

Место фосфомицина в медикаментозной терапии заболеваний мочеполовой системы

The place of the fosfomycin in the medical treatment of urogenital tract diseases

S.K. Yarovoy

Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the fosfomycin along with the spectrum of its antimicrobial activity are discussed in this article with regard to the available evidence database. Fosfomycin is supplied to the market in 2 forms – oral (fosfomycin trometamol) and parenteral (fosfomycin sodium), which show the substantial differences in pharmacological features and are indicated in different conditions.

Fosfomycin trometamol is used mainly in patients with acute cystitis. Nevertheless many studies and two metaanalysis failed to show its superiority in comparison with cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides; the only advantage was a more comfortable form of usage. It was denoted, that fosfomycin therapy was safe during pregnancy and in pediatric patients.

In the conclusion of the article some clinical situation are described in details, from which it becomes clear, when the use of the fosfomycin is expedient, and when not.

С.К. Яровой

ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

Городская клиническая больница №57 Департамента здравоохранения г. Москвы

Противомикробная терапия является одной из наиболее динамично развивающихся областей медицины. Сложность этого аспекта заключается в том, что чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам непрерывно изменяется, и результаты исследований быстро обесцениваются. В настоящее время требуют критического отношения рекомендации даже пяти-семи-летней давности.

К сегодняшнему дню проведена большая работа по изучению эффективности и безопасности антибактериальных средств. Доказательная база отдельных препаратов измеряется сотнями проведенных исследований различного уровня. Опубликованы тысячи справочников и десятки тысяч статей. Однако нерешенных вопросов, касающихся антимикробной терапии, остается достаточно много.

С одной стороны переизбыток информации, причем нередко противоречивой, не помогает, а зачастую затрудняет выбор препарата, внося в ситуацию неуверенность. Эта проблема решается посредством выполнения метаанализов, которые предоставляют максимально достоверную информацию. Но методика метаанализа очень трудоемка, поэтому выполняются они довольно редко и лишь по наиболее принципиальным вопросам.

С другой стороны, недостаточно исследованным и освещенным в литературе, но вместе с тем актуальным, является обоснованный выбор антибактериального препарата в условиях почечной недостаточности, печеночной недостаточности, иммунодефицита и т.д. Не пересчет дозировки, которая на сегодня не является сколько-нибудь серьезной проблемой – достаточно обратиться к справочным таблицам, а именно выбор, причем обоснованный. Несмотря на сравнительно небольшое число тяжелых больных, встречаются они постоянно и во

всех клиниках, причем не зависимо от профиля.

В данной статье мы рассмотрим проблему антибактериальной терапии не по классической схеме «со стороны заболевания», когда обсуждается диагностика и лечение какой-либо нозологии, а «со стороны препарата», как это принято в общей фармакологии. То есть проанализируем фармакологические свойства и доказательную базу конкретного лекарственного средства – антибиотика природного происхождения фосфомицина, и определим у кого, когда и перед чем он должен иметь преимущества. Отсюда автоматически следуют показания к применению. В силу особенностей своей химической структуры этот препарат не входит ни в одну из фармакологических групп и стоит несколько особняком.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФОСФОМИЦИНА

Механизм действия фосфомицина бактерицидный. Эффект наступает вследствие нарушения синтеза клеточной стенки бактерий. Фосфомицин активен преимущественно в отношении грамотрицательных возбудителей, в частности *E. coli*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, способен подавлять *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.* Он не имеет перекрестной резистентности с другими антибактериальными препаратами, поэтому к фосфомицину могут оказаться чувствительными госпитальные полирезистентные штаммы, включая VRE (ванкомицинрезистентный энтерококк).

Несмотря на то, что фосфомицин известен с конца 1960-х годов, приобретенная резистентность к нему грамотрицательных палочек, особенно, *E. coli*, в настоящее время встречается сравнительно редко. По этому параметру фосфомицин примерно соизмерим с цефтазидимом и существенно превосходит неантисинегнозные цефалоспорины

III поколения, ингибиторзащищенные аминопенициллины и фторхинолоны.

Природную устойчивость к изучаемому препарату имеют неферментирующие грамотрицательные палочки, в частности *P. aeruginosa*, внутриклеточные возбудители, а также анаэробы. [1].

Фосфомицин трометамол всасывается из просвета желудочно-кишечного тракта на 60%, не метаболизируется, экскретируется почками в неизменном виде. Период полувыведения фосфомицина составляет 4 часа при пероральном приеме, 1,5-2 часа – при внутривенном введении. Препарат создает терапевтические концентрации в различных органах, в том числе почках, мочевом пузыре, предстательной железе. Терапевтические концентрации фосфомицина в моче могут сохраняться до 72 часов после однократного перорального приема стандартной дозы 3 грамма [1].

Побочные действия при применении фосфомицина развиваются сравнительно редко. Среди нежелательных реакций наиболее значимым является транзиторное повышение активности трансаминаз. Иногда пациенты отмечают диспептические явления, проходящие вскоре после отмены препарата и не требующие специфической терапии. В целом фосфомицин является одним из наиболее безопасных и хорошо переносимых антибактериальных препаратов.

В виду особенностей спектра антибактериальной активности, а также в связи с особенностями фармакокинетики, фосфомицин применяется главным образом в урологии. Использование этого лекарственного средства в других областях медицины носит характер единичных и эпизодических назначений. В настоящее время фосфомицин поставляется на рынок в пероральной (фосфомицин-трометамол) и парентеральной (фосфомицин-натрий) формах, применение которых имеет принципиальные различия.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОСФОМИЦИНА

Фосфомицин обладает достаточно обширной доказательной базой, включающей 71 клиническое исследование с 1977 г.

Фосфомицин применяется в основном для лечения острого цистита, поэтому большая часть исследований посвящена именно этому аспекту.

Проведено 27 рандомизированных исследований эффективности фосфомицина для терапии острого цистита. Шестна-

дцать работ включали только небеременных женщин [2-17]. Отдельные исследования, наряду с взрослыми женщинами, включали группу девочек-подростков [4, 7, 9-11, 16, 17]. В трех исследованиях присутствовали группы мужчин с инфекциями мочевых путей [18-20]. В пяти работах определялась эффективность и безопасность терапии острого цистита у беременных [21-25].

Во всех этих исследованиях фосфомицин назначался однократно в дозе 3 грамма. Препараты сравнения отличаются крайним разнообразием. Наиболее часто в этой роли выступали различные фторхинолоны, в частности норфлоксацин [10, 11, 16, 17]. Это самый обоснованный выбор, так как в виду особенностей фармакокинетики норфлоксацин в современной урологической практике применяется главным образом для лечения первичного цистита у женщин. Кроме того, в качестве препаратов сравнения были другие фторхинолоны: цiproфлоксацин [2, 3], офлоксацин [14], пефлоксацин [6]. Встречаются и экзотические с точки зрения фармакологии варианты препаратов сравнения. Например, нефторированный хинолон – пипемидовая кислота [9], аминопенициллин – амоксициллин [15], сульфаниламид – сульфаметоксазол/триметоприм [12] и даже монотерапия аминогликозидами – амикацином [18] и нетилимицином, причем последний назначали детям [26, 27]. В 5 из 27 исследований однократное применение фосфомицина сравнивали с однократным приемом пефлоксацина [6], офлоксацина [14], норфлоксацина [17], триметоприма [13] и амикацина [18]. В остальных исследованиях терапия препаратом сравнения продолжалась от трех до семи суток.

В исследованиях, включающих небеременных женщин, страдающих острым циститом, эффективность терапии фосфомицином оказалась высокой (до 95%), но без статистически значимых различий по сравнению с вышеупомянутыми антибактериальными средствами, за исключением триметоприма [13]. Отсутствовали различия между фосфомицином и другими антибактериальными препаратами в эффективности эрадикации возбудителя как при сравнении с каждым из антибиотиков, так и при проведении совокупного анализа [2, 4-7, 9-14, 16]. Аналогичная картина наблюдается и в группах мужчин, страдавших инфекциями мочевых путей, а также девочек-подростков.

Не было отмечено достоверных различий в частоте встречаемости побочных эффектов в группах пациентов, получав-

ших фосфомицин, и пациентов, принимавших препараты сравнения.

Более исчерпывающую и всестороннюю информацию по антибактериальной терапии острого цистита читатель может получить в недавно опубликованном метаанализе (2013), посвященном сравнительному анализу эффективности и безопасности различных методик медикаментозного лечения этого заболевания. Основным выводом авторов этой работы состоит в том, что при лечении острого цистита пероральная форма фосфомицина обладает соизмеримой эффективностью и более высокой безопасностью по сравнению с фторхинолонами, цефалоспоридами и аминогликозидами [28].

Метаанализ, проведенный Falagas ME. et al. включающий 27 контролируемых рандомизированных исследований, также был посвящен изучению эффективности фосфомицина для лечения цистита при различных клинических ситуациях. Отмечена высокая как клиническая, так и микробиологическая эффективность этого антибактериального средства. Авторы сделали вывод о целесообразности применения фосфомицина в качестве препарата первого ряда при лечении острого цистита, в том числе у беременных женщин, а также у детей [29].

Наряду с оригинальными работами, фосфомицин фигурирует в ряде авторитетных рекомендаций, как отечественных, так и зарубежных. Приведем некоторые из них.

Т.С. Перепанова и П.Л. Хазан (НИИ урологии) для терапии неосложненной инфекции нижних мочевых путей (то есть цистита у молодых женщин без сопутствующих заболеваний) рекомендуют в качестве базовых препаратов фосфомицин и фуразидин [31].

Американская ассоциация акушеров и гинекологов (2008) для лечения неосложненных инфекций мочевых путей у небеременных женщин считает целесообразным применять фосфомицин, сульфаметоксазол/триметоприм, триметоприм в режиме монотерапии, цiproфлоксацин, левофлоксацин, норфлоксацин, гатифлоксацин, нитрофурантоин. Длительность терапии нитрофурантоином 7 суток, фосфомицином – однократно, остальными препаратами – 3 суток. К сожалению, критерии выбора конкретного препарата не указаны [32].

Американская ассоциация по антимикробной терапии для лечения острого цистита рекомендует фосфомицин, сульфаметоксазол/триметоприм, нитрофурантоин. Фторхинолоны отмечены только в

МОНУРАЛ®

ФОСФОМИЦИНА ТРОМЕТАМОЛ

Рекомендован как препарат первой линии для лечения цистита Российскими национальными рекомендациями, GL EAU, GL IDSA (США)



- Пиковая концентрация Монурала в моче в 440 раз выше уровня МПК для *E. Coli*
- Самая высокая чувствительность к *E. Coli* в России, США и странах ЕС (ARESC, ДАРМИС)
- Высокая клиническая эффективность благодаря 100% комплаенсу
- Одобрен FDA для применения у детей и беременных
- 1 доза 3 г на курс лечения при терапии острого цистита
- 1 доза 3 г каждые 10 дней, курс 3 месяца – при терапии рецидивирующего цистита



Zambon
1900

000 «Замбон Фарма»

119002, Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17
Тел. (495) 933-38-30 (32), факс 933-38-31

качестве препаратов резерва [33]. В американских рекомендациях 2013 года прослеживаются аналогичные препараты выбора для лечения острого цистита [34].

В рекомендациях Европейской урологической ассоциации 2010 года, в отличие от более ранних выпусков, появилась тенденция к ограничению применения фторхинолонов. Препаратами выбора для стартовой эмпирической терапии неосложненной инфекции нижних мочевых путей названы фосфомицин, нитрофураны и пивмециллины (последний не зарегистрирован в России). Фторхинолоны рассматриваются лишь в качестве резерва [35].

Можно отметить, что в отношении фармакотерапии различных форм цистита ясности больше, чем в отношении других заболеваний органов мочеполовой системы, например, пиелонефрита. Подавляющее большинство исследователей в качестве базовых препаратов рекомендуют фосфомицин и фторхинолоны. Однако ряд авторитетных источников, в том числе и Европейская урологическая ассоциация, Американская ассоциация по антимикробной терапии выступают против широкого применения фторхинолонов, объясняя это прогрессирующим ростом числа резистентных штаммов *E. coli*.

Другой общепризнанной, хотя и второстепенной, нишей фосфомицина в урологической практике является антибактериальная профилактика. Вопросы профилактического применения фосфомицина при оперативных вмешательствах на органах мочеполовой системы проработаны существенно слабее по сравнению с применением этого препарата при остром цистите.

Согласно данным Ю.Л. Аляева и А.З. Винарова при проведении эндоскопических оперативных вмешательств на нижних мочевых путях высокоэффективна антибактериальная профилактика фосфомицином/трометамолом. Препарат назначался всего двукратно – до операции и на следующий день после вмешательства. Без инфекционно-воспалительных осложнений прошли 92,3% больных [36].

Результаты исследований З.К. Гаджиевой свидетельствуют, что при проведении комплексного уродинамического исследования целесообразно однократное профилактическое назначение пероральной формы фосфомицина. Эффективность превышает 85% [37].

Клиника урологии Токийского университета и медицинский колледж Киото рекомендуют проводить профилактику одной дозой антибактериального препарата,

в частности фосфомицина или цефотиама (в России не зарегистрирован), особенно при «чистых» урологических вмешательствах и инвазивных методах исследования [38, 39, 40].

Систематический обзор, проведенный Falagas ME. et al., посвящен оценке данных об использовании фосфомицина в качестве препарата выбора при лечении инфекционных заболеваний, вызванных представителями семейства Enterobacteriaceae с повышенной резистентностью к антимикробным агентам, включая производящих β-лактамазы расширенного спектра (БРЛС) [41]. Были найдены и включены в обзор 17 исследований антибактериальной восприимчивости, включавшие в себя в общей сложности 5057 клинических изолятов энтеробактерий с повышенной резистентностью к антибактериальным препаратам (4448 БРЛС-продуцирующие); в 11 из 17 исследований докладывалось, что 90% изолятов чувствительны к фосфомицину. При использовании в качестве предварительной минимальной ингибирующей концентрации показатель 64 мг/л в 96,8% случаях из 1657 БРЛС-продуцирующие изоляты *Escherichia coli* были чувствительны к фосфомицину. Аналогично 608 (81,3%) из 748 БРЛС-продуцирующих изолятов *Klebsiella pneumoniae* были чувствительны к фосфомицину. В двух клинических исследованиях пероральное применение фосфомицина трометамолом было эффективным в лечении осложненных или неосложненных инфекций нижних мочевых путей, вызванных БРЛС-продуцирующими *E. coli*, в общей сложности у 75 (93,8%) из 80 наблюдаемых пациентов. Предварительные клинические данные свидетельствуют в пользу использования фосфомицина в лечении инфекций мочевых путей, вызванных подобными патогенами, хотя необходимы дальнейшие исследования [41].

ФАРМАКОЛОГИЯ. ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФОМИЦИНА

Рассмотрев фармакологические свойства фосфомицина и результаты проведенных исследований, определим возможные показания для назначения этого антибактериального препарата при лечении пациентов урологического профиля.

В связи со сравнительно низким уровнем приобретенной резистентности в популяции *E. coli*, фосфомицин трометамол является препаратом выбора для лечения острого цистита. Достаточно однократного или двукратного приема. Также

этот препарат в таком же режиме дозирования может применяться в качестве антибактериальной профилактики при непродолжительных вмешательствах на мочевых путях и инвазивных методах исследования.

Применять пероральную форму для лечения пиелонефрита или простатита нецелесообразно, так как не достигаются терапевтические концентрации в тканях этих органов.

Парентеральная форма фосфомицина (фосфомицин-натрий) является полноценной альтернативой неантисингнойным цефалоспорином III поколения, а в ряде случаев – фторхинолонам и аминогликозидам, при невозможности назначения этих препаратов, например, по причине аллергии. Фосфомицин натрия демонстрирует приемлемые результаты как при лечении пиелонефрита, так и в режиме антибактериальной профилактики при выполнении оперативных вмешательств на органах мочеполовой системы.

Существенных ограничений у парентеральной формы фосфомицина два. Во-первых, препарат вводить нужно внутривенно 3 раза в сутки, что создает определенные неудобства как персоналу, так и пациенту. Во-вторых, несмотря на чувствительность многих полирезистентных штаммов грамотрицательных возбудителей, отсутствие активности в отношении *P. aeruginosa* практически исключает использование фосфомицина в качестве препарата резерва в режиме эмпирической терапии.

Отсутствие активности в отношении внутриклеточных возбудителей существенного значения не имеет, так как препарат применяется в стационаре, а послеоперационные простатиты и эпидидиморхиты обусловлены, как правило, грамотрицательными палочками с умеренным или высоким уровнем приобретенной резистентности.

Особого обсуждения требует вопрос применения фосфомицина в условиях почечной недостаточности. Фосфомицин является препаратом выбора для лечения цистита, поэтому вышеупомянутый вопрос обычно обусловлен сложностями при выборе антибактериального средства для лечения цистита на фоне почечной недостаточности. Здесь имеются два принципиальных варианта. Обострение хронического цистита у больного с аномалией нижних мочевых путей или с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. При этом причиной хронической почечной недостаточности является хронический пиелонефрит, часто в сочетании с пузырно-моче-

точниковым рефлюксом. Существенно реже приходится встречаться с ситуацией, когда хроническая почечная недостаточность и цистит внешне друг с другом не связаны.

Первый вариант предполагает длительный анамнез, тяжелое рецидивирующее течение заболевания и недостаточную эффективность проводимого лечения, иначе хроническая почечная недостаточность не развилась бы. Значительная доля таких пациентов имеет длительно стоящие дренажи. В роли возбудителей обострения хронического цистита и пиелонефрита обычно здесь выступают полирезистентные грамотрицательные палочки, в том числе микроорганизмы рода *Pseudomonas*, что делает назначение фосфомицина в эмпирическом режиме бессмысленным, так как у этого препарата отсутствует антисинегнойная активность.

В ситуации, когда имеющая место нефропатия, осложненная хронической почечной недостаточностью, и цистит внешне никак не связаны, и больные не получали массивную антибактериальную терапию, фосфомицин с микробиологических позиций вполне оправдан. Основным лимитирующим фактором является не возможные токсические реакции, а предполагаемое отсутствие эффекта от недостаточной концентрации препарата в моче, которая в свою очередь связана с низкой клубочковой фильтрацией и характерным для поздних стадий хронической почечной недостаточности снижением концентрационной способности канальцев. Отсюда вывод: если хроническая почечная недостаточность не терминальная, фосфомицин применять можно. При тяжелом поражении почек (скорость клубочковой фильтрации ниже 30-35 мл/мин) из соображений безопасности целесообразно препарат назначать не по 3 грамма, а по 1,5 грамма перорально.

По такому же принципу можно использовать и парентеральную форму фосфомицина для лечения пиелонефрита, что бывает оправданным при аллергии на бета-лактамы.

РЕЗЮМЕ

При решении вопроса о медикаментозной терапии наибольшие затруднения в большинстве случаев вызывает обоснованный внутригрупповой выбор лекарственного средства. В современной клинической фармакологии крайне редко приходится делать выбор между «хорошим» и «плохим» препаратом. Как правило, выбор осуществляется между «хорошим» и «очень хорошим» лекарственным средством. Грань эта нередко выражена довольно слабо, кроме того, она сильно варьирует от клинической ситуации. Цефотаксим или цефтриаксон, цiproфлоксацин или офлоксацин – чем принципиально они различаются, когда и кому отдать предпочтение? А главное, на каком основании? А может быть, в данной конкретной ситуации они вовсе не различаются? Тогда вступает в силу экономический компонент – предпочтения отдаются финансово более доступному препарату. Кстати исследований по сравнению эффективности препаратов внутри одной фармакологической группы очень мало, хотя, на наш взгляд, это очень актуально.

Формулировка «внутригрупповой выбор» для фосфомицина лишена смысла из-за отсутствия близких по химическим и фармакологическим свойствам препаратов, однако проблема выбора все же актуальна. Попытаемся кратко, конспективно изложить, когда и кому с точки зрения фармакологии целесообразно назначать препараты фосфомицина.

Фосфомицин/трометамол является средством выбора для эмпирической терапии острого цистита у женщин молодого и среднего возраста, превосходя по удобству применения фторхинолоны, нитрофураны, ингибиторзащищенные аминопенициллины.

Фосфомицин/трометамол может применяться для антибактериальной профилактики при небольших по объему и продолжительности вмешательствах на нижних мочевых путях и инвазивных методах исследования органов мочеполовой системы.

Фосфомицин/трометамол нецелесообразно назначать при наличии у пациента пиелонефрита, простатита, эпидидимита и эпидидимоорхита.

Фосфомицин/трометамол нецелесообразно назначать при подозрении на инфекцию передаваемую половым путем, а также в эмпирическом режиме при вторичных циститах, связанных с повторными оперативными вмешательствами, нейрогенной дисфункцией тазовых органов, аномалиями развития нижних мочевых путей и наружных половых органов в виду высокой вероятности наличия *P. aeruginosa*; согласно антибиотикограмме такое применение фосфомицина вполне допустимо.

Фосфомицин-натрий может выступать в качестве полноценной альтернативы неантисинегнойным цефалоспорином, фторхинолонам, аминогликозидам II поколения при лечении пиелонефрита, например, в случае поливалентной аллергии.

Фосфомицин-натрий нецелесообразно назначать в эмпирическом режиме при отсутствии эффекта от неантисинегнойных цефалоспоринов и фторхинолонов вследствие отсутствия у фосфомицина активности в отношении *P. aeruginosa*. При выявлении другого возбудителя согласно антибиотикограмме такое назначение возможно.

Фосфомицин обладает клинически значимой активностью в отношении *Enterococcus spp.*, что актуально при аллергии на аминопенициллины. Применение фосфомицина при выявлении штаммов *Enterococcus spp.*, резистентных к аминопеницилинам и даже к ванкомицину возможно, но только согласно антибиотикограмме.

Фосфомицин не имеет собственной нефротоксичности. При назначении фосфомицина в условиях почечной недостаточности необходим пересчет дозировки согласно скорости клубочковой фильтрации.

Фосфомицин имеет гепатотоксичность, хотя и слабо выраженную, поэтому при печеночной недостаточности применение этого препарата должно быть очень взвешенным. ■

Резюме:

В статье подробно рассмотрены особенности фармакодинамики и фармакокинетики, а также особенности спектра антимикробной активности антибактериального препарата фосфомицина, проанализирована его доказательная база. Фосфомицин поставляется на рынок в двух лекарственных формах – пероральной (фосфомицин-трометамол) и парентеральной (фосфомицин-натрий), имеющих существенные различия в фармакологических свойствах и применяющихся по разным показаниям.

Фосфомицин-трометамол используется главным образом для лечения острого цистита. Однако по результатам многочисленных исследований и двух метаанализов он не продемонстрировал более высокую клиническую эффективность по сравнению с цефалоспорином, фторхинолоном, аминогликозидами, превосходя эти препараты лишь по удобству применения. Отмечена безопасность терапии фосфомицином, позволяющая использовать этот препарат для оказания помощи беременным пациенткам, а также в детской урологической практике.

В заключение подробно расписаны клинические ситуации, в которых целесообразно и, наоборот, нецелесообразно применение препаратов фосфомицина.

Ключевые слова: *fosfomicin-trometamol, fosfomicin-natriй, острый цистит, пиелонефрит.*

Key words: *fosfomycin trometamol, fosfomycin sodium, acute cystitis, pyelonephritis.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. [Под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова]. Смоленск. МАКМАХ. 2007. 464 с.
2. Bozkurt O, Kara C, Akarsu S. Comparison efficacy of single dose fosfomicin with ciprofloxacin in the treatment of urinary tract infection in symptomatic women. // Turk Uroloji Dergisi. 2008. Vol. 34. P. 360-362.
3. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Isolation of fluoroquinolone-resistant rectal *Escherichia coli* after treatment of acute uncomplicated cystitis. // J Antimicrob Chemother. 2005. Vol. 56. P. 243-246.
4. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomicin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. // Clin Ther. 1999. Vol. 21. P. 1864-1872.
5. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. // Int J Antimicrob Agents. 1998. Vol. 10. P. 39-47.
6. Richaud C. Le traitement monodose de la cystite non compliquée chez la femme proposé d'un essai fosfomicin trometamol (Monuril w) versus pefloxacin. // Med Mal Infect. 1995. Vol. 25. P. 154-159.
7. Elhanan G, Tabenkin H, Yahalom R, Raz R. Single-dose fosfomycin trometamol versus 5-day cephalixin regimen for treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. // Antimicrob Agents Chemother. 1994. Vol. 38. P. 2612-2642.
8. Van Pienbroek E, Hermans J, Kaptein AA, Mulder JD. Fosfomycin trometamol in a single dose versus seven days nitrofurantoin in the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women. // Pharm World Sci. 1993. Vol. 15. P. 257-262.
9. Cortes R, Pascual T, Lou Arnal S, Orozco F, Sunyer L. Single oral dose of fosfomycin trometamol versus piperidic acid and norfloxacin in treating uncomplicated low-level urinary tract infections. // Aten Primaria. 1992. Vol. 10. P. 1007-1112.
10. de Jong Z, Pontonnier F, Plante P. Single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) versus multiple-dose norfloxacin: results of a multicenter study in females with uncomplicated lower urinary tract infections. // Urol Int. 1991. Vol. 46. P. 344-348.
11. Boerema JB, Willems FT. Fosfomycin trometamol in a single dose versus norfloxacin for seven days in the treatment of uncomplicated urinary infections in general practice. // Infection. 1990. Vol. 18. Suppl 2. P. 80-88.
12. Crocchiolo P. Single-dose fosfomycin trometamol versus multiple-dose cotrimoxazole in the treatment of lower urinary tract infections in general practice. Multicenter Group of General Practitioners. // Chemotherapy. 1990. Vol. 36. Suppl 1. P. 37-40.
13. Harvard DR, O'Dowd TC, Holmes W. A comparative double-blind randomized study of single dose fosfomycin trometamol with trimethoprim in the treatment of urinary tract infections in general practice. // Chemotherapy. 1990. Vol. 36. Suppl 1. P. 34-36.
14. Naber KG, Thyroff-Friesinger U. Fosfomycin trometamol versus ofloxacin/cotrimoxazole as single dose therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in females: a multicenter study. // Infection. 1990. Vol. 18. Suppl 2. P. 70-76.
15. Neu HC. Fosfomycin trometamol versus amoxicillin - single-dose multicenter study of urinary tract infections. // Chemotherapy. 1990. Vol. 36. Suppl 1. P. 19-23.
16. Reynaert J, Van Eyck D, Vandepitte J. Single dose fosfomycin trometamol versus multiple dose norfloxacin over three days for uncomplicated UTI in general practice. // Infection. 1990. Vol. 18. Suppl 2. P. 77-79.
17. Selvaggi FP, Dittono P, Traficante A, Battaglia M, Di Lorenzo V. Fosfomycin trometamol (Monuril) versus norfloxacin in single dose for adult female uncomplicated UTIs: multicenter randomized, double-blind study. // Chemotherapy. 1990. Vol. 36. Suppl 1. P. 31-33.
18. Caramalli S, Amprimo MC, Cavalli G. Effect and pharmacokinetics of netilmicin given as bolus intramuscular administration: an open comparative trial versus amikacin and fosfomicin in elderly patients affected by urinary tract infections. // Int J Clin Pharmacol Res. 1991. Vol. 11. P. 55-65.
19. Cooper J, Raeburn A, Brumfit W. Single dose and conventional treatment for acute bacterial and non-bacterial dysuria and frequency in general practice. // Infection. 1990. Vol. 18. P. 65-69.
20. Ferraro G, Ambrosi G, Bucci L. Fosfomycin trometamol versus norfloxacin in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infections of the elderly. // Chemotherapy. 1990. Vol. 36. Suppl 1. P. 46-49.
21. Estebanez A, Pascual R, Gil V. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin-clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009. Vol. 28. P. 1457-1464.
22. Bayrak O, Cimentepe E, Inegöl I, Atmaca AF, Duvar CI, Koç A, Turhan NO. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? // Int Urogynecol J. 2007. Vol. 18. P. 525-529.
23. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. // Int J Antimicrob Agents. 2001. Vol. 17. P. 279-282.
24. Zinner S. Fosfomycin trometamol versus piperidic acid in the treatment of bacteriuria in pregnancy. // Chemotherapy. 1990. Vol. 36. Suppl 1. P. 50-52.
25. Thomsin H, Aghayan M, Lambotte R. Single dose fosfomycin trometamol versus multiple dose nitrofurantoin in pregnant women with bacteriuria: preliminary results. // Infection. 1990. Vol. 18. Suppl 2. P. 94-97.
26. Principi N, Corda R, Bassetti D. Fosfomycin trometamol versus netilmicin in children's lower urinary tract infections. // Chemotherapy. 1990. Vol. 36. Suppl 1. P. 41-45.
27. Varese LA. Trometamol salt of fosfomycin versus netilmicin: randomized multicenter study in children's lower urinary tract infections. // Eur Urol. 1987. Vol. 13. Suppl 1. P. 119-121.
28. Колонтарев К.Б., Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю. Сравнительный анализ антибактериальной терапии острого цистита. // Урология. 2013. №3. С. 112-122.
29. Falagas ME, Vouloumanou EK, Trogias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, Athanasiou S. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. // J Antimicrob Chemother. 2010. Vol. 65, N 9. P. 1862-1877.
30. Рациональная фармакотерапия в урологии. [Под редакцией Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой] М. Литтерра. 2006. 819 с.
31. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Неосложненная инфекция нижних мочевых путей. // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 2. С. 1-5.
32. Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2008 Mar. 10 p. (ACOG practice bulletin; no. 91).
33. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 2010. Antimicrobial therapy Inc. USA. 219 p.
34. Shepherd AK, Pottinger PS. Management of Urinary Tract Infections in the Era of Increasing Antimicrobial Resistance. // Med Clin N Am. 2013. Vol. 97. P. 737-757.
35. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2010. Москва. ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». 2010. 167 п.л.
36. Аляев Ю.Л., Винаров А.З. Монурал (фосфомидинатрометамол) в профилактике гнойно-воспалительных осложнений трансуретральных операций. // Всероссийская научно-практическая конференция «Современные принципы диагностики, профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний почек, мочевыводящих путей и половых органов». 8-9 февраля 2007 года. С. 12-13.
37. Гаджиева З.К., Григорян В.А. Профилактика инфекция нижних мочевых путей при инвазивных уродинамических исследованиях. // Всероссийская научно-практическая конференция «Современные принципы диагностики, профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний почек, мочевыводящих путей и половых органов». 8-9 февраля 2007 года. С.24-25.
38. Hamasuna R, Betsunoh H, Sueyoshi T, Yakushiji K, Tsukino H, Nagano M, Takehara T, Osada Y. Bacteria of perioperative urinary tract infections contaminate the surgical fields and develop surgical site infections in urological operations. // Int J Urol. 2004. Vol. 11. P. 941-7.
39. Ishizaka K, Kobayashi S, Machida T, Yoshida K. Randomized prospective comparison of fosfomycin and cefotiam for prevention of postoperative infection following urological surgery. // J. Infect. Chemother. 2007. Vol. 13, N 5. P. 324-31.
40. Yamamoto S, Mitsui Y, Ueda Y, Suzuki T, Higuchi Y, Qiu J, Maruyama T, Kondou N, Nojima M, Takesue Y, Shima H. Assessment of single-dose regimen for antimicrobial prophylaxis to prevent perioperative infection in urologic surgery. // Hinyokika Kyo. 2008. Vol. 54, N 9. P. 587-91.
41. Falagas M, Kastoris A, Kapaskelis A, Karageorgopoulos D. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. // Lancet Infect Dis. 2010 Jan. Vol. 10, N 1. P. 43-50.