

Використання фосфоміцину в сучасній урологічній практиці: огляд літератури

О. Д. Нікітін, П. О. Самчук, М. О. Ясинецький, Г. І. Криворчук, О. Ю. Красюк
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є найпоширенішими позагоспітальними інфекціями після респіраторних у всьому світі. В Україні серед усіх урологічних захворювань вони посідають перше місце.

Останніми роками спостерігається збільшення нових випадків і рецидивів урогенітальних інфекцій, що пов'язано з неефективною антибіотикотерапією та зростаючою резистентністю уропатогенних бактерій до антибіотиків.

У лікуванні ІСШ важливим моментом є ефективне використання антибіотиків з урахуванням багатьох факторів, як-от стану імунної системи, наявності урологічних патологій, тяжкості захворювання й ризику розвитку перехресної та множинної лікарської стійкості.

Фосфоміцин є концентраційно залежним засобом із широкою бактерицидною активністю проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, що реалізується шляхом втручання в утворення попередника пептидоглікану. Його унікальний механізм дії дає змогу уникнути перехресної резистентності з іншими антибіотиками в більшості випадків.

Висновки. Фосфоміцин – ефективний антибіотик із широким спектром бактерицидної дії та низьким ризиком перехресної резистентності. Він рекомендований як препарат першої лінії при неускладнених ІСШ і демонструє перспективність при ускладнених формах, характеризуючись сприятливим профілем безпеки, зокрема у вагітних.

Ключові слова: інфекції сечових шляхів, цистит, пієлонефрит, антибіотикотерапія, фосфоміцин.

The clinical use of fosfomycin in modern urological practice: literature review

О. Д. Nikitin, P. O. Samchuk, M. O. Yasynetskyi, H. I. Kryvorchuk, O. Yu. Krasniuk

Urinary tract infections (UTIs) are the most common community-acquired infections after respiratory infections around the world. In Ukraine, they are the most widespread among all urological diseases.

The number of new cases and recurrences of urogenital infections has increased in recent years due to ineffective antibiotic therapy and growing antibiotic resistance of uropathogenic bacteria.

In the treatment of UTIs, it is important to use antibiotics effectively, taking into account many factors, such as the state of the immune system, the presence of urological pathologies, the severity of the disease and the risk of developing cross- and multidrug resistance.

Fosfomycin is a concentration-dependent drug with broad bactericidal activity against gram-positive and gram-negative bacteria, mediated by interference with the formation of a peptidoglycan precursor. Its unique mechanism of action avoids cross-resistance with other antibiotics in most cases.

Conclusions. Fosfomycin is an effective antibiotic with a broad spectrum of bactericidal activity and a low risk of cross-resistance. It is recommended as a first-line drug for uncomplicated UTIs and shows promise in complicated forms, characterized by a favorable safety profile, particularly in pregnant women.

Keywords: urinary tract infections, cystitis, pyelonephritis, antibiotic therapy, fosfomycin.

1. Інфекції сечових шляхів (ІСШ)

ІСШ є значною проблемою громадського здоров'я, з кожним роком ситуація погіршується через зростаючу резистентність до антибіотиків та високий рівень рецидивів. ІСШ, спричинена бактеріями, є найпоширенішою інфекцією, що зумовлює непередбачувані втрати на охорону здоров'я у всьому світі [1].

1.1. Епідеміологія

ІСШ є найпоширенішою позалікарняною інфекцією у світі після респіраторних інфекцій [2]. Щороку у США реєструється близько 6 млн звернень до лікаря з приводу ІСШ, з них понад 2 млн пов'язані з циститом. В Україні серед усіх урологічних захворювань вони посідають перше місце, щорічно вперше реєструється понад 170 тис. хворих на цистит та більше ніж 110 тис. – на пієлонефрит [3, 4].

1.2. Класифікація

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (EAU), залежно від перебігу, ІСШ можуть

бути неускладненими та ускладненими. Крім того, виділяють рецидивні й катетер-асоційовані ІСШ та уросепсис (табл. 1) [5, 6].

1.3. Етіологія

ІСШ викликаються широким спектром збудників, включно з грамнегативними, грампозитивними бактеріями й грибками. Найпоширенішим збудником як неускладнених, так і ускладнених ІСШ є уропатогенна кишкова паличка. Іншими збудниками є *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus (E.) faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативні стафілококи, *Citrobacter* spp., *Candida* spp. тощо (рис. 1) [3, 7, 8].

1.4. Патогенез

Неускладнені ІСШ виникають, коли уропатогени, що мешкають у кишечнику, забруднюють периуретральну ділянку й потрапляють у сечівник із подальшою його колонізацією. Міграція в сечовий міхур і експресія пілей та адгезинів призводять до інвазії поверхневих клітин.

Класифікація ІСШ [4]

Неускладнені	Гострий, спорадичний або рецидивний цистит і пієлонефрит у невагітних жінок без наявних аномалій сечовивідних шляхів або супутніх захворювань, що можуть ускладнювати перебіг ІСШ
Ускладнені	ІСШ у пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку ускладнень (чоловіки, вагітні жінки, невагітні жінки з аномаліями сечовивідних шляхів, пацієнти з постійними уретральними катетерами, захворюваннями нирок та іншими хронічними захворюваннями, наприклад цукровим діабетом)
Рецидивні	ІСШ, які виникають щонайменше 3 рази на рік або 2 епізоди ІСШ за останні 6 міс.
Катетер-асоційовані	ІСШ у пацієнтів із катетеризованими сечовими шляхами на цей час або протягом останніх 48 год
Уросепсис	Дисфункція органів, спричинена порушенням реакції організму на ІСШ

Примітка: ІСШ – інфекції сечових шляхів.

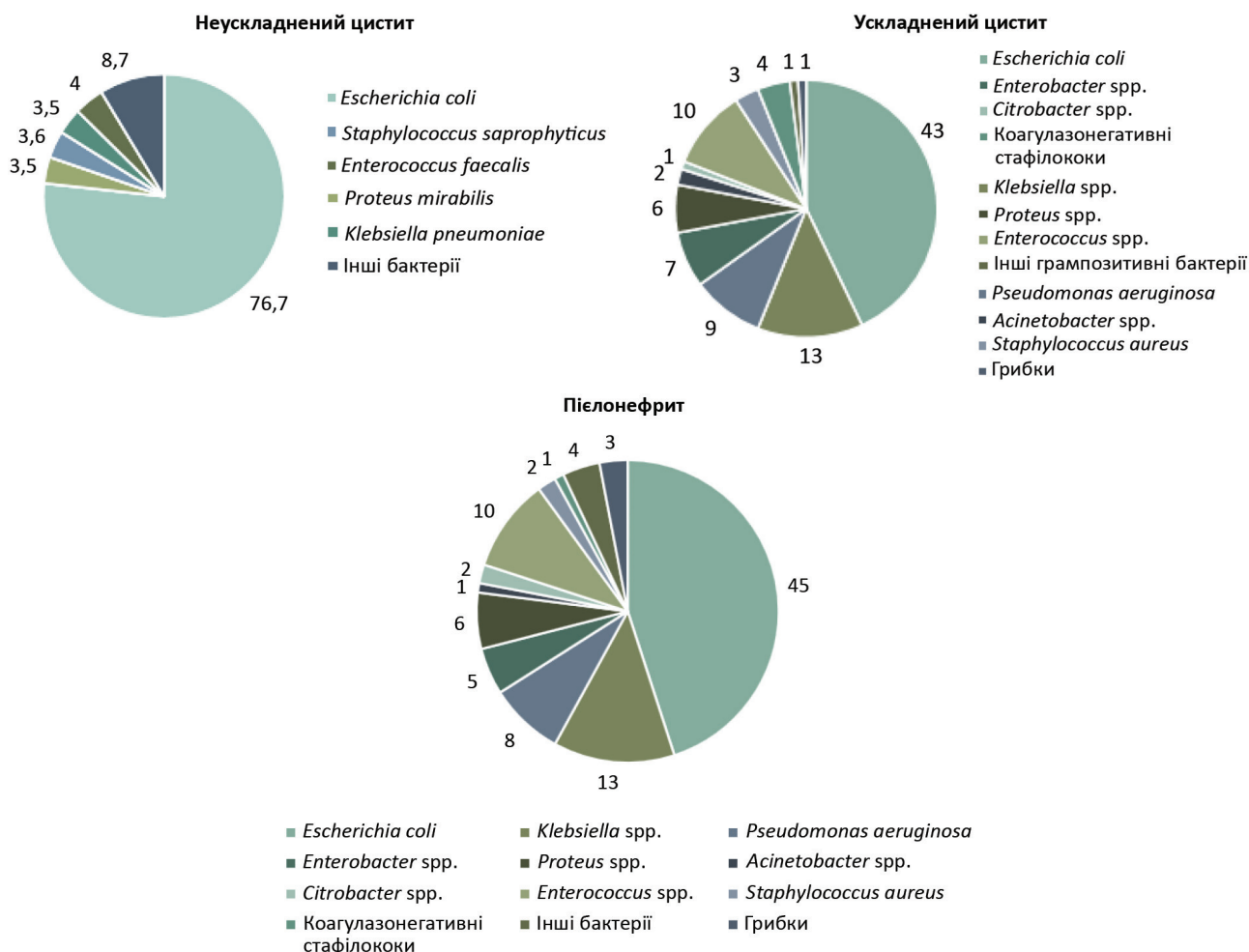


Рис. 1. Класифікація ІСШ, % [7]

У відповідь на інвазію відбувається запалення й нейтрофільна інфільтрація. Бактерії, які вижили, починають розмножуватись та утворювати біоплівку. Вони виробляють токсини й протеази, які викликають пошкодження клітин хазяїна, що призводить до виділення необхідних поживних речовин, сприяючи їх виживанню і поширенню до нирок. Колонізація нирок призводить до вироблення бактеріального токсину.

1.5. Лікування

Лікування урогенітальних інфекцій залежить від багатьох чинників, як-от статі, стану імунної систе-

ми, наявності інших урологічних патологій, тяжкості захворювання та чутливості збудника [10]. ІСШ, що часто рецидивують, значно важче піддаються лікуванню і потребують індивідуального підходу [10, 11]. Розрізняють етіотропну, патогенетичну та симптоматичну терапію [12]. Ефективна антибіотикотерапія є найважливішим етапом терапії ІСШ і потребує розуміння механізмів дії антибіотиків та механізмів розвитку перехресної й мультирезистентності [13, 14]. Неліковані ІСШ можуть прогресувати до бактеріємії та призводити до уросепсису [3, 9, 15].

Одним із найефективніших антибіотиків для лікування циститу та інших форм ІСШ є фосфоміцин, який через одноразовий спосіб приймання зменшує ризик виникнення резистентності бактерій до нього, а завдяки своїй унікальній дії зменшує ризик перехресної резистентності [15].

2. Фосфоміцин

Фосфоміцин – це природний бактерицидний антибіотик, який зараз виробляється шляхом хімічного синтезу. Він є аналогом фосфоенолпірувату, який був виділений у ферментаційних бульйонах шляхом експериментів із різними штамми роду *Streptomyces*.

2.1. Актиноміцети

Актиноміцети – це грамположитивні нитчасті бактерії, які значно поширені на суші, у прісній та солоній воді. Рід *Streptomyces* є основним природним виробником антибіотиків у природі, і, попри значну кількість сапрофітних видів, вони рідко є патогенними. Лише *Streptomyces* (*S.*) *somaliensis*, *S. sudanensis*, *S. griseus*, *S. albus* та деякі інші викликають захворювання людини при зниженні імунітету організму, виступаючи етіологічними агентами актиноміцетозу або міцетозу (стопа Мадри) – хронічного інфекційного захворювання шкіри, підшкірної клітковини, кісток, суглобів, а іноді й внутрішніх органів [16–19].

Лише три види стрептоміцетів виробляють фосфоміцин: *S. fradiae*, *S. viridochromogenes* та *S. wedmorensis*. Водночас *S. fradiae* виробляє ще 6 інших антибіотиків на додаток до фосфоміцину, а деякі види, як-от *S. coelicolor*, виділяють одну з найбільш пахучих речовин у світі – геосмін (від грец. «запах землі»), який відповідає за надання повітрю характерного запаху мокрої землі з першими краплями дощу [20–23].

2.2. Історія відкриття

Історія відкриття та запровадження фосфоміцину в сучасну медицину почалась більше сторіччя тому.

Успіх відкриття пеніциліну шотландцем Олександром Флемінгом у 1928 р., після випадкового зараження культури стафілокока зеленим грибом *Penicillium notatum*, підштовхнув компанію Merck до фінансування досліджень Зельмана Ваксмана. З. Ваксман із Ратгерського університету в Нью-Джерсі – вчений, який присвятив себе вивченню актиноміцетів, що були описані ще у 1875 р. Ф. Коном та названі *Streptothrix* («згорнуте волосся») через їх ниткоподібний вигляд. З. Ваксман збирав актиноміцети протягом 30 років і вже в 1915 р. виділив «помилковий гриб» *Actinomyces griseus* та перший актиноміцетарний антибіотик актиноміцин D, який не міг бути використаний через високу токсичність.

У 1943 р. була прийнята сучасна назва *Streptomyces* (згорнутий гриб), оскільки їх здатність утворювати нитки й спори призвела до того, що їх помилково прийняли за гриби, хоча вони є грамположитивними міцеліальними бактеріями порядку *Actinomycetales*, а *Actinomyces griseus* був перейменований на *S. griseus*.

У 1944 р. один з аспірантів З. Ваксмана, Альберт Шац, отримав нову молекулу актиноміцину. Препарат можна було вводити людям, і він чинив бактерицидну дію *in vitro*. З. Ваксман, А. Шац і Е. Бугі продемонстру-

вали ефективність цього нового продукту – стрептоміцину – на кількох бактеріях, включно з туберкульозною паличкою.

В Іспанії перші мікробіологічні дослідження ґрунту в пошуках антибіотиків розпочали в 1950 р. під керівництвом Антоніо Гальєго Фернандеса і Хусто Мартінеса Мата. У квітні 1966 р. лікар Себастьян Ернандес Фернандес зібрав зразок ґрунту з південного схилу гори Монто на півночі провінції Аліканте, з якого виділив актинобактерію *S. fradiae* в Мадриді, а в 1969 р. в м. Равей, штат Нью-Джерсі (США), було відкрито фосфоміцин – 1 із 7 антибіотиків, які виробляють ці бактерії [24–29].

2.3. Механізм дії

Фосфоміцин – це концентраційно залежний бактерицидний засіб, механізм дії якого реалізується шляхом втручання в утворення попередника пептидоглікану [16].

Фосфоміцин потрапляє в бактеріальну стінку за допомогою 2 транспортних систем: L-альфа-гліцерофосфатної та UhpT гексозо-6-фосфатної. У цитоплазмі фосфоміцин ковалентно зв'язується з тіоловою групою цистеїну в активному центрі ферменту УДФ-N-ацетилглюкозамін енолпірувіл трансферази, який бере участь у біосинтезі пептидогліканів, каталізуючи перенесення енолпірувільного фрагмента фосфоенолпірувату на 3-О-гідроксильну групу УДФ-N-ацетилглюкозаміну. Унаслідок цього не відбувається реакція між фосфоенолпіруватом УДФ-N-ацетилглюкозаміном і не синтезується УДФ-N-ацетилмурамова кислота, що призводить до переривання утворення пептидоглікану та загибелі бактеріальної клітини (рис. 2) [16, 23, 30].

На сьогодні існує 3 лікарські форми фосфоміцину. Найвні 2 пероральні: фосфоміцину кальцію та фосфоміцину трометамол, який є розчинною сілью з кращою біодоступністю, ніж фосфоміцину кальцію, а також 1 внутрішньовенна форма препарату – фосфоміцину дисодіум [16].

2.4. Спектр дії фосфоміцину

Фосфоміцин має широкий спектр бактерицидної дії проти стафілококів, ентерококів, гемофільної палички та більшості кишкових грамнегативних бактерій, які є збудниками урогенітальних інфекцій. Він також має відмінну активність проти більшості кишкових паличок, включно з такими, що продукують бета-лактамазу широкого спектра дії [16].

Фосфоміцин активний лише проти 57,6% штамів *Klebsiella* spp., що продукують бета-лактамазу. *Pseudomonas aeruginosa* варіабельно чутлива до фосфоміцину [16, 31, 32].

Майже всі ізоляти *Acinetobacter baumannii* резистентні до фосфоміцину, проте в кількох дослідженнях були отримані докази синергічного ефекту фосфоміцину з амікацином, колістином і сульбактамом для лікування інфекцій, спричинених *Acinetobacter* [16, 33].

Фосфоміцин зберігає відмінну активність *in vitro* проти *E. faecalis* (97,7%) та *E. faecium* (100%).

Ба більше, для фосфоміцину спостерігався значний внутрішньоклітинний бактерицидний ефект у клітинах остеобластів, інфікованих золотистим стафілококом.

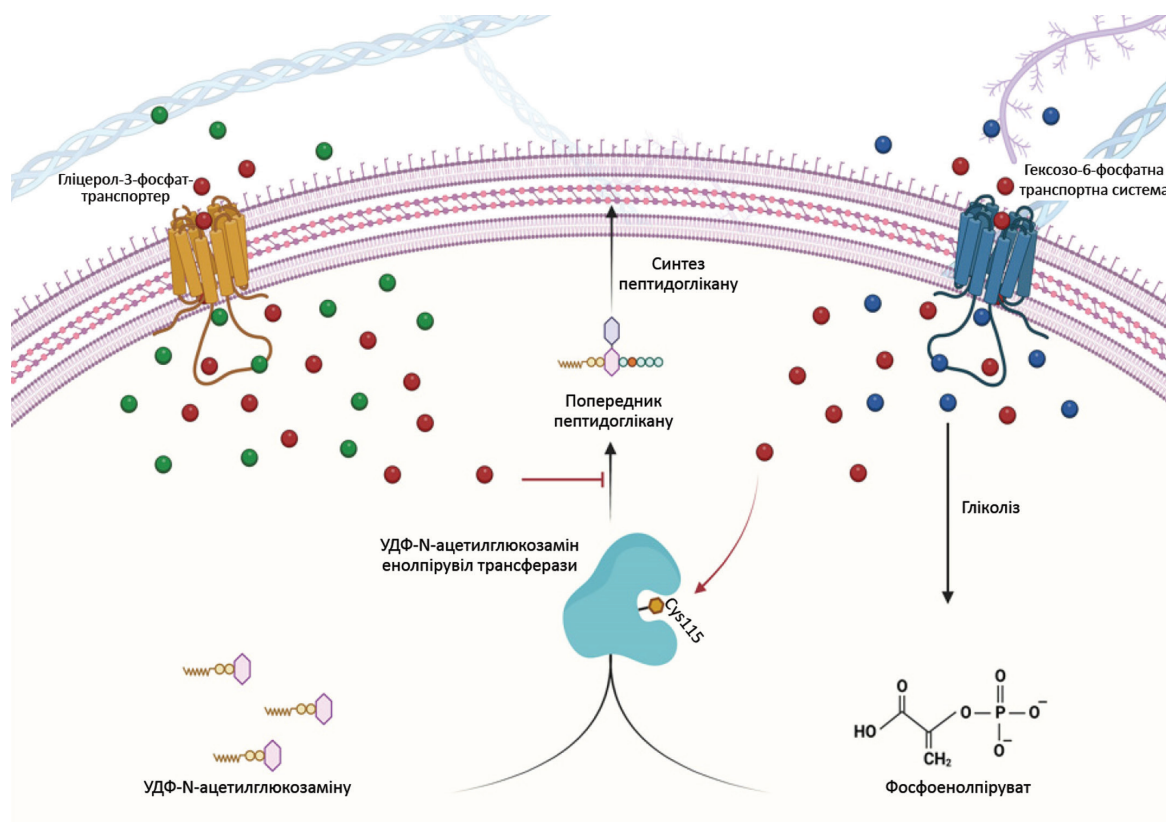


Рис. 2. Механізм дії фосфоміцину [30]

Завдяки унікальному механізму дії перехресна резистентність з іншими антибіотиками зустрічається рідко [16].

3. Застосування фосфоміцину

3.1. ІСШ у жінок

У 2019 р. було проведено дослідження щодо застосування фосфоміцину трометамолу для лікування ІСШ у жінок. Було залучено 400 пацієток: I групу становили 200 вагітних із безсимптомною бактеріурією, II групу – 200 пацієток із симптомами інфекцій нижніх сечовивідних шляхів або осіб, які підлягали інструментальному втручанню на сечівнику. Було проаналізовано ефективність цього препарату для двох груп пацієнтів залежно від збудника. За результатами досліджень фосфоміцину трометамол показав високу ефективність як препарат першого вибору при ІСШ і як ефективне профілактичне доповнення при ендouroлогічних втручаннях в умовах стаціонару (табл. 2) [34].

3.2. Неускладнений цистит

Відповідно до ЄАУ фосфоміцин належить до першої лінії терапії неускладненого циститу в жінок [5].

Під час ретроспективного дослідження звернень із приводу 3 видів циститу (неускладнений, з ризиком ускладнення та рецидивний) було проаналізовано 15 089 телеконсультацій на платформі Qare у Франції за 2020 та 2021 роки (рис. 3). Фосфоміцин був найчастіше призначуваним антибіотиком для всіх 3 типів циститу: 10 111 (69,8%) – при неускладненому циститі, 106 (34,7%) – при ризику ускладнення і 80 (30,5%) –

при рецидивній формі. У цьому дослідженні спостерігалася добра узгодженість щодо рекомендацій та лікування фосфоміцином у випадках гострого циститу (табл. 3) [35].

3.3. Безпечність лікування ІСШ у вагітних

За даними ЄАУ, короткі курси антимікробної терапії також можуть розглядатися для лікування циститу під час вагітності й застосування фосфоміцину рекомендується в таких випадках [5]. Також він є безпечним для вагітних і рекомендується для використання, відповідно до The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians [36]. У зазначеному випробуванні було проведено аналіз даних із бази багаточетрового дослідження RHYTOVIGGEST, що містить інформацію про 5362 вагітності, з акцентом на застосуванні фосфоміцину. Враховували основні результати застосування фосфоміцину при ІСШ. Аналіз різних періодів вагітності та особливостей новонароджених, як-от гестаційного віку, ваги новонародженого та оцінки за шкалою Апгар, не виявив істотної різниці. Водночас аналіз даних щодо ускладнень вагітності (ургентний кесарів розтин, застосування загальної анестезії, необхідність стимулювання пологів) не виявив жодної різниці між жінками, які приймали фосфоміцин під час вагітності, та тими, хто його не приймав. Виражених побічних реакцій на тлі застосування фосфоміцину під час вагітності не зареєстровано [36].

Таблиця 2

Ефективність застосування фосфоміцину для лікування ІСШ у жінок залежно від виду збудника [34]

Мікроорганізми (296 випадків)	Групи	n	Ерадикація	Персистенція	Реінфекція
<i>Escherichia coli</i> (178)	I	133	132	0	1
	II	45	40	2	3
<i>Escherichia coli</i> , що продукують β-лактамази розширеного спектра (25)	I	10	8	1	1
	II	15	12	3	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (7)	I	2	2	–	–
	II	5	5	–	–
<i>Proteus spp.</i> (9)	I	0	–	–	–
	II	9	5	2	2
Коліформні бактерії (10)	I	8	8	–	–
	II	2	2	–	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (25)	I	15	14	–	1
	II	10	6	2	2
<i>Staphylococcus aureus</i> (6)	I	0	0	0	–
	II	6	5	1	–
Стрептококи групи В (11)	I	7	7	–	–
	II	4	4	–	–
Полімікробні інфекції (9)	I	0	–	–	–
	II	9	8	1	–

Таблиця 3

Ефективність застосування фосфоміцину для лікування циститу в жінок, n (%) [35]

Антибіотик	Загальна вибірка (n = 15 089)	Неускладнений цистит (n = 14 477)	Ризик ускладнення (n = 350)
Фосфоміцину трометамол	10 297 (69,3)	10 111 (69,8)	106 (34,7)
Фторхінолони	1568 (10,6)	1472 (10,2)	43 (12,3)
Півмецилін	1567 (10)	1466 (10,1)	35 (10)
Цефіксим	765 (5,1)	706 (4,9)	33 (9,4)
Нітрофурантоїн	281 (1,9)	220 (1,5)	43 (12,3)

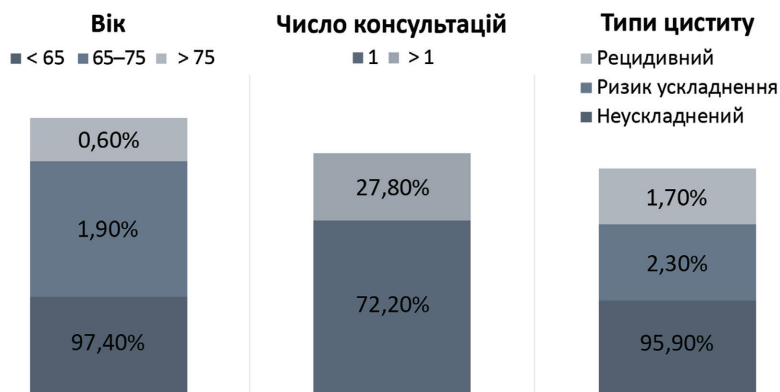


Рис. 3. Частота застосування фосфоміцину для лікування циститу у жінок [35]

3.4. Катетер-асоційовані ІСШ

Було проведено ретроспективне дослідження ефективності фосфоміцину для лікування катетер-асоційованих ІСШ, за результатами яких виявили, що ступінь ІСШ у пацієнтів із катетером був тяжчим, а штами збудників відрізнялися залежно від наявності катетера. Крім того, не відзначено помітної різниці в рівнях резистентності до фосфоміцину між двома групами. Наявна різ-

ниця в успішності лікування залежно від наявності чи відсутності катетера становила 53,6% і 70,4% відповідно, але успішність лікування сягала понад 50% у будь-якому випадку, тому його можна вважати основним антибіотиком для лікування цього виду ІСШ (рис. 4) [37].

3.5. Бактеріальний простатит

Основним збудником як гострого, так і хронічного бактеріального простатиту вважається *Escherichia coli*,



Рис. 4. Чутливість мікроорганізмів до фосфоміцину у групах хворих із катетер-асоційованими та неускладненими ІСШ [37]

хоча інші мікроорганізми, зокрема *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp. та *Proteus* spp. також зустрічаються. Крім того, зростаюча поширеність складних мікроорганізмів, стійких до антибіотиків, як-от бета-лактамази широкого спектра дії, що продукують кишкову паличку, а також зростаюча резистентність до фторхінолонів, створюють серйозні клінічні проблеми при виборі відповідної терапії для лікування та ерадикації ІСШ [38, 39].

Фактично, бета-лактамази широкого спектра дії здатні забезпечувати бактеріальну резистентність шляхом гідролізу різних антибіотиків: пеніцилінів, цефалоспоринових першого, другого та третього покоління, а також азтреонаму. Через це інфекції, спричинені цим класом бактерій, потребують призначення різних класів антибіотиків, як-от фторхінолонів, які можуть давати побічні ефекти унаслідок відомої токсичності, або карбапенемів, що розглядаються як препарати останньої інстанції і мають застосовуватися тільки в умовах стаціонару. Тривожним є те, що зростаючий рівень резистентності ентеробактерій до карбапенемів (переважно через вироблення карбапенемаз) зумовлює додаткові ускладнення в лікуванні бактеріального простатиту. Своєю чергою, фосфоміцин є ефективним антибіотиком проти цього класу бактерій [38, 40].

Проведено дослідження, в якому брали участь 44 пацієнти з хронічним бактеріальним простатитом.

Найпоширенішим збудником була кишкова паличка (66%), потім клебсієла (14%) та ентерокок (14%). Більшість штамів були мультирезистентними (59%) і 23% мали фенотип бета-лактамаз широкого спектра дії. Мікробіологічної ерадикації було досягнуто у 86% і 77% випадків при ерадикаційній терапії й через 6 міс. відповідно. Невдача спостерігалася у 12 пацієнтів. Найпоширенішим небажаним явищем була діарея (18%) [40].

4. Висновки

Фосфоміцин має широкий спектр бактерицидної дії проти багатьох мікроорганізмів та є ефективним проти більшості кишкових паличок, що продукують бета-лактамазу широкого спектра дії.

Завдяки унікальному механізму дії перехресна резистентність з іншими антибіотиками зустрічається рідко, що дає змогу використовувати його як у монотерапії, так і в поєднанні з іншими антибіотиками.

Клінічна ефективність фосфоміцину була продемонстрована при неускладнених ІСШ. Його рекомендують як препарат першої лінії. Також з'являється все більше доказів того, що він є ефективним і при ускладнених ІСШ. Крім того, перевагою фосфоміцину є те, що він безпечний для вагітних та майже не викликає побічних реакцій.

Відомості про авторів

Нікітін Олег Дмитрович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 209-42-22.
E-mail: o.nikitin@i.ua

ORCID: 0000-0002-6563-7008

Самчук Павло Олександрович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (097) 951-86-75. E-mail: doctorspa@ukr.net

ORCID: 0000-0001-6164-8634

Ясинецький Микола Олександрович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (097) 606-69-97. E-mail: yasinetskiy.nick@ukr.net

ORCID: 0000-0002-4426-1769

Криворчук Григорій Ігорович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 360-70-30. E-mail: grigk7@gmail.com

ORCID: 0009-0000-2815-7737

Красюк Олексій Юрійович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (063) 754-52-24. E-mail: krasjuk778@gmail.com

ORCID: 0009-0004-3737-2796

Information about the authors

Nikitin Oleh D. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 209-42-22. E-mail: o.nikitin@i.ua
ORCID: 0000-0002-6563-7008

Samchuk Pavlo O. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (097) 951-86-75. E-mail: doctorspa@ukr.net
ORCID: 0000-0001-6164-8634

Yasynetskiy Mykola O. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (097) 606-69-97. E-mail: yasinetskiy.nick@ukr.net
ORCID: 0000-0002-4426-1769

Kryvorchuk Hryhorii I. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 360-70-30. E-mail: grigk7@gmail.com
ORCID: 0009-0000-2815-7737

Krasiuk Oleksii Yu. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (063) 754-52-24. E-mail: krasnyuk778@gmail.com
ORCID: 0009-0004-3737-2796

ПОСИЛАННЯ

- Tariq TM. Frequency of uropathogens showing resistance to nitrofurantoin. *J Pak Med Assoc.* 2023;73(7):1495-97. doi: 10.47391/JPMA.7616.
- Saddari A, Ezrari S, Dalli M, Benaisa E, Lahlou YB, Elouennass M, et al. Comparison of two automated urine cytometry systems: Sysmex® UF-1000i and Beckman Coulter® DxU 850 Iris. *Bladder.* 2024;11(3):e21200016. doi: 10.14440/bladder.2024.0004.
- Zhou Y, Zhou Z, Zheng L, Gong Z, Li Y, Jin Y, et al. Urinary tract infections caused by uropathogenic *Escherichia coli*: mechanisms of infection and treatment options. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10537. doi: 10.3390/ijms241310537.
- Khaitovich M.V. Infection of the sechoidal veins: Current direct therapies. *Med Nature.* 2017;21(1):56-9.
- Kranz J, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. European association of urology guidelines on urological infections [Internet]. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology; 2023. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>.
- Wagenlehner FME. Urinary tract infections including pyelonephritis. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2023;118(6):464-9. doi: 10.1007/s00063-023-01034-7.
- Okubo Y, Uda K, Miyairi I, Michihata N, Kumazawa R, Matsui H, et al. Nationwide epidemiology and clinical practice patterns of pediatric urinary tract infections: application of multivariate time-series clustering. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(12):4033-41. doi: 10.1007/s00467-023-06053-2.
- Wagenlehner FME, Bjerkklund Johansen TE, Cai T, Köves B, Kranz J, Pilatz A, et al. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol.* 2020;17(10):586-600. doi: 10.1038/s41585-020-0362-4.
- Pigrau C, Escolà-Vergé L. Recurrent urinary tract infections: from pathogenesis to prevention. *Med Clin (Barc).* 2020;155(4):171-7. doi: 10.1016/j.medcli.2020.04.026.
- Schmiemann G, Kranz J, Mandraka F, Schubert S, Wagenlehner F, Gágyor I. The diagnosis, treatment, and prevention of recurrent urinary tract infection. *Dtsch Arztebl Int.* 2024;121(11):373-82. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0068.
- Piñeiro PR, Martínez CL, Cilleruelo Ortega MJ. "Recommendations on the diagnosis and treatment of urinary infection". Response by the authors. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020;92(3):184-6. doi: 10.1016/j.anpedi.2019.12.013.
- Pasiechnikov SP, Vozianov SO, Lisoviy VM, Kostiev FI, Lyul'ko OO, Sarychev LP, et al. *Urology: A handbook for advanced medical students.* Per ed. S. P. Pasechnikova. Vinnytsia: Nova Kniga; 2019. 432 p.
- Kwok M, McGeorge S, Mayer-Coverdale J, Graves B, Paterson DL, Harris PNA, et al. Guideline of guidelines: Management of recurrent urinary tract infections in women. *BJU Int.* 2022;130(3):11-22. doi: 10.1111/bju.15756.
- Frimodt-Møller N, Bjerrum L. Treating urinary tract infections in the era of antibiotic resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2023;21(12):1301-08. doi: 10.1080/14787210.2023.2279104.
- Kaur R, Kaur R. Symptoms, risk factors, diagnosis and treatment of urinary tract infections. *Postgrad Med J.* 2021;97(1154):803-12. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139090.
- Marino A, Stracquadanio S, Bellanca CM, Augello E, Ceccarelli M, Cantarella G, et al. Oral fosfomicin formulation in bacterial prostatitis: New role for an old molecule-brief literature review and clinical considerations. *Infect Dis Rep.* 2022;14(4):621-34. doi: 10.3390/idr14040067.
- Verma P, Jha A. Mycetoma: reviewing a neglected disease. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(2):123-9. doi: 10.1111/ced.13642.
- Kim ES. Recent advances of actinomycetes. *Biomolecules.* 2021;11(2):134. doi: 10.3390/biom11020134.
- Bhatti AA, Haq S, Bhat RA. Actinomycetes benefaction role in soil and plant health. *Microb Pathog.* 2017;111:458-67. doi: 10.1016/j.micpath.2017.09.036.
- Hoskisson PA, van Wezel GP. *Streptomyces coelicolor.* Trends Microbiol. 2019;27(5):468-9. doi: 10.1016/j.tim.2018.12.008.
- Bassetti M, Graziano E, Berruti M, Giacobbè DR. The role of fosfomicin for multidrug-resistant gram-negative infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(6):617-25. doi: 10.1097/QCO.0000000000000597.
- Romero Pérez P. Fosfomicin: 50 years of a great discovery (1969–2019). *Arch Esp Urol.* 2022;75(6):482-8. doi: 10.56434/j.arch.esp.urol.20227506.72.
- Ten Doesschate T, Kuiper S, van Nieuwkoop C, Hassing RJ, Ketels T, van Mens SP, et al. Fosfomicin vs ciprofloxacin as oral step-down treatment for *Escherichia coli* febrile urinary tract infections in women: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Clin Infect Dis.* 2022;75(2):221-9. doi: 10.1093/cid/ciab934.
- Chhabra S, Taksande AB, Munjewar P. The penicillin pioneer: Alexander Fleming's journey to a medical breakthrough. *Cureus.* 2024;16(7):e65179. doi: 10.7759/cureus.65179.
- Romero Pérez P. Rediscovering fosfomicin in its 50th anniversary (1969–2019). *Global J Med Clin Case Rep.* 2020;7(1):22-3. doi: 10.17352/2455-5282.000086.
- Gerber D. Alexander Fleming: a second look. *J Med Libr Assoc.* 2024;112(1):55-9. doi: 10.5195/jmla.2024.1780.
- Webster CM, Shepherd M. A mini-review: environmental and metabolic factors affecting aminoglycoside efficacy. *World J Microbiol Biotechnol.* 2022;39(1):7. doi: 10.1007/s11274-022-03445-8.
- Riccardi N, Canetti D, Martini M, Diaw MM, Di Biagio A, Codecasa L, et al. The evolution of a neglected disease: tuberculosis discoveries in the centuries. *J Prev Med Hyg.* 2020;61(1):9-12. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.1s1.1353.
- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.
- Mattioni Marchetti V, Hrabak J, Bitar I. Fosfomicin resistance mechanisms in Enterobacterales: an increasing threat. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1178547. doi: 10.3389/fcimb.2023.1178547.
- Quintelas M, Silva V, Araújo S, Tejedor-Junco MT, Pereira JE, Igrejas G, et al. Klebsiella in wildlife: Clonal dynamics and antibiotic resistance profiles, a systematic review. *Pathogens (Basel).* 2024;13(11):945. doi: 10.3390/pathogens13110945.
- Karlowitsky JA, Baxter MR, Walkty AJ, Lagacé-Wiens PRS, Bay D, Adam HJ, et al. In vitro activity of fosfomicin against bacterial pathogens isolated from urine specimens in Canada from 2007 to 2020: CANWARD surveillance study. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(11):3035-38. doi: 10.1093/jac/dkac275.
- Tidwong N, Chanruang A, Chupradit S, Parker SL, Leelawattanachai P, Winichakoon P, et al. Optimized fosfomicin regimens for treating carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients with varying degrees of renal function. *Clin Transl Sci.* 2024;17(10):e70038. doi: 10.1111/cts.70038.
- Sakalosh A. Fosfomicin is the antibiotic of choice for treating urinary tract infections in women. *Med Aspects Woman Health.* 2019;124(3):45-8.
- Jollivet A, Caruana E, Salomon J, Rodriguez L, Boutoille D. Descriptive management of suspected acute cystitis in adult patients by French general practitioners during remote consultation. *Infect Dis Now.* 2023;53(4):104707. doi: 10.1016/j.idnow.2023.104707.
- Mannucci C, Dante G, Miroddi M, Facchinetti F, D'Anna R, Santamaria A, et al. Vigilance on use of drugs, herbal products, and food supplements during pregnancy: focus on fosfomicin. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(1):125-8. doi: 10.1080/14767058.2017.1373761.
- Jo JK, Kim DS, Sim Y, Ryu S, Kim KS. A comparative study of urinary tests and cultures for the effectiveness of fosfomicin in catheter-related urinary tract infections. *J Clin Med.* 2022;11(23):7229. doi: 10.3390/jcm11237229.
- Díez-Aguilar M, Cantón R. New microbiological aspects of fosfomicin. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(1):8-18.
- Kwan ACF, Beahm NP. Fosfomicin for bacterial prostatitis: a review. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(4):106106. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106106.
- Karaiskos I, Galani L, Sakka V, Gkoufa A, Soplilidis O, Chalikopoulos D, et al. Oral fosfomicin for the treatment of chronic bacterial prostatitis. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(5):1430-37. doi: 10.1093/jac/dkz015.

Стаття надійшла до редакції 02.02.2026. – Дата першого рішення 11.02.2026. – Стаття подана до друку 09.03.2026