

Современные аспекты выбора antimicrobных препаратов при острых неосложненных циститах

И.С. Палагин

НИИ antimicrobной химиотерапии, Смоленск, Россия

Острый неосложненный цистит относится к одной из наиболее распространенных инфекций в амбулаторной урологической практике. Одним из ключевых моментов в терапии инфекций мочевыводящих путей является применение антибактериальных препаратов. При лечении острого неосложненного цистита могут применяться следующие группы антибиотиков: фторхинолоны, ко-тримоксазол, нитрофураны, фосфомицина трометамол, а также бета-лактамы

антибиотики. В данной статье рассматриваются современные аспекты выбора antimicrobных препаратов с учетом этиологии и антибиотикорезистентности возбудителей острого неосложненного цистита, а также эффективности и безопасности вышеперечисленных групп антибиотиков.

Ключевые слова: острый неосложненный цистит, инфекции мочевыводящих путей, фторхинолоны, фосфомицин.

Current Aspects of Antibiotic Choice in the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis

I.S. Palagin

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Acute uncomplicated cystitis is one of the most prevalent community-acquired infections in urological practice. One of the crucial moments in the therapy of urinary tract infections is the administration of antibacterial drugs. The following groups of antimicrobials should be used in the treatment of acute uncomplicated cystitis: fluoroquinolones, trimethoprim/sulfamethoxazole, nitrofurans, fos-

fomycin trometamol and beta-lactams. This article shows the current aspects of antibiotic choice depending on the etiology and antibiotic resistance of uropathogens causing acute uncomplicated cystitis as well as efficacy and safety of the above mentioned antimicrobials.

Key words: acute uncomplicated cystitis, urinary tract infections, fluoroquinolones, fosfomycin.

Контактный адрес:

Иван Сергеевич Палагин

Эл. почта: Ivan.Palagin@antibiotic.ru

Эпидемиология

Инфекции мочевых путей (ИМП) относятся к числу наиболее частых заболеваний как в амбулаторной, так и в госпитальной практике. Они являются одними из самых частых инфекций у женщин репродуктивного возраста [1–3]. В течение года у 25–35% женщин в возрасте 20–40 лет отмечается хотя бы один эпизод ИМП [4].

Особое место в структуре ИМП у женщин занимает острый цистит – наиболее частое проявление неосложненных ИМП, возникающих при отсутствии структурных изменений в почках и мочевых путях, а также у пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний. Острый цистит составляет 0,5–0,7 эпизода заболевания на 1 женщину в год [5]. Заболеваемость острым циститом в России очень высока: ежегодно регистрируется от 26 млн до 36 млн случаев [6]. В США острый цистит ежегодно является причиной 2 млн обращений к врачу [7]. У взрослых мужчин заболеваемость острым циститом очень низкая, составляя 6–8 эпизодов в год на 10000 мужчин в возрасте 21–50 лет. Однако после 50 лет она существенно возрастает, приближаясь к 70–75 годам к такому же уровню, как и у женщин [8].

Для цистита характерно сравнительно частое рецидивирование – после впервые перенесенного острого неосложненного цистита в течение 6 месяцев развивается повторный эпизод у 27% [9], в течение года – у 50% женщин [8]. Более того, у 50% больных рецидивы возникают более 3 раз в год [4], что повышает необходимость своевременной обоснованной и рациональной антибактериальной терапии.

При каждом эпизоде острого цистита клинические симптомы заболевания сохраняются в течение

6–7 дней, происходит ограничение обычной активности на 2–3 дня, больные не могут посещать работу или учебные заведения 1–2 дня [8]. Ежегодно в США только на лечение неосложненных ИМП у молодых женщин затрачивается около 1 млрд долларов США, при этом прямые затраты на один эпизод цистита составляют около 40–80 долларов [7].

Этиология и антимикробная терапия

Очевидно, что антибактериальная терапия ИМП является не только медицинской, но и важной экономической проблемой, обуславливающей значительные затраты при нерациональном ее проведении.

Выбор антибиотика в подавляющем большинстве случаев проводится эмпирически, на основании данных о преобладающих возбудителях, их резистентности в регионе и тяжести состояния пациента. Наиболее частым возбудителем цистита является *Escherichia coli* – в 70–95% случаев; значительно реже его вызывает *Staphylococcus saprophyticus* – в 5–10% случаев. В 1–2% случаев возбудителями являются энтерококки и стрептококки группы В. На долю всех остальных возбудителей (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, другие энтеробактерии) приходится, в среднем, 5–10%. В 0,4–30% случаев возбудитель выявить не удается [9]. По данным многоцентровых исследований, проведенных НИИ антимикробной химиотерапии и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности в России, наиболее частым уропатогеном при неосложненных ИМП является *E. coli*, встречающаяся у 73,9% пациентов (табл. 1) [11].

Исходя из состава возбудителей, спектр возможных антимикробных препаратов, которые могут

Таблица 1. Этиология острых неосложненных инфекций нижних отделов мочевых путей

Возбудитель	Исследование «ЕСО.SENS», 17 стран, 2000 г., n=3278 [10]	Исследование «УТИАР-3», Россия, 2004 г., n=111 [11]	Исследование «ARESC», 10 стран, включая Россию, 2003–2006 гг., n=3018 [12]
	частота выделения, %		
<i>Escherichia coli</i>	77	73,9	76,7
Другие энтеробактерии	13,4	8,1	н.д.
<i>Enterococcus</i> spp.	н.д.	7,2	н.д.
<i>Staphylococcus aureus</i>	н.д.	1,8	н.д.
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3,6	1,8	3,6
Другие грам(+) бактерии	н.д.	7,2	н.д.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	н.д.	0	н.д.
Другие НФБ*	н.д.	0	н.д.

Примечание.* – грамотрицательные неферментирующие бактерии; н.д. – нет данных.

применяться для лечения острого цистита, достаточно широк, поскольку основной возбудитель острого неосложненного цистита – *E. coli*, природно чувствительна ко многим антибиотикам. Однако, в связи с появлением и распространением резистентности, этот выбор в настоящее время может быть существенно ограничен.

Принимая во внимание профиль устойчивости, при выборе антибиотика важно еще соизмерять и возможный риск развития нежелательных реакций. Так как большинство эпизодов неосложненных ИМП склонно к саморазрешению, применение препаратов, которые могут вызывать тяжелые нежелательные реакции, не может быть оправданным. В связи с этим, нецелесообразно использовать, например, аминогликозиды у пациентов с нетяжелыми ИМП из-за нефротоксичности и ототоксичности этих препаратов.

При остром цистите предпочтение отдают коротким курсам антибиотикотерапии, тем самым снижая возможность селекции резистентных штаммов и развития нежелательных лекарственных реакций, но в то же время увеличивая комплаентность и уменьшая стоимость проводимого лечения [9]. Однако при оценке потенциальных экономических преимуществ коротких курсов необходимо иметь в виду возможные дополнительные затраты, связанные с неэффективностью лечения или рецидивами, которые могут наблюдаться при таком режиме. Также важно помнить о потенциальных психологических аспектах коротких курсов терапии, особенно терапии одной дозой антибиотика поскольку симптомы заболевания могут сохраняться около 2–3 дней, у пациента может сложиться неверное мнение о том, что назначенное лечение является недостаточным, что, в свою очередь, может приводить к дополнительным обращениям к врачу.

В течение длительного времени при лечении острого цистита в большинстве стран мира терапией выбора являлся короткий курс (3 дня) **ко-тримоксазола** [13]. Однако в связи со значительным ростом резистентности кишечной палочки к ко-тримоксазолу, применение данного препарата допустимо только в тех регионах, где частота резистентности к этому антибиотику составляет <10–20%. При анализе клинической и микробиологической эффективности терапии ко-тримоксазолом по 960 мг дважды в день женщинам с острым неосложненным циститом в ходе проведенного еще 7 лет назад исследования были получены следующие результаты: клиническая эффективность терапии при наличии или отсутствии возбудителя, резистентного к ко-тримоксазолу, составила 54 и 88% соответственно. Разница была еще большей

при анализе бактериологической эффективности – при наличии или отсутствии резистентного к ко-тримоксазолу возбудителя эрадикация достигалась в 42 и 86% случаев соответственно [14]. В России в настоящее время резистентность *E. coli* к ко-тримоксазолу, выделенной у пациентов с ИМП, довольно высока. По данным исследований НИИ антимикробной химиотерапии и Научно-методического центра по мониторингу антибиотикорезистентности, она колебалась от 14,5% в случае ИМП у беременных до 35,5% при ИМП у детей, а у женщин с неосложненным циститом этот показатель составлял 21% [11]. В более позднем исследовании УТИАР-3, проведенном в 2003–2004 гг., резистентность кишечной палочки к ко-тримоксазолу, выделенной у пациентов с неосложненными ИМП, составила 19,4% [11]. Таким образом, ко-тримоксазол в настоящее время не может рассматриваться как препарат выбора для лечения острого цистита.

Фторхинолоны обладают широким спектром антимикробной активности, удовлетворяя практически всем требованиям при лечении ИМП. Они характеризуются высокой биодоступностью при приеме внутрь и оптимальной фармакокинетикой, которая обеспечивает высокие бактерицидные концентрации препаратов в моче и необходимые терапевтические концентрации препаратов (за исключением норфлоксацина) в тканях мочеполовой системы. Фармакокинетические свойства фторхинолонов обеспечивают, как правило, высокую эффективность препаратов при применении внутрь, что важно для амбулаторной практики. Во многих исследованиях доказано, что терапия 3-дневным курсом фторхинолонов (ципрофлоксацин, норфлоксацин или офлоксацин) эквивалентна терапии ко-тримоксазолом [15].

Однако в последние годы отмечается увеличение резистентности возбудителей ИМП к фторхинолонам, что приводит к тому, что врачи стали более осторожно относиться к широкому применению этих препаратов для лечения острого цистита в повседневной практике. При этом исследований, показывающих, что терапия неосложненных ИМП короткими курсами фторхинолонов приводит к формированию фторхинолонорезистентных штаммов, на настоящий момент нет [16]. В среднем по России резистентность к фторхинолонам в 2003–2004 гг. была сравнительно низкой – 4,8% [11], хотя в некоторых странах резистентность *E. coli* к этой группе антибиотиков уже превышает 10%, что говорит о необходимости использования альтернативных препаратов. Так, например, согласно результатам международного исследования «ARESC», проведенного в 2003–2006 гг., к ципрофлоксацину

Таблица 2. Чувствительность штаммов *E. coli*, выделенных при инфекциях мочевых путей в странах Европы (исследование ARESC), включая Россию [12]

Антибиотик	Испания	Франция	Германия	Россия	Италия	Польша	Австрия	Голландия	Венгрия
	количество чувствительных штаммов, %								
Амоксициллин/ клавуланат	80,9	90,9	88,6	83,1	71,5	86,7	93,5	82,8	51,9
Ампициллин	35,3	60,9	59,2	42,0	43,1	40,0	43,5	65,5	32,7
Ко-тримоксазол	66,2	87,8	74,1	69,4	71,2	80,0	71,0	79,3	59,6
Налидиксовая кислота	73,4	93,6	90,5	82,8	73,6	84,4	91,9	93,1	67,3
Нитрофурантоин	94,1	97,3	92,5	94,7	97,5	92,3	100	100	98,1
Цефуроксим	78,6	89,3	93,0	85,7	77,7	81,1	77,4	89,7	73,0
Ципрофлоксацин	89,3	98,4	96,3	86,4	87,5	93,4	98,4	96,6	96,2
Фосфомицин	97,2	99,1	98,0	99,4	97,9	98,9	100	100	100

сохраняли чувствительность лишь 89,3% штаммов *E. coli* в Испании и 87,5% штаммов в Италии; а частота устойчивости к фторхинолонам в российских центрах, участвовавших в этом исследовании, составила 13,6% (табл. 2) [12].

Нитрофураны (нитрофурантоин, фуразидин) также могут рассматриваться в качестве препаратов выбора для лечения острого неосложненного цистита, поскольку препараты данной группы характеризуются достаточно широким спектром действия и в высоких концентрациях *in vitro* проявляют активность в отношении многих грамотрицательных (*E. coli*, *K. pneumoniae* и др.), грамположительных бактерий и некоторых анаэробов. Нитрофурантоин – один из самых старых antimicrobных препаратов, но тем не менее уровень резистентности к нему остается невысоким в течение нескольких десятилетий. В России резистентность к нитрофурантоину составляет 1,2–4,3% в зависимости от популяции пациентов [11]. Медленное развитие резистентности связано с наличием нескольких механизмов действия препарата, поэтому для ее развития у бактерии должны возникнуть несколько мутаций. Однако чрезмерно широкое применение нитрофурантоина при лечении острых циститов неоправданно в связи с высокой частотой возникновения нежелательных лекарственных реакций на этот препарат, в первую очередь, острых и хронических легочных синдромов, которые часто наблюдаются в пожилом возрасте. Также нитрофурантоин может стать причиной лекарственно-индуцированного гепатита [17, 18]. Тем не менее, тяжелые нежелательные явления фактически не отмечаются при длительном применении нитрофурантоина в низких дозах для профилактики рецидивов ИМП у женщин [19,20]. Рекомендуемая продолжительность лечения острого неосложненного

цистита нитрофурантоином составляет 5–7 дней [21]. Следует обратить внимание также на то, что нитрофурантоин, рекомендованный для терапии инфекций нижних отделов мочевых путей, доступен в России только в микрокристаллическом виде, тогда как все клинические исследования проводились с его макрокристаллической формой.

В связи с чрезвычайной актуальностью проблемы антибиотикорезистентности, перспективным представляется использование препаратов с особыми механизмами действия и узким спектром показаний. Таким препаратом для терапии неосложненного цистита, кроме нитрофуранов, является **фосфомицина трометамол**, который проявляет активность в отношении большинства аэробных грамотрицательных и грамположительных бактерий, вызывающих ИМП. Он обладает бактерицидными свойствами за счет ингибирования синтеза клеточной стенки путем инактивирования фермента пирувилтрансферазы [22]. Этот механизм действия присущ исключительно фосфомицину, что препятствует селекции устойчивости к другим классам препаратов при его применении. Также фосфомицин препятствует адгезии микроорганизмов к уротелию, что было показано в исследованиях *in vitro* [23, 24]. Следует отметить отсутствие перекрестной аллергии к фосфомицину с антибиотиками других групп [25].

Несмотря на тенденцию повышения уровня резистентности *E. coli* ко многим классам препаратов, включая фторхинолоны, в последние годы во многих странах устойчивость к фосфомицину, который широко применяется с 1988 года, встречается редко. В целом частота выделения уропатогенной кишечной палочки, устойчивой к фосфомицину, составляет 0,7–1,0% с колебаниями между различными регионами от 0 до 3,6% [10, 12, 26].

Данные, полученные в ходе многоцентровых проспективных эпидемиологических исследований в России (УТИАР-I, УТИАР-II, УТИАР-III, АРМИД, АРИМБ) [27, 28], вполне согласуются с данными многоцентровых зарубежных микробиологических исследований (ЕСО-SENS 2002, ARESC), в которых была отмечена крайне низкая (0–3,6%) частота выделения устойчивых к фосфомицину штаммов возбудителей амбулаторных ИМП. По данным исследования ARESC, в которое вошли 4264 штамма уропатогенов из девяти европейских стран и Бразилии, выделенных у женщин с острым циститом в период 2003–2006 гг., *E. coli* встречалась у 76,3% пациентов. При этом чувствительными к фосфомицину оказались 98,1% штаммов [12].

Клиническая эффективность терапии фосфомицином в дозе 3 г однократно оценивалась в анализе, включавшем 15 сравнительных исследований с участием 2048 пациентов [29]. Бактериологическая эрадикация на ранних сроках была установлена у 1540 пациентов с подтвержденной ИМП: в 85,6% случаев при терапии фосфомицином и в 86,7% случаев при терапии другими антибиотиками (как одной дозой, так и 3–7-дневными курсами). У пациентов, которые завершили период длительного наблюдения, общая частота эрадикации возбудителя фосфомицином (84,6%) оказалась значимо ($p < 0,05$) выше, чем при других вариантах терапии (79,6%). В исследовании, включавшем 547 женщин, однократный прием фосфомицина и 5-дневный курс триметоприма (по 200 мг 2 раза в сутки) характеризовались одинаковой частотой микробиологического выздоровления (по 83%) [30].

Особенно привлекательным является то, что в ряде *in vitro* исследований показана активность фосфомицина в отношении ципрофлоксацинорезистентных штаммов *E. coli*. Так, в одном исследовании, из 307 штаммов *E. coli*, выделенных у пациентов из образцов крови и мочи в Корею, 30,3% штаммов оказались резистентными к ципрофлоксацину, а 7,8% были продуцентами β -лактамаз расширенного спектра. При этом лишь один из этих 307 штаммов был нечувствителен к фосфомицину [31]. В другом итальянском исследовании определили чувствительность *in vitro* к фосфомицину трометамолу 79 хинолонорезистентных штаммов *E. coli* и не выявили штаммов, резистентных к фосфомицину трометамолу, в то время как 63,3 и 48,1% микроорганизмов были резистентны к амоксициллину и ко-тримоксазолу соответственно [32]. И хотя в два приведенных выше исследования включались штаммы, полученные от пациентов с осложненными ИМП, данный факт представляет интерес в прогностическом плане. Также было про-

ведено исследование по применению фосфомицина у пациентов с инфекциями нижних отделов мочевыводящих путей, у которых в моче была обнаружена БЛРС-продуцирующая *E. coli*. Трехдневная терапия фосфомицином (по 3 г в сутки) у этих больных показала высокий процент эрадикации возбудителя – 78,5, при этом симптомы заболевания разрешились у 94,3% пациентов [33].

Фосфомицин остается активным и в отношении полирезистентных неферментирующих грамотрицательных бактерий, таких как *P. aeruginosa*. По данным анализа 23 исследований 30,2% полирезистентных штаммов *P. aeruginosa* сохраняли чувствительность к фосфомицину [34].

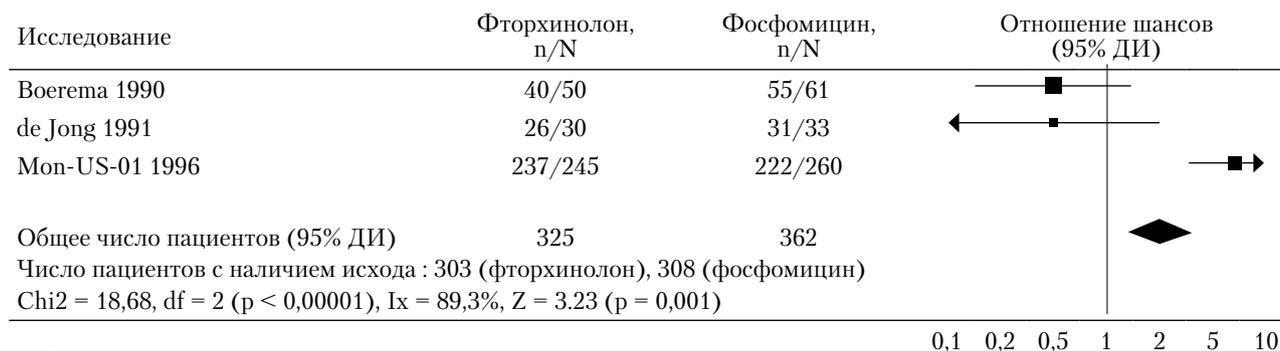
Невозможно представить современную антимикробную терапию, как и вообще любой раздел медицинской науки, без принципов «доказательной медицины». И конечно же, не вызывает сомнения важность проведения метаанализов результатов контролируемых рандомизированных исследований, зачастую способных ответить на вопросы, разрешить которые не могут отдельные клинические исследования.

Вместе с тем необходимо четко представлять, что доказательная медицина имеет существенные ограничения в плане оценки эффективности противомикробных препаратов ввиду значительных географических и временных колебаний частоты антибиотикорезистентности. Другая опасность заключается в том, что систематические обзоры и метаанализы, по крайней мере, не включенные в библиотеку Кокрановского сотрудничества, зачастую могут приводить к искажению реальной картины ввиду методологических и других ошибок.

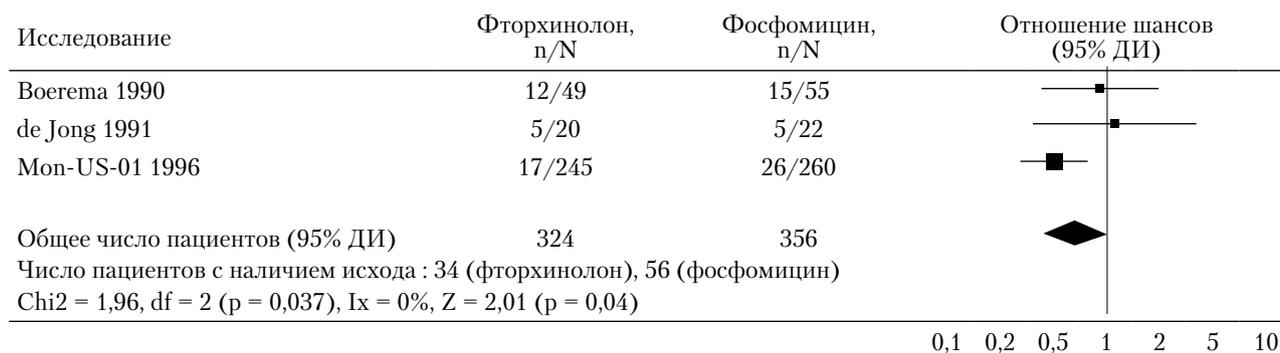
Один из таких примеров как раз касается сравнения эффективности и безопасности применения фторхинолонов и фосфомицина при неосложненном остром цистите [35]. В данный систематический обзор и метаанализ было включено лишь 3 (из 1270) оригинальных печатных работы, а также результаты одного исследования, никогда не публиковавшегося в рецензируемых журналах.

По итогам данного метаанализа было выявлено преимущество в эффективности и безопасности «коротких курсов» фторхинолонов у пациентов с острым циститом по сравнению с однократным приемом фосфомицина (рисунок). Именно такой четко сформулированный и на первый взгляд убедительно доказанный вывод предлагается читателю. Однако, если более детально изучить включенные в систематический обзор и метаанализ три опубликованные в рецензируемых журналах исследования, можно увидеть, что эффективность и безопасность были как минимум сопоставимы,

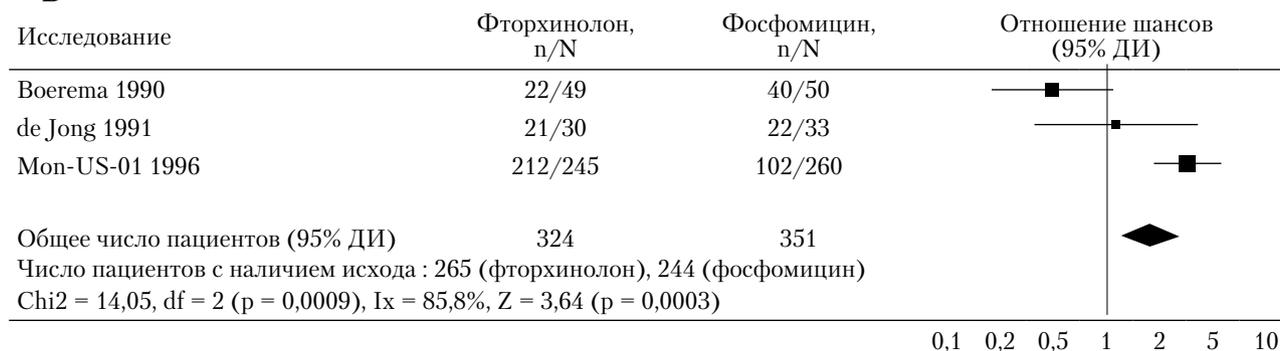
А



Б



В



Результаты метаанализа исследований, сравнивающих терапию ОЦ фосфомицином одной дозой и коротким курсом ФХ по параметрам «эрадикация» (А), «реинфекция» (Б), «стойкий бактериологический ответ» (В) [35].

а в одном исследовании частота нежелательных реакций была достоверно ниже в группе пациенток, получавших фосфомицин [36, 37].

Таким образом, очевидно, что на результаты метаанализа фактически в наибольшей степени повлияло только одно исследование – Mon-US-01, не опубликованное ни в одном из рецензируемых журналов. Однако, если подробнее ознакомиться с дизайном этого исследования, можно отметить следующие особенности, ставящие под сомнение включение его в метаанализ: 1) длительность терапии ципрофлоксацином составляла 7, а не 3 дня, как указывалось в метаанализе; 2) за диагностически значимый порог бактериурии принималось

значение $\geq 10^5$ колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл, а микробиологической эффективностью считалось снижение бактериурии до $\leq 10^4$ КОЕ/мл, в то время как согласно современным представлениям диагностически значимый порог бактериурии для неосложненного острого цистита – 10^3 КОЕ/мл, данный факт ставит под сомнение адекватность оценки микробиологической эффективности; 3) клиническая эффективность значимо не различалась в обеих группах; 4) переносимость и безопасность значимо не различались в обеих группах, за исключением частоты диареи, которая была выше в группе фосфомицина ($p=0,04$); 5) авторы данного исследования заключили, что «однократное применение 3 г

фосфомицина трометомола эффективно и безопасно для лечения неосложненных ИМП». Еще одним спорным моментом рассматриваемого метаанализа является то, что хотя речь идет о «коротких» курсах фторхинолонов, в 2 исследованиях норфлоксацин назначался в течение 5 дней, еще в 2 – норфлоксацин и ципрофлоксацин – в течение 7 дней, т.е. ни в одной из включенных в анализ работ не применялись действительно короткие – 3-дневные курсы фторхинолонов, рекомендуемые в настоящее время.

Рассматривая группу **бета-лактамов антибиотиков** нужно сказать, что в целом они менее эффективны, чем описанные выше фторхинолоны, так как в моче при их введении достигаются меньшие концентрации. При этом к незащищенным аминопенициллинам наблюдается самый высокий уровень резистентности *E. coli* в России – 33,1% [11]. Высокая резистентность возбудителей ИМП к аминопенициллинам описана довольно давно. Уже в начале 90-х годов прошлого столетия около 25% штаммов уропатогенной кишечной палочки были резистентны к ампициллину, а в настоящее время этот уровень превысил 40% в США и европейских странах [10]. Чувствительность уропатогенов к амоксициллину/клавуланату значительно выше, чем к ампициллину или амоксициллину,

составляя 99,2% [11]. При анализе литературы ни одного достаточно крупного исследования, в котором бы сравнивалась терапия фторхинолоном и цефалоспорином II или III поколений, найдено не было.

Заключение

В настоящий момент в качестве потенциальных препаратов выбора для терапии острого неосложненного цистита могут рассматриваться: нитрофурантоин, фосфомицин трометамол, фторхинолоны, бета-лактамы и ко-тримоксазол.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов [38], основным критерием выбора препарата для эмпирической терапии ИМП, наряду с безопасностью и доказанной эффективностью, является локальная эпидемиология антибиотикорезистентности уропатогенных штаммов *E. coli* (чувствительность не менее 90%). Исходя из российских данных, этим условиям удовлетворяют фосфомицин, нитрофурантоин и фторхинолоны. Однако уровень резистентности к фторхинолонам по состоянию на 2003–2006 гг. уже приближался к пороговому значению, что требует регулярного пересмотра роли этой группы препаратов на основе мониторинга локальных уровней антибиотикоустойчивости.

Литература

1. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И. Неосложненные и осложненные инфекции мочеполовых путей. Принципы антибактериальной терапии. РМЖ 1997; (24):1579-88.
2. Страчунский Л.С., Рафальский В.В., Сехин С.В., Абрарова Э.Р. Практические подходы к выбору антибиотиков при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей. Урология 2002; (2):8-14.
3. Моисеев С.В. Практические рекомендации по антибактериальной терапии, профилактике инфекций мочевыводящих путей с позиций доказательной медицины. Инфекции и антимикробная терапия 2003; (5):89-92.
4. Naber K.G. Optimal management of uncomplicated and complicated urinary tract infections. Adv Clin Exp Med 1998; (7):41-6.
5. Hooton T.M., Scholes D., Hughes J., et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infections in young women. N Engl J Med 1996; (335):468-74.
6. Лоран О.Б. Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных: Материалы симпозиума. М., 1999; 5-9.
7. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med. 2002; 113(suppl.1A):5S-13S.
8. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am. 1997;11:551-81.
9. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. Am J Public Health 1990; 80:331-3.
10. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS project. J Antimicrob Chemother 2003; 51:69-76.
11. Многоцентровое исследование резистентности возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей (UTIAP-3). Научный отчет НИИ антимикробной химиотерапии Смоленск, 2006.
12. Schito G.C., Naber K.G., Botto H., et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2009; 34:407-13.
13. Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R., et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 1999; 29:745-58.

14. Raz R., Chazan B., Kennes Y., Colodner R., Rottenstreich E., Dan M., Lavi I., Stamm W., Israeli Urinary Tract Infection Group. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1165-9.
15. McCarty J.M., Richard G., Huck W., Tucker R.M., Tosiello R.L., Shan M., Heyd A., Echols R.M. A randomized trial of short-course ciprofloxacin, ofloxacin, or trimethoprim/sulfamethoxazole for the treatment of acute urinary tract infection in women. *Ciprofloxacin Urinary Tract Infection Group. Am J Med* 1999; 106:292-9.
16. Hooton T.M. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22(suppl.2):65-72.
17. Guay D.R. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. *Drugs* 2001; 61:353-64.
18. Cunha B.A. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am* 2001; 85:149-85.
19. Brumfitt W., Hamilton-Miller J.M. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary infections: 18 years' experience. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42:363-71.
20. Karpman E., Kurzrock E.A. Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children. *J Urol* 2004; 172:448-53.
21. Goettsch W.G., Janknegt R., Herings R.M. Increased treatment failure after 3-days' courses of nitrofurantoin and trimethoprim for urinary tract infections in women: a population-based retrospective cohort study using the PHARMO database. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58:184-9.
22. Kahan F.M., Kahan J.S., Cassidy P.J., Kropp H. The mechanism of action fosfomycin (phosphonomycin). *Ann N.Y. Acad Sci* 1974; 235:364-86.
23. Zhanel G.G., Nicolle L.E. Effect of subinhibitory antimicrobial concentrations (sub-MICs) on *in vitro* bacterial adherence to uroepithelial. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29:617-27.
24. Carlone N.A., Borsotto M., Cuffini A.M., Savoia D. Effect of fosfomycin trometamol on bacterial adhesion in comparison with other chemotherapeutic agents. *Eur Urol* 1987; 13(suppl.1):86-91.
25. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Воскобойников В.Б. Острый цистит: этиология, клиника, лечение. *Лечащий врач* 2002; 4.
26. Daza R., Gutierrez J., Piedrola G. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18:211-5.
27. Сняжкова Л.А., Косова И.В. Применение фосфомицина трометамола в лечении инфекций нижних отделов мочевыводящих путей. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005; 7(2):183-8.
28. Лоран О.Б., Страчунский Л.С., Рафальский В.В., Сняжкова Л.А., Косова И.В., Шевелев А.Н. Микробиологическая характеристика и клиническая эффективность фосфомицина. *Урология* 2004; 3:18-21.
29. Lecomte F., Allaert F.A. Single-dose treatment of cystitis with fosfomycin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2048 patients. *Giorn It Ost Gin* 1997; 19:399-404.
30. Minassian M.A., Lewis D.A., Chattopadhyay D., Bovill B., Duckworth G.J., Williams J.D. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10:39-47.
31. Ko K.S., Suh J.Y., Peck K.R., et al. *In vitro* activity of fosfomycin against ciprofloxacin-resistant or extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* isolated from urine and blood. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58: 111-15.
32. Ungheri D.E., Albini E., Belluco G. *In-Vitro* susceptibility of quinolone-resistant clinical isolates of *Escherichia coli* to fosfomycin trometamol. *J Chemother* 2002; 14:237-40.
33. Pullukcu H., Tasbakan M., Sipahi O.R., Yamazhan T., Aydemir S., Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29:62-5.
34. Falagas M.E., Kastoris A.C., Karageorgopoulos D.E., Rafailidis P.I. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents* 2009 (в печати).
35. Рафальский В.В., Быстриков В.Ю. Рациональная терапия инфекций мочевыводящих путей: возможности использования данных систематических обзоров и метаанализов. *Consilium Medicum* 2006; 4:17-21.
36. De Jong Z., Pontonnier F., Plante P. Single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) versus multiple-dose norfloxacin: results of a multicenter study in females with uncomplicated lower urinary tract infections. *Uro Int* 1991; 46:344-8.
37. Voerema J.B., Willems F.T. Fosfomycin trometamol in a single dose versus norfloxacin for seven days in the treatment of uncomplicated urinary infections in general practice. *Infection* 1990; 18(suppl2):80-8.
38. Набер К., Бергман Б., Бишоп М. и соавт. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей и инфекций репродуктивной системы у мужчин. *МАКМАХ*, 2007. - 223 с.