

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

спеціалізація 226.01 Фармація

на тему:

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ТА ОЦІНКА ФАРМАКОБЕЗПЕКИ ПЕНЦИЛІНІВ, ДОСТУПНИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Виконала:

здобувач вищої освіти VI курсу,
3 групи, медико-фармацевтичного
факультету, спеціальність,
заочна форма здобуття вищої освіти
ЧУЄШ Марія Анатоліївна

Керівник:

доцент закладу вищої освіти кафедри
фармації, к.фарм.н.
ПАЛАМАР Аліна Олександрівна

Рецензент:

доцент закладу вищої освіти кафедри
фармації, к.фарм.н.
МУЗИКА Наталія Ярославівна

Допущено до захисту
протокол № 10 від 16.01.2026

Завідувач кафедри _____ О. В. Геруш

ЗМІСТ

ВСТУП	3
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	6
1.1. Історичні аспекти відкриття та розвитку пеніцилінів	6
1.2. Класифікація пеніцилінів за хімічною структурою та спектром антимікробної дії	7
1.3. Механізм дії та фармакокінетичні особливості	10
1.4. Побічні реакції та фактори ризику розвитку небажаних ефектів	11
1.5. Сучасні клінічні рекомендації щодо застосування пеніцилінів	13
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	16
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ	18
3.1. Структура асортименту пеніцилінів за АТС-класифікацією, що представлені на фармацевтичному ринку України	18
3.2. Аналіз повідомлень щодо побічних реакцій при застосуванні пеніцилінів: частота та структура	23
3.3. Визначення умов раціонального застосування пеніцилінів з метою мінімізації побічних реакцій	31
РОЗДІЛ 4. УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ТА ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	39
Загальні висновки	42
Практичні рекомендації	44
Список використаних джерел	45

ВСТУП

Актуальність теми. Пеніциліни є однією з найдавніших і водночас найбільш широко застосовуваних груп антибактеріальних лікарських засобів у клінічній практиці. Завдяки високій антимікробній ефективності, порівняно добрій переносимості та широкій доступності ці препарати тривалий час залишаються засобами першої лінії при лікуванні бактеріальних інфекцій у багатьох країнах світу. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, β -лактамні антибіотики, зокрема пеніциліни, входять до переліку критично важливих для системи охорони здоров'я лікарських засобів [21]. В Україні пеніциліни також посідають провідні позиції серед антибактеріальних препаратів за обсягами споживання, що підтверджується даними Державного реєстру лікарських засобів України та звітами Центру громадського здоров'я МОЗ [27].

Водночас упродовж останніх десятиліть значно загострилася проблема антибіотикорезистентності, зокрема зниження чутливості мікроорганізмів до пеніцилінів та інших β -лактамних антибіотиків, що ускладнює терапевтичні підходи та призводить до зниження ефективності лікування інфекційних захворювань [13]. Відомо, що резистентні штами спричиняють дедалі більшу кількість випадків інфекцій, які важко піддаються лікуванню, зокрема відзначається поширення стійкості до пеніциліну серед пневмококів та інших клінічно значущих мікроорганізмів у світовій практиці [12]. За даними Європейського центру з профілактики та контролю захворювань, у деяких країнах Європи понад 30 % штамів *Staphylococcus aureus* демонструють резистентність до основних представників пеніцилінового ряду [5]. Подібні тенденції спостерігаються й в Україні, де результати мікробіологічного моніторингу свідчать про зростання частки пеніцилін-резистентних штамів серед збудників респіраторних та уrogenітальних інфекцій [37, 38].

Антибіотикорезистентність нині визнається однією з найсерйозніших глобальних загроз для системи охорони здоров'я, оскільки зниження ефективності стандартної антибактеріальної терапії призводить до збільшення частоти ускладнень і летальності, а також до суттєвого зростання економічного

навантаження на систему охорони здоров'я. За даними ВООЗ, у світі щорічно реєструється близько 700 тис. смертей, пов'язаних з інфекціями, спричиненими антибіотикорезистентними мікроорганізмами [39]. У зв'язку з цим як в Україні, так і в усьому світі активно обговорюється необхідність раціонального використання антибіотиків, зокрема пеніцилінів, шляхом обґрунтованого та контрольованого призначення, впровадження електронних рецептів [28], а також проведення системної просвітницької роботи серед лікарів і пацієнтів.

Окрему увагу в сучасних умовах привертає проблема фармакобезпеки пеніцилінів. Застосування препаратів цієї групи асоціюється з ризиком розвитку побічних реакцій, серед яких провідне місце посідають алергічні реакції – від легких шкірних проявів до тяжких системних реакцій, включно з анафілаксією, що потребують невідкладної медичної допомоги [10, 11]. За даними системи фармаконагляду FDA, пеніциліни становлять до 10–20 % усіх повідомлень про серйозні небажані реакції, пов'язані із застосуванням антибіотиків [6]. В Україні офіційна статистика щодо побічних реакцій на пеніциліни є обмеженою та фрагментарною, що зумовлює необхідність додаткового аналізу даних інструкцій МОЗ, відкритих джерел та повідомлень системи фармаконагляду [20, 22].

Крім того, на фармацевтичному ринку України представлений широкий асортимент генеричних пеніцилінів різних виробників, що може супроводжуватися відмінностями у біодоступності, складі допоміжних речовин та профілі безпеки. В умовах реформування системи охорони здоров'я та впровадження принципів доказової медицини особливої актуальності набуває комплексний аналіз асортименту пеніцилінів у поєднанні з оцінкою їх фармакобезпеки.

Таким чином, необхідність забезпечення раціонального застосування пеніцилінів, попередження розвитку антибіотикорезистентності та своєчасного виявлення небажаних реакцій зумовлює високу наукову й практичну значущість досліджень, спрямованих на системний аналіз асортименту пеніцилінів, представлених на фармацевтичному ринку України, та комплексну оцінку їх фармакобезпеки.

Мета дослідження. Вивчити асортимент пеніцилінів, представлених на фармацевтичному ринку України, та оцінити їх фармакобезпеку з метою виявлення основних ризиків побічних реакцій і обґрунтування рекомендацій щодо раціонального застосування цих антибактеріальних препаратів.

Для досягнення поставленої мети передбачено вирішення таких **завдань**:

1. Зібрати та систематизувати інформацію про пеніциліни, зареєстровані в Україні, з урахуванням діючих речовин, лікарських форм, дозувань, виробників та АТС-класифікації.
2. Проаналізувати асортимент пеніцилінів на фармацевтичному ринку України та оцінити його різноманіття й доступність.
3. Дослідити побічні реакції, характерні для основних груп пеніцилінів (природних, напівсинтетичних, захищених пеніцилінів), їх частоту, тяжкість та клінічне значення.
4. Проаналізувати повідомлення про побічні реакції при застосуванні пеніцилінів та здійснити моніторинг фармаконагляду щодо їх безпеки.
5. Сформулювати практичні рекомендації щодо безпечного та раціонального застосування пеніцилінів з урахуванням ролі фармацевта у фармацевтичній опіці пацієнтів.

Об'єкт дослідження: антибактеріальні препарати групи пеніцилінів, що застосовуються у клінічній практиці та представлені на фармацевтичному ринку України відповідно до даних Державного реєстру лікарських засобів України.

Предмет дослідження: асортимент пеніцилінів, представлених у Державному реєстрі лікарських засобів України (види, лікарські форми, дози, виробники, АТС-класифікація), а також їх фармакобезпека, зокрема побічні реакції, їх характер, частота, серйозність і фактори ризику.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Антибактеріальні препарати групи пеніцилінів є одними з найбільш застосовуваних засобів у клінічній практиці завдяки їх високій ефективності, доступності та відносно низькому рівню токсичності. В Україні пеніциліни широко використовуються як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах для лікування бактеріальних інфекцій різної етіології. Разом із тим, зростання антибіотикорезистентності [35], частота побічних реакцій, зокрема реакцій гіперчутливості, а також поява великої кількості генеричних препаратів різної якості обумовлюють необхідність системного аналізу їх асортименту та оцінки профілю безпеки. В умовах реформування системи охорони здоров'я та впровадження стандартів належної практики (GxP), фармаконагляд за антибактеріальними засобами стає ключовою складовою забезпечення раціональної фармакотерапії. Тому дослідження асортименту пеніцилінів та виявлення потенційних ризиків їх застосування на фармацевтичному ринку України є своєчасним і практично значущим.

1.1. Історичні аспекти відкриття та розвитку пеніцилінів

Пеніциліни стали першою групою антибактеріальних препаратів, які докорінно змінили підходи до лікування інфекційних захворювань [9]. Їх історія розпочалася у 1928 році, коли британський мікробіолог Александер Флемінг, працюючи в лабораторії лондонського госпіталю St. Mary's, випадково виявив пригнічення росту стафілококів колоніями цвілевого гриба *Penicillium notatum* [7]. Учений припустив, що грибок виділяє речовину з антибактеріальними властивостями, яку він назвав «пеніцилін». Однак на цьому етапі відкриття залишалось лише лабораторним феноменом, оскільки виділити та стабілізувати активну речовину не вдавалось.

Прорив відбувся лише десятиліттям пізніше завдяки роботам Говарда Флорі, Ернста Чейна та їхньої команди з Оксфордського університету, які у 1939–1941 рр. розробили метод очищення пеніциліну та довели його ефективність у досліджах *in vivo* [3]. У період Другої світової війни виробництво

пеніциліну було поставлене на промисловий рівень у США за підтримки уряду та фармацевтичних компаній [2], що дозволило широко застосовувати препарат для лікування поранених військових. У 1945 році Флемінг, Флорі та Чейн були удостоєні Нобелівської премії з фізіології та медицини за відкриття пеніциліну та його лікувальне застосування [19].

Після впровадження природного пеніциліну G (бензилпеніциліну) розпочався активний пошук способів підвищення його стабільності та розширення спектра дії. У 1950–1960-х роках були синтезовані напівсинтетичні похідні – феноксиметилпеніцилін, метицилін, ампіцилін, амоксицилін [15], які відзначалися стійкістю до кислотного середовища, активністю проти грамнегативних бактерій або резистентністю до β -лактамаз [25]. Подальший розвиток привів до створення комбінацій пеніцилінів з інгібіторами β -лактамаз (амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам) [4], що значно розширило можливості терапії.

Сьогодні пеніциліни залишаються одними з найбільш призначуваних антибіотиків у світі завдяки високому профілю безпеки, ефективності та відносно низькій вартості [21]. Незважаючи на появу нових антибактеріальних засобів, історичне значення пеніциліну як першого «чудо-препарату» зберігається, а його розвиток став основою сучасної антибіотикотерапії [14].

1.2. Класифікація пеніцилінів за хімічною структурою та спектром антимікробної дії

Пеніциліни належать до групи β -лактамних антибактеріальних засобів, хімічна структура яких характеризується наявністю β -лактамного кільця, конденсованого з тiazолідиновим кільцем. Варіабельність бічного ланцюга молекули зумовлює відмінності у спектрі антимікробної дії, стійкості до β -лактамаз, кислотної стабільності та фармакокінетичних властивостях препаратів цієї групи [4, 15].

До природних пеніцилінів належать пеніцилін G (бензилпеніцилін) та пеніцилін V (феноксиметилпеніцилін). Пеніцилін G активний переважно проти

грампозитивних коків, зокрема *Streptococcus spp.*, а також *Clostridium spp.*, однак є чутливим до дії β-лактамаз. Пеніцилін V характеризується вищою кислотною стабільністю, що дозволяє застосовувати його перорально, при збереженні подібного спектра антимікробної активності.

Антистафілококові пеніциліни, стійкі до пеніцилінази, представлені метициліном, оксациліном, клоксациліном і нафциліном. Ці препарати ефективні щодо штамів *Staphylococcus aureus*, які продукують пеніциліназу, однак не виявляють активності проти більшості грамнегативних мікроорганізмів.

До групи амінопеніцилінів, що характеризуються розширеним спектром дії, належать ампіцилін та амоксицилін. Вони активні проти багатьох грампозитивних і окремих грамнегативних бактерій, зокрема *Escherichia coli* та *Haemophilus influenzae*. Для подолання механізмів резистентності амінопеніциліни часто застосовують у комбінації з інгібіторами β-лактамаз [36].

Карбоксипеніциліни, до яких належать карбеніцилін і тикарцилін, характеризуються активністю щодо *Pseudomonas aeruginosa* та ряду інших грамнегативних бактерій, однак залишаються чутливими до дії β-лактамаз.

Уреїдопеніциліни, зокрема піперацилін і азлоцилін, мають ще ширший спектр антимікробної дії та підвищену активність проти грамнегативних патогенів, включаючи *Pseudomonas spp.*, що зумовлює їх використання при тяжких інфекціях.

Окрему групу становлять комбінації пеніцилінів з інгібіторами β-лактамаз, такі як амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам і піперацилін/тазобактам. Застосування цих комбінацій дозволяє подолати β-лактамазну резистентність мікроорганізмів і розширити спектр антимікробної активності, що є особливо важливим при лікуванні змішаних інфекцій [14, 21].

Спектр дії пеніцилінів визначається хімічною будовою бічного ланцюга, стійкістю до β-лактамаз, кислотною стабільністю (для пероральних форм), а також здатністю препаратів проникати в тканини та біологічні рідини організму (табл. 1.1) [4, 15].

Відповідно до АТС-класифікації, пеніциліни належать до групи J01C – β -лактамі антибактеріальні засоби [9].

Таблиця 1.1

Класифікація пеніцилінів з урахуванням спектру дії та стійкості до β -лактамаз

Групи пеніцилінів	Стійкість до β-лактамаз	Спектр дії	Приклади препаратів
Природні пеніциліни	Чутливі до β -лактамаз	Грампозитивні бактерії: <i>Streptococcus</i> , <i>Clostridium</i> ; частково грамнегативні: <i>Neisseria spp.</i>	Пеніцилін G (бензилпеніцилін), Пеніцилін V (феноксиметилпеніцилін)
Антистафілококові	Стійкі до стафілококових пеніциліназ	Грампозитивні бактерії: <i>Staphylococcus aureus</i> (β -лактамазо-продукуючі штами); неактивні проти грамнегативних	Метицилін, Оксацилін, Клоксацилін
Амінопеніциліни	Частково чутливі до β -лактамаз; можуть комбінуватися з інгібіторами	Грампозитивні: <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i> ; грамнегативні: <i>E. coli</i> , <i>H. influenzae</i>	Ампіцилін, Амоксицилін
Карбоксипеніциліни	Чутливі до β -лактамаз; антисиньогнійні	Грампозитивні: обмежено; грамнегативні: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter spp.</i>	Карбеніцилін, Тикарцилін
Уреїдопеніциліни	Частково чутливі до β -лактамаз; розширений спектр	Грампозитивні: <i>Streptococcus</i> ; грамнегативні: <i>Pseudomonas</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i>	Піперацилін, Азлоцилін
Комбінації з інгібіторами β -лактамаз	Подолання β -лактамазної резистентності	Широкий спектр: грампозитивні, грамнегативні та анаероби; включно з резистентними штамми	Амоксицилін / клавуланат, Ампіцилін / сульбактам, Піперацилін / тазобактам

1.3. Механізм дії та фармакокінетичні особливості

Пеніциліни належать до групи β -лактамних антибіотиків і реалізують свою антибактеріальну активність через порушення синтезу клітинної стінки бактерій. Вони взаємодіють із специфічними бактеріальними ферментами – транспептидазами (penicillin-binding proteins, PBPs), які беруть участь у формуванні пептидогліканового шару клітинної стінки [14, 15].

Механізм дії пеніцилінів полягає в їх здатності зв'язуватися з пеніцилінзв'язувальними білками бактеріальної клітини, унаслідок чого блокується процес трансглікозилювання та транспептидування – ключові етапи синтезу пептидоглікану клітинної стінки. Порушення утворення пептидоглікану призводить до втрати структурної цілісності клітинної стінки, що є особливо критичним у період росту та поділу бактерій. У результаті бактеріальна клітина втрачає здатність підтримувати осмотичний баланс, що зумовлює її лізис і загибель, реалізуючи бактерицидний ефект пеніцилінів.

Механізм дії пеніцилінів є однаковим для всіх представників групи та полягає в інгібуванні синтезу клітинної стінки бактерій, однак їх спектр антимікробної активності відрізняється. Природні пеніциліни проявляють ефективність переважно щодо грампозитивних мікроорганізмів, тоді як амінопеніциліни та пеніциліни розширеного спектра активні також проти частини грамнегативних бактерій [4, 9].

Фармакокінетика пеніцилінів визначає їх шляхи введення, розподіл у тканинах, метаболізм та виведення.

Абсорбція. Природні пеніциліни (G) чутливі до кислого середовища шлунка і зазвичай вводяться парентерально (внутрішньовенно або внутрішньом'язово). Пеніцилін V та деякі напівсинтетичні пеніциліни (амоксицилін, феноксиметилпеніцилін) стійкі до шлункового соку і можуть застосовуватися перорально [21].

Розподіл. Пеніциліни добре проникають у рідини організму (кров, плевральна, перитонеальна, синовіальна), але проникнення через гематоенцефалічний бар'єр обмежене, якщо немає запалення. Тканинна

концентрація часто нижча, ніж у плазмі, тому при інфекціях тканин рекомендується відповідний режим дозування.

Метаболізм та виведення. Переважна більшість пеніцилінів виводиться переважно нирками у незміненому вигляді через клубочкову фільтрацію та канальцеву секрецію. Тривалість дії коротка (часто 30 хв – 1 год. для природних пеніцилінів), що визначає необхідність частого введення або застосування пролонгованих форм (пеніцилін G бензатин, пеніцилін G пролонгований) [4, 18].

Фактори, що впливають на фармакокінетику – це вік, функція нирок, тяжкість інфекції. Присутність інгібіторів β -лактамаз не змінює фармакокінетики пеніциліну, але розширює його антибактеріальну активність [9].

Отож, механізм дії пеніцилінів обумовлює їх бактерицидну активність, зокрема проти активно розмножуваних грампозитивних та деяких грамнегативних бактерій. Фармакокінетичні особливості визначають вибір шляху введення, дозування та тривалість терапії, а також клінічні показання для застосування різних груп пеніцилінів.

1.4. Побічні реакції та фактори ризику розвитку небажаних ефектів

Пеніциліни загалом відзначаються сприятливим профілем безпеки, однак їх застосування може супроводжуватися розвитком різноманітних побічних реакцій – від незначних шкірних проявів до потенційно загрозливих для життя станів. Найчастіше небажані ефекти мають алергічний характер і спостерігаються у 1–10 % пацієнтів [8]. До легких реакцій належать свербіж, кропив'янка та макуло-папульозні висипання, тоді як у поодиноких випадках можуть виникати бронхоспазм, ангіоневротичний набряк або тяжкі анафілактичні реакції. Частота анафілактичного шоку оцінюється на рівні 0,01–0,05 %, а синдром Стівенса-Джонсона трапляється вкрай рідко. Слід враховувати можливість перехресної алергії з цефалоспоринами, що пов'язано зі спільною β -лактамною структурою і спостерігається приблизно у 10 % випадків [29].

З боку шлунково-кишкового тракту при застосуванні пеніцилінів можливі диспептичні явища, біль у животі та діарея, які найчастіше реєструються при терапії амоксициліном, ампіциліном та комбінованими препаратами з клавулановою кислотою. У частини пацієнтів антибіотикотерапія може призводити до порушення кишкової мікробіоти та розвитку *Clostridioides difficile*-асоційованої діареї, частота якої сягає до 5 % випадків [1].

Гематологічні ускладнення при застосуванні пеніцилінів трапляються рідко та, як правило, мають імунний механізм розвитку. До них належать еозинофілія, гемолітична анемія та тромбоцитопенія. Окремі представники цієї групи можуть спричиняти нефротоксичний ефект, зокрема інтерстиціальний нефрит, що було характерно для метициліну, який наразі не використовується у клінічній практиці, а також при застосуванні високих доз пеніциліну G.

Неврологічні побічні реакції, включаючи судомний синдром, виникають нечасто та переважно асоціюються з передозуванням або кумуляцією препарату у пацієнтів із порушеною функцією нирок. Ризик розвитку небажаних ефектів при терапії пеніцилінами визначається як фармакологічними властивостями конкретного препарату, так і індивідуальними особливостями пацієнта, зокрема наявністю супутніх захворювань, функціональним станом нирок і печінки та алергологічним анамнезом (табл. 1.2).

Таблиця 1.2

Основні фактори ризику

Фактор	Вплив на ризик
Алергічний анамнез	Наявність попередньої реакції на β -лактами значно підвищує ризик анафілаксії
Доза та тривалість терапії	Високі дози та тривале застосування збільшують токсичність
Комбінація з іншими препаратами	Наприклад, алопуринол + ампіцилін \rightarrow підвищений ризик висипу
Порушення функції нирок	Накопичення препарату \rightarrow нейротоксичні реакції

Вік (діти, літні пацієнти)	Вищий ризик алергічних та гастроінтестинальних ефектів
Спосіб введення	Парентеральне введення – більший ризик анафілаксії, пероральне – дисбіоз

Профілактика побічних реакцій полягає в оцінці алергологічного анамнезу перед початком терапії. У разі сумнівів проводять шкірні тести на пеніцилін. Необхідна корекція дози з урахуванням функції нирок. При тривалій терапії рекомендується пробіотична підтримка. У разі анафілактичної реакції слід негайно вводити адреналін, антигістамінні препарати та кортикостероїди [16, 18].

Попри високу клінічну ефективність, пеніциліни можуть спричиняти як легкі, так і потенційно небезпечні для життя реакції. Своєчасне виявлення факторів ризику, корекція дозування та моніторинг стану пацієнта значно знижують ймовірність ускладнень, забезпечуючи безпечне застосування препаратів цього класу.

1.5. Сучасні клінічні рекомендації щодо застосування пеніцилінів

Пеніциліни залишаються однією з найчастіше застосовуваних груп антибактеріальних препаратів завдяки поєднанню високої клінічної ефективності, сприятливого профілю безпеки та широких можливостей використання в різних галузях клінічної практики. Сучасні клінічні настанови, сформовані на засадах доказової медицини, передбачають раціональний підхід до вибору конкретного представника групи, оптимального режиму дозування та тривалості антибіотикотерапії з урахуванням локальних даних щодо резистентності та індивідуальних особливостей пацієнта.

У цьому контексті особливої актуальності набувають основні рекомендації щодо вибору пеніцилінів, спрямовані на забезпечення максимальної ефективності лікування та мінімізацію ризику розвитку побічних реакцій і антибіотикорезистентності:

- природні пеніциліни (G та V) рекомендовані для лікування:

стрептококових інфекцій (фарингіт, скарлатина); пневмококової пневмонії; сифілісу та інших спірохетних інфекцій [9, 21].

- антистафілококові пеніциліни застосовуються при інфекціях, спричинених β -лактамазопродукуючими штамми *Staphylococcus aureus*, включно з ендокардитом, остеомієлітом та шкірними інфекціями [18].

- амінопеніциліни (ампіцилін, амоксицилін) рекомендовані для лікування інфекцій дихальних шляхів, уrogenітального тракту та при внутрішньоутробних інфекціях [16].

- антисиньогнійні та розширеного спектра пеніциліни застосовуються при тяжких госпітальних інфекціях, зокрема сепсисі та інфекціях, спричинених *Pseudomonas spp.* [9, 17].

- комбінації пеніцилінів з інгібіторами β -лактамаз (амоксицилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам) показані при змішаних інфекціях і для подолання резистентності бактерій [9, 17].

Дозування та тривалість терапії

Дозу пеніциліну підбирають залежно від типу інфекції, віку пацієнта, функції нирок та тяжкості стану. Тривалість лікування зазвичай визначається клінічними рекомендаціями та чутливістю збудника. Наприклад, при стрептококовому фарингіті рекомендовано застосовувати пеніцилін V або амоксицилін протягом десяти днів [21]. У випадку сифілісу терапія передбачає одну або три ін'єкції бензатинового пеніциліну G [21]. Складні госпітальні інфекції можуть потребувати лікування протягом семи-чотирнадцяти днів або довше, залежно від клінічного ефекту та лабораторних даних [17].

Моніторинг та профілактика ускладнень

Перед призначенням пеніциліну важливо оцінити алергологічний анамнез пацієнта, оскільки це дозволяє мінімізувати ризик тяжких алергічних реакцій. При наявності порушень функції нирок необхідна корекція дози препарату. У разі появи ознак тяжких побічних ефектів терапію слід своєчасно припинити [16, 17]. Для профілактики дисбіозу при тривалій антибіотикотерапії рекомендується застосування пробіотиків [16].

Раціональна антибіотикотерапія ґрунтується на обґрунтованому виборі антибактеріальних препаратів із урахуванням результатів лабораторної діагностики та даних про чутливість збудників до антибіотиків. Перевага має надаватися препаратам із найвужчим можливим спектром дії, здатним забезпечити ефективну ерадикацію конкретного патогенна [34]. Важливим компонентом раціонального підходу є дотримання оптимальних доз і тривалості лікування, а також уникнення необґрунтованого або надмірно тривалого застосування антибіотиків, що сприяє зниженню ризику формування та поширення антибіотикорезистентності [9, 17].

Сучасні клінічні настанови акцентують увагу на раціональному використанні пеніцилінів з урахуванням їх спектра антимікробної активності, фармакокінетичних характеристик, потенційних ризиків розвитку побічних реакцій та індивідуальних особливостей пацієнта. Дотримання зазначених принципів сприяє збереженню клінічної ефективності антибактеріальної терапії та обмеженню формування й поширення антибіотикорезистентності.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження стали лікарські засоби групи пеніцилінів, що зареєстровані та представлені на фармацевтичному ринку України станом на 2025 рік. До аналізу включено препарати різних форм випуску (таблетки, капсули, ін'єкційні розчини), які використовуються для лікування бактеріальних інфекцій у дорослих і дітей. Інформація про асортимент, виробників, торгові назви, дозування та форми випуску була отримана з державного реєстру лікарських засобів України, фармацевтичних довідників, а також на основі даних офіційних веб-сайтів виробників та постачальників.

Клініко-фармацевтичний аналіз зареєстрованих в Україні пеніцилінів було проведено згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів [27] та класифікацією АТС [23]. Він охопив препарати, зареєстровані за категорією «J01 - Протимікробні засоби для системного застосування», і включав такі підгрупи: «J01C – Бета-лактамі антибіотики: Пеніциліни». Основними критеріями були склад, лікарська форма, країна-виробник та фірма-виробник.

Об'єктом дослідження в ході аналізу зафіксованих побічних реакцій лікарських засобів стали звіти Державного експертного центру МОЗ України з фармаконагляду за 2024 рік [33] та карти-повідомлення (Форма № 137/о) [30] про випадки побічних реакцій при медичному застосуванні лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах. Було проаналізовано повідомлення щодо появи побічних ефектів в групі «J01 – Протимікробні засоби для системного застосування», зокрема підгрупі: «J01C – Бета-лактамі антибіотики: Пеніциліни» з використанням методів системного аналізу, спонтанних повідомлень та статистичних даних. Визначено загальні тенденції розвитку проявів побічних реакцій.

На наступному етапі дослідження було здійснено порівняльний аналіз лікарських засобів з групи пеніцилінів, з урахуванням їхньої клінічної ефективності та профілю безпеки на основі принципів доказової медицини.

З метою оцінки терапевтичної ефективності, переносимості та доцільності застосування пеніцилінів було проаналізовано дані з відомих баз даних доказової медицини, таких як Cochrane Library, Trip Database, Medline, PubMed, MedlinePlus та інші. Ці бази містять систематизовані огляди та результати клінічних досліджень, що дозволяють об'єктивно оцінити ефективність та безпечність застосування цих препаратів.

Методи дослідження

Дослідження проводилось за допомогою комплексного аналізу фармацевтичної інформації та систематизації даних. Основними методами були: контент-аналіз – збір та структуризація інформації про зареєстровані пеніциліни, включаючи дозування, форми випуску, виробника; класифікація за АТС-кодом – групування препаратів відповідно до міжнародної класифікації лікарських засобів, що дозволило оцінити різноманітність асортименту та наявність представників; оцінка фармакобезпеки – аналіз даних про побічні ефекти, протипоказання, взаємодію з іншими препаратами та особливості застосування у пацієнтів із супутніми захворюваннями на основі інформації з інструкцій для медичного застосування та сучасних клінічних рекомендацій; статистичний аналіз - проведено порівняння частоти представлення різних форм випуску та дозувань пеніцилінів на ринку.

Комплексне використання зазначених методів дозволило визначити сучасний асортимент пеніцилінів на фармацевтичному ринку України та оцінити їхню фармакобезпеку у клінічній практиці.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Структура асортименту пеніцилінів за АТС-класифікацією, що представлені на фармацевтичному ринку України

Пеніциліни й надалі посідають провідне місце серед антибактеріальних препаратів, що застосовуються для лікування інфекцій, спричинених чутливими мікроорганізмами. В умовах України, де інфекційна патологія залишається вагомою складовою структури захворюваності, препарати цієї групи є одним із базових компонентів антибіотикотерапії. Результати АВС-аналізу свідчать, що найбільша частка витрат на антибактеріальні засоби в Україні припадає на β -лактамі антибіотики, зокрема пеніциліни, що підкреслює їх високу клінічну та фармакоеконімічну значущість [26].

Аналіз асортименту пеніцилінів, представлених на фармацевтичному ринку України, свідчить про наявність значної кількості препаратів, що відрізняються за лікарськими формами, дозуваннями та виробниками. Така різноманітність створює умови для індивідуалізованого підбору антибактеріальної терапії з урахуванням клінічної ситуації, віку пацієнта, супутніх захворювань і профілю безпеки препаратів. Водночас широкий асортимент зумовлює необхідність ґрунтовного аналізу з метою оцінки ефективності, безпечності та фармакоеконімічної доцільності застосування окремих представників цієї групи.

У зв'язку з цим дослідження структури асортименту пеніцилінів за АТС-класифікацією, представлених на фармацевтичному ринку України, є актуальним і доцільним. Отримані результати можуть бути використані для оптимізації фармакотерапії інфекційних захворювань, підвищення результативності лікування та зниження ризику формування антибіотикорезистентності.

Під час дослідження проаналізовано сучасну номенклатуру пеніцилінів, зареєстрованих на вітчизняному фармацевтичному ринку відповідно до даних Державного реєстру лікарських засобів України. Систематизацію препаратів здійснювали згідно з АТС-класифікацією (Anatomical Therapeutic Chemical

Classification System), розробленою Всесвітньою організацією охорони здоров'я, яка передбачає групування лікарських засобів за анатомічними, терапевтичними та хімічними ознаками. Відповідно до цієї системи пеніциліни віднесені до групи J01C « β -лактамі антибіотики, пеніциліни», що включає підгрупи J01CA «Пеніциліни широкого спектра дії», J01CE «Пеніциліни, чутливі до дії β -лактамаз», J01CR «Комбінації пеніцилінів, у тому числі з інгібіторами β -лактамаз» та ін.

За результатами пошукового запиту відповідно до АТС-класифікації [23], встановлено, що станом на жовтень 2025 року на фармацевтичному ринку України зареєстровано та представлено 91 найменування лікарських засобів цієї J01C « β -лактамі антибіотики, пеніциліни». Серед них переважають лікарські засоби іноземного виробництва – 83,5% (76 позицій). Вітчизняні лікарські засоби налічують всього 15 найменувань, що відповідає 16,5 % від загального асортименту. Аналіз виробників за країною походження засвідчив, що лікарські засоби з групи пеніцилінів постачаються в Україну з 14 країн світу. Основними країнами-імпортерами є Індія, Австрія, Нідерланди, Кіпр, Велика Британія та ін (рис. 3.1).

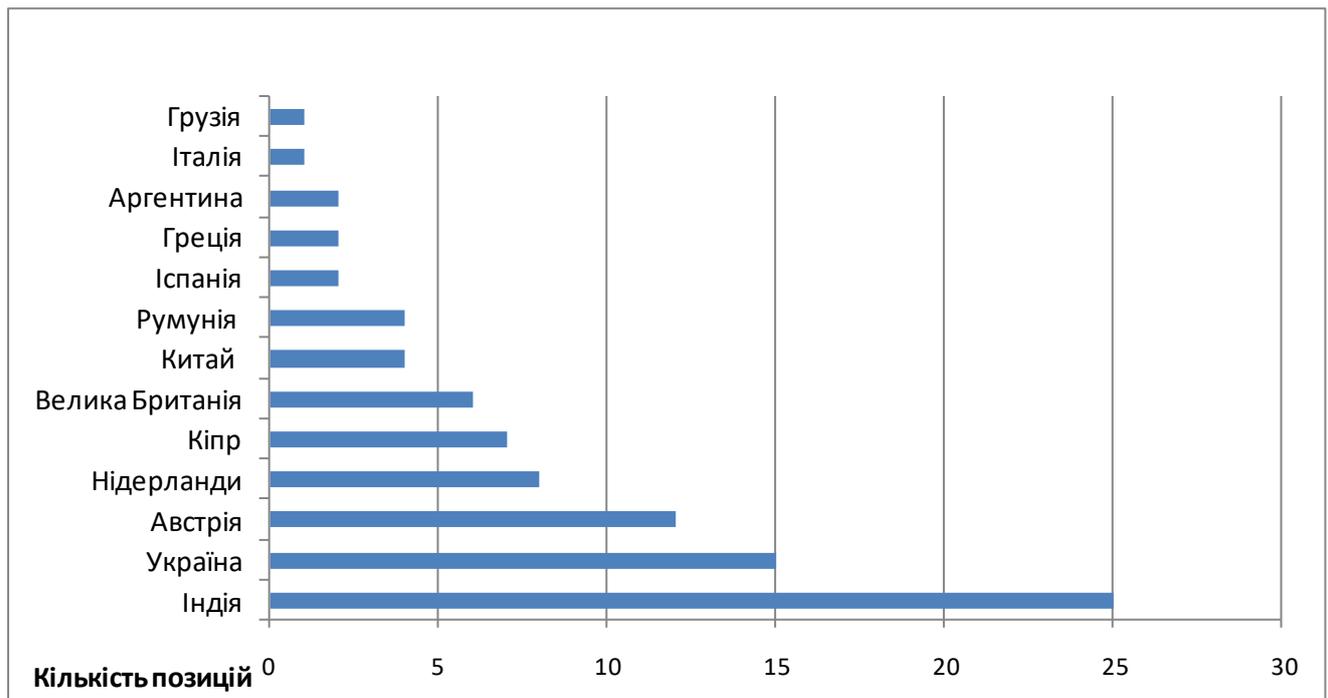


Рис. 3.1 .Розподіл пеніцилінів за країною-виробником

Згідно з результатами аналізу номенклатури вітчизняних пеніцилінів встановлено, що їх виробництво в Україні забезпечує лише одне підприємство - ПАТ «Київмедпрепарат», яке є членом корпорації «Артеріум». Асортимент продукції включає препарати ампіциліну, амоксициліну, бензилпеніциліну, біцилінів, а також комбіновані лікарські засоби на основі амоксициліну та клавуланової кислоти.

Аналіз розподілу лікарських засобів за способом застосування засвідчив, що препарати досліджуваної групи представлені у різноманітних лікарських формах, розширюючи можливості їх клінічного застосування з урахуванням потреб різних категорій пацієнтів. Отже, пероральні лікарські форми представлені у вигляді таблеток (41,8%), порошку для оральної суспензії (14,3%), капсул (4,3%). Для парентерального введення зареєстровані протимікробні лікарські засоби у формі – порошку для розчину (суспензії) для ін'єкцій (39,6%) (рис. 3.2).

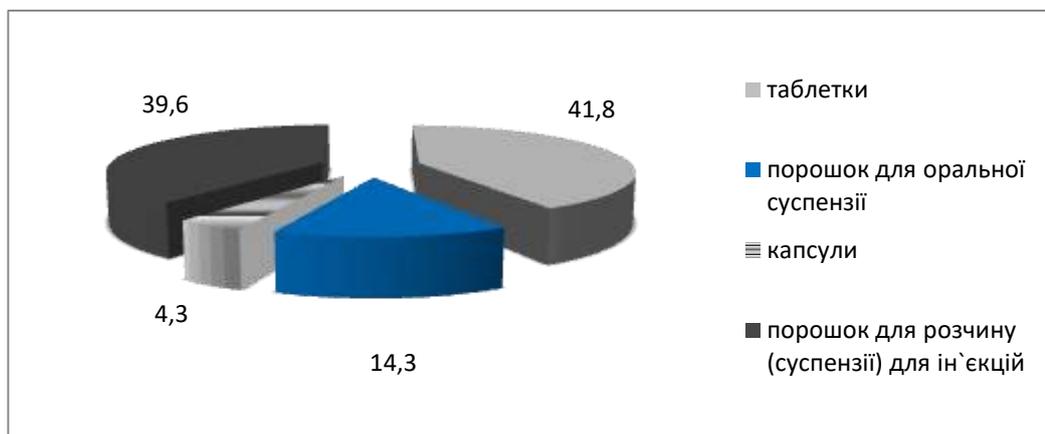


Рис. 3.2. Розподіл пеніцилінів за лікарськими формами

Слід зазначити, що таблетована форма антибактеріальних засобів займає найбільшу частку ринку. Її широке застосування пов'язане зі зручністю та комфортним способом вживання для пацієнта, точним дозуванням, маскуванням смаку та довшим терміном зберігання порівняно із рідкими формами.

Аналізуючи фармацевтичний ринок на кількість діючих речовин у складі, більшість препаратів є двокомпонентними (65,9%), а монокомпонентні препарати становлять 34,1% від усього ринку (рис. 3.3).



Рис. 3.3. Розподіл зареєстрованих в Україні препаратів за складом

Наявність на ринку більше половини усіх препаратів це комбінація з клавулановою кислотою, пов'язано з тим, що багато бактерій виробляють фермент β -лактамазу, який руйнує β -лактамне кільце класичних пеніцилінів і робить їх неефективними, тобто комбінація амоксициліну (або іншого пеніциліну) із клавулановою кислотою розширює спектр дії препарату. Звичайні пеніциліни активні переважно проти грампозитивних бактерій. Комбінації з клавулановою кислотою ефективні проти грамнегативних бактерій, які продукують β -лактамази (наприклад, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*), деяких грампозитивних бактерій, стійких до амоксициліну.

Сучасні клінічні рекомендації з антибіотикотерапії часто радять амоксицилін/клавуланат як препарат вибору для лікування гострих бактеріальних інфекцій, особливо при підозрі на β -лактамазопродукуючі штами.

У структурі асортименту пеніцилінів найбільшу частку становить підгрупа J01CR «Комбінації пеніцилінів, у тому числі з інгібіторами β -лактамаз» – 65,9 % (60 торгових назв), тоді як підгрупа J01CA «Пеніциліни широкого спектра дії» займає 27,3 % (25 торгових назв), а найменшу частку

представлено підгрупою J01CE «Пеніциліни, чутливі до дії β -лактамаз» – 6,6 % (6 торгових назв) (рис. 3.4).

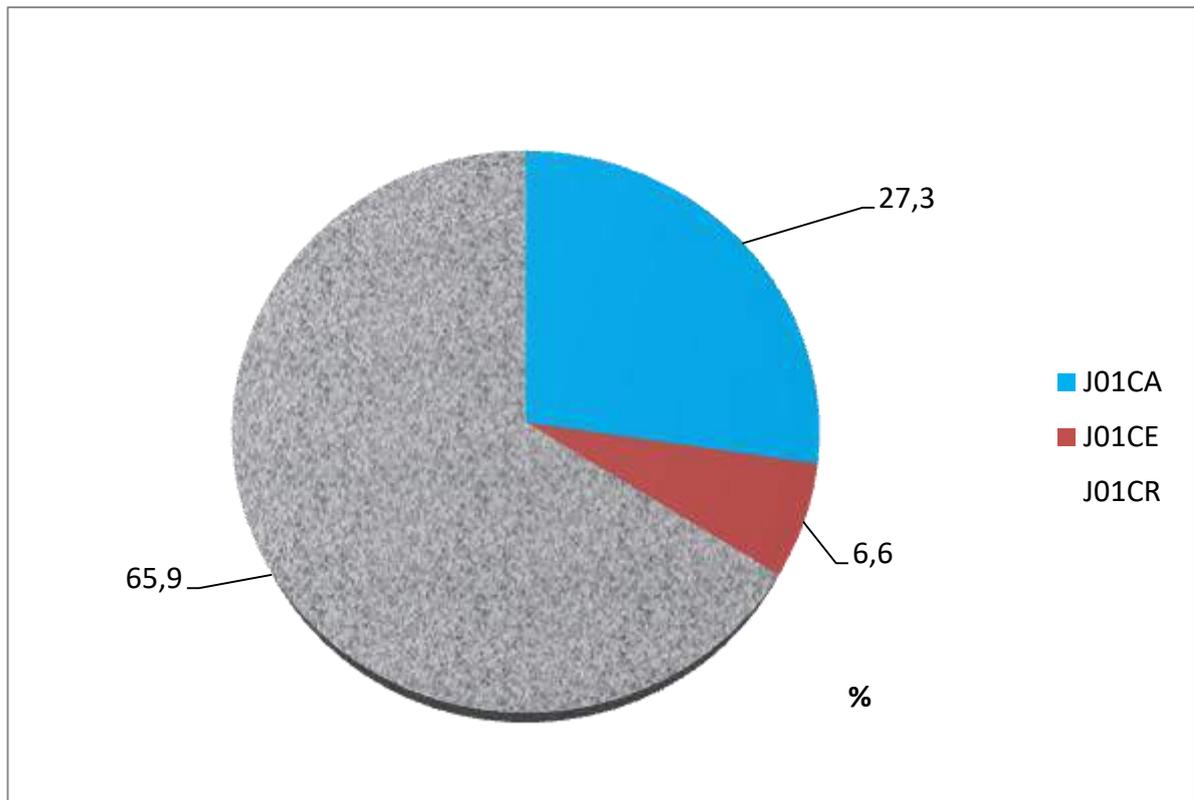


Рис. 3.4. Розподіл препаратів групи J01C « β -лактамні антибіотики, пеніциліни» за підгрупами

За результатами аналізу асортименту зареєстрованих лікарських препаратів в Україні групи J01C « β -лактамні антибіотики, пеніциліни» за АТС-класифікацією, країною-виробником, кількістю компонентів і видом лікарської форми, встановлено такі результати:

- зареєстровано 91 найменування, з яких 83,5 % становлять закордонні лікарські засоби;
- препарати закордонного виробництва постачаються із 14 країн світу. Основними імпортерами є Індія, Австрія, Нідерланди, Кіпр, Велика Британія та ін.;
- вітчизняне виробництво представлено лише одним підприємством – ПАТ «Київмедпрепарат», що свідчить про обмежену номенклатуру вітчизняних антибактеріальних засобів і потенційну залежність ринку від імпорту;

- більшість препаратів представлені у твердих (таблетки, капсули, порошок) лікарських формах. Переважає таблетована лікарська форма 41,8 %;
- в асортименті переважають комбінації пеніцилінів, з інгібіторами бета-лактамаз (65,9 %), що підтверджує їх ефективність проти стійких бактеріальних штамів та відповідає сучасним клінічним рекомендаціям.

Отже, ринок пеніцилінів в Україні характеризується значною представленістю імпортованих препаратів, переважанням комбінованих форм та орієнтацією на засоби з широким спектром антибактеріальної дії. Водночас має обмежену кількість вітчизняних препаратів та високий рівень залежності від постачання закордонних лікарських засобів.

3.2. Аналіз повідомлень щодо побічних реакцій при застосуванні пеніцилінів: частота та структура

Серед усіх класів антибактеріальних препаратів пеніциліни вважаються одними з найбільш ефективних і безпечних, рекомендованих для лікування широкого спектра грампозитивних та деяких грамнегативних інфекцій. В Україні зареєстровані такі представники цієї групи: пеніцилін G, амоксицилін, ампіцилін, оксацилін, флуклоксацилін та комбінації з інгібіторами β -лактамаз (амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам).

Попри загалом високий рівень безпеки, при терапії пеніцилінами необхідно враховувати можливість розвитку алергічних реакцій. Найбільш поширені побічні ефекти включають шкірні прояви (висип, свербіж), диспепсичні розлади, інфекції грибкового походження та порушення функції печінки або нирок у чутливих пацієнтів. Алергічні реакції, зокрема анафілактичний шок, зустрічаються рідко (приблизно у 0,01–0,05 % випадків), але можуть бути небезпечними для життя.

Протипоказанням для застосування пеніцилінів є підвищена чутливість до будь-якого препарату цієї групи, тяжкі алергічні реакції в анамнезі та індивідуальні непереносимості компонентів лікарського засобу. Відносні протипоказання включають тяжку ниркову або печінкову недостатність, а

також одночасну терапію певними антикоагулянтами чи іншими препаратами, що підвищують ризик побічних ефектів.

При лікуванні пеніцилінами важливо контролювати стан пацієнта на ранніх етапах терапії, особливо у групах підвищеного ризику (діти, літні пацієнти, пацієнти з супутніми захворюваннями). Лікарська взаємодія з метотрексатом, пробенецидом та деякими антибіотиками може підвищувати або знижувати ефективність пеніциліну, що потребує корекції дози або вибору альтернативного препарату.

Головним ускладненням терапії пеніцилінами є алергічні реакції, що можуть варіювати від легких шкірних проявів до тяжких системних станів. Іншими можливими побічними ефектами є диспепсичні порушення, кандидози, зміни лейкоцитарної формули та функції печінки або нирок, особливо при тривалому застосуванні або високих дозах

Зважаючи на важливість контролю безпеки антибіотикотерапії, актуальним є постійний моніторинг та визначення лікарських засобів, які пов'язані з виникненням побічних реакцій у пацієнтів. Об'єктом дослідження стали ключові показники звіту Державного експертного центру МОЗ України щодо діяльності системи фармаконагляду у 2024 році [33], а також картиповідомлення про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарських засобів під час їх клінічного застосування [30]. У ході дослідження здійснено аналіз кількості, частоти, клінічних проявів і структури побічних реакцій на антибактеріальні лікарські засоби системної дії серед пацієнтів різних вікових груп за 2021–2023 роки в місті Чернівці та Чернівецькій області.

3.2.1 Аналіз основних показників роботи системи фармаконагляду України за 2024 рік

У 2024 році система фармаконагляду України здійснювала контроль за безпекою застосування антибіотиків, класифікуючи повідомлення про побічні реакції за фармакологічними та фармакотерапевтичними групами, а також за міжнародними непатентованими назвами (МНН) (додаток 1). Аналіз

ґрунтувався на кількості звернень, отриманих протягом звітного періоду, що дозволило виокремити лікарські засоби з підвищеним ризиком побічних ефектів та оцінити їхній вплив на стан здоров'я пацієнтів.

За результатами дослідження найбільшу частку звернень становили повідомлення про побічні реакції на антибіотики – 8420 випадків, що складає 50,2 % від загальної кількості повідомлень (рис. 3.5), тоді як у 2023 році цей показник становив 12 035 випадків (59,8 %). Це свідчить про те, що протимікробні засоби для системного застосування залишаються найчастіше призначуваними у 2024 році для лікування різноманітних інфекцій. Отримані дані підкреслюють необхідність посиленого і систематичного контролю за призначенням, відпуском та застосуванням антибіотиків, що сприятиме мінімізації розвитку антибіотикорезистентності та зниженню ризику побічних реакцій, які можуть негативно впливати на ефективність антибіотикотерапії.

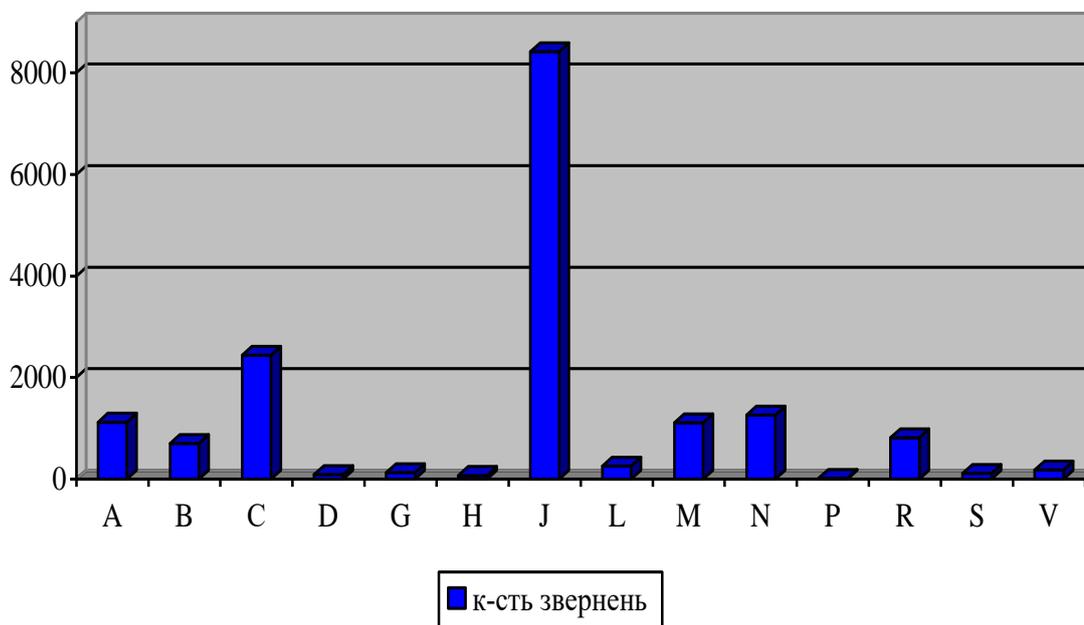


Рис. 3.5. Розподіл ЛЗ за АТС класифікацією

Проаналізувавши кількість зафіксованих звернень щодо прояву побічних реакцій у фармакотерапевтичній групі «J», яка складається із антибактеріальних засобів для системного застосування «J01», протигрибкових засобів для системного застосування «J02», засобів, що діють на мікобактерії «J04»,

противірусних засобів для системного застосування «J05», імунних сироваток та імуноглобулінів «J06», вакцин «J07». Антибактеріальні засоби для системного застосування займають 1 місце за кількістю звернень (39,7 %) (рис. 3.6).

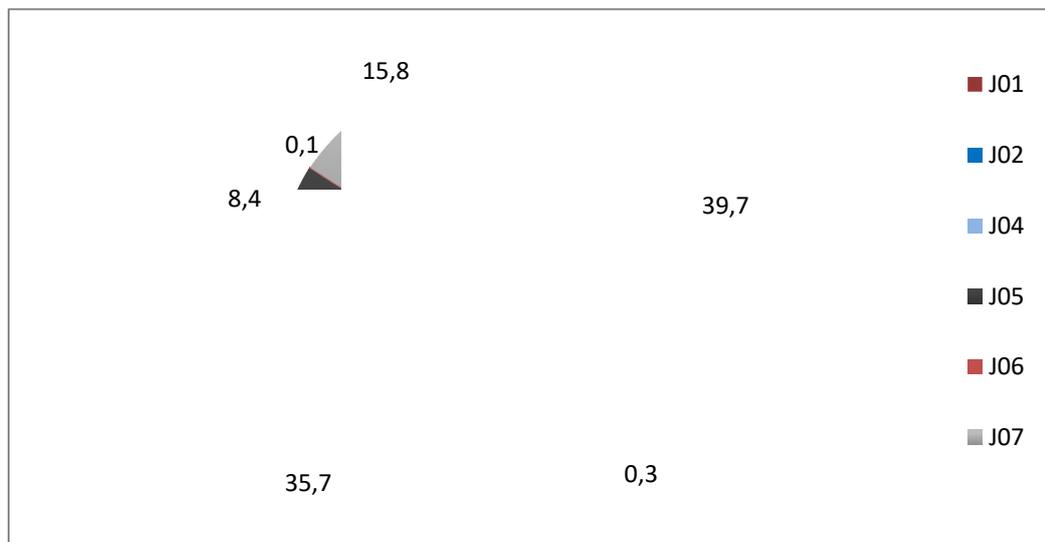


Рис. 3.6. Частота звернень щодо прояву побічних реакцій у групі J – «Протимікробні засоби для системного застосування»

Усього за 2024 рік на препарати групи J01C «β-лактамі антибіотики, пеніциліни» надійшло 435 повідомлень, що становить 13 % від загальної кількості повідомлень за всіма протимікробними засобами для системного застосування (група J01).

Найбільша кількість повідомлень про побічні реакції припадала на комбінацію Amoxicillin and beta-lactamase inhibitor – 304 випадки (70 % серед усіх пеніцилінів). Цей препарат належить до групи доступу відповідно до класифікації AWaRe (додаток 2). На другому місці за кількістю побічних ефектів перебуває амоксицилін (Amoxicillin) – 114 випадків, який також входить до групи доступу AWaRe [32].

Обидва препарати відносяться до бета-лактамічних антибіотиків, і, хоча вони мають широкий спектр дії, характеризуються високим ризиком розвитку побічних реакцій (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Аналіз повідомлень про побічні реакції пеніцилінів в Україні у 2024 році

Кількість карт-повідомлень				
	Amoxicillin	Amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	Ampicillin	Ampicillin and beta-lactamase inhibitor
2024	114	304	16	1

Аналіз повідомлень показав, що фактори ризику розвитку ПР включають: наявність алергії в анамнезі, часті попередні курси антибіотиків, супутні захворювання печінки або нирок, похилий вік та імунодефіцитні стани. Особливо уважно слід спостерігати за пацієнтами, які отримують комбінації пеніцилінів із інгібіторами β -лактамаз, оскільки частота алергічних і шлунково-кишкових реакцій у цих випадках може бути вищою.

Найбільш небезпечним ускладненням терапії пеніцилінами є анафілактичний шок, який, хоча й трапляється рідко, потребує негайної медичної допомоги. Інші ПР, як правило, мають транзиторний і оборотний характер, і при своєчасній корекції дози або відміні препарату проходять без наслідків.

Таким чином, аналіз повідомлень підтверджує, що пеніциліни є відносно безпечними антибіотиками, однак для мінімізації ризику побічних ефектів необхідне дотримання правил призначення, контроль за станом пацієнтів і своєчасна ідентифікація алергічних реакцій.

3.2.2 Аналіз повідомлень про побічні реакції та/або відсутність ефективності пеніцилінів під час їх клінічного застосування у лікувально-профілактичних закладах міста Чернівці та Чернівецької області за період 2021–2023 років

Проаналізовано зареєстровані повідомлення про побічні реакції у пацієнтів, які виникали під час застосування конкретного антибіотика, на підставі форм № 137/о Державного експертного центру МОЗ України у Чернівцях та Чернівецькій області. Загальна кількість проаналізованих звернень становила 642, з них 105 випадків припадало на антибіотики, що складає 16 % від усіх повідомлень (рис. 3.7).



Рис. 3.7. Частота виникнення побічних реакцій при застосуванні антибактеріальних лікарських засобів для системного використання (група J01) за період 2021–2023 рр.

Аналіз частоти звернень показав, що протягом 2021–2023 років найбільша кількість повідомлень надходила від чоловіків. Цей період збігається з початком повномасштабного вторгнення, під час якого чоловіки частіше піддавалися травмам та інфекційним ускладненням, що зумовлювало підвищену потребу у застосуванні антибіотиків порівняно з жінками (рис. 3.8).

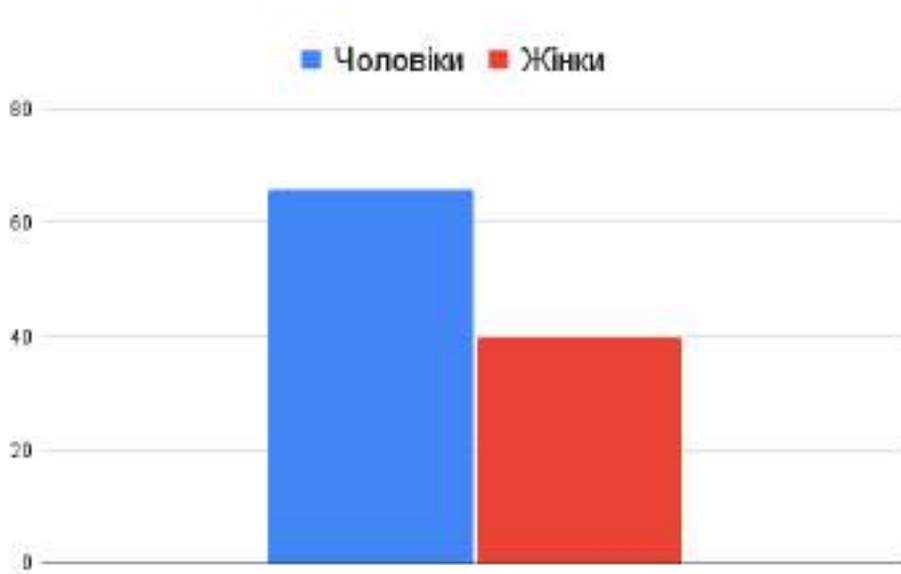


Рис. 3.8. Розподіл кількості повідомлень про побічні реакції пеніцилінів за статтю пацієнтів

Загальний аналіз зареєстрованих побічних реакцій дозволяє виявити тенденції, характерні для кожного року спостереження. Було встановлено, що найчастішими проявами при застосуванні антибактеріальних препаратів є: головний біль (14,5 %), суглобовий біль (11,6 %), нудота (8,7 %), неспокій (8,1 %), висипка (8,1 %) та загальна слабкість (3,8 %).

Більшість цих реакцій відносяться до категорії В (незалежні від дози): головний біль, суглобовий біль, неспокій та висипка зумовлені імунологічними особливостями пацієнтів у відповідь на введення антибіотика.

Загальна слабкість, що часто спостерігається, може бути наслідком як прямого токсичного впливу препаратів, так і загальної реакції організму на інфекцію та лікування.

Нудота належить до категорії А (залежна від дози), що вказує на її зв'язок із кількістю та концентрацією антибактеріального препарату в організмі (рис. 3.9).

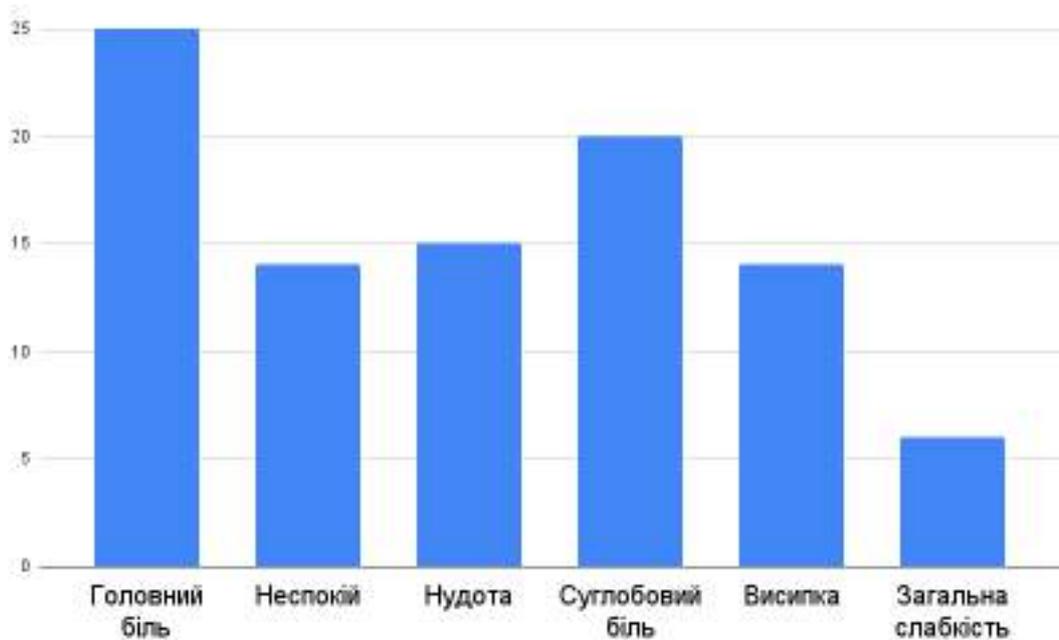


Рис. 3.9. Частота виникнення побічних реакцій при застосуванні антибіотиків у 2021–2023 рр.

Зважаючи на кількість повідомлень про побічні реакції на антибіотики у період 2021–2023 років було визначено, які групи антибіотиків найчастіше асоціювалися з їх виникненням. В результаті виділено вісім груп антибіотиків, у яких реєструвалися випадки побічних реакцій: фторхінолони, оксазолідинони, циклосерин, цефалоспорини, карбапенеми, аміноглікозиди, макроліди та пеніциліни (табл. 3.2).

Зокрема, зафіксовано 2 випадки побічних реакцій на пеніциліни у м. Чернівці та Чернівецькій області у 2023 році.

Таблиця 3.2

Частота виникнення побічних реакцій під час застосування протимікробних препаратів за період 2021–2023 років

Група лікарських засобів	Рік спостереження		
	2021	2022	2023
Фторхінолони	7	10	13

Оксазолідинони	7	1	6
Цефалоспорини	1	6	9
Карбапенеми	1	1	2
Аміноглікозиди	2	-	7
Макроліди	1	-	2
Пеніциліни	-	-	2
Всього	19	18	41

Аналіз зареєстрованих повідомлень про побічні реакції показав, що пеніциліни в Україні у 2023 році спричинили поодинокі випадки ПР – зафіксовано лише 2 повідомлення у Чернівцях та області. Це свідчить про відносно низький ризик побічних ефектів пеніцилінів порівняно з іншими групами антибіотиків, хоча слід проводити систематичний фармаконагляд для своєчасного виявлення і профілактики потенційних реакцій.

3.3 Визначення умов раціонального застосування пеніцилінів з метою мінімізації побічних реакцій

Для вивчення питань безпеки пеніцилінів та визначення принципів їх раціонального призначення проаналізовано матеріали, представлені у провідних електронних наукових базах, зокрема Cochrane Library, PubMed та Trip Database. Ці інформаційні платформи містять систематизовані результати клінічних досліджень, оглядів і метааналізів, що висвітлюють питання ефективності, переносимості та ризику розвитку побічних реакцій при застосуванні пеніцилінових антибіотиків [24].

Узагальнені результати аналізу доказової бази щодо безпеки пеніцилінів наведено у табл. 3.3.

**Результати аналізу доказової бази щодо ефективності та безпеки
пеніцилінів (систематичні огляди)**

№ п/п	Назва дослідження, рік публікації	Отримані дані клінічних досліджень, представлені та узагальнені у систематичних оглядах
1.	<p>Summary - Presumed penicillin allergies: risk assessment for optimal and safe use of beta-lactams</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews, 2025</p> <p>[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/Allergies_penicillines_Summary_INESSS.pdf]</p>	<p><i>Мета:</i> оцінити ризики, пов'язані з передбачуваною алергією на пеніцилін, з метою оптимізації та підвищення безпеки застосування β-лактамних антибіотиків, а також зменшення необґрунтованого використання альтернативних антибактеріальних засобів.</p> <p><i>Отримані результати:</i> аналіз даних показав, що алергія на пеніцилін є найчастіше задекларованою лікарською алергією, однак у понад 90 % випадків вона не підтверджується як істинна імунологічна реакція. Більшість клінічних проявів мають вигляд легких шкірних висипань, які часто є параінфекційними та не пов'язаними безпосередньо із застосуванням антибіотиків. Гіпердіагностика алергії на пеніцилін призводить до необґрунтованого уникання β-лактамів і заміни їх альтернативними антибіотиками, що є менш ефективними, дорожчими та сприяють розвитку антибіотикорезистентності. Отримані результати підтверджують доцільність впровадження систематичної оцінки ризику алергії на пеніцилін для забезпечення раціонального та безпечного використання β-лактамних антибіотиків.</p>
2.	<p>Managing the risk of confusion between injectable penicillin salts</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews, 2024</p> <p>[https://www.sps.nhs.uk/articles/managing-the-risk-of-confusion-between-injectable-penicillin-salts/]</p>	<p><i>Мета:</i> оцінити ризики для безпеки пацієнтів, пов'язані з плутаниною між різними солями бензилпеніциліну, та визначити потенційні наслідки їх неправильного призначення і застосування.</p> <p><i>Отримані результати:</i> встановлено, що плутанина між солями бензилпеніциліну (натрію, бензатин бензилпеніцилін, прокаїн бензилпеніцилін), які не є клінічно взаємозамінними, може призводити до серйозних небажаних наслідків: неефективності або затримки лікування, передозування, тяжких нейроваскулярних уражень, кардіореспіраторної зупинки та летальних випадків. Основними чинниками ризику є подібна номенклатура, схожі дозування, різні шляхи введення та недостатня узгодженість інформації в довідкових системах, що підкреслює необхідність підвищення уваги до безпечного застосування пеніцилінів</p>
3.	<p>The effect of short duration versus standard duration antibiotic therapy for streptococcal throat infection in children,</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022</p>	<p><i>Мета:</i> Оцінити ефективність і безпеку короткотривалих курсів пероральних антибіотиків (2-6 днів) у дітей зі стрептококовою інфекцією горла порівняно зі стандартним 10-денним курсом пеніциліну, зокрема щодо профілактики ускладнень.</p> <p><i>Отримані результати:</i> аналіз 20 досліджень (13 102 випадки) показав, що короткі курси антибіотиків мають порівнянну клінічну ефективність зі стандартним 10-денним курсом пеніциліну та забезпечують краще дотримання</p>

	[https://www.cochrane.org/ru/evidence/CD004872-effect-short-duration-versus-standard-duration-antibiotic-therapy-streptococcal-throat-infection]	лікування, але асоціюються з вищою частотою легких і самообмежувальних побічних реакцій (переважно з боку ШКТ). Статистично значущих відмінностей щодо частоти серйозних ускладнень не виявлено, однак результати слід з обережністю застосовувати в країнах з низьким рівнем доходу, де ризик гострої ревматичної лихоманки залишається високим
4.	Risk of Adverse Reactions to Oral Antibiotics Prescribed by Dentists PubMed, 2019 [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31314998/]	<i>Мета:</i> оцінити ризик побічних реакцій на ліки, пов'язаних із пероральними антибіотиками, що зазвичай призначають стоматологи, та визначити безпечніші варіанти для пацієнтів. <i>Отримані результати:</i> ризик побічної за антибіотиками зростає в порядку: амоксицилін < цефалоспорины < еритроміцин < тетрацикліни < азитроміцин < метронідазол < амоксицилін + клавуланова кислота < кларитроміцин < пеніцилін V < кліндаміцин. Амоксицилін є найбезпечнішим стоматологічним антибіотиком для пацієнтів без алергії на пеніцилін
5.	Ampicillin-sulbactam versus third-generation cephalosporins in aspiration Pneumonia: A nationwide retrospective cohort study PubMed, 2025 [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40716681/]	<i>Мета:</i> оцінити клінічну ефективність ампіциліну-сульбактаму порівняно з цефалоспорином третього покоління (цефтріаксон або цефотаксим) у лікуванні аспіраційної пневмонії. <i>Отримані результати:</i> у дослідженні взяли участь 548 972 пацієнти: 424 446 отримували ампіцилін-сульбактам, а 124 526 – цефалоспорины третього покоління. Аналіз із застосуванням зважування перекриття показників схильності показав, що ампіцилін-сульбактам був асоційований зі значно нижчою внутрішньолікарняною смертністю (14,6 % проти 16,4 %; різниця ризиків -1,8 %; 95 % ДІ -2,1 % до -1,5 %; P < 0,001) та меншою частотою інфекції <i>C. difficile</i> (2,0 % проти 2,8 %; RD -0,8 %; 95 % ДІ -0,9 % до -0,7 %; P < 0,001) у порівнянні з цефалоспорином третього покоління. Результати свідчать про перевагу ампіциліну-сульбактаму в лікуванні аспіраційної пневмонії
6.	Safety and Outcomes of Oral Graded Challenges to Amoxicillin without Prior Skin Testing PubMed, 2019 [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29802906/]	<i>Мета:</i> оцінити безпеку прямих пероральних градуйованих провокаційних тестів з амоксициліном у пацієнтів віком ≥ 7 років з історією нежиттєздатних реакцій на пеніцилін. <i>Отримані результати:</i> у 155 пацієнтів, які пройшли провокаційне тестування, у 120 (77,4 %) не спостерігалось жодної реакції. У 31 пацієнта (20 %) виникли неалергічні реакції на плацебо або амоксицилін, а у 4 пацієнтів (2,6 %) – легкі алергічні реакції. Частота алергії під час прямої провокації (2,6 %) була значно нижчою, ніж у попередньому дослідженні із шкірними пробами (8,2 %) та ніж зареєстрована поширеність алергії на пеніцилін у США (10 %)
7.	Safety and Tolerability of Pivmecillinam During More Than Four Decades of Clinical Experience: A Systematic Review	<i>Мета:</i> оцінити профіль безпеки та переносимості півмецилінаму/мецилінаму на основі систематичного огляду літератури з багаторічного досвіду застосування. <i>Отримані результати:</i> аналіз 110 публікацій показав доброякісний профіль безпеки й переносимості півмецилінаму/мецилінаму, відсутність значущих сигналів

	PubMed, 2025 [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39835818/]	безпеки та підтвердив доцільність його застосування як препарату першої лінії при неускладнених інфекціях сечовивідних шляхів
8.	Severe adverse reactions to benzathine penicillin G in rheumatic heart disease: A systematic review and meta-analysis PubMed, 2025 [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40333929/]	<i>Мета:</i> оцінити частоту серйозних побічних реакцій, пов'язаних з ін'єкціями бензатину пеніциліну G, що застосовуються для вторинної профілактики ревматичної хвороби серця. <i>Отримані результати:</i> серйозні побічні реакції після ін'єкцій бензатину пеніциліну траплялися рідко; сукупна частота становила 9,7 на 10 000 пацієнтів і 1,1 на 10 000 ін'єкцій, летальні випадки були поодинокими та спостерігалися лише у пацієнтів із тяжким перебогом ревматичної хвороби серця
9.	A Review of the Association between Infections, Seizures, and Drugs PubMed, 2025 [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38676494/]	<i>Мета:</i> узагальнити наявні дані щодо зв'язку між інфекціями, судомами та лікарськими засобами. <i>Отримані результати:</i> встановлено, що деякі пеніциліни (пеніцилін G, ампіцилін, амоксицилін, оксацилін, тикарцилін) можуть спричинити порушення з боку ЦНС – від судом до енцефалопатії, особливо при високих дозах або супутніх інфекціях. Пеніцилін G характеризується найвищим епілептогенним потенціалом серед пеніцилінів, що потребує обережності при їх застосуванні у пацієнтів із факторами ризику судом.
10.	Association between penicillin allergy labels and serious adverse events in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis PubMed, 2025 [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39834819/]	<i>Мета:</i> оцінити зв'язок між помилковим маркуванням алергії на пеніцилін та ризиком несприятливих клінічних наслідків. <i>Отримані результати:</i> метааналіз 11 досліджень (понад 1,2 млн пацієнтів) показав, що маркування алергії на пеніцилін асоціюється з підвищеним ризиком смертності, гострої серцевої недостатності, госпіталізації до відділення інтенсивної терапії та потреби у штучній вентиляції легень, тоді як значущого впливу на частоту повторних госпіталізацій не виявлено
11.	Evaluation of the Efficacy of Piperacillin/Tazobactam in Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Urinary Tract Infections: A Systematic Review of the Literature PubMed, 2025 [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39644113/]	<i>Мета:</i> оцінити ефективність піперациліну/тазобактаму у лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів, спричинених ентеробактеріями з розширеним спектром β-лактамаз. <i>Отримані результати:</i> аналіз 7 досліджень (1156 пацієнтів) показав, що піперацилін/тазобактам не поступається карбапенемам за клінічною та мікробіологічною ефективністю при неускладнених і ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів, спричинених ентеробактеріями розширеного спектру бета-лактамази-продукуючими збудниками, за умови in vitro чутливості, з мінімальною частотою побічних ефектів
12.	Duration of Therapy With Amoxicillin/Clavulanate for Postoperative Antimicrobial Prophylaxis of Fractures of the Facial Skeleton: A	<i>Мета:</i> оцінити ефективність, безпеку та оптимальну тривалість профілактичної терапії амоксициліном/клавуланатом у пацієнтів із хірургічно лікуваними переломами лицевого скелета. <i>Отримані результати:</i> аналіз 12 досліджень (3115 пацієнтів) показав, що коротка періопераційна терапія (≤24 години) така ж ефективна у запобіганні інфекціям, як

	<p>Systematic Review and Meta-Analysis PubMed, 2025 [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40818488/]</p>	<p>тривала (>24 години), при цьому тривала терапія асоціювалася з більшою частотою побічних ефектів, хоча статистично значущої різниці не виявлено. Результати підтверджують доцільність короткочасної антибіотикопрофілактики та обґрунтовують раціональне використання антибіотиків</p>
13.	<p>The cost-effectiveness of penicillin allergy testing: Evidence and gaps from a systematic review PubMed, 2025 [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41417824/]</p>	<p><i>Мета:</i> оцінити вплив тестування на алергію на пеніцилін на використання ресурсів охорони здоров'я, медичні витрати, якість життя пацієнтів та економічну ефективність. <i>Отримані результати:</i> аналіз 36 досліджень показав, що шкірне тестування та пероральний провокаційний тест коштують в середньому 246 USD і можуть призводити до економії на антибіотиках від 42 до 258 USD під час госпіталізації. Докази свідчать про потенційну економічну вигоду тестування як в амбулаторних, так і в стаціонарних умовах, проте вплив на якість життя пацієнтів залишився недостатньо дослідженим</p>
14.	<p>Assessment of the Frequency of Dual Allergy to Penicillins and Cefazolin: A Systematic Review and Meta-analysis PubMed, 2025 [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33729459/]</p>	<p><i>Мета:</i> оцінити частоту подвійної алергії на цефазолін та природні пеніциліни. <i>Отримані результати:</i> аналіз 77 досліджень (6147 пацієнтів) показав, що подвійна алергія зустрічається рідко: 0,7% у пацієнтів з алергією на пеніцилін в анамнезі та 3,7% у пацієнтів з алергією на цефазолін. Частота була ще нижчою серед пацієнтів з непідтвердженою алергією на пеніцилін, особливо у хірургічних пацієнтів під час періопераційного застосування цефазоліну (0,1%). Це свідчить про те, що більшість пацієнтів з історією алергії на пеніцилін можуть безпечно отримувати цефазолін, за винятком тих із підтвердженою алергією на пеніцилін, які потребують додаткового контролю</p>
15.	<p>Amoxicillin-associated Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis: systematic review PubMed, 2023 [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35285784/]</p>	<p><i>Мета:</i> узагальнити наявні випадки синдрому Стівенса-Джонсона (ССД) та токсичного епідермального некролізу (ТЕН), пов'язані з прийомом амоксициліну. <i>Отримані результати:</i> амоксицилін, самостійно або в комбінації з клавулановою кислотою, може спричинити синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз у пацієнтів будь-якого віку. Ці реакції небезпечні, можуть призводити до серйозних ускладнень, довготривалих наслідків та високої смертності, тому клініцисти повинні бути обережними та уважно стежити за пацієнтами під час терапії.</p>
16.	<p>Antibiotic adverse effects in pediatric acute rhinosinusitis: Systematic review and meta-analysis PubMed, 2022 [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35231746/]</p>	<p><i>Мета:</i> оцінити частоту та характер побічних ефектів пероральних антибіотиків у дітей з гострим бактеріальним риносинуситом (ГБРС). <i>Отримані результати:</i> пероральні антибіотики, зокрема амоксицилін і амоксицилін/клавуланат, часто викликають діарею та біль у животі, рідше – висип. Загальна частота побічних ефектів у дітей, які отримували антибіотики, була приблизно вдвічі вищою, ніж у плацебо</p>

17.	<p>Addition of probenecid to oral β-lactam antibiotics: a systematic review and meta-analysis PubMed, 2022 [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35726853/]</p>	<p><i>Мета:</i> оцінити вплив додавання пробенециду до пероральних β-лактамів на фармакокінетику та клінічні результати лікування. <i>Отримані результати:</i> Додавання пробенециду збільшувало AUC, C_{max} та час напіввиведення β-лактамів у сироватці, покращувало фармакодинамічні показники, а у пацієнтів з гонококовою інфекцією знижувало ризик невдачі лікування. Це свідчить про потенціал пробенециду для підвищення ефективності пероральної β-лактамною терапії, хоча потрібні додаткові дослідження</p>
18.	<p>Is Penicillin Allergy a Clinical Problem? A Systematic Review of Total Joint Arthroplasty Procedures With Implications for Patient Safety and Antibiotic Stewardship PubMed, 2024 [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38040064/]</p>	<p><i>Мета:</i> оцінити вплив повідомленої алергії на пеніцилін на вибір антибіотиків у пацієнтів після тотального ендопротезування суглоба, а також ефект скринінгу та тестування на алергію, частоту алергічних реакцій і зв'язок з післяопераційними інфекціями. <i>Отримані результати:</i> Скринінг та тестування на алергію на пеніцилін підвищують використання антибіотиків першої лінії. Справжня алергія виявлялася рідко (0,7–3%), а частота алергічних реакцій на цефалоспорины у таких пацієнтів була низькою (0–2%). Використання антибіотиків другої лінії асоціювалося з дещо вищим ризиком інфекцій. Результати підтверджують, що тестування ПА допомагає безпечно оптимізувати антибіотикотерапію</p>
19.	<p>The role of clinical pharmacists in patients with suspected allergy to β-lactams: A systematic review PubMed, 2023 [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37953114/]</p>	<p><i>Мета:</i> оцінити роль клінічного фармацевта у керуванні антибіотикотерапією у пацієнтів із підозрою на алергію до бета-лактамів. <i>Отримані результати:</i> фармацевтичне втручання, включно з опитуваннями, видаленням алергенів з етикеток, внутрішньошкірними та пероральними провокаційними тестами, підвищувало ефективне використання пеніцилінів, зменшувало призначення альтернативних антибіотиків та добову дозу, сприяло деескалації терапії і не викликало побічних ефектів. Втручання фармацевта є ефективним, безпечним і доцільним для щоденної клінічної практики, покращує використання бета-лактамів та зменшує потребу в антибіотиках другої лінії, проте потрібна стандартизація протоколів і тестів на десенсибілізацію</p>

Алергія на пеніциліни є найчастіше заявленою пацієнтами лікарською гіперчутливістю, однак у понад 90 % випадків вона не підтверджується як істинна імунологічно опосередкована реакція. Найпоширенішими клінічними проявами вважаються легкі шкірні висипання, які нерідко мають параінфекційний характер і не пов'язані безпосередньо з прийомом антибактеріального препарату. Гіпердіагностика алергії на пеніциліни зумовлює необґрунтоване уникання β -лактамних антибіотиків, заміну їх менш ефективними та економічно затратнішими альтернативами, а також сприяє

зростанню антибіотикорезистентності. Натомість систематична оцінка ризику алергічних реакцій дозволяє безпечно й раціонально застосовувати β-лактамі антибіотики, оптимізуючи антибактеріальну терапію та зменшуючи необґрунтоване використання препаратів резерву.

Оптимізація та безпека антибіотикотерапії є важливими складовими сучасної клінічної практики. Короткі курси антибіотиків тривалістю від двох до шести днів у дітей зі стрептококовими інфекціями ротоглотки демонструють клінічну ефективність, порівнянну зі стандартними десятиденними схемами лікування, хоча можуть супроводжуватися дещо вищою частотою легких побічних реакцій. Ампіцилін/сульбактам показав вищу ефективність і нижчий рівень ускладнень порівняно з цефалоспоринами третього покоління при лікуванні аспіраційної пневмонії, тоді як піперацилін/тазобактам продемонстрував ефективність і безпеку при інфекціях сечовивідних шляхів, не поступаючись карбапенемам. Короткотривалі періопераційні курси амоксициліну/клавуланату забезпечують належну профілактику післяопераційних інфекцій і водночас асоціюються з нижчою частотою небажаних ефектів. Додавання пробенециду до пероральних β-лактамічних антибіотиків підвищує їхню концентрацію в плазмі крові та сприяє посиленню терапевтичного ефекту.

Пеніциліни загалом характеризуються сприятливим профілем безпеки. Зокрема, півмецилінам вирізняється доброю переносимістю та рекомендований як препарат першої лінії при неускладнених інфекціях. Серйозні побічні реакції на ін'єкції бензатину пеніциліну G спостерігаються рідко, а летальні наслідки мають поодинокий характер. Водночас амоксицилін і його комбінації з клавулановою кислотою можуть у виняткових випадках спричиняти тяжкі шкірні реакції, зокрема синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. У дітей, які отримують пероральні антибіотики з приводу гострого риносинуситу, найчастішими побічними ефектами є діарея та абдомінальний біль, тоді як висипання трапляються рідше. Окремі пеніциліни, зокрема пеніцилін G, ампіцилін, амоксицилін, оксацилін і тикарцилін, можуть провокувати судомні напади за умов застосування високих доз або на тлі супутніх інфекцій; при цьому пеніцилін G характеризується підвищеним епілептогенним потенціалом.

Суттєвим чинником ризику є помилки у застосуванні пеніцилінів. Зокрема, плутанина між різними солями бензилпеніциліну (натрієвою, бензатиною та прокаїною) може призводити до неефективності терапії, передозування, тяжких нейроваскулярних уражень, кардіореспіраторної зупинки та летальних наслідків. Крім того, помилково зазначена алергія на пеніцилін асоціюється з підвищеним ризиком серйозних ускладнень, включно зі смертю, розвитком гострої серцевої недостатності, необхідністю госпіталізації до відділення інтенсивної терапії та проведенням штучної вентиляції легень.

Алергологічне тестування відіграє ключову роль у раціоналізації антибіотикотерапії. Прямі пероральні провокаційні тести з амоксициліном у пацієнтів з анамнезом нежиттєзагрозливих реакцій демонструють низьку частоту позитивних результатів (2–2,6 %). Подвійна гіперчутливість до цефазоліну та пеніцилінів є рідкісною (0,1–3,7 %), що дозволяє застосовувати цефазолін у більшості пацієнтів із непідтвердженою алергією на пеніцилін. Проведення алергічного тестування сприяє підвищенню використання антибіотиків першої лінії, зменшенню призначення альтернативних препаратів і пов'язаних із цим витрат без зростання ризику алергічних реакцій. Фармацевтичні втручання, зокрема детальний збір анамнезу, корекція маркування алергенів та виконання внутрішньошкірних і пероральних провокаційних тестів, довели свою ефективність у підвищенні раціонального використання β -лактамних антибіотиків і можуть безпечно впроваджуватися в клінічну практику.

Таким чином, алергія на пеніциліни у більшості випадків є перебільшеною та не підтверджується об'єктивними методами діагностики. Гіпердіагностика цієї патології призводить до необґрунтованого обмеження застосування β -лактамів, використання менш ефективних альтернативних антибіотиків і зростання антибіотикорезистентності. Систематична оцінка алергологічного анамнезу та впровадження тестування, включно з шкірними пробами, пероральними провокаційними тестами й фармацевтичними втручаннями, є безпечними та ефективними стратегіями, що дозволяють оптимізувати антибіотикотерапію у дітей, дорослих і вагітних, зменшуючи ризик серйозних побічних реакцій та покращуючи клінічні й економічні результати.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведений аналіз асортименту зареєстрованих антибактеріальних препаратів групи J01C « β -лактамі антибіотики, пеніциліни», представлених на фармацевтичному ринку України, засвідчив наявність 91 найменування лікарських засобів. Переважна більшість із них (83,5 %) є імпортованою продукцією з 14 країн світу, серед яких провідні позиції займають Індія, Австрія, Нідерланди, Кіпр та Велика Британія. Вітчизняне виробництво представлено лише одним підприємством – ПАТ «Київмедпрепарат», що вказує на значну залежність національного ринку від зовнішніх постачальників. Аналіз лікарських форм свідчить про домінування твердих форм випуску (таблетки, капсули, порошки), при цьому частка таблетованих форм становить 41,8 %. Крім того, більшість препаратів є комбінаціями пеніцилінів з інгібіторами β -лактамаз (65,9 %), що відповідає сучасним клінічним рекомендаціям і сприяє подоланню механізмів бактеріальної резистентності. Таким чином, попри достатню різноманітність терапевтичних опцій, висока частка імпортової продукції актуалізує потребу у розвитку вітчизняного виробництва з метою підвищення стабільності та фармацевтичної незалежності ринку.

За даними системи фармаконагляду, у 2024 році щодо препаратів групи J01C було зареєстровано 435 повідомлень про побічні реакції, що становить 13 % від загальної кількості повідомлень, отриманих для всіх системних протимікробних засобів. Найчастіше фіксувалися повідомлення, пов'язані із застосуванням комбінації амоксициліну з інгібітором β -лактамаз – 304 випадки (70 % серед усіх пеніцилінів), а також амоксициліну як монопрепарату – 114 випадків. Обидва лікарські засоби належать до групи доступу класифікації AWaRe, що відображає їх широке клінічне застосування та загалом сприятливий профіль безпеки.

Аналіз повідомлень про побічні реакції за 2023 рік засвідчив поодинокий характер небажаних явищ, асоційованих із застосуванням пеніцилінів: було зареєстровано лише два випадки у м. Чернівці та Чернівецькій області. Отримані дані свідчать про відносно низький ризик розвитку побічних реакцій при застосуванні пеніцилінів порівняно з іншими групами антибактеріальних препаратів. Водночас результати підкреслюють необхідність безперервного системного фармаконагляду з метою своєчасного виявлення та профілактики потенційних небажаних реакцій.

З метою поглибленого аналізу безпеки пеніцилінів і визначення принципів їх раціонального призначення було здійснено огляд сучасних наукових джерел, представлених у провідних електронних базах даних. Це дозволило систематизувати актуальні відомості щодо частоти алергічних реакцій, ефективності та безпечності окремих β -лактамних антибіотиків, а також ролі фармацевтичних втручань у оптимізації антибіотикотерапії. Встановлено, що алергія на пеніциліни є найпоширенішою серед заявлених лікарських алергій, однак понад 90 % таких випадків не підтверджуються як істинні імунологічні реакції. Найчастіше реєструються легкі шкірні висипання, які, як правило, не мають прямого причинно-наслідкового зв'язку з прийомом антибіотика. Гіпердіагностика алергії призводить до необґрунтованого виключення β -лактамів зі схем лікування, заміни їх менш ефективними альтернативними препаратами та підвищення ризику розвитку антибіотикорезистентності.

Результати аналізу літературних даних свідчать, що застосування коротких курсів антибіотикотерапії, а також використання ампіциліну/сульбактаму й піперациліну/тазобактаму характеризується високою ефективністю та сприятливим профілем безпеки. Додавання пробенециду до терапії пероральними β -лактамними антибіотиками сприяє підвищенню їх терапевтичної ефективності. Серйозні побічні реакції при застосуванні півмецилінаму або ін'єкцій бензатину пеніциліну G зустрічаються рідко, тоді як амоксицилін у поодиноких випадках може асоціюватися з розвитком тяжких

небажаних реакцій. Провокаційні алергологічні тести демонструють низьку частоту підтвердженої алергії, а поєднана гіперчутливість до цефазоліну та пеніцилінів трапляється нечасто. Проведення алергологічного тестування та впровадження фармацевтичних втручань сприяють розширенню використання антибіотиків першої лінії, зменшенню застосування альтернативних препаратів і пов'язаних із цим витрат, безпечно інтегруються у клінічну практику та забезпечують оптимізацію антибіотикотерапії.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. У результаті дослідження зібрано та систематизовано інформацію про пеніциліни, зареєстровані на фармацевтичному ринку України. Встановлено, що станом на період дослідження в Україні зареєстровано 91 найменування β -лактамних антибіотиків пеніцилінової групи, представлених різними міжнародними непатентованими назвами, лікарськими формами, дозуваннями та виробниками відповідно до АТС-класифікації.
2. Аналіз асортименту пеніцилінів показав його значне різноманіття та достатню доступність. Понад 80 % препаратів імпортуються з 14 країн, при цьому переважна більшість лікарських засобів представлена твердими лікарськими формами та комбінаціями з інгібіторами β -лактамаз, що відповідає сучасним клінічним рекомендаціям і сприяє підвищенню ефективності терапії резистентних інфекцій.
3. Дослідження побічних реакцій основних груп пеніцилінів (природних, напівсинтетичних і захищених) засвідчило, що для цієї групи антибіотиків характерний відносно низький ризик тяжких небажаних ефектів. Найчастіше реєструвалися алергічні реакції та порушення з боку шлунково-кишкового тракту, переважно легкого або помірного ступеня тяжкості. Захищені пеніциліни характеризувалися ширшим спектром побічних реакцій, що має клінічне значення при виборі антибактеріальної терапії.
4. За результатами аналізу повідомлень системи фармаконагляду встановлено, що у 2024 році зареєстровано 435 повідомлень про побічні реакції, пов'язані із застосуванням пеніцилінів, більшість з яких стосувалася амоксициліну та його комбінацій. Також встановлено, що повідомлення про побічні реакції на антибіотики загалом становили 8420 випадків (50,2 % від усіх повідомлень), що свідчить про актуальність подальшого системного моніторингу безпеки антибактеріальних лікарських засобів.
5. На підставі отриманих результатів сформульовано практичні рекомендації щодо безпечного та раціонального застосування пеніцилінів, які включають використання коротких курсів антибіотикотерапії, застосування

захищених пеніцилінів (ампіцилін/сульбактам, піперацилін/тазобактам), а також активну участь фармацевта у фармацевтичній опіці пацієнтів. Підкреслено, що фармацевт відіграє ключову роль у консультуванні пацієнтів, контролі дотримання режиму дозування, виявленні ризиків побічних реакцій та сприянні раціональному використанню антибіотиків.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Використання препаратів першої лінії та комбінацій з інгібіторами β -лактамаз. Для досягнення високої ефективності та мінімізації ризику побічних реакцій доцільно надавати перевагу амоксициліну/клавуланату, ампіциліну/сульбактаму та піперациліну/тазобактаму. Ці препарати ефективні проти резистентних бактеріальних штамів і відповідають сучасним клінічним рекомендаціям. Їх застосування сприяє оптимізації антибактеріальної терапії та зменшенню потреби в альтернативних антибіотиках.
2. Застосування коротких курсів антибіотиків. У випадках, коли клінічна ефективність терапії не знижується, рекомендується призначати короткі курси антибіотиків тривалістю 2–6 днів, зокрема у дітей зі стрептококовими інфекціями ротоглотки. Такий підхід забезпечує порівнянну ефективність зі стандартними 10-денними курсами лікування, зменшує ризик розвитку побічних реакцій, підвищує прихильність пацієнтів до терапії та сприяє раціональному використанню ресурсів системи охорони здоров'я.
3. Систематичне тестування на алергію та фармацевтичні втручання. Для безпечного застосування β -лактамних антибіотиків доцільно проводити шкірні та провокаційні тести на алергію, особливо у пацієнтів з анамнестичними даними щодо нежиттєзагрозливих реакцій. Фармацевтичні втручання, зокрема структуроване опитування пацієнтів, корекція інформації в медичній документації та контроль дозування, сприяють зменшенню призначення альтернативних антибіотиків і зниженню витрат на лікування.
4. Фармаконагляд та розвиток вітчизняного виробництва. Необхідно продовжувати систематичний фармаконагляд за побічними реакціями на пеніциліни з метою своєчасного виявлення потенційних ризиків і попередження ускладнень. Паралельно розвиток вітчизняного виробництва антибактеріальних лікарських засобів сприятиме підвищенню стабільності постачання, зменшенню залежності від імпорту та забезпеченню доступності препаратів у разі кризових ситуацій.

ДОДАТКИ

Додаток 1. Лікарські засоби (пеніциліни) за міжнародною непатентованою назвою, при застосуванні яких надійшли повідомлення про ПР/НППІ

№	МНН	Усього випадків	<>*	Відсутність ефективності лз	Несерйозна непередбачена ПР ЛЗ	Несерйозна передбачена ПР ЛЗ	Серйозна непередбачена ПР ЛЗ	Серйозна передбачена ПР ЛЗ	Несприятлива подія після імунізації
1	Amoxicillin	114	0	0	0	110	0	4	0
2	Amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	299	0	0	0	292	0	7	0
3	Amoxicillin and enzyme inhibitor	5	0	0	0	5	0	0	0
4	Ampicillin	16	0	0	0	16	0	0	0
5	Ampicillin and beta-lactamase inhibitor	1	0	0	0	1	0	0	0

Додаток 2. Класифікація антибіотиків AWaRe*

A (Access) Доступ	Wa (Watch) Спостереження	Re (Reserve) Резерв
Амоксицилін	Азитроміцин	Фосфоміцин внутрішньовенний
Амікацин	Цефдинір	Лінезолід
Ампіцилін	Цефіксим	Колістин
Амоксилін-клавуланат	Цефтріаксон	Поліміксин В
Бензилпеніцилін	Цефотаксим	Цефтазидим-авібактам
Цефазолін	Цефтазидим	Меропенем-ваборбактам
Хлорамфенікол	Цефуроксим	Плазоміцин
Кліндаміцин	Ванкоміцин (пероральний і внутрішньовенний)	
Клоксацин	Ципрофлоксацин	
Доксіциклін	Меропенем	
Гентаміцин	Піперацилін-тазобактам	
Метронідазол		
Нітрофурантоїн		
Феноксиметилпеніцилін		
Прокаїн пеніцилін		
Спектиноміцин		
Сульфаметоксазол-триметоприм		

*Примітка** – детальніше в Стандарті медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів із лікувальною та профілактичною метою» (додаток №3), Наказ МОЗ України від 23.08.2023 р. № 1513

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bartlett J.G. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea // *New England Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 346. – P. 334–339.
2. Bud R. *Penicillin: Triumph and Tragedy*. – Oxford University Press, 2007. – 352 p.
3. Chain E., Florey H.W., Gardner A.D. et al. Penicillin as a Chemotherapeutic Agent // *The Lancet*. – 1940. – Vol. 236(6104). – P. 226–228
4. Drawz S.M., Bonomo R.A. Three Decades of Beta-Lactamase Inhibitors // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2010. – Vol. 23(1). – P. 160–201
5. European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report 2022*. – Stockholm: ECDC, 2023. – 151 с. – (Antimicrobial resistance surveillance in Europe). – URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2022>
6. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) – Quarterly Data Extract Files [Електронний ресурс]. – U.S. Food and Drug Administration. – 2024. – URL: <https://fis.fda.gov/sense/app/10d539f9-de56-4d97-b74d-9c8b6326c2b1>
7. Fleming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to Their Use in the Isolation of *B. influenzae* // *British Journal of Experimental Pathology*. – 1929. – Vol. 10(3). – P. 226–236
8. Joint Task Force on Practice Parameters. *Drug allergy: an updated practice parameter* // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2010. – Vol. 105, № 4. – С. 259–273. – DOI: 10.1016/j.anai.2010.08.002
9. Laxminarayan R., Matsoso P., Pant S., Brower C., Røttingen J. A., Klugman K., Davies S. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 387, № 10014. – P. 168–175. – DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00474-2
10. Luintel A., Healy J., Blank M., Dryden S., Das A., Darzi A., Cooke G. The global prevalence of reported penicillin allergy: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Infection*. – 2025. – Vol. 90. – Art. 106429. – DOI: 10.1016/j.jinf.2025.106429

11. Macy E. Penicillin Allergy: Optimizing Diagnostic Protocols and Management Strategies // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 146, No. 1. – P. 33–41
12. Miller E. L. The penicillins: a review and update // *J Midwifery Womens Health*. – 2002. – Vol. 47, № 6. – P. 426–434. – DOI: 10.1016/S1526-9523(02)00330-6
13. Mudgal A., Chaudhary P. R., Nautiyal A., Sharma M., Tangri S. A review on penicillin antibiotics // *YMER*. – 2022. – Vol. 21, Issue 10. – P. 674. <https://ymerdigital.com/uploads/YMER211093.pdf>
14. Podolsky S.H. *The Antibiotic Era: Reform, Resistance, and the Pursuit of a Rational Therapeutics*. – Johns Hopkins University Press, 2015. – 358 p
15. Rolinson G.N. The History of Beta-Lactam Antibiotics // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 1998. – Vol. 12. – P. 3–10
16. Romano A., Caubet J.C. Antibiotic allergies in children and adults: From clinical symptoms to skin testing diagnosis // *Journal of Allergy and Clinical Immunology Practice*. – 2014. – Vol. 2(1). – P. 3–12.
17. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America // *Clinical Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 59(2). – P. 10–52
18. Sweetman S. C. *Martindale: The Complete Drug Reference*. – 39-th ed. – London: Pharmaceutical Press, 2017. – 2796 p.
19. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945 [Электронный ресурс]. – NobelPrize.org. – URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/summary>
20. Wanat M., Anthierens S., Butler C. C., Wright J. M., Dracup N., Pavitt S. H., Sandoe J. A. T., Tonkin-Crine S. Patient and prescriber views of penicillin allergy testing and subsequent antibiotic use: a rapid review [АНГЛ.] // *Antibiotics*. – 2018. – Vol. 7, № 3. – Article 71. – DOI: 10.3390/antibiotics7030071
21. World Health Organization. *WHO Model List of Essential Medicines: 22nd list (2021)*. – Geneva: World Health Organization, 30 Sep. 2021. – Reference number

- WHO/MHP/HPS/EML/2021.02. – 66 с. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>
22. Younus I., Sikander A., Misbah I., Fatima K., Irshad R., Nayyer T., Shakeel T., Maqbool T., Sabir S. Penicillins: an updated review on its therapeutic potential and resistance trends [англ.] // *Pakistan Journal of Medical & Cardiological Review*. – 2025. – Vol. 4, № 4. – P. 914–926. – DOI: 10.64105/s86a5q05
23. АТС Класифікація [Електронний ресурс] / Compendium.com.ua, 2025. – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/atc/>
24. База даних доказової медицини. Фармацевтична енциклопедія. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1822/baza-danix-dokazovoi-medicini>
25. Бондар М. В. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів: механізми розвитку й шляхи запобігання [Електронний ресурс] / М. В. Бондар, М. М. Пилипенко, М. Ю. Свінтуковський [та ін.] // *Медицина невідкладних станів*. – 2016. – № 3(74). – С. 11. – Режим доступу: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikorezistentnist-mikroorganizmiv-mehanizmi-rozvitku-y-shlyahi-zapobigannya/viewer>
26. Буткевич Т. А., Попович В.П. Аналіз асортименту активних фармацевтичних інгредієнтів, зареєстрованих на ринку України / Т. А. Буткевич, В. П. Попович // *Фармацевтичний часопис*. – 2020. – № 3. – С. 31–37. – <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.3.11429>
27. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua>
28. Е-рецепт на антибіотики запроваджено [Електронний ресурс] / Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками. – Режим доступу: https://www.dls.gov.ua/for_subject/e-recept-na-antibiotyky-zaprovadzhen/
29. Зайков С. В. Медикаментозна алергія на антибіотики. Частина I. Поширеність, механізми розвитку, клініка, лікування, профілактика // *Український медичний журнал*. – 2024. – № 3(163). – С. 256–263

30. Карти повідомлень про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарських засобів при їх медичному застосуванні / Державний експертний центр МОЗ України. – 2019. – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/materials/karti-povidomlen-pro-pobichni-reakczi-ta-abo-vidsutnist-efektivnosti-likarskih-zasobiv-pri-h-medichnomu-zastosuvanni/?role=applicant>
31. Луценко, О. Дослідження проблеми антибіотикорезистентності на регіональному рівні / О. Луценко, Г. Островська, Ю. Лавренюк [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2024. – Т. 24, № 2. – С. 31–35
32. Наказ МОЗ України від 23.08.2023 № 1513 Про затвердження Стандарту медичної допомоги "Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою" <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1694-23#Text>
33. Основні показники роботи системи фармаконагляду України за 2024 рік [Електронний ресурс]/ Державний експертний центр МОЗ України. – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/materials/osnovni-pokaznyky-roboty-systemy-farmakonaglyadu-ukrayiny-za-2024-rik/?role=doctors>
34. Посохова, К. А. Висвітлення проблем раціонального застосування антибіотиків при викладанні фармакології / К. А. Посохова, О. М. Олещук, О. О. Шевчук // Медична освіта. – 2019. – № 1. – С. 107–110
35. Проблема антибіотикорезистентності в Україні: важливість бактеріологічних досліджень [Електронний ресурс] // Центр громадського здоров'я МОЗ України. – Режим доступу: <https://tr.cdc.gov.ua/news/problema-antybiotyko-rezystentnosti-v-ukrayini-vazhlyvist-bakteriologichnyh-doslidzhen>
36. Романюк Л. Б. Антибіотикорезистентність умовно-патогенних мікроорганізмів: актуальність, умови виникнення, шляхи подолання / Л. Б. Романюк, Н. Я. Кравець, С. І. Климнюк [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2019. – Т. 98, № 4. – С. 63–70. – Режим доступу: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.4.10965>

37. Савенкова Л.М. Антибіотикорезистентність збудників інфекцій в Україні: сучасний стан і виклики // Український медичний часопис. – 2021. – №3(137). – С. 45–50.
38. Стан антибіотикорезистентності в Україні: результати дослідження AURA. Частина 1 [Електронний ресурс] // Health-ua.com. – Режим доступу: <https://health-ua.com/hirurgiya/antibiotikorezistentnist/63462-stan-antibotikorezistentnost-vukran-rezultati-dosldzhennya-aura-chastina-1>
39. У чому найбільша загроза від самолікування антибіотиками – пояснення експерта [Електронний ресурс]. – Центр громадського здоров'я МОЗ України. – 2022. – Режим доступу: <https://phc.org.ua/news/u-chomu-naybilsha-zagroza-vid-samolikuвання-antibiotikami-poyasnennya-eksperta>