

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ**  
**О.О.БОГОМОЛЬЦЯ**  
**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

**ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**На тему: «Менеджмент ризиків ліко-пов'язаних проблем при  
застосуванні фосфоміцину у вагітних жінок із інфекцією сечовивідних  
шляхів»**

Виконав: здобувач вищої освіти 6 курсу, групи 1083А

Напряму підготовки (спеціальності)

226 «Фармація»

Освітньої програми «Фармація»

Григорян Олександр Артурович

Науковий керівник: к.мед.н., доцент Половинка В.О.

Рецензент: к.х.н., доцент Пушкарьова Я.М.

**Київ-2025**

## ЗМІСТ

	стор.
ЗМІСТ.....	2
ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ .....	3
ВСТУП.....	4
<b>РОЗДІЛ 1. Бактеріальні інфекції вагітних .....</b>	<b>6</b>
1.1. Інфекції сечовивідних шляхів. Огляд .....	6
1.2. Інфекції сечовивідних шляхів. Світові гайдлайни.....	10
1.3. Інфекції сечовивідних шляхів. Питання антибіотикотерапії .....	14
1.4. Інфекції сечовивідних шляхів. Профілактичні міри.....	15
1.5. Інфекції сечовивідних шляхів. Лікування. Огляд.....	21
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....</b>	<b>35</b>
2.1. Методи дослідження .....	35
2.2. Аналіз історій хвороб.....	35
2.3. Анкетування.....	36
<b>РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.....</b>	<b>38</b>
3.1. Аналіз історій хвороб .....	38
3.2. Анкетування клінічних фармацевтів .....	41
ВИСНОВКИ.....	54
SUMMARY.....	55
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	56
ДОДАТКИ.....	61

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ЛЗ – лікарський засіб

НПР – несприятлива побічна реакція

ПВЗ - поле високого збільшення

ІСШ - інфекцій сечовивідних шляхів

рІСШ - рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів

СІСШ - складних інфекцій сечовивідних шляхів

ІСШ - інфекцій сечовивідних шляхів

ГПН - гострий пієлонефрит

## ВСТУП

### **Актуальність.**

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) під час вагітності є поширеним, але потенційно серйозним ускладненням, яке ставить під загрозу здоров'я матері та плода. Вагітність підвищує схильність до ІСШ через фізіологічні та анатомічні зміни, які відбуваються під час вагітності, тому важливо розуміти специфічну динаміку цих інфекцій у цій популяції. Щоб запобігти таким ускладненням, як пієлонефрит, передчасні пологи, низька вага при народженні та навіть сепсис у матері, необхідно швидко діагностувати та лікувати ІСШ.

Хоча темпи впровадження нових класів антибіотиків на ринок обмежені, деякі старі препарати, такі як фосфоміцин, все ще можуть забезпечити тимчасове вирішення проблеми резистентності, оскільки вони довели свою ефективність проти поширених патогенів. Найчастіше вживаними антимікробними засобами в тестах на чутливість, проведених клінічними лабораторіями, були налідиксова кислота, піпемідова кислота, цефадроксил, нітрофурантоїн, амоксицилін, ампіцилін, сульфазотрим, ципрофлоксацин, норфлоксацин та левофлоксацин, багато з яких протипоказані вагітним жінкам. Чутливість ізольованих бактерій до фосфоміцину становила 89%, що свідчить про те, що він може бути ефективним, безпечним та зручним терапевтичним варіантом для лікування неускладнених ІСШ під час вагітності.

**Мета** - здійснити оцінку ризиків при застосуванні фосфоміцину у вагітних жінок із інфекцією сечовивідних шляхів та провести їх менеджмент.

### **Задачі** дослідження:

- вивчити безпечність та ефективність фосфоміцину у вагітних жінок;
- оцінити ризики лікарських взаємодій, в т.ч. при комплексному лікуванні;
- визначити шляхи покращення фармацевтичної опіки при застосуванні фосфоміцину у вагітних жінок із інфекцією сечовивідних шляхів.

**Матеріали і методи:** нами були проведені аналіз історій хвороб жінок які лікувались від інфекцій сечовивідних шляхів на базі КМПБ №3 та анкетування. Очікувана наукова новизна - поглиблення знань щодо ролі фармацевтичної опіки в забезпеченні раціонального застосування фосфоміцину у вагітних жінок із інфекцією сечовивідних шляхів.

**Апробація результатів.** Результати роботи викладено у вигляді тез на «V Міжнародна науково-практичній конференція "INNOVATIONS OF MODERN SCIENCE AND EDUCATION"», 29-31.01.2026, м. Ванкувер, Канада.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати дослідження допоможуть у покращенні та оптимізації терапії вагітних жінок із інфекцією сечовивідних шляхів, а також у зменшенні ризиків при застосуванні фосфоміцину у таких пацієнток.

## **1. Бактеріальні інфекції вагітних.**

### **1.1. Інфекції сечовивідних шляхів. Огляд.**

Найпоширенішою бактеріальною інфекцією, яку може отримати вагітна, є інфекції сечовивідних шляхів, також відомі як ІСШ. Нові статистичні дані вказують на те, що кількість вагітних жінок, які страждають на ІСШ, коливається від 2 до 15 відсотків. Джонсон та ін. [1] виявили в дослідженні Національного дослідження вроджених вад розвитку, яке включало 41 869 жінок, що від 11 до 26 відсотків вагітних жінок повідомили про діагноз інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ) та/або лікування під час вагітності. Існують історичні дослідження, які показали, що гострий пієлонефрит (ГПН) розвивається у майже 30% жінок, які мають неліковану безсимптомну бактеріурію (ББ) під час вагітності, і що це пов'язано з ризиком передчасних пологів [2]. У багатьох країнах скринінг і лікування безсимптомної бактеріурії (ББ) під час вагітності є звичайними процедурами. Нещодавні клінічні дослідження показали протилежні результати щодо впливу інфекцій сечовивідних шляхів на стан як матерів, так і новонароджених [3]. Тому необхідно дослідити актуальність цих рекомендацій. Крім того, слід враховувати потенційні загрози, пов'язані з лікуванням антибіотиками.

У більшості випадків класифікація, оцінка та антибіотикопрфілактика інфекцій сечовивідних шляхів були однаковими в усіх рекомендаціях. Крім того, ці рекомендації підкреслюють необхідність проведення посівів сечі у жінок без факторів ризику, а також обмежують кількість цистоскопій і візуалізації верхніх сечовивідних шляхів. Було кілька рекомендацій щодо симптоматичного лікування, самостійного призначення антибіотиків і профілактичних заходів, що не потребують застосування антибіотиків, таких як журавлина, вагінальний естроген, імуноактивна профілактика ОМ-89, внутрішньоміхурове введення глікозаміногліканів і фітотерапія. Нещодавнє рандомізоване дослідження підтверджує, що метенамін гіпурату є необхідним.

Згідно з кожною з рекомендацій профілактичне застосування антибіотиків рекомендувалося як посткоїтальне, так і постійне. Жодна з рекомендацій щодо лікування рецидивуючих складних інфекцій сечовивідних шляхів (СІСШ) не була змінена. [4] Схематичне зображення інфекцій сечовивідних шляхів при вагітності показано на рис. 1.1.



**Рис. 1.1. Вагітність та інфекція сечовивідних шляхів.**

Більшість рекомендацій щодо інфекцій сечовивідних шляхів були обмежені жінками, які були в цілому здорові та не мали складних симптомів циститу. Було відзначено, що існували різниці, особливо щодо профілактичної тактики без антибіотиків. Багато пропозицій суперечать одна одній через нові рекомендації, які включають оновлені дослідження. Майбутні рекомендації

повинні враховувати рекомендації щодо догляду за складними групами пацієнтів, такими як рецидивуючі ускладнені інфекції сечовивідних шляхів.

Поширеною причиною звернення до лікаря та призначення антибіотиків є інфекція сечовивідних шляхів. Близько 60% жінок мають принаймні одну інфекцію сечовивідних шляхів протягом свого життя, і від 30% до 40% з них можуть мати рецидивуючі ІСШ. Рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів пов'язані зі значним зростанням захворюваності та зниженням якості життя, що має економічний вплив на охорону здоров'я. Якщо бути точніше, рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів (рІСШ) спричиняють понад 76 000 госпіталізацій щороку в Австралії, що призводить до річних витрат у розмірі 909 мільйонів доларів через стійкість до антибіотиків. Очікувані річні витрати в США перевищують два мільярди доларів.

Враховуючи важливість інфекцій сечовивідних шляхів як для суспільства, так і для окремих людей, дуже важливо діагностувати та лікувати ІСШ якомога ефективніше. Десятки років медичні працівники вважають мікроскопію та посів сечі «золотим стандартом» для діагностики, незважаючи на те, що ці методи відомі тим, що мають низьку точність. Можна покращити діагностику за допомогою поєднання перспективних молекулярних досліджень, таких як секвенування всього геному та метагеномного секвенування, з глибшим розумінням мікробіому сечовивідних шляхів. Однак ці методи ще не перевірені для клінічного застосування. Антибіотики все ще застосовуються як у безсимптомних, так і в симптоматичних групах, що викликає занепокоєння щодо посилення глобальної кризи розвитку множинної лікарської стійкості. Використання антибіотиків при безсимптомній бактеріурії у людей, які не мають специфічних факторів ризику, все ще широко використовується. Вагінальний естроген у жінок у постменопаузі, акупунктура, журавлина та імуноактивна профілактика є прикладами антибіотиконезалежної терапії.[5]

Лікування інфекцій сечовивідних шляхів, зокрема інфекцій сечовивідних шляхів, відповідає ряду медичних спеціальностей, включаючи загальну практику, терапевтику та геріатричну медицину, інфекційні захворювання, гінекологію та урологію. Різні організації розробили та опублікували низку рекомендацій, щоб стандартизувати лікування на основі доказів. Тим не менш, очевидно, що все ще існують значні області невизначеності, окрім відмінностей у ролі та змісті рекомендацій. З цієї причини мета цього дослідження полягала в тому, щоб проаналізувати опубліковані рекомендації з точки зору змісту, ступеня доказовості та рівня консенсусу. Крім того, метою було усунути непорозуміння серед лікарів, які лікують пацієнтів з інфекціями сечовивідних шляхів. [6]

Через фізіологічні зміни, які відбуваються під час вагітності, вагітні жінки більш сприйнятливі до інфекцій сечовивідних шляхів. Всі різновиди інфекцій сечовивідних шляхів спостерігаються приблизно у 2% жінок. Безсимптомна бактеріурія (ББ) спостерігається у 2–7% вагітних жінок. У випадках, коли ББ не лікується, гострий пієлонефрит може бути пов'язаний з ББ. Нещодавні дослідження не дали достатньо якісних доказів, щоб підтвердити цю гіпотезу. Методи скринінгу на ББ, які проводяться лише одним посівом сечі в першому триместрі вагітності, виправдовуються низькою або середньою якістю інформацією про те, що лікування ББ зменшує частоту низької ваги при народженні та передчасних пологів. Рекомендується віддати перевагу короткому курсу  $\beta$ -лактамів, нітрофурантоїну або фосфоміцину, якщо клініцист вирішить призначити лікування. Цистит під час вагітності є малодослідженим питанням. У деяких дослідженнях гострий пієлонефрит також пов'язаний з передчасними пологами та низькою вагою при народженні. Це пов'язано з тим, що існує доказ, що це пов'язано з більшою ймовірністю розвитку проблем, пов'язаних із материнством. Для лікування пієлонефриту найпоширенішими антимікробними препаратами є амоксицилін у поєднанні з

аміноглікозидом, цефалоспоринами третього покоління або карбапенемами. Рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів під час вагітності є частою проблемою, тому що мало досліджень було проведено щодо їх профілактики. [7]

## **1.2. Інфекції сечовивідних шляхів. Світові гайдлайни.**

Рекомендації Європейської асоціації урології (EAU) щодо урологічних інфекцій, оновлені у 2022 році, містять рекомендації щодо простого циститу, рецидивуючих неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів а/або ускладнених ІСШ. Ці поради стосуються інфекцій нижніх і верхніх відділів сечовивідних шляхів.

У 2018 році Національний інститут охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги (NICE) у Великій Британії опублікував два набори рекомендацій: «Інфекція сечовивідних шляхів (рецидивуюча): призначення антимікробних препаратів» і «Інфекція сечовивідних шляхів (нижніх): призначення антимікробних препаратів». Ця інструкція містить рекомендації щодо методів призначення антибіотиків для лікування та профілактики інфекцій сечовивідних шляхів у дітей, молодих людей, дорослих і чоловіків, які не мають катетера.

У 2010 році Товариство акушерів-гінекологів Канади (SOGC) видало клінічну практичну рекомендацію «Рецидивуюча інфекція сечовивідних шляхів». Ця рекомендація стосується рІСШ у жінок, у тому числі вагітних.

Дві статті, опубліковані Американською академією сімейних лікарів (AAFP), дають поради щодо рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів у жінок, які не вагітні та мають низький ризик вагітності. «Поширені питання щодо рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів у жінок» була назвою наступної статті, опублікованої у 2016 році.

У 2010 році Мексиканський коледж спеціалістів з гінекології та акушерства (COMEGO) розробив клінічні практичні рекомендації щодо

лікування рецидивуючих неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ) у жінок, які не були вагітні.

У 2020 році Швейцарське товариство гінекології та акушерства (SSGO) опублікувало рекомендації щодо діагностики та лікування урогінекологічних станів. Ці рекомендації також стосувалися гострих і рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ) у жінок, включаючи інфекції, які виникають під час вагітності. Дослідження не досліджувало ведення рІСШ у чоловіків.

«Короткий виклад діагностики та лікування інфекцій сечовивідних шляхів: Керівні принципи Іспанського товариства клінічної мікробіології та інфекційних захворювань (SEIMC)» — це заголовок консенсусної заяви, яку Іспанське товариство інфекційних захворювань та клінічної мікробіології (SEIMC) оприлюднило в 2017 році.

Керівництво S3 перекладено на німецьку та було опубліковано Асоціацією наукових медичних товариств Німеччини (AWMF, що означає Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Двома англійськими рецензованими статтями є основний матеріал: «Оновлення 2017 року Німецького клінічного керівництва з епідеміології, діагностики, терапії, профілактики та лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів у дорослих пацієнтів: частина 1» і «Оновлення 2017 року Німецького клінічного керівництва з епідеміології, діагностики, терапії, профілактики та лікування неускладнених інфекцій сечовивідних Обидві статті вийшли в 2017 році. У другій частині розглядаються профілактика та лікування.

Ми знайшли інші клінічні практичні рекомендації, такі як ті, які були опубліковані Американським товариством інфекційних захворювань і Американським коледжем радіології. Ці рекомендації були певною мірою доречними, але вони не були включені через те, що пацієнти з рецидивними інфекціями сечовивідних шляхів (рІСШ) не були предметом дослідження або

через те, що догляд не був врахований. Крім того, ми виявили багато оглядових статей, які варті уваги, хоча вони не відповідали критеріям включення, але були враховані під час процесу синтезу результатів. [8, 9, 10, 11]

Було встановлено, що рецидивуюча інфекція сечовивідних шляхів визначається як два або більше епізодів симптоматичних інфекцій сечовивідних шляхів протягом шести місяців або три або більше ІСШ протягом дванадцяти місяців. «Епізоди гострого бактеріального циститу та пов'язаних з ним симптомів, підтверджені посівом», – це ще одна інформація, включена до рекомендацій AUA/CUA/SUFU. Позитивність посіву визначалася рекомендаціями SOGC як понад 100 000 колонієутворюючих одиниць (КУО)/поле високого збільшення (ПВЗ) або понад 1000 КУО/ПВЗ для симптоматичних пацієнтів. Аналогічно, рекомендації AAFP та AWMF визначали позитивність посіву у симптоматичних пацієнтів як мінімум 1000 бактеріальних колоній на мілілітр сечі, що містять відомий сечовивідний патоген. Використовуючи дещо нижче порогове значення  $\geq 100$  КУО/мл, критерії SEIMC вказували на наявність циститу у жінок, які мали симптоми. Усі рекомендації, за винятком NICE, підкреслювали важливість посівів сечі для первинної діагностики рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів (рІСШ). Згідно з Європейською асоціацією урологів (EAU), концепція неускладненого циститу описується як гострий, спорадичний або рецидивуючий цистит, що вражає лише жінок, які не вагітні та не мають жодних суттєвих анатомічних та функціональних аномалій сечовивідних шляхів або супутніх захворювань.

Ці стандарти були невідповідними щодо діагностики кожної гострої рецидивуючої інфекції сечовивідних шляхів. Згідно зі стандартами AUA/CUA/SUFU та COMEGO, при кожному гострому епізоді рекомендується проводити аналіз сечі за допомогою тест-смужки та посів. Згідно з Європейською асоціацією патологів сечовивідних шляхів (EAU) та

Американською академією сімейних лікарів (AAFP), повторний посів сечі зазвичай не потрібен, якщо пацієнт проявляє типові симптоми та приймає антибіотики за призначенням лікаря. Завдяки своїй діагностичній точності та економічній ефективності цей підхід схвалений рекомендаціями програми SOGC. З іншого боку, EAU та AAFP стверджують, що посів сечі рекомендується проводити в ситуаціях, коли присутні незвичайні симптоми або коли пацієнти не реагують на антибіотики, які вважаються «доцільними». SOGC рекомендує посиви сечі жінкам, які мають симптоми рецидивуючої інфекції сечовивідних шляхів (рІСШ).

Що стосується жінок з рецидивуючою інфекцією сечовивідних шляхів, рекомендації AUA/CUA/SUFU, SOGC та AAFP рекомендують тазове обстеження, зокрема на наявність вагінальної атрофії або пролапсу органів малого тазу. Відповідно до критеріїв доцільності, встановлених Американським коледжем радіології, більшість рекомендацій дійшли висновку, що ретельні дослідження, які можуть включати цистоскопію та візуалізацію, зазвичай мають низьку діагностичну цінність і, як наслідок, не повинні проводитися регулярно жінкам, які не мають інших факторів ризику. З іншого боку, рекомендації різнилися за своєю загальною силою.

Необхідно проводити додаткові дослідження щоразу, коли є підозра на уротеліальну карциному. Як наслідок, рекомендації, встановлені SOGC та AWMF, рекомендують цистоскопію та візуалізацію верхніх відділів для пацієнтів, у яких спостерігається стійка посівна культура сечі з бактеріями, відмінними від *Escherichia coli* (рис 1.2.), та гематурією (експертна думка; недостатньо доказів). SSGO рекомендувала цистоскопію тим, хто переніс три або більше інфекцій сечовивідних шляхів протягом певного року, а комп'ютерну томографію (КТ) нирок з контрастуванням було запропоновано особам, які перенесли два або більше епізодів пієлонефриту протягом певного року.



**Рис. 1.2. Escherichia coli.**

### **1.3. Інфекції сечовивідних шляхів. Питання антибіотикотерапії.**

У всіх рекомендаціях для лікування гострих епізодів реінфікованих інфекцій сечовивідних шляхів рекомендувалися короткі (до 7 днів) курси антибіотиків. Що стосується профілактичних антибіотиків, усі рекомендації підтримують як посткоїтальні, так і безперервні методи. Рекомендації SSGO та AWMF наголошують на тому, що антибіотики повинні бути крайнім заходом після вичерпання інших методів профілактики. Крім того, лікування безсимптомної бактеріурії не рекомендується EAU, AUA/CUA/SUFU та AAFP. [12]

Рекомендації EAU, AUA/CUA/SUFU, SOGC і SSGO є помірно-сильними, щодо самодіагностики ІСШ та призначення антибіотиків пацієнтам, які дотримуються рекомендацій. AAFP пропонує цю стратегію лікування тим, хто відмовляється від профілактичних антибіотиків, тоді як SEIMC рекомендує її лише тим, хто отримує <3 ІСШ на рік. COMEGO заявила, що наявні докази недостатні для підтвердження цієї практики. Рекомендації AUA/CUA/SUFU (очікування результатів посіву сечі), SSGO (призначення анальгезії невагітним жінкам віком до 65 років з неускладненою інфекцією сечовивідних шляхів) і AWMF (для неускладненого циститу з легкими або помірними симптомами та залежно від уподобань пацієнтки після консультування щодо ризиків) підтримують симптоматичне лікування з використанням анальгезії у пацієнтів з підозрою на інфекцію. Аналогічно, рекомендації NICE рекомендують надавати поради щодо симптоматичного лікування всім пацієнтам, але рекомендують негайно або відкладати призначення антибіотиків вагітним, чоловікам, дітям і невагітним жінкам, якщо симптоми стабілізуються або погіршуються після 48 годин. Незважаючи на те, що ця стратегія може обмежити використання антибіотиків, рекомендації AAFP не рекомендували відкладати призначення антибіотиків. Аналогічно, рекомендації EAU визнають, що симптоматичне лікування може бути альтернативою для деяких пацієнтів. Однак на основі рандомізованих клінічних досліджень, які показали більший клінічний успіх, антибіотики все ще рекомендувалися, хоча це не уточнювалося.

#### **1.4. Інфекції сечовивідних шляхів. Профілактичні міри.**

Після лікування гострого епізоду важливо вживати профілактичні заходи, щоб зменшити кількість рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів (РІШ) та інших захворювань, пов'язаних з ними. Для запобігання рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів (рІСШ), згідно з EAU (у жінок у постменопаузі), SSGO та SEIMC, вагінальна замісна терапія естрогенами

настійно рекомендується. З іншого боку, інші рекомендації вказували на рівні від слабких до помірних. Рекомендації SOGC наполегливо рекомендували вживати журавлинні добавки, але інші рекомендації просто рекомендували вживати помірний рівень. Більшість рекомендацій, за винятком AWMF, рекомендували коригувати поведінку для профілактики інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ). Зокрема, рекомендації AUA/CUA/SUFU рекомендували використовувати різні методи контрацепції та збільшувати щорічне споживання рідин. Рекомендації NICE також рекомендують витирати спереду назад після дефекації. Не відкладати сечовипускання (наприклад, посткоїтальне сечовипускання), не використовувати спринцювання та не носити оклюзійну білизну – це додаткові поради. Тим не менш, рекомендації EAU та AUA/CUA/SUFU підкреслюють, що доказів для цих поведінкових втручань бракує. Кожна з рекомендацій дійшла висновку, що для рекомендацій щодо лактобактерій і пробіотиків недостатньо даних. [13] Через те, що його ефективність порівнянна з ефективністю нітрофурантоїну для цього показання, SEIMC твердо рекомендує використання D-манози. EAU, SSGO та AWMF схвалюють використання D-манози з рекомендацією від слабкої до помірної. Однак, виходячи з невеликої кількості пацієнток, необхідних для лікування трьох, на основі одного невеликого рандомізованого контрольованого дослідження, рекомендації NICE рекомендують використання D-манози як засобу самоогляду для деяких невагітних жінок. SOGC, COMEGO, SSGO та AAFP заохочували уникати використання сперміциду. EAU, COMEGO, SEMIC, SSGO та AWMF рекомендували проводити імунопрофілактику за допомогою OM-89. Рекомендації SOGC запропонували акупунктуру як можливість запобігти рецидивуючим інфекціям сечовивідних шляхів (рІСШ) у жінок, які або не переносять антибіотикопрофілактику, або стійкі до неї. Однак інші рекомендації не включали акупунктуру. Для короткочасної терапії SSGO запропонував гіпурат

метенаміну, але SEIMC рекомендував його не використовувати. Крім того, інші рекомендації (EAU, AUA/CUA/SUFU) виявили, що докази були суперечливими або недостатніми, тому наразі вони не мають права надавати рекомендації. Рекомендації SSGO та AWMF тимчасово включали фізіотерапевтичні засоби. [14]

Вакцинація – це перевірений часом метод, ефективність якого доведена у запобіганні інфекційним захворюванням. Було здійснено численні спроби, зокрема в Європі, створити вакцини, які б усунули інфекції сечовивідних шляхів. Згідно з результатами комплексної оцінки клінічних випробувань, проведених у 2020 році, вакцини мають потенціал для зниження кількості рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів, а також кількості необхідних антибіотиків. Вкрай важливо, щоб тактика вакцинації була розроблена таким чином, щоб вона викликала адекватно спрямовані імунні відповіді. Це пояснюється тим, що інфекції сечовивідних шляхів виникають на слизових оболонках. Нещодавнє клінічне випробування фази 2/3, проведене у 26 різних країнах, показало, що пероральна вакцина під назвою MV140/Uromune, вироблена компанією Immunotek S.L. в Іспанії, була ефективною у запобіганні рецидивуючим інфекціям сечовивідних шляхів. Вакцина являє собою спрей, який вводиться під язик і містить суміш чотирьох різних уропатогенів, включаючи кишкову паличку, які були знищені нагріванням. Такий спосіб введення дозволяє пацієнтам легко приймати вакцину вдома. Для формування ефективного імунітету необхідний тривалий режим, що складається з щоденних доз протягом трьох місяців, що є одним з обмежень цієї вакцини.

Одним з найпростіших методів профілактики інфекцій сечовивідних шляхів є вживання журавлини або D-манози, яка є недорогим, простим цукром, що міститься в широкому спектрі фруктів, включаючи журавлину. Коли йдеться про зниження частоти симптоматичних, підтверджених посівом інфекцій сечовивідних шляхів серед жінок з рецидивуючими інфекціями

сечовивідних шляхів, нещодавній Кокрейнівський аналіз підтвердив використання продуктів з журавлини.

Через різницю в способах їх виробництва та кількості активних сполук (проантоціанідинів та D-манози), які вони містять, на жаль, не всі продукти, що містять журавлину, однаково корисні. Це може ввести споживачів в оману, змушуючи їх використовувати продукти, які не є ефективними.

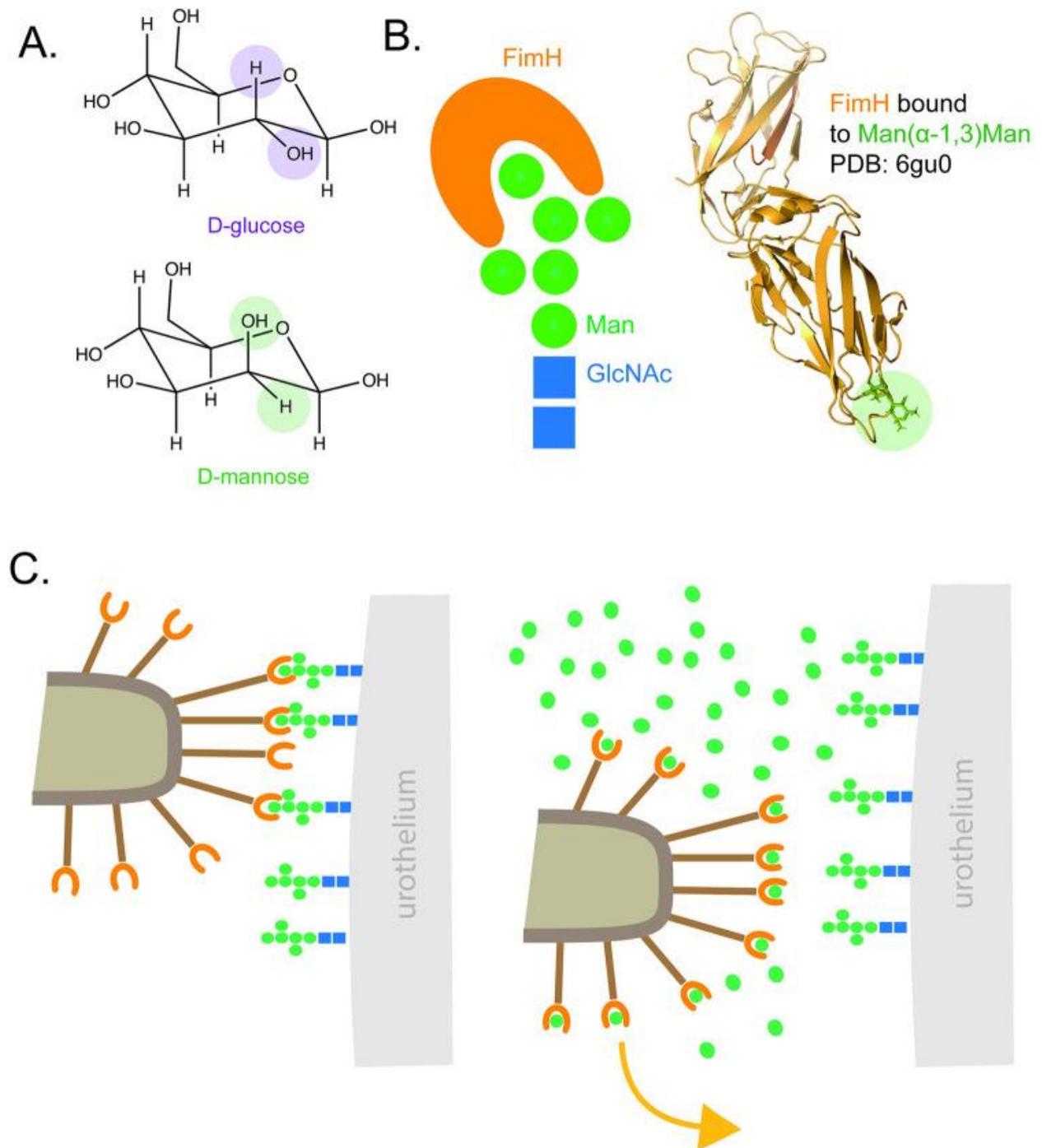
Оскільки D-маноза доступна у вигляді високочистої активної речовини, вона сама по собі є більш надійним дієтичним засобом (рис. 1.3.).

На відміну від вуглеводів, таких як глюкоза, D-маноза погано засвоюється людиною, не викликає підвищення рівня цукру в крові та транспортується до шлунково-кишкового тракту та сечі, звідки зрештою виводиться. Через це вона безпечна для використання у пацієнтів з діабетом і загалом добре переноситься, причому деякі учасники відчувають помірні шлунково-кишкові проблеми.

Було висловлено припущення, що D-маноза може запобігати інфекціям сечовивідних шляхів, блокуючи адгезію *E. coli*. При високій кількості вільної D-манози в сечі існує конкуренція за зв'язувальну кишеню FimH. Ця конкуренція запобігає адгезії бактерій до уротелію, що, у свою чергу, призводить до виведення збудника з сечового міхура шляхом сечовипускання. Механізм дії D-манози значною мірою спрямований на *E. coli*, що робить її менш ефективною проти інфекцій сечовивідних шляхів, спричинених іншими видами.

Це один з недоліків використання D-манози як профілактичної терапії. Тим не менш, на відміну від використання антибіотиків, цей метод запобігання адгезії вважається таким, що має меншу ймовірність виникнення резистентності, і тому вважається безпечнішим з точки зору громадського здоров'я. Маломолекулярні «піліциди», які порушують збирання фімбріїв, є ще

одним методом запобігання адгезії; однак жоден з цих методів ще не дійшов до того моменту, коли лікарі можуть використовувати їх у клінічних умовах.



**Рис. 1.3.** (А) Д-маноза — це моносахарид, який, на відміну від своєї структурної родички глюкози, погано засвоюється організмом і тому накопичується в сечі. Тут показано структурні відмінності між D-глюкозою та

D-манозою. (B) В лівій частині діаграми показана схема взаємодії між FimH та олігосахаридом манози, який можна порівняти з тим, що знаходиться на уротелії людини. Праворуч у масштабі показано структурну модель білка FimH, який приєднаний до високоафінного рецептора Man- $\alpha$ -1,3-Man. (C) Адгезин FimH, який знаходиться на її фімбріях I типу, сприяє розвитку інфекції E. Coli. Він взаємодіє з манозидами, присутніми в уротелії. В результаті прийому харчових добавок у сечі може бути надмірна кількість вільної D-манози, також відомої як зелені кола, яка конкурує з FimH. Це не дозволяє бактеріям взаємодіяти з уротелієм і дозволяє бактеріям виводитися через сечовипускання.

Існує давня історія використання цього цукрового каркасу для створення нових лікарських засобів. Однак існує лише невелика кількість клінічних доказів, які підтверджують використання D-манози для профілактики Ш. Медична хімія зосереджується на створенні перорально доступних антагоністів манозиду, які мають наномолярну або субнаномолярну спорідненість і більшу метаболічну стабільність, оскільки D-маноза має низьку мікромолярну спорідненість до FimH. Завданням було розробити багатовалентні аналоги манозиду з високою спорідненістю зв'язування, які могли б точніше відтворювати презентацію гліканових олігомерів на уротелії. Клінічні випробування все ще необхідні, щоб визначити, чи ці молекули перевершують D-манозу з точки зору їхньої здатності запобігати прилипанню E. coli до поверхонь.

Навіть якщо ці речовини продемонструють більшу ефективність або інші переваги, важливо враховувати їхні недоліки з точки зору вартості та доступності, якщо вони будуть класифіковані як лікарські засоби. D-манноза класифікується як харчова добавка GRAS, тобто «загалом вважається безпечною», і люди можуть купити її безпосередньо у виробника. З іншого боку, синтетичні похідні манозиду можуть підпадати під додаткові перевірки

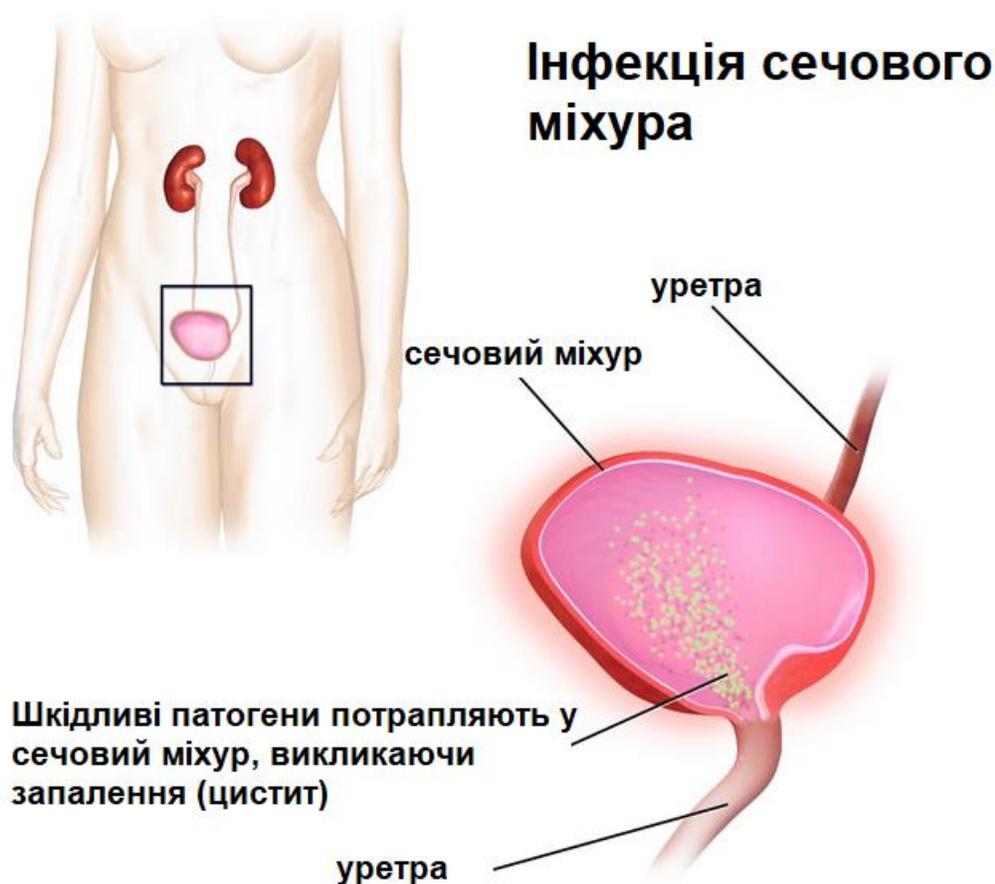
та складні процедури отримання дозволу, що може призвести до збільшення витрат і обмеженого доступу до продуктів. Однак відкриття патентованих аналогів манозиду з більшою ефективністю, ніж D-маноза, може призвести до створення каналу відшкодування. Це особливо важливо, якщо такі речовини можуть принести значні переваги для економіки та здоров'я. Цей випадок може призвести до того, що синтетичні варіанти манозиду стануть більш доступними та дешевшими.

### **1.5. Інфекції сечовивідних шляхів. Лікування. Огляд.**

Ми вивчили рекомендації, опубліковані урологічними, гінекологічними та загальнопрактикуючими організаціями щодо обстеження та лікування рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів (рІСШ). Найчастіше медичні працівники, які беруть участь у цьому процесі, працюють у цих організаціях. Рекомендації були спрямовані на здорових невагітних жінок із звичайною рецидивуючою інфекцією сечовивідних шляхів. Національний інститут охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги (NICE) повідомив про використання антимікробних препаратів у чоловіків, які перенесли рІСШ, тоді як Товариство лікарів загальної практики (SOGC) досліджувало використання антибіотиків для профілактики рІСШ у вагітних жінок. Жодна з рекомендацій не була чітко спрямована на вирішення проблеми лікування рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів у осіб, які мають анатомічні або функціональні аномалії сечовивідних шляхів, постійні катетери, імунодефіцитні супутні захворювання та фактори ризику, такі як вік, вагітність, травма спинного мозку або цукровий діабет.

Лікарі можуть відчувати плутанину через різні варіанти рекомендацій. Було досягнуто консенсусу щодо того, як визначити рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів. Було також досягнуто консенсусу щодо того, щоб для гострих неускладнених епізодів ІСШ рекомендувалося застосовувати антибіотики тривалістю менше семи днів, а також профілактичне застосування

антибіотиків безперервно або посткоїтально, а також корекція поведінки (рекомендація зі слабкою рекомендацією). Довгострокові наслідки інфекцій сечовивідних шляхів показані на рис. 1.4.



**Рис 1.4. Довгострокові наслідки інфекцій сечовивідних шляхів.**

Відсутність узгодженості спостерігалася щодо рекомендацій щодо призначення симптоматичних або відстрочених антибіотиків при майбутніх нападах рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів. Якщо лікування простого циститу затримується, може виникнути пієлонефрит. Це може викликати сумніви. Метааналіз, який порівнював лікування антибіотиками та плацебо для простого циститу, підтвердженого посівом, показав, що антибіотики призводять до підвищення ефективності лікування клінічно та

мікробіологічно протягом трьох-сімнадцяти днів. Незважаючи на те, що кожен п'ятий пацієнт мав побічні ефекти від антибіотиків, частота пієлонефриту не змінилася (від 0,4% до 2,6%), і не було помітного розвитку резистентності до антибіотиків. Крім того, метааналіз, який вивчав природний перебіг нелікованого неускладненого циститу, показав, що симптоми спонтанно зникли у 33% жінок протягом семи-десяти днів, тоді як у 5% жінок розвинувся пієлонефрит протягом шести тижнів.

З цієї причини рекомендації щодо відкладеного прийому антибіотиків можуть бути застосовані для випробування симптоматичної терапії протягом обмеженого періоду часу (AUA/CUA/SUFU: до отримання результатів посіву сечі, NICE: якщо стан пацієнтки не покращився протягом 48 годин). Крім того, ці рекомендації не враховували тривалість симптомів до звернення за медичною допомогою.

Рекомендації щодо профілактичної терапії без антибіотиків значно відрізняються. Проантоціанідини, що містяться в продуктах з журавлини, вважаються здатними запобігти прилипанню бактерій до уротелію. Таким чином, ці продукти використовуються для запобігання інфекціям сечовивідних шляхів. На основі огляду Кокрейна, опублікованого у 2008 році, рекомендації SOGC 2010 наполегливо рекомендують використовувати журавлину для профілактики ІШ. Це рекомендація, оскільки було показано, що журавлина зменшує симптоми ІСШ протягом дванадцяти місяців, особливо у жінок із рецидивуючими ІСШ. Однак у 2012 році огляд Кокрейна виявив, що продукти з журавлини не принесли значних переваг і що у групи, яка вживала журавлину, був високий рівень відрахувань і вибуття з лікування, що вказує на те, що дотримання режиму лікування також може впливати на результати. Журавинний сік містить багато цукру, тому пацієнтам з цукровим діабетом його слід вживати з обережністю. Але активна речовина в таблетках і капсулах журавлини невідома.

На відміну від інших рекомендацій, які містили рекомендації від легкого до помірного ступеня тяжкості, SOGC наполегливо рекомендувала жінкам у постменопаузі призначати вагінальний естроген. Через свій вплив на вагінальну флору та рН, вагінальний естроген використовується для лікування атрофічного вагініту у жінок у постменопаузі. Це пояснюється тим, що вважається, що вагінальний естроген може допомогти зменшити кількість інфекцій сечовивідних шляхів. Кокрейнівський огляд показав, що вагінальний естроген зменшує рецидиви інфекцій сечовивідних шляхів; однак це ґрунтувалося лише на двох коротких дослідженнях; місцевий вагінальний крем з естрогеном може бути більш корисним зі співвідношенням ризику 0,25 (95% ДІ 0,13–0,50) порівняно з вагінальними кільцями, які мали відносний ризик 0,64 (95% ДІ 0,47–0,86). Хоча вагінальні песарії з естрогеном можуть бути краще прийнятими, але дорожчими, місцевий крем може бути важким у застосуванні та може викликати побічні ефекти, такі як вагінальний свербіж, печіння або кровотеча у двадцяти відсотків жінок. З іншого боку, вагінальні спреї з естрогеном можуть бути дорожчими. Згідно з наявними даними, естрогенна терапія, а точніше місцеве вагінальне застосування, не збільшує ймовірність розвитку раку молочної залози або ендометрію. Але страх, який відчувають пацієнти або клініцисти в результаті догми, може обмежувати її корисність. Особам, яким вже діагностовано рак молочної залози, важливо поговорити з онкологом, який їх лікує, про те, чи доцільна вагінальна естрогенна терапія.

Вважається, що перорально введений OM-89, який є бактеріальним екстрактом, отриманим з *E. coli*, стимулює імунну систему організму до створення антитіл та цитокінів, тим самим діючи як імуноактивний профілактичний засіб від рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів. Вплив OM-89, здається, не обмежується *E. coli*, що, найімовірніше, пов'язано з тим, що ряд поширених уропатогенів мають подібні антигенні структури та

механізми вироблення токсинів. Керівні принципи EAU та COMEGO містять рекомендацію щодо імунопрофілактики рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів, незважаючи на те, що більшість рекомендацій лише коротко розглядають імуноактивну профілактику, повідомляючи про недостатність доказів або суперечливі дані, які б свідчили про її ефективність. У низці метааналізів було виявлено, що ОМ-89 призвів до середнього зниження кількості інфекцій сечовивідних шляхів на 39%, водночас викликаючи незначні побічні ефекти порівняно з плацебо. Використання ОМ-89 як стратегії профілактики інфекцій сечовивідних шляхів часто використовується недостатньо через можливі обмеження в доступності та обізнаності.

Щодо короткострокової терапії, SSGO запропонувала використовувати метенаміну гіпурат, проте SEIMC не включила цю рекомендацію. Згідно з метааналізом, проведеним Cochrane, який включав чотири дослідження та загалом 456 пацієнток, існувала потенційна користь (відносний ризик 0,24, 95% довірчий інтервал 0,07–0,89), проте було лише кілька повідомлень про побічні ефекти. В експерименті ALTAR, який був рандомізованим дослідженням не меншої ефективності, 240 жінок, у яких діагностували рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів, були випадковим чином розподілені для отримання або щоденних низьких доз антибіотиків, або метенаміну гіпурату. Дослідження було розроблено для того, щоб забезпечити альтернативу профілактичним антибіотикам для лікування рІСШ у жінок. Беручи до уваги абсолютну різницю в 0,49 епізодів на особу на рік (90% довірчий інтервал: 0,15–0,84), можна зробити висновок, що метенаміну гіпурат не поступався щоденним низьким дозам антибіотиків. Крім того, профіль побічних реакцій та резистентності до антибіотиків були порівнянними. Коли дослідження було представлено на щорічній зустрічі BAUS 2021, оцінка економіки охорони здоров'я визнала метенаміну гіпурат кращим варіантом.

Очікується, що цей метод, який не включає використання антибіотиків, буде включено до майбутніх стандартів. [15, 16, 17]

Однак EAU (жінки у пременопаузі) лише незначно пропонувала збільшити споживання рідини, тоді як інші рекомендації лише коротко згадували цю тему. AWMF, з іншого боку, наполегливо рекомендувала збільшити споживання рідини. Результати метааналізу, який включав сім досліджень та загалом 875 пацієнтів, показали, що збільшення споживання рідини призвело до помітного зниження загального ризику рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів на 64% (відносний ризик 0,46, 95% довірчий інтервал 0,40–0,54,  $P < 0,001$ ). Це вказує на те, що збільшення споживання рідини є потенційно корисним профілактичним методом з низьким ризиком, що не передбачає застосування антибіотиків.

У пацієнтів з рецидивуючими інфекціями сечовивідних шляхів шар глікозаміногліканів (ГАГ) в уротелії сечового міхура часто виснажується. Вважається, що поповнення цього шару може зменшити адгезію бактерій та подальше захворювання.

Інтерстиціальний цистит, променеий цистит та гіперактивний сечовий міхур належать до станів, які зараз лікуються внутрішньовенним введенням ГАГ. Існують метааналітичні дані (два рандомізовані та шість нерандомізованих досліджень,  $n = 800$ ), що комбінація гіалуронової кислоти та хондроїтинсульфату знижує частоту інфекцій сечовивідних шляхів на пацієнта-рік (об'єднана середня різниця -2,56, 95% довірчий інтервал [ДІ] від -3,86 до -1,26;  $P < 0,001$ ) та збільшує час до першого рецидиву інфекцій сечовивідних шляхів (об'єднана середня різниця 130,05 днів, 95% довірчий інтервал [ДІ] 5,84–254,26;  $P = 0,04$ ).

Оскільки рІСШ можуть лікувати урологи, гінекологи, лікарі загальної практики та лікарі-інфекціоністи, ми включили деякі рекомендації, які найчастіше згадуються з різних медичних спеціальностей. Немає

систематичного огляду досліджень, які б підтверджували ці поради, представлені тут. Через те, що рекомендації SOGC були опубліковані понад десять років тому, надані рекомендації відрізнялися. Це було пов'язано з тим, що докази, використані в новіших публікаціях інших організацій, були оновлені. Це підкреслює важливість регулярного оновлення рекомендацій, такого як робота, яку виконує Офіс рекомендацій EAU. Невідповідності у звітності доказової бази були ще одним фактором, який ускладнював порівняння рекомендацій у представленому вигляді. Було необхідно зробити висновок про силу рекомендацій на основі того факту, що не всі рекомендації виражали їх. Через те, що рекомендації COMEGO спочатку були видані іспанською мовою, їх інтерпретація може бути обмежена ступенем правильності перекладу. Встановлення клінічного шляху для рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів ускладнюється різноманітністю фенотипу рІСШ та ефективністю терапевтичних методів. Це відрізняється від інших урологічних захворювань, які можна лікувати за допомогою визначеного клінічного шляху. Однак, після розгляду численних рекомендацій, що містяться в цій статті, ми запропонували потенційний клінічний підхід до лікування рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів. Крім того, ми вказали як на узгодженість, так і на варіації рекомендацій. [18, 19, 20]

### **1.5. Інфекції сечовивідних шляхів. Лікування. Фосфоміцин.**

Фосфоміцин — це поширений антибіотик, який лікує грампозитивні та грамнегативні бактерії, які стійкі до множинної лікарської стійкості та XDR. Було запропоновано, що фосфоміцин гальмує синтез пептидогліканів швидше, ніж  $\beta$ -лактами та глікопептиди. Крім того, рідко він демонструє перехресну стійкість до інших інгібіторів клітинної стінки бактерій. Це незважаючи на те, що недостатньо досліджень стосуються механізму його широкого впливу на ці лікарсько-резистентні бактерії. Для жінок з інфекціями сечовивідних шляхів часто призначають фосфоміцин у вигляді пероральної дози фосфоміцину

трометаміну. Незважаючи на це, дослідження не виявили повного терапевтичного ефекту одноразової дози фосфоміцину трометаміну у порівнянні з іншими антибіотиками. У цьому дослідженні було проведено метааналіз, щоб визначити ефективність і безпеку фосфоміцину трометаміну у жінок, у яких діагностовано ІСШ або ББ, а також у вагітних жінок. [21]

Дослідження 2021 року щодо порівняння одноразової дози фосфоміцину трометаміну з іншими антибіотиками для лікування інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок, які не мають ускладнень, та безсимптомної бактеріурії у вагітних жінок [21] включало метааналіз та комплексний огляд матеріалу, та показало цікаві дані. Систематичний огляд і метааналіз досліджували ефективність і безпеку одноразового застосування фосфоміцину трометаміну порівняно з іншими антибіотикотерапіями у жінок, які страждали на неускладнені інфекції нижніх сечовивідних шляхів, а також вагітні жінки з ІНШ або безсимптомною бактеріурією.

Для пошуку відповідної літератури використовували пошук у MEDLINE, EMBASE та бібліотеці Кокрейна. Двадцять одне дослідження було визнано ефективним. Дев'ять з двадцяти одного досліджень, у яких брали участь 22 пацієнтки, досліджували порівняння клінічного вирішення інфекцій сечовивідних шляхів у вагітних і невагітних жінок. З точки зору мікробіологічного дослідження інфекції нижніх сечовивідних шляхів і безсимптомною бактеріурією оцінюються за допомогою процедур, порівнянних між собою, тому всі 3103 пацієнтки з 21 виявленого дослідження були об'єднані, щоб визначити мікробіологічне вирішення між пацієнтками з інфекціями нижніх сечовивідних шляхів і безсимптомною бактеріурією. Загалом у п'ятнадцяти дослідженнях були оцінені результати безпеки терапії. Результати показали, що як у невагітних жінок, так і у вагітних жінок одноразова доза фосфоміцину була еквівалентна іншій антибіотикотерапії (коефіцієнт шансів = 0,89; 95% довірчий інтервал = 0,71–1,10; P = 0,41). Крім

того, було досліджено мікробіологічну чутливість одноразової дози фосфоміцину порівняно з іншими антибіотиками. Крім того, невагітні жінки з нІСШ ( $P = 0,48$ ), вагітні жінки з інфекціями нижніх сечовивідних шляхів шляхів ( $P = 0,81$ ) і вагітні жінки з безсимптомною бактеріурією не продемонстрували значних відмінностей у загальній мікробіологічній роздільній здатності (ВШ 1,11; 95% ДІ 0,92–1,34;  $P = 0,29$ ). Побічні ефекти, пов'язані з фосфоміцином, не були серйозними, і більшість з них були шлунково-кишковими. Результати метааналізу показують, що клінічна та мікробіологічна ефективність фосфоміцину трометаміну після одноразового застосування порівнянна з ефективністю антибіотиків. Таким чином, препарат має вищий рівень дотримання режиму лікування у жінок з інфекцією сечовивідних шляхів або аспіраційною пневмонією, і він клінічно ефективний і безпечний.

Мета метааналізу полягала в тому, щоб дослідити безпеку та ефективність фосфоміцину порівняно з антибіотиками як компаратором. Наразі існує багато питань щодо ефективності одноразової дози фосфоміцину. У цьому дослідженні було проаналізовано клінічні дані з двадцяти одного попереднього дослідження. Крім того, було проведено порівняння клінічних результатів одноразової дози фосфоміцину та антибіотиків у двох групах жінок: вагітних жінок з неінфекцією сечовивідних шляхів або інфекцією сечовивідних шляхів, викликаною безсимптомною бактеріурією, і жінок, у яких була неінфекція сечовивідних шляхів. Одним із найважливіших відкриттів, зроблених у цьому дослідженні, було те, що одноразова доза фосфоміцину має терапевтичний ефект з точки зору клінічної та мікробіологічної ефективності, порівняно з ефектами інших антибіотиків. Незалежно від того, чи проходять лікування вагітні жінки, безпека одноразової фосфоміцину порівнянна з безпекою інших схем лікування.

Фосфоміцин — похідна фосфонової кислоти, розроблена в 1969 році. Її найчастіше використовують для лікування інфекцій, спричинених грамнегативними бактеріями в сечовивідних шляхах, м'яких тканинах, шкірі та шлунково-кишковому тракті. Фосфоміцин часто призначають одноразово в клінічній практиці, і одним із комерційно доступних препаратів для лікування перорального фосфоміцину є трометамол. Фосфоміцин постійно виводиться з організму через процес клубочкової фільтрації під час дії своїх фармакокінетичних властивостей. Крім того, після прийому трьох грамів перорально концентрація фосфоміцину в сечі залишається підвищеною протягом 48 годин.

У минулому вважалося, що використання антибіотиків протягом короткого періоду пов'язане з невдачею або навіть рецидивом. Попередній огляд дійшов висновку, що щодо антимікробної терапії нинішні рекомендації щодо тривалості лікування від чотирьох до семи днів є справедливими, і що одноразові схеми антибіотикотерапії можуть бути недостатньо ефективними. ФТ демонструє позитивний ефект щодо зниження частоти інфекцій сечовивідних шляхів і безсимптомних бактеріальних інфекцій у вагітних жінок, навіть якщо препарат приймається за один раз у дозі трьох грамів. Результати аналізу підгруп показали, що одноразова доза ФТ еквівалентна антибіотикам порівняння, таким як цефалоспорини,  $\beta$ -лактами, хінолони, сульфаніламідни та нітрофурантоїн. Попереднє дослідження підтверджує ці висновки. Одноразова доза ФТ не становить жодних значних ризиків. Більшість пацієнтів добре перенесли пероральні форми фосфоміцину; однак найчастіше зареєстровані побічні ефекти були нудота та діарея. Для лікування інфекцій сечовивідних шляхів у вагітних жінок ФТ безпечніше використовувати, ніж сульфаніламідни або хінолони. [22]

Важливо підкреслити той факт, що жодне з досліджень, включених до цього метааналізу, не виявило резистентності до ліків. Фосфоміцин, похідна

фосфонової кислоти, має широкий спектр антибіотичних властивостей. Це досягається за допомогою пригнічення цитоплазми N-ацетилглюкозамін енолпірувілтрансферази (MurA), яка має фармакологічне значення. Фосфоміцин має меншу здатність змінювати MurA, порівняно з іншими антибіотиками. Це один із найважливіших факторів, що сприяють розвитку лікарської стійкості. Крім того, було виявлено низькі показники резистентності до фосфоміцину в клінічних ізолятах, незважаючи на те, що фосфоміцин міститься в нижніх сечовивідних шляхах. Це було виявлено під час досліджень. Як зазначили Раджа та ін. у своїх дослідженнях, приблизно 95% усіх ентеробактерій, що продукують  $\beta$ -лактамази розширеного спектру (ESBL), були чутливими до фосфоміцину. В інших місцях було виявлено, що, незважаючи на те, що фосфоміцин був широко використовувався для лікування позалікарняних інфекцій сечовивідних шляхів, 98,8% *Escherichia coli* реагували на фосфоміцин. Існує гіпотеза про те, що введення антибіотиків протягом короткого періоду часу може зменшити ймовірність розвитку резистентності до антибіотиків. Таким чином, одноразова доза ФТ не лише економить гроші, але й сприяє дотриманню курсу лікування та одночасно зменшує ймовірність розвитку резистентності до ліків. [23, 24]

У метааналізу було багато переваг.

(1) У цьому дослідженні досліджувалися як ефективність, так і безпека одноразової дози ФТ для жінок з інфекцією сечовивідних шляхів або стресовим сечовим міхуром (ССС), а також для вагітних жінок з інфекціями сечовивідних шляхів. Результати оцінки якості показали, що рандомізовані контрольовані дослідження цього метааналізу були високої якості.

(2) У пацієток з інфекціями нижніх сечовивідних шляхів або безсимптомною бактеріурією було проведено об'єднаний аналіз, оскільки посів сечі є мікробіологічним методом оцінки інфекції сечовивідних шляхів або жінок зі стресовим сечовим міхуром. Крім того, було проведено

дослідження клінічної ефективності одноразової фосфоміцину у вагітних і невагітних жінок з діагностованою інфекцією сечовивідних шляхів. Було проведено три підгрупові аналізи, які порівнювали одноразову фосфоміцину з різними антимікробними препаратами

(3) Результати підгрупового аналізу корелюють з результатами поточного дослідження, що означає, що висновки можна довіряти.

З огляду на це, існували певні обмеження.

(1) Було відзначено, що види антибіотиків та дозування, що використовувалися в різних дослідженнях, не узгоджувалися один з одним. Через це було проведено аналіз підгруп, щоб зменшити можливість гетерогенності. Визначення мікробіологічної роздільної здатності, здається, варіюється від одного дослідження до іншого та було отримано з окремих досліджень, а не зі стандарту, який застосовувався до всіх включених досліджень. Існує висока ймовірність того, що це сприяло гетерогенності результатів.

(2) Оскільки тривалість періоду спостереження варіюється від дослідження до дослідження, можливо, що результати досліджень, такі як ерадикація та ускладнення, не можна порівняти один з одним. Можливо, що короткий період спостереження за вагітними пацієнтками з діагнозом безсимптомної бактеріурії міг приховати справжню частоту пієлонефриту та пологів з низькою вагою при народженні. Крім того, через брак даних, які спостерігалися протягом тривалого періоду часу, не очевидно, чи пов'язана антибіотикотерапія під час вагітності зі зниженням захворюваності на пієлонефрит, низьку вагу при народженні або передчасні пологи.

(3) Щодо побічних ефектів, більшість включених досліджень повідомляли лише про їх виникнення. Інформації щодо оцінки наявних побічних ефектів бракувало.

(4) Існує ймовірність того, що кількість бактерій, стійких до фосфоміцину, була занижена протягом 1990-х років, коли було опубліковано кілька включених досліджень. З огляду на це, до цього моменту не було зареєстровано жодної помітної резистентності до фосфоміцину. У майбутньому необхідно буде проводити добре сплановані, масштабні рандомізовані контрольовані дослідження з тривалими періодами спостереження, щоб підтвердити результати, представлені тут.

Метааналіз пропонує цінні докази щодо результатів фосфоміцину трометаміну порівняно з іншими антибіотикотерапіями у жінок з інфекціями нижніх сечовивідних шляхів та вагітних жінок з інфекціями нижніх сечовивідних шляхів або інфекціями сечовивідних шляхів. Клінічні результати, отримані після одноразового перорального прийому фосфоміцину трометаміну, порівнянні з результатами, отриманими від антибіотиків порівняння, як за клінічною, так і за мікробіологічною ефективністю антибіотика. Завдяки цьому, це препарат, який є клінічно ефективним для пацієнтів цієї категорії, він безпечний і має вищий рівень дотримання режиму лікування пацієнтами.

Фосфоміцин працює з найбільш поширеними бактеріями в інфекціях сечовивідних шляхів. Бактерії, здатні виробляти резистентність, є обмеженими. Показник резистентності *E. coli*, яка викликає нескладні інфекції сечовивідних шляхів, дуже низький. Багато ентеробактерій, що виробляють  $\beta$ -лактамази розширеного спектру (БЛРС), включаючи *E. coli*, яка є мультирезистентною, чутливі до фосфоміцину. Так само більшість видів золотистого стафілокока, які не чутливі до метициліну, чутливі до фосфоміцину. Перехресна резистентність з іншими антибактеріальними речовинами до цього часу не була зареєстрована. Оскільки фосфоміцин має хімічну структуру, яка відрізняє його від будь-якого іншого антибіотика, і його специфічний механізм дії, перехресна резистентність мало ймовірна.

Таблиця 1.1. містить дані про активність фосфоміцину трометамолу *in vitro* проти клінічно відокремлених мікроорганізмів. Диско-дифузний метод був використаний для визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) за допомогою дисків фосфоміцину трометамолу в концентрації 200 мкг. Чутливі мікроорганізми мають діаметр зони повного пригнічення більше 16 мм (на середовищі Мюллера-Хінтона).

**Таблиця 1.1. Активність фосфоміцину проти клінічно ізольованих мікроорганізмів.**

	МІК <sub>90</sub> (мкг/мл)	Діапазон
Чутливі мікроорганізми		
<i>E. coli</i>	8	0,25–128
<i>Klebsiella</i>	32	2–128
<i>Citrobacter spp.</i>	2	0,25–2
<i>Enterobacter ssp.</i>	16	0,5–64
<i>Proteus mirabilis</i>	128	0,12–256
<i>S. faecalis</i>	60	8–256
Стійкі мікроорганізми (діаметр зони повного пригнічення > 16 мм)		
<i>Serratia spp.</i>	32	
<i>Enterobacter cloacae</i>	256	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	256	
<i>Morganella morganii</i>	>256	
<i>Providencia rettgeri</i>	>256	
<i>Providencia stuartii</i>	>256	
<i>Pseudomonas ssp.</i>	>256	

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

### 2.1. Методи дослідження

Для досягнення мети дослідження використовуються різні методи:

- *Літературний аналіз:* Розгляд публікацій та наукової літератури з метою збору інформації про лікарські засоби при нудоті вагітних.
- *Аналіз медичних записів:* Оцінка медичних даних пацієнтів, які лікувались від інфекцій сечовивідних шляхів.
- *Епідеміологічні дослідження:* Аналіз поширеності інфекцій сечовивідних шляхів серед вагітних та підходів до лікування

Ці методи взаємодіють для отримання комплексного уявлення про фармацевтичну опіку при інфекцій сечовивідних шляхів.

*Анкетування проходило на платформі Google forms.*

Алгоритм анкетування включав два етапи (рис. 2.1).



**Рисунок 2.1 – Алгоритм анкетування**

### 2.2. Дослідження історій хвороб.

Аналіз історій хвороб жінок які лікувались від інфекцій сечовивідних шляхів проводився на базі КМПБ №3. Вони були відібрані з різного періоду часу, вагітних різного віку та з різними коморбідними патологіями, щоб розширити

діапазон досліджень історії хвороб. Наше дослідження включало чотирнадцять жінок віком від двадцяти до тридцяти років, п'ять жінок віком від тридцяти до сорока років і десять вагітних жінок віком понад сорок років. Проаналізовані історії хвороби найчастіше включали коморбідні симптоми:

- Варикозне розширення вен – 40%
- Анемія – 30%
- Алергії – 20%
- Свербіж при вагітності – 20%
- Артеріальна гіпертензія – 15%
- набряки – 15%

### **2.3. Анкетування.**

**2.3.1 Анкетування лікарів.** Анкетування тридцяти лікарів акушерів гінекологів, що було проведене включало 5 питань:

1. Стаж роботи лікаря:	До 5 р. 6-10 р. 11-15 р. 16-20 р. Більше 20 р.
2. Вікова група жінок, яка найчастіше страждає від інфекцій сечовивідних шляхів:	До 20 р. 20-30 р. 30-40 р. 40 р. і старше
3. Рівень важкості перебігу інфекції сечовивідних шляхів у вагітних?	Легкий Середній Важкий

4. Якщо ви проводили фармакотерапію, ви застосовували фосфоміцин?	Так Ні
5. Як часто виникають небажані побічні реакції при призначенні ЛЗ для лікування інфекцій сечовивідних шляхів?	Дуже часто Часто Рідко

**2.3.2 Анкетування клінічних фармацевтів.** Проведено анкетування 30 клінічних фармацевтів, що включало 4 питання:

1. Ваш стаж роботи:	До 5 р. 6-10 р. 11-15 р. 16-20 р. Більше 20 р.
2. Чи консультувався з вами лікар акушер-гінеколог з приводу вибора ЛЗ для лікування інфекцій сечовивідних шляхів та проведення фармацевтичної опіки?	Так Ні
3. Чи згодні ви із призначенням фосфоміцину?	Так Ні
4. Як часто вами зустрічається поліфармація (пацієнт отримує більше 5 ЛЗ)?	Дуже часто Часто Рідко
5. Частота небажаних побічних реакції при призначенні ЛЗ для лікування інфекцій сечовивідних шляхів вагітних?	Дуже часто Часто Рідко

## **РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ**

### **3.1. Аналіз історій хвороб.**

**Вік пацієнтів які лікувались від інфекцій сечовивідних шляхів під час вагітності із 24 проаналізованих історій хвороб.**

Вагітні, які лікувались від інфекцій сечовивідних шляхів, становили 58%, 21% у історіях хвороб від 20 до 30 років, 21% у історіях хвороб від 40 років і старше. На основі отриманих відсоткових даних можна використовувати середнє арифметичне (середнє значення) або інші методи аналізу, щоб визначити, наскільки лікарі вважають інфекції сечовивідних шляхів проблемою в пацієнтському середовищі. В нашому дослідженні переважали жінки віком від 20 до 30 років.

Одним із досліджень показано, що вищий вік матері підвищує ризик несприятливих результатів вагітності, таких як ятрогенні передчасні пологи, передлежання плаценти, прееклампсію, гестаційний цукровий діабет, післяпологова кровотеча та ризик багатоплідної вагітності.

**Наявність коморбідних станів у пацієток при лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів під час вагітності:** варикозне розширення вен – 40%, алергії – 20%, анемія вагітних – 30%, свербіж вагітних – 20%, набряки – 15%, та гіпертензія – 15%.

Ми відмітили загальну тенденцію виборів методу лікування по лінійці лікар/пацієнт. лікування може бути ефективним за допомогою антимікробних лікарських засобів препарати, такі як фторхінолони, фосфоміцин, цефалоспорини, і блокатори спазму, такі як дротаверин, лікарські засоби проти запалення, такі як ібупрофен (рис. 3.1). Незважаючи на це, вони можуть спричинити побічні реакції, такі як алергічні симптоми, діарею, інші розлади ШКТ. Рівень комплаєнсу до лікування одночасно знижується через можливий тератогенний вплив препаратів на плід, що росте.



**Рисунок 3.1. Відповідна тенденція вибору лікування у вагітних з інфекцією сечовивідних шляхів.**

Також можна вважати корисними інші методи, а саме немедикаментозні способи лікування, такі як сильна регідратація, фізіотерапія, теплі (але не гарячі) компреси, та окремо ЛЗ спазмолітики при болях.

Загальні поради включали:

- Медикаментозна терапія
  1. Антибіотики: після посіву сечі лікар призначає препарати (наприклад, фторхінолони, фосфоміцин або цефалоспорини), щоб визначити чутливість збудника.

2. Протизапальні препарати: використовуються для зменшення болю та спазмів, наприклад, ректальні свічки ібупрофену.
  3. Спазмолітики: зменшують біль і часті позиви.
  4. Уроантисептики, такі як фурагін і ніфуратель, можуть використовуватися як заміна або доповнення.
- **Методи допомоги та зміна способу життя**
    1. Гідратація: Щоб очистити сечовий міхур, пийте багато рідини (2 л на день).
    2. Не вживати гострі, жирні та маринади.
    3. Фітотерапія: Допоміжні засоби з мучниці та журавлини.
    4. Тепло: для зняття болю можна використовувати теплі ванни та грілки (після консультації з лікарем).
    5. Вітаміни: Вітамін С збільшує опірність.
  - **Важливі рекомендації**
    1. Не займайтеся самолікуванням: для точної діагностики зверніться до уролога або гінеколога.
    2. Пройти повний курс: не припиняйте прийом антибіотиків раніше, щоб уникнути стійкості бактерій.
    3. Лікування рецидивів: щоб зрозуміти, чому це відбувається, потрібна комплексна стратегія.
    4. Домашнє лікування циститу має бути частиною лікарської терапії. Прикладайте теплі (але не гарячі) компреси на нижній частині живота, приймайте спазмолітики при болях і пийте багато води (не менше двох літрів на день). Д-маноза та препарати журавлини часто рекомендуються лікарями. Слід негайно звернутися до лікаря, якщо ви відчуваєте температуру, кров у сечі або сильний біль.

## 3.2. Анкетування.

### 3.2.1. Анкетування лікарів.

#### Стаж лікарів у опитуванні.

Багато лікарів мають великий стаж роботи: від 10 до 20 років (70%), 20% мали до 10 років, а 5% більше 20 років.

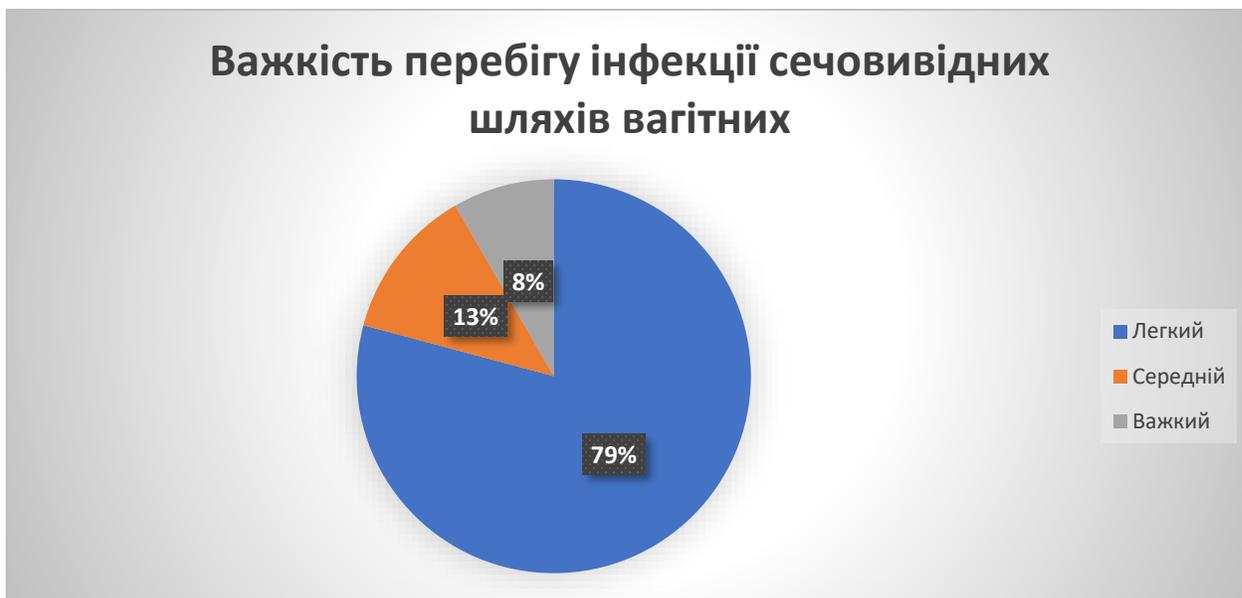


**Рисунок 3.1. Вік вагітних пацієнок які найчастіше лікувались від інфекцій сечовивідних шляхів.**

Рис. 3.1. демонструє однаковість випадків інфекцій сечовивідних шляхів у всіх вікових групах проанкетованих пацієнок. Симптоми інфекцій сечовивідних шляхів на ранніх термінах вагітності вражають до тридцяти відсотків жінок. Ці симптоми часто є першою ознакою того, що жінка могла інфікуватися. Існує широкий діапазон варіацій у часі появи, тривалості та інтенсивності симптомів у жінок, а також між окремими вагітностями однієї жінки. Щорічно мільйони жінок хворіють на інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ), які є однією з найпоширеніших бактеріальних інфекцій у світі. Статистика погана: Всесвітня організація охорони здоров'я вказує, що до 60% жінок стикаються з циститом або іншими видами інфекції сечовивідних шляхів

хоча б раз у житті. У 2025 році світова охорона здоров'я заплатить приблизно \$4 мільярди за витратами на лікування та діагностику. По всьому світу щорічно реєструється близько 150 мільйонів випадків ІСШ, з яких 70-80% припадають на жінок. У кожної п'ятої жінки розвиваються хронічні інфекції сечовивідних шляхів, що значно знижує якість життя.

Жіноча схильність до інфекцій значною мірою пояснюється анатомічними особливостями сечостатевої системи. У жінок уретра у п'ять-шість разів коротша, ніж у чоловіків. У порівнянні з 20 см у чоловіків, всього 3-4 см. Це значно полегшує доступ бактеріям до сечового міхура та інших частин сечовивідних шляхів. Згідно з даними Клініки Мейо, саме через ці анатомічні особливості жінки у 50 разів частіше хворіють на цистит та інші ІСШ, ніж чоловіки.



**Рисунок 3.2. Рівень важкості перебігу інфекції сечовивідних шляхів у вагітних.**

Даний графік 3.2. показує, що більшість пацієток мають легкий ступінь перебігу захворювання, частіше без ускладнень. Існує кореляція між тяжкістю інфекції сечовивідних шляхів під час вагітності та якістю життя, а також впливу елементів професійного, соціального, та домашнього життя.

### **У жінок основними факторами ризику циститу є:**

- Уретра ближче до анального отвору, що полегшує проходження кишкової палички  
Активне статеве життя, особливо з новими партнерами (збільшує ризик ІСШ на 60%)
- Використання діафрагми та спермицидів (підвищує ризик на 20–30%)
- Гормональні зміни, які відбуваються під час вагітності та менопаузи
- ослаблений імунітет внаслідок хронічних захворювань, таких як діабет і інсульт
- Генетична схильність (залежить від антигенів групи крові АВО)
- Мікурово-сечовідний рефлюкс — це стан, який спостерігається у 1-2% жінок
- Катетеризація сечового міхура в анамнезі (у жінок це підвищує ризик інфекцій сечовивідних шляхів у 4–5 разів).

Хоча причини ІСШ у жінок різноманітні, основним винуватцем у 80-90% випадків є бактерія *Escherichia coli*, кишкова паличка в сечі, яка зазвичай знаходиться в кишечнику. Ці бактерії потрапляють в уретру і потрапляють у сечовий міхур, викликаючи запалення уретри та цистит у вагітних жінок. Це відбувається через порушення гігієни сечостатевої системи або з інших причин. Сапрофітний стафілокок (10-15% випадків), клебсієла (3–5%), протеї (2–3 %) та інші мікроорганізми є іншими збудниками. У практиці урологів останнім часом спостерігається зростання випадків, коли статеві інфекції стають супутнім фактором розвитку інфекційних захворювань сечовивідних шляхів (ІСШ).

Також Існує навіть термін «цистит медового місяця», який описує часті випадки інфаркту міокарда (ІСШ) у жінок після початку статевого життя.

Минулого сезону урологи помітили, що недотримання простих правил гігієни до та після сексу збільшує ризик розвитку циститу приблизно на 60%.

У жінок з певними антигенами групи крові (ABO) спостерігається більша схильність до рецидивуючих ІСШ. Це можна пояснити особливостями секреції цих антигенів у сечі, які полегшують бактеріям прикріплення до уротелію. Бактерії в сечі працюють, як магнітні гачки, миттєво знаходячи точки опори на слизовій. Дані спостереження мають важливе значення для розробки індивідуальної стратегії профілактики рецидивів.

Важливо виявити інфекцію сечовивідних шляхів на ранніх стадіях, коли лікування найкраще працює. Симптоми інфекції сечовивідних шляхів можуть бути від невеликого дискомфорту до сильного болю, який вимагає негайної медичної допомоги. За моїми спостереженнями, жінки часто ігнорують перші ознаки, що призводить до хронічного циститу. Наслідки, на які варто звернути увагу вказані у таблиці 3.1. [25]

При рясному питті та вживанні рослинних уроантисептиків іноді легкі неускладнені інфекції проходять самостійно. Однак для повного одужання та запобігання ускладненням у більшості випадків ІСШ потрібна антибактеріальна терапія. Самолікування без консультації лікаря може призвести до затримки процесу та серйозних ускладнень, наприклад пієлонефриту. Запалення нирок, яке може призвести до ниркової недостатності, абсцесу або сепсису, називається пієлонефритом. Існують такі симптоми, як озноб, сильний біль у попереку (з одного чи обох боків), нудота, блювання та загальна слабкість. Часто призводить до симптомів циститу. Пієлонефрит вимагає негайного візиту до лікаря, а в багатьох випадках госпіталізації.

Симптоми	Характерні особливості	Коли необхідно звернутися до лікаря
Часте сечовипускання	Відчуття неповного спорожнення сечового міхура, позиви кожні 20-30 хвилин, іноді з виділенням лише кількох крапель сечі	Якщо симптом зберігається більше 2 днів, незважаючи на збільшення споживання рідини
Сечовипускання з печінням	Різка або пекуча біль в уретрі, особливо в кінці сечовипускання, може супроводжуватися відчуттям "піску" або "порізів"	При сильному болі, що не дозволяє нормально сечитися або якщо біль посилюється через 24-48 годин
Біль внизу живота	Тупий або спазматичний біль над лобком, що посилюється при наповненні сечового міхура, іноді іррадіює у піхву	Якщо біль інтенсивний або супроводжується підвищенням температури більше 37,5°C
Зміна характеру сечі	Каламутна сеча з неприємним запахом, можливо з домішками крові, може мати темний або червонуватий відтінок	При появі крові в сечі (навіть невеликої кількості) або при стійкій зміні кольору сечі більше 24 годин
Підвищення температури	Від субфебрильної (37-37,5°C) до високої (39°C і вище), часто з ознобом і пітливістю	При температурі вище 38°C, особливо з ознобом, це може вказувати на пієлонефрит
Біль у попереку	Односторонній або двосторонній біль, часто що вказує на поширення інфекції до нирок, може посилюватися при постукуванні по попереку	Негайно при появі цього симптому (ознака пієлонефриту)

**Таблиця. 3.1. Основна симптоматика у жінок з інфекціями сечовивідних шляхів.**

Дані таблиці містять сучасні альтернативні підходи до лікування та профілактики ІСШ. Важливо відзначити, що ці методи найкраще працюють у комплексній терапії та для запобігання рецидивам. Дослідження проантоціанідинів журавлини також показали, що для досягнення терапевтичного ефекту пацієнту необхідно вживати щодня не менше 36 мг активних речовин, що становить приблизно 300 мл натурального журавлинного соку без цукру. Особлива увага заслуговує D-манноза, яка, як стверджують дослідження, також може бути ефективною. D-манноза використовується через свої антиадгезивні властивості, які запобігають прикріпленню бактерій до стінок сечового міхура та уретри. Її використання може швидко полегшити симптоми циститу без використання антибіотиків.

**Якщо ви проводили фармакотерапію, ви застосовували фосфоміцин? Або інший ЛЗ вибору, що призначається. Фосфоміцин та інші антимікробні препарати.**

Фосфоміцин є антимікробним ЛЗ першої лінії для лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, особливо циститу у жінок. Цей препарат швидко діє та концентрується в сечовому міхурі, що робить його зручним для використання. Фторхінолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин, нітрофурантоїн, триметоприм/сульфаметоксазол, та цефалоспорини) є іншими антимікробними препаратами для ІСШ, але фосфоміцин є найпоширенішим вибором через його високу специфічність до саме урологічних інфекцій, що допомагає уникнути резистентності до інших антимікробних ЛЗ.

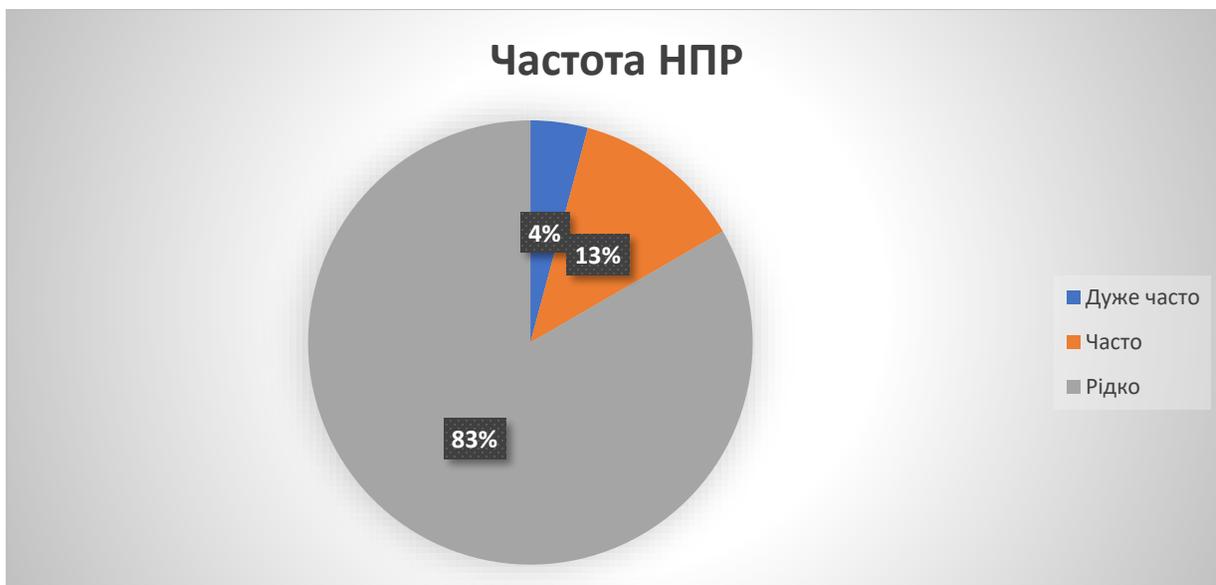
Фосфоміцин: основні переваги:

- Висока продуктивність: Швидко підвищує концентрацію в сечі та сечовому міхурі.
- Зручність: Комплаєнс покращується одноразовою дозою 3 г фосфоміцину триметаміну.
- Первинна лінія: рекомендується для гострих неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів.

Інші антимікробні лікарські засоби для лікування інфекцій сечовивідних шляхів (залежно від збудника, тяжкості та резистентності):

- Фторхінолони (ципрофлоксацин і левофлоксацин): ці препарати є дуже сильними, але їх слід застосовувати обережно для неускладнених ІСШ, оскільки може виникнути резистентність.
- Нітрофурантоїн: також добре ефективний, особливо в профілактиці та при лікуванні циститів.
- Триметоприм і сульфаметоксазол є традиційними антибіотиками, але їхня резистентність зростає.

- Бета-лактамі антибіотики (Цефалексин, Цефтріаксон): застосовуються при пієлонефриті та складних інфекціях.



**Рисунок 3.3. Як часто виникають небажані побічні реакції при призначенні ЛЗ при інфекціях сечовивідних шляхів вагітних?**

Рис 3.3. демонструє, що ЛЗ при лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів під час вагітності, особливо призначені вірно та грамотно, переносяться добре. Побічні реакції, які можуть виникнути в результаті одноразового прийому фосфоміцину трометамолу, включають проблеми з кишечником, переважно діарея. Зазвичай ці явища не тривають довго і закінчуються самі собою. [26] У таблиці 3.2. наведено непередбачені побічні реакції, які були задокументовані в клінічних випробуваннях або відомі з досвіду після маркетингу. Побічні реакції представлені за системою класів, органів і частоти: дуже часто (більше 1/10), часто (більше 1/100 до 1/10), нечасто (більше 1/1000 до 1/100), рідко (більше 1/10000 до 1/1000), рідкісні (менше 1/10000) і частота невідома (не можна визначити на основі наявних даних). Побічні реакції представлені за ступенем тяжкості в кожній частотній групі. [27, 28, 29]

Класи систем органів	Побічні реакції та частота їх розвитку			
	Часто	Нечасто	Рідко	Невідомо
Інфекції та інвазії	Вульвовагініт			
З боку імунної системи				Анафілактичні реакції, включаючи анафілактичний шок, гіперчутливість
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення	Парестезія		
З боку серцево-судинної системи			Тахікардія	Артеріальна гіпотензія
З боку дихальної системи				Астма
З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея, нудота, розлади травлення	Блювання, біль у животі		Асоційований з антибіотиком коліт
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Висип, кропив'янка, свербіж		Ангіоневротичний набряк
Загальні розлади та реакції у місці введення		Втома		

**Таблиця 3.2. Непередбачені побічні реакції при застосуванні фосфоміцину.**

Побічні реакції після реєстрації лікарського засобу дуже важливі. Це дозволяє спостерігати за співвідношенням користь/ризик при застосуванні цього лікування. Автоматизована інформаційна система фармаконагляду (AISF) має бути використана медичними та фармацевтичними працівниками, а також пацієнтами або законними представниками для повідомлення про потенційні побічні реакції та неефективність лікарських засобів.

Також лікування фосфоміцином може спричинити серйозні гіперчутливі реакції, такі як анафілаксія та анафілактичний шок. Лікування фосфоміцином

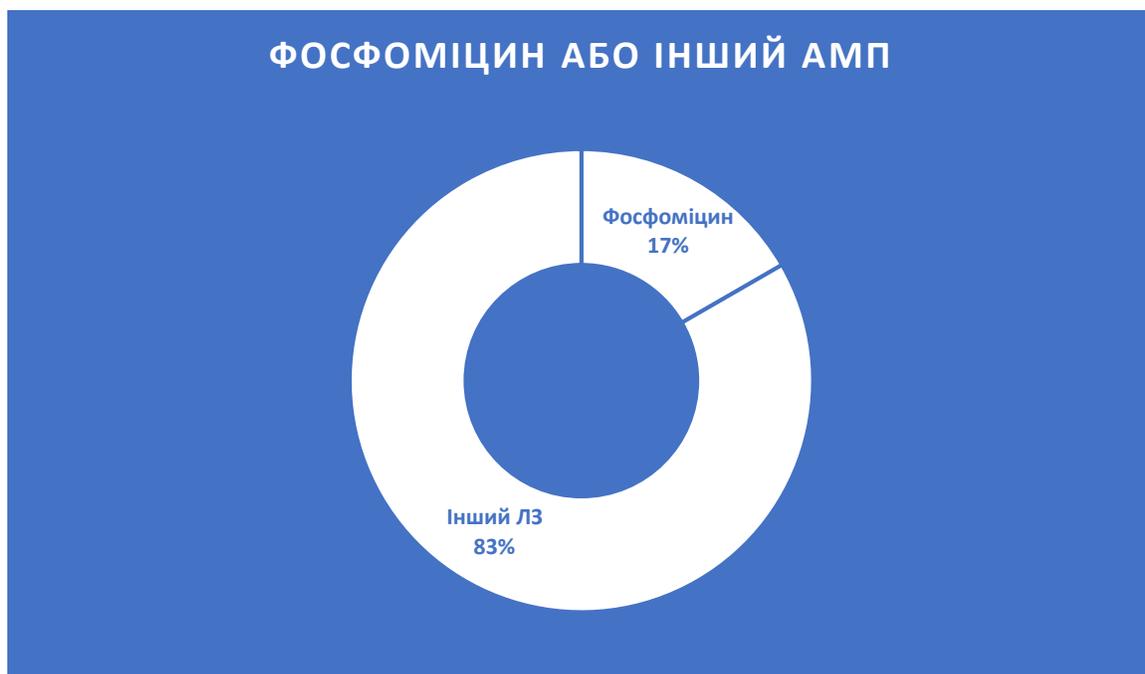
повинно припинити негайно та вжити відповідних невідкладних заходів. Діарея, пов'язана з *Clostridioides difficile*. Коли фосфоміцин використовувався, були задокументовані випадки коліту, пов'язаного з *Clostridioides difficile*, а також псевдомембранозного коліту з тяжкістю від легкого до смертельного (див. розділ «Особливості застосування»). Отже, пацієнти, які відчують діарею під час або після прийому фосфоміцину, повинні враховувати цей діагноз. Необхідно розглянути питання про припинення лікування фосфоміцином, а також про призначення певного методу лікування *Clostridioides difficile*. Ліки, які пригнічують перистальтику, не слід застосовувати.

### 3.2.2. Анкетування клінічних фармацевтів.



**Рис. 3.4. Стаж клінічних фармацевтів у опитуванні.**

Багато клінічних фармацевтів молоді та мають незначний стаж роботи (55%).



**Рис. 3.5. Фосфоміцин у якості препарату вибору.**

Рис. 3.5. демонструє, що фосфоміцин використовується не надто широко, хоча є ЛЗ засобом вибору для вагітних при деяких патологіях. Завдяки високій ефективності, профілю безпеки та одноразовому режиму застосування, фосфоміцин, і особливо фосфоміцину трометамін, вважається препаратом вибору для лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів (цистити) у жінок. Це лікування не викликає ускладнень. Ентеробактерії, що продукують ESBL, та MRSA – два приклади штамів бактерій, стійких до багатьох лікарських засобів, які чутливі до його ефективності. Він ефективний проти широкого спектру грампозитивних та грамнегативних бактерій.

Нам повідомили, що лікарі акушер-гінекологи не заохочені отримувати консультації щодо вибору лікарських засобів для лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів під час вагітності, а також проведення фармацевтичної опіки, НПР або поліфармації.

Більшість фармацевтів відповіли, що лікарі часто призначають п'ять або більше ЛЗ. Розв'язання проблеми поліфармації з урахуванням потенційних

взаємодій ліків має значний потенціал для покращення якості життя, оптимізації застосування ліків, зменшення несприятливих наслідків і стимулювання більш розумного та ефективного застосування ліків.

У тих випадках, коли зменшити медикаментозне навантаження неможливо, «поліфармацевтичне» призначення має бути переведене в збалансоване стан. Лікування пацієнта має бути ефективним, безпечним і вигідним завдяки запобіганню негативним взаємодіям і побічним ефектам. Відміна певних препаратів, яка потрібна для кожного конкретного пацієнта після оцінки переваг і ризиків, може бути прикладом терапевтичного втручання.

Критерії ARMOR можна використовувати для профілактики та корекції проблемної поліфармації в осіб похилого віку. Ці критерії включають оцінку (Beers-критерії, застосування бета-блокаторів, знеболювальних препаратів, антидепресантів, нейролептиків, інших психотропних засобів, вітамінів і біодобавок); огляд — оцінка (дія лікарського засобу при певному захворюванні, взаємодія препаратів, їх побічні ефекти).

М. Хайтович відмітив, що дослідження показали, що використання цього інструменту значно зменшує вартість поліфармації, медичної допомоги та госпіталізації.

Лікарі також повинні розглянути альтернативні методи лікування та консультиватися з клінічними фармацевтами. Втручання фармацевтів можуть зменшити шкоду від поліфармації.

У Наказі МОЗ України від 23.08.2023 р. No 1513, яка затверджує Стандарт медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою», зазначено, що лікуючий лікар відповідає за призначення, обстеження та лікування пацієнта. Враховуючи ризик розвитку несприятливої взаємодії антибактеріального препарату з іншими призначеними ліками, клінічний

фармацевт має здійснювати проспективне фармацевтичне консультування в режимі реального часу для допомоги лікарю.



**Рисунок 3.6. Як часто виникають НПР при призначенні ЛЗ при інфекціях сечовивідних шляхів під час вагітності?**

Рис. 3.7. демонструє, що ЛЗ при лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів під час вагітності переносяться відносно добре.

Не було виявлено прямої або непрямой токсичності, яка впливає на ембріональний розвиток, розвиток плода та/або розвиток після народження або саму вагітність. Дослідження про безпеку застосування фосфоміцину вагітним жінкам обмежені. Ця інформація не свідчить про токсичність фосфоміцину для немовлят або вроджених вад.

Застосування лікарського засобу під час вагітності дозволено, якщо очікуваний ефект лікування для вагітної перевищує потенційний ризик для плода. Грудне годування - навіть одна доза фосфоміцину потрапляє в грудне молоко. У період годування груддю цей препарат слід уникати.

Рівні частоти інфекцій сечовивідних шляхів під час вагітності у всіх вікових групах жінок. До 40% жінок проходять лікування інфекцій сечовивідних шляхів під час вагітності на різних термінах вагітності.

Ефективне лікування інфекцій сечовивідних шляхів залежить від точної діагностики. Згідно зі статистичними даними, до тридцяти відсотків жінок, які підозрюються на ІСШ, насправді страждають від інших захворювань, які виявляють схожі симптоми. Коли з'являються перші ознаки, важливо відразу подумати про те, які аналізи здати в ІСШ. [30]

Наступні основні методи діагностики ІСШ використовуються під час медичного обстеження ІСШ:

- Загальний аналіз сечі — це фундаментальне дослідження, яке визначає наявність бактерій, еритроцитів і лейкоцитів у сечі людини. ІСШ зазвичай виявляють лейкоцитурію, яка перевищує 10 у полі зору, а також еритроцитурію та протеїнурію.
- Посів сечі, щоб визначити чутливість до антибіотиків, дозволяє визначити певний збудник і вибрати ефективне лікування. Виділення більше 10<sup>10</sup>-30,5 КУО/мл вважається діагностично значущим, залежно від клінічної ситуації.
- УЗД сечового міхура та нирок — це дослідження, яке виявляє камені, структурні аномалії або інші проблеми, які можуть сприяти розвитку ІСШ. Це особливо важливо для жінок, які мають підозри на пієлонефрит і мають постійні інфекції.
- Цистоскопія — це ендоскопічне дослідження, яке дозволяє оцінити стан стінок сечового міхура. Це зазвичай проводиться при інфекціях, які часто повторюються.
- При підозрі на ускладнення, такі як абсцес нирки, карбункул або апостематозний пієлонефрит, призначається комп'ютерна томографія.

## ВИСНОВКИ

Відсутність тератогенності у тварин та відносно безпечне використання при вагітності у людини свідчать про низький ризик для плода при лікуванні фосфоміцином, якщо такий ризик взагалі існує.

Фосфоміцин взаємодіє переважно з ліками, що впливають на його всмоктування, такими як антациди, що містять кальцій або магній, яких слід уникати, та пробіотики, такі як *Lactobacillus*, які слід приймати з інтервалом 1-2 години. Він також може знижувати ефективність пікосульфату натрію. Зазвичай його приймають натщесерце, щоб забезпечити належне всмоктування.

Спираючись на аналіз історій хвороби вагітних жінок, яким призначали фосфоміцин, визначена необхідність здійснювати координований менеджмент ризиків виникнення взаємодій та несприятливих побічних реакцій у спільній практиці лікарів та клінічних фармацевтів.

## SUMMARY

**Grigoryan Oleksandr**

Risk management of drug-related problems when using fosfomycin in pregnant women with urinary tract infection.

**Department of clinical pharmacology and clinical pharmacy**

**Scientific supervisor: assoc. prof. Polovynka Vladyslav**

**Keywords:** fosfomycin, pregnant, urinary tract infection.

**Introduction.** Although the pace of introduction of new classes of antibiotics to the market is limited, some older drugs, such as fosfomycin, may still provide a temporary solution to the resistance problem because they have proven effective against common pathogens. The most commonly used antimicrobials in susceptibility testing conducted by clinical laboratories were nalidixic acid, pipemidic acid, cefadroxil, nitrofurantoin, amoxicillin, ampicillin, sulfasalazine, ciprofloxacin, norfloxacin, and levofloxacin, many of which are contraindicated in pregnant women. The susceptibility of isolated bacteria to fosfomycin was 89%, suggesting that it may be an effective, safe, and convenient therapeutic option for the treatment of uncomplicated UTIs during pregnancy.

**Materials and methods.** The research materials were medical histories of pregnant women with urinary tract infection. Anonymous quizzes were also studied.

**Results.** Fosfomycin interacts primarily with drugs that interfere with its absorption, such as antacids containing calcium or magnesium, which should be avoided, and probiotics such as *Lactobacillus*, which should be taken 1-2 hours apart. It may also reduce the effectiveness of sodium picosulfate. It is usually taken on an empty stomach to ensure proper absorption.

Based on the analysis of case histories of pregnant women who were prescribed fosfomycin, a need for coordinated management of the risks of interactions and adverse reactions in the joint practice of physicians and clinical pharmacists has been identified.

**Conclusions.** The lack of teratogenicity in animals and the relatively safe use in human pregnancy suggest a low risk to the fetus from fosfomycin treatment, if any.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Johnson CY, Rocheleau CM, Howley MM, Chiu SK, Arnold KE, Ailes EC. Characteristics of Women with Urinary Tract Infection in Pregnancy. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021 Nov;30(11):1556-1564. doi: 10.1089/jwh.2020.8946. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34491115; PMCID: PMC8969170.
2. Pignatti L, D'Amico R, Vergani P, Di Tommaso M, Acaia B, Benedetto C, Facchinetti F. Effectiveness of Progestogens as Maintenance Tocolysis and Urogenital Cultures: Secondary Analysis of the PROTECT Trial. *AJP Rep*. 2020 Jul;10(3):e198-e201. doi: 10.1055/s-0040-1713788. Epub 2020 Aug 4. PMID: 33094004; PMCID: PMC7571568.
3. Campbell F, Salam S, Sutton A, Jayasooriya SM, Mitchell C, Amabebe E, Balen J, Gillespie BM, Parris K, Soma-Pillay P, Chauke L, Narice B, Anumba DO. Interventions for the prevention of spontaneous preterm birth: a scoping review of systematic reviews. *BMJ Open*. 2022 May 13;12(5):e052576. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052576. PMID: 35568487; PMCID: PMC9109033.
4. Kwok M, McGeorge S, Mayer-Coverdale J, Graves B, Paterson DL, Harris PNA, Esler R, Dowling C, Britton S, Roberts MJ. Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women. *BJU Int*. 2022 Nov;130 Suppl 3(Suppl 3):11-22. doi: 10.1111/bju.15756. Epub 2022 May 17. PMID: 35579121; PMCID: PMC9790742.
5. Burrows LL. It's uncomplicated: Prevention of urinary tract infections in an era of increasing antibiotic resistance. *PLoS Pathog*. 2024 Feb 1;20(2):e1011930. doi: 10.1371/journal.ppat.1011930. PMID: 38300901; PMCID: PMC10833504.
6. Yang M, Gao S, Yao H, He X, Fang J, Chen Y, Liu Z. Effects of electroacupuncture on pediatric chronic urinary retention: a case-series study. *Front Pediatr*. 2023 Jul 21;11:1194651. doi: 10.3389/fped.2023.1194651. PMID: 37547105; PMCID: PMC10401264.

7. Belvončíková P, Gardlík R. Faecal microbiota transplantation for urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect*. 2025 Sep 27:S1198-743X(25)00469-0. doi: 10.1016/j.cmi.2025.09.018. Epub ahead of print. PMID: 41022353.
8. Betschart C, Albrich WC, Brandner S et al. Guideline of the swiss Society of Gynaecology and Obstetrics (SSGO) on acute and recurrent urinary tract infections in women, including pregnancy. *Swiss Med Wkly* 2020; 150: w20236
9. Venkatesan AM, Oto A, Allen BC et al. ACR appropriateness criteria® recurrent lower urinary tract infections in females. *J Am Coll Radiol* 2020; 17: S487–96
10. Sihra N, Malde S, Greenwell T, Pakzad M, Kujawa M, Sinclair A. Management of recurrent urinary tract infections in women. *J Clin Urol* 2022; 15: 152–64
11. Hoffmann T, Peiris R, Mar CD, Cleo G, Glasziou P. Natural history of uncomplicated urinary tract infection without antibiotics: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2020; 70: e714–e22
12. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA* 2020; 324: 369–80
13. Harding C, Mossop H, Homer T et al. Alternative to prophylactic antibiotics for the treatment of recurrent urinary tract infections in women: multicentre, open label, randomised, non-inferiority trial. *BMJ* 2022; 376: e068229
14. Scott AM, Clark J, Del Mar C, Glasziou P. Increased fluid intake to prevent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2020; 70: e200–7
15. Chung E, Gillman M, Tuckey J, La Bianca S, Love C. A clinical pathway for the management of Peyronie's disease: integrating clinical guidelines from the International Society of Sexual Medicine, American Urological Association and European Urological Association. *BJU Int* 2020; 126: 12–7

16. Chung E, Gillman N. Commentary on "Intermediate-term results of TachoSil grafting to correct residual curvature during inflatable penile prosthesis implantation in patients with Peyronie's disease.". *Int J Impot Res*. 2024 May;36(3):293-294. doi: 10.1038/s41443-024-00858-x. Epub 2024 Mar 20. PMID: 38509347.
17. Garaz R, Amend B, Stenzl A, Bedke J, Hennenlotter J, Rochwarger A, Schürch CM, Tsaour I, Rausch S. Collagen fleece grafting for surgical treatment of patients with mild to severe peyronie's curvatures. *Int Urol Nephrol*. 2025 Feb;57(2):355-362. doi: 10.1007/s11255-024-04222-2. Epub 2024 Oct 8. PMID: 39377995; PMCID: PMC11772538.
18. Rosenberg JE, Ergun O, Hwang EC, Risk MC, Jung JH, Edwards ME, Blair Y, Dahm P. Non-surgical therapies for Peyronie's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jul 17;7(7):CD012206. doi: 10.1002/14651858.CD012206.pub2. PMID: 37490423; PMCID: PMC10351344.
19. Chung E, Hui J, Xin ZC, Kim SW, Moon DG, Yuan Y, Nagao K, Hakim L, Chang HC, Mak SK, Duarsa GWK, Dai Y, Yao B, Son H, Huang W, Lin H, Nguyen Q, Mai DBT, Park K, Lee J, Tantiwongse K, Sato Y, Jiann BP, Ho C, Park HJ. Management of Male Infertility with Coexisting Sexual Dysfunction: A Consensus Statement and Clinical Recommendations from the Asia-Pacific Society of Sexual Medicine (APSSM) and the Asian Society of Men's Health and Aging (ASMHA). *World J Mens Health*. 2024 Jul;42(3):471-486. doi: 10.5534/wjmh.230180. Epub 2023 Oct 16. PMID: 37853539; PMCID: PMC11216964.
20. Wu T, Xing Y. Ultrasound-guided transperineal vs transrectal prostate biopsy: A meta-analysis of diagnostic accuracy and complication rates. *Open Med (Wars)*. 2024 Oct 2;19(1):20241039. doi: 10.1515/med-2024-1039. PMID: 39381428; PMCID: PMC11459270.
21. Tianqi Wang, Gang Wu, Jipeng Wang, Yuanshan Cui, Jian Ma, Zhe Zhu, Jingjing Qiu, Jitao Wu, Comparison of single-dose fosfomycin tromethamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and

asymptomatic bacteriuria in pregnant women: A systematic review and meta-analysis, *International Journal of Antimicrobial Agents*, Volume 56, Issue 1, 2020, 106018, ISSN 0924-8579, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106018>.

22. Hadidi MF, Alhamami N, Alhakami M, Abdulhamid AS, Alsharif A, Alomari MS, Alghamdi YA, Alshehri S, Ghaddaf AA, Alsenani FM, Almadani H. Antibiotics efficacy in clinical and microbiological cure of uncomplicated urinary tract infection: a systematic review and network meta-analysis. *World J Urol.* 2024 Apr 8;42(1):221. doi: 10.1007/s00345-024-04922-5. PMID: 38587648.

23. Cai T, Tamanini I, Tascini C, Köves B, Bonkat G, Gacci M, Novelli A, Horcajada JP, Bjerklund Johansen TE, Zanel G. Fosfomycin Trometamol versus Comparator Antibiotics for the Treatment of Acute Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2020 Mar;203(3):570-578. doi: 10.1097/JU.0000000000000620. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31651226.

24. Goebel MC, Trautner BW, Grigoryan L. The Five Ds of Outpatient Antibiotic Stewardship for Urinary Tract Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2021 Dec 15;34(4):e0000320. doi: 10.1128/CMR.00003-20. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34431702; PMCID: PMC8404614.

25. 2026 | Астрamedіка. ЛІЦЕНЗІЯ: Наказ МОЗ України №684 від 20-03-2020 <https://astramedika.com.ua/infekcii-sechovividnih-shlyahiv-u-zhinok>.

26. 2026 / <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/fosfomycin-oral-route/description/drg-20063920>

27. Kollu K, Bas A, Gok F, Kizilarlanoglu MC. Effect of fosfomycin-induced hypernatremia on patients' hospital stay length and survival. *Ir J Med Sci.* 2024 Oct;193(5):2453-2459. doi: 10.1007/s11845-024-03718-1. Epub 2024 May 20. PMID: 38767810.

28. Baltogianni M, Dermitzaki N, Kosmeri C, Serbis A, Balomenou F, Giapros V. Reintroduction of Legacy Antibiotics in Neonatal Sepsis: The Special Role of

Fosfomycin and Colistin. *Antibiotics* (Basel). 2024 Apr 5;13(4):333. doi: 10.3390/antibiotics13040333. PMID: 38667009; PMCID: PMC11047481.

29. Yildiz IE, Mercantepe T, Bahceci I, Arpa M, Baticik S, Yildiz Y, Tumkaya L. Investigation of the Effects of Fosfomycin in Kidney Damage Caused by CLP-Induced Sepsis. *Life* (Basel). 2024 Dec 24;15(1):2. doi: 10.3390/life15010002. PMID: 39859942; PMCID: PMC11767070.

30. Інфекції сечових шляхів: коли найкращою відповіддю може бути фосфоміцину трометамол? Т.Л. Можина, к.м.н., «Центр здорового серця», м. Харків. 2020

## ДОДАТКИ

### МЕНЕДЖМЕНТ РИЗИКІВ ЛІКО-ПОВ'ЯЗАННИХ ПРОБЛЕМ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ФОСФОМІЦИНУ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ІНФЕКЦІЄЮ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

*Григорян О.А., Половинка В.О.*

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Вступ.** Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) під час вагітності є поширеним, але потенційно серйозним ускладненням, яке ставить під загрозу здоров'я матері та плода. Вагітність підвищує схильність до ІСШ через фізіологічні та анатомічні зміни, які відбуваються під час вагітності, тому важливо розуміти специфічну динаміку цих інфекцій у цій популяції. Щоб запобігти таким ускладненням, як пієлонефрит, передчасні пологи, низька вага при народженні та навіть сепсис у матері, необхідно швидко діагностувати та лікувати ІСШ.

Хоча темпи впровадження нових класів антибіотиків на ринок обмежені, деякі старі препарати, такі як фосфоміцин, все ще можуть забезпечити тимчасове вирішення проблеми резистентності, оскільки вони довели свою ефективність проти поширених патогенів. Найчастіше вживаними антимікробними засобами в тестах на чутливість, проведених клінічними лабораторіями, були налідиксова кислота, піпемідова кислота, цефадроксил, нітрофурантоїн, амоксицилін, ампіцилін, сульфазотрим, ципрофлоксацин, норфлоксацин та левофлоксацин, багато з яких протипоказані вагітним жінкам. Чутливість ізольованих бактерій до фосфоміцину становила 89%, що свідчить про те, що він може бути ефективним, безпечним та зручним терапевтичним варіантом для лікування неускладнених ІСШ під час вагітності.

**Мета.** Здійснити оцінку ризиків при застосуванні фосфоміцину у вагітних жінок із інфекцією сечовивідних шляхів та провести їх менеджмент.

**Матеріали і методи.** Нами були проведені аналіз історій хвороб жінок які лікувались від інфекцій сечовивідних шляхів на базі КМПБ №3 та анкетування.

Очікувана наукова новизна - поглиблення знань щодо ролі фармацевтичної опіки в забезпеченні раціонального застосування фосфоміцину у вагітних жінок із інфекцією сечовивідних шляхів.