

Инфекции мочевыводящих путей: пути решения проблемы антибиотикорезистентности

Э.В. Супрун, д.мед.н., профессор,
кафедра общей фармации и безопасности лекарств Института повышения квалификации
специалистов фармации Национального фармацевтического университета, г. Харьков

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) остаются одной из наиболее важных проблем современной урологии и медицины в целом. Согласно статистическим данным, по обращаемости за амбулаторной помощью ИМП занимают второе место после инфекций респираторного тракта. В настоящее время широко используются клиническая классификация ИМП и клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU), составленные по принципам «медицины, основанной на доказательствах». Основным методом лечения ИМП является антимикробная терапия, которая преследует две основные цели – быстрый и эффективный ответ на терапию и профилактику рецидивов у каждого отдельного пациента, а также предотвращение формирования резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Основой рационального применения противомикробных средств являются назначение строго по показаниям, адекватный выбор антибиотика (комбинации препаратов) и соблюдение оптимальной продолжительности курса лечения. Терапия неосложненных ИМП у взрослых и антимикробная профилактика при рецидивирующей ИМП включает триметоприм или его сочетание с сульфаниламидами в качестве альтернативных антибиотиков. Антимикробная профилактика при рецидивирующей ИМП должна быть тщательно оценена в каждом отдельном случае, но особо приветствуются эффективные альтернативные меры и препараты, в том числе комбинация сульфаметоксазол/триметоприм.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, антимикробная терапия, комбинация сульфаметоксазол/триметоприм.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) остаются одной из наиболее важных проблем современной урологии и медицины в целом. ИМП чаще всего являются неосложненными доброкачественными заболеваниями, однако ввиду тяжелой симптоматики они приносят большой дискомфорт и значительно снижают качество жизни. При этом существуют как манифестные, так и малосимптомные (скрытые) варианты с латентным течением, способные к манифестации на фоне других инфекционных заболеваний.

ИМП занимают ведущее место среди инфекций организма человека в целом. Согласно статистическим данным, по обращаемости за амбулаторной помощью ИМП занимают второе место после инфекций респираторного тракта. В США, по оценкам Американской урологической ассоциации, за год регистрируются около 7 млн визитов к врачу, обусловленных инфекцией мочевыводящей системы, более 100 тыс. пациентов госпитализируются, а ежегодные затраты, связанные с этой патологией, превышают 1,6 млрд долларов США [1]. Например, обычный цистит, протекающий в неосложненной форме, обуславливает до 1,7 млн дней неработоспособности в год, что с точки зрения экономики имеет выраженное негативное значение. Многие авторы по пока-

зателям заболеваемости и распространенности (от 10 до 40%) сравнивают ИМП с сахарным диабетом и относят их к числу социальных болезней.

Факторы риска развития ИМП. Риск развития ИМП зависит от возраста и пола пациента, наличия сопутствующих заболеваний и патологии мочевыводящих путей [2]. У женщин риск ИМП в 30 раз выше, чем у мужчин [3]. В возрасте от 2 до 15 лет девочки болеют ИМП в 6 раз чаще, чем мальчики. Почти такое же соотношение заболеваемости у мужчин и женщин наблюдается в молодом и среднем возрасте, однако в пожилом возрасте ИМП чаще возникает у мужчин.

Важными факторами риска острого цистита у молодых женщин являются частота половых актов и характер применяемых контрацептивов: частота возникновения заболевания выше при использовании диафрагм и спермицидов. Во время беременности риск возникновения ИМП повышается, они развиваются у 4-10% беременных женщин, у 25-30% рожениц выявляется бактериурия [4]. У женщин в постменопаузальный период частота развития неосложненных ИМП составляет 20%.

Классификация ИМП. Согласно анатомической классификации, ИМП подразделяют на инфекции нижних и верхних отделов мочевыводящих путей. К инфекциям нижних отделов мочевыво-

дящих путей относятся острый цистит и уретрит, к инфекциям верхних отделов мочевыводящих путей – острый и хронический пиелонефрит.

Неосложненные ИМП возникают у больных при отсутствии обструктивных уропатий и структурных изменений в почках и мочевыводящих путях (разные формы мочекаменной болезни, поликистоз, аномалии развития и расположения почек, стриктуры мочеточника, уретры, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, доброкачественная гиперплазия предстательной железы с нарушением пассажа мочи из верхних мочевыводящих путей и т. д.), а также у пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний. *Осложненные ИМП* возникают у пациентов с различными обструктивными уропатиями, серьезными сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, нейтропения), на фоне инструментальных (инвазивных) методов обследования и лечения [5, 6]. Осложненные ИМП могут приводить к развитию тяжелых гнойно-септических осложнений, бактериурии, сепсиса. Необходимость выделения осложненных и неосложненных ИМП определяется различием их этиологии и подходов к лечению [7]. Следует учитывать, что неосложненные ИМП могут протекать не только в легкой/среднетяжелой, но и в тяжелой форме с выраженными симптомами интоксикации.

В настоящее время наиболее широко используется клиническая классификация инфекций мочевых путей, предлагаемая Европейской ассоциацией урологов (EAU) [1]. Впервые клинические рекомендации EAU были опубликованы в 2001 году, с тех пор они регулярно обновляются. Рекомендации составлены по принципам «медицины, основанной на доказательствах», анализируемые в них исследования классифицированы в соответствии с уровнями доказательности данных, и каждая разработанная на их основе рекомендация отнесена в соответствующую категорию (таблицы 1 и 2).

В соответствии с обновленными рекомендациями EAU, ИМС классифицируются по нескольким группам признаков. В зависимости от локализации инфекции могут быть представлены уретритами, циститами, пиелонефритами и уросепсисом. Выраженность воспалительной реакции варьирует от низкой (характерна для циститов) до средней (неосложненный пиелонефрит) и высокой (осложненный пиелонефрит). Крайним ее проявлением считается уросепсис, при котором встречается синдром системного воспалительного ответа, органная дисфункция либо выраженная полиорганная недостаточность.

Наличие имеющихся у пациента факторов риска оценивается по системе ORENUC, где:

- O – их отсутствие;
- R – зарегистрированные факторы риска рецидивирующей ИМС, но без угрозы осложнений (гормональная контрацепция, сексуальная активность, контролируемый сахарный диабет);

Таблица 1. Уровни доказательности данных (по данным Sackett et al. [8])

Уровень	Тип доказательств
Ia	Доказательства, полученные в мета-анализах рандомизированных исследований
Ib	Доказательства, полученные как минимум в одном рандомизированном исследовании
IIa	Доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном контролируемом исследовании без рандомизации
IIb	Доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном полуконтролируемом исследовании другого типа
III	Доказательства, полученные в хорошо спланированных не экспериментальных исследованиях, таких как сравнительные, корреляционные исследования и описания клинических случаев
IV	Доказательства, полученные из отчетов экспертных комиссий, на основе мнений или клинического опыта авторитетных специалистов

Таблица 2. Категории рекомендаций (адаптировано из [8])

Категория	Основа рекомендаций
A	Основаны на клинических исследованиях надлежащего качества и единообразия, касающегося специфических рекомендаций, включая как минимум одно рандомизированное исследование
B	Основаны на адекватно проведенных, но не рандомизированных клинических исследованиях
C	Разработаны, несмотря на отсутствие прямо применимых клинических исследований надлежащего качества

- E – неврологические факторы риска с вероятностью развития осложнений (мужской пол, беременность, неконтролируемый диабет);
- N – ренальные факторы риска с угрозой формирования осложнений (кистозные заболевания почек, почечная недостаточность);
- U – урологические факторы риска, которые могут быть устранены с риском формирования осложнений (обструкция мочевыводящих путей, кратковременная катетеризация, урологические операции, контролируемые нарушения мочеиспускания нейрогенного происхождения);
- C – урологические факторы риска, которые невозможно устранить, или наличие постоянного катетера (постоянная обструкция мочевыводящих путей, длительная катетеризация, неконтролируемые нарушения мочеиспускания нейрогенной природы).

Также учитываются микробиологические факторы.

Этиология. К уропатогенным микроорганизмам, вызывающим более 90% инфекций мочевыводящих путей, относятся бактерии семейства

Enterobacteriaceae, а также *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*. В то же время такие микроорганизмы, как *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus* spp., дифтероиды, лактобациллы, анаэробы, практически не вызывают эти инфекции, хотя также колонизируют прямую кишку, влагалище и кожу.

На особенности этиологии и резистентности возбудителей ИМП влияют два основных фактора – место возникновения инфекции и наличие осложняющих факторов [9]. По месту возникновения ИМП принято подразделять на внебольничные (амбулаторные) и госпитальные (нозокомиальные, внутрибольничные). Первые возникают у амбулаторных пациентов вне стационаров, хотя могут быть причиной госпитализации. К госпитальным ИМП относят инфекции, развившиеся не ранее 48 часов после госпитализации пациентов в стационар. Этиология *внебольничных ИМП* достаточно хорошо изучена за последние десятилетия. Главной особенностью этих инфекций является достаточно прогнозируемый спектр возбудителей, на 85-95% представленный бактериями рода Enterobacteriaceae, в основном *Escherichia coli*. Структура возбудителей *нозокомиальных ИМП* существенно сложнее – доля *E. coli* как правило значительно ниже, возрастает роль *P. aeruginosa*, неферментирующих грамотрицательных палочек, энтерококков, стафилококков. Спектр возбудителей *нозокомиальных ИМП* достаточно сложно предсказать, так как он может значительно отличаться между разными городами, стационарами и даже между разными отделениями одного и того же стационара.

Наличие или отсутствие осложняющих факторов у пациентов с ИМП является одним из главных параметров, определяющих особенности наблюдения пациентов и выбора терапии. К микробиологическим особенностям осложненных ИМП относятся: более широкий спектр возбудителей и высокая частота выделения резистентных бактерий по сравнению с неосложненными ИМП [10]. *E. coli* является основным возбудителем как при неосложненных, так и при осложненных ИМП. Однако при осложненных ИМП более часто выделяются другие бактерии, такие как *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterococcus* spp. и др. В этиологии инфекций нижних отделов урогенитального тракта определенное значение имеют атипичные микроорганизмы (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*), что необходимо учитывать при назначении антибактериального препарата.

Как правило, осложненные ИМС развиваются на фоне анатомических аномалий мочевыводящих путей (камней почек, опухолей, кист, гиперплазии предстательной железы), метаболических или гормональных нарушений (при сахарном диабете, почечной недостаточности, мочекаменной болезни), инфицирования внутрибольничной или полирезистентной флорой, иммунодефицита; в отличие от неосложненных, поражают преимуще-

ственно мужчин и женщин пожилого возраста, развиваются в условиях анатомических (стриктуры) или функциональных (рефлюкс мочи) аномалий мочевыводящих путей, после проведения инвазивных урологических процедур (цистоскопии, катетеризации мочеточников) и сочетаются с различной коморбидной патологией (мочекаменная болезнь, гиперплазия предстательной железы, сахарный диабет). Помимо этого, осложненные ИМС чаще встречаются у беременных и женщин в постменопаузальном периоде и могут быть вызваны микст-инфекцией (*E. coli*, *Proteus* spp., *Candida albicans*, *S. agalactiae*, *Klebsiella* spp.).

Лечение ИМП преследует две основные цели: быстрый и эффективный ответ на терапию и профилактику рецидивов у каждого отдельного пациента, а также предотвращение формирования резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (АБП) или как минимум предотвращение ее дальнейшего роста [11].

В соответствии с действующими рекомендациями Европейской ассоциации урологов, основным методом лечения ИМП является антимикробная терапия. На сегодня нет доказательных данных об эффективности других методов лечения. Так, при неосложненных ИМП у взрослых антибактериальная терапия рекомендуется на основе доказательств того, что клинический успех наблюдается значительно чаще у женщин, получавших антибиотика, по сравнению с принимавшими плацебо [12] (УД 1a, категория А). Согласно рекомендациям, при выборе антибиотика для терапии ИМП следует учитывать такие факторы, как:

- спектр и чувствительность культур этиологических уропатогенов;
- эффективность препаратов по результатам клинических исследований;
- переносимость и побочные эффекты;
- неблагоприятные экологические последствия (влияние на окружающую среду);
- стоимость;
- наличие (доступность).

Основные трудности и недостатки в проведении антибактериальной терапии связаны с увеличением резистентности микробных возбудителей. Подтверждением чрезвычайной актуальности этого вопроса является принятая в 2001 г. Всемирной организацией здравоохранения «Глобальная стратегия по сдерживанию антимикробной резистентности». Эта программа направлена на обеспечение гарантий эффективности таких жизненно важных препаратов, как антибиотики, не только для нынешнего, но и для будущих поколений людей. ВОЗ называет антибиотикорезистентность угрозой глобальной стабильности и национальной безопасности и призывает всех, начиная от пациентов и заканчивая государственными регуляторными органами, к рациональному использованию антибиотиков.

Основой рационального применения противомикробных средств являются назначение строго

по показаниям (не для подстраховки), адекватный выбор антибиотика (комбинации препаратов) и соблюдение оптимальной продолжительности курса лечения. В большинстве случаев инфекционных заболеваний, в том числе при ИМП, стартовая противомикробная терапия назначается эмпирически, то есть без лабораторной идентификации возбудителя. Эффективность антибактериальной терапии ИМП в стационаре гораздо сложнее прогнозировать, так как медицинские учреждения существенно различаются по уровню резистентности микроорганизмов. Назначение АБП у больных с ИМП в стационаре должно основываться на данных микробиологической диагностики возбудителя инфекции у каждого конкретного пациента и его чувствительности к АБП, а также на данных непосредственного периодического мониторинга лечебного учреждения, т. е. терапия должна быть целенаправленной (этиотропной).

Л.С. Страчунский и Р.С. Козлов (1996) подчеркивают, что АБП принципиально отличаются от других лекарственных веществ тем, что их действие направлено на микроорганизмы, а не на организм пациента [13]. Исследования эффективности АБП показали, что значительный вклад в формирование антибиотикорезистентности патогенной микрофлоры вносят ошибки диагностики, использование некачественных или фальсифицированных препаратов, неправильное назначение и безрецептурный отпуск АБП, а также чрезмерное применение антибиотиков в сельском хозяйстве. В результате действия различных факторов появляются штаммы, которые в зависимости от устойчивости к действию АБП могут быть разделены на полирезистентные, экстремально резистентные или панрезистентные (не чувствительные ко всем существующим антибиотикам).

Наблюдения показывают, что неадекватная стартовая антибактериальная терапия приводит к повышению смертности пациентов с тяжелыми ИМП в 1,5-3 раза, увеличению длительности назначения внутривенных антибиотиков на 5-7 дней и госпитализации на 4-5 дней. Также необходимо учитывать, что клиническая эффективность антимикробного препарата напрямую связана с адекватной дозировкой и продолжительностью его применения, а выбор дозы и кратности введения антибиотика определяется фармакодинамическими особенностями используемого препарата.

Следует напомнить, что самым частым бактериальным возбудителем ИМП является *E. coli*, которая, по данным N.S. Sheerin (2011), вызывает 77% внебольничных, 56% госпитальных ИМП и 69% случаев пиелонефрита. Реже причиной ИМП выступают иные представители семейства Enterobacteriaceae (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) и некоторые микроорганизмы – *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus* (на каждого из них, по данным N.S. Sheerin, приходится примерно по 2-5% случаев). Таким образом,

при выборе антибиотика для лечения ИМП необходимо прежде всего учитывать чувствительность к ним кишечной палочки и других энтеробактерий, а также потенциал антибиотиков относительно селекции устойчивых штаммов этих возбудителей. К сожалению, следует отметить, что при лечении ИМП антибиотики правильно назначаются лишь в 1/3 случаев, несмотря на то, что существует большое количество практических рекомендаций по рациональной антибиотикотерапии.

Возбудители ИМП, прежде всего *E. coli*, обладают природной (первичной) чувствительностью ко многим антибиотикам, например, сульфаниламидам. На фоне отмеченного в последние годы сокращения использования сульфаниламидов широкое распространение получили комбинированные препараты, содержащие сульфаниламид в сочетании с триметопримом. Наиболее известным препаратом данной группы является сульфаметоксазол/триметоприм (ко-тримоксазол, Бисептол). Так, в действующих рекомендациях Европейской ассоциации урологов и Американской урологической ассоциации широко предлагается использование комбинации триметоприм/сульфаметоксазол.

Бисептол (триметоприм/сульфаметоксазол) – один из наиболее известных антибактериальных препаратов для лечения легких и среднетяжелых внебольничных инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, кишечных инфекций [14].

Кроме того, его нередко используют и при внутрибольничных инфекциях. Бисептол представляет собой сочетание сульфаметоксазола (сульфаниламид средней продолжительности действия) и триметоприма в соотношении 5 : 1. Комбинации триметоприма с сульфаниламидами характеризуются бактерицидным эффектом и широким спектром активности, включая микрофлору, устойчивую ко многим антибиотикам и обычным сульфаниламидам.

Механизм действия. Основным в комбинации является триметоприм, который (как и сульфаниламиды) принадлежит к группе антифолиевых препаратов. Триметоприм является конкурентным ингибитором дигидрофолатредуктазы (ДГФР) и нарушает один из основных этапов синтеза нуклеиновых кислот – образование тетрагидрофолиевой кислоты из дигидрофолиевой. В терапевтической концентрации триметоприм тормозит синтез фолиевой кислоты у прокариотов и не нарушает его у человека. Это связано с тем, что бактериальная ДГФР в 50 000-100 000 раз чувствительнее к триметоприму, чем ДГФР животных и человека. Триметоприм обладает медленным бактерицидным действием. По антимикробному

спектру близок к сульфаниламидам, но его активность в 20-100 раз выше.

Сульфаниламиды, являясь структурными аналогами пара-аминобензойной кислоты, действуют как конкурентные ингибиторы дигидроптероатсинтетазы, необходимой для биосинтеза фолатов. В результате нарушается образование дигидроптероевой кислоты – промежуточного продукта синтеза фолиевой кислоты, которая является субстратом для синтеза нуклеиновых кислот бактерий.

Микробиологические характеристики. Триметоприм обладает выраженной бактерицидной активностью в отношении многих грамположительных кокков и грамотрицательных палочек. Сульфаметоксазол более активен, чем триметоприм, против *Neisseria gonorrhoeae*, *Brucella* spp., *Nocardia asteroides*, *C. trachomatis*. Бисептол имеет широкий спектр активности и действует на многие грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Активность Бисептола в отношении госпитальных штаммов грамотрицательных бактерий, таких как энтеробактер, ацинетобактер, морганелла, вариабельна.

Резистентность микроорганизмов. Существует три хромосомно-детерминированных механизма резистентности к триметоприму: потеря потребности в тимине; гиперпродукция ДГФР; нарушение проницаемости клеточной стенки. Четвертым механизмом является плазмидная устойчивость вследствие выработки триметоприм-резистентных вариантов ДГФР, обуславливающая высокий уровень резистентности к триметоприму. Наиболее частым механизмом резистентности к сульфаниламидам у клинических штаммов грамотрицательных бактерий является плазмидная резистентность, обусловленная наличием альтернативных сульфаниламид-резистентных вариантов ДГФР. Триметоприм замедляет развитие резистентности к сульфаниламидам.

Фармакокинетические параметры. После приема внутрь триметоприм хорошо всасывается. При приеме внутрь обычной дозы триметоприма (160 мг) концентрация в сыворотке достигает пика (2 мг/л) через 1-2 ч, период полувыведения составляет 9-13 ч. Ввиду своей липофильности триметоприм быстро и хорошо распределяется в различных органах и тканях, особенно высокие концентрации отмечаются в печени, почках, простатической жидкости и вагинальном секрете. При воспаленных мозговых оболочках триметоприм, как и сульфаметоксазол, хорошо проникает в ЦНС, где его концентрация составляет 25-40% от сывороточной. Триметоприм выводится преимущественно с мочой и меньше – с желчью; 60-80% дозы выводится в неизменном виде с мочой в течение 24 ч, а метаболиты обладают биологической активностью. Концентрация триметоприма в моче во много раз превышает ингибирующую концентрацию для большинства уропатогенов. По степени всасывания и экскреции сульфаметоксазол близок к триметоприму. При почечной

недостаточности выведение сульфаметоксазола и триметоприма замедляется до 20-30 ч и более, что требует изменения схемы применения. Оба препарата удаляются при гемодиализе.

Таким образом, Бисептол (комбинация сульфаметоксазол/триметоприм) характеризуется не только двойным механизмом действия, широким спектром антибактериальной активности и благоприятными фармакокинетическими параметрами, но и относительно низкими темпами формирования резистентности микроорганизмов, в том числе уропатогенов. Кроме того, как заметили Р. Nuovinen и соавт., «триметоприм в виде монотерапии или в комбинации с сульфаметоксазолом является довольно эффективным и недорогим препаратом».

В соответствии с действующими рекомендациями Европейской ассоциации урологов, лечение инфекций мочевых путей является основным показанием к применению триметоприма (в виде монотерапии или в комбинации с сульфамидами, например, с сульфаметоксазолом). Триметоприм с или без сульфаметоксазола также может использоваться для профилактики рецидивирующего цистита.

Частота резистентности *E. coli* к триметоприму может различаться в разных странах, поэтому препарат не рекомендуется применять для эмпирической терапии острого неосложненного цистита или пиелонефрита в регионах, где частота резистентности к нему составляет > 10-20%. При осложненных ИМП Бисептол следует применять только с учетом результатов культурального исследования. При применении триметоприма, особенно в комбинации с сульфаметоксазолом, могут наблюдаться тяжелые, хотя и редкие, нежелательные явления, такие как синдром Лайелла, синдром Стивенса – Джонсона и панцитопения.

Терапия неосложненных ИМП у взрослых включает триметоприм или его сочетание с сульфаниламидами в качестве альтернативных антибиотиков.

Бисептол (160/800 мг два раза в течение 3 дней) следует рассматривать как лекарственное средство первого выбора в районах с известным уровнем резистентности к кишечной палочке < 20% (УД 1b, категория В). Однако следует принять во внимание побочные эффекты, в том числе нежелательные

экологические эффекты и формирование резистентности.

Антибиотикопрофилактика. Пациентам с часто рецидивирующими неосложненными ИМП (более 2 обострений в течение 6 мес или более 3 обострений в течение года) необходимо проводить профилактическую терапию [16]. Антимикробная профилактика может проводиться непрерывно (ежедневно, еженедельно) в течение длительных периодов времени (3-6 месяцев) или в виде единой посткоитальной дозы. При таком режиме профилактики снижаются доза препарата и число нежелательных реакций, риск селекции резистентных штаммов.

Рекомендуются следующие режимы антибиотикопрофилактики рецидивирующих ИМП:

- длительный прием антибиотиков в низкой дозе на ночь (УД Ia, категория A) – Бисептол 40/200 мг 1 раз в день;
- профилактика после полового контакта (для женщин с эпизодами инфекций после полового контакта) (УД Ib, категория A) – Бисептол 40/200 мг 1 раз в день;
- самостоятельно начатая пациентом терапия при развитии рецидива ИМП также может быть рекомендована хорошо информированным женщинам молодого возраста (УД IIa, категория B) – Бисептол 40/200 мг 1 раз в день или 40/200 мг три раза на протяжении недели.

В целом в рекомендациях указывается, что антимикробная профилактика при рецидивирующей ИМП должна быть тщательно оценена в каждом отдельном случае, но особо приветствуются эффективные альтернативные меры и препараты, в том числе Бисептол.

Таким образом, несмотря на наличие в арсенале врачей большого количества современных антибактериальных препаратов, проблему лечения ИМП нельзя считать окончательно решенной. Основной преградой на пути к ее решению является антибиотикорезистентность возбудителей. К ее стремительному росту, который мы наблюдаем в последние десятилетия, приводит чрезмерно активное и бесконтрольное применение АБП. При этом темпы роста устойчивости

патогенных и условно-патогенных микроорганизмов опережают успехи фармацевтической индустрии, что не позволяет компенсировать проблему растущей антибиотикорезистентности созданием новых противомикробных средств. Рациональным в терапии ИМП является взвешенное и аргументированное применение антибактериальных препаратов с доказанной эффективностью, в том числе рекомендованных Европейской ассоциацией урологов.

Список литературы

1. Guidelines on Urological Infections, European Association of Urology / M. Grabe, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto [et al.]. – EAU, 2014. – 126 p.
2. Nosocomial urinary tract infections (NUTI) in adult patients: Consensus conference 2002, short text // *Medicine et maladies infectieuses*. – 2003. – Vol. 33 (Suppl.). – S. 218-222.
3. Shoskes D.A. Urinary tract infections / D.A. Shoskes // *Am. Urol. Association Educational Review Manual in Urology* / ed. F. Morey, D.A. Shoskes [3rd ed.]. – E&R, 2011. – P. 737-766.
4. Torres M. Gynecologic and other infections in pregnancy / M. Torres, S. Moayed // *Emerg. Med. Clin. North. Am.* – 2012. – Vol. 30, № 4. – P. 869-884.
5. Risk factors for postoperative urinary tract infection and urinary retention in patients undergoing surgery for colorectal cancer / C.Y. Kang, O.O. Chaudhry, W.J. Halabi [et al.] // *Am. Surg.* – 2012. – Vol. 78, № 10. – P. 1100-1104.
6. Integrative review: evidences on the practice of intermittent/indwelling urinary catheterization / E.F. Ercole, T.G. Macieira, L.C. Wenceslau [et al.] // *Rev. Lat. Am. Enfermagem*. – 2013. – Vol. 21, № 1. – P. 459-468.
7. Barbosa-Cesnik C. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection / C. Barbosa-Cesnik, M.B. Brown, M. Buxton [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 52, № 1. – P. 23-30.
8. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (May 2009) Infections / Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett [et al.] // Updated by Jeremy Howick March 2009.
9. Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection / W.E. van der Starre, C. van Nieuwkoop, S. Paltansing [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2011. – Vol. 66, № 3. – P. 650-656.
10. Risk Factors for Community-Acquired Urinary Tract Infection Due to Quinolone-Resistant *E. coli* / M. Prelog, D. Schieffeler, M. Fille [et al.] // *Infection*. – 2008. – Vol. 36, № 1. – P. 41-45.
11. EAU/International Consultation on Urological Infections / K.G. Naber (chair), A.J. Schaeffer, C.F. Hynes [et al.] // The Netherlands, European Association of Urology. – 2010.
12. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials Infections / M.E. Falagas, I.K. Kotsantis, E.K. Vouloumanou [et al.] // *J Infect.* – 2009 – Vol. 58, № 2. – P. 91-102.
13. Страчунский Л.С. Современные взгляды на применение ко-тримоксазола / Л.С. Страчунский, Р.С. Козлов // *Клиническая фармакология и терапия*. – 1997. – Т. 6, № 2. – С. 27-31.
14. Gupta K. Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI Infections / K. Gupta, W.E. Stamm // *Int J Antimicrob Agents*. – 2002. – Vol. 19, № 6. – P. 554-556.
15. Hooton T.M. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection / T.M. Hooton, W.E. Stamm // *Infect Dis Clin North Am.* – 1997. – Vol. 11, № 3. – P. 551-581.
16. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review / A.M. Bootsma, P.M.P. Laguna, S.E. Geerlings [et al.] // *Eur. Urol.* – 2008. – Vol. 54, № 6. – P. 1270-1286.