

PRACA ORYGINALNA

POZYCJA NITROKSOLINY W LECZENIU NIEPOWIKŁANYCH ZAKAŻEŃ UKŁADU MOCZOWEGO U DOROSŁYCH

THE POSITION OF NITROXOLIN IN THE TREATMENT OF UNCOMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS IN ADULT

✉ PRZEMYSŁAW DZIEWIRZ, MONIKA LEMAŃSKA

Laboratorium Przygoda Grupa Alab w Płocku



Przemysław Dzewirz
Laboratorium Przygoda grupa ALAB Sp. z o.o.
ul. Piłsudskiego 35, 09-407 Płock
przemyslrawdzewirz@gmail.com

Wpłynęło: 25.07.2018
Zaakceptowano: 27.08.2018
Opublikowano on-line: 19.09.2018

Cytowanie: Dzewirz P, Lemańska M. Pozycja nitroksoliny w leczeniu niepowikłanych zakażeń układu moczowego u dorosłych. Zakażenia XXI wieku 2018;1(4):143–147.
doi: 10.31350/zakazenia/2018/4/Z2018028

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2018.
Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

STRESZCZENIE:

W pracy poddano analizie wrażliwość najczęściej izolowanych uropatogenów na nitroksolinę, nitrofurantoinę, kotrimoksazol i norfloksacynę. Badaniem objęto 1856 szczepów pałeczek Gram-ujemnych (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. cloacae*, *M. morgani*) wyizolowanych od pacjentów z objawami ZUM. Najwyższą wrażliwość dla pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* ESBL-ujemnych stwierdzono dla nitroksoliny, a odsetek szczepów wrażliwych na ten lek wyniósł 100% dla *E. coli*, 94,5% – *P. mirabilis*, 93% – *K. pneumoniae*, 88% dla *E. cloacae* oraz 80% dla *M. morgani*, natomiast izolaty ESBL-dodatnie wykazywały zróżnicowaną wrażliwość od 46% dla *K. pneumoniae* do 98% dla *E. coli*. Blisko 30% pałeczek niewytwarzających beta-laktamazy cechowało się opornością na kotrimoksazol oraz norfloksacynę, natomiast dla szczepów z enzymem oporność była jeszcze wyższa – 83% dla kotrimoksazolu i 92% dla norfloksacyny.

SŁOWA KLUCZOWE: nitroksolina, zapalenie pęcherza moczowego, ZUM

ABSTRACT:

The work involved the analysis of the sensitivity of the most frequently isolated uropathogens to nitroxiline, nitrofurantoin, cotrimoxazole and norfloxacin. The study involved 1856 strains of gram-negative bacilli (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. cloacae*, *M. morgani*) isolated from patients with UTI symptoms. The highest sensitivity for ESBL negative bacteria *Enterobacteriaceae* was found for nitroxiline and the percentage of strains susceptible to this drug was 100% for *E. coli*, 94.5% for *P. mirabilis*, 93% for *K. pneumoniae*, 88% for *E. cloacae* and 80% for *M. morgani* and ESBL-positive isolates showed differential sensitivity from 46% for *K. pneumoniae* to 98% for *E. coli*. Nearly 30% of non-beta-lactamase-producing rods were resistant to cotrimoxazole and norfloxacin while for strains with enzyme the resistance was even higher 83% for cotrimoxazole and 92% for norfloxacin.

KEY WORDS: nitroxolin, cystitis, UTI

WSTĘP

Nitroksolina jest chemioterapeutycznym skutecznym wobec bakterii i grzybów. Mechanizm działania polega na chelatowaniu dwuwartościowych kationów, co obniża aktywność określonych enzymów bakteryjnych, przede wszystkim polimerazy RNA. Złożony mechanizm działania leku uniemożliwia narastanie oporności w postaci mutacji jednopunktowych [1]. Nitroksolina została wprowadzona do leczenia w roku 1962 i obecnie jest dostępna w wielu krajach europejskich, w tym od 2012 roku w Polsce [2]. Lek jest zarejestrowany do leczenia ostrego zapalenia pęcherza moczowego oraz cewki moczowej (*cystitis*, *urethritis*) i zaostrzenia przewlekłych nawracających zakażeń dolnych dróg moczowych drobnoustrojami wrażliwymi na nitroksolinę u pacjentów dorosłych. W stężeniach terapeutycznych wykazuje działanie bakteriobójcze na większość uropatogenów, w tym na pałeczki Gram-ujemne z rodziny *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *K. oxytoca*, *M. morgani*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Providencia* spp.), mykoplazmy urogenitalne (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) oraz grzyby z rodzaju *Candida* spp. [1, 3]. W przypadku szczepów *Enterococcus* spp., *Acinetobacter* spp., *Serratia* spp. oraz *K. pneumoniae* obserwuje się obniżoną skuteczność nitroksoliny, dlatego niezbędne jest oznaczenie wrażliwości na lek, natomiast bakterie z rodzaju *Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas* spp., *Burkholderia* spp. posiadają wrodzoną oporność na ten chemioterapeutyk. Prawie co piąta wizyta u lekarza pierwszego kontaktu dotyczy leczenia schorzeń dróg moczowych, które występują w każdym wieku zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Częściej chorują kobiety niż mężczyźni, co związane jest z krótszą cewką moczową oraz bliskością pochwy i odbytnicy [4]. Na zwiększoną zapadalność ma wpływ aktywność seksualna, co tłumaczy, że ponad 80% kobiet w wieku 16–35 lat przechodziło co najmniej jeden epizod ZUM, a nawrót choroby w ciągu kilku miesięcy może dotyczyć nawet 40% pacjentek [5, 6]. Po 50. roku życia rośnie liczba zakażeń u mężczyzn, czego przyczyną jest przerost prostaty i zaburzenia mikcji, ale współczynnik infekcji jest dwukrotnie wyższy u kobiet niż u mężczyzn. U osób starszych ZUM dotyczy około 10% mężczyzn i 20% kobiet, na co wpływ ma pogarszający się stan układu immunologicznego oraz choroby współistniejące, np. cukrzyca. W tej grupie pacjentów zakażenia mogą przebiegać w sposób nietypowy i skomplikowany [6]. Od wielu lat etiologia ZUM nie zmienia się, za zakażenia odpowiadają głównie Gram-ujemne pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*, wśród których dominuje *E. coli*, odpowiadająca w zakażeniach niepowikłanych nawet za 90% przypadków [7]. Szacuje się, że ponad 13% pałeczek jelitowych izolowanych z ZUM jest producentem β -laktamazy typu ESBL. Skutkuje to opornością na wszystkie antybiotyki β -laktamowe z wyjątkiem karbapenemów. Rzadko szczepy mogą wykazywać wrażliwość

na cefalosporyny III i IV gen. oraz penicyliny z inhibitorami β -laktamaz, fluorchinolony, aminoglikozydy, kotrimoksazol oraz nitrofurantoinę [6]. Gwałtownie narastająca oporność wśród drobnoustrojów jest jednym z najpoważniejszych wyzwań XXI wieku. Skutkuje to m.in. wzrostem kosztów leczenia, ryzykiem dłuższego pobytu w szpitalu, niepowodzeniami antybiotykoterapii oraz zwiększoną śmiertelnością pacjentów. Coraz częściej z zakażeń układu moczowego (ZUM) izoluje się szczepy ekstremalnie odporne na antybiotyki. Najgroźniejsze drobnoustroje to pałeczki Gram-ujemne wytwarzające karbapenemazy typu NDM (New-Delhi metallocarbapenemase). Głównym producentem NDM jest *K. pneumoniae*, częsty czynnik etiologiczny ZUM. Karbapenemaza warunkuje oporność na wszystkie antybiotyki z grupy beta-laktamów (penicyliny, cefalosporyny, monobaktamy, karbapenemy), nie jest hamowana przez inhibitory β -laktamaz. Niekiedy szczepy wykazują wrażliwość na kolistynę i tigecyklinę (brak rejestracji do leczenia ZUM) oraz aminoglikozydy [6].

Celem niniejszej pracy była ocena wrażliwości najczęściej izolowanych uropatogenów na nitroksolinę oraz porównanie z innymi lekami (nitrofurantoinę, trimetoprim/sulfametoksazol, norfloksacyne) stosowanymi w leczeniu niepowikłanych ZUM u dorosłych.

MATERIAŁ I METODY

Analizą objęto 1856 szczepów wyizolowanych z próbek moczu w okresie 01.01.2017–01.01.2018 od pacjentów POZ z objawami ZUM z terenu Płocka i okolic. Identyfikację drobnoustrojów prowadzono na podstawie oceny morfologii kolonii na podłożu Brilliance UTI Clarity (Oxoid) oraz wyniku reakcji biochemicznych w teście RapID™ SS/u System (Remel). Wrażliwość bakterii na antybiotyki i wykrywanie mechanizmów oporności wykonano metodą krążkowo-dyfuzyjną na podłożu Mueller Hinton Agar (Oxoid) zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EUCAST oraz KORLD [8]. Od 2017 roku EUCAST zalecił oznaczenie wrażliwości na nitroksolinę z zastosowaniem krążków o stężeniu 30 μ g oraz podał interpretację wrażliwości na lek wyłącznie dla *E. coli* (szczep wrażliwy ≥ 15 mm). Do szczepów innych niż *E. coli* EUCAST nie podał wartości granicznych, dlatego do oceny wrażliwości zastosowano wytyczne producenta leku (szczep wrażliwy ≥ 18 mm).

WYNIKI

W okresie 01.01.2017–01.01.2018 r. wykonano ponad 13 000 posiewów moczu od pacjentów z podejrzeniem ZUM. Najczęściej izolowane były pałeczki Gram-ujemne z rodziny *Enterobacteriaceae* (90%), przede wszystkim

E. coli (71%), *Klebsiella pneumoniae* (14%) i *Proteus mirabilis* (12%). Nieco ponad 3% izolatów *E. coli* cechowała oporność typu ESBL, natomiast zdecydowanie częściej wytwarzanie beta-laktamazy dotyczyło szczepów *K. pneumoniae* – ponad 45%, *E. cloacae* – 32% (naturalny producent cefalopsorynaz AmpC), *M. morgani*i i *P. mirabilis* około 17%. U jednego z izolatów *K. pneumoniae* potwierdzono wytwarzanie karbapenemazy typu NDM metodami fenotypowymi oraz referencyjnymi – obecność genu *bla*NDM [9]. Tabela 1 przedstawia procentowy odsetek szczepów wrażliwych na analizowane leki.

Badania na izolatach *E. coli* wykazały wysoką wrażliwość na nitroksolinę zarówno dla szczepów wytwarzających beta-laktamazę typu ESBL, jak i szczepów niebędących producentami enzymu. Na nitrofurantoinę wrażliwość wykazało 95% szczepów *E. coli* ESBL(-), na norfloksacyne – 71% i na kotrimoksazol – 69%. Wśród 41 szczepów *E. coli* ESBL(+) wrażliwość na nitrofurantoinę wykazało 77% izolatów, na norfloksacyne – 15% oraz na połączenie trimetoprimu z sulfametoksazolem – 26%. Wśród izolatów *K. pneumoniae* niebędących producentem β -laktamazy ESBL wykazano dość dobrą wrażliwość na analizowane leki. Tylko 20% szczepów wykazała oporność na norfloksacyne oraz kotrimoksazol. Dużym zaskoczeniem jest wysoka wrażliwość na nitroksolinę, gdzie tylko 7% szczepów wykazała oporność na lek. Z kolei wśród szczepów z beta-laktamazą wrażliwość na norfloksacyne oraz kotrimoksazol była bardzo niska, odpowiednio 4% i 10%. Za to w przypadku nitroksoliny wrażliwość na lek potwierdzono u 54 (46%) szczepów *K. pneumoniae* ESBL(+). Jeden izolat *K. pneumoniae* był producentem karbapenemazy NDM i został zaklasyfikowany jako wrażliwy na nitroksolinę (strefa zahamowania wzrostu = 22 mm, S>18 mm). 173 z 183 izolatów *P. mirabilis* (95%) cechowała się wrażliwością na nitroksolinę.

W przypadku norfloksacyny i kotrimoksazolu odpowiednio 61% i 56% szczepów wykazało wrażliwość. Pałeczki *P. mirabilis* ESBL(+) wykazało wysoką oporność na norfloksacyne (89%) oraz średnią oporność na nitroksolinę (43%) i kotrimoksazol (65%). Dla innych pałeczek Gram-ujemnych, w tym dla *E. cloacae* i *M. morgani*i, uzyskano zadawalające wyniki w przypadku szczepów niewytwarzających mechanizmów oporności. Wrażliwość na leki dla *E. cloacae* wahała się od 58% dla norfloksacyne do 80% na pozostałe leki. W przypadku *M. morgani*i, uzyskano jednakową wrażliwość dla wszystkich badanych leków – 80%. Dla szczepów z enzymem ESBL zadawalające wyniki uzyskano dla nitroksoliny, odpowiednio 86% izolatów *E. cloacae* i 100% *M. morgani*i wrażliwych na lek. Ogółem wśród 1856 szczepów pałeczek Gram-ujemnych wrażliwość na nitroksolinę wykazało 94% szczepów, na norfloksacyne – 66%, a na kotrimoksazol – 64%. Wrażliwość na nitrofurantoinę odnosi się tylko do pałeczek okrężnicy i wyniosła dla wszystkich badanych izolatów 94%.

DYSKUSJA

W Polsce jest mało doniesień dotyczących stosowania nitroksoliny w leczeniu, w przeciwieństwie do innych krajów, np. Niemczech czy Francji, gdzie lek ten jest stosowany od wielu lat. Francuscy badacze z Service d'Urologie w Strasburgu zaobserwowali, że nitroksolina osiąga stężenie terapeutyczne w wysokich dawkach (160–1600 mg na dobę) w gruczole krokowym [10]. Biorąc pod uwagę obecną sytuację epidemiologiczną oraz zalecenia FDA o ograniczaniu stosowania fluorochinolonów, nitroksolina mogłaby zastąpić stosowane leki w terapii zapalenia stercza. Oczywiście wymagane są dalsze badania kliniczne, randomizowane

Tab. 1. Procentowy odsetek szczepów wrażliwych na analizowane leki.

Badany szczep	Norfloksacyna	Trimetoprim/ Sulfametoksazol	Nitrofurantoina	Nitroksolina
<i>Enterobacter cloacae</i> (n=34)	58% (18/34)	73,5% (25/34)	–	88% (30/34)
<i>Enterobacter cloacae</i> ESBL+ (n=16)	13% (2/16)	6% (1/16)	–	80% (13/16)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=142)	82% (116/142)	83% (118/142)	–	93% (132/142)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL+ (n=118)	4% (5/118)	10% (12/118)	–	46% (54/118)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NDM+ (n=1)	0% (0/2)	0% (0/2)	–	100% (1/1)
<i>Morganella morgani</i> i (n=10)	80% (8/10)	80% (8/10)	–	80% (8/10)
<i>Morganella morgani</i> i ESBL+ (n=2)	0% (0/2)	0% (0/2)	–	100% (2/2)
<i>Proteus mirabilis</i> (n=183)	71% (130/183)	60% (110/183)	–	94,5% (173/183)
<i>Proteus mirabilis</i> ESBL+ (n=37)	11% (4/37)	35% (13/37)	–	57% (21/37)
<i>Escherichia coli</i> (n=1273)	73% (929/1273)	70% (891/1273)	94,9% (1209/1273)	99,8% (1270/1273)
<i>Escherichia coli</i> ESBL+ (n=41)	15% (6/41)	26% (11/41)	77% (32/41)	98% (40/41)
Gnb ESBL- (n=1722)	73% (1201/1642)	70% (1152/1642)	74% (1209/1642)	98% (1613/1642)
Gnb ESBL+ (n=214)	8% (17/214)	17% (37/214)	77% (32/41)	61% (130/214)

przeprowadzone z oceną kliniczną przypadków zapalenia prostaty, odpowiednią diagnostyką mikrobiologiczną i oceną skuteczności leczenia (eliminacji bakterii). Sobke i wsp. udokumentowali hamowanie pod wpływem nitroksoliny rozwoju biofilmu *Pseudomonas aeruginosa* [11]. Naber i wsp. na podstawie szerokiej analizy światowego piśmiennictwa wykazali wysoką skuteczność nitroksoliny w leczeniu zakażeń układu moczowego [12]. Inne badania niemieckie również dowodzą wysokiej skuteczności leku [13]. Wrażliwość na nitroksolinę wykazano u 94% szczepów, na norfloksacynę 66%, na kotrimoksazol 64%. Wrażliwość na nitrofurantoinę dotyczyła wyłącznie *E. coli* i wyniosła 94% wszystkich izolatów pałeczek okrężnicy. Podobne wyniki uzyskano w Szczecinie (61,3%) oprócz nitrofurantoiny, w przypadku której wrażliwość wyniosła 71% [14]. Uropatogeny podzielono na producentów beta-laktamazy ESBL (11,5%) oraz szczepy niewytwarzające enzymu (88,5%). Prawie wszystkie pałeczki Gram-ujemne ESBL-ujemne (98%) wykazywały wrażliwość na nitroksolinę, w przeciwieństwie do producentów beta-laktamazy (62%). Głównym uropatogenem były pałeczki okrężnicy, które stanowiły blisko 70% wszystkich badanych szczepów. Najwyższą wrażliwość *E. coli* ESBL-ujemnych stwierdzono dla nitroksoliny (99,8%) oraz nitrofurantoiny (94,9%), a obniżoną dla norfloksacyny (73%) i kotrimoksazolu (70%). Odmienne wyniki uzyskano w Szczecinie [14]. Wyniki wrażliwości na nitroksolinę wśród pałeczek ESBL-dodatnich pokrywają się z rezultatami uzyskanymi w Szczecinie, Płocku oraz w Kolonii [13, 14, 15]. 77% izolatów *E. coli* ESBL-dodatnich wykazywało wrażliwość na nitrofurantoinę, co pokrywa się z wcześniej uzyskanymi wynikami (75%) [15]. Wyższy odsetek szczepów *E. coli* wrażliwych na nitrofurantoinę uzyskano w Szczecinie oraz w Coimbatore [14, 16]. W przypadku kotrimoksazolu stwierdzono 26% szczepów wrażliwych. Zbliżone wyniki uzyskano w Reinbach, odmienne zaś w Płocku oraz Coimbatore [13, 15, 16]. Ponad 90% szczepów *K. pneumoniae* ESBL-ujemnych było wrażliwych na nitroksolinę. Odmienne wyniki uzyskała Kaczała i wsp. (25%). W przypadku kotrimoksazolu oraz norfloksacyny wrażliwość stwierdzono w ponad 80%. Niższy odsetek szczepów wrażliwych na trimetoprim/sulfametoksazol (25%) otrzymano w Szczecinie. Rezultaty dla nitroksoliny wobec *K. pneumoniae* ESBL(+) (46%) pokrywają się z wcześniej otrzymanymi wynikami badań przeprowadzonych w Płocku (43%). W Szczecinie 5 z 6 szczepów ESBL(+) było wrażliwych na nitroksolinę [14, 15]. Aż 96% izolatów *K. pneumoniae* ESBL(+) wykazywało oporność na norfloksacynę i 90% na kotrimoksazol. W Szczecinie oporność na kotrimoksazol potwierdzono tylko u 17% szczepów, nie oznaczano wrażliwości na fluorochinolony [14]. Co ciekawe, u jednego z pacjentów stwierdzono wielolekooporny szczep *K. pneumoniae* NDM+, który wykazał wrażliwość na nitroksolinę. Potwierdzenie skuteczności nitroksoliny

wobec szczepów NDM+ wymaga dalszych obserwacji i badań na większej grupie izolatów. W przypadku *P. mirabilis* ESBL-ujemnych wrażliwość na nitroksolinę stwierdzono u 94,5% szczepów, na kotrimoksazol u 60%, natomiast na norfloksacynę u 71%. Niższy odsetek dla nitroksoliny (75%) oraz wyższy dla trimetoprimu/sulfametoksazolu (75%) uzyskano w Szczecinie [14]. 21 z 37 szczepów *P. mirabilis* ESBL(+) wykazało wrażliwość na nitroksolinę, przy czym wyższy odsetek (76%) uzyskano we wcześniejszych badaniach w Płocku [15]. 35% izolatów wytwarzających beta-laktamazę wykazało wrażliwość na kotrimoksazol i tylko 11% na norfloksacynę. Na nitroksolinę było wrażliwych 88% szczepów *Enterobacter cloacae* ESBL-ujemnych oraz 80% szczepów ESBL-dodatnich. Zróznicowane wyniki uzyskano w Szczecinie, gdzie dla *E. cloacae* ESBL(+) stwierdzono całkowitą oporność na nitroksolinę, a dla szczepów niewytwarzających enzymu wrażliwość stwierdzono u 1 z 3 izolatów. W badaniach własnych 73,5% szczepów ESBL-ujemnych oraz 6% producentów beta-laktamazy wykazywało wrażliwość na kotrimoksazol. Odmienne wyniki uzyskano w Szczecinie, gdzie trimetoprim/sulfametoksazol wykazywał aktywność wobec 33,3% izolatów ESBL-ujemnych i okazał się nieskuteczny wobec szczepów *E. cloacae* ESBL(+) [14]. Wśród 12 szczepów *M. morgani* znalazło się 10 izolatów ESBL-ujemnych oraz 2 ESBL-dodatnie. Wrażliwość *M. morgani* ESBL(-) na nitroksolinę, kotrimoksazol oraz norfloksacynę była taka sama i wyniosła 80%. W przypadku izolatów wytwarzających enzym oba szczepy wykazywały wrażliwość na nitroksolinę oraz oporność na kotrimoksazol i norfloksacynę. Wyniki badań własnych dowiodły, że nitroksolina okazała się najsukuteczniejszym antybiotykiem w przypadku szczepów *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. cloacae* wytwarzających beta-laktamazę ESBL, jak też szczepów nieposiadających tego mechanizmu oporności, a w przypadku izolatów *M. morgani* nitroksolina wykazuje taką samą aktywność jak norfloksacyna oraz kotrimoksazol. Nasze badania pokrywają się z wynikami opublikowanymi przez innych autorów [13, 14, 15, 16, 17, 18].

WNIOSKI

Nitroksolina wykazuje najwyższą aktywność wobec najczęściej izolowanych uropatogenów w porównaniu do testowanych antybiotyków. Lek jest rozsądną i obiecującą alternatywą do leczenia niepowikłanych zakażeń układu moczowego. W przyszłości powinno rozważyć się szersze stosowanie tego chemioterapeutyku w leczeniu infekcji dróg moczowych, tym bardziej że z roku na rok obserwuje się narastającą oporność na dotychczas stosowane leki.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENICTWO

1. Charakterystyka produktu leczniczego Nitroxolin forte, MIP Pharma Polska. Centrum Informacji o Leku (online) 2012; <https://www.leki-informacje.pl/node/49475>.
2. Pelletier C, Prognon P, Bourlioux P. Roles of divalent cations and pH in mechanism of action of nitroxoline against *Escherichia coli* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(3):707–713.
3. Amgar A, Bonissol C, Stoilkovic B. Activity *in vitro* of urine samples from patients treated by nitroxoline against mycoplasmas. *J Chemother*. 1989;1(Suppl.4):226–228.
4. Kiliś-Pstrusińska K. Zakażenia układu moczowego. *Prakt Lek*. 2012;72(9):5–13.
5. Chlabicz S, Leszczynska K, Lukas W i wsp. Niepowikłane zakażenia dolnych dróg moczowych u kobiet – obraz kliniczny, etiologia i wrażliwość na antybiotyki najczęstszych patogenów. Wyniki badania ARESC (Antimicrobial resistance epidemiological survey on cystitis) w Polsce i ich znaczenie w terapii empirycznej. *Przeegl Epidemiol*. 2011;65:345–351.
6. Hryniewicz W, Holecki M (red.). Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych, Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2015. <http://www.antybiotyki.edu.pl>.
7. Chmielewska SJ, Fiedoruk K, Danilu T i wsp. Znaczenie uropatogennych szczepów *Escherichia coli* (UPEC) w etiopatogenezie zakażeń układu moczowego. *Post Mikrobiol*. 2016;55:145–56.
8. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.0 (data dostępu: 2017-01-01).
9. Żabicka D, Baraniak A, Literacka E, Gniadkowski M, Hryniewicz W. Wykrywanie karbapenemaz – zalecenia 2017 http://www.korl.edu.pl/pdf/Wykrywanie_karbapenemaz-zalecenia_2017_strona.pdf
10. Derentowicz P. Związki chelatujące. Nowa możliwość leczenia zakażeń układu moczowego, *Praktyka Lekarska. Dodatek specjalny*, czerwiec 2013 r.
11. Sobke A i wsp.: The urinary antibiotic 5-nitro-8-hydroxyquinoline (Nitroxoline) reduces the formation and induces the dispersal of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by chelation of iron and zinc. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(11):6021–6025 [doi: 10.1128/AAC.01484-12].
12. Naber KG, Niggemann H, Stein G, Stein G. Review of the literature and individual patients' data meta-analysis on efficacy and tolerance of nitroxoline in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *BMC Infect Dis* 2014;14:628–643 [doi: 10.1186/s12879-014-0628-7].
13. Kresken M, Körber-Irrgang B. *In vitro* activity of Nitroxoline against *Escherichia coli* urine isolates from outpatient departments in Germany. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(11):7019–7020 [doi: 10.1128/AAC.03946-14].
14. Kaczała M, Szkudlarek A, Olszańska J, Johaniuk A, Chmielewska-Hotub A, Gierys-Kalemba S. Wrażliwość na nitroksolinę bakterii izolowanych z zakażeń dróg moczowych. *Forum Zakażeń* 2017;8(5):345–349 [doi: 10.15374/FZ2017048].
15. Dziewirz P, Lemańska M. Nitroksolina jako lek alternatywny w leczeniu niepowikłanych zakażeń układu moczowego wywołanych przez pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* wytwarzające β-laktamazę typu ESBL. *Zakażenia*. 2017;3.
16. Babypodmini S, Appalaraju B. Extended spectrum – lactamases in urinary isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* – Prevalence and susceptibility pattern in a tertiary care hospital. *Indian J of Med Microbiol*. 2004;22:172–174.
17. Sobke A. i wsp.: Empirical treatment of lower urinary tract infections in the face of spreading multidrug resistance: *in vitro* study on the effectiveness of nitroxoline. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(2):213–220 [doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.10.010].
18. Hof H, Bertsch D, Passetk D, Schwarz R. Nitroxoline – an option for the antibiotic treatment of urinary tract infections. *Urologe*. 2017;56(2):167–171 [doi: 10.1007/s00120-016-0218-y].