Gynekology5 (2009).qxd 12/18/09 6:10 PM Page 40

Неосложненная инфекция мочевых путей

П.Л.Хазан, Т.С.Перепанова
ФГУ НИИ урологии Росмедтехнологий (дир. – проф. О.И.Аполихин), Москва

Инфекции мочевых путей (ИМП) – термин, охватывающий широкий круг заболеваний, при которых имеется микробная колонизация в моче – свыше 10^4 колоний микроорганизмов в 1 мл мочи и/или микробная инвазия с развитием инфекционного процесса в какой-либо части мочеполового тракта от наружного отверстия уретры до коркового вещества почек. В зависимости от преимущественного инфекционного поражения какого-либо органа выделяют пиелонефрит, цистит, простатит, уретрит и т.д. [1]. Однако если какая-либо часть или участок мочеполовой системы инфицированы, всегда есть риск инвазии бактерий для всей мочеполовой системы. Различают неосложненные и осложненные инфекции верхних или нижних мочевых путей.

К неосложненным инфекциям мочевых путей относят острые циститы, пиелонефриты и уретриты у больных, чаще женщин, при отсутствии каких-либо нарушений к оттоку мочи из почек или мочевого пузыря и структурных изменений в почках или мочевыводящих путях, а также у пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний. Это обычный острый восходящий цистит или пиелонефрит без нарушения оттока мочи у относительно здоровых женщин с нарушениями мочеиспускания, наличием примесей, гноя в моче, иногда сопровождающийся примесью крови в моче, субфебрильной температурой тела и болями в боку [2]. Этот вид инфекции хорошо поддается химиотерапии, и эти пациенты первично, как правило, обращаются к врачу-терапевту. Острый неосложненный бактериальный цистит в 80% случаев вызывается *E. coli* и в 15% – другими возбудителями: *St. saprophyticus, Klebsiella spp., Proteus spp.* [3].

Сравнительно высокая частота циститов у женщин объясняется следующими факторами [4]:

• анатомо-физиологическими особенностями уретры – мочеиспускательного канала (короткая и широкая уретра, близость к естественным резервуарам инфекции – заднепроходное отверстие, влагалище);

• способностью микроорганизмов, вызывающих инфекционный процесс в уретре и мочевом пузыре, к адгезии к клеткам эпителия;

• частыми сопутствующими гинекологическими заболеваниями – воспалительными процессами во влагалище, в преддверии влагалища, гормональными нарушениями, приводящими к дисбактериозу влагалища и размножению в нем патогенной микрофлоры;

• генетической предрасположенностью.

Адгезия бактерий к уроэпителиальным клеткам является одним из важных патогенных факторов в развитии инфекций мочевых путей. Адгезия микроорганизмов реализуется в 2 вариантах: а) сосуществование с клеткой-хозяина объединенным гликокаликсом (персистенция). Этот феномен лежит в основе периодически возникающей агрессии микроорганизмов против клеток-хозяина; б) повреждение гликокаликса и контакт с клеточной мембраной – инициальный этап развития воспалительной реакции. Адгезированные микроорганизмы трудно диагностируются, так как не создают колоний на питательных микробиологических средах, в связи с чем происходит недооценка в диагностике рецидивов инфекции [5]. Уропатогенные штаммы кишечной палочки содержат белковые структуры (адгезины, пилины), ответственные за адгезивную способность бактерий. Посредством фимбрий (длинные и тонкие экстрафлексии тела бактерии) микроорганизмы связываются друг с другом и передают плазмиды, экстрахромосомный генетический материал. Они способны кодировать и затем передавать другим бактериям различные факторы вирулентности: устойчивость к антибиотикам, выработку фактора колонизации, выработку токсинов, мембранных белков и др. Межбактериальное скопление (коагрегация) может образовать плотный слой на поверхности клетки или искусственных материалах (катетеры). Уропатогенные штаммы кишечной палочки различаются адгезинами (фимбриальные и нефимбриальные). Различные типы адгезинов 1, P, S, AFA имеют на уровне почек и мочевых путей свои места прилипания. Штаммы кишечной палочки-носителя адгезина P прочно срастаются с переходным и плоским эпителием уретры и проявляют тропность к паренхиме почки [5]. Один штамм уропатогенной *E. coli* может произвести на свет генетически разные адгезины. Многообразие защитных свойств бактерий обусловливает возможность персистенции микроорганизмов в мочеполовой системе человека. Фимбриальная клетка может приобретать нефимбриальную клеточную форму, менять количество «ресничек» в соответствии с генетически контролируемым явлением. Со стороны макроорганизма существуют генетические факторы, обусловливающие предрасположенность к рецидивирующей инфекции мочевых путей, наличие специфических рецепторов на слизистых оболочках для различных микроорганизмов. Одновременная инокуляция фимбриального штамма P кишечной палочки и его специфического рецептора блокирует инфекционный процесс [5].

В патогенезе рецидивирующей мочевой инфекции также имеет значение рефлюкс мочи, как мочепузырно-мочеточниковый, так и эпизодический мочеточниковый, вызванный бактериальными эндотоксинами, которые, воздействуя на клетки гладкой мускулатуры мочевых путей, могут вызвать их частичный спазм и рефлюкс мочи. У молодых женщин с «вагинализацией уретры», у которых наружное отверстие мочеиспускательного канала открывается непосредственно вблизи к преддверию влагалища, в ходе полового акта возможно нарушение эпителиального слоя уретры, что создает условия для колонизации фекальными бактериями из влагалища и преддверия влагалища [3].

При выборе антимикробного лечения неосложненных инфекционных поражений нижних мочевых путей у женщин необходимо определить причину так называемого синдрома острой дизурии, маскирующего различные заболевания мочевого пузыря, уретры и влагалища.

Возбудителями уретрита, клиническая симптоматика которых схожа с острым циститом, в настоящее время в большинстве случаев, кроме уропатогенов, являются хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, гонококковая инфекция и вирус простого генитального герпеса, т.е. заболевания, передающиеся половым путем. Причиной острой дизурии у женщин также могут быть заболевания, при которых нарушается колонизационная резистентность и микроценоз влагалища: бактериальный вагиноз (БВ), урогенитальный кандидоз и вагиниты.

При бактериальном вагинозе появляются так называемые БВ-ассоциированные микроорганизмы [6]. При урогенитальном кандидозе уменьшение (исчезновение) эндогенной микрофлоры влагалища и изменение pH вагинального секрета способствуют

адгезии грибов *Candida* к эпителию влагалища. В зависимости от адгезии и инвазии дрожжеподобных грибов в эпителиальную клетку, что приводит к развитию тканевой реакции, различают кандидозную инфекцию и кандиданосительство. Наконец, нарушения микроценоза влагалища могут быть при колонизации патогенными микроорганизмами, такими как *Trichomonas vaginalis, Neisseria gonorroeae, Chlamydia trachomatis.* Лечение всех этих заболеваний, имеющих одинаковые клинические проявления в виде синдрома «острой дизурии», различается.

Выбор фармакотерапии БВ – антианаэробные препараты: производные имидазола и клиндамицин. Однократное применение метронидазола в дозе 2 г так же эффективно, как и 5–7-дневные курсы [7]. При выборе терапии больных с кандидозной инфекцией (острый урогенитальный кандидоз, рецидивирующий урогенитальный кандидоз и кандиданосительство) наиболее эффективными являются препараты из группы азолов, большинство из которых предназначено для местной терапии. Клотримазол, вагинальные таблетки с содержанием 100 мг препарата, ежедневно на ночь в течение 6 (при остром) – 12 дней (при рецидивирующем кандидозе дополнительно клотримазол в виде крема на область вульвы не менее 12 дней для предотвращения рецидива заболевания). Натамицин в виде вагинальных свечей в течение 6–9 дней на ночь во влагалище, при рецидивирующем течении – до 12 дней. Наиболее эффективным препаратом является флуконазол (по 150 мг однократно при остром кандидозе или 1 раз в 3 дня при рецидивирующем течении, всего 450 мг), обладающий фунгицидным действием, высокой биодоступностью, хорошей переносимостью [6].

Целью антимикробного лечения и профилактики ИМП является уничтожение патогенных микроорганизмов в мочеполовой системе и/или предотвращение возврата инфекции, тем самым способствуя уменьшению или ликвидации заболевания. При выборе антибиотика учитывают серьезность и остроту заболевания, чувствительность микроорганизма к нему, спектр действия, а также фармакокинетические и фармакодинамические свойства самого антибиотика, т.е. всасывание из желудочно-кишечного тракта в кровь, распределение его по органам и тканям, выведение его из организма больного, побочные действия препарата. Эффективность антибиотиков зависит прежде всего от мишени действия (пенициллинсвязывающие белки, рибосомы, ДНК-гираза и др), от длительности воздействия антибиотика (ингибирование метаболических процессов в бактерии) и от высокой концентрации антибиотика в местах концентрации бактерий. Немаловажное значение имеет и стоимость лечения и самого препарата. Однако, с современных позиций, при оценке стоимости лечения учитывают не просто цену 1 таблетки или упаковки лекарственных препаратов, а стоимость лечения в тесной связи с его эффективностью, влиянием на качество жизни пациента, т.е. фармакоэкономические показатели.

В большинстве случаев острый цистит представляет поверхностные инфекции слизистой оболочки мочевого пузыря, легко поддающиеся терапии антимикробными препаратами [7]. В то же время, несмотря на легкость купирования острого неосложненного бактериального цистита и анатомически нормальные мочевые пути, цистит очень часто рецидивирует.

У женщин в постменопаузе эстрогенный дефицит – установленная и доказанная многочисленными исследованиями причина развития урогенитальных расстройств [8]. В связи с атрофией слизистой оболочки, снижением уровня эстрогенов концентрация лактобактерий во влагалище уменьшается, значение pH вагинального секрета повышается и в микробном пейзаже начинают преобладать факультативно-анаэробные микроорганизмы, что влияет на предрасположенность к рецидиву ИМП [9]. Дополнительными факторами могут быть недержание мочи, остаточная моча и выпадение мочевого пузыря и женских половых органов. Применяя интравагинально женские половые гормоны, можно снизить количество случаев ИМП за счет:

1) пролиферации влагалищного эпителия, увеличения синтеза гликогена, восстановления популяции лактобацилл во влагалищном биотопе, а также восстановления кислого pH влагалищного содержимого;

2) улучшения кровоснабжения влагалищной стенки, восстановления транссудации и ее эластичности, что приводит к исчезновению сухости, диспареунии, повышению сексуальной активности;

3) улучшения кровоснабжения всех слоев уретры, восстановления ее мышечного тонуса, качества коллагеновых структур, пролиферации уротелия, увеличения количества слизи. Опосредованный эффект эстрогенов проявляется увеличением внутриуретрального давления и уменьшением симптомов истинного недержания мочи при напряжении [10].

При изолированных урогенитальных расстройствах или первичном обращении пациенток старше 55 лет по поводу урогенитальных расстройств используют местную терапию эстриолом (свечи Овестин). При наличии выраженных атрофических изменений кожи наружных половых органов целесообразно использование крема Овестин. Ключевое отличие

Gynekology5 (2009).qxd 12/18/09 6:10 PM Page 42

эстриола от других эстрогенов заключается в том, что времени, в течение которого сохраняется комплекс эстриол-эстрогеновый рецептор, достаточно для выраженного ваго- и уротропного эффекта (1–4 ч), но недостаточно для развития побочных эффектов (пролиферации эндометрия, ткани молочных желез). Этим обусловлена его безопасность.

При сочетании явлений атрофического цистоуретрита или атрофического вагинита с климактерическим синдромом, дислипопротеинемией и/или снижением плотности костной ткани применяют индивидуально подобранные препараты для системной заместительной гормонотерапии [11–13].

В ситуациях частой возвратной инфекции нижних мочевых путей, рецидива заболевания, когда вновь выделяется первоначальный патогенный возбудитель, необходимо урологическое обследование на предмет выявления аномалий развития или сопутствующих заболеваний, соответствующая их коррекция и подбор адекватного антибиотика.

При выборе антибиотика 1-й линии для лечения инфекций нижних мочеполовых путей отдают предпочтение антибиотикам, достигающим высокой бактерицидной концентрации в моче, с минимальными побочными действиями на микрофлору кишечника и влагалища. Необходимо избегать назначения антибиотиков с плохим всасыванием из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как ампициллин, тетрациклин, ведущих к быстрому развитию дисбактериоза кишечника, так как фекальная флора является в большинстве случаев основным источником кишечной палочки и возбудителя инфекций нижних мочеполовых путей (ИНМП). Разрушение нормальной микрофлоры влагалища при антибиотикотерапии (в основном лактобактерий) также способствует колонизации влагалища патогенными бактериями, которые могут в дальнейшем колонизировать уретру и мочевой пузырь, а развитие грибкового вагинита может потребовать лечения, значительно более трудного, чем бактериального цистита. Антибиотик не должен вызывать селекцию резистентных штаммов бактерий, и соотношение стоимость/эффективность его должно быть оптимальным.

При лечении ИНМП в настоящее время, по данным Федерального руководства для врачей по использованию лекарственных средств, руководств Европейской и Американской урологических ассоциаций, руководствуясь принципами медицины, основанной на доказательствах, рекомендуют [9–17]: у взрослых пациентов – фторхинолоны, фосфомицина трометамол (однократно), у детей – ингибиторозащищенные β-лактамы и цефалоспорины II–III поколения. У беременных – аминопенициллины, цефалоспорины I–II–III поколения, фосфомицина трометамол (однократно), альтернатива – амоксициллин, нитрофурантоин, триметоприм/сульфаметоксазол.

Пероральную форму имеет амоксициллин/клавуланат, поэтому его рекомендуют к амбулаторному применению [14]. Амоксициллин всасывается из ЖКТ лучше, чем ампициллин. В сочетании с клавулановой кислотой сохраняет достаточный спектр антибактериальной активности. Амоксициллин активен в отношении чувствительных к пенициллинам грамположительных бактерий, а также в отношении не продуцирующих β-лактамазы штаммов *Escherichia coli, Proteus mirabilis* и др. Клавуланат является ингибитором большинства клинически значимых ферментов β-лактамаз многих представителей семейства *Enterobacteriaceae.* Комбинированный препарат обладает более широким спектром антибактериальной активности, включая продуцирующие β-лактамазы штаммы *Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Klebsiella spp., Bacteroides spp., Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis,* за исключением устойчивых к метициллину. Уровень резистентных штаммов кишечной палочки к «защищенным пенициллинам» невысокий. Нефторированные хинолоны – оксолиновая, налидиксовая, пипемидиевая кислоты в настоящее время – потеряли свое лидирующее положение в связи с появлением фторхинолонов и рекомендуются к применению только при легких формах ИМП (острый цистит, бессимптомная бактериурия, поддерживающая терапия при персистенции микроорганизмов при хронической ИМП). Они создают невысокие концентрации в тканях, не активны против грамположительных бактерий, к ним быстро развивается резистентность, особенно если используется неадекватная доза. Рекомендуются высокие дозы препарата, но это чревато симптомами нарушения центральной нервной системы (головные боли, конвульсии, головокружение). Из побочных действий также отмечают тошноту, рвоту, сыпь.

Выбор фторхинолонов для лечения ИМП обусловлен широким спектром антибактериальной активности, особенностями фармакокинетики и фармакодинамики, созданием высоких концентраций в крови и тканях. Биодоступность фторхинолонов не зависит от приема пищи. Фторхинолоны обладают длительным периодом полувыведения, что дает возможность дозирования 1–2 раза в сутки, их отличает хорошая переносимость, возможность применения при почечной недостаточности.

Фторхинолоны сохраняют высокую чувствительность уропатогенов – до 70% [15]. Минимальные ингибиторные концентрации очень низкие для большинства уропатогенов. Побочные действия нетяжелые. Фторхинолоны характеризуются хорошим проникновением в ткани, даже в предстательную железу, создавая в них концентрации, превышающие минимальные ингибирующие концентрации основных возбудителей. Фторхинолоны являются препаратами выбора при всех видах уроинфекций, однако в амбулаторной практике при лечении неосложненной ИМП целесообразнее применение норфлоксацина, так как он хуже проникает в ткани, чем ципрофлоксацин, пефлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин. Наиболее активно подвергается биотрансформации пефлоксацин, образуя активный метаболит – норфлоксацин, обладающий антибактериальной активностью [11, 14, 15]. Оральные цефалоспорины I–II поколения часто активны против грамположительных бактерий (кроме энтерококков), резистентных к ампициллину, в то же время слабо действуют на кишечную палочку и другие энтеробактерии. В то же время применение цефалоспоринов III поколения обосновано при лечении данной патологии, так как результатам последнего эпидемиологического исследования UTIAP-II не отмечаются выделения резистентных штаммов *E. coli* к цефтибутену при неосложненных ИМП, а при осложненных уровень резистентности составляет 1,4%. Ведущей причиной развития резистентности к β-лактамным антибиотикам среди грамотрицательных микроорганизмов являются β-лактамазы. Такой низкий уровень резистентности связан с тем., что цефтибутен обладает повышенной устойчивостью к β-лактамазам (плазмидным пенициллиназам и цефалоспориназам) по сравнению с другими цефалоспоринами благодаря добавлению карбоксиэтилидиновой группы в 7-ю позицию ациллярной части β-цепи. Цефтибутен характеризуется высокой биодоступностью (при приеме внутрь всасывается около 90% введенной дозы), что обеспечивает создание высоких плазменных концентраций и при этом 67,5–75,2% этого препарата выделяется с мочой в неизмененном виде. Максимальная концентрация цефтибутена в моче достигается в течение первых 4 ч и составляет 264 мкг/мл, что превышает $МПК_{90}$ для *E. coli* в 528 раз. Через 24 ч после приема концентрация цефтибутена остается достаточно высокой, превышая $МПК_{90}$ в 21 раз. К числу важных преимуществ цефтибутена относится минимальное воздействие на кишечную микрофлору в связи с тем, что данный антибиотик быстро и почти полностью абсорбируется в тонком кишечнике, выводится преимущественно почками, практически не метаболизируясь в печени. В толстом кишечнике цефтибутен инактивируется β-лактамазами *Bacteroides fragilis,* главным компонентом анаэ-

робной флоры кишечника. Деградация антибиотика в толстом кишечнике способствует сохранности нормальной кишечной микрофлоры с минимальными разрушениями нормальных микробных биоценозов (отмечается небольшое нарастание числа энтерококков без признаков роста титра *Clostridium spp.*). Цефтибутен используется 1 раз в сутки, что делает его удобным для приема.

Многочисленными исследованиями показано, что терапия неосложненной ИНМП короткими курсами до 3 дней является достаточной, а более длительная терапия не имеет преимуществ при лечении острого неосложненного цистита. Преимущество коротких курсов в том, что больные охотно соблюдают такой прием лекарств – 1 или 2 раза в сутки и всего 3 дня, а также в их низкой стоимости, редких нежелательных побочных действиях и уменьшении селекции устойчивых штаммов микроорганизмов. Можно использовать короткие курсы терапии в качестве диагностического теста. Доказаны фармакоэкономические преимущества однодозового лечения фосфомицином трометамолом при равной эффективности с курсовой терапией (3–5–7 дней), так как снижается риск побочных неблагоприятных действий препарата, отрицательное влияние на нормальную микрофлору кишечника и влагалища [4]. Пациенты с неэффективностью короткого курса терапии должны быть более тщательно обследованы урологом [16].

Если острый бактериальный цистит развивается на фоне сахарного диабета у лиц пожилого возраста, с частыми обострениями ИМП, курс лечения антибактериальными препаратами рекомендуется увеличивать до 7 дней. У беременных показано лечение цефалоспоринами II–III поколения. В частности, Европейское урологическое общество рекомендует 3-дневный курс цефтибутена для лечения острого цистита и асимптоматической бактериурии у беременных (IIa категория B). Фосфомицин трометамол (Монурал) также относится к препаратам, разрешенным к назначению у беременных. Альтернативные препараты – амоксициллин, защищенные β-лактамы, нитрофурантоин. Лечение фторхинолонами беременных женщин опасно развитием артропатий у плода, так как известно влияние фторхинолонов на развитие хрящевой ткани плода [17]. Не рекомендуется применять в I триместре фторхинолоны, триметоприм, тетрациклины, а в III триместре – сульфаниламиды.

При частых рецидивах ИНМП рекомендуют длительное антибактериальное лечение в течение 6–12 мес (1 таблетка на ночь), женщинам – посткоитальную антибиотикопрофилактику или одну дозу фосфомицина трометамола (3 г) каждые 10 дней в течение 3 мес [4]. При остром неосложненном пиелонефрите 1-й линией выбора антибиотиков являются фторхинолоны. Длительность антибактериальной терапии составляет до 7–10 дней. При грамположительной флоре – ингибиторозащищенные β-лактамы. Рекомендуется ступенчатая терапия: начинают с парентерального введения фторхинолонов с последующим переходом на пероральный прием. Препаратами 2-й линии при остром неосложненном пиелонефрите в случае выявления резистентных штаммов, а также у беременных, в период лактации и у детей рекомендуют цефалоспорины II–III поколения перорально. У детей при легком течении неосложненной ИМП применяют 1–2 дозы цефалоспоринов III поколения парентерально с дальнейшим переходом на пероральный прием, длительность лечения составляет до 10–14 дней (амоксициллин, цефалоспорины, триметоприм). При тяжелом течении заболевания рекомендуют в режиме ступенчатой терапии проводить парентеральную терапию до снижения температуры тела (при грамположительной флоре – цефалоспорины III поколения, защищенные β-лактамы) и далее переходят на пероральную терапию. При наличии 2 эпизодов ИМП у девочек и 1 эпизода ИМП у мальчиков необходимо урологическое обследование. У детей не рекомендуются короткие курсы антибактериальной терапии, тетрациклины, фторхинолоны.

При лечении уретрита, возбудителями которого являются *Neisseria gonorrhoeae, Chlamidia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Trichomonas vaginalis, Ureaplasma urealyticum,* эффективны однократные дозы цефалоспоринов и фторхиноло-

Gynekology5 (2009).qxd 12/18/09 6:10 PM Page 44

нов (cefixime или ceftibuten 400 мг перорально, ceftriaxone 250 мг внутримышечно, ciprofloxacin 500 мг внутрь, ofloxacin 400 мг внутрь). Антихламидийная терапия включает препараты 1-го ряда – азитромицин (1 г внутрь однократно), доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней. У препарата 2-го ряда – эритромицина (по 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7 дней)– имеется много нежелательных побочных действий. Из фторхинолонов рекомендуют офлоксацин по 200 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней перорально.

В заключение отметим некоторые рекомендации пациентам с часто рецидивирующим циститом (>3 обострений в год):

• продолжительный профилактический прием низких доз препаратов (фторхинолоны, фосфомицин, нитрофурантоин, триметоприм);

• у подростков, беременных и кормящих – оральный цефалоспорин (цефтибутен), фосфомицин;

• у пациентов с рецидивирующими ИНМП, коррелирующими с сексуальными отношениями, – однократный прием препарата после полового акта;

• у пациентов с редкими обострениями ИНМП предпочтение отдается самостоятельному приему препарата при появлении клинической симптоматики, под контролем бактериологических исследований мочи;

• у женщин в постменопаузе интравагинальное применение местных форм препарата «Овестин» (крем или свечи), до начала профилактического приема антибиотиков.

Литература

1. Дунаевский Л.И., Арсеньев Р.В. Урология амбулаторного врача. М., 1974; с. 89–105.
2. Calvin M. Kunin. Urinary Tract Infections. Detection, Prevention and Management. Fifth Edition. Williams and Wilkins, 1997.
3. Кремлинг Х., Лутвайер В., Хайнтц Р. Гинекологическая урология и нефрология. М., 1985.
4. Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. М., 1986.
5. Miniello G. Le infezioni urinary ricorrenti. Cic Edizioni internazionali s.r.e. 23p.1995.
6. Кисина В.И. Микроценоз влагалища в норме и при вагинальных инфекциях: методы его коррекции. Consilium Medicum 2002; 4 (7): 364–70.
7. Практическое руководство по инфекционным болезням. Под ред. Р.Е.Риза, Р.Г.Дугласа Бостон. Торонто, 1983; с. 738.
8. Балан В.Е. Клиническая картина, диагностика и лечение вагинальной атрофии в климактерии. Гинекология. 2009; 2 (11): 26–9.
9. Ледина А.В., Куликов А.Ю., Толкушин А.Г. Комплексное лечении и профилактика эстрогензависимых урогенитальных расстройств: клинические аспекты и фармакоэкономический анализ. Фармакоэкономика. 2009; 1.
10. Новикова В.А., Федорович О.К., Атанесян Э.Г. Овестин – в комплексной терапии урогенитальной атрофии у женщин с преждевременной недостаточностью функции яичников. Гинекология. 2009; 1 (11): 60–62.
11. Серов В.Н., Жаров Е.В., Перепанова Т.С. и др. Современная патогенетическая терапия урогенитальных расстройств в постменопаузе. Пособие для врачей. М., 2008.
12. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. N Engl J Med 1993; 329: 753–6.
13. Давидов М.И., Петруняев А.И., Бунова Н.Е. Лечение хронического цистита у женщин в постменопаузе. Урология. 2009; 4: 14–9.
14. Яковлев С.В. Критический анализ антибактериальных препаратов для лечения урологических инфекций. Cons. Med. 2002; 4 (7): 370–7.
15. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. М.: Боргес, 2002.
16. Раус С. Первичная помощь в урологии. М., 1979.
17. Naber KG. Short-term therapy of acute uncomplicated cystitis. Curr Opin Urol 1999; 9: 57–64.

Дополнительные источники:
1. Инструкция по медицинскому препарату Цедекс П№013725/01-2002.
2. Рафальский В.В. и др. Рациональная антибактериальная терапия амбулаторных инфекций мочевыводящих путей с учетом данных по резистентности основных уропатогенов в России. Трудный пациент 2006; 4 (9): .25–8.
3. Рекомендации EAU 2006–2007 под редакцией Н.А.Лопаткина, О.И.Аполихина, Р.С.Козлова, Т.С.Перепановой. Глава 2.83. www.antibiotic.ru
4. Brismar B., Edlund C., Nord C.E. Effect of ceftibuten on the normal intestinal microflora. Infect 1993; 21: 373–5.
5. Mazzei T et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of antimicrobial agents for the treatment of uncomplicated urinary tract infections International Journal of Antimicrobial Agents 28S. 2006: S35–41.
6. Wiseman LR, Balfour JA. Ceftibuten-a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. Drugs 1994; 47 (5): 784–808.