

Р.С. КОЗЛОВ, д.м.н., профессор, **А.В. ГОЛУБ**, к.м.н.
ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Современные аспекты выбора антимикробных препаратов при неосложненных инфекциях мочевых путей

Выбор антибиотиков для терапии неосложненных инфекций мочевых путей включает сегодня довольно широкий круг препаратов. Однако относительная гетерогенность патологии (инфекции верхних и нижних отделов, степень тяжести, частота эпизодов и т. д.), постоянно меняющаяся картина глобальной и локальной резистентности уропатогенов, новые данные относительно т. н. «параллельного ущерба» от антибиотиков, а также их характеристики и доступность делают адекватный выбор последних достаточно сложным. В свете последних международных рекомендаций и с учетом российских особенностей в статье обсуждаются критерии выбора препаратов при наиболее часто встречающихся неосложненных циститах и пиелонефритах.

Ключевые слова: антибиотикотерапия, инфекции мочевых путей, ципрофлоксацин, левофлоксацин

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 строения их урогенитального тракта. По современным данным, каждая вторая женщина хотя бы раз в жизни переносит ОЦ, а заболеваемость последним составляет 0,5—0,7 случая на одну женщину в год, причем среди здоровых молодых женщин, перенесших ОЦ, повторный эпизод заболевания в течение 6 мес. 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 долл. [4, 5]. Острый неосложненный пиелонефрит (ОП) — заболевание менее распространенное (один случай на 28 случаев ОЦ), тем не менее пик частоты составляет 25 случаев на 10 000 социально активных женщин в возрасте 15—34 лет. Интересно, но, несмотря на восходящий путь инфицирования, ОП является самостоятельным заболеванием и лишь в редких случаях может быть последствием нелеченого ОЦ или бессимптомной бактериурии [6, 7]. Термин «неосложненные» ИМП подразумевает в первую очередь женский пол пациентов и отсутствие каких-либо анатомических или функциональных препятствий нормальному оттоку мочи, во вторую — отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний. Микробный пейзаж таких ИМП в 70—95% случаев представлен *E. coli*, оставшуюся долю занимают другие представители энтеробактерий (клебсиелла, протей) или грамположительные бактерии — *Staphylococcus* spp.,

Enterococcus spp. [1, 8—10]. Именно такое безусловное доминирование кишечной палочки в этиологической структуре 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 использование при данной патологии. Другой мировой тенденцией является рост резистентности возбудителей ИМП к фторхинолонам, цефалоспорином и ингибиторозащищенным пенициллинам, связанный с их повсеместным и широким использованием в клинической практике [8—13]. Последнее обстоятельство заставило специалистов в области инфекционных забо-

леваний пересмотреть подходы к выбору АМП и рекомендовать фосфомицин и некоторые производные нитрофурана в качестве препаратов первого ряда для АБТ неосложненного ОЦ исходя из жизненно важной задачи сохранения активности фторхинолонов [14, 15]. В случае необходимости наличия у препарата свойства создавать высокие концентрации не только в моче, но и в сыроворотке, а также в тканях мочевых путей (при пиелонефрите) фторхинолоны по-прежнему остаются препаратами выбора [1, 16].

Возбудители неосложненных ИМП и их устойчивость к АМП

С 1998 г. в НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» и Научно-методическом центре по мониторингу антибиотикорезистентности Министерства здравоохранения РФ проводят исследования этиологической структуры и динамики устойчивости к АМП возбудителей ИМП. Наибольший интерес представляет сравнение данных, полученных нами в 2004—2005 и 2010—2011 гг. при изучении 1 064 и 903 штаммов уропатогенов от пациентов из 12 и 18 крупных городов большинства федеральных округов России.

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 последнем исследовании составил 21,8 и 38% соответственно. Наиболее активными в отношении *E. coli* при неосложненных ИМП по состоянию на 2011 г. являлись парентеральные цефалоспорины III—IV поколения, фосфомицин и нитрофураны (табл.) [12, 17].

В целом особого внимания заслуживает динамика резистентности

кишечной палочки в разные годы исследований (в период с 1998 по 2011 г.) к нефторированным и фторированным хинолонам. Так, устойчивость этого микроорганизма к налидиксовой кислоте и цiproфлоксацину в указанный период времени достоверно увеличилась с 5,5 до 14,8 и с 2,2 до 10,9% соответственно. С другой стороны, не наблюдалось сколько-нибудь значимой отрицательной динамики чувствительности *E. coli* к фосфомицину и нитро-

уже более двух десятков лет [8, 11]. 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 препаратов, препятствующие развитию резистентности. Данный факт предрасполагает к более пристальному вниманию в отношении указанных АМП в качестве выбора для терапии неосложненного ОЦ

ТАБЛИЦА. 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
Цiproфлоксацин	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

* Частота продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) в 2010–2011 гг. 2,3%.

фуранам. Полученные результаты подтверждаются и международными данными по России из панъевропейского многоцентрового исследования возбудителей ИМП ARES [9]. О тенденциях роста устойчивости уропатогенов вначале к ампициллину и ко-тримоксазолу, а затем и к фторхинолонам настойчиво сообщается авторами многих масштабных эпидемиологических исследований

с попутной целью сохранения потенциала таких жизненно важных препаратов, как фторхинолоны [14, 15]. Как известно, уровень резистентности возбудителей инфекций находится в прямой зависимости от степени потребления того или иного антибиотика (т. н. селективного давления), что справедливо для большинства АМП, имеющих единичный и узконаправленный механизм активности,

который микроорганизмы рано или поздно преодолевают. 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 помимо 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 самим себе, сопровождается и наиболее выраженным «параллельным ущербом» в виде селекции множественно-резистентных 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 режиме. 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 настоящий момент международные

руководства ограничивают выбор АМП для эмпирической терапии ОЦ фосфомицином и нитрофурантоином в качестве препаратов первого ряда. Механизм действия производных нитрофурана 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 (фурацилин) [20—22]. Исторически появление хинолонов, а затем и фторхинолонов, обладающих по сравнению с нитрофуранами массой преимуществ (включая значительно большую активность, лучшие фармакокинетические характеристики и высокие показатели безопасности, связанные в т. ч. и с более короткими курсами терапии), надолго вытеснило нитрофураны на вторые позиции в списке препаратов выбора для терапии неосложненных ИМП в нижних отделах, когда основным фармакокинетическим требованием является лишь способность препарата создавать высокие концентрации в моче [10]. В настоящий момент ожидается, что сбалансированное использование нитрофуранов поможет снизить селективное давление от фторхинолонов.

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 [23—30]. 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 эффек-

тивность обоих режимов применения АМП (равную 96,3 и 96,1% соответственно) [31].

Уникальный механизм действия, связанный с ингибированием синтеза клеточной стенки бактерий путем инактивирования 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 [32—34]. Высокая клиническая эффективность фосфомицина была не раз доказана во множестве сравнительных исследований. При их комплексном анализе, включавшем 2 048 пациентов с ОЦ, ранняя эрадикация возбудителя была продемонстрирована у 85,6% пациентов, получивших одну дозу препарата в сравнении с 86,7% пациентов, получавших различные препараты как одной дозой, так и 3—7-дневными курсами. При длительном наблюдении частота эрадикации в группе фосфомицина достоверно превысила таковую в группе пациентов, принимавших препараты сравнения, и составила 84,6 и 79,6% соответственно [35].

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 ципро- (250 мг два раза в день) и левофлоксацина (250 мг однократно в день) [10, 36]. По нашему глубокому убеждению, именно такие дозы фторхинолонов в современных условиях лекарственного обеспечения (как в России, так и за

рубежом) являются в большей степени виновниками 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 фармакокинетические свойства хорошо изучены. Реальность рынка ЛС заключается в наличии огромного (особенно в России) количества генериков того или иного препарата (только для ципро- и левофлоксацина доступно несколько десятков), основной проблемой для большинства из которых является невысокое качество, низкое содержание активного вещества и непредсказуемая фармакокинетика, о чем мы неоднократно заявляли и продолжаем заявлять [37—39]. Широчайшее использование некачественных генериков в обозначенных для оригинальных препаратов дозах закономерно ведет к назначению 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 т. ч. и в случае рецидива после терапии нитрофуранами или фосфомицином) является прежде всего использование оптимальных доз, составляющих для ципро- и левофлоксацина 1 000 и 500 мг/сут соответственно. Преимущество комплаентности приема левофлоксацина один раз в день при этом становится весьма очевидным. Касаясь возможности использования других фторхинолонов при ИМП, нужно отметить, что оно возможно, но наибольшая доказательная база эффективности и безопасности накоплена исключительно в отношении ципро- и левофлоксацина,

являющегося золотым стандартом терапии ИМП [40, 41].

В свете рассматриваемого нами феномена «параллельного ущерба» и необходимости уменьшения селективного давления 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 [42, 43]. Так, у 20—30% женщин с неосложненными ИМП наблюдаются рецидивирующие инфекции, определяемые как три эпизода заболевания в год или два эпизода ИМП за полгода [44]. В многочисленных исследованиях показана эффективность 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 мес.) или однократный прием после полового акта (у пациенток, обострения ИМП у которых связаны с сексуальной активностью) ко-тримоксазола, нитрофурантоина или фосфомицина (для последнего предлагается режим однократного приема с интервалом 10 дней).

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 возбудителя до назначения первой дозы антибиотика, что позволит прове-

сти обоснованную коррекцию стартового режима в случае необходимости.

Залогом успешной терапии ОП, помимо соответствующего спектра активности антибиотика, являются более жесткие требования к его фармакокинетике, заключающиеся в создании гарантированно высоких концентраций не только в моче, но и в тканях мочевых путей. Заявленным требованиям в наибольшей степени отвечают некоторые «классические» — ципрофлоксацин и современные — левофлоксацин, фторхинолоны, что и нашло свое отражение в ведущих международных рекомендациях [1, 16]. В качестве альтернативных препаратов предлагаются ко-тримоксазол или бета-лактамы (включая ингибиторозащищенные, цефалоспорины III) 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 при тяжелом течении ОП, в т. ч. и в составе комбинированной терапии [16, 45—48].

Спектр антимикробной активности фторхинолонов включает абсолютное большинство уропатогенов, а уникальные фармакокинетические свойства, заключающиеся в создании концентраций препарата в моче, превышающих сывороточные, делают ципро- 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* [49]. Практически 100%-ная биодоступность при пероральном приеме, воз-

возможность ступенчатой терапии в тяжелых случаях и дополнительные преимущества комплаентности однократного приема левофлоксацина делают его практически идеальным препаратом для терапии ОП в амбулаторной и госпитальной практике. Названные свойства предполагают высокую эффективность препарата для 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 по отношению к более редким, но все-таки этиологически значимым грамположительным возбудителям ИМП [50, 51].

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 1 000 мг два раза в день в течение 10 дней) [52]. При одинаковой эффективности особое внимание здесь следует обратить на меньшую длительность лечения пациентов в группе, получавшей левофлоксацин.

Заключение

Подводя итог вышесказанному, можно констатировать, что в эру антибактериальной резистентности на фоне стагнации появления новых высокоэффективных препаратов и осознания более тонких механизмов влияния АМП на микроэкологию 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 возбудителей, поэтому сегодня, как никогда, возрастает необходимость в уже существующих эффективных препаратах, имеющих узкий спектр активности и соответствующие показания к применению [53]. К таким препаратам относятся производные нитрофурана и фосфомицин, имеющие неспецифический и уникальный механизм действия соответственно. Именно поэтому устойчивость микроорганизмов формируется к ним крайне медленно, кроме того, отсутствует перекрестная резистентность с другими классами антибиотиков. Совокупность старых и вновь открытых положительных качеств этих препаратов сделала их незаменимыми и востребованными в первую очередь в терапии неосложненных инфекций нижних отделов мочевых путей.

Предложенная выше стратегия использования АМП ни в коем случае не ставит вопрос о полном отказе от фторхинолонов для терапии неосложненного цистита, а лишь 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 возбудителей и «параллельный ущерб». Сегодня ципрофлоксацин и левофлоксацин остаются препаратами выбора в первую очередь для терапии неосложненного ОП в амбулаторных и стационарных условиях, а также неосложненного ОЦ в случае неудачи или рецидива после терапии нитрофуранами или фосфомицином. При выборе того или иного фторхинолона следует учитывать немаловажные критерии комплаентности (в т. ч. и менее продолжительные курсы терапии), что делает выбор левофлоксацина в России все еще практически безупречным.



Источники

1. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, et al. Guidelines on urological infections. Available from URL: <http://www.uroweb.org>.
2. Hooton TM, 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'Arej H, et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated cost. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 509-19.
6. IkKheimo 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 CA, Scholes D, Hooton TM, et al. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 273-80. Hooton T.M. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* 2012; 366: 1028-37.
8. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, 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.
9. Schito GC, Naber KG, 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.
10. Выбор антимикробных препаратов при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей внебольничного происхождения. Пособие для врачей. Смоленск, 2002.
11. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornberry 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.
12. Многоцентровое исследование резистентности возбудителей амбулаторных возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей (УТИАР-3). Научный отчет НИИ антимикробной химиотерапии. Смоленск, 2006.
13. Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *J Urol* 2002; 168: 1720-2.
14. Hooton TM. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 (Suppl.2): 65-72.
15. 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.
16. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, 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.
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. Блюгер А.Ф. Нитрофураны и их применение в медицине. Рига: Издательство Академии наук Латвийской ССР, 1958.
21. Падейская Е.Н. Синтетические противобактериальные препараты. Итоги науки. Фармакология, токсикология, проблемы химиотерапии. М., 1967. 7-54.
22. Гиллер С.А. Жизнь и научная деятельность. Рига: Зинатне, 1982.
23. Van Pienbroek E, Hermans J, Kaptein AA, 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.
24. 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.
25. Spencer RC, Moseley DJ, Greensmith MJ. 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.
26. Stein GE. 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.
27. Lohr JA, Hayden GF, Kesler RW, et al. Three-day therapy of lower urinary tract infection with nitrofurantoin macrocrystals: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 1981; 99: 980-3.
28. Christiaens TCM, 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. *British Journal of General Practice* 2002; 52: 729-34.
29. 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. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999; 43 (Suppl.A): 67-75.
30. 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.
31. Яковлев С.В., Логвинов Л.А., Ключков И.А. Клиническая и бактериологическая эффективность препарата Фурамаг у пациентов с острым циститом. *Инфекции и антимикробная терапия*, 2005, 7: 120-6.
32. Палагин И.С. Современные аспекты выбора антимикробных препаратов при острых неосложненных циститах. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2009; 11: 327-34.
33. Kahan FM, Kahan JS, Cassidy PJ, et al. The mechanism of action fosfomycin (phosphonomycin). *Ann N.Y. Acad Sci* 1974; 235: 364-86.
34. Zhanel GG, Nicolle LE. Effect of subinhibitory antimicrobial concentrations (sub-MICs) on *in vitro* bacterial adherence to uroepithelial. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 617-27.
35. Lecomte F, Allaert FA. 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.
36. Набер К.Г., Бишон М.С., Бьерклунд-Йохансен и др. Рекомендации по ведению больных с инфекциями почек, мочевых путей и мужских половых органов. Смоленск, 2008.
37. Голуб А.В. Особенности фармацевтического рынка генериков в XXI веке: единство непохожих и что мы выбираем? *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2009; 11: 335-40.
38. 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.
39. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б., Камаев А.В. и др. Эффективность применения левофлоксацина – слагаемые успеха. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2012; 14: 34-7.

40. Козлов Р.С., Голуб А.В. Ципрофлоксацин в современной клинической практике. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2010; 12: 154-62.
41. Голуб А.В. Респираторные фторхинолоны – неоклассика антимикробной химиотерапии. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2013; 15: 47-55.
42. Kraklau DM, Wolf JS. Jr. Review of antibiotic prophylaxis recommendations for office based urologic procedures. *Tech Urol* 1999; 5: 123-8.
43. 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.
44. Sanford J.P. Urinary tract symptoms and infection. *Annu Rev Med.* 1975; 26: 485-98.
45. 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.
46. 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.
47. Hooton TM, Scholes D, Gupta K., et al. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women. *JAMA*, 2005; 293: 949-55.
48. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in woman. *JAMA* 2000; 283: 1583-90.
49. Naber KG, 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.
50. Rafat C, Debrix I, Hertig A. Levofloxacin for the treatment of pyelonephritis. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 1241-53.
51. Bush LM, 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.
52. 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.
53. Butler CC, Dunstan F, Heginbotham M, et al. Containing antibiotic resistance: decreased antibiotic-resistant coliform urinary tract infections with reduction in antibiotic prescribing by general practices. *British. Journal. of General. Practice* 2007; 57: 785-92.