

Інфекції сечовивідних шляхів у жінок

С.В. Кушніренко

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є одними з найпоширеніших бактеріальних інфекцій, які спричинені як грамнегативними, так і грампозитивними видами мікроорганізмів. Стаття присвячена огляду літератури, клінічних настанов та рекомендацій у висвітленні і обговоренні менеджменту ІСШ. Розглянуто класифікації ІСШ різних медичних товариств. Наведено сучасні погляди про проблему неускладненого циститу – його поширення, фактори виникнення, представлено новітні рекомендації для діагностичного оцінювання. Описано терапевтичні підходи до лікування ІСШ, які базуються на доцільності призначення антимікробної терапії, продемонстровано її переваги. Надано рекомендації та наведено схеми застосування антимікробної терапії для лікування неускладненого циститу як у чоловіків, так і жінок.

Препаратом першої лінії лікування неускладненого циститу є фосфоміцину трометамол. У статті наведено фармакологічні властивості фосфоміцину, показання та особливості його застосування, взаємодію з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії, переваги, схеми призначення, курси терапії та дози, лікування патології сечостатевої системи у вагітних. Також представлено альтернативні засоби лікування неускладненого циститу.

Наведено поняття «рецидивна ІСШ». Описана терапія постійної та інтермітуючої антимікробної профілактики рецидивних ІСШ, яка подана в останніх клінічних настановах Європейської асоціації урологів за 2021 рік.

Представлено такі стратегії, як антимікробні програми управління, щоб покращити клінічні результати, зменшити несприятливі ефекти та ризик розвитку резистентності і забезпечити економічно ефективне лікування.

Ключові слова: *інфекції сечовивідних шляхів, жінки, лікування, профілактика, фосфоміцини.*

Urinary tract infections in women

S.V. Kushnirenko

Urinary tract infections (UTIs) are among the most common bacterial infections that cause by both gram-negative and gram-positive microorganisms. The article is devoted to a review of the literature, clinical guidelines and recommendations about the discussion of UTI management. The classifications of UTI of different medical societies are presented in the manuscript. The modern views on the problem of uncomplicated cystitis – its rate, factors of occurrence, the latest recommendations for diagnostic assessment are described. The therapeutic approaches to the treatment of UTI are presented, based on the advisability of prescribing antimicrobial therapy, and its advantages are demonstrated. The recommendations and schemes for the use of antimicrobial therapy for the treatment of uncomplicated cystitis in both men and women are given.

The first-line treatment for uncomplicated cystitis is fosfomycin trometamol. The article presents the pharmacological properties of fosfomycin, indications and features of its use, interactions with other drugs and other types of interactions, advantages, prescription regimens, courses of therapy and doses, treatment of pathology of the genital and urinary systems in pregnant women. Alternative treatment for uncomplicated cystitis is also presented.

The concept of “recurrent UTI” is set. The therapy for persistent and intermittent antimicrobial prophylaxis of recurrent UTIs is described according to the latest clinical guidelines of the European Association of Urology for 2021. Strategies such as antimicrobial management programs are presented to improve clinical outcomes, reduce adverse effects and the risk of developing resistance, and provide effective treatment.

Keywords: *urinary tract infections, women, treatment, prevention, fosfomycin.*

Инфекции мочевыводящих путей у женщин

С.В. Кушніренко

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одними из наиболее распространенных бактериальных инфекций, которые вызывают как грамотрицательные, так и грамположительные виды микроорганизмов. Статья посвящена обзору литературы, клинических наставлений и рекомендаций в освещении и обсуждении менеджмента ИМП. Рассмотрены вопросы классификаций ИМП разных медицинских обществ. Приведены современные взгляды на проблему неосложненного цистита – его распространение, факторы возникновения, представлены новейшие рекомендации для диагностической оценки. Описаны терапевтические подходы к лечению ИМП, основанные на целесообразности назначения антимикробной терапии, продемонстрированы ее преимущества. Даны рекомендации и приведены схемы применения антимикробной терапии для лечения неосложненного цистита как у мужчин, так и у женщин.

Препаратом первой линии лечения неосложненного цистита является фосфоміцину трометамол. В статье представлены фармакологические свойства фосфоміцину, показания и особенности его применения, взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия, преимущества, схемы назначения, курсы терапии и дозы, лечение патологии мочеполовой системы у беременных. Также представлены альтернативные средства лечения неосложненного цистита.

Приведено понятие «рецидивирующая ИМП». Описана терапия постоянной и интермиттирующей антимікробной профілактики рецидивирующей ИМП, представленная в последних клинических руководствах Европейской ассоциации урологов за 2021 год. Представлены такие стратегии, как антимікробные программы управления, чтобы улучшить клинические результаты, уменьшить неблагоприятные эффекты и риск развития резистентности и обеспечить эффективное лечение.

Ключевые слова: *инфекции мочевыводящих путей, женщины, лечение, профилактика, фосфоміцины.*

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є одними з найпоширеніших бактеріальних інфекцій, спричинених як грамнегативними, так і грампозитивними видами.

Найпоширеніший збудник як неускладнених, так і ускладнених ІСШ – це уропатогенна *E.coli*. Для неускладнених ІСШ іншими збудниками (у порядку поширеності) є *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* групи В, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* і *Candida* spp. Для ускладнених ІСШ іншими збудниками (у порядку поширеності) є *Enterococcus* spp., *Kl. pneumoniae*, *Candida* spp., *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* та ін. [7].

Існують різні системи **класифікації ІСШ**. Найбільш широко використовують ті, що розроблені Центрами контролю та профілактики захворювань США (CDC), Товариством інфекційних захворювань Америки (IDSA), Європейським товариством клінічної мікробіології та інфекційних захворювань (ESCMID), а також Food and Drug Administration США (FDA). Сьогоднішні рекомендації щодо ІСШ часто використовують концепцію неускладненої та ускладненої ІСШ з низкою модифікацій. У 2011 р. Секція інфекцій в урології Європейської асоціації урологів (EAU) запропонувала систему класифікації ORENUC на основі клінічної картини ІСШ, анатомічного рівня ІСШ, ступеня тяжкості інфекції, категоризації факторів ризику та наявності відповідної антимікробної терапії [2].

Класифікація ІСШ, прийнята у Настановах з урологічних інфекцій EAU, наведена у табл. 1.

Неускладнений цистит визначається як гострий, спорадичний або рецидивний цистит у невагітних жінок без відомих анатомічних і функціональних відхилень у сечовивідних шляхах або супутніх захворювань.

Майже половина всіх жінок стикається хоча б з одним епізодом циститу протягом свого життя. Майже кожна третя жінка має принаймні один епізод циститу у віці до 24 років. Фактори ризику включають: статевий акт, використання сперміцидів, новий статевий партнер, мати з ІСШ в анамнезі та ІСШ в дитинстві. Більшість випадків неускладненого циститу спричинює *E.coli* [2].

Діагноз неускладненого циститу з високою ймовірністю може бути встановлений на підставі зосередженого анамнезу (симптомів порушень функції нижніх сечових шляхів (дисурія, частота та ургентність) та відсутності виділень з піхви. У літніх жінок симптоми порушень роботи сечостатевої системи не обов'язково пов'язані з циститом.

Рекомендації для діагностичного оцінювання неускладненого циститу наведені у табл. 2.

Рекомендується антимікробна терапія, оскільки клінічний успіх значно більший у жінок, які отримували антимікробні препарати, порівняно з плацебо. Під час вибору антимікробної терапії слід керуватися:

- спектром і моделлю чутливості етіологічних патогенів;
- ефективністю за конкретним показанням у клінічних дослідженнях;
- переносимістю і наявністю побічних реакцій;
- несприятливим екологічним впливом;
- витратами;
- доступністю [2].

Відповідно до цих принципів та наявних моделей чутливості в Європі пропонують лікування першої лінії пероральне застосування фосфоміцину трометамолу 3 г одноразово, або півмецилінаму 400 мг тричі на добу протягом 3–5 діб, або нітрофурантоїну (наприклад, нітрофурантоїну моногідрат/макрокристал 100 мг двічі на добу протягом 5 діб). Альтернативні протимікробні засоби включають триметоприм окремо або в комбінації з сульфаметоксазолом.

Амінопеніциліни більше не придатні для емпіричної терапії через високу резистентність *E. coli* у всьому світі. Амінопеніциліни в комбінації з інгібітором бета-лактамаз, таким, як ампіцилін/сульбактам або амоксицилін/клавуланова кислота, не рекомендуються для емпіричної терапії через екологічні побічні ефекти, але можуть використовуватися в окремих випадках.

Короткі курси антимікробної терапії також можна розглядати для лікування циститу під час вагітності, але не всі антимікробні засоби підходять вагітним. Зазначено можна застосовувати пеніциліни, цефалоспори́ни, фосфоміцин, нітрофурантоїн (не у разі дефіциту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та в кінці вагітності),

Таблиця 1

Класифікація інфекцій сечових шляхів

Класифікація ІСШ	
Неускладнені ІСШ	Гостра, спорадична або рецидивна нижня (неускладнений цистит) та/або верхня (неускладнений пієлонефрит) ІСШ, обмежена невагітними жінками без відомих анатомічних і функціональних відхилень у сечовивідних шляхах або супутніх захворювань
Ускладнені ІСШ	Усі ІСШ, які не визначені як неускладнені. Ризик розвитку ІСШ у пацієнтів з підвищеною ймовірністю ускладненого перебігу: тобто всі чоловіки, вагітні, пацієнти з відповідними анатомічними або функціональними аномаліями сечових шляхів, постійними сечовими катетерами, захворюваннями нирок та/або з іншими супутніми імунодефіцитними захворюваннями, цукровим діабетом
Рецидивні ІСШ	Рецидиви неускладнених та/або ускладнених ІСШ з частотою не менше трьох ІСШ на рік або двох ІСШ за останні 6 міс
Катетер-асоційовані ІСШ	Катетер-асоційовані ІСШ належать до ІСШ, що виникають у людини, сечовивідні шляхи якої у цей час катетеризовані або у якої був встановлений катетер протягом останніх 48 год
Уросепсис	Уросепсис визначається як небезпечна для життя дисфункція органів, спричинена дизрегульованою реакцією хазіяна на інфекцію, що локалізується у сечовивідних шляхах та/або чоловічих статевих органах

Рекомендації для діагностичного оцінювання неускладненого циститу (EAU 2021)

Резюме доказів	LE
Точний діагноз неускладненого циститу може бути заснований на сфокусованому анамнезі симптомів нижніх сечових шляхів і відсутності виділень з піхви або подразнення	2b
Діагностика неускладненого циститу у жінок, у яких немає інших факторів ризику виникнення ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів на підставі: <ul style="list-style-type: none"> • сфокусованого анамнезу симптомів нижніх сечових шляхів (дизурія, частота та ургентність); • відсутність виділень з піхви або подразнення 	
Застосовуйте аналіз сечі для діагностики гострого неускладненого циститу	
Посів сечі слід проводити у таких ситуаціях: <ul style="list-style-type: none"> • підозра на гострий пієлонефрит; • симптоми, які не зникають або рецидивують протягом чотирьох тижнів після завершення лікування; • жінки з атиповими симптомами; • вагітні 	

триметоприм (не у I триместрі) та сульфаніламід (не в останньому триместрі) [2].

Рекомендовані схеми антимікробної терапії при неускладненому циститі наведені у табл. 3.

Фосфоміцин – бактерицидний антибіотик, що виробляється зокрема *Streptomyces fradiae*, відкритий іспанською командою з компанії пеніцилінів та антибіотиків (Compañía Española de Penicilina y Antibióticos) у 1969 р. З того часу фосфоміцин використовують у багатьох країнах для різних показань, як для внутрішньовенного введення (динатрієва сіль), так і для перорального застосування (кальцієва сіль або трометамол) [3].

У 1996 р. Управління з контролю за продуктами і ліками США (FDA) схвалило фосфоміцину трометамол, оральний антибіотик широкого спектра дії, для одноразового лікування гострого неускладненого циститу, спричиненого *Escherichia coli* або *Enterococcus faecalis*, у жінок. Фосфоміцин є бактерицидним проти грамнегативних і грампозитивних бактерій, включаючи *Enterobacteriaceae*, що продукують бета-лактамазу розширеного спектра дії.

Виходячи з його ефективності та безпеки, у рекомендаціях з клінічної практики Американського товариства інфекційних захворювань (IDSA) 2011 р. схвалено одноразову дозу фосфоміцину як препарат першої лінії для лікування неускладнених ІСШ [5].

Фосфоміцин використовується поза призначенням у режимі багаторазового дозування для лікування як неускладнених, так і ускладнених ІСШ, спричинених резистентними мікроорганізмами. Фосфоміцин добре переноситься, має низький рівень резистентності та рідко взаємодіє з іншими препаратами [7].

За останні роки використання фосфоміцину вражаюче зросло через значну частоту виявлення мікроорганізмів, стійких до багатьох лікарських засобів, для яких фосфоміцин, окремо або в комбінації, є альтернативою у лікуванні [4].

Фосфоміцин є засобом вибору для лікування циститу в імунокомпетентних пацієнтів, пацієнтів після трансплантації, вагітних і у педіатричних закладах. Препарат особливо корисний завдяки своїй

Таблиця 3

Рекомендовані схеми антимікробної терапії при неускладненому циститі

Антимікробний	Добова доза	Тривалість терапії	Коментарі
<i>Перша лінія для жінок</i>			
Фосфоміцину трометамол	3,0 г одноразово	1 доба	Рекомендується тільки жінкам з неускладненим циститом
Нітрофурантоїн макрокристал	50-100 мг 4 рази на добу	5 діб	
Нітрофурантоїн моногідрат/макрокристал	100 мг 2 рази на добу	5 діб	
Нітрофурантоїн макрокристал пролонгованої дії	100 мг 2 рази на добу	5 діб	
Півмецилінам	400 мг 3 рази на добу	3–5 діб	
<i>Альтернативи</i>			
Цефалоспорини (наприклад цефадроксил)	500 мг 2 рази на добу	3 доби	Або зіставний
<i>Якщо модель місцевої резистентності для E. coli < 20%</i>			
Триметоприм	200 мг 2 рази на добу	5 діб	Не у I триместрі вагітності
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 рази на добу	3 доби	Не в останньому триместрі вагітності
<i>Лікування у чоловіків</i>			
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 рази на добу	7 діб	Фторхінолони також можна призначати тільки чоловікам відповідно до результатів місцевого тесту на чутливість

Рецидивні неускладнені ІСШ у жінок (AUA/CUA/SUFU Guideline, 2019)

Постійна профілактика	
ТМП	100 мг/добу
ТМП/СМК	40 мг/200 мг на добу, 40 мг/200 мг тричі на тиждень
Нітрофурантоїн	50 мг/добу, 100 мг/добу
Фосфоміцин	3 г кожні 10 діб
Інтермітуюча профілактика	
ТМП/СМК	40 мг/200 мг, 80 мг/400 мг
Нітрофурантоїн	50–100 мг
Цефалексин	250 мг

Примітки: ТМП – триметоприм, ТМП/СМК – триметоприм/сульфаметоксазол.

мікробіологічній активності та вживанні всередину при циститі [3].

Урофосцин® (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) – гранули для перорального розчину; 1 пакет-саше містить фосфоміцину трометамолу 5,631 г, що еквівалентно 3 г фосфоміцину.

Урофосцин® містить діючу речовину фосфоміцин у формі солі фосфоміцину трометамолу. Фосфоміцин є антибіотиком бактерицидної дії (похідне фосфонової кислоти). Він інгібує синтез клітинної стінки бактерій, блокуючи один з перших етапів синтезу пептидоглікану.

Фосфоміцин впливає на перший етап синтезу клітинної стінки бактерій. Структура фосфоміцину аналогічна структурі фосфоенолпірувату. Саме тому він інактивує фермент енолпірувілтрансферазу, тим самим необоротно блокуючи конденсацію уридиндифосфат-N-ацетилглюкозаміну з фосфоенолпіруватом – одну з перших стадій синтезу клітинної стінки бактерій. Фосфоміцин також знижує адгезію бактерій на епітелії слизової оболонки сечового міхура, яка може бути провокувальним фактором розвитку рецидивних інфекцій.

Урофосцин® володіє широким спектром антибактеріальної дії, у тому числі на більшість грам-позитивних і грамнегативних мікроорганізмів, що спричинюють інфекції сечовивідних шляхів, а також пеніциліназопродуковувальні штами. До сьогодні не було зареєстровано випадків перехресної резистентності з іншими антибактеріальними речовинами. Перехресна резистентність малоймовірна, оскільки фосфоміцин відрізняється від будь-якого іншого антибіотика за хімічною структурою та має унікальний механізм дії.

Після одноразового вживання 3 г фосфоміцину трометамолу концентрація в сечі 1800–3000 мкг/мл досягається через 2–4 год. Терапевтично ефективні концентрації (200–300 мкг/мл) зберігаються до 48 год після уведення; 40–50% дози виводиться із сечею протягом перших 48 год у незміненому вигляді.

Показаннями до призначення Урофосцину є: лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів, спричинених чутливими до фосфоміцину мікроорганізмами, у чоловіків, дівчат віком від 12 років та жінок, профілактика рецидивних ІСШ. Профілактика під час діагностичних процедур та хірургічних втручань у дорослих пацієнтів.

Урофосцин® застосовують внутрішньо натще, бажано перед сном, після випорожнення сечового міхура. Вміст пакета розчиняють у склянці води і відразу

ж випивають приготований розчин. Одночасне споживання їжі уповільнює всмоктування фосфоміцину. Тому бажано застосовувати препарат натще або через 2–3 год після їди.

Рецидивну ІСШ визначають як рецидиви неускладнених і/або ускладнених ІСШ з частотою не менше 3 ІСС на рік або 2 ІСС за останні 6 міс [1, 2].

Згідно з Настановами AUA/CUA/SUFU (2019) та EAU 2021 лікування рецидивних ІСШ у випадку загострення процесу передбачає призначення антибактеріальних препаратів з мінімальною тривалістю вживання – не більше 7 діб (В). Клініцисти повинні застосовувати терапію першої лінії (тобто нітрофурантоїн, ТМП/СМК, фосфоміцину трометамол) залежно від антибіотикограми для лікування симптоматичних ІСШ у жінок (В) [1, 2].

Актуальним залишається питання призначення протирецидивної терапії, спрямованої на мінімізацію загострень мікробнозапального процесу і підвищення якості життя пацієнтів. Настанови AUA/CUA/SUFU (Guideline Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women, 2019) пропонують призначати антибіотикопрофілактику (постійну або інтермітуючу) для зниження ризику виникнення майбутніх ІСШ у жінок всіх вікових груп, у яких раніше була діагностована ІСШ (В) (табл.4) [1].

У Настановах EAU 2021 також пропонується призначати антимікробні препарати у якості безперервної низькодозової профілактики протягом довготривалих періодів часу (від 3 до 6 міс) або у якості посткоїтальної профілактики, оскільки обидва режими знижують частоту рецидивних ІСШ. Схеми лікування включають нітрофурантоїн 50 мг або 100 мг один раз на добу, фосфоміцину трометамол 3 г кожні 10 діб, триметоприм 100 мг один раз на добу і під час вагітності цефалексин 125 мг (або 250 мг) або цефаклор 250 мг один раз на добу. Посткоїтальна профілактика повинна бути розглянута у вагітних з частими ІСШ в анамнезі до настання вагітності, щоб знизити ризик розвитку ІСШ (EAU 2021) [2].

Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Сполученого Королівства Великої Британії та Північної Ірландії (NICE UK) для невагітних жінок з рецидивними ІСШ пропонує розглянути можливість застосування пробної антибіотикопрофілактики у випадку неефективності заходів пове-

дінкових та особистої гігієни використання вагінальних естрогенів (у жінок у період постменопаузи) [8].

У клінічних практичних Настановах з вагітності і захворювань нирок (Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease) Сполученого Королівства Великої Британії та Північної Ірландії 2019 р. пропонується жінкам з рефлюкс-нефропатією, вродженими вадами нирок та сечових шляхів, хронічною хворобою нирок, на імуносупресивній терапії, а також з рецидивною ІСШ в анамнезі застосовувати антибіотикопрофілактику під час вагітності після першого епізоду ІСШ (2D). Рекомендується продовжувати профілактику ІСШ, призначену до вагітності, під час вагітності із застосуванням безпечних препаратів (1D) [11].

Т.С. Перепанова та співавтори у клінічних рекомендаціях 2020 р. щодо антимікробної терапії і профілактики інфекцій нирок, сечовивідних шляхів і чоловічих статевих органів для профілактики і лікування рецидивних ІСШ пропонують: фосфоміцину трометамол 3 г одна доза кожні 10 діб протягом 3 міс; фуразидин по 100 мг 3 рази на добу, курс – 7 діб; нітрофурантоїн 50-100 мг 3-4 рази на добу, курс – 7 діб; ніфурател 400 мг до або одразу після коїтусу (посткоїтальний цистит). Вагітним рекомендується: фосфоміцину трометамол 3 г одноразово або цефіксим 400 мг 1 раз на добу, курс – 5 діб, або цефалексин 250 мг 2 рази на добу [12].

У зв'язку зі збільшенням антимікробної резистентності були розроблені такі стратегії, як антимікробні

програми управління, щоб покращити клінічні результати, зменшити несприятливі ефекти та розвиток резистентності та забезпечити економічно ефективне лікування. Фосфоміцин має унікальний механізм дії проти грампозитивних і грамнегативних бактерій. Перехресний опір фіксують рідко.

Пероральна форма фосфоміцину полегшує послідовне лікування, має низьку токсичність і високе проникнення у тканини, навіть у центральну нервову систему та кістки. Фосфоміцин активний проти резистентних грампозитивних бактерій, таких, як метицилін-резистентний золотистий стафілокок, резистентних до ванкоміцину ентерококів і пеніцилін-резистентного *Streptococcus pneumoniae*, а також проти резистентних грамнегативних бактерій. Тому фосфоміцин дієвий у випадках стійкої бактеріємії, інфекцій шкіри та м'яких тканин як глікопептидзберігальний та карбапенемний препарат при інфекціях, пов'язаних із медичною допомогою, та полімікробних інфекціях [6, 9, 10].

Сучасне позиціонування фосфоміцину у терапевтичному арсеналі для лікування інфекцій, спричинених мікроорганізмами з множинною лікарською стійкістю, вимагає нових зусиль для поглиблення нашого розуміння цієї сполуки, у тому числі пов'язаних із лабораторними методами, які використовують у дослідженні чутливості до антимікробних препаратів.

Конфлікт інтересів. Матеріал підготовлений за сприяння ПАТ «Київмедпрепарат».

Відомості про автора

Кушніренко Стелла Вікторівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (044) 205-48-39. E-mail: stella-alex@i.ua
ORCID (<https://orcid.org/0000-0001-5518-7210>)

Information about the author

Kushnirenko Stella V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04107, Kyiv, 9 Dorohozhytska Str.; tel.: (044) 205-48-39. E-mail: stella-alex@i.ua
ORCID (<https://orcid.org/0000-0001-5518-7210>)

Сведения об авторе

Кушніренко Стелла Вікторівна – Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 205-48-39. E-mail: stella-alex@i.ua
ORCID (<https://orcid.org/0000-0001-5518-7210>)

ПОСИЛАННЯ

1. Anger J, Lee U, Ackerman AL, et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J. Urol.* 2019;202(2):282-9.
2. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyere F, et al. EAU Guidelines on Urological Infections. 2021. uroweb.org/guideline/urological-infections.
3. Candel FJ, David MM, Barberán J. New perspectives for reassessing fosfomycin: applicability in current clinical practice. *Rev Esp Quimioter.* 2019; 32 Suppl 1(Suppl 1):1-7.
4. Díez-Aguilar M, Cantón R. New microbiological aspects of fosfomycin. *Rev Esp Quimioter.* 2019; 32 (Suppl 1):8-18.
5. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52(5): e103–20.
6. Falagas ME, Athanasiaki F., Voulgaris GL et al. Resistance to fosfomycin: mechanisms, frequency and clinical consequences. *Int. J. Antimicrob. Agen.* 2019; 53(1):22-8.
7. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015; 13(5):269–84.
8. NICE: Urinary Tract Infection (Recurrent) Antimicrobial Prescribing [NG112]; 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng112>
9. Rubio EM, Martínez AR, Cruz AF. Fosfomycin in antimicrobial stewardship programs. *Rev Esp Quimioter.* 2019; 32 Suppl 1(Suppl 1):62-6.
10. Silver LL. Fosfomycin: mechanism and resistance. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2017; 1, 7(2): a025262.
11. Wiles K, Chappell L, Clark K, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrology.* 2019; 20:401.
12. Perepanova TS, Kozlov RS, Rudnov VA, Symiakova LA, Palahyn YS. Antymikrobnaya terapiya u profylaktyky infektsiy pochek, mochevyvodnyashchykh putey u muzhskyykh polovykh orhanov. Federalnyye klynycheskiye rekomendatsyy. M.; 2020.

Стаття надійшла до редакції 28.10.2021. – Дата першого рішення 01.11.2021. – Стаття подана до друку 06.12.2021