

Rezistencija uropatogenih sojeva bakterije *Escherichia coli* kod trudnica i žena generativne dobi u usporedbi s potrošnjom antibiotika u Zagrebu

Josip Čulig^{1,2}, Ana Mlinarić-Džepina³, Marcel Leppée¹, Jasmina Vraneš^{3,4}

¹Referentni centar za farmakoepidemiologiju, Zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, Zagreb; ²Katedra za farmakologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Osijek; ³Služba za mikrobiologiju, Zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, Zagreb; ⁴Katedra za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb; Hrvatska

SAŽETAK

Cilj: Usporedba rezistencije uropatogenih sojeva *Escherichia coli* (UPEC) na antibiotike, izoliranih u žena generativne dobi i trudnica, u dvogodišnjem razdoblju (2004. i 2008.) u Zagrebu, te usporedba rezistencije i potrošnje antibiotika.

Metode: Ispitivanje osjetljivosti na 16 antibiotika provedeno je standardnom disk difuzijskom metodom. Pomoću prikupljenih podataka o potrošnji antibiotika izračunate su definirane dnevne doze (DDD) i DDD na 1.000 stanovnika pomoću Anatomsko-terapijsko-kemijske (ATK)/DDD metodologije. Podaci o potrošnji antibiotika u trudnoći prikupljeni su anketiranjem 893 žene nakon poroda.

Rezultati: Tijekom 2004. godine rezistencija UPEC-a utvrđena kod trudnica nije se razlikovala od rezistencije utvrđene kod žena generativne dobi koje nisu bile trudne, osim za amoksicilin i nitrofurantoin gdje je utvrđena statistički značajno viša rezistencija kod trudnica ($p < 0.01$). Četiri godine kasnije opažena je statistički značajno češća rezistencija samo na norfloksacin kod žena koje nisu bile trudne ($p < 0.01$). Uspoređujući rezistenciju u 2004. i 2008. godini, kod svih žena je zapaženo statistički značajno smanjenje rezistencije na cefaleksin i nitrofurantoin ($p < 0.01$). Izvanbolnička potrošnja antimikrobnih lijekova u Zagrebu značajno je porasla od 32 na 39 DDD/1.000 stanovnika na dan. Najviše upotrebljavani antibiotik bio je koamosiklav, a njegova potrošnja porasla je od 9,6 na 12,2 DDD/1.000/dan. Amoksicilin ili koamoksiklav upotrebljavalo je čak 9,6% anketiranih žena tijekom trudnoće.

Zaključak: Zbog opaženog značajnog pada rezistencije, cefaleksin je lijek izbora u liječenju infekcija mokraćnog sustava žena generativne dobi, te se, uz koamoksiklav, može davati u trudnoći. Potrebno je i daljnje praćenje rezistencije uzročnika urinarnih infekcija kod trudnica, što osigurava učinkovitost empirijske terapije čije su varijacije sužene zbog potencijalno štetnog učinka antibiotika na plod.

Ključne riječi: infekcije mokraćnog sustava, potrošnja lijekova, trudnoća

Corresponding author:

Marcel Leppée,
Zavod za javno zdravstvo
„Dr. Andrija Štampar“,
Odjel za farmakoepidemiologiju,
Mirogojska 16, 10000 Zagreb, Hrvatska
Phone: +385 1 469 6166,
Fax: +385 1 467 8013
E-mail: marcel.leppee@stampar.hr

Originalna prijava:

29. septembar 2009.;

Korigirana verzija:

12. decembar 2009.;

Prihvaćeno:

18. decembar 2009.

Med Glas 2010; 7(1):54-59

UVOD

Jedna od najčešćih lokalizacija infekcija kod ljudi jeste mokraćni sustav, pa je to jedna od čestih indikacija za primjenu antimikrobne terapije. Naravno, to su im sklone žene kod kojih su, zbog kratkoće mokraćne cijevi, uroinfekcije prosječno tri puta češće nego kod muškaraca (¹). *Escherichia coli* je uzročnik 80% nekomplikiranih infekcija mokraćnog sustava, a neki sojevi mogu pokazati otpornost, koja je u porastu kao posljedica široke i često neadekvatne primjene antibiotika (²). Učestalost rezistencije na antibiotike je u korelaciji s njihovom upotrebom. Bakterije imaju razvijene mehanizme genetske prilagodbe i posljedica upotrebe antibiotika jeste uvijek brži ili sporiji razvoj rezistencije (^{3, 4}). Zbog porasta rezistencije bakterija na antibiotike neophodno je stalno praćenje i poznavanje stope rezistencije za pojedine patogene u vlastitoj sredini. Ukoliko je rezistencija na određeni antibiotik viša od 20%, taj antibiotik ne treba propisivati u empirijskom antimikrobnom liječenju (³).

U trudnoći su česte uroinfekcije koje zahtijevaju određenu terapiju. Pojava infekcije kod trudnice može ugroziti i majku i plod, pa se u trudnica liječi i asimptomatska bakteriurija. Uz to, postoji mogućnost da tijekom porođaja dođe i do intrauterine fetalne infekcije zbog rupture fetalnih membrana, koje su jedan od važnih uzroka perinatalne smrtnosti i poroda (⁵⁻⁷). Liječenje infekcija u trudnoći, puerperiju i laktaciji, razlikuje se od liječenja izvan trudnoće, između ostalog i zbog toga što se mora voditi računa o zdravlju fetusa/djeteta i majke (⁶).

Svi antimikrobni lijekovi prolaze kroz placentnu membranu u manjoj ili većoj mjeri, te stoga sva-ka primjena antimikrobnog lijeka znači izravno izlaganje djeteta mogućim štetnim učincima. Danas se kao sigurni u trudnoći smatraju penicilini (kategorija B prema FDA - Food and Drug Administration), cefalosporini (B) i makrolidi (osim klaritromicina koji je označen s C).

Cilj ovoga rada bio je utvrditi postoje li razlike u rezistenciji *E. coli* na antimikrobne lijekove ovisno o tome je li soj izoliran u trudnice ili u žene generativne dobi koja nije trudna, te usporediti rezistenciju s potrošnjom antibiotika u promatranom razdoblju, te potrošnjom antibiotika u trudnoći.

MATERIJAL I METODE

U Laboratoriju za urogenitalne infekcije Zavoda za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, obrađivani su uzorci mokraće izvanbolničkih pacijenata s područja grada Zagreba. Uspoređena je rezistencija UPEC-a utvrđena tijekom 2004. i 2008. godine. Antimikrobna osjetljivost ispitivana je na 16 antibiotika standardnom metodom disk difuzije, pomoću antibiotskih diskova (BIO-RAD, Marnes-la Coquette, Francuska).

Izvanbolnička potrošnja antibiotika prikazana je pomoću dnevnih definiranih doza na 1.000 stanovnika na dan (DDD/1.000/dan). Pomoću prikupljenih podataka iz zagrebačkih ljekarni o potrošnji za svaki antibiotik registriran u Hrvatskoj, izračunate su definirane dnevne doze (DDD) i DDD na 1.000 stanovnika upotrebom Anatomsko-terapijsko-kemijske (ATK) klasifikacije lijekova i definiranih dnevnih doza, odnosno ATK/DDD metodologije Svjetske zdravstvene organizacije (⁹).

Istraživanje o korištenju antibiotika u trudnoći provedeno je u razdoblju od mjesec dana (svibanj 2004. godine) u sva četiri zagrebačka rodilišta, a obuhvaćeno je 893 roditelja od ukupno 11.430 u 2004. godini. Provedeno je putem jednostavno strukturiranog standardiziranog upitnika, koji se sastojao od dva dijela - intervju majke i bolničkih podataka. Rodilje je, u prvom tjednu nakon poroda, intervjuirao bolnički liječnik ginekolog zajedno s liječnikom specijalistom javnog zdravstva.

REZULTATI

U analizi dviju godina (2004. i 2008.) bio je uključen gotovo jednak broj izolata (n=17.447, 2004.; n=17.906, 2008.). Nešto veći broj rezistentnih izolata evidentiran je u 2004. godini, s tim da je odnos rezistentnih izolata između trudnica i ostalih žena u dobi 15-50 godina, gotovo jednak u obje istraživane godine.

Tablica 1. prikazuje senzitivne i rezistentne izolate kod trudnica i ostalih žena na pojedine antimikrobne lijekove u 2004. i 2008. godini. Na vodećem mjestu među antimikrobnim lijekovima na koje bakterije *E. coli* pokazuju rezistenciju nalazi se amoksicilin (ukupno 1.614 rezistentnih izolata), zatim slijede sulfametoksazol + trimetoprim (792), cefaleksin (577), gentamicin (150), nitro-

Tablica 1. Rezistentni izolati u trudnica i ostalih žena na pojedine antibiotike u 2004. i 2008. godini

Antibiotik	2004.				2008.			
	Trudnice		Ostale		Trudnice		Ostale	
	(n=313)		(n=1853)		(n=261)		(n=1606)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Amoksisilin	144	46,0	705	38,0	105	40,2	660	41,1
Amoksisilin + klavulanska kis.	9	2,9	37	2,0	2	0,8	26	1,6
Cefaleksin	68	21,7	345	18,6	22	8,4	142	8,8
Cefuroksim	6	1,9	26	1,4	2	0,8	26	1,6
Ceftibuten	6	1,9	21	1,1	-	-	-	-
Cefiks	-	-	-	-	2	0,8	26	1,6
Gentamicin	16	5,1	66	3,6	10	3,8	58	3,6
Sulfametoksazol + trimetoprim	67	21,4	366	19,8	55	21,1	304	18,9
Nitrofurantoin	25	8,0	90	4,9	2	0,8	13	0,8
Norfloksacin	-	-	75	4,0	2	0,8	78	4,9

furantoin (130), norfloksacin (80), amoksisilin + klavulanska kiselina (74), cefuroksim (60), cefiks (28) i ceftibuten (27).

Tijekom 2004. rezistencija *E. coli*, utvrđena kod trudnica, nije se razlikovala od rezistencije utvrđene u žena generativne dobi koje nisu bile trudne, na pojedine antimikrobne lijekove, osim za amoksisilin i nitrofurantoin gdje je utvrđena statistički značajno viša rezistencija kod trudnica nego kod ostalih žena generativne dobi koje nisu bile trudne ($\chi^2=6,79$; $p<0,01$, odnosno $\chi^2=4,61$; $p<0,01$).

Četiri godine kasnije opažena je statistički značajno češća rezistencija na norfloksacin kod žena koje nisu bile trudne ($\chi^2=8,62$; $p<0,01$), dok se rezistencija na ostale ispitivane antibiotike nije razlikovala.

Uspoređujući rezistenciju u 2004. i 2008. godini, kod trudnica je zapaženo statistički značajno smanjenje rezistencije na cefaleksin ($\chi^2=18,04$; $p<0,01$) i nitrofurantoin ($\chi^2=14,98$; $p<0,01$), a isto je zapaženo kod ostalih žena generativne dobi ($\chi^2=67,17$; $p<0,01$; odnosno $\chi^2=47,39$; $p<0,01$), dok se rezistencija na ostale ispitivane antibiotike nije statistički značajno mijenjala tijekom promatranog razdoblja.

Izvanbolnička potrošnja antimikrobnih lijekova u Zagrebu značajno je porasla u promatranom

Tablica 3. Žene (n=893) koje su koristile lijekove u trudnoći (2004. godina)

Antimikrobni lijek		Ukupno n (%)
Šifra ATK	Naziv lijeka	
J01AA	doksiciklin	6 (0,7)
J01CA	ampicilin	10 (1,1)
	amoksisilin *	47 (5,3)
J01CE	benzilpenicilin	11 (1,2)
	benzatin fenoksimetilpenicilin	9 (1,0)
J01CF	kloksacilin	4 (0,4)
J01CR	amoksisilin+klavulanska kiselina *	38 (4,3)
J01DA	cefaleksin *	55 (6,2)
	cefazolin	5 (0,6)
J01DC	cefuroksim *	13 (1,5)
	cefuroksimaksetil *	38 (4,3)
J01DD	ceftibuten *	1 (0,1)
J01EE	sulfonamidi + trimetoprim *	2 (0,2)
J01FA	eritromicin	6 (0,7)
	azitromicin	18 (2,0)
J01GB	gentamicin *	9 (1,0)
J01MA	ciprofloksacin	4 (0,4)
	norfloksacin *	4 (0,4)
J01XD	metronidazol	5 (0,6)

* antibiotici čija je rezistencija istraživana u radu

razdoblju, od 32 na 39 DDD/1.000 stanovnika na dan (Tablica 2.). Najviše upotrebljavani antibiotik bio je koamosiklav, a njegova potrošnja porasla je od 9,6 na 12,2 DDD/1.000/dan u promatranom razdoblju.

Tablica 3. pokazuje koje su antibiotike tijekom trudnoće koristile intervjuirane roditelje u 2004. godini. Ukupno, potrošnja antibiotika u ovih 893 žena bila je visoka, te je 31,6% trudnica koristilo antibiotike, a najviše su korišteni ampicilin/amoksisilin (zajedno 6,4%), koamoksiklav, cefaleksin i cefuroksim (oko 5% intervjuiranih žena svaki), a 2% žena koristilo je azitromicin tijekom trudnoće, dok se zabilježena potrošnja ostalih antibiotika kretala oko 1%.

DISKUSIJA

Kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline već je godinama najpropisivaniji antibiotik čija je potrošnja i dalje u porastu, te u Zagrebu čini gotovo trećinu izvanbolničke potrošnje antibiotika, iako bi prednost trebalo davati antibioticima uskog spektra djelovanja. Često empirijsko propisivanje antibiotika širokog spektra prijeti razvojem rezistentnosti.

Tablica 2. Izvanbolnička potrošnja pojedinih antimikrobnih lijekova (DDD/1.000/dan) u Zagrebu, u razdoblju 2004-2008. godine

ATK šifra	Antimikrobni lijek	FDA		2004.	2005.	2006.	2007.	2008.
J 01 CA	Penicilini širokog spektra	B/C	amoksisicilin	4,83	4,28	3,96	3,64	3,48
J 01 CR	Kombinacije penicilina		amoksisicilin + klavulanska kiselina	9,63	9,61	10,15	11,21	12,22
J 01 C	Penicilini ukupno			14,81	17,99	18,55	18,56	19,72
J 01 DB	Cefalosporini I generacije	B	cefaleksin	1,85	1,60	1,44	1,67	1,43
J 01 DC	Cefalosporini II generacije	B	cefuroksim	2,57	2,53	5,49	5,21	6,14
J 01 D.D.	Cefalosporini III. gen.	B	ceftibuten	0,01	0,47	0,45	0,55	0,58
J 01 d.d.	Cefalosporini III. gen.		cefiks	0,01	0,12	0,16	0,01	0,00
J 01 D	Drugi beta-laktamski			5,18	4,79	7,65	7,80	8,38
J 01 E	Sulfonamidi + trimetoprim	B	sulfametoksazol+trimetoprim	2,18	1,65	1,39	1,41	1,11
J 01 XE	Derivati nitrofurana	B	nitrofurantoin	0,87	0,91	0,91	0,76	0,83
J 01 MA	Fluorokinoloni	C	norfloksacin	0,12	1,6	1,51	1,38	1,06
J 01 M	Svi kinoloni			2,28	2,16	2,16	2,15	2,02
J 01	Antibiotici ukupno			32,07	34,62	37,38	38,31	39,28

stencije mikroorganizama koja ima niz nepovoljnih posljedica, kako za bolesnike, tako i za zdravstvo u cjelini, te u konačnici poskupljuje liječenje, čineći antibiotik neučinkovitim. Visoka potrošnja antibiotika u Zagrebu, pokazana u rezultatima ovog istraživanja, koja k tome pokazuje i zabrinjavajući trend stalnog rasta, povezuje se s trendom porasta rezistencije na antibiotike. Dodatno zabrinjava upotreba antibiotika u trudnoći, ne samo zbog razvitka rezistencije mikroorganizama, već i zbog mogućih neželjenih djelovanja na plod. U ovom istraživanju utvrđeno je da je 31% ispitanih žena rabilo antibiotike u trudnoći, što je slično finskoj studiji koju su objavili Malm i sur. (10). U Mađarskoj je, također, provedena velika studija o uporabi antibiotika u trudnih žena. Bilo je obuhvaćeno 38.151 trudnica koje su rodile djecu bez kongenitalnih anomalija, a njih 17,2% su tijekom trudnoće uzimale antibiotike. Najveći broj trudnica uzimao je penicilin (14,5%) i ampicilin (6,9%). Važno je napomenuti da je cefalosporine rabilo samo 1,2% trudnica, a tetraciklin, za koji je dokazana štetnost tijekom trudnoće, 0,7% trudnica. Dokazano je da je niža porođajna težina bila značajno češća kod žena koje su tijekom trudnoće uzimale antibiotike, za razliku od trudnica koje ih nisu upotrebljavale (11). U danskoj studiji, koja je rađena na osnovi obrade recepata, antimikrobne je lijekove rabila četvrtina trudnica (12). Istraživanje Lacroix i sur. u Francuskoj, koje je obuhvatilo 1.000 žena, kazuje da su antimikrobni lijekovi propisani u više od polovice trudnica (13), što sve zajedno ilustrira činjenicu da se antibiotici ubrajaju među lijekove koji se najčešće upotrebljavaju u trudnoći. Prema studiji o korištenju lijekova u trudnoći, provedenoj 2004. godine u Zagrebu, visoku potrošnju antibiotika tijekom trudnoće činili su, u najvećoj mjeri, cefalosporini i penicilini, koji su lijekovi izbora u trudnoći (14).

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je 1% žena liječeno aminoglikozidima tijekom trudnoće. Aminoglikozidi su toksični lijekovi koji kod fetusa mogu uzrokovati iste neželjene učinke kao i kod majke, pa se u trudnoći mogu rabiti samo u iznimnim situacijama, kada drugi antibiotici nisu učinkoviti ili se ne mogu primijeniti. Slično, kombinacija sulfametoksazola i trimetoprima (kategorija C) je kontraindicirana u trudnoći zbog djelovanja trimetoprima na metabolizam folata (15), a upotreba ovog antimikrobnog li-

jeka, kao i aminoglikozida, utvrđena je u ovom istraživanju.

Antibiotici se ne upotrebljavaju samo u terapiji infekcija mokraćnog sustava već, također, i u prevenciji, no, u ovom istraživanju, upotreba antibiotika prikazana je skupno, bez obzira jesu li dani u terapijske ili profilaktičke svrhe. Hrvatske nacionalne smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava navode način postupanja kod trudnica s ciljem sprečavanja pojave infekcija mokraćnog sustava (16, 17). Probir na asimptomatsku bakteriuriju ($\geq 10^5$ bakterija/mL u dvije uzastopne kulture srednjeg mlaza urina, u razmaku ≥ 24 sata) treba učiniti u prvom trimestru trudnoće, a u slučaju ranije prisutne infekcije ili asimptomatske bakteriurije, prilikom svake posjete liječniku do poroda (18, 17, 20), te se u slučaju asimptomatske bakteriurije propisuju antibiotici. Većina simptomatskih infekcija kod trudnica prezentira se kao akutni cistitis (21). Preporuča se korištenje beta-laktamskih antibiotika u trudnoći (sedam dana za cistitis, 14 dana za pijelonefritis), budući da su učinkoviti u liječenju infekcija mokraćnog sustava i sigurni za korištenje u trudnoći (21, 22, 23). Kinoloni, tetraciklini i kombinacija sulfametoksazola i trimetoprima, u trudnoći se ne smiju primjenjivati (24, 25). Nitrofurantoin se može koristiti u liječenju cistitisa i asimptomatske bakteriurije sedam dana, ali samo u prvom i drugom trimestru trudnoće (26).

S obzirom da su rezultati ovog istraživanja pokazali da je došlo do statistički značajnog smanjenja rezistencije *E. coli* na cefaleksin (s 20% na samo 8%), ovaj antibiotik može se preporučiti i za empirijsku terapiju uroinfekcija žena generativne dobi, a s obzirom na njegovu neškodljivost opravdana je i njegova upotreba u trudnoći. Potrebno je i daljnje praćenje rezistencije uzročnika urinarnih infekcija kod trudnica, što osigurava učinkovitost empirijske terapije čije su varijacije sužene zbog potencijalno štetnog učinka nekih antibiotika na plod.

ZAHVALE/IZJAVE

Prikazani rezultati proizašli su iz znanstvenih projekata provedenih uz potporu Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta Republike Hrvatske, br. 121-1080114-0305, te 121, i 121-00000-0304.

Komercijalni ili potencijalni dvostruki interes ne postoji.

LITERATURA

1. Nicolle LE. Urinary tract infection in geriatric and institutionalized patients. *Curr Opin Urol* 2002;12:51-5.
2. Andrašević S, Tambić Andrašević A. Rezistencija uzročnika urogenitalnih infekcija na antibiotike. *Medicus* 2006;15:245-50.
3. Heritage JM, Zali FH, Gascoyne-Binzi D, Hawkey PM. Evolution and spread of SHV extended-spectrum betalactamases in gram-negative bacteria. *JAC* 1999; 44:309-18.
4. Thomson KS. Minimizing quinolone resistance: are the new agents more or less likely to cause resistance? *JAC* 2000; 45:719-23.
5. Chaudhuri G, Giacoia GP, Yaffe SY. Drug development for pregnancy. U: Ragavan VV, ur. Drug development for women. Chichester: John Wiley and Sons, 1998:213-34.
6. Smaill F. Infections in obstetrics. U: O'Grady F, Lambert HP, Finch R, Greenwood D, ur. Antibiotic and chemotherapy. Antiinfective agents and their use in therapy. 7. izd. New York: Churchill Livingstone, 1997:800-14.
7. Olive G, Sureau C. Utilisation des médicaments chez la femme enceinte. U: Giraud JP, ur. Pharmacologie clinique, Bades de la Therapeutique. 2. izd. Paris: Expansion Scientifique Francaise, 1988:199-218.
8. Djelmiš J, Francetić I, Ivanišević M, Stanković A. Lijekovi u trudnoći i laktaciji. Beograd: Cosmos, 2006.
9. Čulig J, Štimac D. Izvanbolnička potrošnja lijekova u gradu Zagrebu. Zagreb: Zavod za javno zdravstvo Dr. Andrija Štampar, 2008.
10. Malm H, Martikainen J, Klaukka T, Neuvonen PJ. Prescription drugs during pregnancy and lactation – a Finnish register-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59:127-33.
11. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J. Use of antibiotics during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 81:1-8.
12. Olesen C, Steffensen HT, and the Euromap group. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:139-44.
13. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 2000; 356:1735-6.
14. Leppée M. Lijekovi u trudnoći. Disertacija. Medicinski fakultet u Osijeku, Osijek 2008.
15. Živković R. Klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2000.
16. Škerk V, Krhen I, Kalenić S, Francetić I. Smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava. *Liječ Vjesn* 2004;126:169-81.
17. Škerk Vi, Tambić-Andrašević A, Andrašević S, Markotić A, Škerk Ve. Prijedlog smjernica antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava – 2006 godina. *Infektol Glasn* 2006; 26:47-52.
18. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40:643-54.
19. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Metaanalysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gyn* 1989; 73:576-82.
20. Quiroga-Feuchter G, Robles-Torres RE, Ruelas-Moran A, Gomez-Alcala AV. Symptomatic bacteriuria among pregnant women. An underestimated threat. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007; 45:169-72.
21. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:279-82.
22. Millar LK, Wing DA, Paul RH, Grimes DA. Out-patient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1995; 86:560-4.
23. Vrhovac B, ur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Medicinska naklada, 2007.
24. Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, urednici. Antibiotic and chemotherapy: anti-infective agents and their use in therapy. New York: Churchill Livingstone, 2003.
25. Kammerer W, Mutschler E. Drugs in pregnancy – an overview. U: Freise K, Melchert F, ur. Arzneimitteltherapie in der Frauenheilkunde. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2002.
26. Boothby LA, Doering PL. FDA labeling system for drugs in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2001; 35:1485-9.

Resistance of uropathogenic strains of *Escherichia coli* in pregnant women and other women in generative ages in comparison with antibiotics consumption in Zagreb

Josip Čulig^{1,2}, Ana Mlinarić-Džepina³, Marcel Leppee¹, Jasmina Vraneš^{3,4}

¹Reference Center for Pharmacoepidemiology, Andrija Stampar Institute of Public Health, Zagreb, ² Department of Pharmacology, Josip Juraj Strossmayer University Medical School, Osijek, ³Department of Microbiology, Andrija Stampar Institute of Public Health, Zagreb, ⁴Department of Microbiology and Parasitology, Zagreb University Medical School, Zagreb; Croatia

ABSTRACT

Aim To compare resistance of uropathogenic strains of *Escherichia coli* (UPEC) to antibiotics in women in generative ages and pregnant women during two year period (2004 and 2008) in Zagreb, and comparison of resistance and the consumption of antibiotics.

Methods The standard disk-diffusion method was used for sensitivity testing to 16 different antibiotics. Data on antibiotic utilization were used to calculate the number of defined daily doses (DDD) and DDD per 1000 inhabitants using Anatomical-Therapeutic-Chemical/DDD methodology. Data on antibiotic consumption during pregnancy were collected using a questionnaire filled in by 893 women after delivery.

Results During 2004 resistance of UPEC to antimicrobial drugs was not different in pregnant and in non-pregnant women, with the exception of amoxicillin and nitrofurantoin, with statistically higher resistance in pregnant women ($p < 0.01$). Four years later the statistically higher resistance to norfloxacin was observed in non-pregnant women ($p < 0.01$). Comparing the resistance in 2004 and 2008, in the both groups of women a statistically significant decrease of resistance to cefalexin and nitrofurantoin was detected ($p < 0.01$). Outpatient utilization of antimicrobial drugs in Zagreb increased significantly, from 32 to 39 DDD/1000 inhabitants per day. The most used antibiotic was co-amoxiclav, and its utilization increased from 9.6 to 12.2 DDD/1000/day. Amoxicillin and co-amoxiclav were used during pregnancy by 9.6% interviewed women.

Conclusion The observed significant decrease of resistance to cefalexin makes that antibiotic the drug of choice for treatment of urinary tract infections in women in generative ages, and together with co-amoxiclav can be administered in pregnancy. Constant monitoring of urinary tract pathogens resistance to antimicrobial agents ensures the effectiveness of empirical therapy, whose versatile use is limited due the potentially harmful effects of antimicrobial drugs on fetus.

Key words: urinary tract infections, drug utilization, pregnancy

Original submission: 29 September 2009.; **Revised version:** 12 December 2009; **Accepted:** 18 December 2009.