

Выбор антимикробных препаратов при неосложненных инфекциях мочевых путей: как принять соломонино решение?

Р. С. Козлов, А. В. Голуб

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск, Россия

Выбор антибиотиков для терапии неосложненных инфекций мочевых путей включает довольно широкий круг препаратов: фторхинолоны, цефалоспорины, ингибиторозащищенные бета-лактамы, аминогликозиды, карбапенемы, нитрофураны, ко-тримоксазол и фосфомицин. Относительная гетерогенность патологии (инфекции верхних и нижних отделов, степень их тяжести, частота эпизодов и т.д.), меняющаяся картина глобальной и локальной резистентности уропатогенов, новые данные относительно

т.н. «параллельного ущерба» от антибиотиков, а также характеристики и доступность последних делают адекватный выбор антибиотикотерапии достаточно сложным. В статье обсуждаются критерии выбора препаратов при неосложненных циститах и пиелонефритах в свете последних международных рекомендаций с учетом российских особенностей.

Ключевые слова: неосложненные инфекции мочевых путей, антибиотикотерапия.

Choice of Antimicrobial Agents in Uncomplicated Urinary Tract Infections: How to Make Decision Worthy of Solomon?

R.S. Kozlov, A.V. Golub

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Antimicrobials for the treatment of uncomplicated *urinary tract infections* (UTI) include different drug classes: fluoroquinolones, cephalosporins, beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations, aminoglycosides, carbapenems, nitrofurans, co-trimoxazole, and fosfomycin. Relative clinical variability (upper and lower UTI, severity, frequency of episodes, etc.), changing global and local antimicrobial resistance of uropathogens, new data on

collateral damage of antibiotics, as well as characteristics and availability of antibiotics all make an appropriate choice difficult. This paper reviews criteria for antimicrobial choice in the treatment of uncomplicated cystitis and pyelonephritis based on the most recent international guidelines and country-specific factors.

Key words: uncomplicated urinary tract infections, antimicrobial therapy.

Контактный адрес:
Роман Сергеевич Козлов
Эл. почта: roman.s.kozlov@antibiotic.ru

На сегодняшний день неосложненные *инфекции мочевых путей* (ИМП) и их самая распространенная нозологическая форма — *острый цистит* (ОЦ) относятся к наиболее частым инфекционным заболеваниям, встречающимся в амбулаторной врачебной практике и требующим адекватной *антибактериальной терапии* (АБТ). Женщины наиболее подвержены заболеванию, что объясняется анатомическими особенностями их уrogenитального тракта. По современным данным, каждая вторая женщина хотя бы раз в жизни переносит ОЦ, а заболеваемость последним составляет 0,5–0,7 случаев на одну женщину в год, причем среди здоровых молодых женщин, перенесших ОЦ, повторный эпизод заболевания в течение 6 месяцев наблюдается в четверти случаев [1–3]. В России ежегодно регистрируется до 36 млн случаев ОЦ, а в США женщинам с ИМП ежегодно выписывается приблизительно 11,3 млн рецептов с общими затратами на лечение до 1,6 млрд долларов США [4, 5].

Неосложненный *острый пиелонефрит* (ОП) — заболевание не очень распространенное (один случай на 28 случаев ОЦ), тем не менее, пик частоты его составляет 25 случаев на 10 000 социально-активных женщин в возрасте 15–34 лет. Интересно, что, несмотря на восходящий путь инфицирования, ОП является самостоятельным заболеванием и лишь в редких случаях может быть следствием нелеченного ОЦ или бессимптомной бактериурии [6–8].

Под термином «неосложненные» ИМП подразумеваются, в первую очередь, женский пол пациентов и отсутствие каких-либо анатомических или функциональных препятствий нормальному оттоку мочи, и во вторую очередь — отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний. Микробный пейзаж таких ИМП в 70–95% случаев представлен *Escherichia coli*, в остальных случаях возбудителями являются другие представители энтеробактерий (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp.) или грамположительные кокки — *Staphylococcus* spp. и *Enterococcus* spp. [1, 9–12]. Именно такое безусловное доминирование кишечной палочки в этиологической структуре ИМП и оправдывает ссылки исследователей на чувствительность именно этого патогена при обосновании выбора *антимикробного препарата* (АМП) для терапии.

Долгое время ко-тримоксазол оставался препаратом выбора для терапии неосложненных ИМП, однако на протяжении последнего десятилетия за рубежом и в России отмечается чрезвычайно высокий уровень устойчивости основных уропатогенов к этому препарату, что зачастую делает невозможным дальнейшее его эмпирическое использова-

ние при данной патологии. Одной из своих задач специалисты в области инфекционных заболеваний видят сохранение активности фторхинолонов за счет применения фосфомицина и производных нитрофурана в качестве препаратов первого ряда для АБТ неосложненного ОЦ [13, 14]. В свою очередь, следует отметить такое важное свойство фторхинолонов как способность создавать высокие концентрации не только в моче, но и в крови, а также в тканях мочевыводящих путей (при пиелонефрите), в связи с чем фторхинолоны по-прежнему могут расцениваться как препараты выбора [1, 15].

Возбудители неосложненных ИМП и их устойчивость к АМП

С 1998 г. в НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» и Научно-методическом центре по мониторингу антибиотикорезистентности Министерства здравоохранения Российской Федерации проводятся исследования этиологической структуры и динамики устойчивости к АМП возбудителей ИМП. Наибольший интерес представляет сравнение данных, полученных в 2004–2005 и 2010–2011 гг. при изучении 1064 и 903 штаммов уропатогенов от пациентов из 12 и 18 крупных российских городов (Центрального, Северо-Западного, Южного, Приволжского, Уральского и Сибирского федеральных округов) соответственно.

В разные годы исследования наибольшая устойчивость основного уропатогена — кишечной палочки неизменно отмечалась к ко-тримоксазолу и незащищенным аминопенициллинам, даже для неосложненных ИМП этот показатель в 2010–2011 гг. составил 21,8 и 38% соответственно (таблица) [16, 17].

В целом, особого внимания заслуживает динамика резистентности кишечной палочки в разные годы исследований — в период с 1998 по 2011 гг. к нефторированным и фторированным хинолонам. Так, устойчивость среди штаммов этого микроорганизма к налидиксовой кислоте и ципрофлоксацину в указанный период достоверно увеличилась с 5,5 до 14,8% и с 2,2 до 10,9% соответственно, превысив 10% порог, принятый для безусловной возможности эмпирического назначения. С другой стороны, мы не наблюдали сколько-нибудь значимой отрицательной динамики чувствительности *E. coli* к фосфомицину и нитрофуранам. Полученные результаты подтверждаются данными по России из паневропейского многоцентрового исследования возбудителей ИМП «ARESC», которые также указывают на резистентность штаммов кишечной

Чувствительность штаммов *E. coli*, выделенных от пациентов с неосложненными ИМП в 2004–2005 и 2010–2011 гг.

Антибиотик	2004–2005 гг., n=125		2010–2011 гг., n=129	
	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %
Ко-тримоксазол	128	80,6	128	78,2
Ампициллин	256	66,1	256	62,0
Амоксициллин/клавуланат	16	87,9	64	64,3
Цефотаксим	0,125	100	0,13	97,6*
Цефепим	0,125	100	0,13	96,8*
Налидиксовая кислота	8	91,1	512	85,2
Ципрофлоксацин	0,06	95,2	8	89,1
Левифлоксацин	—	—	4	89,1
Фосфомицин	2	100	8	98,4
Нитрофурантоин	32	100	32	99,2
Фуразидин	—	—	2	99,2

Примечание. Ч — чувствительные штаммы; * продукция бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) в 2010–2011 гг. выявлена у 2,3% устойчивых штаммов.

палочки к цефуроксиму и ципрофлоксацину в 14,3 и 13,6% случаев соответственно, в то время как устойчивость к нитрофурантоину и фосфомицину остается на низком уровне — в 5,3 и 0,6% случаев соответственно [10].

О тенденциях роста устойчивости уропатогенов сначала к ампициллину и ко-тримоксазолу, а затем и к фторхинолонам настойчиво сообщается авторами многих масштабных эпидемиологических исследований уже более двух десятков лет [9, 12]. В то же время, резистентность кишечной палочки к фосфомицину и нитрофурантоину во всем мире редко превышает 5% и незначительно меняется со временем, что заставляет предположить особые механизмы действия этих препаратов, препятствующие развитию к ним резистентности. Данный факт требует более пристального внимания к указанным АМП в качестве препаратов выбора для лечения неосложненного ОЦ с одновременным сохранением потенциала таких жизненно важных препаратов как фторхинолоны [13, 14].

Как известно, уровень резистентности возбудителей инфекций находится в прямой зависимости от степени потребления того или иного антибиотика (его селективного давления), что справедливо для большинства АМП, имеющих единичный и узконаправленный механизм активности, который микроорганизмы рано или поздно преодолевают. Лишь в последнее время появились данные, свидетельствующие о том, что это всего лишь верхушка айсберга катастрофы микроэкологии, основную часть которого составляют последствия т.н. «параллельного ущерба», включающего, поми-

мо закономерного роста устойчивости патогенов к используемому препарату, еще и тонкие механизмы селекции устойчивости к другим (неиспользуемым в данный момент) антибиотикам, а также формирование резистентности у микроорганизмов, не являющихся в настоящий момент целью АБТ. Установлено, что широкое и нерациональное использование фторхинолонов и цефалоспоринов, помимо роста резистентности к ним самим, сопровождается и выраженным «параллельным ущербом» в виде селекции множественнорезистентных БЛРС-продуцирующих энтеробактерий и метициллинорезистентного золотистого стафилококка [18]. Сложившаяся ситуация закономерно привела к предложению известных мер, направленных на уменьшение последствий «параллельного ущерба», прежде всего через оптимизацию использования АМП [19].

Выбор АМП для терапии неосложненного цистита

Рациональный выбор антибиотика для терапии любой инфекции предусматривает учет ряда важнейших факторов, таких как безопасность применения и активность препарата в отношении большинства возбудителей, фармакокинетические характеристики, позволяющие применять препарат в том или ином локусе. В свете лучшего понимания влияния антибиотиков на микроэкологию, риски «параллельного ущерба» препарата также относятся к важным моментам. Менее значимыми являются вопросы удобства применения препарата и его стоимость.

В настоящее время международные руководства ограничивают выбор АМП для эмпирической терапии ОЦ фосфомицином и нитрофурантоином в качестве препаратов первого ряда. При уровне локальной резистентности к ко-тримоксазолу <20% последний тоже может быть рекомендован, но устойчивость кишечной палочки к препарату в целом по России превышает этот показатель, поэтому его рутинного применения следует избегать.

Здесь необходимо отметить, что механизм действия производных нитрофурана во многом уникален и заключается в угнетении клеточного дыхания, что препятствует образованию энергии, необходимой для роста и размножения бактерий. Подобный механизм действия и отсутствие селективного влияния на определенные ферментные системы роднит эти АМП с антисептиками, коими и являются некоторые производные нитрофурана (фурациллин) [20–22]. Тем не менее, в недавнем прошлом появление хинолонов, а затем и фторхинолонов, обладающих по сравнению с нитрофуранами массой преимуществ (включая более высокую активность, лучшие фармакокинетические характеристики и высокие показатели безопасности, связанные в т.ч. и с более короткими курсами терапии), надолго вытеснили последних на вторые позиции в списке препаратов выбора для терапии неосложненных инфекций нижних отделов МВП, когда основным фармакокинетическим «требованием» является способность препарата создавать высокие концентрации в моче [11]. В настоящий момент ожидается, что сбалансированное использование нитрофуранов поможет снизить селективное давление фторхинолонов.

К сожалению, доступная в России микрокристаллическая форма нитрофурантоина отличается от зарубежной макрокристаллической худшими показателями безопасности, но для фуразидина, разработанного еще в СССР, сегодня предложен комбинированный препарат, включающий его калиевую соль и карбонат магния основной, что улучшило его основные показатели и переносимость терапии [23, 24]. Установлено, что среднегеометрические значения МПК фуразидина в отношении грамположительных микроорганизмов в 3 раза ниже, а в отношении грамотрицательных — в 7–10 раз ниже, чем у нитрофурантоина, что свидетельствует о значительно более высокой активности фуразидина [25].

В сравнительных исследованиях эффективности и безопасности производных нитрофурана в терапии неосложненных ИМП была показана примерно равная эффективность и безопасность терапии нитрофурантоином в сравнении с фосфомицином,

триметопримом, ко-тримоксазолом и ципрофлоксацином [26–33]. Отечественное исследование клинической и бактериологической эффективности 5- и 7-дневных курсов терапии ОЦ комплексным препаратом калиевой соли фуразидина и магния карбоната основного у 105 пациенток также продемонстрировало высокую клиническую эффективность обоих режимов применения АМП, равную 96,3 и 96,1% соответственно [34].

Уникальный механизм действия, обусловленный подавлением синтеза клеточной стенки бактерий за счет инактивации фермента пирувилтрансферазы, характерен для другого препарата с узким спектром активности — фосфомицина трометамола. Отсутствие механизмов перекрестной устойчивости с другими АМП, узость антимикробного спектра, фармакокинетические особенности и дополнительные преимущества в виде доказанного предупреждения адгезии возбудителей к уроэпителию делают фосфомицин оправданно востребованным для терапии неосложненных инфекций нижних отделов мочевых путей [35–37].

Высокая клиническая эффективность фосфомицина была неоднократно доказана во множестве сравнительных исследований. При их комплексном анализе, включавшем 2048 пациентов с ОЦ, ранняя эрадикация возбудителя была продемонстрирована у 85,6% пациентов, получивших одну дозу препарата, в сравнении с 86,7% пациентов, получивших лечение различными препаратами как одной дозой, так и 3–7-дневными курсами. При длительном наблюдении частота эрадикации возбудителя в группе фосфомицина трометамола достоверно превышала таковую в группе пациентов, принимавших препараты сравнения, и составила 84,6 и 79,6% соответственно [38].

Весьма интересным представляется анализ признанных международных и отечественных рекомендаций разных лет, касающихся препаратов первого ряда для терапии ОЦ. Еще недавно обычной практикой при такой патологии являлись короткие трехдневные курсы относительно низких доз ципрофлоксацина (250 мг два раза в день) и левофлоксацина (250 мг один раз в день) [11, 39]. Возможно, что именно такие дозы фторхинолонов в современных условиях лекарственного обеспечения (как в России, так и за рубежом) являются в большей степени возможными причинами роста резистентности возбудителей. Объясняем свою позицию тем, что все исследования АМП, как правило, касаются их оригинальных форм или т.н. «брендированных» генериков, когда качество препаратов не вызывает сомнений, количество активного вещества достаточно и стабильно, а его фармакокинетиче-

ские свойства хорошо изучены. Реальность рынка лекарственных средств заключается в наличии огромного (особенно в России) количества генериков того или иного препарата (только для цiproфлоксацина и левофлоксацина доступно несколько десятков), для большинства из которых основной проблемой является невысокое качество, низкое содержание активного вещества и непредсказуемая фармакокинетика, о чем мы неоднократно заявляли и продолжаем заявлять [40–42]. Широкое использование некачественных генериков в обозначенных для оригинальных препаратов дозах закономерно ведет к применению субоптимальных доз АМП, недостаточных для бактериологического выздоровления, что является фактором роста резистентности и важной движущей силой «параллельного ущерба» [18]. К сожалению, такая ситуация характерна для всех областей АБТ.

Таким образом, важным моментом назначения фторхинолонов при ОЦ (в том числе и в случае рецидива после терапии нитрофуранами или фосфомицином) является прежде всего использование оптимальных доз, составляющих для цiproфлоксацина и левофлоксацина 1000 и 500 мг в сутки соответственно. Преимущество комплаентности приема левофлоксацина один раз в день при этом становится весьма очевидным. Касаясь возможности использования других фторхинолонов (ломефлоксацина, норфлоксацина, офлоксацина, пефлоксацина, гатифлоксацина и спарфлоксацина) при ИМП, нужно отметить, что оно возможно, но качественные клинические исследования со строгим дизайном (рандомизированные) и критериями включения (однородность популяции и патологии) доступны лишь для немногих, в частности для норфлоксацина [15]. Таким образом, наибольшая доказательная база эффективности и безопасности накоплена исключительно в отношении цiproфлоксацина и левофлоксацина, которые являются «золотым стандартом» терапии ИМП [43, 44].

В свете рассматриваемого нами феномена «параллельного ущерба» и необходимости уменьшения селективного давления АМП актуальность приобретает еще и вопрос *антибактериальной профилактики* (АБП) рецидивирующих ИМП, требующих длительного приема АМП, и профилактики инфекционных осложнений при нередких в урологической практике инвазивных трансуретральных манипуляциях у пациентов с факторами риска [45, 46]. Так, у 20–30% женщин с неосложненными ИМП наблюдаются рецидивирующие инфекции, определяемые как три эпизода заболевания в год или два эпизода ИМП за полгода [47]. В многочисленных исследованиях показана эффек-

тивность применения АБП для снижения частоты рецидивов ИМП в 8 и 5 раз по сравнению с периодом до начала профилактики и по сравнению с плацебо соответственно [1]. Европейское общество урологов рекомендует с этой целью длительный (6 месяцев) или однократный прием после полового акта (пациентками, обострения ИМП у которых связаны с сексуальной активностью) ко-тримоксазола, нитрофурантоина или фосфомицина (для последнего предлагается режим однократного приема с интервалом 10 дней). Популярный стереотип о плохой переносимости производных нитрофуранов не подтверждается результатами ряда качественных клинических исследований, продемонстрировавших низкую частоту нежелательных явлений при соблюдении режима приема АМП [35, 48–51].

Выбор АМП для терапии неосложненного пиелонефрита

В отличие от неосложненных инфекций нижних отделов мочевых путей, когда АБТ имеет целью лишь ускорить процесс выздоровления, ОП не имеет склонности к саморазрешению, что проявляется в более тяжелом состоянии пациентов и требует безотлагательно быстрого начала адекватной терапии. Крайне желательным является и культуральное исследование мочи с определением чувствительности выделенного патогена до назначения первой дозы антибиотика, что позволит провести обоснованную коррекцию стартового режима в случае необходимости.

Залогами успешной терапии ОП, помимо соответствующего спектра активности антибиотика, являются более жесткие требования к его фармакокинетике, заключающиеся не только в создании гарантированно высоких концентраций в моче, но и в тканях мочевых путей. Заявленным требованиям в наибольшей степени отвечают некоторые «классические» фторхинолоны (цiproфлоксацин) и современные (левофлоксацин), что и нашло свое отражение в ведущих международных рекомендациях [1, 15]. В качестве альтернативных препаратов предлагаются ко-тримоксазол или бета-лактамы (включая ингибиторозащищенные, цефалоспорины III поколения) и аминогликозиды (только в составе комбинированной терапии).

По причинам, описанным выше, ко-тримоксазол не может быть рекомендован к использованию для терапии ИМП в России. Бета-лактамы, в целом, имеют меньшую эффективность по сравнению с фторхинолонами и могут быть применены лишь в таких случаях как непереносимость последних или стартовая парентеральная терапия цефалоспорины III поколения при тяжелом течении ОП,

в т.ч. и в составе комбинированной терапии [15, 52–55].

Спектр антимикробной активности фторхинолонов включает абсолютное большинство уропатогенов, а уникальные фармакокинетические свойства, заключающиеся в создании концентраций препарата в моче, превышающих сывороточные, делают ципрофлоксацин и левофлоксацин препаратами выбора для терапии ОП любой степени тяжести. Последнее из перечисленных свойств объясняет в полной мере феномен большей клинической эффективности фторхинолонов, нежели показатели их активности, полученные *in vitro* [56]. Практически 100% биодоступность при пероральном приеме, возможность ступенчатой терапии в тяжелых случаях и дополнительные преимущества комплаентности однократного приема левофлоксацина делают его почти идеальным препаратом для терапии ОП в амбулаторной и госпитальной практике. Названные свойства предполагают высокую эффективность препарата при терапии инфекций верхних отделов мочевых путей даже короткими курсами (5 дней), что и было подтверждено в большом количестве качественных клинических исследований. Еще одним положительным отличием левофлоксацина является его более высокая активность в отношении менее частых, но все-таки этиологически значимых грамположительных возбудителей ИМП [57, 58].

Интересны также данные сравнительной эффективности различных фторхинолонов в терапии ИМП. Так, в недавнем исследовании была показана одинаково высокая (88,3 и 86,7% соответственно) частота эрадикации возбудителей при ОП и осложненных ИМП в группах пациентов, получавших ступенчатую терапию левофлоксацином (750 мг однократно в течение 5 дней) или ципрофлоксацином (в суточной дозе 800 или 1000 мг два раза в день в течение 10 дней) [59]. При одинаковой эффективности особое внимание здесь следует обратить на меньшую (в два раза!) длительность лечения пациентов в группе, получавшей левофлоксацин.

Заключение

Подводя итог вышесказанному, можно констатировать, что в эру бактериальной резистентности,

осознания более тонких механизмов влияния АМП на микроэкологию и в период стагнации появления новых высокоэффективных препаратов крайне важным представляется необходимость сохранения активности уже имеющихся антибиотиков, особенно таких, как фторхинолоны. Известно, что снижение потребления определенных АМП сопровождается закономерным восстановлением чувствительности к ним патогенов, поэтому сегодня, как никогда, возрастает необходимость в уже имеющихся эффективных препаратах, имеющих узкий спектр активности и соответствующие показания к применению [60].

К таким препаратам относятся производные нитрофурана и фосфомицин, имеющие неспецифический и уникальный механизмы действия соответственно. Именно поэтому устойчивость патогенов формируется к ним крайне медленно, кроме того отсутствует перекрестная резистентность с другими классами антибиотиков. Совокупность старых и вновь открытых положительных качеств этих препаратов сделало их незаменимыми и востребованными, в первую очередь, в терапии неосложненных инфекций нижних отделов мочевых путей.

Современный подход к терапии делает ставку на рациональный выбор препарата для каждой конкретной ситуации, что позволит снизить темпы роста устойчивости патогенов к данному классу антибиотиков, тем самым делая возможным их использование для терапии инфекций верхних отделов мочевых путей и в будущем.

Использование антибиотиков в оптимальных дозах, привязанных к реальным особенностям локального или национального лекарственного обеспечения, также является серьезным инструментом влияния на устойчивость патогенов и «параллельный ущерб».

Сегодня ципрофлоксацин и левофлоксацин остаются препаратами выбора для терапии неосложненного ОП в амбулаторных и стационарных условиях. При выборе того или иного препарата немаловажные критерии комплаентности и менее продолжительные курсы терапии левофлоксацином делают выбор этого препарата в России все еще практически безупречным.

Литература

1. Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., et al. Guidelines on urological infections. Available from URL: <http://www.uroweb.org>
2. 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.
3. Foxman B., Gillespie B., Koopman J., et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000; 151:1194-205.

4. Лоран О.Б. Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных: Материалы симпозиума. М., 1999; 5-9.
5. Foxman B., Barlow R., D`Arey H., et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated cost. *Ann Epidemiol* 2000; 10:509-19.
6. Ikäheimo R., Siitonen A., Heiskanen T., et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis* 1996; 22:91-9.
7. Czaja C.A., Scholes D., Hooton T.M., et al. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2007; 45:273-80.
8. Hooton T.M. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* 2012; 366:1028-37.
9. Zhanel G.G., Hisanaga T.L., Laing N.M., et al. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26:380-8.
10. Schito G.C., Naber K.G., Botto H., et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34:407-13.
11. Выбор антимикробных препаратов при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей внебольничного происхождения. Пособие для врачей. Смоленск, 2002.
12. Karlowsky J.A., Kelly L.J., Thornsberry C., et al. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *E.coli* from female outpatients in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2540-5.
13. Hooton T.M. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 (Suppl.2):65-72.
14. Katsarolis I., Poulakou G., Athanasia S., et al. Acute uncomplicated cystitis: from surveillance data to a rationale for empirical treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35:62-7.
15. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G., et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e103-e120.
16. Многоцентровое исследование резистентности возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей (УТИАР-3). Научный отчет НИИ антимикробной химиотерапии. Смоленск, 2006.
17. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010-2011). *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2012; 14:280-302.
18. Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба». *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2010; 12:284-94.
19. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2011; 13:322-34.
20. Блогер А.Ф. Нитрофураны и их применение в медицине. Рига: Изд Академии наук Латвийской ССР; 1958.
21. Падейская Е.Н. Синтетические противобактериальные препараты. Итоги науки. Фармакология, токсикология, проблемы химиотерапии. М.: 1967. с.7-54.
22. Гиллер С.А. Жизнь и научная деятельность. Рига: Зинатне; 1982.
23. Раменская Г.В. Изучение сравнительной фармакокинетики препаратов Фурамаг и Фурагин. *Инфекции и антимикроб тер* 2004; 6:34-5.
24. Падейская Е.Н. Фурамаг в ряду антимикробных препаратов, производных 5-нитрофурана: значение для клинической практики. *Инфекции и антимикроб тер* 2004; 6:24-31.
25. Сидоренко С.В., Иванов Д.В. Результаты изучения распространения антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Москве. Фаза I. Антибиотики и химиотерапия 2005; 50:3-10.
26. Van Pienbroek E., Hermans J., Kaptein A.A., et al. Fosfomycin trometamol in a single dose versus seven days nitrofurantoin in the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women. *Pharm World Sci* 1993; 15:257-62.
27. Sander J., Aandahl E., Fellner H., et al. The treatment of urinary tract infections in out-patients. A double-blind comparison between trimethoprim and nitrofurantoin. *J Int Med Res* 1981; 9:181-5.
28. Spencer R.C., Moseley D.J., Greensmith M.J. Nitrofurantoin modified release versus trimethoprim or co-trimoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in general practice. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33 (Suppl A):121-9.
29. Stein G.E. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther* 1999; 21:1864-72.
30. Lohr J.A., Hayden G.F., Kesler R.W., et al. Three-day therapy of lower urinary tract infection with nitrofurantoin macrocrystals: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 1981; 99:980-3.
31. Christiaens T.C.M., De Meyere M., Verschraegen G., et al. Randomized controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Brit J Gener Pract* 2002; 52:729-34.
32. Iravani A., Klimberg I., Briefer C., et al. A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43(Suppl.A):67-75.
33. Dybowski B., Jablonska O., Radziszewski P., et al. Ciprofloxacin and furagin in acute cystitis: comparison of early immune and microbiological results. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:130-4.

34. Яковлев С. В., Логвинов Л. А., Клочков И. А. Клиническая и бактериологическая эффективность препарата Фурамаг у пациентов с острым циститом. *Инфекции и антимикроб тер* 2005; 7:120-6.
35. Палагин И. С. Современные аспекты выбора антимикробных препаратов при острых неосложненных циститах. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2009; 11:327-34.
36. Kahan F. M., Kahan J. S., Cassidy P. J., et al. The mechanism of action fosfomycin (phosphonomycin). *Ann N. Y. Acad Sci* 1974; 235:364-86.
37. 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.
38. 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.
39. Набер К. Г., Бишоп М. С., Бйерклунд-Йохансен и др. Рекомендации по ведению больных с инфекциями почек, мочевых путей и мужских половых органов. Смоленск, 2008.
40. Голуб А. В. Особенности фармацевтического рынка генериков в XXI веке: единство непохожих и что мы выбираем? *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2009; 11:335-40.
41. Никулин А. А., Цюман Ю. П., Мартинович А. А. и др. Об адекватности замены генериками внутривенных форм оригинальных препаратов: нужны ли сравнительные исследования? *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2010; 12:31-40.
42. Зырянов С. К., Белоусов Ю. Б., Камаев А. В. и др. Эффективность применения левофлоксацина — слабые успехи. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2012; 14:34-7.
43. Козлов Р. С., Голуб А. В. Ципрофлоксацин в современной клинической практике. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2010; 12:154-62.
44. Голуб А. В. «Респираторные» фторхинолоны — неоклассика антимикробной химиотерапии. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2013; 15:47-55.
45. Kraklau D. M., Wolf J. S. Review of antibiotic prophylaxis recommendations for office based urologic procedures. *Tech Urol* 1999; 5:123-8.
46. Wilson L., Ryan J., Thelning C., et al. Is antibiotic prophylaxis required for flexible cystoscopy? A truncated randomized double-blind controlled trial. *J Endourol* 2005; 19:1006-8.
47. Sanford J. P. Urinary tract symptoms and infection. *Ann Rev Med* 1975; 26:485-98.
48. Brumfitt W., Hamilton-Miller J. M. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary tract infections: 18 years' experience. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42:363-71.
49. Karpman E., Kurzrock E. A. Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children. *J Urol* 2004; 172:448-53.
50. Krantz J. C., Evans W. E. A contribution to the pharmacology of 5-nitro-2-furaldehyde semicarbazone. *J Pharmacol Exp Therap* 1945; 85:324-31.
51. Miyaji T. Acute and chronic toxicity of furylfuramide in rats and mice. *Tohoku J Exp Med* 1971; 103:331-69.
52. Cronberg S., Banke S., Bergman B., et al. Fewer bacterial relapses after oral treatment with norfloxacin than with ceftibuten in acute pyelonephritis initially treated with intravenous cefuroxime. *Scand J Infect Dis* 2001; 33:339-43.
53. Sanchez M., Collvinent B., Miro O., et al. Short-term effectiveness of ceftriaxone single dose in the initial treatment of acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized controlled trial. *Emerg Med J* 2002; 19:19-22.
54. Hooton T. M., Scholes D., Gupta K., et al. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women. *JAMA* 2005; 293:949-55.
55. Talan D. A., Stamm W. E., Hooton T. M., et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in woman. *JAMA* 2000; 283:1583-90.
56. Naber K. G., Llorens L., Kaniga K., et al. Intravenous doripenem at 500 milligrams versus levofloxacin at 250 milligrams, with an option to switch to oral therapy, for treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3782-92.
57. Rafat C., Debrix I., Hertig A. Levofloxacin for the treatment of pyelonephritis. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14:1241-53.
58. Bush L. M., Chaparro-Rojas F., Okeh V., et al. Cumulative clinical experience from over a decade of use of levofloxacin in urinary tract infections: critical appraisal and role in therapy. *Infect Drug Resist* 2011; 4:177-89.
59. Peterson J., Kaul S., Khashab M., et al. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology* 2008; 71:17-22.
60. Butler C. C., Dunstan F., Heginbothom M., et al. Containing antibiotic resistance: decreased antibiotic-resistant coliform urinary tract infections with reduction in antibiotic prescribing by general practices. *Brit J Gener Pract* 2007; 57:785-92.