

# Современные подходы к диагностике и лечению неосложненной инфекции мочевыводящих путей: результаты исследования ARESC

А.З. ВИНАРОВ

д.м.н., профессор,  
ММА им. И.М. Сеченова

*По клиническому течению гнойно-воспалительные процессы (инфекции) мочеполовой системы подразделяют на неосложненные и осложненные. Различают неосложненную инфекцию нижних мочевых путей (цистит), неосложненный пиелонефрит, осложненную инфекцию мочевыводящей системы с наличием или отсутствием пиелонефрита, уросепсис, уретрит, специальные формы – простатит, эпидидимит и орхит (1).*



## **О**сложненная инфекция мочевыводящих путей –

это острый или хронический гнойно-воспалительный процесс, возникновение и течение которого связано со структурными или функциональными нарушениями. Среди осложняющих факторов – обструкция мочевых путей, уролитиаз, аномалии мочевых путей, отведение мочи с помощью кишечного сегмента, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, наличие катетера или дренажа в мочевых путях, азотемия. Кроме того, инфекционно-воспалительный процесс в трансплантированной

почке и хронический бактериальный простатит относят к осложненной инфекции. При определенных обстоятельствах важную роль в возникновении и развитии гнойно-воспалительного процесса в мочевых путях могут играть сахарный диабет, иммуносупрессивные состояния (например, ВИЧ-инфекция) и пожилой возраст больного (2).

**Острая неосложненная инфекция мочевых путей** у взрослых включает в себя эпизоды острого цистита или острого пиелонефрита, возникающие у практически здоровых людей. Эти заболевания наиболее часто возникают у женщин, у которых нет каких-либо факторов, увеличивающих риск осложнений или неудач лечения (1).

Подразделение на осложненную и неосложненную инфекцию является важнейшим патогенетическим моментом, определяющим выбор адекватного лечения. При осложненной инфекции мочевыводящих путей оно должно осуществляться с обязательной коррекцией осложняющих факторов. Краеугольным камнем успешного лечения острой неосложненной инфекции мочевыводящих путей (цистита и пие-

лонефрита) является адекватная антибиотикотерапия.

В отличие от неосложненной инфекции мочевых путей, осложненная инфекция связана с состояниями, которые увеличивают риск приобретения инфекции или неудачи терапии. Во время возникновения заболевания с острым появлением симптомов нижних мочевых путей в большинстве случаев невозможно дифференцировать неосложненную и осложненную инфекцию мочевых путей. В большинстве случаев у небеременной женщины в доменопаузальном периоде, без нарушений со стороны мочевых путей, у которой в последнее время не проводилось инструментальное исследование мочевыводящих путей или антибактериальное лечение, возникшую инфекцию нижних (цистит) или верхних (пиелонефрит) мочевых путей возможно рассматривать как неосложненную. Рецидивирующая инфекция мочевых путей наиболее часто отмечена у сексуально активных женщин в доменопаузальном периоде. Остается спорным вопрос, считать ли инфекцию мочевых путей у беременной неосложненной или осложненной. Хотя данные о частоте инфекции мочевых путей у здоровых женщин после менопаузы ограничены, однако в большинстве случаев это неосложненная инфекция.

Данные о частоте неосложненной инфекции мочевых путей у здоровых взрослых мужчин скудны. Крайне мало известно об оптимальной диагностической и лечебной тактике у этой категории пациентов.

**Монурал (фосфомицина трометамол) – антибактериальный препарат, являющийся мощным высокоэффективным средством элиминации возбудителей мочевой инфекции за счет двух механизмов действия: бактерицидного, вследствие угнетения одного из этапов синтеза клеточной стенки; антиадгезивного, заключающегося в препятствовании взаимодействию уропатогенных штаммов и клеток уротелия.**

В России ежегодно диагностируется до 36 млн случаев неосложненной инфекции мочевыводящих путей. Около 30% женщин на протяжении своей жизни имеют хотя бы один случай острого цистита. В возрасте 20-40 лет частота заболелания составляет 25-35%.

Спектр микробных агентов при неосложненной инфекции верхних и нижних мочевых путей практически одинаков. *E. coli* является этиологическим фактором приблизительно в 70-95% наблюдений и *S. saprophiticus* в 5-19% случаев. *S. saprophiticus* достоверно реже является причиной пиелонефрита по сравнению с циститом. Другие представители семейства *Enterobacteriaceae*, такие как *P. mirabilis*, *Klebsiella* spp. и *Enterococci* (главным образом в смешанных культурах, указывающих на загрязнение), выявляются значительно реже.

Не все виды микробов в мочевых путях одинаково вирулентны. Вирулентные штаммы бактерий имеют специальные механизмы, определяющие их вирулентные свойства. Важнейшим фактором вирулентности уропатогенных штаммов *E. coli* и других микробов семейства *Enterobacteriaceae* следует считать их способность к адгезии к уротелию с помощью ворсинок 1 типа (*pili*); ворсинок (*rpf*); S-ворсинок (*sfa*); афимбриального адгезина 1 (*afa1*); антигенов полисахаридной капсулы микроба (3). Адгезия бактерий позволяет противостоять току мочи, скапливаться на поверхности мочевых путей и проникать в их ткани. Чем больше нарушены местные и общие защитные механизмы организма человека, тем меньшая вирулентность бактерий способна привести к инфекции мочевых путей.

Недавние исследования позволяют полагать, что при цистите *E. coli* могут образовывать биофильмы, препятствующие адекватному антимикробному воздействию многих антибиотиков (4).

Диагноз инфекции мочевых путей устанавливается на основании анамнеза заболевания, клинических симптомов и данных наличия

значительной бактериурии. Количество колоний бактерий, достоверно указывающих на инфекцию мочевых путей, составляет  $\geq 10^3$  КОЕ уропатогенов в 1 мл средней порции мочи при остром неосложненном цистите у женщины;  $\geq 10^4$  КОЕ уропатогенов в 1 мл средней порции мочи при остром неосложненном пиелонефрите у женщины;  $\geq 10^5$  КОЕ уропатогенов в 1 мл средней порции мочи у женщины и  $\geq 10^4$  КОЕ уропатогенов в 1 мл средней порции мочи у мужчины или мочи по катетеру у женщины при осложненной инфекции мочевых путей (5).

У большинства женщин с острым неосложненным циститом анализ мочи является необходимым, хотя возможно назначение лечения без него, только на основании анамнеза заболевания и клинических симптомов. Выполнение посева мочи не является необходимым, так как характер микрофлоры и ее антибактериальная чувствительность легко предсказуемы. Посев средней порции или собранной катетером мочи, возможно, целесообразен при симптомах, малохарактерных для инфекции мочевых путей.

В диагностике острого неосложненного пиелонефрита у небеременной женщины в доменопаузальном периоде важнейшее значение принадлежит ультразвуковому исследованию с целью исключить обструкцию верхних мочевых путей и почечнокаменную болезнь. Дополнительные исследования, такие как мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, целесообразны, если сохраняется лихорадка после 72 часов лечения, для того, чтобы исключить дополнительные осложняющие факторы, например нефролитиаз, почечный или пара-нефральный абсцесс (1).

Лечение большинства больных с неосложненной инфекцией мочевых путей не основывается на результатах микробиологического исследования мочи, поэтому оно и не требуется. Однако возможность применения и эффективность эмпирической терапии значительно

**Таблица 1. Чувствительные штаммы *E.coli* к различным антибактериальным препаратам**

Антибактериальный препарат	% чувствительных штаммов		
	страна		
	Франция (331)	Испания (438)	Россия (146)
Mecillinam	96,7	93,9	<b>94,9</b>
Ampicillin	54,8	24,1	<b>32,9</b>
Amoxi-Clav	86,6	63,2	<b>76,0</b>
Cefuroxime ax.	82,9	56,6	77,4
Nalidixic acid	91,3	67,0	83,6
Ciprofloxacin	97,7	<b>86,4</b>	89,7
Co-trimoxazole	85,6	61,8	<b>71,9</b>
Nitrofurantoin	97,0	90,6	<b>95,9</b>
Fosfomycin	99,0	99,1	<b>98,6</b>

ограничены резистентностью наиболее распространенных штаммов уропатогенов. В последние годы отмечена возрастающая распространенность уропатогенных штаммов *E.coli*, устойчивых к широко используемому в настоящее время антибактериальным препаратам.

Общепринято, что препараты любой группы антибактериальных средств не должны применяться, если уровень резистентности к ним превышает 10-20% в популяции. Это справедливо для лекарственных препаратов всех групп (6, 7, 8). Именно поэтому для определения целесообразности и возможности эффективной эмпирической терапии гнойно-воспалительных процессов мочевых путей необходимы многоцентровые исследования, позволяющие определить изменения характера микробных агентов и их резистентности к антибактериальным препаратам.

Одним из них явилось исследование ARESC (2006). Это исследование проводилось в 61 клиническом центре в 10 странах мира, в том числе и 10 российских. Грамотрицательная микрофлора являлась этиологическим фактором неосложненного цистита и пиелонефрита в 83,5% наблюдений, а грамположительная в 16,5% (в России соответственно 84,2% и 15,8%). В подавляющем большинстве случаев грамотрицательные микроорганизмы были представлены штаммами кишечной палочки *E. coli* – 76,3% (в России –

**Таблица 2. Глобальная чувствительность штаммов *E.coli* (1562)**

Антибактериальный препарат	%	
	чувствительные	резистентные
Mecillinam	95,4	4,5
Ampicillin	41,7	58,3
Amoxi-Clavulanate	80,9	19,1
Cefuroxime axetil	80,1	19,9
Nalidixic acid	83,1	16,9
Ciprofloxacin	92,3	7,7
Co-trimoxazole	72,2	27,8
Nitrofurantoin	94,8	5,2
Fosfomycin	98,3	1,7

**Таблица 3. Этиологическая структура возбудителей острого цистита**

Возбудитель	Больные	
	Абс.	%
<i>E. coli</i>	158	79
<i>S. saprophyticus</i>	22	11
<i>Proteus mirabilis</i>	17	8,5
ВСЕГО	200	100

4%). При определении чувствительности к антибактериальным препаратам были получены сходные данные по всем клиническим центрам (таблица 1).

Обращает на себя внимание высокая резистентность штаммов кишечной палочки к ампициллину (67,1%), амоксиклаву (24%), цефуроксиму (22,6%), сульфаниламидам (28,1%). Во всех клиниках определена высокая чувствительность к мециллину (94,9%), нитрофурантоину (95,9%) и фосфомицину трометамолу (98,6%) (таблица 2).

Необходимо помнить, что прием антибактериального препарата

нецелесообразен в связи с недостаточной эффективностью при резистентности к нему в популяции более 10-20% штаммов микроорганизмов.

Чувствительные штаммы кишечной палочки *E. coli* составляли к фосфомицину > 98% во всех 10 странах; нитрофурантоину > 95% в 6 из 10 стран; мециллину > 95% в 5 из 10 стран; ципрофлоксацину > 95% в 3 из 10 стран.

Результаты исследования ARES позволяют утверждать, что ампициллин, сульфаниламиды и цефуроксим не должны применяться для эмпирической терапии инфекции мочевых путей.

Возрастающая резистентность *E. coli* к фторхинолонам вызывает серьезную озабоченность. Беспочвенно ростом резистентности микроорганизмов к фторхинолонам заставляет крайне осторожно рекомендовать их для рутинного лечения неосложненной инфекции мочевых путей. В некоторых странах уровень штаммов *E. coli*, резистентных к фторхинолонам, уже превысил 10%. Применение фторхинолонов также требует особой осторожности в летнее время в связи с возможной фототоксичностью этой группы препаратов. Фототоксичность фторхинолонов и, как следствие, развитие фотодерматоза связаны с фотодеградацией молекулы фторхинолонов под действием ультрафиолетовых лучей с последующим образованием в коже токсичных свободных радикалов, повреждающих кожные

структуры (8, 9, 13).

Фосфомицин, мециллин и нитрофурантоин сохраняют свою высокую эффективность и могут успешно применяться для эмпирической терапии неосложненной инфекции нижних мочевых путей.

Терапия острого неосложненного цистита короткими курсами (до 3 дней) или одной дозой является адекватной, а более длительная терапия не имеет никаких преимуществ. Однократный прием 3 г фосфомицина трометамол (Монурал) может быть рекомендован для терапии острого неосложненного цистита (1).

### МОНУРАЛ (ФОСФОМИЦИНА ТРОМЕТАМОЛ) В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ЦИСТИТА

В урологической клинике ММА им. И.М. Сеченова исследовали эффективность применения Монурала (фосфомицина трометамол) в терапии острого цистита. Изначально более предпочтительными свойствами этого антибактериального препарата явились его уникальная способность препятствовать адгезии микроорганизмов к уротелию, а также создавать высокие концентрации в моче, длительно сохраняющиеся после однократного приема.

Монурал (фосфомицина трометамол) – антибактериальный препарат, являющийся мощным высокоэффективным средством элиминации возбудителей мочевой инфекции за счет двух механизмов действия:

1) *бактерицидного*, вследствие угнетения одного из этапов синтеза клеточной стенки;

2) *антиадгезивного*, заключающегося в препятствовании взаимодействию уропатогенных штаммов и клеток уротелия.

Особый механизм действия и оригинальное строение обуславливают отсутствие феномена перекрестной устойчивости между Монуралом и соединениями, принадлежащими к другим группам, а именно: хинолонами, фторхинолонами, беталактамами, аминогликозидами, цефалоспоридами, тетрациклинами и

**Клиническая эффективность терапии после однократного приема Монурала оказалась сопоставимой с эффективностью терапии другими антибактериальными препаратами в течение 10-14 дней. Таким образом, при острых неосложненных циститах Монурал (фосфомицина трометамол) является оптимальным антибиотиком вследствие широкого спектра антимикробной активности в отношении подавляющего большинства возбудителей острого цистита; низкого уровня антибиотикорезистентности основных уропатогенных штаммов; способности поддерживать минимальную подавляющую концентрацию в моче на протяжении длительного периода после приема; высокого уровня эффективности и безопасности.**

# Меткий удар по циститу



 **Zambon**

Представительство АО «Замбон СП.А.» (Италия):

Россия, 121002, Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17

Тел.: (495) 933-38-30/32. Факс: (495) 933-38-31

**Таблица 4. Чувствительность выделенных культур к фосфомицину**

Возбудитель	Количество штаммов, чувствительных к фосфомицину, %
<i>E. coli</i>	100
<i>Proteus mirabilis</i>	80
<i>Enterococcus sp.</i>	100
<i>Enterococcus faecalis</i>	100
<i>Klebsiella</i>	50
<i>S. epidermidis</i>	100
<i>S. saprophyticus</i>	100
<i>Citrobacter freundii</i>	100

др. Монурал применяется исключительно внутрь, выводится через почки путем почечной фильтрации. Особенности фармакокинетики позволяют поддерживать в моче его минимальную подавляющую концентрацию для уропатогенных штаммов бактерий (в частности, для *E. coli* 128 мкг/мл) в течение 48 часов после однократного приема. Это является достаточным сроком для стерилизации мочи и освобождения ее от бактерий. Отсутствие тератогенного, мутагенного и эмбриотоксического действия – важное преимущество препарата при необходимости назначения антибактериальной терапии у детей и беременных женщин.

Мы изучили микробный спектр у 200 больных острым циститом (таблица 3). Необходимо отметить, что наиболее частым возбудителем острого неосложненного цистита являлись *E. coli* (79%) и *Staph. saprophyticus* (11%). Все выделенные штаммы были чувствительны к Монуралу (фосфомицину трометамолу).

Для больных с острым циститом был более характерен рост монокультур. Полученные нами дан-

ные соответствуют современным представлениям о бактериальной этиологии при инфекциях мочевыводящих путей. Исследование чувствительности выделенных культур к фосфомицину показало, что данный антимикробный препарат имеет широкий спектр действия и возбудители инфекции высокочувствительны к нему (таблица 4).

Клиническая эффективность Монурала (фосфомицина трометамол) в терапии острого цистита была исследована у 60 женщин. Критериями исключения из исследования являлись тяжелые сопутствующие заболевания (сахарный диабет и др.), а также признаки нарушенного оттока мочи или инфекции верхних мочевых путей, аномалии их развития. Диагноз ставили на основании клинической картины, микроскопии мочи, а также культурального метода с количественным определением степени бактериурии и чувствительности выделенного микроорганизма к различным антибиотикам.

Больные принимали Монурал однократно по 3 г после мочеиспускания перед сном. Для оценки отдаленных результатов эффективности препарата все пациентки были обследованы на 3-й и 7-й дни от начала приема препарата (таблица 5).

Как видно из таблицы, ведущими клиническими симптомами у данной категории больных были дизурия и боль в надлобковой области. Прием препарата позволил быстро купировать эти явления. На 3-й день после его приема дизурия отмечена только у 20% пациентов, а на 7-й – лишь у 1,6%. Таким образом, клиническая эффективность терапии Монуралом составила около 98%.

Через 7 дней после начала терапии у 3 (5%) пациенток сохранялась незначительная лейкоцитурия, а у 1 – бактериурия ( $10^3$  КОЕ/мл). Монурал хорошо переносился. Побочные эффекты отмечены нами у 2 (3,4%) больных и заключались в легкой кратковременной тошноте после приема препарата. Клиническая эффективность терапии после однократного приема Монурала оказалась сопоставимой с эффективностью терапии другими антибактериальными препаратами в течение 10-14 дней.

Таким образом, при острых неосложненных циститах Монурал (фосфомицина трометамол) является оптимальным антибиотиком вследствие нескольких причин:

- широкого спектра антимикробной активности в отношении подавляющего большинства возбудителей острого цистита;
- низкого уровня антибиотикорезистентности основных уропатогенных штаммов;
- способности поддерживать минимальную подавляющую концентрацию в моче на протяжении длительного периода после приема;
- высокого уровня эффективности и безопасности.

Монурал (фосфомицина трометамол) обладает выраженной клинической эффективностью при лечении острого неосложненного цистита. Учитывая это, а также широкий спектр действия препарата и низкую резистентность уропатогенных штаммов, Монурал (фосфомицина трометамол) можно с успехом применять в терапии неосложненной инфекции нижних мочевых путей, особенно в амбулаторных условиях.

В лечении **острого неосложненного пиелонефрита у небеременной женщины в доменопаузальном периоде** в качестве терапии первой линии в случае нетяжелого воспалительного процесса могут быть применены пероральные фторхинолоны в течение 7 дней, но только в тех регионах, где резистентность микроорганизмов к этой группе препаратов составляет не более 10%. В случае выявления Грам+ микрофлоры рекомендуются

**Подразделение на осложненную и неосложненную инфекцию является важнейшим патогенетическим моментом, определяющим выбор адекватного лечения. При осложненной инфекции мочевыводящих путей оно должно осуществляться с обязательной коррекцией осложняющих факторов. Краеугольным камнем успешного лечения острой неосложненной инфекции мочевыводящих путей (цистита и пиелонефрита) является адекватная антибиотикотерапия.**

**Таблица 5. Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне приема Монурала (фосфомицина треметамола)**

Показатель	Исходно		На 3-й день		На 7-й день	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Дизурия	60	100	12	20	1	1,6
Боль в надлобковой области	32	53	4	7	0	0
Лейкоцитурия	59	98	35	58	3	5
Гематурия	4	7	0	0	0	0
Бактериурия (10 <sup>3</sup> и более КОЕ/мл)	37	61,6	2	3,4	1	1,6

аминопенициллины в комбинации с ингибитором бета-лактамаз. При более тяжелом варианте течения острого неосложненного пиелонефрита пациентка должна быть госпитализирована. Необходимое лечение в зависимости от состояния больной должно обязательно включать парентеральное назначение фторхинолонов (ципрофлоксацин или левофлоксацин), цефалоспоринов 3-4-го поколения или амино/ациламинопенициллинов в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз в зависимости от чувствительности микрофлоры в данном регионе. Продолжительность лечения должна составлять 7-14 дней (1).

При острой неосложненной инфекции мочевыводящих путей у беременной фторхинолоны, тетрациклины, аминогликозиды и триметоприм противопоказаны. В случае дилатации верхних мочевых путей необходимо их дренирование катетером-стентом и проведение антимикробной профилактики до родов. Для лечения острого неосложненного пиелонефрита у беременной рекомендуются цефалоспо-

рины 2-го или 3-го поколений или аминопенициллины в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (1).

Фосфомицина треметапол (Монурал) высокоэффективен в 96% случаев и безопасен у беременных с острым неосложненным циститом и при асимптоматической бактериурии (11).

### ВЫВОДЫ

1. Адекватная антибиотикотерапия является краеугольным камнем успешного лечения острой неосложненной инфекции мочевыводящих путей (цистита и пиелонефрита).

2. Формирование резистентных штаммов микроорганизмов к наиболее часто применяемым антибиотикам заставляет изменить спектр лекарственных средств для терапии острой неосложненной инфекции мочевыводящих путей (цистита и пиелонефрита).

3. Результаты исследования ARESC позволяют утверждать, что ампициллин, сульфаниламиды и цефуроксим не должны применяться для эмпирической терапии инфекции мочевых путей.

4. Возрастающая резистентность *E. coli* к фторхинолонам вызывает серьезную озабоченность. Беспокойство ростом резистентности микроорганизмов к фторхинолонам заставляет крайне осторожно рекомендовать фторхинолоны для рутинного лечения неосложненной инфекции мочевых путей. В некоторых странах уровень штаммов *E. coli*, резистентных к фторхинолонам, уже превысил 10%.

5. Применение фторхинолонов также требует особой осторожности в летнее время, в связи с возможной фототоксичностью этой группы препаратов. Фототоксичность фторхинолонов и, как следствие, развитие фотодерматоза связаны с фотодеградацией молекулы фторхинолонов под действием ультрафиолетовых лучей с последующим образованием в коже токсичных свободных радикалов, повреждающих кожные структуры.

6. Фосфомицин, мециллинам и нитрофурантоин сохраняют свою высокую эффективность и могут успешно применяться для эмпирической терапии неосложненной инфекции нижних мочевых путей. 

### Литература

1. Рекомендации EAU, 2009. The Management of Urinary and Male Genital Tract Infection. Naber K.G., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Cek M., Grabe M., Lobel B., Palou J., Tenke P. Pp. 126, 2009.
2. Weidner W., Ludwig M., Weimar B. and Rau W. Rational diagnostic steps in acute pyelonephritis with special reference to ultrasonography and computed tomography scan // *Inter J Antimicrob Agents*, 1999, 11, 257-259.
3. Yamamoto S., Tsukamoto T., Terai A., Kurazono H., Takeda Y., Yoshida O. Distribution of virulence factors in *Escherichia coli* isolated from urine of cystitis patients // *Microbiol Immunol*. 1995; 39(6): 401-404.
4. Kumon H. Pathogenesis and management of bacterial biofilms in the urinary tract // *J.Infect.Chemother*. 1996; 2, 18-28.
5. Rubin R.H., Shapiro E.D., Andriole V.T. et al. General Guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of UTI. Taufkirchen, Germany: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1993, 240-310.
6. Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R. et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clinical Infectious Diseases*, 1999, 29, 745-758.
7. Nicolle L.E. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies // *Am J Med*. 2002; Jul 8; 113 Suppl. 1A: 35S-44 S.
8. Ferguson J., McEwen J., Al-Ajmi H., Purkins L., Colman P.J., Willavize S.A. A comparison of the photosensitizing potential of trovafloxacin with that of other quinolones in healthy subjects // *J Antimicrob Chemother*. 2000 Apr; 45(4): 503-509.
9. Ferguson J, Dawe R. Phototoxicity in quinolones: comparison of ciprofloxacin and grepafloxacin // *J Antimicrob Chemother*. 1997 Dec; 40 Suppl. A: 93-8.
10. Рекомендации EAU, 2007. The Management of Urinary and Male Genital Tract Infection. Naber K.G., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Cek M., Grabe M., Lobel B., Palou J., Tenke P. Pp. 126, 2007.
11. Orlandini L., 1999.
12. Рекомендации EAU, 2005. The Management of Urinary and Male Genital Tract Infection. Naber K.G., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Cek M., Grabe M., Lobel B., Palou J., Tenke P. pp. 129, 2005.
13. Mandell L.A., Ball P., Tillotson G. Antimicrobial safety and tolerability: differences and dilemmas. *Clin Infect Dis*. 2001 Mar 15; 32 Suppl 1: S 72-9.
14. Lee J.C., Muller C.H., Rothman I. et al. Prostate biopsy culture findings of men with chronic pelvic pain syndrome do not differ from those of healthy controls // *J.Urol*. 2003, 169: 584-588.
15. Emody L., Kerényi M., Nagy G. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* // *Int J Antimicrob Agents*. 2003 Oct; 22 Suppl 2: 29-33.