.<sup>3,4</sup>

\* Zavod za mikrobiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (Branka Bedenić, dr. med.; doc. dr. sc. Ana Budimir, dr. med.; prof. dr. sc. Vanda Plečko, dr. med.; prof. dr. sc. Smilja Kalenić, dr. med.), Zavod za mikrobiologiju, KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb (Ana Gverić, dr. med.), Zavod za javno zdravstvo grada Zagreba »Andrija Štampar« (prof. dr. sc. Jasmina Vraneš, dr. med.), Klinički zavod za kliničku mikrobiologiju, KBC Rijeka (Marina Bubonja-Šonje, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. B. Bedenić, Zavod za mikrobiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, Hrvatska, e-mail: branka.bedenic@zg.t-com.hr, bbedenic@mef.hr

Primljeno 1. travnja 2011., prihvaćeno 30. studenoga 2011.

U kliničkim bakteriološkim laboratorijima antibakterijska aktivnost antibiotika određuje se *in vitro* testiranjem obično disk-difuzijskom metodom. Međutim treba uzeti u obzir da *in vitro* testiranje ne odražava uvijek djelotvornost antibiotika *in vivo*. Bakterije su u/n hranjivoj podlozi izložene fiksnim koncentracijama antibiotika, dok u organizmu čovjeka dolazi do postupnog pada koncentracije antibiotika ovisno o njegovu poluvremenu eliminacije iz plazme. Nadalje, antibakterijska aktivnost antimikrobnog lijeka ovisi s jedne strane o testiranom soju i metaboličkom stanju organizma, a s druge strane o koncentraciji antibiotika kojoj je izložen uzročni organizam uključujući i moguće interakcije s ostalim supstancijama.<sup>5</sup>

Činitelje od strane domaćina koji utječu na gastrointestinalnu apsorpciju, distribuciju lijeka u tjelesnim tekućinama i brzinu metabolizma i ekskrecije također treba uzeti u obzir. Ti činitelji podliježu individualnim i vremenskim varijacijama.

Linezolid je prvi antibiotik u skupini oksazolidinona i odobren je za kliničku primjenu 2000. god. za liječenje infekcija koje uzrokuju vankomicin-rezistentni enterokoki i meticilin-rezistentni stafilokoki.<sup>6</sup> Inhibira sintezu proteina u bakterijskoj stanici vezanjem na 50S-podjedinicu ribosoma i ometanjem stvaranja inicijacijskog kompleksa.<sup>6,7</sup> Rabi se i za liječenje infekcija mokraćnog sustava uzrokovanih vankomicin-rezistentnim enterokokima i meticilin-rezistentnim stafilokokima,<sup>8,9</sup> *In vitro* osjetljivost urinarnih patogena na antibiotike opsežno je istražena,<sup>10-14</sup> ali postoji vrlo malo izvještaja o urinarnoj baktericidnoj aktivnosti većine antibiotika izuzev fluorokinolone.<sup>1,2</sup> Dodatno, urinarna baktericidna aktivnost linezolida prethodno je uspoređivana s ciprofloksacinom, ali ne i s ostalim oralnim antibioticima kao što su  $\beta$ -laktami.<sup>15,16</sup>

U ovom istraživanju ispitana je baktericidna aktivnost urina prema relevantnim gram-pozitivnim urinarnim patogenima. Uzorci urina uzeti su nakon peroralne primjene pojedinačne doze antibiotika. Nalazi *ex vivo* testiranja (titrovi) uspoređeni su s nalazima *in vitro* testiranja (minimalna inhibitorna koncentracija).

## Materijal i metode

### Ispitanici

Testirani su oralni antibiotici dostupni na hrvatskom tržištu: amoksicilin sam i u kombinaciji s klavulanskom kiselinom (ko-amoksiklav), cefaleksin, cefuroksim, cefadroksil, ceftibuten, norfloksacin, ciprofloksacin, sulfametoksazol/trimetoprim i linezolid. U studiju je bilo uključeno šest ispitanica (40–60 god.) koje su dobile pojedinačnu oralnu dozu antibiotika: amoksicilin (Amoksil<sup>®</sup> – 500 mg), ko-amoksiklav (Klavocin<sup>®</sup> – 875/125 mg), cefaleksin (Ceporex<sup>®</sup> – 500 mg), cefuroksim (Novocef<sup>®</sup> – 500 mg), cefadroksil (Dura-cef<sup>®</sup> – 500 mg), ceftibuten (Cedax<sup>®</sup> – 400 mg), norfloksacin (Nolicin – 400 mg), ciprofloksacin (Cipromed<sup>®</sup> – 500 mg), sulfametoksazol/trimetoprim (Sinersul<sup>®</sup> – 400/80 mg), i linezolid (Zyvoxid<sup>®</sup> – 600 mg). Period ispiranja između primjene dvaju lijekova iznosio je najmanje 4 tjedna. Uzorci urina uzeti su u različitim intervalima nakon primanja antibiotika: 0–2, 2–4, 4–6, 6–8, 8–10, 10–12 i 12–24 h ovisno o intervalu doziranja pojedinog lijeka. Kao kontrolni uzorak upotrijebljen je urin osobe koja nije primila antibiotik. Urin je steriliziran filtracijom. Interval doziranja prema uputi proizvođača iznosi: za amoksicilin 8 h, ko-amoksiklav, cefaleksin, cefuroksim, cefadroksil, norfloksacin, ciprofloksacin, sulfametoksazol/trimetoprim i linezolid 12 h i

Tablica 1. Osjetljivost testiranih sojeva na antibiotike određivana disk-difuzijskim i mikrodilucijskim testom. Prikazane su minimalne inhibitorne koncentracije (MIK), minimalne baktericidne koncentracije (MBL) i promjer inhibicijskih zona.

Table 1. Susceptibility of tested strains to antibiotics determined by disk-diffusion and broth microdilution test. Minimum inhibitory concentrations (MICs), minimum bactericidal concentrations (MBCs) and diameter of the inhibition zones are shown.

|   | amoksicilin<br>amoxicillin |       | amoksicilin/<br>klavulanat<br>amoxicillin/<br>clavulanate |       | cefaleksin<br>cephalexin |       | cefadroksil<br>cefadroxil |       | cefuroksim<br>cefuroxime |       | ceftibuten<br>ceftibuten |       | ciprofloksacin<br>ciprofloxacin |     | norflo-<br>kacin<br>norfo-<br>xacin |        | kotrimeo-<br>ksazol<br>cotrimo-<br>xazole |     | linezolid<br>Linezolid <sup>2</sup> |
|---|----------------------------|-------|---|-------|--------------------------|-------|---------------------------|-------|--------------------------|-------|--------------------------|-------|---------------------------------|-----|-------------------------------------|--------|---|-----|-------------------------------------|
|   | MIC                        | MBC   | MIC   | MBC   | MIC                      | MBC   | MIC                       | MBC   | MIC                      | MBC   | MIC                      | MBC   | MIC                             | MBC | MIC                                 | MBC    | MIC                                       | MBC |                                     |
| <i>Enterococcus faecalis</i> 2252/251                 | 8                          | 32    | 4/2   | 32/2  | ≥1024                    | ≥1024 | ≥1024                     | ≥1024 | ≥1024                    | ≥1024 | ≥1024                    | ≥1024 | 4                               | 32  | 16 (I)                              | 23 (S) | 24 (S)                                    |     |                                     |
| <i>Enterococcus faecium</i> 162/161                   | 128                        | 512   | 64/2  | 512/2 | 1024                     | ≥1024 | ≥1024                     | ≥1024 | ≥1024                    | ≥1024 | ≥1024                    | ≥1024 | 16                              | 128 | 6 (R)                               | 6 (R)  | 25 (S)                                    |     |                                     |
| <i>E. faecalis</i> ATCC 29212                         | 1                          | 4     | 0,5/2   | 4/2   | ≥1024                    | ≥1024 | ≥1024                     | ≥1024 | ≥1024                    | ≥1024 | ≥1024                    | ≥1024 | 0.5                             | 8   | 19 (S)                              | 23 (S) | 26 (S)                                    |     |                                     |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> 582               | 1                          | 8     | 2   | 8     | 2                        | 4     | 8                         | 16    | 2                        | 4     | 16                       | 32    | 0.12                            | 0,5 | 28 (S)                              | 28 (S) | 30 (S)                                    |     |                                     |
| <i>S. aureus</i> ATCC 29213                           | 0,5                        | 2     | 0,5/2   | 4/2   | 2                        | 4     | 8                         | 8     | 1                        | 2     | 8                        | 32    | 0.06                            | 1   | 25 (S)                              | 20 (S) | 28 (S)                                    |     |                                     |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1802                | 256                        | ≥1024 | 256   | ≥1024 | 32                       | 128   | 64                        | 256   | 256                      | ≥1024 | ≥1024                    | ≥1024 | 32                              | 128 | 6 (R)                               | 6 (R)  | 25 (S)                                    |     |                                     |
| Meticilin-rezistentan <i>Staphylococcus aureus</i> 95 | ≥1024                      | ≥1024 | ≥1024   | ≥1024 | ≥1024                    | ≥1024 | ≥1024                     | ≥1024 | ≥1024                    | ≥1024 | ≥1024                    | ≥1024 | 8                               | 32  | 6 (R)                               | 22 (S) | 23 (S)                                    |     |                                     |

Tablica – Table 2a. *Urinarni inhibitorni titrovi β-laktamskih antibiotika / Urinary inhibitory titers of β-lactam antibiotics*

| Vrijeme<br>Time   | Amoksicilin / Amoxicillin (8 h)       |                                     |   |   |   |  |   |
|---|---------------------------------------|-------------------------------------|---|---|---|--|---|
|   | <i>Enterococcus faecalis</i> 2252/251 | <i>Enterococcus faecium</i> 162/161 | <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 | <i>Staphylococcus saprophyticus</i> 582 | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1802 | Meticilin-rezistentan <i>S. aureus</i> 95 |
| 0–2   | 256→2048 (1024)                       | 2–8 (4)                             | 512→2048 (>2048)                        | 128→2048 (384)                          | 256→2048 (>2048)                        | 32–256 (128)                           | 0–0 (0)                                   |
| 2–4   | 512→2048 (>2048)                      | 0–16 (4)                            | 256→2048 (>2048)                        | 128→2048 (576)                          | 512→2048 (>2048)                        | 32–128 (96)                            | 0–0 (0)                                   |
| 4–6   | 64–512 (192)                          | 0–4 (2)                             | 128–1024 (768)                          | 128→2048 (576)                          | 128–1024 (512)                          | 8–64 (24)                              | 0–0 (0)                                   |
| 6–8   | 8–64 (48)                             | 0–0 (0)                             | 32–512 (96)                             | 32–512 (64)                             | 32–128 (64)                             | 4–16 (12)                              | 0–0 (0)                                   |
| Amoksicilin/klavulanska kiselina / Amoxicillin/clavulanic acid (12 h) |                                       |                                     |   |   |   |  |   |
|   | <i>Enterococcus faecalis</i> 2252/251 | <i>Enterococcus faecium</i> 162/161 | <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 | <i>Staphylococcus saprophyticus</i> 582 | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1802 | Meticilin-rezistentan <i>S. aureus</i> 95 |
| 0–2   | 16–128 (48)                           | 0–0 (0)                             | 16–128 (48)                             | 64–512 (384)                            | 128–1024 (512)                          | 8–128 (48)                             | 0–4 (0)                                   |
| 2–4   | 32–256 (96)                           | 0–0 (0)                             | 16–256 (80)                             | 64–1024 (384)                           | 64–1024 (384)                           | 4–128 (24)                             | 0–2 (0)                                   |
| 4–6   | 16–64 (32)                            | 0–0 (0)                             | 4–64 (24)                               | 32–1024 (320)                           | 32–256 (96)                             | 2–32 (10)                              | 0–0 (0)                                   |
| 6–8   | 2–64 (16)                             | 0–0 (0)                             | 0–8 (4)                                 | 8–256 (96)                              | 16–64 (32)                              | 0–8 (3)                                | 0–0 (0)                                   |
| 8–10  | 0–4 (2)                               | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 4–128 (32)                              | 4–32 (12)                               | 0–0 (0)                                | 0–0 (0)                                   |
| 10–12   | 0–2 (2)                               | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 2–32 (12)                               | 4–8 (6)                                 | 0–0 (0)                                | 0–0 (0)                                   |
| Cefaleksin / Cephalexin (12 h)  |                                       |                                     |   |   |   |  |   |
|   | <i>Enterococcus faecalis</i> 2252/251 | <i>Enterococcus faecium</i> 162/161 | <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 | <i>Staphylococcus saprophyticus</i> 582 | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1802 | Meticilin-rezistentan <i>S. aureus</i> 95 |
| 0–2   | 4–32 (16)                             | 0–4 (2)                             | 4–32 (8)                                | 512→2048 (768)                          | 512→2048 (>2048)                        | 512→2048 (1024)                        | 0–4 (0)                                   |
| 2–4   | 4–32 (16)                             | 0–4 (1)                             | 4–32 (12)                               | 512→2048 (>2048)                        | 512→2048 (>2048)                        | 512→2048 (>2048)                       | 0–4 (0)                                   |
| 4–6   | 2–16 (6)                              | 0–0 (0)                             | 2–8 (4)                                 | 128→2048 (512)                          | 512→2048 (1024)                         | 128→2048 (768)                         | 0–0 (0)                                   |
| 6–8   | 0–8 (4)                               | 0–0 (0)                             | 0–4 (2)                                 | 64–1024 (190)                           | 128–512 (256)                           | 32–512 (256)                           | 0–0 (0)                                   |
| 8–10  | 0–0 (0)                               | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 8–64 (32)                               | 32–128 (64)                             | 16–128 (32)                            | 0–0 (0)                                   |
| 10–12   | 0–0 (0)                               | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 4–16 (12)                               | 16–32 (32)                              | 4–32 (16)                              | 0–0 (0)                                   |
| Cefadroksil / Cefadroxil (12 h)                                       |                                       |                                     |   |   |   |  |   |
|   | <i>Enterococcus faecalis</i> 2252/251 | <i>Enterococcus faecium</i> 162/161 | <i>Enterococcus faecalis</i> 29212      | <i>Staphylococcus saprophyticus</i> 582 | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1802 | Meticilin-rezistentan <i>S. aureus</i> 95 |
| 0–2   | 4–16 (6)                              | 0–0 (0)                             | 8–32 (16)                               | 1024→2048 (>2048)                       | 1024→2048 (>2048)                       | 128–1024 (512)                         | 0–0 (0)                                   |
| 2–4   | 4–16 (8)                              | 0–0 (0)                             | 8–32 (12)                               | >2048→2048 (>2048)                      | 1024→2048 (>2048)                       | 128–512 (512)                          | 0–0 (0)                                   |
| 4–6   | 0–2 (0)                               | 0–0 (0)                             | 2–8 (6)                                 | 1024→2048 (1024)                        | 1024→2048 (>1024)                       | 128–256 (192)                          | 0–0 (0)                                   |
| 6–8   | 0–0 (0)                               | 0–0 (0)                             | 0–4 (2)                                 | 256–1024 (768)                          | 256–1024 (512)                          | 32–128 (128)                           | 0–0 (0)                                   |
| 8–10  | 0–0 (0)                               | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 128–512 (256)                           | 128–512 (192)                           | 16–64 (48)                             | 0–0 (0)                                   |
| 10–12   | 0–0 (0)                               | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 32–128 (96)                             | 8–32 (16)                               | 8–32 (32)                              | 0–0 (0)                                   |
| Cefuroksim / Cefuroxime (12 h)  |                                       |                                     |   |   |   |  |   |
|   | <i>Enterococcus faecalis</i> 2252/251 | <i>Enterococcus faecium</i> 162/161 | <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 | <i>Staphylococcus saprophyticus</i> 582 | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1802 | Meticilin-rezistentan <i>S. aureus</i> 95 |
| 0–2   | 4–32 (12)                             | 0–0 (0)                             | 4–32 (12)                               | 512→2048 (1024)                         | 512→2048 (>2048)                        | 32–256 (96)                            | 0–0 (0)                                   |
| 2–4   | 2–16 (6)                              | 0–0 (0)                             | 2–32 (10)                               | 256→2048 (768)                          | 512→2048 (1024)                         | 4–32 (12)                              | 0–0 (0)                                   |
| 4–6   | 2–8 (3)                               | 0–0 (0)                             | 0–4 (2)                                 | 64–1024 (384)                           | 256–1024 (512)                          | 4–32 (12)                              | 0–0 (0)                                   |
| 6–8   | 0–0 (0)                               | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 8–64 (32)                               | 64–256 (128)                            | 0–8 (3)                                | 0–0 (0)                                   |
| 8–10  | 0–0 (0)                               | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 0–16 (6)                                | 16–128 (48)                             | 0–0 (0)                                | 0–0 (0)                                   |
| 10–12   | 0–0 (0)                               | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 0–2 (0)                                 | 2–16 (6)                                | 0–0 (0)                                | 0–0 (0)                                   |
| Ceftibuten / Cefitibuten (12 h)                                       |                                       |                                     |   |   |   |  |   |
|   | <i>Enterococcus faecalis</i> 2252/251 | <i>Enterococcus faecium</i> 162/161 | <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 | <i>Staphylococcus saprophyticus</i> 582 | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1802 | Meticilin-rezistentan <i>S. aureus</i> 95 |
| 0–2   | 0–0 (0)                               | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 4–32 (6)                                | 8–64 (32)                               | 2–16 (8)                               | 0–0 (0)                                   |
| 2–4   | 0–0 (0)                               | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 2–64 (12)                               | 8–128 (32)                              | 0–16 (6)                               | 0–0 (0)                                   |
| 4–6   | 0–0 (0)                               | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 4–32 (10)                               | 16–64 (32)                              | 0–0 (0)                                | 0–0 (0)                                   |
| 6–8   | 0–0 (0)                               | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 2–64 (12)                               | 8–32 (16)                               | 0–0 (0)                                | 0–0 (0)                                   |
| 8–10  | 0–0 (0)                               | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 0–16 (5)                                | 4–16 (8)                                | 0–0 (0)                                | 0–0 (0)                                   |
| 10–12   | 0–0 (0)                               | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 0–4 (1)                                 | 4–16 (8)                                | 0–0 (0)                                | 0–0 (0)                                   |
| 12–24   | 0–0 (0)                               | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 0–4 (0)                                 | 0–8 (4)                                 | 0–0 (0)                                | 0–0 (0)                                   |

<sup>1</sup> Raspon podataka i medijan od šest pokusa prikazani su. – Data range and median of six experiments are given.<sup>2</sup> Period testiranja prikazan je u zagradama. – Testing period is given in parenthesis.

za ceftibuten 24 h. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

#### Izolati

Pokusi su izvedeni na gram-pozitivnim bakterijama izoliranim kod potvrđenih infekcija urinarnog trakta: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus* 582, meticilin-rezistentan *Staphylococcus aureus* 95, *Staphylococcus epidermidis* 1802, *Enterococcus faecalis* 2252/251, *Enterococcus faecium* 162/161. Sojevi su izolirani u KBC-u Zagreb tijekom Mystic studije između 2002. i 2007. god. i u rutinskoj obradi uzoraka. Izolati su identificirani standardnim biokemijskim testovima. *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 i *Enterococcus faecalis* ATCC 29231 rabljeni su kao referentni sojevi za kontrolu kvalitete.

#### Testiranje osjetljivosti na antibiotike

##### Disk-difuzijski test

Disk-difuzijski test primijenjen je za testiranje osjetljivosti izolata na norfloksacin, sulfametoksazol/trimetoprim i linezolid prema CLSI.<sup>17</sup>

##### Određivanje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) i minimalnih baktericidnih koncentracija (MBK)

MIK amoksicilina samog i u kombinaciji s klavulanskom kiselinom, cefaleksina, cefuroksima, cefradoksila, ceftibutena i ciprofloksacina određen je bujonom mikrodilucijskom metodom prema smjernicama CLSI-a uz veličinu inokuluma od  $5 \times 10^5$  colony forming unit (CFU/ml) u mikrotitracijskim pločicama s 96 jažica.<sup>18</sup> Klavulanska kiselina do-

Tablica 2b. Urinarni inhibitorni titrovi ne-β-laktamskih antibiotika  
Table 2b. Urinary inhibitory titers of non-β-lactam antibiotics

| Vrijeme<br>Time | Norfloksacin / Norfloxacin (12 h)     |                                     |   |   |   |  |   |
|-----------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---|---|---|--|---|
|                 | <i>Enterococcus faecalis</i> 2252/251 | <i>Enterococcus faecium</i> 162/161 | <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 | <i>Staphylococcus saprophyticus</i> 582 | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1802 | Meticilin-rezistentan <i>S. aureus</i> 95 |
| 0-2             | 2-16 (8)                              | 0-0 (0)                             | 16-128 (32)                             | 16-512 (96)                             | 16-1024 (160)                           | 0-0 (0)                                | 0-8 (1)                                   |
| 2-4             | 2-32 (8)                              | 0-0 (0)                             | 16-128 (32)                             | 32-512 (64)                             | 16-512 (96)                             | 0-0 (1)                                | 0-8 (2)                                   |
| 4-6             | 0-32 (12)                             | 0-0 (0)                             | 8-128 (32)                              | 16-512 (64)                             | 32-512 (96)                             | 0-0 (0)                                | 0-0 (0)                                   |
| 6-8             | 0-16 (6)                              | 0-0 (0)                             | 4-64 (16)                               | 16-256 (48)                             | 16-256 (48)                             | 0-0 (0)                                | 0-0 (0)                                   |
| 8-10            | 0-16 (3)                              | 0-0 (0)                             | 2-64 (6)                                | 8-128 (32)                              | 4-128 (12)                              | 0-0 (0)                                | 0-0 (0)                                   |
| 10-12           | 0-8 (0)                               | 0-0 (0)                             | 0-32 (4)                                | 4-64 (16)                               | 4-64 (12)                               | 0-0 (0)                                | 0-0 (0)                                   |
| Vrijeme<br>Time | Ciprofloksacin / Ciprofloxacin (12 h) |                                     |   |   |   |  |   |
|                 | <i>Enterococcus faecalis</i> 2252/251 | <i>Enterococcus faecium</i> 162/161 | <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 | <i>Staphylococcus saprophyticus</i> 582 | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1802 | Meticilin-rezistentan <i>S. aureus</i> 95 |
| 0-2             | 2-16 (8)                              | 0-4 (3)                             | 16-64 (32)                              | 256->2048 (1024)                        | 128->2048 (>2048)                       | 0-8 (3)                                | 0-4 (2)                                   |
| 2-4             | 4-16 (6)                              | 0-4 (2)                             | 16-64 (48)                              | 256->2048 (768)                         | 128->2048 (>2048)                       | 0-8 (4)                                | 0-8 (3)                                   |
| 4-6             | 0-4 (2)                               | 0-2 (1)                             | 8-32 (16)                               | 128-1024 (512)                          | 64-512 (128)                            | 0-2 (2)                                | 0-4 (2)                                   |
| 6-8             | 0-2 (1)                               | 0-0 (0)                             | 2-8 (4)                                 | 128-1024 (256)                          | 64-1024 (512)                           | 0-0 (0)                                | 0-4 (0)                                   |
| 8-10            | 0-0 (0)                               | 0-0 (0)                             | 0-4 (3)                                 | 64-512 (192)                            | 64-512 (128)                            | 0-0 (0)                                | 0-0 (0)                                   |
| 10-12           | 0-0 (0)                               | 0-0 (0)                             | 0-0 (0)                                 | 64-256 (96)                             | 32-128 (96)                             | 0-0 (0)                                | 0-0 (0)                                   |
| Vrijeme<br>Time | Kotrimoksazol / Cotrimoxazole (12 h)  |                                     |   |   |   |  |   |
|                 | <i>Enterococcus faecalis</i> 2252/251 | <i>Enterococcus faecium</i> 162/161 | <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 | <i>Staphylococcus saprophyticus</i> 582 | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1802 | Meticilin-rezistentan <i>S. aureus</i> 95 |
| 0-2             | 16-256 (48)                           | 0-4 (0)                             | 64-512 (128)                            | 16-256 (96)                             | 128-1024 (512)                          | 0-8 (2)                                | 64-512 (192)                              |
| 2-4             | 32-256 (96)                           | 0-4 (1)                             | 64-512 (256)                            | 32-256 (128)                            | 64-1024 (192)                           | 0-8 (3)                                | 128-512 (192)                             |
| 4-6             | 32-256 (96)                           | 0-0 (0)                             | 32-512 (192)                            | 32-256 (96)                             | 64-1024 (384)                           | 0-4 (2)                                | 32-256 (96)                               |
| 6-8             | 16-128 (48)                           | 0-0 (0)                             | 16-512 (192)                            | 16-256 (48)                             | 32-512 (192)                            | 0-0 (0)                                | 32-128 (96)                               |
| 8-10            | 16-128 (32)                           | 0-0 (0)                             | 16-256 (48)                             | 8-128 (40)                              | 32-256 (96)                             | 0-0 (0)                                | 16-128 (48)                               |
| 10-12           | 16-64 (32)                            | 0-0 (0)                             | 16-256 (48)                             | 8-128 (24)                              | 16-256 (48)                             | 0-0 (0)                                | 16-128 (32)                               |
| Vrijeme<br>Time | Linezolid / Linezolid (12 h)          |                                     |   |   |   |  |   |
|                 | <i>Enterococcus faecalis</i> 2252/251 | <i>Enterococcus faecium</i> 162/161 | <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 | <i>Staphylococcus saprophyticus</i> 582 | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1802 | Meticilin-rezistentan <i>S. aureus</i> 95 |
| 0-2             | 256-1024 (384)                        | 64-512 (192)                        | 128-1024 (384)                          | 128-512 (384)                           | 128->2048 (768)                         | 128-1024 (384)                         | 64-256 (96)                               |
| 2-4             | 128-512 (256)                         | 64-512 (192)                        | 128-1024 (256)                          | 128-1024 (192)                          | 128->2048 (768)                         | 128-512 (384)                          | 32-128 (64)                               |
| 4-6             | 128-512 (128)                         | 64-256 (96)                         | 128-1024 (256)                          | 128-1024 (256)                          | 128-512 (384)                           | 64-256 (128)                           | 16-64 (32)                                |
| 6-8             | 64-128 (96)                           | 32-128 (64)                         | 64-512 (128)                            | 64-512 (96)                             | 128-1024 (384)                          | 32-64 (48)                             | 4-32 (16)                                 |
| 8-10            | 32-128 (64)                           | 16-128 (32)                         | 64-512 (96)                             | 32-256 (64)                             | 128-256 (256)                           | 16-32 (24)                             | 4-16 (8)                                  |
| 10-12           | 32-128 (48)                           | 8-128 (24)                          | 32-128 (64)                             | 32-256 (64)                             | 128-512 (256)                           | 8-32 (16)                              | 2-8 (4)                                   |

<sup>1</sup> Raspon podataka i medijan od šest pokusa prikazani su. – Data range and median of six experiments are given.

<sup>2</sup> Period testiranja je prikazan u zagradi. – Testing period is given in parenthesis.

davana je u koncentraciji od 4 mg/L. MIK je definiran kao najniža koncentracija antibiotika koja inhibira vidljivi rast bakterija. 10 µl uzorka iz svake jažice u kojoj nije bilo vidljivog porasta bakterija presijavano je na Mueller-Hintonov (MH) agar radi određivanja MBK. MBK je definiran kao najniža koncentracija antibiotika kod koje je došlo do redukcije u CFU/ml od 99,9% u usporedbi s kontrolnom jažicom.

#### Određivanje urinarnih inhibitornih titrova

Urinarni inhibitorni titrovi određivani su kao što je prethodno opisano.<sup>19</sup> Uzorci urina uzeti nakon primjene antibiotika dvostruko su razrjeđivani u urinu uzetom od istog ispitanika prije primjene antibiotika, od 1:2 do 1:2048 u mikrotitracijskim pločicama s 96 jažica. Svaka je jažica sadržavala 100 µl razrijeđenog uzorka. Suspenzije testiranog mikroorganizma priređivane su razrjeđivanjem prekončne kulture testiranog organizma tako da se dobije inokulum od  $5 \times 10^5$  CFU/ml. 100 µl bakterijske suspenzije ukapavano je u jažice mikrotitracijske pločice. Pločice su zatim inkubirane na 35 do 37°C tijekom 18 do 20 h. Urinarni inhibitorni titar je određivan kao najveće razrjeđenje urina u kojem nije došlo do vidljivog zamućenja.<sup>19</sup>

#### Određivanje urinarnih baktericidnih titrova

Baktericidni su titrovi određivani presijavanjem 10 µl uzorka iz svake jažice bez vidljivog porasta bakterija na MH-agar. Ploče su zatim inkubirane na 37°C tijekom 24 h. Sljedeći dan su brojene kolonije i razrjeđenje u kojem je došlo do 99,9%-tne redukcije broja CFU/ml smatrano je baktericidnim razrjeđenjem. Titar  $\geq 1:8$  određen je kao klinički značajan jer su istraživanja pokazala da predviđa terapijski uspjeh.<sup>19</sup>

### Rezultati

#### In vitro testiranje osjetljivosti

MIK i MBK prikazani su u tablici 1. Stafilokoki su pokazali dobru osjetljivost prema većini testiranih antibiotika. Enterokoki su pokazali vrlo visoke MIK-ove za sve cefalosporine zbog intrinzične rezistencije. *E. faecalis* bio je osjetljiv na amoksicilin, ko-amoksiklav, ciprofloksacin i kotrimoksazol za razliku od *E. faecium*, ali su oba bila osjetljiva na linezolid. MRSA je prema očekivanju bio rezistentan na sve β-laktame, također na fluorokinolone, a *S. epidermidis* na većinu β-laktama i fluorokinolone.

#### Određivanje urinarnih inhibitornih titrova (UIT)

UIT su prikazani u tablici 2. Amoksicilin sam i kombiniran s klavulanskom kiselinom pokazao je vrlo visoke titrove prema stafilokokima i *E. faecalis* u prvih nekoliko sati, ali su se titrovi vrlo brzo snižavali tijekom ispitivanog perioda. Cefalosporini su također imali u početnim satima vrlo visoke titrove prema stafilokokima, dok je njihova inhibitorna aktivnost prema enterokokima bila niska ili nemjerljiva zbog prirodne rezistencije na tu skupinu antibiotika. Cefibuten je imao niže titrove od ostalih cefalosporina jer je slabije aktivan prema gram-pozitivnim bakterijama, ali se oni nisu bitno mijenjali tokom perioda testiranja zbog dugog poluvremena eliminacije lijeka. Za razliku od β-laktama fluorokinoloni su iskazivali perzistentne titrove koji se nisu bitno snižavali tijekom cijelog perioda testiranja prema stafilokokima i *E. faecalis*. *E. faecium* nije bio inhibiran fluorokinolonima. Linezolid je pokazao umjereno visoke titrove prema svim testiranim gram-pozitivnim kokima, a njihove

vrijednosti nisu značajno oscilirale tijekom 12 h. Od svih ispitanih antibiotika jedino su linezolid i kotrimoksazol pokazivali značajnu aktivnost prema meticilin-rezistentnom stafilokoku. Kontrolni urin bez antibiotika nije iskazivao inhibitornu aktivnost ni prema jednoj testiranoj vrsti bakterije.

#### Određivanje urinarnih baktericidnih titrova (UBT)

UBT su prikazani u tablici 3. Amoksicilin sam i kombiniran s klavulanskom kiselinom pokazao je znatnu aktivnost prema *E. faecalis* i *S. saprophyticus*. Stariji cefalosporini iskazivali su dobru baktericidnu aktivnost prema *S. aureus* i *S. saprophyticus*. Titrovi starijih cefalosporina brzo su se snižavali tokom ispitivanog perioda. Cefibuten je pokazao znatno slabiju aktivnost prema svim testiranim sojevima u odnosu prema cefalosporinima prve i druge generacije, što je vidljivo iz tablice 3. Kao što se i očekivalo cefalosporini nisu iskazali aktivnost prema enterokokima. Fluorokinoloni su imali visoku baktericidnu aktivnost prema *S. saprophyticus* i umjerenu prema *E. faecalis*, a nikakvu prema *E. faecium*. Kotrimoksazol je također imao visoku i perzistentnu baktericidnu aktivnost prema *E. faecalis* i *S. saprophyticus*, dok je aktivnost prema *E. faecium* bila nemjerljiva. Linezolid je imao zadovoljavajuće titrove u cijelom periodu testiranja prema svim testiranim gram-pozitivnim kokima. Jedino su linezolid i kotrimoksazol pokazivali značajnu urinarnu baktericidnu aktivnost prema meticilin-rezistentnom stafilokoku. Urinarni inhibitorni titrovi bili su za nekoliko razrjeđenja viši od urinarnih baktericidnih titrova. Kontrolni urin bez antibiotika nije iskazivao baktericidnu aktivnost ni prema jednoj testiranoj vrsti bakterije, što znači da je titar iznosio nula.

### Rasprava

U prikazanoj studiji urinarni baktericidni titar  $\geq 1:8$  određen je kao značajan jer su prethodna istraživanja pokazala da ova vrijednost predviđa terapijski uspjeh. Prema nalazima *ex vivo* pokusa prikazanim u ovom radu amoksicilin bi se mogao preporučiti kao lijek izbora jedino za infekcije koje uzrokuje *E. faecalis*. Amoksicilin u kombinaciji s klavulanskom kiselinom mogao bi se razmatrati kao terapijska opcija kod infekcija koje uzrokuju *S. saprophyticus* i *E. faecalis*. Stariji cefalosporini pokazali su značajnu aktivnost samo prema *S. saprophyticus*. Njihov je nedostatak kratko poluvrijeme eliminacije u urinu, što rezultira brzim snižavanjem urinarnih baktericidnih titrova tokom intervala testiranja.<sup>20</sup> Nadalje, nemaju aktivnost prema enterokokima zbog njihove intrinzične rezistencije na cefalosporine. Cefuroksim je pokazao niže titrove nego što bi se očekivalo s obzirom na MIK/MBK-vrijednosti, a navedeno bi se moglo objasniti nižim postotkom izlučivanja urinom u nepromijenjenom obliku u odnosu prema ostalim cefalosporinima.<sup>21</sup> Cefibuten je bio značajno slabije baktericidan prema svim gram-pozitivnim kokima u odnosu prema starijim cefalosporinima. Fluorokinoloni su pokazali slabiju urinarnu baktericidnu aktivnost prema testiranim izolatima u odnosu prema β-laktamima. Dodatno, njihov je nedostatak da se ne primjenjuju u trudnoći i djetinjstvu.<sup>22</sup> Inhibitorni titrovi kotrimoksazola problematični su kod očitavanja zbog neoštrih krajnjih točaka. Kotrimoksazol je imao zadovoljavajuće titrove prema *E. faecalis* i stafilokokima bez značajnije promjene tijekom perioda testiranja, što se objašnjava dugim poluvremenom eliminacije u urinu obiju komponenta (sulfametoksazol i trimetoprim).<sup>20</sup> Linezolid je imao dobru aktivnost prema svim gram-pozitivnim kokima uključujući i

Tablica – Table 3a. *Urinarni baktericidni titrovi β-laktamskih antibiotika / Urinary bactericidal titers of β-lactam antibiotics*

| Vrijeme<br>Time | Amoksicilin / Amoxicillin (8 h)                                |                                     |   |   |   |  |   |
|-----------------|--|-------------------------------------|---|---|---|--|---|
|                 | <i>Enterococcus faecalis</i> 2252/251                          | <i>Enterococcus faecium</i> 162/161 | <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 | <i>Staphylococcus saprophyticus</i> 582 | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1802 | Meticilin-rezistentan <i>S. aureus</i> 95 |
| 0–2             | 128–1024 (768)   | 0–2 (2)                             | 128→2048 (>2048)                        | 32–1024 (96)                            | 64→2048 (512)                           | 8–128 (96)                             | 0–2 (2)                                   |
| 2–4             | 128→2048 (768)   | 0–4 (2)                             | 128→2048 (1024)                         | 128→2048 (576)                          | 64→2048 (1024)                          | 8–64 (32)                              | 0–2 (2)                                   |
| 4–6             | 16–256 (64)  | 0–0 (0)                             | 32–512 (128)                            | 16–512 (96)                             | 32–256 (96)                             | 4–16 (8)                               | 0–0 (0)                                   |
| 6–8             | 2–16 (8)   | 0–0 (0)                             | 8–64 (24)                               | 4–128 (24)                              | 4–32 (12)                               | 0–8 (2)                                | 0–0 (0)                                   |
|                 | Amoksicilin /klavulanska / Amoxicillin/clavulanic acid (1,2 h) |                                     |   |   |   |  |   |
|                 | <i>Enterococcus faecalis</i> 2252/251                          | <i>Enterococcus faecium</i> 162/161 | <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 | <i>Staphylococcus saprophyticus</i> 582 | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1802 | Meticilin-rezistentan <i>S. aureus</i> 95 |
| 0–2             | 0–16 (6)   | 0–0 (0)                             | 16–128 (48)                             | 16–256 (96)                             | 32–256 (128)                            | 2–64 (12)                              | 0–0 (0)                                   |
| 2–4             | 0–16 (3)   | 0–0 (0)                             | 16–256 (80)                             | 16–512 (96)                             | 16–128 (96)                             | 0–32 (5)                               | 0–0 (0)                                   |
| 4–6             | 0–8 (2)  | 0–0 (0)                             | 4–64 (24)                               | 8–512 (96)                              | 4–256 (96)                              | 0–8 (1)                                | 0–0 (0)                                   |
| 6–8             | 0–0 (0)  | 0–0 (0)                             | 0–8 (4)                                 | 0–128 (24)                              | 2–16 (8)                                | 0–0 (0)                                | 0–0 (0)                                   |
| 8–10            | 0–0 (0)  | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 0–16 (4)                                | 0–8 (3)                                 | 0–0 (0)                                | 0–0 (0)                                   |
| 10–12           | 0–0 (0)  | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 0–4 (0)                                 | 0–8 (3)                                 | 0–0 (0)                                | 0–0 (0)                                   |
|                 | Cefaleksin / Cephalexin (12h)                                  |                                     |   |   |   |  |   |
|                 | <i>Enterococcus faecalis</i> 2252/251                          | <i>Enterococcus faecium</i> 162/161 | <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 | <i>Staphylococcus saprophyticus</i> 582 | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1802 | Meticilin-rezistentan <i>S. aureus</i> 95 |
| 0–2             | 2–16 (8)   | 0–2 (0)                             | 2–16 (6)                                | 128→2048 (512)                          | 512→2048 (>2048)                        | 128→2048 (512)                         | 0–0 (0)                                   |
| 2–4             | 2–32 (6)   | 0–2 (0)                             | 2–16 (0)                                | 256→2048 (1024)                         | 512→2048 (>2048)                        | 128→2048 (1024)                        | 0–0 (0)                                   |
| 4–6             | 0–8 (4)  | 0–0 (0)                             | 0–2 (0)                                 | 32→2048 (256)                           | 256–512 (384)                           | 128–1024 (512)                         | 0–0 (0)                                   |
| 6–8             | 0–2 (0)  | 0–0 (0)                             | 0–2 (0)                                 | 16–1024 (64)                            | 64–512 (128)                            | 8–128 (48)                             | 0–0 (0)                                   |
| 8–10            | 0–0 (0)  | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 4–32 (8)                                | 8–64 (24)                               | 4–32 (16)                              | 0–0 (0)                                   |
| 10–12           | 0–0 (0)  | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 2–8 (4)                                 | 4–8 (4)                                 | 2–16 (4)                               | 0–0 (0)                                   |
|                 | Cefadroktil / Cefadroxil (12 h)                                |                                     |   |   |   |  |   |
|                 | <i>Enterococcus faecalis</i> 2252/251                          | <i>Enterococcus faecium</i> 162/161 | <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 | <i>Staphylococcus saprophyticus</i> 582 | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1802 | Meticilin-rezistentan <i>S. aureus</i> 95 |
| 0–2             | 0–4 (2)  | 0–0 (0)                             | 2–16 (6)                                | 512→2048 (>2048)                        | 256–1024 (512)                          | 64–512 (320)                           | 0–0 (0)                                   |
| 2–4             | 2–4 (3)  | 0–0 (0)                             | 2–4 (3)                                 | 1024→2048 (>2048)                       | 128→2048 (768)                          | 64–512 (128)                           | 0–0 (0)                                   |
| 4–6             | 0–2 (0)  | 0–0 (0)                             | 0–4 (2)                                 | 512→2048(1024)                          | 64–512 (192)                            | 32–256 (128)                           | 0–0 (0)                                   |
| 6–8             | 0–0 (0)  | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 64–1024 (384)                           | 4–64 (16)                               | 32–128 (64)                            | 0–0 (0)                                   |
| 8–10            | 0–0 (0)  | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 64–512 (128)                            | 2–16 (6)                                | 16–128 (32)                            | 0–0 (0)                                   |
| 10–12           | 0–0 (0)  | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 8–32 (24)                               | 0–2 (0)                                 | 8–32 (16)                              | 0–0 (0)                                   |
|                 | Cefuroksim / Cefuroxime (12 h)                                 |                                     |   |   |   |  |   |
|                 | <i>Enterococcus faecalis</i> 2252/251                          | <i>Enterococcus faecium</i> 162/161 | <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 | <i>Staphylococcus saprophyticus</i> 582 | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1802 | Meticilin-rezistentan <i>S. aureus</i> 95 |
| 0–2             | 0–0 (0)  | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 128→2048 (512)                          | 512→2048 (>2048)                        | 4–32 (12)                              | 0–0 (0)                                   |
| 2–4             | 0–0 (0)  | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 64→2048 (576)                           | 512→2048 (1024)                         | 2–32 (12)                              | 0–0 (0)                                   |
| 4–6             | 0–0 (0)  | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 32–256 (96)                             | 256–1024 (512)                          | 0–4 (2)                                | 0–0 (0)                                   |
| 6–8             | 0–0 (0)  | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 2–8 (3)                                 | 64–256 (128)                            | 0–0 (0)                                | 0–0 (0)                                   |
| 8–10            | 0–0 (0)  | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 0–4 (0)                                 | 16–128 (48)                             | 0–0 (0)                                | 0–0 (0)                                   |
| 10–12           | 0–0 (0)  | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 0–0 (0)                                 | 2–16 (0)                                | 0–0 (0)                                | 0–0 (0)                                   |
|                 | Ceftibuten / Ceftibuten (24 h)                                 |                                     |   |   |   |  |   |
|                 | <i>Enterococcus faecalis</i> 2252/251                          | <i>Enterococcus faecium</i> 162/161 | <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 | <i>Staphylococcus saprophyticus</i> 582 | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1802 | Meticilin-rezistentan <i>S. aureus</i> 95 |
| 0–2             | 0–0 (0)  | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 0–8 (3)                                 | 2–16 (6)                                | 0–4 (1)                                | 0–0 (0)                                   |
| 2–4             | 0–0 (0)  | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 0–4 (4)                                 | 2–16 (6)                                | 0–4 (0)                                | 0–0 (0)                                   |
| 4–6             | 0–0 (0)  | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 0–8 (2)                                 | 2–16 (8)                                | 0–0 (0)                                | 0–0 (0)                                   |
| 6–8             | 0–0 (0)  | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 0–8 (4)                                 | 0–8 (4)                                 | 0–0 (0)                                | 0–0 (0)                                   |
| 8–10            | 0–0 (0)  | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 0–8 (5)                                 | 0–8 (2)                                 | 0–0 (0)                                | 0–0 (0)                                   |
| 10–12           | 0–0 (0)  | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 0–4 (1)                                 | 0–8 (2)                                 | 0–0 (0)                                | 0–0 (0)                                   |
| 12–24           | 0–0 (0)  | 0–0 (0)                             | 0–0 (0)                                 | 0–0 (0)                                 | 0–0 (0)                                 | 0–0 (0)                                | 0–0 (0)                                   |

<sup>1</sup> Raspon podataka i medijan od šest pokusa prikazani su. – Data range and median of six experiments are given.<sup>2</sup> Period testiranja prikazan je u zagradama. – Testing period is given in parenthesis.

Tablica – Table 3b. *Urinarni baktericidni titrovi ne-β-laktamskih antibiotika / Urinary bactericidal titers of non-β-lactam antibiotics*

| Norfloksacin / Norfloxacin (12 h)     |   |  |  |   |  |  |  |
|---------------------------------------|---|--|--|---|--|--|--|
| Vrijeme<br>Time                       | <i>Enterococcus<br/>faecalis</i> 2252/251 | <i>Enterococcus<br/>faecium</i><br>162/161 | <i>Enterococcus<br/>faecalis</i><br>ATCC 29212 | <i>Staphylococcus<br/>saprophyticus</i> 582 | <i>Staphylococcus<br/>aureus</i><br>ATCC 29213 | <i>Staphylococcus<br/>epidermidis</i> 1802 | Meticilin-rezistentan<br><i>S. aureus</i> 95 |
| 0–2                                   | 2–32 (8)                                  | 0–0 (0)                                    | 8–32 (24)                                      | 32–128 (64)                                 | 32–512 (96)                                    | 0–0 (0)                                    | 0–0 (0)                                      |
| 2–4                                   | 4–32 (16)                                 | 0–0 (0)                                    | 16–64 (32)                                     | 64–256 (96)                                 | 32–1024 (64)                                   | 0–0 (0)                                    | 0–0 (0)                                      |
| 4–6                                   | 2–32 (6)                                  | 0–0 (0)                                    | 8–32 (16)                                      | 16–64 (48)                                  | 16–64 (32)                                     | 0–0 (0)                                    | 0–0 (0)                                      |
| 6–8                                   | 2–16 (8)                                  | 0–0 (0)                                    | 4–32 (12)                                      | 16–128 (48)                                 | 4–32 (24)                                      | 0–0 (0)                                    | 0–0 (0)                                      |
| 8–10                                  | 0–8 (3)                                   | 0–0 (0)                                    | 2–16 (6)                                       | 8–32 (16)                                   | 2–16 (4)                                       | 0–0 (0)                                    | 0–0 (0)                                      |
| 10–12                                 | 0–8 (3)                                   | 0–0 (0)                                    | 2–8 (3)  | 4–16 (8)                                    | 2–16 (3)                                       | 0–0 (0)                                    | 0–0 (0)                                      |
| Ciprofloksacin / Ciprofloxacin (12 h) |   |  |  |   |  |  |  |
|                                       | <i>Enterococcus<br/>faecalis</i> 2252/251 | <i>Enterococcus<br/>faecium</i><br>162/161 | <i>Enterococcus<br/>faecalis</i><br>ATCC 29212 | <i>Staphylococcus<br/>saprophyticus</i> 582 | <i>Staphylococcus<br/>aureus</i><br>ATCC 29213 | <i>Staphylococcus<br/>epidermidis</i> 1802 | Meticilin-rezistentan<br><i>S. aureus</i> 95 |
| 0–2                                   | 0–4 (2)                                   | 0–2 (0)                                    | 2–16 (8)                                       | 64–1024 (256)                               | 32–512 (192)                                   | 0–2 (0)                                    | 0–2 (0)                                      |
| 2–4                                   | 0–4 (2)                                   | 0–2 (0)                                    | 4–16 (12)                                      | 64–1024 (320)                               | 64–1024 (384)                                  | 0–4 (1)                                    | 0–4 (1)                                      |
| 4–6                                   | 0–2 (0)                                   | 0–2 (0)                                    | 2–8 (3)  | 64–1024 (384)                               | 128–1024 (192)                                 | 0–0 (0)                                    | 0–0 (0)                                      |
| 6–8                                   | 0–0 (0)                                   | 0–0 (0)                                    | 0–4 (2)  | 32–256 (128)                                | 32–1024 (128)                                  | 0–0 (0)                                    | 0–0 (0)                                      |
| 8–10                                  | 0–0 (0)                                   | 0–0 (0)                                    | 0–2 (0)  | 16–256 (96)                                 | 32–256 (96)                                    | 0–0 (0)                                    | 0–0 (0)                                      |
| 10–12                                 | 0–0 (0)                                   | 0–0 (0)                                    | 0–0 (0)  | 16–128 (32)                                 | 16–128 (64)                                    | 0–0 (0)                                    | 0–0 (0)                                      |
| Kotrimoksazol / Cotrimoxazole (12 h)  |   |  |  |   |  |  |  |
|                                       | <i>Enterococcus<br/>faecalis</i> 2252/251 | <i>Enterococcus<br/>faecium</i><br>162/161 | <i>Enterococcus<br/>faecalis</i><br>ATCC 29212 | <i>Staphylococcus<br/>saprophyticus</i> 582 | <i>Staphylococcus<br/>aureus</i><br>ATCC 29213 | <i>Staphylococcus<br/>epidermidis</i> 1802 | Meticilin-rezistentan<br><i>S. aureus</i> 95 |
| 0–2                                   | 8–128 (32)                                | 0–0 (0)                                    | 32–256 (64)                                    | 8–128 (48)                                  | 32–1024 (96)                                   | 0–0 (0)                                    | 16–128 (48)                                  |
| 2–4                                   | 16–128 (32)                               | 0–0 (0)                                    | 32–512 (64)                                    | 16–256 (80)                                 | 32–512 (96)                                    | 0–0 (0)                                    | 16–256 (96)                                  |
| 4–6                                   | 16–128 (24)                               | 0–0 (0)                                    | 16–512 (160)                                   | 16–256 (80)                                 | 64–1024 (320)                                  | 0–0 (0)                                    | 8–128 (48)                                   |
| 6–8                                   | 8–128 (24)                                | 0–0 (0)                                    | 16–256 (96)                                    | 8–256 (32)                                  | 32–512 (96)                                    | 0–0 (0)                                    | 8–128 (48)                                   |
| 8–10                                  | 8–64 (24)                                 | 0–0 (0)                                    | 8–256 (32)                                     | 8–128 (24)                                  | 16–256 (96)                                    | 0–0 (0)                                    | 4–64 (24)                                    |
| 10–12                                 | 8–64 (16)                                 | 0–0 (0)                                    | 8–128 (32)                                     | 8–128 (20)                                  | 16–256 (48)                                    | 0–0 (0)                                    | 2–32 (12)                                    |
| Linezolid / Linezolid (12 h)          |   |  |  |   |  |  |  |
|                                       | <i>Enterococcus<br/>faecalis</i> 2252/251 | <i>Enterococcus<br/>faecium</i><br>162/161 | <i>Enterococcus<br/>faecalis</i><br>ATCC 29212 | <i>Staphylococcus<br/>saprophyticus</i> 582 | <i>Staphylococcus<br/>aureus</i><br>ATCC 29213 | <i>Staphylococcus<br/>epidermidis</i> 1802 | Meticilin-rezistentan<br><i>S. aureus</i> 95 |
| 0–2                                   | 16–512 (96)                               | 8–512 (48)                                 | 32–1024 (128)                                  | 32–512 (48)                                 | 16–1024 (160)                                  | 32–256 (128)                               | 8–64 (24)                                    |
| 2–4                                   | 16–512 (48)                               | 16–512 (48)                                | 16–1024 (144)                                  | 32–1024 (96)                                | 32–1024 (128)                                  | 32–128 (96)                                | 8–64 (24)                                    |
| 4–6                                   | 8–512 (40)                                | 16–512 (24)                                | 32–1024 (80)                                   | 32–1024 (96)                                | 32–512 (128)                                   | 16–64 (32)                                 | 2–16 (6)                                     |
| 6–8                                   | 4–128 (24)                                | 4–128 (40)                                 | 16–512 (80)                                    | 16–512 (80)                                 | 16–512 (64)                                    | 4–16 (12)                                  | 2–16 (6)                                     |
| 8–10                                  | 4–128 (20)                                | 4–128 (10)                                 | 8–512 (80)                                     | 8–128 (24)                                  | 8–256 (80)                                     | 4–16 (8)                                   | 2–8 (3)                                      |
| 10–12                                 | 2–128 (10)                                | 4–128 (12)                                 | 8–128 (24)                                     | 8–256 (24)                                  | 8–256 (32)                                     | 2–8 (4)                                    | 0–4 (0)                                      |

<sup>1</sup> Raspon podataka i medijan od šest pokusa prikazani su. – Data range and median of six experiments are given.

<sup>2</sup> Period testiranja prikazan je u zagradama. – Testing period is given in parenthesis.

*E. faecium* rezistentan na amoksisilin i fluorokinolone, kao i metilicilin-rezistentan *S. aureus*. Prema rezultatima mnogih autora MIK-ovi u urinu viši su nego u standardnim bakteriološkim podlogama. Neki autori smatraju da su bakteriostatski titrovi bolji prediktor terapijskog uspjeha nego baktericidni.<sup>23</sup> U ovoj studiji inhibitorni titrovi bili su značajno viši nego baktericidni posebno u enterokoka, što se može protumačiti nedostatkom baktericidne aktivnosti antibiotika prema enterokokima zbog defekta autolitičkog enzima u stijenci ove bakterije. Zapažen je velik raspon baktericidnih titrova u ispitanika koji se pripisuje varijabilnim koncentracijama antibiotika u urinu. Medijan urinarnog baktericidnog titra iznosio je >1:8 tijekom cijelog perioda testiranja, odnosno intervala doziranja u većine osjetljivih izolata, ali u nekim je slučajevima pao ispod prijelomne točke prije kraja intervala doziranja. Kao posljedica toga poziti-

van terapijski ishod može se očekivati kada *in vitro* testovi pokazuju osjetljivost u većine bolesnika. Međutim kod onih koji imaju niske titrove te postižu niske koncentracije antibiotika u urinu terapijski će ishod vjerojatno biti loš.<sup>23</sup>

Prema našim nalazima prosječna urinarna baktericidna aktivnost može se predvidjeti prema *in vitro* testiranju, ali se može očekivati da će neki bolesnici imati smanjenu urinarnu baktericidnu aktivnost zbog varijabilnih koncentracija antibiotika u urinu.

#### LITERATURA

1. Ronald AR, Nicolle LE, Stamm E i sur. Urinary tract infection in adults: research priorities and strategies. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17: 343–8.
2. Lindsay EN. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies. *Am J Med* 2002;8:35–44.



3. *Boy D, Well M, Kinzig-Shippers M, Sorgel F, Ankel-Fuchs D, Naber KG.* Urinary bactericidal activity, urinary excretion and plasma concentrations of gatifloxacin (400 mg) versus ciprofloxacin (500 mg) in healthy volunteers after a single oral dose. *Int J Antimicrob Agents* 2004;S6-S16.
4. *Well M, Naber KG, Schippers MK, Sorgel F.* Urinary bactericidal activity and pharmacokinetics of enoxacin versus norfloxacin in healthy volunteers after a single oral dose. *Int J Antimicrob Agents* 1998;10:31-8.
5. *Naber KG.* Antibacterial activity of antibacterial agents in urine: An overview of applied methods. U: Bergan T, ur. *Urinary tract infections. Infectology.* Basel: Karger; 1997, str. 74-83.
6. *Draghi DC, Sheenan DJ, Hogan P, Sahn DF.* In vitro activity of linezolid against key Gram-positive organisms isolated in the United States: Results of the LEADER 2004 Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(12):5024-32.
7. *Eliopoulos GM.* Microbiology of drugs for treating multiply drug-resistant Gram-positive bacteria. *J Infect* 2009;59(S1):S17-S24.
8. *Heintz BH, Halilovic J, Christensen CL.* Vancomycin-resistant enterococcal urinary tract infections. *Pharmacotherapy* 2010;30(11):1136-49.
9. *Wagenlehner FM, Lehn N, Witte W, Naber KG.* In vitro activity of daptomycin versus linezolid and vancomycin against Gram-positive uropathogens and ampicillin against enterococci, causing complicated urinary tract infections. *Chemotherapy* 2005;51(2-3):64.
10. *Goetsch W, van Pelt W, Nagelkerke N i sur.* Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:223-38.
11. *Raz R, Chazan B, Kennes Y i sur.* Empiric use of trimethoprim-sulphamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of woman 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.
12. *Grude N, Tveten Y, Kristiansen BE.* Urinary tract infections in Norway: bacteriologic aetiology and susceptibility. A retrospective study of clinical isolates. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:543-7.
13. *Hryniewicz K, Szczypka K, Sulikowska A, Jankowski K, Betlejewska K, Hryniewicz W.* Antibiotic susceptibilities of bacterial strains isolated from urinary tract infections in Poland. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:773-80.
14. *Oteo J, Aralcil B, Hoyo JF, Perianes J, Gomez-Garces JL, Alos JJ.* Do the quinolones still constitute valid empirical therapy for community-acquired urinary tract infections in Spain? *Clin Microbiol Infect* 1999; 5:654-6.
15. *Naber CK, Hammer M, Kinzig-Schippers M, Sauber M i sur.* Urinary excretion and bactericidal activities of gemifloxacin and ofloxacin after a single oral dose in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3524-30.
16. *Wagenlehner FME, Wydra S, Onda H, Kinzig-Schippers M, Sorgel F, Naber KG.* Concentrations in plasma, urinary excretion, and bactericidal activity of linezolid (600 mg) versus those of ciprofloxacin (500 mg) in healthy volunteers receiving a single oral dose. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3789-94.
17. *National Committee for Clinical Laboratory Standards.* Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standard M2-A5. Villanova: NCCLS; 1993.
18. *Clinical and Laboratory Standards Institute.* Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement, M100-S18. Wayne: CLSI; 2008.
19. *Wise R, Andrews JM.* Bactericidal activity of gatifloxacin in plasma and urine. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:392-6.
20. *Johnson JR, Stamm WE.* Overview of therapy of acute urinary tract infections. U: Brumfitt W, Hamilton-Miller JMT, Bailey RR, ur. *Urinary Tract Infections.* London: Chapman and Hall; 1998, str. 251-64.
21. *Harding SM, Williams PE, Ayrton J.* Pharmacology of cefuroxime as the 1-acetoxyethyl ester in volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;25:78-82.
22. *Naber KG.* Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections? *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:331-41.
23. *Klustersky J, Daneau D, Swings G, Weerts D.* Antibacterial activity in serum and urine as a therapeutic guide in bacterial infections. *J Infect Dis* 1974;29:187-93.

## UČINKOVITOST FIKSNE KOMBINACIJE DORZOLAMID 2%/TIMOLOL 0,5% KOD BOLESNIKA S PRIMARNIM GLAUKOMOM OTVORENOG KUTA

### THE EFFICACY OF THE FIXED DRUG COMBINATION DORZOLAMIDE 2%/TIMOLOL 0.5% IN PATIENTS WITH PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA

ŽELJKO KOVAČIĆ, ROBERT STANIĆ, LOVRO BOJIĆ, VELJKO ROGOŠIĆ,  
MILAN IVANIŠEVIĆ, KARMEN STANIĆ JURAŠIN, VESNA ČAPKUN\*

**Deskriptori:** Glaukom otvorenog kuta – farmakoterapija; Očna hipertenzija – farmakoterapija; Intraokularni tlak – djelovanje lijeka; Timolol – terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Sulfonamidi – terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Tiofeni – terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Antihipertenzivni lijekovi – terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Kombinirana farmakoterapija; Očne otopine

**Sažetak.** Povišeni intraokularni tlak (IOT) jedan je od rizika u patogenezi glaukoma. U posljednjem desetljeću u primjeni su novi antiglaumatozni lijekovi – fiksne kombinacije lijekova. Cilj je ove prospektivne studije u trajanju od 6 mjeseci na 130 bolesnika ispitati učinkovitost fiksne kombinacije dorzolamid 2%/timolol 0,5%, u monoterapiji, zamjenskoj terapiji i pridodanoj terapiji kod bolesnika s PGOK. Bolesnici su podijeljeni u tri skupine prema vrsti terapije, a IOT se kontrolira nakon 7 dana, 1 i 3 mjeseca. U prvoj skupini bolesnika liječenih fiksnom kombinacijom dorzolamid 2%/timolol 0,5% (monoterapija), nakon 3 mjeseca dobije se pad IOT-a od 5,6 mmHg. U drugoj skupini liječenje timololom 0,5% i dorzolamidom

\* **Klinika za očne bolesti, KBC Split** (prim. dr. sc. Željko Kovačić, dr. med.; mr. sc. Robert Stanić, dr. med.; prof. dr. sc. Lovro Bojić, dr. med.; prim. dr. sc. Veljko Rogošić, dr. med.; prof. dr. sc. Milan Ivanišević, dr. med.; Karmen Stanić Jurašin, dr. med.), **Odjel za nuklearnu medicinu, KBC Split** (Vesna Čapkun, dipl. ing.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. Ž. Kovačić, Klinika za očne bolesti, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-mail: zeljko.kovacic@kbsplit.hr  
Prilježeno 14. veljače 2011., prihvaćeno 25. siječnja 2012.