

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**Кафедра фармації**

**МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

спеціалізація 226.01 Фармація

на тему:

**КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ БЕЗПЕКИ**  
**БЕТА-ЛАКТАМНИХ АНТИБІОТИКІВ**

**Виконала:** здобувач вищої освіти  
VI курсу, 2 групи  
медико-фармацевтичного  
факультету, спеціальність  
226 Фармація, промислова фармація,  
спеціалізація 226.01 Фармація  
заочна форма здобуття вищої освіти  
ВУЛИЙЧУК Діана Сергіївна

**Керівник:** асистент кафедри  
фармації, доктор філософії  
ГРЕШКО Юлія Ігорівна

**Рецензент:** доцент закладу вищої  
освіти кафедри фармації, кандидат  
фармацевтичних наук  
БАСАРАБА Роксолана Юріївна

*До захисту допущено*  
*протокол № 10 від 16.01.2026 р.*  
*засідання кафедри фармації*  
*Завідувач кафедри \_\_\_\_\_ доц. Олег ГЕРУШ*

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП .....	5
РОЗДІЛ 1 КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА БЕТА- ЛАКТАМНИХ АНТИБІОТИКІВ ТА ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПРИ ЇХ ЗАСТОСУВАННІ (огляд літератури).....	9
1.1 Бета-лактамі антибіотики: структура та фармакологічні властивості ...	9
1.2 Імунохімія алергічних побічних ефектів бета-лактамі антибіотиків ...	13
1.3 Типи реакцій гіперчутливості на бета-лактамі антибіотики .....	15
1.4 Перехресна реактивність між бета-лактамі антибіотиками.....	18
1.4.1 Перехресна реактивність між пеніцилінами та цефалоспоринами .....	19
1.4.2 Перехресна реактивність між цефалоспоринами та іншими бета- лактамі антибіотиками .....	20
Висновки до розділу 1.....	22
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	24
Висновки до розділу 2 .....	25
РОЗДІЛ 3 ВИЗНАЧЕННЯ РОЛІ КЛІНІЧНИХ ФАРМАЦЕВТІВ ЩОДО ЗАПОБІГАННЯ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ БЕТА-ЛАКТАМНИХ АНТИБІОТИКІВ .....	26
3.1. Визначення ролі клінічних фармацевтів щодо запобігання алергічних реакцій бета-лактамі антибіотиків за даними джерел доказової медицини.....	26
3.2. Аналіз обізнаності клінічних фармацевтів українських клінічних закладів охорони здоров'я про побічні реакції бета-лактамі антибіотиків	30
3.2.1 Загальна характеристика респондентів .....	30
3.2.2 Аналіз результатів оцінки обізнаності клінічних фармацевтів про найбільш характерні побічні реакції бета-лактамі антибіотиків .....	31

3.2.3 Аналіз результатів оцінки обізнаності клінічних фармацевтів про частоту перехресної алергії (реактивності) між різними підгрупами бета-лактамних антибіотиків .....	36
3.3 Розробка алгоритму дій клінічного фармацевта з профілактики алергічних реакцій на бета-лактамні антибіотики .....	41
Висновки до розділу 3.....	44
ВИСНОВКИ.....	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	47
ДОДАТКИ .....	52

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АМП – антимікробні препарати;

ПР – побічні реакції;

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;

ААМП – адміністрування антимікробних препаратів;

ССД – синдром Стівенса-Джонсона;

БЛАБ – бета-лактамі антибіотики.

## ВСТУП

### Обґрунтування вибору теми дослідження

Антимікробні препарати (АМП), зокрема група бета-лактамів, належать до найчастіше призначуваних ліків, і приблизно 38–85% госпіталізованих пацієнтів отримують призначення принаймні одного такого препарату [1, 2, 3]. Антимікробна терапія є важливою для лікування або профілактики інфекційних захворювань, проте добре відомо, що надмірне або необґрунтоване використання АМП спричиняє резистентність до них та побічні реакції (ПР), пов'язані з ними [1, 4]. ПР можуть призвести до госпіталізації, тривалого перебування в лікарні, інвалідності або навіть смерті [5], а використання АМП неминує пов'язане з потенційно побічними ефектами, такими як алергічні реакції, шлунково-кишкова токсичність, нефро-, гепато- та нейротоксичність, деяким з яких можна запобігти [5].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) впровадила програму адміністрування антимікробних препаратів (ААМП), яка включає втручання, спрямовані на сприяння оптимальному їх використанню, як глобальний план дій [6]. Головною метою ААМП є вирішення зростаючої проблеми резистентності до АМП, а також допомогти зменшити частоту ПР, пов'язаних із їхнім застосуванням, шляхом запобігання їх неналежного використання. Окремі наукові публікації свідчать, що частота виникнення ПР, пов'язаних з АМП, в результаті впровадження адміністрування знизилась [7]. Важливою складовою ефективності ААМП є наявність висококваліфікованих клінічних фармацевтів, які разом з лікарями здійснюють цю роботу, їх якісна освітня підготовка та безперервний професійний розвиток, зокрема і в сфері обізнаності про можливі ПР АМП та заходи їх запобігання.

Серед характерних для бета-лактамних антибіотиків ПР алергічні реакції визнані як такі, що часто зустрічаються. У повсякденній практиці зареєстрована алергія на бета-лактами, зазвичай, призводить до призначення антибіотиків другого ряду. Таке переоцінювання алергії на бета-лактами перешкоджає

належному використанню антибіотиків вузького спектру дії та призводить до непотрібних витрат і бактеріальної резистентності [8, 9]. Тому дуже важливим є використання сучасних підходів запобігання алергічних реакцій бета-лактамних антибіотиків.

Враховуючи вищенаведене, **метою** даного дослідження було визначити роль клінічних фармацевтів щодо запобігання алергічних реакцій бета-лактамних антибіотиків за даними джерел доказової медицини та оцінити обізнаність фахівців, які працюють на посаді клінічного фармацевта в українських клінічних закладах охорони здоров'я, про побічні реакції бета-лактамних АМП та детермінанти розвитку перехресної алергії між цими антибіотиками та частоту прояву її у пацієнтів.

#### **Завдання дослідження.**

Для досягнення даної мети були поставлені наступні завдання:

- за даними наукових джерел інформації визначити детермінанти алергічних реакцій та перехресної реактивності при застосуванні бета-лактамних антибіотиків;
- визначити роль клінічних фармацевтів щодо запобігання алергічних реакцій бета-лактамних антибіотиків за даними джерел доказової медицини;
- оцінити обізнаність фахівців, які працюють на посаді клінічного фармацевта в українських клінічних закладах охорони здоров'я, про ПР бета-лактамних АМП;
- оцінити обізнаність фахівців, які працюють на посаді клінічного фармацевта в українських клінічних закладах охорони здоров'я, про детермінанти розвитку перехресної алергії між бета-лактамними антибіотиками та частоту прояву її у пацієнтів;
- розробити алгоритм дій клінічного фармацевта з профілактики алергічних реакцій на бета-лактамні антибіотики.

**Об'єктом** дослідження є клініко-фармацевтичні аспекти безпеки бета-лактамних антибіотиків.

**Предмет дослідження.** Дослідження ролі клінічних фармацевтів щодо запобігання алергічних реакцій бета-лактамних антибіотиків за даними джерел доказової медицини та оцінка обізнаності фахівців, які працюють на посаді клінічного фармацевта в українських клінічних закладах охорони здоров'я, про побічні реакції бета-лактамних АМП та детермінанти розвитку перехресної алергії між цими антибіотиками та частоту прояву її у пацієнтів.

**Методи дослідження.** У ході виконання дослідження були застосовані методи бібліографічного пошуку, анкетування, аналітико-бібліографічний метод, метод експертних оцінок та структурно-логічного моделювання.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У ході дослідження проведена оцінка обізнаності фахівців, які працюють на посаді клінічного фармацевта в українських клінічних закладах охорони здоров'я, про побічні реакції бета-лактамних АМП та детермінанти розвитку перехресної алергії між цими антибіотиками. За отриманими результатами розроблено та запропоновано алгоритм дій клінічного фармацевта щодо профілактики алергічних реакцій при застосуванні бета-лактамних антибіотиків.

**Практичне значення одержаних результатів.** Запропоновано алгоритм дій клінічного фармацевта, який проводить адміністрування антимікробних препаратів, з профілактики алергічних реакцій на бета-лактамні антибіотики, дотримання якого дозволить значно знизити ризик непередбачуваних алергічних реакцій на бета-лактамні антибіотики та підвищить можливість їх безпечного застосування, зокрема за умов відсутності альтернативи.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Результати дослідження були представлені на науково-практичній Internet-конференції з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації (Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy)», 28 жовтня 2025 р., м. Харків. За результатами кваліфікаційної роботи було опубліковано 2 статті, одна з яких у фаховому виданні категорії Б.

**Обсяг і структура роботи.** Наукова робота складається зі вступу, огляду літератури, трьох розділів, один з яких власні дослідження, висновків,

списку використаних джерел та додатків. Обсяг наукової роботи складає 51 сторінку друкованого тексту. Робота ілюстрована 4 таблицями і 14 рисунками. Перелік використаних джерел містить 53 найменування.

## РОЗДІЛ 1

### КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА БЕТА-ЛАКТАМНИХ АНТИБІОТИКІВ ТА ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПРИ ЇХ ЗАСТОСУВАННІ

(огляд літератури)

#### 1.1 Бета-лактамі антибіотики: структура та фармакологічні властивості

Прототипом бета-лактаму є пеніцилін, природна сполука, вперше виділена в 1928 році Олександром Флемінгом з цвілі *Penicillium notatum*. Структура ядра пеніциліну та репрезентативних пеніцилінів наведена на рис. 1.1.

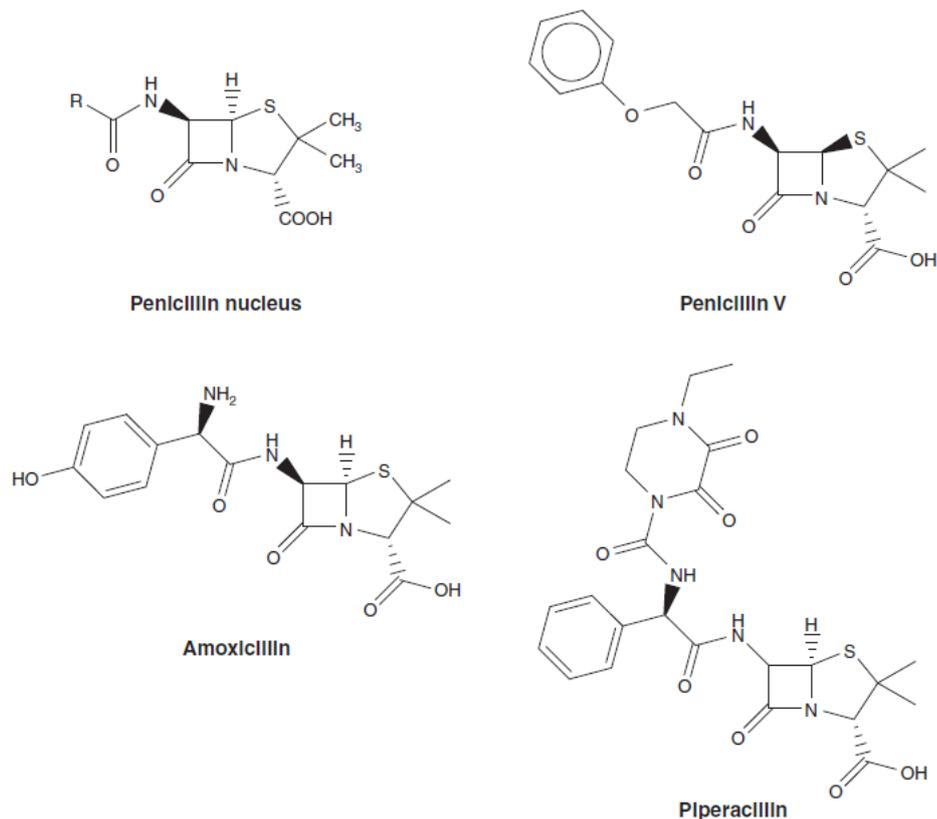


Рис. 1.1 Структура ядра пеніциліну та репрезентативних пеніцилінів

Модифікації бічних ланцюгів цієї природної сполуки зрештою призвели до відкриття різних споріднених сполук з різними фармакодинамічними та фармакокінетичними властивостями, антимікробними спектрами та профілями

побічних ефектів [10, 11, 12]. Модифікації «ядра» пеніциліну були зосереджені на змінному бічному ланцюзі вуглецю 7 (часто званому «R1» або просто «R», рис. 1.2) з метою покращення активності (особливо проти грамнегативних ізолятів), біодоступності при пероральному застосуванні та фармакодинамічних властивостей [13].

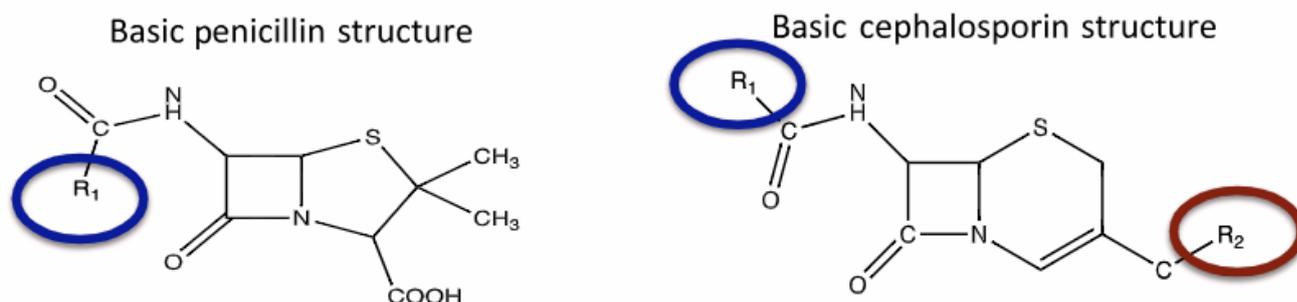


Рис. 1.2 Структура ядра пеніциліну та цефалоспоринів

Заміщення бічних ланцюгів також мають вирішальне значення для алергічної реактивності (та перехресної реактивності), оскільки вони служать значними алергічними детермінантами [8-10].

*Цефалоспорини* також були розроблені з природного продукту, що виробляється цвіллю роду *Cephalosporium* (тепер *Acetmonium* spp.). Хоча існує ряд структурних подібностей між пеніцилінами та цефалоспоринами, включаючи β-лактамне кільце, слід виділити ряд відмінностей.

Існують два варіабельні бічні ланцюги, які зазвичай спрямовані на модифікацію структури цефалоспоринів [10, 14]. Заміщення вуглецю 7 («R1»), як правило, змінюють антимікробний спектр та біодоступність, тоді як модифікації положення 3 («R2»), як правило, забезпечують корисні фармакологічні властивості (наприклад, довший період напіврозпаду) [15]. Окрім відмінностей у бічних ланцюгах, сірчане кільце ядра цефалоспорину є шестичленним дигідротіазиним кільцем порівняно з п'ятичленним тiazолідиновим кільцем пеніцилінів [14]. Окрім забезпечення відносної стабільності до пеніциліназ, ця

структура також проходить різні шляхи деградації.  $\beta$ -лактамне кільце пеніцилінів спонтанно відкривається у фізіологічних умовах, утворюючи стабільну пеніцилоїльну кислоту (яка є основним антигенним детермінантом пеніцилінів), яка може зв'язуватися з білковими кон'югатами та створювати антигенні гаптени.

На відміну від цього, через їх структурну різницю,  $\beta$ -лактамі та дигідротіазинові кільця цефалоспоринів швидко фрагментуються на нестабільні сполуки, які зазвичай не мають структурної подібності до алергічних детермінант пеніциліну [10, 14, 15]. Ядро цефалоспорину та репрезентативні цефалоспорини представлені на рис. 1.3.

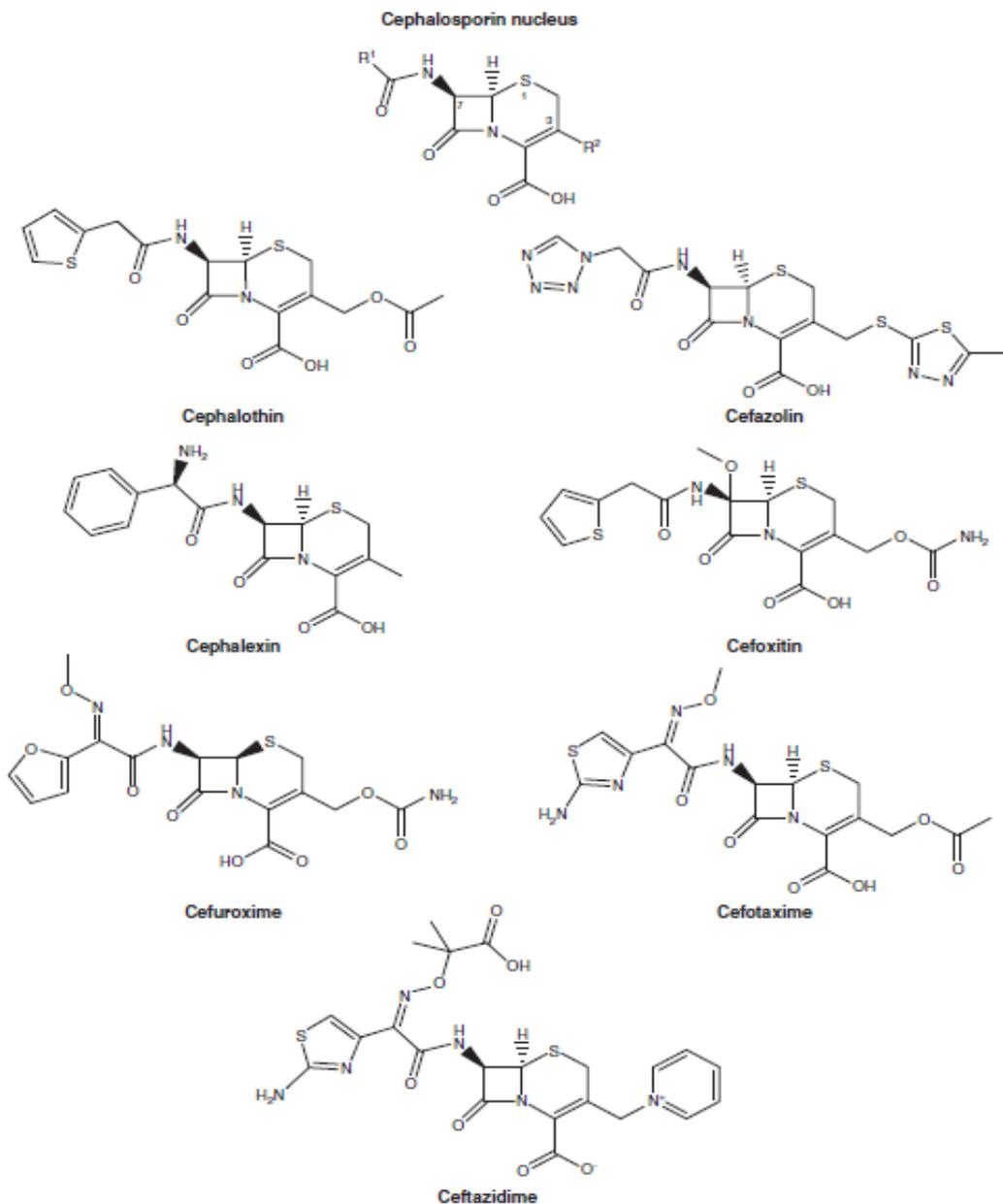


Рис. 1.3 Ядро цефалоспорину та репрезентативні цефалоспорини

*Монобактами* – це окремий клас  $\beta$ -лактамних антибіотиків, єдиним комерційно доступним агентом яких є азтреонам [11]. Новіші монобактами, включаючи перорально біодоступні агенти, знаходяться в розробці. Монобактами структурно відрізняються від інших  $\beta$ -лактамів тим, що вони мають лише  $\beta$ -лактамне кільце без супутнього кільця [11]. Їхня структура така, що вони мають активність лише проти грамнегативних патогенів. Вони не метаболізуються у структури, хімічно схожі на пеніцилоїльні кислоти або другорядні детермінанти алергії на пеніцилін, і тому імунологічна перехресна реактивність з цим агентом не виникає [16].

Карбапенеми були спочатку виділені з *Streptomyces* sp. і структурно споріднені з іншими  $\beta$ -лактамами. Вони містять  $\beta$ -лактамне кільце, пов'язане з п'ятичленним кільцем, та два варіабельні ланцюги [17]. Структурно вони відрізняються від пеніцилінів відсутністю атома сірки в п'ятичленному кільці та заміщенням атома азоту в положенні R1 на вуглець (звідси й назва карбапенемів). Основним результатом такої хімічної структури є надзвичайна стабільність агента до гідролізу  $\beta$ -лактамазою. Заміщення бічних ланцюгів карбапенемів призвели до появи агентів з активністю проти дещо іншого спектру патогенів, а також змінили фармакодинамічні властивості [16].

Функція  $\beta$ -лактамних антибіотиків подібна для всіх класів (пеніцилінів, монобактамів, цефалоспоринів та карбапенемів). Ці агенти є аналогами D-аланіл-D-аланіну, який утворює кінцеву частину зшиваючих пептидів (зазвичай пентапептидів), необхідних для утворення зшивок між пептидогліканами в бактеріальних клітинних стінках. У бактерій під час синтезу та перетворення клітинної стінки ці пептиди зв'язуються з ферментами, відомими як пеніцилін-зв'язуючі білки (ПЗБ), які сприяють транспептидації, що призводить до утворення та підтримки бактеріальних клітинних стінок.  $\beta$ -лактамні антибіотики зв'язуються з цими ПЗБ як з аналогами субстрату та пригнічують транспептидацію, що призводить до пошкодження цілісності клітинної стінки. Хоча всі  $\beta$ -лактами функціонують таким чином,  $\beta$ -лактамні антибіотики дещо відрізняються своєю спорідненістю до різних ПЗБ, присутніх у бактеріях, що

частково пояснює варіацію в антимікробному спектрі. Наприклад, хоча клоксацилін або цефалексин є потужними інгібіторами стафілококового ПЗБ2, що призводить до значної активності проти дикого типу *Staphylococcus aureus*, вони не мають активності проти *Enterococcus spp.*, оскільки останні переважно покладаються на ПЗБ6 для транспептидації, який слабо інгібується цими агентами. З іншого боку, пеніцилін та амоксицилін є інгібіторами як ПЗБ2, так і ПЗБ6, що призводить до активності проти обох організмів (за умови відсутності  $\beta$ -лактамази). Крім того, точна структура, полярність та бічні ланцюги  $\beta$ -лактамів також можуть впливати на їхню здатність проникати в периплазматичний простір грамнегативних організмів, що може призвести до обмеження спектру активності.

## 1.2 Імунохімія алергічних побічних ефектів бета-лактамних антибіотиків

Алергічні реакції є одними з найпоширеніших побічних ефектів, про які повідомляється після введення  $\beta$ -лактаму. Зафіксований рівень алергії на пеніцилін коливається від 1 до 10%, а частота небезпечної для життя алергії на пеніцилін оцінюється від 0,01 до 0,05% [18].

Для розуміння алергії на  $\beta$ -лактами та, що ще важливіше, імунологічної перехресної реактивності, критично важливо розуміти імунохімію  $\beta$ -лактамів.

Імунохімія пеніциліну, прототипу  $\beta$ -лактаму, добре охарактеризована. Пеніциліни та близькоспоріднені сполуки швидко метаболізуються в бензилпеніцилоїл [19]. Цей метаболіт, який відповідає за метаболізм > 95% нативного пеніциліну, відомий як «основний детермінант» алергії на пеніцилін, оскільки він відповідає за більшість алергій [10, 19]. Метаболіт стабільний і легко зв'язується з білковими кон'югатами, створюючи потенційно імуногенні гаптени [10]. Решта метаболітів, включаючи пенілоат, пеніцилоат та нативні пеніциліни разом називають другорядними детермінантами, які пояснюють меншу кількість алергічних реакцій [10]. Крім того, напівсинтетичні пеніциліни також продукують метаболіти, які є унікальними, включаючи частини бічного

ланцюга С-7, які можуть діяти як сенсibilізатори [11]. Важливим кроком до розуміння імунохімії пеніцилінів та інших  $\beta$ -лактамів є те, що гіперчутливість до будь-якої однієї детермінанти пеніциліну зазвичай не призводить до перехресної реактивності до інших детермінант, включаючи унікальні метаболіти або детермінанти бічного ланцюга напівсинтетичних пеніцилінів та інших  $\beta$ -лактамів, оскільки вони структурно не пов'язані [12]. Наприклад, у людини може бути алергія, опосередкована метаболітом бічного ланцюга амоксициліну R1, без алергії на пеніцилін (який не має такого бічного ланцюга) [10]. З іншого боку, алергія на основний детермінант пеніциліну зазвичай означає алергію на амоксицилін, оскільки два агенти мають спільний цей конкретний детермінант.

*Імунохімія цефалоспоринів* менш добре вивчена, але останні дослідження пролили значне світло на механізм розвитку алергії на ці агенти. Як і у пеніциліну, *in vivo* утворюється метаболіт, подібний до бензилпеніцилоїлу, цефалоспороїл. Однак, на відміну від бензилпеніцилоїлу, цей метаболіт є дуже нестабільним і швидко фрагментується у дигідротіазинове (шестичленне) кільце [14]. Ця фрагментація призводить до утворення молекул, які не мають структурної подібності до бензилпеніцилоїлу або до другорядних детермінант [10, 13, 14]. Актуальність цієї фрагментації полягає таким чином, що перехресна реактивність між пацієнтами з алергією на пеніцилін та цефалоспорин-алергією зазвичай не зумовлена сенсibilізацією до основних або другорядних детермінант пеніциліну. Однак, у різних експериментальних дослідженнях, підтверджених клінічними, було показано, що отримані фрагменти, які можуть включати фрагменти ядра цефемів, і, що більш важливо, частини бічних ланцюгів цефалоспоринів, діють як гаптени та можуть призводити до сенсibilізації [14]. Дійсно, нещодавні дослідження *in vitro* та клінічні спостереження показали, що бічні ланцюги цефалоспоринів (або їх частини) є основними детермінантами алергії на цефалоспорини [10]. Таким чином, перехресна реактивність між цефалоспоринами та пеніцилінами зазвичай опосередковується подібністю структур бічних ланцюгів, а не структурою їхнього  $\beta$ -лактамного ядра.

*Імунохімія карбапенемів* до кінця не з'ясована. Карбапенеми мають значну структурну схожість з пеніцилінами. Їхній основний метаболіт, стабільна карбапеноеїльна сполука, структурно подібна до бензилпеніцилоїлу і здатна зв'язуватися із залишками амінокислот (наприклад, гліцином), утворюючи тим самим гаптени [10, 20]. Ці біохімічні подібності свідчать про подібну імунохімію з пеніцилінами та вищий ризик перехресної реактивності. Гіперчутливість негайного типу була продемонстрована як у нативних карбапенемів, так і в їх первинних карбапеноеїльних метаболітах [21].

*Монобактами* є унікальними  $\beta$ -лактамами, утвореними лише  $\beta$ -лактамним кільцем та бічним ланцюгом. Таким чином, як нативна молекула, та її метаболіти не мають структурної подібності до пеніцилінів або карбапенемів [21]. Однак, як і цефалоспорини, метаболіти монобактамів, особливо детермінанти бічного ланцюга можуть діяти як гаптени, а сенсibilізація до бічних ланцюгів була задокументована [21]. Відсутність імунологічної перехресної реактивності між азтреонамом та монобактамами зі структурно різними бічними ланцюгами та майже повна перехресна реактивність між антитілами, спрямованими на азтреонам, та цефтазидимом (який має ідентичний бічний ланцюг) свідчить про те, що бічний ланцюг є основним фактором алергії на монобактам [21].

### 1.3 Типи реакцій гіперчутливості на бета-лактамні антибіотики

Заяви пацієнтів про алергію на пеніцилін часто є необґрунтованими та призводять до виключення потенційно корисного класу препаратів як варіантів лікування [18]. Варто зазначити, що значна частина пацієнтів стверджує, що будь-яка побічна подія (включаючи неалергічні події) або непереносимість є «алергічною реакцією» [10, 13]. Наприклад, побічні ефекти, такі як шлунково-кишкова непереносимість, діарея та головний біль, часто називають алергією, хоча вони, швидше за все, є поширеними побічними ефектами або викликані хворобою, яку лікують [22]. Ще більше ускладнює проблему алергічних реакцій частий розвиток висипу у зв'язку з певними вірусними інфекціями, особливо при

лікуванні амоксициліном [22]. У 70-100% людей з одночасною інфекцією вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ) розвивається такий висип, а супутні інфекції, такі як гострий вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), цитомегаловірус (ЦМВ) та вірус простого герпесу (ВПГ), також пов'язані з цим явищем [23]. Шкірні реакції також є частиною реакції Яріша-Герксгеймера, що спостерігається при лікуванні інфекцій, спричинених спірохетами, зокрема *Borrelia recurrentis*. Такі ідіопатичні морбіліформні висипи не є алергією.

Нарешті, деякі бактеріальні інфекції можуть викликати висип, особливо після лікування, що може бути помилково діагностована як алергія. Токсипосередкований червоний висип після стрептококового фарингіту є одним із таких прикладів.

Справжні алергічні реакції опосередковуються антитілами або імунними клітинами. Кумбс і Джелл класифікували алергічні реакції на чотири групи (табл. 1.1)

Таблиця 1.1

#### Типи алергічних реакцій за класифікацією Кумбса і Джелла [11, 24]

Класифікація	Час початку	Медіатор	Клінічні ознаки	Користь шкірної проби	Коментарі
Алергічна негайна реакція (тип I)	< 1 год	IgE	Анафілаксія, гіпотензія, набряк гортані, хрипи, ангіоневротичний набряк, кропив'янка	Так	Парентеральне введення частіше, ніж пероральне. Смертельний результат у 1/50 000 – 100 000. Рідко 1 – 72 год
Пізній (тип II)	> 72 год		Кліренс / лізис еритроцитів та тромбоцитів	Ні	IgE не задіяні
Тип III	> 72 год	IgG, IgM, імунні комплекси	Сироваткова хвороба	Ні	Тканинне розміщення імунних комплексів, медикаментозна лихоманка. IgE не задіяний
Тип IV	> 72 год Зазвичай > 72 год	T-клітини	Контактний дерматит Макулопапульозні або морбіліформні висипання	Ні Ні	IgE не задіяні Зустрічається у 1-4% реципієнтів b-лактамних вакцин.

на основі їх патофізіології та імунних медіаторів, що беруть участь [11, 24].

Бета-лактами можуть бути задіяні в будь-якому з цих чотирьох типів реакцій.

*Реакції I типу (гіперчутливість негайного типу)* викликають найбільше занепокоєння, оскільки вони швидко прогресують, потенційно фатальні та, як правило, стають більш важкими при повторному впливі [11]. Вони опосередковуються антитілами класу IgE та призводять до дегрануляції тучних клітин, що призводить до утворення великої кількості вазоактивних речовин та гістаміну [24]. Хоча анафілаксія є найважчою формою реакції I типу, ангіоневротичний набряк, кропив'янка, набряк гортані, хрипи та гіпотензія є більш поширеними. Свербіж, уртикарний висип, висип або ангіоневротичний набряк з великою часткою ймовірності свідчать про гіперчутливість I типу [22, 24].

*Реакції II типу* переважно опосередковуються IgG та комплементом. При реакціях II типу цитотоксичний IgG зв'язується з циркулюючими еритроцитами та тромбоцитами, і як комплемент, так і лімфоретикулярна система сприяють надмірному руйнуванню еритроцитів та тромбоцитів [11, 24].

*При реакціях III типу* комплекси IgG та/або IgM утворюються та осідають у тканинах. Поширеними синдромами є медикаментозна лихоманка, імунокомплексний гломерулонефрит та сироваткова хвороба [10].

*Реакції IV типу* опосередковуються T-клітинами та призводять до уповільненої гіперчутливості. Нещодавні дослідження показали, що окремі компоненти клітинної імунної відповіді, активовані лікарським антигеном, призводять до різноманітних клінічних проявів реакцій уповільненої гіперчутливості IV типу, включаючи, серед іншого, контактну гіперчутливість, гепатит, бульозні екзантеми та еозинофілію [26].

*П'ята категорія* побічних реакцій на ліки включає ідіопатичні реакції, які не є чітко імуноопосередкованими [22]. Прикладами таких побічних реакцій є морбіліформні висипання та макулопапульозні висипання, жодна з яких не опосередковується IgE. Вони трапляються у 3-7% дітей, які приймають

амоксицилін [10]. Вони, зазвичай, не опосередковуються IgE, але механізм виникнення не зрозумілий. Виникнення цих висипань не є протипоказанням до повторного призначення [10]. Інші ідіопатичні стани, такі як синдром Стівенса-Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз, реакція на препарат (або висип) з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) та багатоформна еритема, були зареєстровані при застосуванні амінопеніциліну, цефалоспорину та інших  $\beta$ -лактамних антибіотиків, але їхня частота дуже низька, і важко визначити пов'язаний з цим ризик [27, 28]. У цих випадках препаратів, що викликають ССД, зазвичай слід уникати. Однак, на відміну від дорослих, де ССД зазвичай є уповільненою гіперчутливістю до препарату, у дітей він зазвичай пов'язаний з інфекційними причинами. Таким чином, деякі експерти рекомендують дітям із ССД у поєднанні з введенням  $\beta$ -лактамних антибіотиків, негативними відповідями на пізні внутрішньошкірні та патч-тести з високою підозрою або доведеною інфекційною причиною СДС, пропонувати  $\beta$ -лактами [29].

Синдром DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) – це потенційно загрозливий для життя синдром, що включає сильний шкірний висип, лихоманку, гематологічні порушення (еозинофілію або атипові лімфоцити), та ураження внутрішніх органів, що пов'язане з  $\beta$ -лактамними антибіотиками. Він зустрічається дуже рідко, хоча справжня частота виникнення при застосуванні  $\beta$ -лактамних антибіотиків невідома. Хоча реактивація вірусів герпесу людини була пов'язана з цим захворюванням, точна патофізіологія не встановлена, і повторне призначення препарату, як з діагностичною, так і з терапевтичною метою, не рекомендується [30].

#### 1.4 Перехресна реактивність між бета-лактамними антибіотиками

Перехресна реактивність між  $\beta$ -лактамами відбувається, однак, за винятком перехресної реактивності в межах представників групи пеніцилінів, її поширеність перебільшується багатьма клініцистами [31].

#### 1.4.1 Перехресна реактивність між пеніцилінами та цефалоспоринами

Питання перехресної реактивності між  $\beta$ -лактамами, зокрема між пеніцилінами та цефалоспоринами, було предметом суперечок, яке було вирішено лише нещодавно. Широко згадана «10%» перехресна реактивність між двома агентами, ймовірно, походить з публікацій С.Н. Dash [32] та L.D. Petz [33], які повідомили про алергічні реакції на цефалоспорини у 7,7–8,1% пацієнтів з алергією на пеніцилін. У цих ранніх дослідженнях існував ряд недоліків, а саме: визначення алергії на пеніцилін були нечіткими (повідомлення пацієнтів), препарати цефалоспоринів були сирими та містили пеніцилін, важливість структури цефалоспорину на той час не була відома, і автори не врахували, що особи з алергією на пеніцилін на початку дослідження втричі частіше відчувають побічну алергічну реакцію на будь-який непов'язаний препарат [31]. Подальшу плутанину додають повідомлення про перехресну реактивність *in vitro* між антитілами, спрямованими на агенти, які не передбачають гіперчутливості [31, 33].

Новіший мета-аналіз справжнього ризику перехресної реактивності при належним чином охарактеризованій та визначеній алергії на пеніцилін намалював зовсім іншу картину [34]. У цьому дослідженні автори визначили шість досліджень (47 284 пацієнти), що оцінювали перехресну реактивність між пеніцилінами та цефалоспоринами у пацієнтів із зареєстрованою алергією на пеніцилін або амоксицилін в анамнезі, та чотири дослідження (1831 пацієнт), які пройшли шкірні проби з пеніциліном. Результати чітко вказували на те, що при наявності алергії на пеніцилін або амоксицилін в анамнезі існує підвищений ризик алергії лише на цефалотин, цефалоридин та цефалексин (усі агенти першого покоління), тоді як підвищеного ризику алергії на цефпрозил, цефподоксим, цефтазидим та цефуроксим не існувало [34]. Подальші дослідження метаболізму цефалоспоринів та моноклональних антитіл, спрямованих на цефалоспорини, показали, що бічні ланцюги цефалоспорину є

основним фактором алергічних реакцій [31].

Таким чином, перехресна реактивність між пеніциліном та/або амоксициліном і цефалоспоринами, ймовірно, зумовлена подібністю бічних ланцюгів між агентами. Пеніцилін, наприклад, має значну подібність у своєму бічному ланцюзі C-7 з цефокситином, цефалотином та цефалодрином, і очікується значна перехресна реактивність між цими агентами. Аналогічно, цефалексин та амоксицилін мають подібні бічні ланцюги, і відбувається перехресна реактивність [34]. Мета-аналіз, проведений М.Е. Pichicho та J.R. Casey [34], підтверджує це спостереження, а також частково пояснює початкові спостереження С.Н. Dash [32] та L.D. Petz [33]. Аналогічно, цефалоспорини з бічними ланцюгами, відмінними від пеніциліну чи амоксициліну не пов'язані з підвищеним ризиком алергічних реакцій у осіб з алергією на пеніцилін або амоксицилін [10]. У таблиці 1.2 показано зв'язок між хімічними структурами бічних ланцюгів цефалоспоринів та пеніцилінів.

#### 1.4.2 Перехресна реактивність між цефалоспоринами та іншими бета-лактамними антибіотиками

На перший погляд, ризик алергічної перехресної реактивності між цефалоспоринами має бути високим, враховуючи їхню подібну структуру. Однак, повідомлена перехресна реактивність між цефалоспоринами насправді досить низька [35]. Поясненням цього є значна гетерогенність між бічними ланцюгами різних цефалоспоринів, які є основними детермінантами алергії. Таким чином, ризик перехресної реактивності між цефалоспоринами з різними бічними ланцюгами (обидва бічні ланцюги повинні бути різними) є надзвичайно низьким [31, 35]. Тому особам з неанафілактичною алергією на цефалоспорини можна запропонувати інший цефалоспорин з різними бічними ланцюгами [35].

Алергія на пеніцилін, здається, пов'язана з деяким підвищеним ризиком алергії на карбапенеми. Точний ризик залишається суперечливим, і дослідження продемонстрували ризик алергічних реакцій у діапазоні від 0,9% до 47,4% [21].

Таблиця 1.2

**Групи цефалоспоринів та  $\beta$ -лактамів зі схожими бічними ланцюгами C3 та C7**

Подібний бічний ланцюг C-7. Можливі перехресні реакції між агентами в межах однієї групи			Подібний бічний ланцюг C-3. Можливі перехресні реакції між агентами в межах однієї групи						
Група 1	Група 2	Група 3	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 6	Група 7
Пеніцилін Цефалотин Цефалодрин Цефокситин	Амоксицилін Ампіцилін Цефаклор Цефадрин Цефалексин Цефадроксил Цефатризин	Цефепім Цефтизоксим Цефпіром Цефотаксим Цефподоксим Цефтріаксон Цефетамет Цефетерам	Цефадроксил Цефалексин Цефадрин	Цефметазол Цефоперазон Цефотетан Цефамандол	Цефотаксим Цефалотин Цефапірин	Цефтибутен Цефтизоксим	Цефуросим Цефокситин	Цефдинір Цефіксим	Цефтазидим Цефсулодин

Багато з цих досліджень мали розпливчасті визначення алергії та використовували різні методи для визначення алергії (шкірні проби, тестові дози, нативний карбапенем проти метаболітів тощо), і широкий діапазон результатів, зазвичай, частково пояснюється тим, як визначається алергія та як вона верифікується.

Однак дослідження, в яких використовувалися як стандартні пеніцилінові шкірні проби, так і власні карбапенемові шкірні проби для визначення алергії, а потім пробна доза карбапенему, свідчать про перехресну реактивність близько 1%, причому всі пацієнти з негативним результатом шкірної проби на карбапенем переносили дозу [10].

Таким чином, можна рекомендувати проводити шкірні проби на пеніцилін у пацієнтів з алергією на карбапенем та використовувати карбапенем у пацієнтів без реакції на шкірну пробу [21].

Азтреонам та інші монобактами мають унікальну структуру, яка є слабо імуногенною та неперехресно реагує з пеніциліном та цефалоспоринами і може безпечно призначатися пацієнтам з документованою алергією на ці препарати [21]. Ізольована гіперчутливість до азтреонаму трапляється і пов'язана з антитілами, спрямованими на бічний ланцюг азтреонаму. Оскільки цефтазидим та азтреонам мають ідентичні бічні ланцюги, існує документована перехресна реактивність між цими двома препаратами, і алергія на цефтазидим повинна виключати використання азтреонаму та навпаки [21].

### **Висновки до розділу 1:**

1. Побічні ефекти, пов'язані з  $\beta$ -лактамними антибіотиками, є поширеними. Серед потенційно серйозних побічних ефектів клініцисти найчастіше стикається з повідомленнями про алергію пацієнта або висип на  $\beta$ -лактамні антибіотики. Оскільки 90% таких повідомлень не можуть бути підтверджені шкірними та/або *in vitro* тестами, клініцисту необхідно розпізнавати сценарії, які, швидше за все, відображають справжню алергію. Важливими питаннями, які слід поставити, щоб визначити, чи існує справжня

алергія, є час початку реакції щодо введення препарату, як давно сталася реакція, точні симптоми (включаючи кропив'янку, свербіж, набряк тощо), супутні ліки та подальші реакції на пов'язані препарати. Більшість справжніх алергій також можна загалом відрізнити від неспецифічного висипу, пов'язаного з ліками: висип, пов'язаний з вірусними інфекціями та реакціями гіперчутливості, відмінними від реакцій I типу (II-IV тип).

2. Перехресні реакції між пеніциліном або амоксициліном та цефалоспоринами зумовлені подібністю бічних ланцюгів між пеніциліном та цефалоспорином. Для пацієнтів, які дійсно мають алергію на пеніцилін, ризик реакції на цефалоспорин з бічними ланцюгами, що відрізняються від пеніциліну або амоксициліну (цефуроксим, цефподоксим, цефдинір, цефтріаксон тощо), такий же низький, як і ризик реакції на будь-який неспоріднений препарат, і їх використання виправдане та обґрунтоване наявними доказами. Таким чином, пацієнтам з алергією на пеніцилін можна безпечно призначати цефалоспорини за умови відсутності структурної подібності між бічними ланцюгами молекули цефалоспорину.

3. Перехресна реакція між цефалоспоринами не є класоспецифічною, а радше специфічною для бічного ланцюга, і цефалоспорини з різними бічними ланцюгами C-3 та C-7 можуть безпечно призначатися особам з алергією на цефалоспорини.

4. Враховуючи те, що бета-лактамі антибіотики мають задокументовані та потенційно серйозні побічні ефекти, при правильному дозуванні та ретельному виборі лікарем та клінічним фармацевтом цих препаратів для пацієнтів з алергією вони залишаються надзвичайно безпечними та ефективними.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З метою визначення ролі клінічних фармацевтів та втручань, які вони проводять, щодо запобігання алергічних реакцій бета-лактамних антибіотиків за даними джерел доказової медицини було здійснено бібліографічний пошук в біомедичній базі даних: MEDLINE (PubMed) за ключовими словами: «бета-лактами», «гіперчутливість», «алергічні реакції», «клінічні фармацевти», «управління антимікробними препаратами». Хронологія пошуку: 2018–2022 роки.

У результаті пошуку всього було знайдено 12 досліджень, у яких оцінювалась роль клінічного фармацевта у менеджменті алергічних реакцій у госпіталізованих пацієнтів, одинадцять з яких є квазі-експериментальними дослідженнями і одне обсерваційне. Всі ці дослідження були проаналізовані із застосуванням критеріїв доказової медицини.

Для аналізу обізнаності клінічних фармацевтів українських клінічних закладів охорони здоров'я про побічні реакції бета-лактамних антибіотиків нами було розроблено анкету та проведено анонімне добровільне дистанційне анкетування 34 слухачів спеціалізації «Клінічна фармація». Інструмент опитування – анкета, що містила 11 запитань із кількома варіантами відповідей для оцінки знань щодо ПР бета-лактамних антибіотиків (БЛАБ), призначення яких складає вагому складову від усіх призначень АМП, та умов їх запобігання. Надійність і валідність запитань анкети були попередньо оцінені експертами групи, які не брали участь в анкетуванні.

При розробці алгоритму дій клінічних фармацевтів щодо запобігання алергічних реакцій бета-лактамних антибіотиків були використані методи аналітико-бібліографічний, експертних оцінок та структурно-логічного моделювання.

Аналітико-бібліографічний метод – це науковий підхід, який полягає у систематичному зборі, аналізі та узагальненні інформації з наукових публікацій,

книг, патентів, нормативних документів та інших джерел для формування цілісного уявлення про досліджувану проблему. Це метод збору й аналізу даних із літературних джерел для отримання об'єктивного і критичного огляду проблеми.

За допомогою аналітико-бібліографічного метода був проведений систематичний аналіз наукових публікацій, клінічних настанов, рекомендацій ВООЗ; вивчення сучасних підходів до діагностики та профілактики алергії на  $\beta$ -лактами; аналіз доказової бази щодо перехресної реактивності між пеніцилінами, цефалоспоринами, карбапенемами.

Структурно-логічне моделювання – це метод наукового дослідження, який передбачає побудову схем, моделей або діаграм, що відображають взаємозв'язки, структуру та логіку явищ, процесів або систем. Метод структурно-логічного моделювання дозволяє визначити ключові елементи досліджуваного об'єкта, встановити між ними причинно-наслідкові та функціональні зв'язки і на основі цього спростити складні процеси для аналізу та прийняття рішень.

Структурно-логічне моделювання застосовували для: побудови алгоритму у вигляді блок-схеми; визначення послідовності дій фармацевта; мінімізації клінічних помилок.

Метод експертних оцінок – це науковий підхід, який передбачає отримання інформації та оцінок від фахівців у певній галузі для вирішення складних проблем, коли кількісні дані відсутні або неповні. Мета методу: визначити думку експертів, ранжувати варіанти рішень, оцінити ризики та ймовірності подій на основі професійного досвіду та знань.

Метод експертних оцінок реалізовувався шляхом залучення клінічних фармацевтів українських клінічних закладів охорони здоров'я.

## **Висновки до розділу 2:**

Використання описаних методів дослідження дозволило виконати поставлені завдання дослідження, отримати результати та зробити релевантні висновки.

### РОЗДІЛ 3

## ВИЗНАЧЕННЯ РОЛІ КЛІНІЧНИХ ФАРМАЦЕВТІВ ЩОДО ЗАПОБІГАННЯ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ БЕТА-ЛАКТАМНИХ АНТИБІОТИКІВ

### 3.1 Визначення ролі клінічних фармацевтів щодо запобігання алергічних реакцій бета-лактамних антибіотиків за даними джерел доказової медицини

Метою цього етапу дослідження було визначити роль клінічних фармацевтів щодо запобігання алергічних реакцій бета-лактамних антибіотиків за даними джерел доказової медицини.

У результаті бібліографічного пошуку в біомедичній базі даних: MEDLINE (PubMed) за ключовими словами: «бета-лактами», «гіперчутливість», «алергічні реакції», «клінічні фармацевти», «управління антимікробними препаратами» всього було знайдено 12 досліджень, у яких оцінювалась роль клінічного фармацевта у менеджменті алергічних реакцій у госпіталізованих пацієнтів (табл. 3.1). Аналіз дизайну знайдених досліджень показав, що одинадцять з них є квазі-експериментальними дослідженнями і одне обсерваційне. У цих дослідженнях основними фармацевтичними втручаннями були структуровані інтерв'ю (телефонні або особисті) з пацієнтами з підозрою на алергію, шкірні проби та пероральні провокаційні тести для пацієнтів, що перебували під наглядом, пряме скасування маркування пацієнтів, які вважалися неалергічними після підтвердження клінічного анамнезу та направлення до спеціалістів імуноалергологів для подальших специфічних тестів.

Ефективність втручання оцінювали за допомогою таких основних показників результату: відсоток демаркування пацієнтів; споживання антибіотиків ( $\beta$ -лактамних або альтернативних); частота виникнення *Clostridioides difficile*-асоційованих інфекцій; та загальна смертність, а також такі показники ефективності: кількість пацієнтів, у яких режим антибіотикотерапії було деескальовано; вартість антибіотикотерапії; призначення  $\beta$ -лактамів,

цефалоспоринів першого покоління або антибіотиків з високим ризиком *Clostridioides difficile*-асоційованих інфекцій.

Відсоток пацієнтів, у яких було проведено демаркування (після уточнення їхньої історії алергії через інтерв'ю), коливався від 13% до 64%. У чотирьох дослідженнях встановлено зниження середньої визначеної добової дози (DDD) азтреонаму/1000 пацієнто-днів та середньої кількості днів терапії/1000 пацієнто-днів (21,23 проти 9,05;  $P < 0,01$ ) та (8,79–4,24;  $P = 0,016$ ). Ці результати ґрунтуються на даних до та після впровадження, отриманих з анкети та пов'язаних з нею рекомендаціями відповідно [41]. Було виявлено значне зниження призначення антибіотиків обмеженого застосування (42,5 проти 17,9%;  $P < 0,01$ ) [42]. Повідомлялося про зниження використання преопераційних профілактичних антибіотиків як альтернативи цефазоліну (81,9 проти 55,9%;  $P < 0,01$ ) [43]. Було виявлено збільшення використання цефазоліну з 28% до 65% ( $P < 0,01$ ) [46].

Аналіз результатів розглянутих досліджень показав, що вони пропонують певний рівень рекомендацій або вказівок щодо найкращого плану дій для пацієнтів з підозрою на алергію. Однак не містять достатньо наукової обґрунтованості, щоб вирішити, чи є фармацевти відповідним медичним персоналом для забезпечення лідерства в цій ролі. Незважаючи на відсутність переконливих результатів, клінічні фармацевти мають важливу роль в управлінні застосування антимікробними препаратами, що визначено як міжнародними, так і національними нормативними актами. Результати багатьох досліджень свідчать, що прості заходи, такі як комп'ютерні інструменти або анкети пацієнтів для уточнення історії алергічних реакцій, можуть бути використані для зняття маркування пацієнтів з «низьким ризиком» та направлення їх до імуноалергологів, тим самим покращуючи використання пеніцилінів та зменшуючи потребу в антибіотиках другої лінії. Такий підхід, ймовірно, може знизити ризик ятрогенних та полірезистентних інфекцій, а також зменшить витрати на охорону здоров'я. Однак, немає єдиної думки щодо клінічних правил

Таблиця 3.1

**Характеристика джерел доказової медицини з оцінки ролі клінічного фармацевта у менеджменті алергічних реакцій бета-лактамних антибіотиків у пацієнтів**

Джерело	Вид дослідження	Фармацевтичне втручання	Кількість пацієнтів	Пряме демаркування	Ефективність фармацевтичного втручання
1	2	3	4	5	6
Tanya du Plessis et al. [36]	Квазі-експериментальне	Структурована анкета	250 дорослих	64%	Побічних ефектів не було зареєстровано у 98% пацієнтів після 1 року спостереження
Mitchell et al. [37]	Обсерваційне	Структурована анкета	278 дорослих	22%	-
Harmon S. et al. [38]	Квазі-експериментальне	Внутрішньошкірний тест	31 дорослий	-	Середня щоденна економія \$74,75 на пацієнта
Turner N.A. et al. [39]	Квазі-експериментальне	Структурована анкета	273 дорослих,	17,2%	Зменшення використання альтернативних АБ та АБ з високим ризиком розвитку Clostridioides difficile-асоційованих інфекцій (ВР 0,87; 95% ДІ, 0,79–0,97) та (0,91; 95% ДІ, 0,85–0,98) відповідно
Mann K.L. et al. [40]	Квазі-експериментальне	Структурована анкета	175 дорослих	1,1%	Про побічні ефекти не повідомлялося
Clark K.E. et al. [41]	Квазі-експериментальне	Структурована анкета	95 /65 дорослих до / після втручання	Н/Д	Зниження DDD азтреонаму / 1000 пацієнтів / день: 21,23 проти 9,05; P = 0,003)
Devchand M. et al. [42]	Квазі-експериментальне	Структурована анкета	106 дорослих	13%	Про побічні ефекти не повідомлялося

## Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6
Vaisman et al. [43]	Квазі-експериментальне	Структурована анкета	485 дорослих	Н/Д	Зменшення кількості альтернатив АБ, 81,9% проти 55,9% (P = 0,001) до та після втручання
Ham Y. et al. [44]	Квазі-експериментальне	Структурована Анкета та усне опитування	50 дорослих	40%	2 пацієнти з легкими побічними ефектами після усне опитування
Louden N.J. et al. [45]	Квазі-експериментальне	Структурована анкета	11 педіатричних пацієнтів	18%	Про побічні ефекти не повідомлялося
Kwiatkowski S et al. [46]	Квазі-експериментальне, випадок-контроль	Телефонна анкета	87 дорослих	-	Використання посиленого цефазоліну (P = 0,001) 65% проти 28%
Song YC et al. [47]	Квазі-експериментальне	Структурована анкета	66 дорослих	18%	Про побічні ефекти не повідомлялося

прийняття рішень для зняття маркування та класифікації «хибних» алергій.

Отже, втручання клінічних фармацевтів в обстеження пацієнта з підозрою на алергію на бета-лактами є ефективним, безпечним та можливим для впровадження у щоденну клінічну практику. Стандартизація протоколів для уточнення історії алергії та розробка інструментів оцінки представляють собою прості скринінгові обстеження для проведення маркування пацієнта або направлення його до імуноалергологічної служби, покращуючи використання пеніцилінів та зменшуючи потребу в антибіотиках другої лінії.

Проведений пошук показав відсутність публікацій щодо ролі клінічних фармацевтів, які працюють в українських клінічних закладах, у забезпеченні запобігання алергічних реакцій при використанні бета-лактамних антибіотиків. Зважаючи на це, нами була проведена оцінка обізнаності клінічних фармацевтів українських клінічних закладів охорони здоров'я щодо ПР бета-лактамних антибіотиків, зокрема щодо алергічних реакцій та перехресної реактивності.

## 3.2. Аналіз обізнаності клінічних фармацевтів українських клінічних закладів охорони здоров'я про побічні реакції бета-лактамних антибіотиків

### 3.2.1 Загальна характеристика респондентів

В опитуванні взяли участь 34 респонденти, які обіймають посаду клінічного фармацевта та здійснюють професійну діяльність у закладах охорони здоров'я України. Аналіз отриманих даних (рис. 3.1) показав, що найбільшу частку становлять фахівці з досвідом роботи на посаді до трьох років — 62%. Водночас майже третина опитаних (32%) має стаж професійної діяльності клінічного фармацевта понад десять років. Найменшою виявилася група респондентів зі стажем від трьох до п'яти років, яка становила 6% від загальної кількості учасників анкетування.

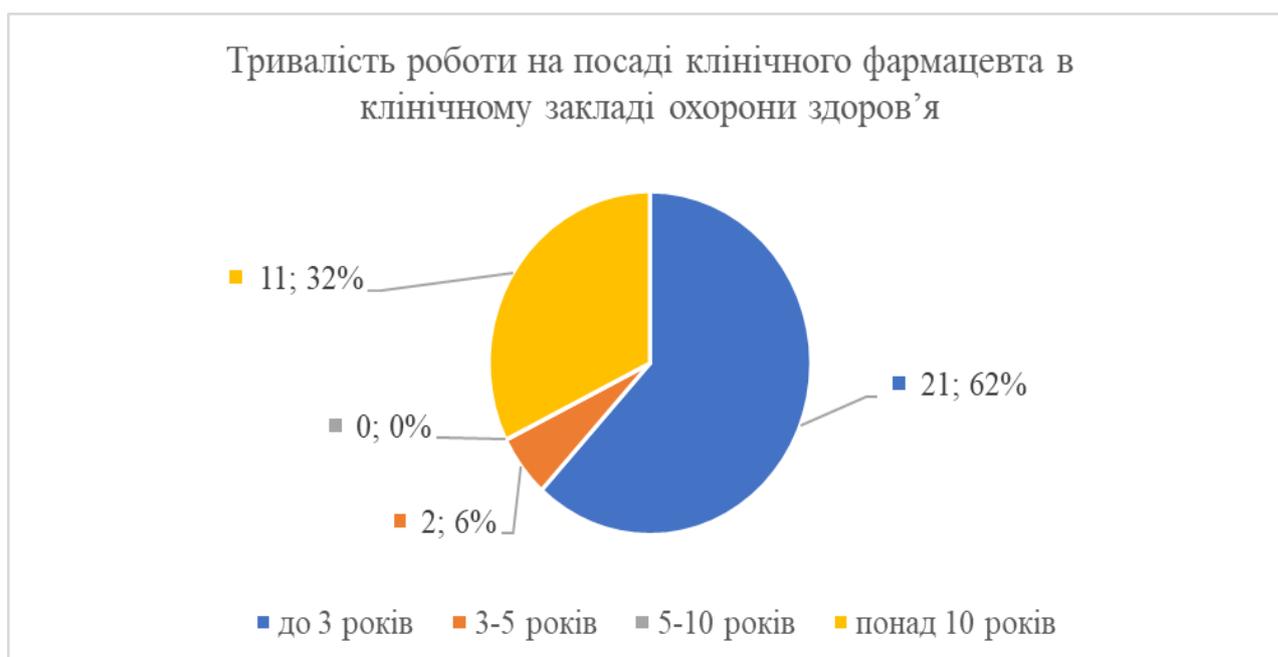


Рис. 3.1 Розподіл опитуваних за тривалістю роботи на посаді клінічного фармацевта у клінічному закладі охорони здоров'я

### 3.2.2 Аналіз результатів оцінки обізнаності клінічних фармацевтів про найбільш характерні побічні реакції бета-лактамних антибіотиків

Перше запитання анкети було спрямоване на визначення рівня базових знань респондентів щодо класифікації антимікробних препаратів, зокрема ідентифікації бета-лактамних антибіотиків серед інших фармакологічних груп. Усі учасники опитування (100%) коректно віднесли до бета-лактамів пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми та монобактами, що свідчить про належний рівень теоретичної підготовки клінічних фармацевтів у питаннях фармакологічної класифікації. Наступне питання анкети було присвячене оцінці обізнаності респондентів щодо найбільш характерних побічних реакцій антибіотиків пеніцилінового ряду, що дало змогу проаналізувати глибину їхніх знань у сфері безпеки застосування зазначених лікарських засобів

Отримані результати наведені на рис. 3.2.



Рис. 3.2 Розподіл відповідей опитуваних щодо ПР пеніцилінів

Результати опитування свідчать про загалом високий рівень поінформованості респондентів щодо небажаних реакцій, притаманних антибіотикам пеніцилінового ряду. Найчастіше опитані вказували на порушення кишкової мікробіоти (97,1%) та розвиток діарейного синдрому (79,4%). Значна частка респондентів (94,1%) усвідомлює ризик виникнення алергічних проявів при застосуванні пеніцилінів, тоді як понад половина (55,9%) обізнана з можливістю перехресних алергічних реакцій з іншими представниками бета-лактамних антибіотиків. Інформацію про потенційний гепатотоксичний вплив цих препаратів мали 52,9% учасників опитування, тоді як про нефротоксичні та гематологічні небажані реакції — по 44,1% відповідно. У цілому отримані дані дозволяють стверджувати, що більшість респондентів володіє знаннями щодо типових побічних реакцій пеніцилінів. Водночас незначна частка опитаних (2,9–5,9%) некоректно віднесла до можливих небажаних ефектів такі явища, як синдром «червоної людини», катаболічний ефект і кардіотоксичність, які не характерні для препаратів цієї фармакологічної групи. Обізнаність щодо нейротоксичних проявів пеніцилінів виявили лише 5,9% респондентів.

Наступний блок анкети був присвячений оцінці обізнаності респондентів щодо побічних реакцій антибіотиків цефалоспоринового ряду (рис. 3.3).



Рис. 3.3 Розподіл відповідей опитуваних щодо ПР цефалоспоринів

Узагальнення відповідей показало, що переважна більшість опитаних коректно ідентифікувала найбільш типові небажані реакції, характерні для цієї групи препаратів. Зокрема, порушення кишкової мікробіоти відзначили 91,2% респондентів, алергічні прояви — 88,2%, розвиток діареї — 76,5%, а ризик псевдомембранозного коліту — 70,6%. Інформацію про можливість перехресних алергічних реакцій з іншими бета-лактамами антибіотиками мали 61,8% опитаних. Частина респондентів також вказала на гепатотоксичні (61,8%), нефротоксичні (67,6%) та гематотоксичні (73,5%) ефекти цефалоспоринів. Водночас рівень поінформованості щодо нейротоксичних проявів був низьким і становив лише 5,9%. Невелика частка учасників опитування (2,9–5,9%) помилково віднесла до побічних реакцій цефалоспоринів такі явища, як синдром «червоної людини», катаболічний ефект та хондротоксичність, які не є характерними для цієї фармакологічної групи.

Аналіз відповідей щодо побічних реакцій антибіотиків групи карбапенемів (рис. 3.4) засвідчив загалом високий рівень обізнаності респондентів. Найчастіше опитані зазначали дисбіотичні порушення (94,1%), алергічні реакції (88,2%), розвиток діареї (73,5%) та ймовірність перехресної алергії з іншими бета-лактамними антибіотиками (73,5%). Про гепатотоксичні ефекти карбапенемів повідомили 79,4% респондентів, про нефротоксичні — 67,6%, гематотоксичні — 61,8%, а про ризик псевдомембранозного коліту — 58,8%. Обізнаність щодо нейротоксичних побічних реакцій карбапенемів виявили лише 11,8% учасників опитування, водночас майже третина респондентів (32,4%) звернула увагу на можливі психоневрологічні порушення при застосуванні препаратів цієї групи. Окремі респонденти (2,9–5,9%) некоректно вказали такі небажані ефекти, як гіпоплазія зубної емалі та кардіотоксичність, що не є типовими для карбапенемів.

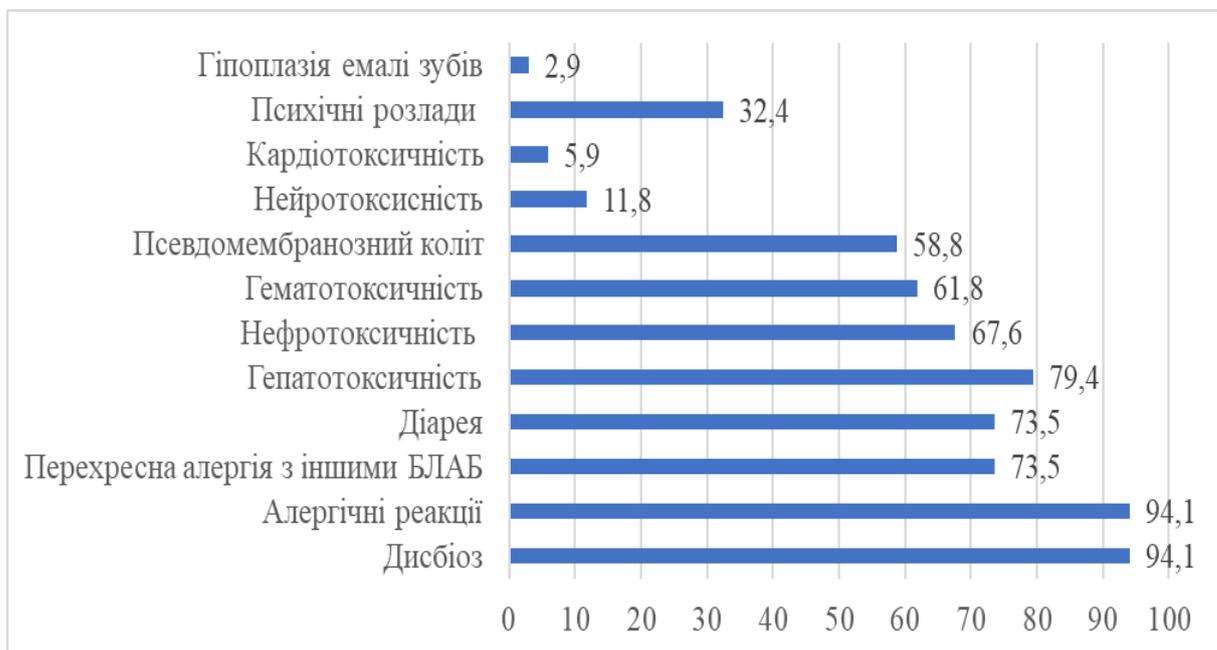


Рис. 3.4 Розподіл відповідей опитуваних щодо ПР карбапенемів

Опрацювання анкетних відповідей щодо побічних реакцій антибіотиків групи монобактамів (рис. 5) засвідчило, що значна частина респондентів коректно визначила найбільш типові небажані ефекти, притаманні цій групі препаратів. Найчастіше опитані відзначали розвиток дисбіотичних порушень та

алергічних реакцій (по 91,2%), появу діареї (64,7%), а також можливість перехресних алергічних реакцій з іншими бета-лактамами антибіотиками (55,9%). Про гепатотоксичні побічні реакції монобактамів повідомили 70,6% респондентів, тоді як нефротоксичні та гематотоксичні ефекти були зазначені відповідно у 47,1% випадків. Ризик розвитку псевдомембранозного коліту відзначили 35,3% опитаних. Обізнаність щодо нейротоксичних побічних реакцій монобактамів залишалася низькою і становила лише 11,8%. Водночас незначна частка респондентів (2,9–5,9%) помилково вказала такі небажані ефекти, як гіпоплазія емалі зубів та психічні розлади, що є характерними для антибіотиків тетрациклінового ряду, але не притаманні монобактамам.

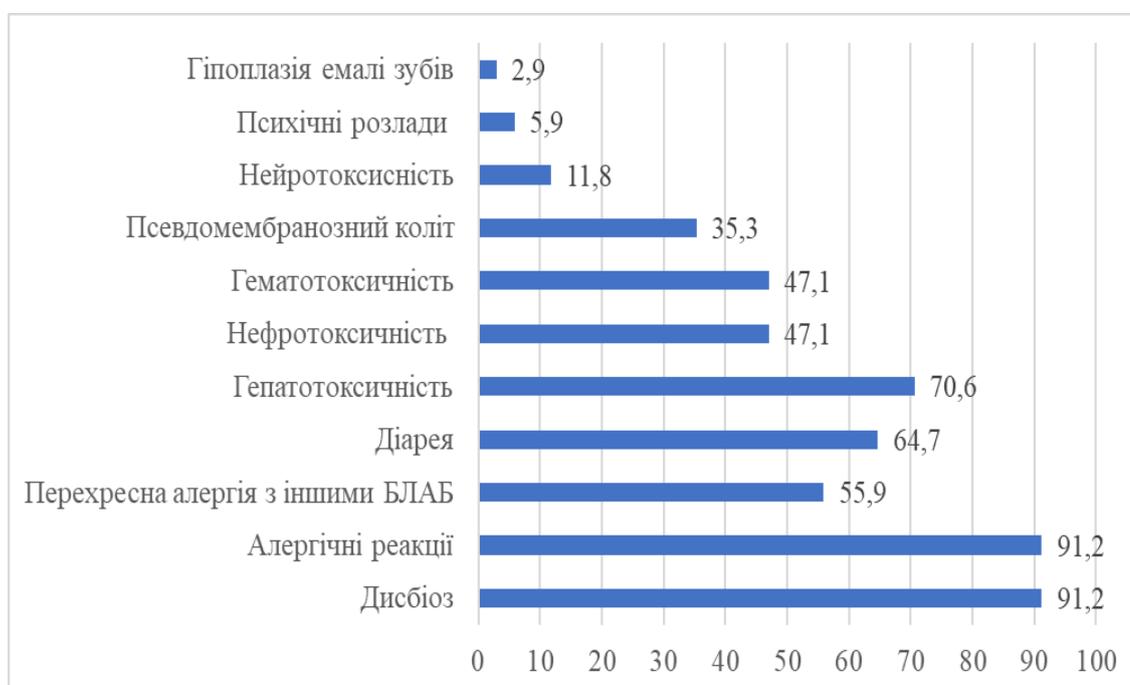


Рис. 3.5 Розподіл відповідей опитуваних щодо ПР монобактамів

Отже, узагальнення результатів анкетування показало, що переважна більшість клінічних фармацевтів володіє базовими знаннями щодо типових побічних реакцій бета-лактамних антибіотиків. Зокрема, 88,2–94,1% опитаних відзначили можливість розвитку алергічних реакцій при їх застосуванні. Водночас від 55,9% до 73,5% респондентів вказали на існування перехресної алергічної реактивності між різними підгрупами бета-лактамних антибіотиків, що, відповідно до сучасних наукових даних, не завжди є обґрунтованим. У

зв'язку з виявленими особливостями відповідей подальші запитання анкети були сфокусовані на оцінці рівня поінформованості респондентів щодо механізмів та клінічного значення перехресної реактивності між  $\beta$ -лактамними антибактеріальними препаратами.

### 3.2.3 Аналіз результатів оцінки обізнаності клінічних фармацевтів про частоту перехресної алергії (реактивності) між різними підгрупами бета-лактамних антибіотиків

Аналіз результатів оцінки знань клінічних фармацевтів щодо частоти перехресної алергії між різними підгрупами бета-лактамних антибіотиків показав, що 58,9% респондентів помилково вважають, що ймовірність перехресної реактивності між пеніцилінами та цефалоспоринами перевищує 30%.

Тема перехресної реактивності між  $\beta$ -лактамними антибіотиками, особливо між пеніцилінами та цефалоспоринами, довгий час була предметом дискусій і лише нещодавно отримала більш чітке наукове обґрунтування. Часто згадуваний у літературі показник 10% перехресної реактивності, ймовірно, базується на ранніх дослідженнях [32, 33], які повідомляли про алергічні реакції на цефалоспорини у 7,7–8,1% пацієнтів із підтвердженою алергією на пеніцилін. Проте ці роботи мали ряд обмежень: визначення алергії на пеніцилін було нечітким (часто спиралося на повідомлення пацієнтів), а значення структури цефалоспоринів тоді ще не враховувалося.

Більш сучасний мета-аналіз, який оцінював ризик перехресної реактивності у пацієнтів із достовірно підтвердженою алергією на пеніцилін, продемонстрував іншу картину [34]. Автори проаналізували шість досліджень (47 284 пацієнти), що оцінювали перехресну реактивність між пеніцилінами та цефалоспоринами у пацієнтів із зареєстрованою алергією на пеніцилін або амоксицилін, а також чотири дослідження (1831 пацієнт), у яких проводили шкірні проби з пеніциліном. Результати показали, що підвищений ризик алергії

існує лише для цефалотину, цефалоридину та цефалексину (цефалоспориної першої генерації), тоді як для цефпрозилу, цефподоксиму, цефтазидиму та цефуроксиму такого ризику не спостерігалося [34]. Подальші дослідження метаболізму цефалоспоринів та роботи з моноклональними антитілами підтвердили, що основним фактором, що зумовлює алергічні реакції, є бічні ланцюги молекули цефалоспориної [48, 49].

Аналіз відповідей на запитання «Що є основним фактором алергічних реакцій цефалоспоринів?» (рис. 3.6) показав, що лише 53% респондентів правильно зазначили бічні ланцюги як визначальний фактор. 47% помилково вважали, що основним є бета-лактаміне кільце, що формує хибне уявлення про високий рівень перехресної реактивності між усіма пеніцилінами та цефалоспориною замість окремих представників цієї групи.

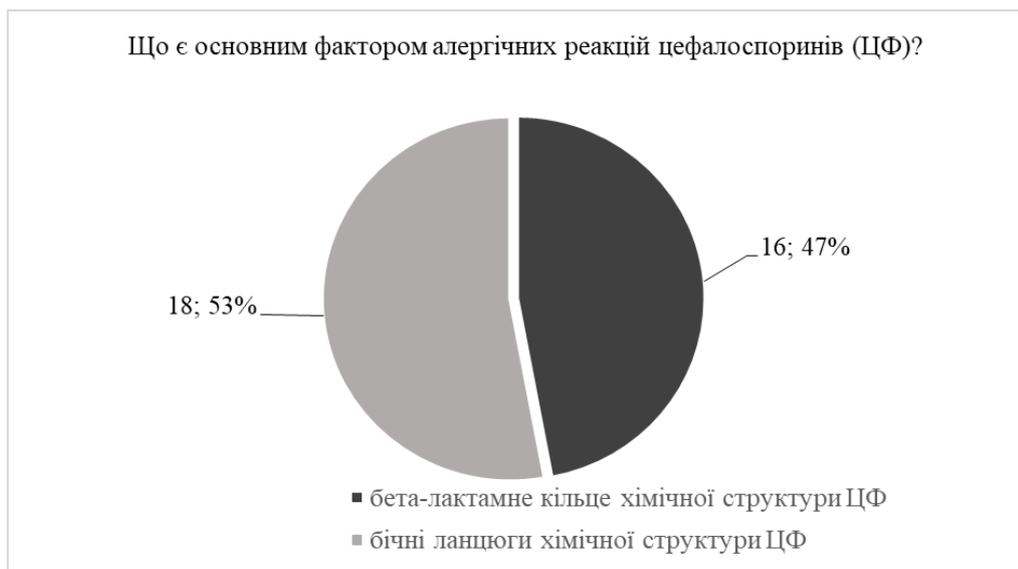


Рис. 3.6 Розподіл відповідей на питання: Що є основним фактором алергічних реакцій цефалоспоринів (ЦФ)?

Результати оцінки знань клінічних фармацевтів щодо цефалоспоринів із бічними ланцюгами, подібними до пеніцилінів, що підвищує ймовірність перехресної реактивності (рис. 3.7), показали, що 59% респондентів правильно визначили цефалоспориної першої генерації, такі як цефалексин, цефалоридин та цефалотин.

З практичної точки зору це має велике значення, оскільки дозволяє обирати антибіотик більш обґрунтовано в умовах обмеженого вибору.

Наступні питання оцінювали обізнаність щодо ризику перехресної реактивності між пеніцилінами та карбапенемами, а також між пеніцилінами та монобактамами. За даними останніх досліджень, у яких застосовували стандартні шкірні проби з пеніциліном та спеціальні шкірні проби з карбапенемом, а також пробні дози карбапенему, перехресна реактивність становила близько 1%. Усі пацієнти з негативним результатом шкірної проби переносили пробну дозу карбапенему [50]. Таким чином, рекомендовано проводити шкірні проби на пеніцилін у пацієнтів з алергією на карбапенем та застосовувати карбапенем у тих, хто не має реакції на пробу [51].

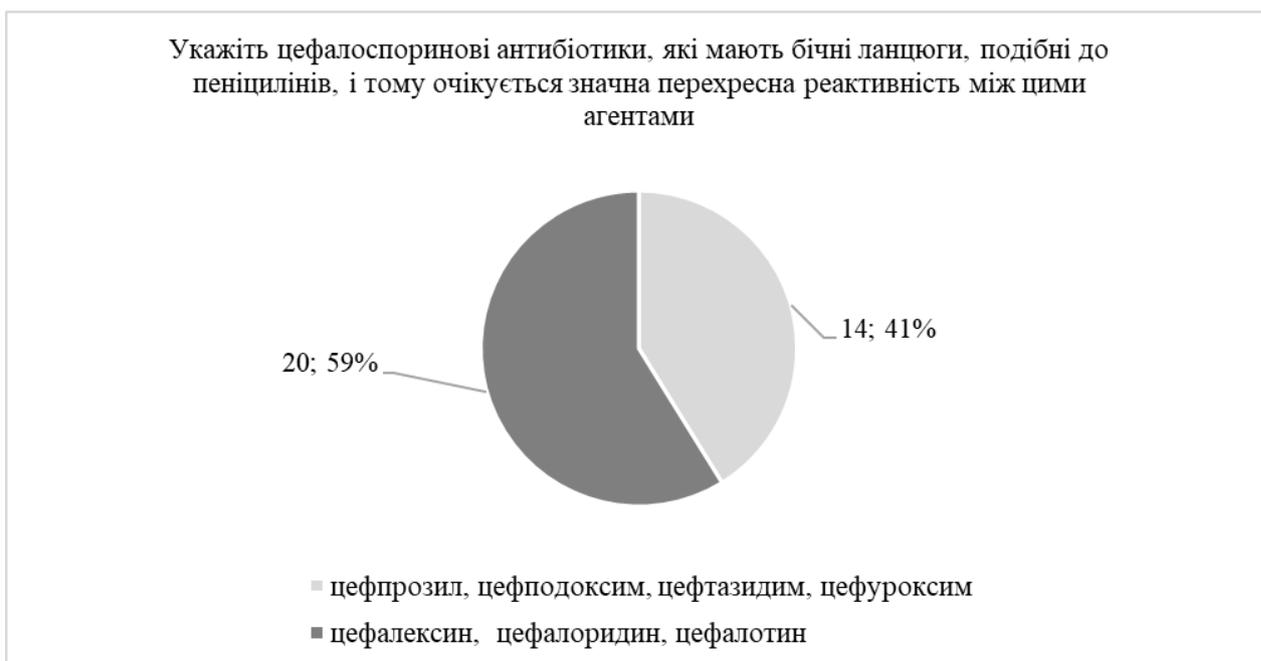


Рис. 3.7 Розподіл відповідей про цефалоспоринові антибіотики, які мають бічні ланцюги, подібні до пеніцилінів.

Результати нашого опитування (рис. 3.8) показали, що 85% респондентів помилково вважають, що ймовірність перехресної реактивності між пеніцилінами та карбапенемами перевищує 30%, що суперечить сучасним даним.

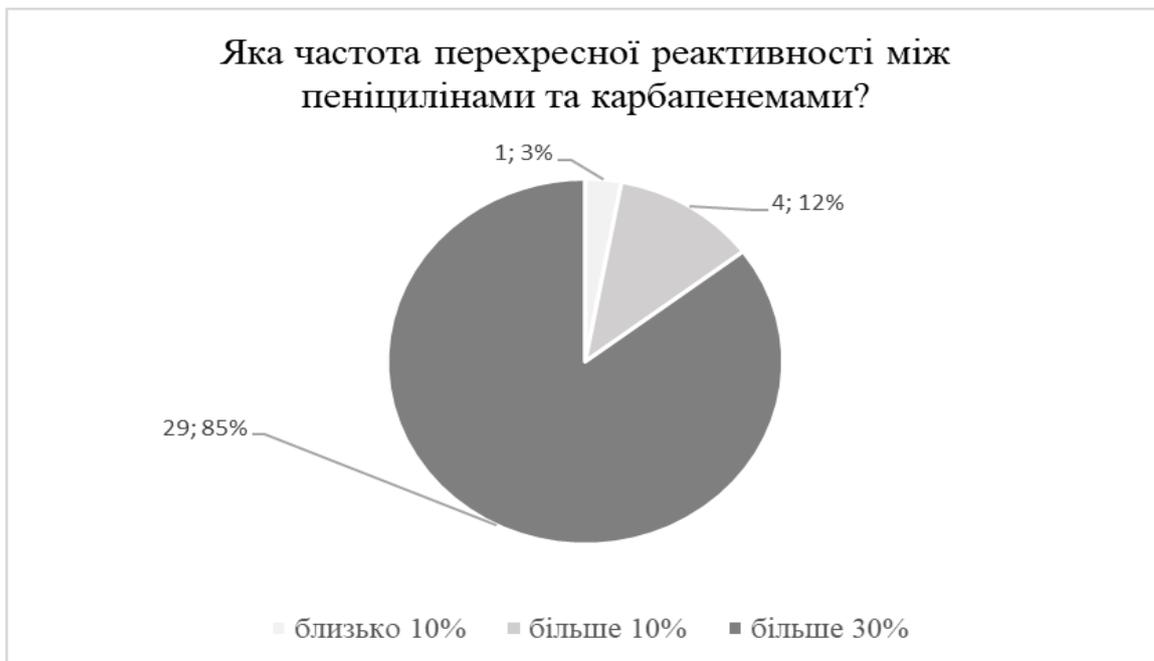


Рис. 3.8 Розподіл відповідей щодо частоти перехресної реактивності між пеніцилінами та карбапенемами

Результати відповіді на питання: «Чи існує великий ризик перехресної реактивності між пеніцилінами та монобактамами?» (рис. 3.9), 73% респондентів вважають такий ризик високим, що є хибним.



Рис. 3.9 Розподіл відповідей на питання: «Чи існує великий ризик перехресної реактивності між пеніцилінами та монобактамами?»

Азтреонам та інші монобактами мають унікальну структуру, яка має низьку імуногенність і не викликає перехресної реактивності з пеніцилінами чи цефалоспоринами, тому їх можна безпечно застосовувати у пацієнтів із підтвердженою алергією на ці групи антибіотиків [51, 52]. Ізольовані випадки гіперчутливості до азтреонаму зустрічаються і пов'язані з утворенням антитіл проти його бічного ланцюга [52], тому важливо враховувати бета-лактамі антибіотики з подібним бічним ланцюгом, наприклад цефтазидим. Оцінка знань клінічних фармацевтів щодо цього питання (рис. 3.10) показала, що 50% респондентів були обізнані щодо цього.



Рис. 3.10 Розподіл відповідей про цефалоспориновий АБ, на який існує перехресна реактивність з азтреонамом

Таким чином, перехресна реактивність між  $\beta$ -лактамними антибіотиками дійсно існує, проте, за винятком реакцій між препаратами однієї групи пеніцилінів, її частота часто переоцінюється лікарями та фармацевтами [53], що підтверджують результати нашого дослідження.

Результати дослідження свідчать про недостатній рівень знань клінічних фармацевтів щодо чинників, що визначають перехресну реактивність між бета-лактамними антибіотиками, а також про обмежене розуміння різного ризику такої реакції для окремих препаратів.

### 3.3 Розробка алгоритму дій клінічного фармацевта з профілактики алергічних реакцій на бета-лактамі антибіотики

Враховуючи результати попередніх досліджень, нами був розроблений алгоритм дій клінічного фармацевта, який проводить ААМП, з профілактики алергічних реакцій на бета-лактамі антибіотики, що наведений на рис. 3.11.

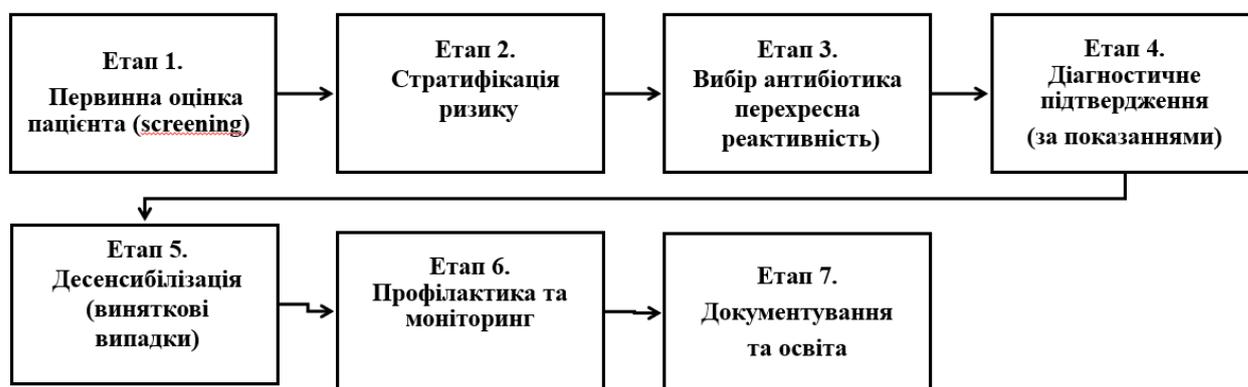


Рис. 3.11 Загальний алгоритм дій клінічного фармацевта з профілактики алергічних реакцій на бета-лактамі антибіотики

Метою першого етапу алгоритму «Первинна оцінка пацієнта (screening)» є відрізнити істинну алергію від непереносимості або неалергічної ПР.

Лікар повинен зібрати структурований анамнез, що включає:

- назву препарату;
- час появи реакції після введення;
- симптоми (висип, свербіж, кропив'янка, бронхоспазм, анафілаксія, ШКТ);
- необхідність медичної допомоги;
- скільки років минуло від реакції.

За зібраним анамнезом оцінити тип реакції:

- ІgЕ-опосередкована (негайна,  $\leq 1$  год);
- уповільнена ( $\geq 6-72$  год);

– токсична / фармакологічна.

Клінічний фармацевт разом з лікарем аналізує отриману інформацію та узгоджує клінічне рішення: якщо описані симптоми свідчать про непереносимість, а не про алергію, то  $\beta$ -лактами можна застосовувати, або є підозра на IgE-реакцію, то ж потрібно стратифікувати ризик алергічної реакції (етап 2).

На етапі 2 клінічний фармацевт разом з лікарем проводить стратифікацію ризику алергічної реакції (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

### Стратифікація ризику алергічної реакції на бета-лактамний антибіотик

Рівень ризику	Клінічні ознаки	Тактика
Низький	нудота, діарея, головний біль, неспецифічний висип без свербіж	$\beta$ -лактамам дозволений
Помірний	кропив'янка, свербіж, макуло-папульозний висип	тестування / альтернативний $\beta$ -лактамам
Високий	анафілаксія, бронхоспазм, ангіоневротичний набряк, ССД / токсичний епідермальний некроліз	уникати $\beta$ -лактамамів

*Примітка:* анафілаксія в анамнезі є абсолютним протипоказанням до застосування  $\beta$ -лактамамів без тестування або десенсибілізації.

Виявлення ознак анафілаксії, бронхоспазму, ангіоневротичного набряку або SJS/TEN під час застосування  $\beta$ -лактамних антибіотиків є підставою для негайного припинення терапії, екстреного залучення лікаря та обов'язкового повідомлення у систему фармаконагляду МОЗ України.

На третьому етапі клінічний фармацевт разом з лікарем здійснюють вибір антибіотика з урахуванням можливої перехресної реактивності, враховуючи

основний принцип: перехресна алергія залежить не від  $\beta$ -лактамного кільця, а від бічних ланцюгів.

Практичні рішення:

- алергія на пеніцилін → можливе застосування:
  - ✓ цефалоспоринові III–IV покоління (без спільних R-ланцюгів);
  - ✓ карбапенемів (ризик <1%);
- існує алергія на цефалоспоринові I покоління, але дозволені інші покоління;
- при тяжкій IgE-реакції рекомендувати не $\beta$ -лактамні альтернативи.

Четвертий етап алгоритму передбачає діагностичне підтвердження (за показаннями):

- шкірні прик- та внутрішньошкірні тести;
- контрольований провокаційний тест;
- консультація алерголога.

Роль клінічного фармацевта на цьому етапі:

- ✓ ініціювати направлення;
- ✓ задокументувати результат;
- ✓ оновити електронну медичну карту.

У виняткових випадках, коли  $\beta$ -лактам є препаратом вибору або відсутні ефективні альтернативи антибіотикотерапії або підтверджена алергія, необхідно проводити десенсибілізацію лише в умовах стаціонару, що і є п'ятим етапом алгоритму.

Шостий етап включає профілактику та моніторинг.

Перед початком терапії:

- перевірка наявності засобів невідкладної допомоги;
- інформування пацієнта про симптоми алергії.

Під час лікування:

- спостереження у перші 30–60 хв;
- фармаконагляд і репортинг ПР.

Важливим етапом є документування та освіта.

Необхідно зробити чітке маркування в історії хвороби: «підтверджена

IgE-алергія» / «непереносимість» / «алергію виключено».

Також провести навчання пацієнта:

- не використовувати термін «алергія» без підтвердження;
- носити алергічну карту (за потреби).

Дотримання розробленого алгоритм дій клінічного фармацевта, який проводить адміністрування антимікробних препаратів, з профілактики алергічних реакцій на бета-лактамі антибіотики, дозволить значно знизити ризик непередбачуваних алергічних реакцій на бета-лактамі антибіотики та підвищить можливість їх безпечного застосування, зокрема за умов відсутності альтернативи.

### **Висновки до розділу 3:**

1. За даними аналізу джерел доказової медицини встановлено, що втручання клінічних фармацевтів в обстеження пацієнта з підозрою на алергію на бета-лактамі є ефективним щодо запобігання алергічних реакцій при застосуванні бета-лактамічних антибіотиків та можливим для впровадження у щоденну клінічну практику.

2. Проведений пошук показав відсутність публікацій щодо ролі клінічних фармацевтів, які працюють в українських клінічних закладах, у забезпеченні запобігання алергічних реакцій при використанні бета-лактамічних антибіотиків.

3. Отримані результати анкетування свідчать про відсутність точних знань у клінічних фармацевтів щодо величини ризику перехресної реактивності між бета-лактамічними антибіотиками, що вказує на доцільність постійного оновлення та удосконалення знань.

4. З метою посилення ролі клінічних фармацевтів щодо запобігання алергічних реакцій бета-лактамічних антибіотиків запропоновано чіткий алгоритм дій.

## ВИСНОВКИ:

1. Аналіз джерел доказової медицини показав, що втручання клінічних фармацевтів в обстеження пацієнта з підозрою на алергію на бета-лактами є ефективним, безпечним та можливим для впровадження у щоденну клінічну практику. Стандартизація протоколів для уточнення історії алергії та розробка інструментів оцінки представляють собою прості скринінгові обстеження для проведення маркування пацієнта або направлення його до імуноалергологічної служби, покращуючи використання пеніцилінів та зменшуючи потребу в антибіотиках другої лінії.

2. Проведений пошук показав відсутність публікацій щодо ролі клінічних фармацевтів, які працюють в українських клінічних закладах, у забезпеченні запобігання алергічних реакцій при використанні бета-лактамних антибіотиків.

3. Клінічні фармацевти, більшість із яких (62 %) мають досвід роботи до трьох років на посаді, добре орієнтуються в групах бета-лактамних антибіотиків та переважно обізнані про їхні побічні реакції.

4. Більшість респондентів визначили значущість алергічних реакцій та наявність високого ризику перехресної реактивності між групами бета-лактамних антибіотиків, що не узгоджується з актуальними науковими даними.

5. Лише 53 % респондентів правильно визначили, що основним фактором алергічних реакцій на цефалоспорини є бічні ланцюги їхньої хімічної структури, а 59 % змогли правильно назвати цефалоспорини з бічними ланцюгами, подібними до пеніцилінів, при яких можливий підвищений ризик перехресної реактивності.

6. 85 % опитаних помилково вважають, що частота перехресної реактивності між пеніцилінами та карбапенемами є високою. Водночас 73 % респондентів правильно оцінюють низький ризик перехресної реактивності між пеніцилінами та монобактамами, а 50 % клінічних фармацевтів правильно визначили цефтазидим як препарат, здатний перехресно реагувати з азтреонамом.

7. Отримані результати свідчать про відсутність точних знань у клінічних фармацевтів щодо величини ризику перехресної реактивності між бета-лактамними антибіотиками, що вказує на доцільність постійного оновлення та удосконалення знань вже на етапі післядипломної освіти.

8. Запропоновано алгоритм дій клінічного фармацевта, який проводить адміністрування антимікробних препаратів, з профілактики алергічних реакцій на бета-лактамні антибіотики, дотримання якого дозволить значно знизити ризик непередбачуваних алергічних реакцій на бета-лактамні антибіотики та підвищить можливість їх безпечного застосування, зокрема за умов відсутності альтернативи.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Potential impact of the involvement of clinical pharmacists in antimicrobial stewardship programs on the incidence of antimicrobial-related adverse events in hospitalized patients: A multicenter retrospective study / Y. Suh et al. *Antibiotics*. 2021. 10 (7). P. 853. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10070853>
2. A retrospective cross-sectional study of antibiotics prescribing patterns in admitted patients at a tertiary care setting in the KSA / A. Alharafsheh et al. *Int. J. Health Sci*. 2018. Vol. 12. P. 67–71.
3. Burden of hospital acquired infections and antimicrobial use in vietnamese adult intensive care units / T.T. Phuong et al. *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11. P. e0147544.
4. Antibiotics and adverse events / K.A. Bauer et al. *Curr. Opin. Infect. Dis*. 2019. Vol. 32. P. 553–558.
5. Llor C., Bjerrum L. Antimicrobial resistance: Risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther. Adv. Drug Saf*. 2014. Vol. 5. P. 229–241.
6. World Health Organization. Antimicrobial Stewardship Programmes in Health-Care Facilities in Low-and Middle-Income Countries; WHO: Geneva, Switzerland, 2019. Режим доступу: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515481>
7. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients / P. Davey et al. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017. Vol. 2. P.CD003543.
8. Diagnosis of allergy against beta-lactams in primary care: prevalence and diagnostic criteria / A. E. Salden Odette, R. Heike, Theo J. M. Verheij et al. *Family Practice*. 2015. Vol. 32, Issue 3. P. 257–262. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmz018>
9. The challenge of de-labeling penicillin allergy / C.A. Jr. Stone, J. Trubiano, D.T. Coleman et al. *Allergy*. 2020. Vol. 75. P. 273–288. <https://doi.org/10.1111/all.13848>

10. Lagacé-Wiens P., Rubinstein E. Adverse reactions to  $\beta$ -lactam antimicrobials. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2012. Vol. 11(3). P. 381–399. <https://doi.org/10.1517/14740338.2012.643866>
11. Yates A.B. Management of patients with a history of allergy to beta-lactam antibiotics. *Am J Med*. 2008. Vol. 121. P.572-576.
12. Baldo B.A., Pham N.H., Zhao Z. Chemistry of drug allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001. Vol. 1. P.327-335.
13. Cephalosporin use in treatment of patients with penicillin allergies D. D. DePestel, M.S. Benninger, L. Danziger et al. *J Am Pharm Assoc*. 2008. Vol. 48. P. 530-540.
14. Hypersensitivity reactions to cephalosporins / E. Moreno, E. Macias, I. Davila et al. *Expert Opin Drug Safety*. 2008. Vol. 7. P.295-304
15. Andes D.R., Craig W.A. Cephalosporins. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. *Principles and practice of infectious diseases*. Elsevier; Philadelphia, PA: 2009. P.323-339.
16. Cunha B.A. Antibiotic selection in the penicillin-allergic patient. *Med Clin North Am* 2006. Vol. 90. P.1257-64
17. Comparative review of the carbapenems / G.G. Zhanel, R. Wiebe, L. Dilay et al. *Drugs*. 2007. Vol. 67. P.1027-52
18. Park M.A., Li J.T. Diagnosis and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Proc*. 2005. Vol. 80. P.405-410.
19. Penicillin allergy skin testing: what do we do now? J.A. Schafer, N. Mateo, G.L. Parlier, J.C. Rotschafer. *Pharmacotherapy*. 2007. Vol. 27. P.542-545.
20. Comparative disposition of [14C] ertapenem, a novel carbapenem antibiotic, in rat, monkey and man. B.K. Wong, Y. Sahly, G. Mistry et al. *Xenobiotica*. 2004. Vol. 34. P. 379-89.
21. Frumin J., Gallagher J.C. Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances? *Ann Pharmacother*. 2009. Vol. 43. P.304-15

22. Salkind A.R, Cuddy P.G., Foxworth J.W. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *Jama*. 2001. Vol. 285. P.2498-505.
23. Jappe U. Amoxicillin-induced exanthema in patients with infectious mononucleosis: allergy or transient immunostimulation? *Allergy*. 2007. Vol. 62. P.1474-1475.
24. Yates A.B., deShazo R.D. Allergic and nonallergic drug reactions. *South Med J*. 2003. Vol. 96. P.1080-1087.
25. Severe serum sickness reaction to oral and intramuscular penicillin / B.M. Clark, G.H. Kotti, A.D. Shah et al. *Pharmacotherapy*. 2006. Vol. 26. P.705-708.
26. Pichler W.J. Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004. Vol. 24. P. 373-397.
27. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease) / M. Lissia, P. Mulas, A. Bulla et al. *Burns*. 2010. Vol. 36. P.152-163/
28. Forman R., Koren G., Shear N.H. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. *Drug Saf*. 2002. Vol. 25. P. 965-972.
29. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests / C. Ponvert, Y. Perrin, A. Bados-Albiero et al. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011. Vol. 22. P. 411-418.
30. The DRESS syndrome: a literature review / P. Cacoub, P. Musette, V. Descamps et al. *Am J Med*. 2011. Vol. 124. P.588-97.
31. Pichichero M.E. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007. Vol. 57. P.13S-8S
32. Dash C.H. Penicillin allergy and the cephalosporins. *J Antimicrob Chemother*. 1975. Vol. 1. P.107-18
33. Petz L.D. Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: a review. *J Infect Dis*. 1978. Vol. 137(Suppl). P.S74-S79.

34. Pichichero M.E., Casey J.R. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007. Vol. 136. P. 340-347.

35. Madaan A., Li J.T. Cephalosporin allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004. Vol. 24. P.463-476.

36. Demoly P., Kropf R., Bircher A., Pichler W.J. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy.* 1999. Vol. 54. P.999–1003.

37. Implementation of a pharmacist-led penicillin allergy de-labelling service in a public hospital / T. du Plessis, G. Walls, A. Jordan, D.J. Holland. *J Antimicrob Chemother.* 2019. Vol. 74. P.1438–46. doi: 10.1093/jac/dky575.

38. Implementation and impact of a  $\beta$ -lactam allergy assessment protocol in a veteran population / A.B. Mitchell, R.A. Ness, J.G. Bennett et al. *Fed Pract.* 2021. Vol. 38. P.420–5. doi: 10.12788/fp.0172.

39. The clinical and financial impact of a pharmacist-driven penicillin skin testing program on antimicrobial stewardship practices / S. Harmon, T. Richardson, H. Simons et al. *Hosp Pharm.* 2020. Vol. 55. P.58–63.

40. Evaluation of a pharmacist-led penicillin allergy assessment program and allergy delabeling in a tertiary care hospital / N.A. Turner, R. Wrenn, C. Sarubbi et al. *JAMA Net Open.* 2021. Vol. 4. P. e219820. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.9820.

41. Implementation of a pharmacist-driven detailed penicillin allergy interview / K. L. Mann, J. Y. Wu, S.S. Shah. *Ann Pharmacother.* 2020. Vol. 54. P. 364–370. doi: 10.1177/1060028019884874.

42. Impact of a standardized beta-lactam allergy questionnaire on aztreonam use / K.E. Clark, M.E. Briand, O. Kapoor et al. *J Pharm Pract.* 2019. Vol. 32. P. 399–403. doi:10.1177/0897190018758557.

43. Evaluation of a pharmacist-led penicillin allergy de-labelling ward round: a novel antimicrobial stewardship intervention / M. Devchand, C.M.J. Kirkpatrick, W.

Stevenson et al. *J Antimicrob Chemother.* 2019. Vol. 74. P.1725–30. doi: 10.1093/jac/dkz082.

44. Optimizing preoperative prophylaxis in patients with reported  $\beta$ -lactam allergy: a novel extension of antimicrobial stewardship / A. Vaisman, J. McCready, S. Hicks et al. *J Antimicrob Chemother.* 2017. Vol. 72. P. 2657–2660. doi: 10.1093/jac/dkx171.

45. Safety and efficacy of direct two-step penicillin challenges with an inpatient pharmacist-driven allergy evaluation / Y. Ham, E.S. Sukerman, J.S. Lewis et al. *Allergy Asthma Proc.* 2021. Vol. 42. P.153–9. doi: 10.2500/aap.2021.42.200128.

46. Implementation of a pharmacist-driven penicillin and cephalosporin allergy assessment tool: a pilot evaluation / N.J. Loudon, L.A. Hansen, A. Rimal et al. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2021. Vol. 26. P. 696–701. doi: 10.5863/1551-6776-26.7.696.

47. Optimizing preoperative antibiotics in patients with  $\beta$ -lactam allergies: a role for pharmacy / S. Kwiatkowski, S. Mulugeta, S. Davis et al. *Am J Health Syst Pharm.* 2021. Vol. 78 (Supplement\_3). P. S76–82. doi: 10.1093/ajhp/zxab218.

48. Baumgart K.W., Baldo B.A. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med.* 2002. Vol. 346. P.380-381.

49. Side-chain-specific reactions to betalactams: 14 years later / M. Blanca et al. *Clin Exp Allergy.* 2002. Vol. 32. P.192-7.

50. Brief communication: tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins / A. Romano et al. *Ann Intern Med.* 2007. Vol. 146. P.266-269.

51. Lagace-Wiens P., Rubinstein E. Adverse reactions to  $\beta$ -lactam antimicrobials. *Expert Opin. Drug Saf.* 2012. Vol. 11(3). P.381-399.

52. Frumin J., Gallagher J.C. Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances? *Ann Pharmacother.* 2009. Vol. 43. P.304-315

53. Pichichero M.E. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007. Vol. 57. P.13S-8S.

## ДОДАТКИ



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІНСТИТУТ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ  
КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

Науково-практична Internet-конференція з міжнародною участю  
**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ**  
TOPICAL ISSUES OF CLINICAL PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACY

## СЕРТИФІКАТ № 194

Даний сертифікат засвідчує, що

**Діана ВУЛИЙЧУК**

**28 жовтня 2025 року брав (ла) участь у науково-практичній Internet-конференції за  
програмою тривалістю 8 годин / 0,27 кредити ЄКТС**

*Досягнуті програмні результати навчання:*

- ✓ здійснювати аналіз та оцінку інформації про ефективність та безпеку застосування лікарських засобів;
- ✓ використовувати сучасні підходи забезпечення раціонального застосування лікарських засобів.

В.о. ректора НФаУ,  
доктор фармацевтичних наук,  
професор



Олександр КУХТЕНКО

м. Харків

## Перелік публікацій за результатами магістерської роботи:

1. Аналіз обізнаності клінічних фармацевтів про побічні реакції бета-лактамних антибіотиків: фокус на перехресну реактивність / О.Я. Міщенко, О.В. Андріяненко, Є.В. Бондарев, Ю.І. Грешко, Д.С. Вулийчук. *Вісник фармації*. 2025. № 2. С. 62-70.
2. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Халєєва О. Л., Вулийчук Д. С. До питання безпеки бета–лактамних антибіотиків: роль клінічних фармацевтів. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації (Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy)*: матеріали наук.-практ. Internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 28 жовтня 2025 р. Х.: НФаУ, 2025. С. 90-98. URL: [https://drive.google.com/drive/folders/1iHuCEw0e8Bom4qnkGBeMHHHl\\_U4d2XzN](https://drive.google.com/drive/folders/1iHuCEw0e8Bom4qnkGBeMHHHl_U4d2XzN)