

УДК 616.62-085.281

## Применение фосфомицина трометамола в лечении инфекций нижних отделов мочевыводящих путей

Л.А. Снякова, И.В. Косова

*Кафедра урологии и хирургической андрологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва, Россия*

При неосложненных инфекциях мочевыводящих путей могут применяться следующие группы препаратов: фторхинолоны, ко-тримоксазол, нитрофурантоин, фосфомицин трометамол (однократно). При неосложненном остром цистите отдают предпочтение коротким, 3-дневным курсам антибактериальной терапии. Короткие курсы имеют ряд преимуществ: наряду с высокой клинической и микробиологической эффективностью отмечается снижение селекции резистентных штаммов, низкая частота нежелательных реакций, высокая комплаентность и более низкая стоимость терапии. Однако при коротких курсах эффективность доказана только

для фторхинолонов, ко-тримоксазола, нитрофурантоина и фосфомицина. При этом фосфомицин применяется в виде одной дозы. В последние годы фосфомицин представляет особенный интерес при терапии ИМП в связи с ростом устойчивости *E. coli* к фторхинолонам и ко-тримоксазолу. Резистентность же к фосфомицину встречается относительно редко и для уропатогенных штаммов *E. coli* составляет в России в различных регионах от 0 до 1,5%.

**Ключевые слова:** инфекции мочевыводящих путей, короткий курс терапии, фосфомицин, антибиотикорезистентность.

## Use of FosfomycinTrometamol in the Treatment of Lower Urinary Tract Infections

L.A. Sinyakova, I.V. Kosova

*Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow, Russia*

In the treatment of uncomplicated urinary tract infections the following groups of antimicrobial are of clinical use: fluoroquinolones, trimethoprim/sulfamethoxazole, nitrofurantoin, fosfomycin (one dose). In uncomplicated acute cystitis the short 3 days courses of antimicrobials are preferred. Short courses have the number of advantages such as: the lower selective pressure on antimicrobial resistance, lower rates of adverse reactions, high compliance and lower cost of treatment. But only few groups of antimicrobials could be used in short courses: fluoroquinolones, trimethoprim/sulfamethoxazole, nitro-

furantoin, and fosfomycin with the last one available for one dose therapy. During last decade fosfomycin is a drug of particular interest for the treatment of UTI due to emerging and spreading of resistance in *E. coli* to fluoroquinolones and trimethoprim/sulfamethoxazole. At the same time resistance to fosfomycin is rare with 0–1.5% of uropathogenic *E. coli* strains non-susceptible in different regions of Russia.

**Key words:** urinary tract infections, short course therapy, fosfomycin, antimicrobial resistance.

Неосложненные инфекции мочевыводящих путей (НИМП) относятся к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний как в амбулаторной, так и в госпитальной практике. Они являются одними из самых частых заболеваний женщин репродуктивного возраста [1–3]. В течение года у 25–35% женщин в возрасте 20–40 лет отмечается хотя бы один эпизод инфекции [4]. Острый цистит составляет 0,5–0,7 эпизода заболевания на 1 женщину в год [5]. В России регистрируется 26–36 млн случаев острого цистита в год [6]. В США острый цистит ежегодно является причиной 7 млн обращений к врачу и более 1 млн госпитализаций [7]. Заболеваемость острым циститом у взрослых мужчин очень низка, составляя 6–8 эпизодов в год на 10000 мужчин в возрасте 21–50 лет [8], но после 50 лет заболеваемость значительно возрастает, достигая к 70–75 годам такого же уровня, что и у женщин.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) – одна из частых причин временной нетрудоспособности. Например, клинические симптомы острого цистита обычно сохраняются на протяжении 6–7 дней, снижая активность больного в течение 2–3 дней [8]. Ежегодно в США только на лечение НИМП у молодых женщин затрачивается около 1 млрд долларов США, а прямые затраты на один эпизод цистита составляют около 40–80 долларов [5, 7].

Во многих случаях затраты на лечение возрастают из-за неправильного первоначального выбора антибактериального препарата. В России рациональный выбор антибиотика при лечении НИМП имеет место лишь в 49,2% случаев [9]. К числу наиболее частых ошибок относится назначение препаратов с низкой антимикробной активностью в отношении возбудителей НИМП или недоказанной эффективностью при лечении НИМП.

Более 95% НИМП вызываются одним микроорганизмом. Наиболее частым возбудителем является *Escherichia coli* – в 70–95% случаев. Значительно реже НИМП вызывают другие представители семейства *Enterobacteriaceae*. Вторым по частоте является *Staphylococcus saprophyticus* (5–20% случаев НИМП), который чаще выделяется у молодых женщин. В 1–2% случаев возбудителями являются энтерококки и стрептококки группы В [8, 10]. В 0,4–30% случаев в моче больных не выявляется патогенная микрофлора [11].

Для НИМП характерно рецидивирование, которое в 90% случаев связано с реинфекцией. Установлено, что у 50% женщин после эпизода цистита в течение года развивается рецидив [8], а у 27% молодых женщин рецидив развивается в течение 6 мес после первого эпизода цистита [12], причем

у 50% больных рецидивы отмечаются более 3 раз в год [4]. Такая высокая частота рецидивирования объясняется следующими факторами [5]:

- анатомо–физиологическими особенностями женского организма (короткая и широкая уретра, близость к естественным резервуарам инфекции – прямой кишки и влагалищу);
- способностью грамотрицательных микроорганизмов, вызывающих инфекционный процесс в уретре и мочевом пузыре, к адгезии к клеткам эпителия вследствие наличия фимбрий и ворсинок;
- частыми сопутствующими гинекологическими заболеваниями – воспалительными процессами во влагалище, гормональными нарушениями, приводящими к дисбиозу влагалища и размножению в нем патогенной микрофлоры;
- генетической предрасположенностью;
- аномалиями расположения наружного отдела уретры;
- наличием инфекций, передающихся половым путем;
- частотой половых актов и характером применяемых контрацептивов.

Необоснованность и нерациональность антибактериальной терапии являются факторами, приводящими к хронизации процесса. Повторное назначение антибиотиков одной группы способно вести к возникновению резистентных к ним штаммов. Довольно часто наблюдаются циститы, связанные с катетеризацией мочевого пузыря после хирургических вмешательств.

Первичный неосложненный острый цистит – инфекция слизистой мочевого пузыря, при которой отдают предпочтение коротким 3-дневным курсам антибактериальной терапии [2, 12]. Короткие курсы имеют ряд преимуществ: наряду с высокой клинической эффективностью отмечается снижение селекции резистентных штаммов, низкая частота нежелательных реакций, высокая комплаентность больных и более низкая стоимость терапии.

Для лечения острого неосложненного цистита согласно Федеральному руководству для врачей по использованию лекарственных средств, руководству Европейской и Американской урологических ассоциаций, используя принципы доказательной медицины, рекомендуются следующие группы препаратов: фторхинолоны, триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол), фосфомицин трометамол (однократно), у детей – ингибиторозащищенные пенициллины и пероральные цефалоспорины I–III поколения, а в качестве альтернативы амоксициллин/клавуланат, нитрофурантоин и налидиксовая кислота. У беременных препаратами выбора являются цефалоспорины I–III поко-

ления и фосфомицин трометамол (однократно) [13–16].

Все указанные препараты в амбулаторных условиях назначают внутрь. Препаратами выбора считают фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин), которые обладают очень высокой активностью в отношении *E. coli* и других грамотрицательных возбудителей уроинфекций. По данным метаанализа клинических исследований ципрофлоксацина, частота эрадикации возбудителей острого цистита у женщин при 3- и 7-дневном приеме составила 95% (340/359) и 95% (241/255), а частота рецидивов – 14 и 18% соответственно. В исследованиях УТИАР-I и УТИАР-II (2004 г.), установлена высокая резистентность *E. coli* к ампициллину и ко-тримоксазолу, что не позволяет рекомендовать их для терапии ИМП [17]. Применение ко-тримоксазола для лечения ИМП считается допустимым только в тех регионах, где частота резистентности *E. coli* к нему не превышает 20% [3, 18]. Если сведения о локальной антибиотикорезистентности отсутствуют, то применять этот препарат не следует.

Таким образом, значение фторхинолонов значительно возросло [2]. Альтернативой им является амоксициллин/клавуланат, который, однако, применяется в течение не менее 5 дней. Препарат обладает широким спектром активности, включая продуцирующие  $\beta$ -лактамазы штаммы *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Staphylococcus* spp. (за исключением метициллинорезистентных штаммов) [14, 19].

Нефторированные хинолоны – налидиксовая, пипемидиевая и оксолиновая кислота – утратили свое значение в связи с высокой способностью к селекции антибиотикорезистентных штаммов.

Фосфомицин является антибиотиком широкого спектра действия, активным в отношении большинства аэробных грамотрицательных и грамположительных бактерий. В исследованиях *in vitro* показано, что при концентрации, достигаемой фосфомицином в моче, подавляется рост подавляющего большинства возбудителей ИМП [20, 21]. Фосфомицин обладает бактерицидными свойствами за счет ингибирования синтеза клеточной стенки путем инактивирования фермента пирувилтрансферазы [22]. Это первый этап синтеза пептидогликана – компонента клеточной стенки практически всех бактерий. Было обнаружено, что фосфомицин подавляет процесс адгезии *in vitro* как у грамотрицательных, так и грамположительных бактерий [23]. E. Albinì с соавт. [24] опубликовал результаты исследования, отражающие влияние фосфомицина на адгезию *E. coli* и *Proteus mirabilis* к уроэпителиальным клеткам *in vitro*. После 1 ч экс-

позиции с фосфомицином бактериальная адгезия была почти полностью подавлена. Клиническая значимость подавления адгезивных свойств бактерий в отношении уроэпителиальных клеток продолжает изучаться [25]. Элиминации возбудителей ИМП при действии фосфомицина происходит за счет следующих механизмов: бактерицидного – вследствие угнетения одного из этапов синтеза клеточной стенки и антиадгезивного – препятствующего взаимодействию уропатогенных штаммов и клеток уротелия [26]. К достоинствам препарата также следует отнести отсутствие перекрестной аллергии с антибиотиками других групп.

Резистентность к фосфомицину встречается относительно редко и обусловлена наличием гена *fosA* у грамотрицательных бактерий и гена *fosB* у грамположительных кокков. Первый случай плазмидной устойчивости *Serratia marcescens* к фосфомицину описан в 1980 г., которая затем была обнаружена у других возбудителей ИМП – *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* и *E. coli* [20].

В целом, частота выделения штаммов уропатогенной *E. coli*, устойчивой к фосфомицину, составляет 0,7–1,0% с колебаниями между различными регионами от 0 до 1,5% [27, 28].

Несмотря на наличие многочисленных зарубежных работ по изучению устойчивости уропатогенов к фосфомицину, практическое значение при выборе его для терапии ИМП в России могут иметь только отечественные данные.

Данные по устойчивости основных возбудителей амбулаторных ИМП к антибактериальным препаратам в России были получены в ходе 4 многоцентровых проспективных эпидемиологических исследований: УТИАР-I, УТИАР-II, АРМИД и АРИМБ (табл. 1).

Данные, полученные во всех исследованиях, свидетельствуют, что основным возбудителем внебольничных ИМП у всех категорий пациентов является *E. coli*. Этиологическое значение ее в развитии внебольничных ИМП наибольшее у взрослых пациентов (85,9%) и несколько меньшее у беременных женщин и детей (53,1 и 62,9 соответственно). Учитывая наибольшую этиологическую значимость *E. coli* в структуре ИМП во всех изучаемых популяциях пациентов, для практики крайне важно знать устойчивость этого возбудителя к антибиотикам.

При анализе данных по устойчивости у пациентов с амбулаторными ИМП (взрослые, беременные женщины, дети) были выявлены сходные закономерности. Наиболее активным препаратом во всех популяциях пациентов с внебольничными ИМП явился фосфомицин: не было выявлено ни одно-

Таблица 1. Исследования по изучению устойчивости возбудителей амбулаторных ИМП к антибактериальным препаратам в России

Название и сроки проведения исследования	Задача исследования	Города	Общее число центров
УТИАР-I 1998–1999 гг.	Изучение структуры и антибиотикорезистентности возбудителей неосложненных амбулаторных ИМП у взрослых	Москва (2 центра) Новосибирск Смоленск	4
УТИАР-II 2000–2001 гг.	Изучение структуры и антибиотикорезистентности возбудителей амбулаторных ИМП у взрослых	Екатеринбург Ростов–на–Дону Санкт–Петербург Смоленск	4
АРМИД 2000–2001 гг.	Изучение структуры и антибиотикорезистентности возбудителей ИМП путей у детей	Москва (2 центра) Санкт–Петербург Смоленск, Казань Оренбург Иркутск Нижний Новгород	8
АРИМБ 2002 г.	Изучение чувствительности возбудителей острого цистита и бессимптомной бактериурии у беременных	Москва (3 центра) Санкт–Петербург Смоленск, Волгоград	6

го резистентного к данному антибиотику штамма *E. coli*. В исследовании АРИМБ был выделен всего лишь один, а в исследовании УТИАР-II два умеренно резистентных штамма *E. coli*. Также достаточно высокой активностью обладали амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II–III поколений и фторхинолоны.

Наиболее высокий уровень резистентности уропатогенной *E. coli* определяется к таким антибиотикам как ампициллин и амоксициллин: частота выявления устойчивых к ним штаммов составляла от 31,6 до 51,5% и к ко–тримоксазолу – от 14,5 до 35,5%. Относительно часто выделяли штаммы *E. coli*, устойчивые к гентамицину – от 4,3 до 10% и к налидиксовой кислоте – 6,9–7% (табл. 2).

Данные, полученные в России, вполне согласуются с данными, полученными в крупных зарубежных многоцентровых микробиологических исследованиях, таких, как ECO-SENS [22], в которых была отмечена крайне низкая (0–1%) частота выделения устойчивых к фосфомицину штаммов. Кроме того, благодаря уникальному механизму действия фосфомицина практически не встречалась перекрестная резистентность к нему с другими антибиотиками.

В последние годы фосфомицин представляет особый интерес как альтернативный препарат в связи с ростом устойчивости *E. coli* к фторхинолонам. В этом контексте интересны данные, полученные итальянскими исследователями при изучении чувствительности фторхинолонорезистентных штаммов *E. coli* к фосфомицину в сравнении с

амоксициллином, хлорамфениколом, ко–тримоксазолом, нетилмицином, нитрофурантоином и тетрациклином. Фосфомицин проявил наиболее высокую активность в отношении штаммов *E. coli* при МПК<sub>90</sub>, равной 4 мг/л. В ходе исследования не было выявлено штаммов *E. coli*, резистентных к фосфомицину, в то время как 83,5, 63,3, 58,2 и 48,1% штаммов были резистентны к тетрациклину, амоксициллину, хлорамфениколу и ко–тримоксазолу соответственно. Резистентными к нитрофурантоину и нетилмицину были 12,7 и 6,3% штаммов соответственно.

Клиническая эффективность фосфомицина трометамола исследована у больных острым циститом. Пациенты принимали препарат однократно в дозе 3 г перед сном после мочеиспускания. После приема одной дозы фосфомицина степень выраженности клинических проявлений острого цистита снизилась у всех больных. Посев мочи, произведенный на 7–й день после приема фосфомицина, выявил отсутствие роста микрофлоры у всех больных острым циститом [29, 30].

Фосфомицина трометамол использовался профилактически перед эндоскопическими операциями и манипуляциями на нижних мочевыводящих путях, а также для профилактики инфекционных осложнений при некоторых урогинекологических операциях (пластика цистоцеле, установка свободной синтетической петли). Препарат назначался в дозе 3 г накануне операции и 3 г однократно после операции или манипуляции. При этом осложнений гнойно–воспалительного характера не отмечено

Таблица 2. Показатели резистентности уропатогенных штаммов *E. coli*, выделенных у пациентов с амбулаторными ИМП (% резистентных штаммов)

Антибиотик	АРИМБ (n=117)	УТИАР (n=428)	АРМИД (n=330)
Фосфомицин	0	0	0
Ампициллин, амоксициллин	31,6	37,1	51,5
Амоксициллин/клавуланат	3,4	2,6	3,9
Цефуроксим	3,4	2,4	3,9
Цефотаксим	1,7	1,2	–
Гентамицин	4,3	5,7	10
Ко-тримоксазол	14,5	21	35,5
Нитрофурантоин	4,3	1,2	–
Налидиксовая кислота	–	6,9	7
Ципрофлоксацин	–	4,3	–

ни в одном случае. Посев мочи, произведенный в послеоперационном периоде, выявил отсутствие бактериурии у 93% больных [29].

Установлено, что 66–86% нозокомиальных ИМП развиваются после инструментальных вмешательств и катетеризации мочевых путей [31, 32]. При наличии катетеров возникают катетер-ассоциированные ИМП, которые очень трудно поддаются антибактериальной терапии вследствие формирования на поверхности их биопленок. Биопленка – это скопление микроорганизмов и их внеклеточных продуктов, формирующих пленку на поверхности ткани или медицинских материалах и инструментах. В настоящее время наиболее эффективной в лечении катетер-ассоциированных инфекций является комбинированная терапия с включением макролидов и фторхинолонов или фосфомицина трометамола и фторхинолонов [33, 34].

У больных с рецидивирующими ИМП в 76% случаев выявлена чувствительность возбудителя к фосфомицину. Больным назначали курс лечения фосфомицином трометамолом в дозе 3 г однократно на ночь 1 раз в 10 дней в течение 3 месяцев. Получены результаты, подтверждающие эрадикацию возбудителя и свидетельствующие об удовлетворительной переносимости препарата [35].

Учитывая широкий спектр действия фосфомицина, низкую резистентность основных возбудителей ИМП к нему, высокую биодоступность и возможность проникновения его внутрь биопленок, а также высокую комплаентность больных и хорошую переносимость, препарат может быть рекомендован в качестве антибиотика выбора для лечения рецидивирующих инфекций нижних отделов мочевыводящих путей, включая цистит и бессимптомную

бактериурию у беременных. Применение препарата целесообразно и показано у данной категории больных после исключения инфекций, передающихся половым путем, а также аномалий расположения уретры. Применение фосфомицина трометамола показано для профилактики развития гнойно-воспалительных осложнений при некоторых урогинекологических и эндоскопических операциях и манипуляциях на нижних отделах мочевыводящих путей, сопровождающихся установкой дренажей и катетеров.

### Выводы

1. Основным возбудителем ИМП как у взрослых, так и у детей, является *E. coli*.
2. У всех категорий амбулаторных пациентов с ИМП определяется высокая частота выделения штаммов *E. coli*, устойчивых к ампициллину, амоксициллину и ко-тримоксазолу.
3. Фосфомицин обладает наибольшей активностью в отношении *E. coli*, выделяемой у всех категорий амбулаторных пациентов с ИМП.
4. При остром неосложненном цистите фосфомицина трометамол в дозе 3 г однократно может являться препаратом выбора.
5. Фосфомицина трометамол может применяться для профилактики инфекционных осложнений перед эндоскопическими манипуляциями и открытыми операциями на нижних отделах мочевыводящих путей и органах половой системы.
6. Фосфомицина трометамол может являться препаратом выбора в лечении хронических рецидивирующих ИМП при исключении урогенитальных инфекций и врожденных аномалий расположения уретры.

## Литература

1. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И. Неосложненные и осложненные инфекции мочеполовых путей. Принципы антибактериальной терапии. РМЖ 1997; 24:1579-88.
2. Страчунский Л.С., Рафальский В.В., Сехин С.В., Абрамова Э.Р. Практические подходы к выбору антибиотиков при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей. Урология 2002; (2):8-14.
3. Моисеев С.В. Практические рекомендации по антибактериальной терапии и профилактике инфекций мочевыводящих путей с позиций доказательной медицины. Инфекции и антимикробная терапия 2003; (5):89-92.
4. Naber K.G. Optimal management of uncomplicated and complicated urinary tract infections. Adv Clin Exp Med 1998; 7:41-6.
5. Hooton T.M., Scholes D., Hughes J., et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. N Engl J Med 1996; 335:468-74.
6. Лоран О.Б. Инфекции мочевыводящих путей амбулаторных больных: Материалы симпозиума. М., 1999; С. 5-9.
7. Mathew E., Gorbach S.L. Practice guidelines: urinary tract infections. Infect Dis Clin Pract 1995; 4:241-54.
8. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997; 11:551-81.
9. Рафальский В.В. Обоснование выбора антимикробных препаратов при амбулаторных инфекциях мочевыводящих путей. Дисс. д-ра мед. наук. Смоленск; 2004.
10. Bailey R.R. Quinolones in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 1992; 2; 19-28.
11. Durier J.L. Anti-anaerobic antibiotic use in chronic inflammation, urgency, frequency, urge-incontinence and in interstitial cystitis. Interstitial Cystitis symposium, National Institutes of Health, Bethesda, 1995. p. 112
12. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. Am J Public Health 1990; 80:331-3.
13. Naber K.G. Short-term therapy of acute uncomplicated cystitis. Curr Opin Urol 1999; 9:57-64.
14. Перепанова Т.С. Инфекции почек и мочевыводящих путей: современные подходы к терапии. Фарматека 2004; (3/4):16-22.
15. Nicolle L. Empirical treatment of acute cystitis in women. Int J Antimicrob Agents 2003; 22:1-6.
16. Skerk V., Krehen I., Schuttnwald S. Antimicrobial therapy of urinary tract infections. Lijec Vjesn 2001; 123:16-25.
17. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Эйдельштейн И.А., и др. Оптимизация антимикробной терапии амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований UTIAP-I, UTIAP-II. Урология 2004; (4):13-7.
18. Uncomplicated UTIS in adults. E.A.U. Guidelines on urinary tract and male genital tract infections. p. 9-14.
19. Bishop M.C. Uncomplicated urinary tract infection. EAU Updated Series 2004; 2:143-50.
20. Shrestha N.K., Tomford J.W. Fosfomycin: a review. Infect Dis Clin Pract 2001; 10:255-60.
21. Perri M.B., Hershberger E., Ionescu M., et al. *In vitro* susceptibility of vancomycin-resistant enterococci (VRE) to fosfomycin. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 42:269-71.
22. 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.
23. 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.
24. Albini E., Arena E., Belluco G., Marca G. Adhesion of bacteria to human uroepithelial cells and bactericidal activity of fosfomycin trometamol. New Trends in Urinary Tract Infection. Int. Symp. Rome, 1987; p. 250-4.
25. Zhanel G.G., Nicolle L.E. Effect of subinhibitory antimicrobial concentrations (sub-MICs) on *in vitro* bacterial adherence to uroepithelial cells. J Antimicrob Chemother 1992; 29:617-27.
26. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Воскобойников В.Б. Острый цистит: этиология, клиника, лечение. Лечащий врач 2002; 4.
27. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project. J Antimicrob Chemother 2003; 51:69-76.
28. Daza R., Gutierrez J., Piedrola G. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2001; 18:211-5.
29. Лоран О.Б., Страчунский Л.С., Рафальский В.В., Сняжкова Л.А., Косова И.В., Шевелев А.Н. Микробиологическая характеристика и клиническая эффективность фосфомицина. Урология 2004; (3):18-21.
30. Lecome F. Le traitement monodose de la cystite par fosfomycine trometamol (Monuil): analyse de 15 essais compfrftis portent sur 2048 malades. Med Mal Infect 1996; 26:338-43.
31. Maisonet M. Multicenter European study on continuous surveillance of nosocomial infections. Data for three years. Part III: Years 1990-1992. Collective publication of the pilot hospitals group of the international association for research in hospital hygiene.
32. Ungheri D., Albini E., Belluco G. *In vitro* susceptibility of quinolone-resistant clinical isolates of *Escherichia coli* to fosfomycin trometamol. J Chemother 2002; 14:237-40.
33. Okazaki M., Suzuki K., Asano N., et al. Effectiveness of fosfomycin combined with other antimicrobial agents multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates using the efficacy time index assay. J Infect Chemother 2002; 8:37-42.
34. Kumon H. Management of biofilm infections in the urinary tract. World J Surg 2000; 24:1193-6.
35. Сняжкова Л.А., Косова И.В. Применение фосфомицина-триметамола (Монурала 3 г) в лечении рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей. XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов; 2005.