

И.С. Палагин,
А.Н. Шевелев

НИИ антимикробной
химиотерапии
Смоленской
государственной
медицинской академии
Смоленск

Современные подходы к выбору антибактериальной терапии при лечении острых неосложненных циститов

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к числу наиболее частых инфекционных заболеваний, как в амбулаторной, так и в госпитальной практике. Они являются одними из самых распространенных заболеваний женщин репродуктивного возраста (1-3). Примерно у половины взрослых женщин на протяжении жизни хотя бы один раз возникали клинические проявления ИМП (4).

По клиническому течению гнойно-воспалительные процессы (инфекции) мочевыводящих путей подразделяют на **неосложненные** и **осложненные**. Осложненная ИМП – это инфекция на фоне структурных или функциональных нарушений мочевыводящих путей, или иных сопутствующих заболеваний, повышающих риск развития инфекции, или неэффективности лечения. К **острым неосложненным** ИМП у взрослых относятся острый цистит и пиелонефрит, возникающий у практически здоровых людей. Эти ИМП наиболее часто возникают у женщин, не имеющих факторов, увеличивающих риск осложнений или неэффективности проводимой терапии. Около 25-35% женщин переносят хотя бы один эпизод заболевания, описываемый врачом как неосложненная ИМП, в возрасте 20-40 лет (5).

Разделение ИМП на осложненные и неосложненные является важным, поскольку оно определяет объем исследования мочевыделительной системы, а также выбор адекватно-

го лечения. В случае осложненной ИМП лечение должно осуществляться непременно с коррекцией осложняющих факторов, в то время как для успешного лечения острой неосложненной инфекции мочевыводящих путей (цистита и пиелонефрита) необходима адекватная антибиотикотерапия.

Наиболее частым проявлением неосложненных ИМП является острый цистит, составляя 0,5-0,7 эпизода заболевания на 1 женщину в год (6). Термин «цистит» применяют для описания воспаления в мочевом пузыре. Воспалительная реакция в последнем возникает в различных клинических ситуациях и может быть как инфекционной, так и неинфекционной природы. В России заболеваемость острым циститом очень высока – ежегодно регистрируется 26-36 млн случаев (7). В США острый цистит является ежегодно причиной 2 млн обращений к врачу (8). 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. 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 (9). 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 около 40-80 долларов (8).

Для цистита характерно сравнительно частое рецидивирование. После впервые перенесенного острого неосложненного цистита в течение 6 месяцев развивается повторный эпизод у 27% женщин (10), в течение года – у 50% женщин (9), при этом у 50% больных рецидивы возникают более 3 раз в год (11). Помимо дополнительных экономических затрат рецидивирующие ИМП, протекающие на фоне урогенитальных инфекций, могут приводить к диспареунии, что вызывает социальную и сексуальную дезадаптацию пациенток молодого возраста, значительно снижая качество жизни этой категории больных (12). Все это указывает на необходимость правильного выбора антибактериальных препаратов для своевременного адекватного лечения острых неосложненных циститов, что позволит снизить хронизацию заболевания и сократить частоту развития рецидивирующих воспалительных процессов в мочевыводящих путях.

ЭТИОЛОГИЯ

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

Выбор антибиотика в подавляющем большинстве случаев проводится эмпирически, на основании данных о преобладающих возбудителях, их резистентности в регио-

не и тяжести состояния пациента. Острый цистит характеризуется как моноинфекция, т.е. вызывается, как правило, одним возбудителем, причем на долю наиболее частого – *Escherichia coli* – приходится 70-95% всех случаев заболевания. Значительно реже его вызывает *Staphylococcus saprophyticus* – 5-10%. В 1-2% случаев возбудителями являются энтерококки и стрептококки группы В. На долю всех остальных возбудителей (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и других энтеробактерий) приходится 5-10%. В 0,4 (30%) случаев возбудитель выявить не удается (10). По данным многоцентровых исследований (таблица 1), 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 (13).

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Исходя из состава возбудителей, спектр возможных антимикробных препаратов, которые могут применяться для лечения острого цистита, достаточно широк, поскольку основной возбудитель острого цистита – *E. coli*, – природно чувствительна ко многим антибиотикам. Однако, в последние годы, по данным европейских и отечественных исследований, наблюдаются отчетливые тенденции к росту устойчивых уропатогенных штаммов *E. coli* к антибиотикам, которые традиционно широко назначались при неосложненных инфекциях мочевых путей. В связи с этим, выбор препаратов, которые могут эффективно использоваться в настоящее время, 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 нельзя использовать, например, амино-

Таблица 1. Этиология острых неосложненных инфекций нижних отделов мочевых путей

	Исследование ECO.SENS, 17 стран, 2000 г. n = 3278 (14)	Исследование UTIAP-3, Россия, 2004 г. n = 111 (13)	Исследование ARES, 10 стран, включая Россию, 2003-2006 гг. n = 3018 (15)
<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(+)	н.д.	7,2%	н.д.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	н.д.	0%	н.д.
Другие НФБ*	н.д.	0%	н.д.

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

гликозиды у пациентов с нетяжелыми ИМП из-за нефротоксичности и ототоксичности этих препаратов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ОСТРЫХ ЦИСТИТОВ КОРотКИМИ КУРСАМИ АНТИБИОТИКОВ

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 (10). 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 терапии одной дозой антибиотика; поскольку симптомы заболевания могут сохраняться около 2-3 дней, и у пациента может сложиться неверное мнение о том, что назначенное лечение является недостаточным, что, в свою очередь, может приводить к дополнительным обращениям к врачу.

Лечение большинства больных с неосложненной инфекцией мочевых путей проводится эмпирически, не основываясь на результатах микробиологического исследования мочи. Общеизвестно, что антибактериальные препараты любой группы не должны применяться в качестве терапии, если локальный уровень

резистентности к ним превышает 10-20%. В связи с этим, короткий курс (3 дня) **ко-тримоксазола**, который в большинстве стран мира в течение длительного времени являлся терапией выбора (16), в настоящее время в России таковой не является. По данным исследований НИИ антимикробной химиотерапии и Научно-методического центра по мониторингу антибиотикорезистентности, резистентность *E. coli* к ко-тримоксазолу, выделенной у пациентов с ИМП, колебалась от 14,5% в случае ИМП у беременных, достигая 35,5% при ИМП у детей; у женщин с неосложненным циститом этот показатель составлял 21% (13). В более позднем исследовании UTIAP-3, проводимом в 2003-2004 гг., резистентность кишечной палочки к ко-тримоксазолу, выделенной у пациентов с неосложненными ИМП, составила 19,4% (13). В ходе исследования, проведенного еще около 10 лет назад, было показано, что при терапии ко-тримоксазолом 960 мг 2 раза в день женщинам с острым неосложненным циститом 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 возникала в 42% и 86% случаев соответственно (17). Таким образом, ко-тримоксазол в настоящее время в России не может рассматриваться как препарат выбора для лечения острого цистита. ➡

Таблица 2. Резистентность штаммов *E.coli*, выделенных при инфекциях мочевых путей в странах-участниках исследования ARES, включая Россию (15)

Антибиотик	Испания	Франция	Германия	Россия	Италия	Польша	Австрия	Голландия	Венгрия	Бразилия
количество резистентных штаммов, %										
Амокс./клав.	4,2	1,4	1,2	3,9	6,7	3,3	1,6	3,4	9,6	5,5
Ампициллин	60,0	35,4	34,9	43,4	53,9	40,0	48,3	27,6	63,5	56,4
Ко-тримоксазол	33,8	12,2	25,9	30,6	28,8	20,0	29,0	20,7	40,4	45,5
Налидиксовая к-та	26,6	6,4	9,5	17,2	26,4	15,6	8,1	6,9	32,7	24,6
Нитрофурантоин	2,2	1,0	2,5	1,3	0	4,4	0	0	0	2,4
Цефуроксим	2,0	0,9	0,4	3,3	5,5	2,2	1,6	0	1,9	3,4
Ципрофлоксацин	10,7	1,4	3,7	12,9	11,7	6,6	1,6	3,4	3,8	10,8
Фосфомицин	1,2	0,2	0,8	0,3	0	0	0	0	0	0,8

Эквивалентом терапии ко-тримоксазолом служит терапия 3-дневным курсом **фторхинолонов** (ципрофлоксацин, норфлоксацин и офлоксацин) (18). Препараты группы фторированных хинолонов обладают широким спектром антимикробной активности, удовлетворяя практически всем требованиям при лечении ИМП. Они характеризуются высокой степенью биодоступности 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. Однако рост резистентности возбудителей ИМП к фторхинолонам в последние годы приводит к тому, что врачи стали более осторожно относиться к широкому применению этих препаратов для лечения острого цистита в повседневной практике. При этом на настоящий момент не было исследований, показывающих, что терапия неосложненных

ИМП короткими курсами фторхинолонов приводит к формированию фторхинолон-резистентных штаммов (19). Однако, если в 2003-2004 гг. резистентность к фторхинолонам в среднем по России была сравнительно низкой – 4,8% (13), то частота устойчивости к фторхинолонам в российских центрах, участвовавших в ARES, составила уже 12,9% (таблица 2) (15). В связи с этим, рост резистентности к фторхинолонам диктует возможную необходимость использования альтернативных препаратов для лечения острых неосложненных циститов, а также дальнейшего мониторинга чувствительности возбудителей ИМП в России.

Рассматривая группу **β-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 антибиотикорезистентности *E. coli* в России – 33,1-43,4% (13,15). Высокая резистентность возбудителей ИМП к аминопенициллинам описана довольно давно. Уже в начале 1990-х гг. около 25% штаммов уропатогенной кишечной палочки были резистентны к ампициллину, превысив

уровень 40% в США и европейских странах в настоящее время (14). Чувствительность уропатогенов к амоксициллину/клавуланату значительно выше, чем к ампициллину или амоксициллину, и она составляет 99,2% (13). При анализе литературы ни одного достаточно крупного исследования, в котором бы сравнивалась терапия фторхинолоном и терапия цефалоспорином 2 или 3 поколений найдено не было.

В качестве препаратов выбора для лечения острого неосложненного цистита также могут рассматриваться и **нитрофураны** (нитрофурантоин, фуразидин), 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 антимикробных препаратов, но, тем не менее, уровень резистентности к нему, остается невысоким в течение нескольких десятилетий. В России она составляет 1,2-4,3% в зависимости от популяции пациентов (13). Медленное развитие резистентности связано с наличием нескольких механизмов действия препарата, поэтому для ее прогрессирования у бактерии должны одновременно развиться сразу несколько мутаций. Однако необходимо помнить, что чрезмерно широкое применение нитрофурантоина при лечении острых циститов неоправданно в связи со сравнительно высокой частотой возникновения

Фосфомицина трометамол нейтрализует адгезию микроорганизмов к уротелию, что было показано в исследованиях *in vitro*. Таким образом, фосфомицин приводит к элиминации возбудителей за счет двух механизмов действия – бактерицидного и антиадгезивного. Также следует отметить отсутствие перекрестной аллергии с антибиотиками других групп.



МОНУРАЛ®

создан для лечения цистита



Представительство АО «Замбон С.П.А.» (Италия)

119002, Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17

Тел. (495) 933-38-30 (32), факс 933-38-31

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 (20, 21). Тем не менее, тяжелые нежелательные явления фактически не отмечаются при длительном применении нитрофурантоина в низких дозах для профилактики рецидивов ИМП у женщин (22, 23). Рекомендуемая продолжительность лечения неосложненного острого цистита нитрофурантоином составляет 5-7 дней (24). 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 пирувил-трансферазы* (25). Этот механизм действия присущ исключительно фосфомицину, что препятствует селекции устойчивости к другим классам препаратов при его применении. Также фосфомицин нейтрализует адгезию микроорганизмов к

уротелию, что было показано в исследованиях *in vitro* (26, 27). Таким образом, фосфомицин приводит к элиминации возбудителей за счет двух механизмов действия – бактерицидного и антиадгезивного. Также следует отметить отсутствие перекрестной аллергии с антибиотиками других групп (28).

Несмотря на тенденцию увеличения уровня резистентности *E. coli* ко многим классам препаратов, включая фторхинолоны, в последние годы во многих странах, устойчивость к фосфомицину, который широко применяется уже более 20 лет, встречается редко. Данные, полученные в ходе многоцентровых проспективных эпидемиологических исследований в России (UTIAP-I, UTIAP-II, UTIAP-III, АРМИД, АРИМБ) вполне согласуются с данными многоцентровых зарубежных микробиологических исследований (ECO-SENS 2002, ARES), в которых была отмечена крайне низкая (0-3,6%) частота выделения устойчивых к фосфомицину штаммов возбудителей амбулаторных ИМП (13, 14, 15, 29). По данным исследования ARES, 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 (15). Учитывая высокий процент чувствительности возбудителей неосложненных ИМП к фосфомицину, обращает на себя внимание и положительная клиническая эффективность препарата даже при его однократном приеме. По данным анализа 15-ти сравнительных исследований с участием 2048 пациентов, при терапии 3 г фосфомицина однократно 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%) (30).

Безусловно, один из важных факторов эффективности любой терапии – комплаентность. По данным исследований в РФ соблюдают рекомендации врача на протяжении всего периода лечения только 45% больных (31). В связи с этим особенно привлекательным выглядит тот факт, что фосфомицин является однократным препаратом, обеспечивая 100% соблюдение комплаенса, увеличивая при этом эффективность терапии и снижая риск возникновения рецидивов.

Более того, в ряде *in vitro* исследований показана активность фосфомицина в отношении ципрофлоксацинорезистентных штаммов *E. coli*. Среди 307 штаммов *E. coli*, выделенных у пациентов из образцов крови и мочи в Корее, 30,3% 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 (32). 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 (33). И хотя в два приведенных выше исследования включались штаммы, полученные от пациентов с осложненными ИМП, данный факт представляет интерес в прогностическом плане. Также было проведено исследование по использованию фосфомицина у пациентов с инфекциями нижних отделов мочевыводящих путей, у которых в моче была обнаружена БЛРС-продуцирующая *E. coli*.

По данным исследования ARES, 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.

3-дневная терапия фосфомицином (3 г/сут.) у этих больных показала высокий процент эрадикации возбудителя – 78,5%, при этом симптомы заболевания разрешились у 94,3% пациентов (34). 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* были чувствительны к фосфомицину (35).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В качестве потенциальных препаратов выбора для терапии острого неосложненного цистита могут

рассматриваться: производные нитрофурана, фосфомицин трометамол, фторхинолоны, β -лактамы и ко-тримоксазол. Согласно рекомендациям Европейского общества урологов, 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 80-90%). Таким образом, ко-тримоксазол и β -лактамы уже выпали из перечисленного спектра препаратов. А в связи с тем, что уровень резистентности к фторхинолонам на настоящий момент

уже вплотную приблизился к пороговому значению, это заставляет клиницистов, клинических микробиологов и фармакологов искать выход из сложившейся ситуации. Поскольку в формировании резистентности возбудителей основную роль оказывает селективное давление антимикробных препаратов, зависящее от интенсивности использования антибиотика, то для сохранения класса фторхинолонов, имеет смысл обратить более пристальное внимание на препараты других групп с иными механизмами действия, непременно продолжая регулярный мониторинг локального уровня антибиотикостойчивости. 

Литература

- Лопаткин Н.А., Деревянко И.И. Неосложненные и осложненные инфекции мочеполовых путей. Принципы антибактериальной терапии. М. РМЖ. 1997. (24):1579-88.
- Страчунский Л.С., Рафальский В.В., Сехин С.В., Абрарова Э.Р. Практические подходы к выбору антибиотиков при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей. М. Урология. 2002. (2): 8-14.
- Моисеев С.В. Практические рекомендации по антибактериальной терапии и профилактике инфекций мочевыводящих путей с позиций доказательной медицины. М. Инфекции и антимикробная терапия. 2003. (5):89-92.
- Nicole L. Epidemiology of urinary tract infections. Infect. Med. 2001. 18: 153-62.
- Набер К., Бергман Б., Бишоп М., и соавт. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей и инфекций репродуктивной системы у мужчин. М. МАКМАХ. 2007. 223 с.
- 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.
- Лоран О.Б. Инфекции мочевыводящих путей амбулаторных больных: Материалы симпозиума. М. 1999. С. 5-9.
- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med. 2002. Jul 8. 113 Suppl 1A:5S-13S. Review.
- Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am. 1997. Sep. 11(3):551-81. Review.
- Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. Am J Public Health. 1990. 80: 331-3.
- Naber K.G. Optimal management of uncomplicated and complicated urinary tract infections. Adv.Clin.Exp.Med. 1998. (7): 41-6.
- Синякова Л.А., Косова И.В. Качество жизни пациенток с рецидивирующими инфекциями мочевых путей – проблема национального здоровья. II Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии». Тезисы докладов. М. 2008.
- Многоцентровое исследование резистентности возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей (UTIAP-3). Научный отчет НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. М. 2006.
- Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. Int J Antimicrob Agents. 2003. 22 (suppl.2):49-52.
- Schito G.C., Naber K.G., Botto H., Palou J., Mazzei T., Marchese A. 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.
- Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R., Johnson J.R., Schaeffer A.J., Stamm W.E. 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 (4):745-58.
- 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 (9): 1165-9.
- 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 (3): 292-299.
- Hooton T.M. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. Int J Antimicrob Agents. 2003. 22 (suppl.2): 65-72.
- Guay D.R. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. Drugs. 2001; 61(3):353-64.
- Cunha B.A. Antibiotic side effects. Med Clin North Am. 2001. 85 (1): 149-85.
- 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 (3): 363-71.
- Karpman E., Kurzrock E.A. Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children. J Urol. 2004. 172 (2): 448-53.
- 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 (2): 184-9.
- 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.
- Zhanell G.G., Nicolle L.E. Effect of sub-inhibitory antimicrobial concentrations (sub-MICs) on in vitro bacterial adherence to uroepithelial. J Antimicrob Chemother. 1992. 29: 617-27.
- 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.
- Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Воскобойников В.Б. Острый цистит: этиология, клиника, лечение. М. Лечащий врач. 2002. 4.
- Лоран О.Б., Страчунский Л.С., Рафальский В.В., Синякова Л.А., Косова И.В., Шевелев А.Н. Микробиологическая характеристика и клиническая эффективность фосфомицина. М. Урология. 2004. 3: 18-21.
- 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.
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Комплаентность антибактериальной терапии инфекции дыхательных путей. М. 2008. 10 (1): 50-58.
- Ko K.S., Suh J.Y., Peck K.R., Lee M.Y., Oh W.S., Kwon K.T., Jung D.S., Lee N.Y., Song J.H. 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 (1): 111-15.
- Ungheir D.E., Albin E., Belluco G. In-Vitro susceptibility of quinolone-resistant clinical isolates of Escherichia coli to fosfomycin trometamol. J Chemother. 2002. 14: 237-40.
- Pullukku H., Tasbakan M., Sipahi O.R., Yalmazhan 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 (1): 62-5.
- 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. 34 (2): 111-20.