

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

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

На тему: **«Менеджмент ризиків застосування бета-лактамних
антибіотиків під час вагітності»**

Виконала: здобувачка вищої освіти 5 курсу, групи 118М1Б

Напряму підготовки (спеціальності)

226 «Фармація»

Освітньої програми «Фармація»

Усатенко Таміла Геннадіївна

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

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

Київ-2025

ЗМІСТ

	стор.
ЗМІСТ.....	2
ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. МЕНЕДЖМЕНТ РИЗИКІВ ЗАСТОСУВАННЯ БЕТА- ЛАКТАМНИХ АНТИБІОТИКІВ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ.....	5
1.1. Бета-лактамі антибіотики. Сучасний огляд.....	5
1.2. Бета-лактамі антибіотики. Клініко-фармакологічна характеристика..	13
1.3. Бета-лактамі антибіотики. Застосування під час вагітності.....	28
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....	37
2.1. Методи дослідження	37
2.2. Аналіз історій хвороб.....	38
2.3. Анкетування.....	38
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.....	40
3.1. Аналіз історій хвороб	40
3.2. Анкетування клінічних фармацевтів	43
ВИСНОВКИ.....	46
SUMMARY.....	47
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	48
ДОДАТКИ.....	53

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

ЛЗ – лікарський засіб

НПР – несприятлива побічна реакція

ПЗБ - пеніцилін-зв'язуючий білок

ПБП - пептид-зв'язуючий білок

ЛПС – ліпополісахарид

МІК - мінімальна інгібуюча концентрація

ВСТУП

Актуальність.

Лікування різноманітних хірургічних інфекцій, таких як інтраабдомінальна, урологічна, ранова, центральна нервова система та сепсис, є важливою проблемою застосування антибіотиків у вагітних і під час вигодовування грудьми. Післяопераційна ранова інфекція, також відома як кесарів розтин, і гострий мастит є найпоширенішими причинами застосування антибіотиків у вагітних і в лактаційному періоді.

Антибіотики під час вагітності можуть спричинити короточасні (наприклад, уроджені аномалії) або віддалені (наприклад, бронхіальну астму, atopічний дерматит) побічні ефекти у новонароджених. З іншого боку, достатньо даних про безпечність і ефективність використання ліків під час вагітності надано лише 10% ліків. Зазвичай вважається, що антибіотики, такі як ванкоміцин, нітрофурантоїн, метронідазол, кліндаміцин, бета-лактами та фосфоміцин, безпечні та ефективні під час вагітності. Водночас рекомендується уникати застосування тетрациклінів і фторхінолонів.

Задачі дослідження:

- вивчити безпечність бета-лактамних антибіотиків В у вагітних жінок;
- оцінити ризики лікарських взаємодій, в т.ч. при комплексному лікуванні;
- визначити шляхи покращення фармацевтичної опіки.

Матеріали і методи: аналіз історій хвороб жінок та анкетування.

Апробація результатів. "INNOVATIONS OF MODERN SCIENCE AND EDUCATION"», 29-31.01.2026, м. Ванкувер, Канада.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дослідження допоможуть у покращенні та оптимізації застосування бета-лактамних антибіотиків під час вагітності.

1. Менеджмент ризиків застосування бета-лактамних антибіотиків під час вагітності.

1.1. Бета-лактамні антибіотики. Сучасний огляд.

Існує значний клас антибактеріальних препаратів, відомих як β -лактамні антибіотики, які використовуються в усьому світі. Одним з найважливіших досягнень у галузі сучасної хіміотерапії є винахід та комерціалізація першого β -лактамного антибіотика, відомого як Пеніцилін G. З часом у лікуванні було включено безліч інших β -лактамних антибіотиків, що призвело до значних змін у лікуванні бактеріальних інфекцій. Збільшення резистентності бактерій призвело до зниження ефективності їхніх антибактеріальних властивостей. Серед кількох механізмів резистентності, генерація ферментів β -лактамаз є одним з найбільш широко досліджених та поширених методів. Для ефективного вирішення проблеми резистентності було продемонстровано, що використання інгібіторів бета-лактамаз у поєднанні з β -лактамними антибіотиками широкого спектру дії перетворилося на ефективну стратегію. Метою цього дослідження є вивчення структурних властивостей кількох типів бета-лактамних антибіотиків, включаючи пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми, монобактами та пенеми. Досліджувані якості включають їх стабільність, чутливість до β -лактамаз, механізми дії та антибактеріальний спектр ефектів. Дискусія також стосується інгібіторів β -лактамаз, які поділяються на дві категорії: ті, що структурно пов'язані з β -лактамною системою, і ті, що не пов'язані з нею, а також їх ймовірних механізмів інгібування. [1]

Мікроорганізми відповідають за синтез антибіотиків, хімічних речовин, здатних вбивати або запобігати росту бактерій. Антибіотики – це більш загальне слово, яке також включає інші препарати, що вважаються напівсинтетичними.

У 1877 році Пастер і Жубер були першими дослідниками, які визнали терапевтичний потенціал мікроорганізмів та їх похідних як медичних засобів. Попередні дослідники не визнавали цей потенціал. Незважаючи на те, що вона не розмножувалася, бацила сибірської виразки демонструвала швидкий ріст, коли її поміщали у стерильну сечу. Крім того, вона миттєво гинула, якщо звичайні бактерії, що передаються по повітрю, одночасно вводили в сечу. Порівнянні результати були отримані при використанні тварин, які мали схожий досвід. В результаті свого твердження, що життя руйнує життя більшою мірою серед нижчих організмів, ніж серед вищих, вони дійшли висновку, що бацилу сибірської виразки можна вводити тваринам у великих кількостях, не завдаючи жодної шкоди, за умови, що «звичайні бактерії» одночасно вводяться тварині. Той факт, що це відкриття може бути дуже корисним для розробки методів лікування, був тим, що вони визнали.

У 1928 році Александр Флемінг, директор з інокуляції в лікарні Святої Марії в Паддінгтоні, Лондон, зробив спостереження, що кілька чашок Петрі, які були інокульовані стафілококом і випадково залишилися на лабораторному столі на початку літа, були забруднені грибом, відомим як *Penicillium notatum*. Він помітив, що заражена цвіль була оточена напівпрозорим ореолом, що свідчило про лізис колоній стафілокока та сповільнення темпів їх росту. На основі цього було висунуто гіпотезу, що грибок може виробляти хімічну речовину, яка вбиває бактерії. У 1932 році Флемінг представив усі результати свого дослідження щодо виділення нового антибактеріального засобу з метаболітів *Penicillium notatum*. Це дослідження ще проводилося. Пеніцилін – це назва, яку він дав нещодавно відкритому антибіотику, що було посиленням на рід *Penicillium*. Спочатку відкриття Флемінга ні в кого не викликали інтересу, і до початку Другої світової війни не було жодного наміру використовувати їх у терапевтичних цілях. [2, 3, 4]

В Оксфорді Ернст Борис Чейн та лорд Говард Флорі продовжили дослідження Флемінга, що призвело до успішного виділення пеніциліну та початку його виробництва в промислових масштабах у 1940 році. Вісімнадцять місяців по тому Едвард Абрахам провів хроматографічне очищення пеніциліну, після чого розпочалися експерименти з оцінки антибактеріальної дії антибіотика на тваринах. У 1943 році Роберт Робінсон чіткіше роз'яснив хімічну структуру пеніциліну, що значно полегшило подальше виробництво антибіотика. У 1945 році Флемінг, Чейн та Флорі були удостоєні першої в історії Нобелівської премії з фізіології та медицини за їхній внесок у галузь фізіології та медицини.

Згідно з результатами дослідження, проведеного Блумбергом та Стромінгером у 1974 році для визначення механізму дії пеніциліну (1), було виявлено, що пеніцилін (1) та D-Ala-D-Ala (2) термінальна частина пептидоглікану (PGN) у клітинних стінках грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів мають структурну схожість. Крім того, було запропоновано, що всі β -лактамі антибіотики мають здатність діяти як інгібітори розвитку бактеріальних клітинних стінок. [5, 6]

Існує жорстка структура, відома як клітинна стінка, яка оточує цитоплазматичну мембрану бактерій. Ця мембрана необхідна для підтримки регулярного росту та розвитку бактерій. Діамінопімелінова кислота, мурамова кислота, тейхоева кислота, амінокислоти, вуглеводи та ліпіди є компонентами, що створюють стінки капсули. Муреїн, мукопептид або пептидоглікан (PGN) – все це назви складної макромолекули, яка утворюється при поєднанні цих компонентів. ПГН – це гетерополімерний компонент клітинної стінки, який завдяки своїй широко зшитій решітчастій архітектурі надає клітині механічної стабільності та жорсткості. Він складається з гліканових ланцюгів, які є лінійними послідовностями двох аміноглікозидів, що чергуються один з одним (N-ацетилглюкозамін та N-ацетилмурамінова кислота), і демонструє зшиті

зв'язки з пептидними ланцюгами. Існує широкий діапазон варіацій у зшитих пептидних ланцюгах, присутніх серед різних видів бактерій.

У виробництві PGN беруть участь близько тридцяти ферментів, і цей процес можна розділити на три основні етапи. Виробництво уридиндифосфату (UDP)-ацетилмурамілпентапептиду, також відомого як Park-нуклеотид, відбувається протягом першої фази, яка відбувається в цитоплазмі. Коли справа доходить до синтезу Park-нуклеотиду, включення D-Ala-D-Ala дипептиду є останнім етапом процесу. Для успішного виробництва цього дипептиду необхідні попередня рацемізація L-аланіну та каталітична конденсація D-аланіл-D-аланінсинтазою. Саме на другому етапі відбувається контакт між UDP-ацетилмурамілпентапептидом та UDP-ацетилглюкозаміном. Ця взаємодія призводить до вивільнення уридинових нуклеотидів та утворення довгого полімеру. Приєднання пентапептидного цукру до фосфоліпиду за допомогою пірофосфатного містка, розташованого всередині цитоплазматичної мембрани, призводить до утворення гетерополімеру. На наступному етапі додається UDP-ацетилглюкозамін, а потім до суміші додаються п'ять залишків гліцину. Перша реакція зшивання пентагліцинової одиниці проходить через цитоплазматичну мембрану, а потім орієнтується через периплазму, яка є ділянкою, розташованою між зовнішньою мембраною та цитоплазматичною мембраною. [7, 8]

Відбувається роз'єднання між усією одиницею та фосфоліпідом, з'єднаним з мембраною. Саме на третьому етапі завершується процес зшивання. У периплазматичній області відбувається реакція транспептидації, яка каталізується відповідно транспептидазами. Залишок серину використовується в активному центрі транспептидаз, що дозволяє переформувати пептидні зв'язки. Через тимчасовий ковалентний зв'язок вони взаємодіють з дипептидом D-Ala-D-Ala, який присутній у структурі пентапептиду (наприклад, l-аланін-d-глутамат-L-мезо-діамінопімелат-d-

аланін-d-аланін). Точніше, вони взаємодіють з карбоксильною групою четвертого залишку (D-Ala). Для відновлення ферменту аміно-кінцева субодиниця кінцевого гліцинового залишку пентагліцинової одиниці утворює ковалентний зв'язок з карбоксильною групою четвертого залишку, приєднаної до транспептидази. Це призводить до утворення п'ятого залишку, яким є D-Ala. Антибіотики, що класифікуються як β -лактами, мають здатність пригнічувати останній етап синтезу пептидогліканів, який опосередковується транспептидазами. В еукаріотичних клітинах відсутність пептидогліканів і транспептидаз забезпечує селективну токсичність β -лактамних антибіотиків, що, у свою чергу, полегшує безпечне введення цих антибіотиків як тваринам, так і людям.

Антибіотики, що належать до класу β -лактамів, здатні ефективно перешкоджати каталітичній активності бактеріальних транспептидаз. Як наслідок цього, ці ферменти називають пеніцилін-зв'язуючими білками, або скорочено ПЗБ. Загалом, більшість видів бактерій мають щонайменше чотири ПЗБ. ПЗБ 1–3 з високою молекулярною масою виконують функції транспептидаз та трансглікозилаз у *Escherichia coli*, тоді як ПЗБ 4–6 з низькою молекулярною масою виконують роль d-аланінкарбоксіпептидаз.

Ефективність інгібування ПЗБ пеніциліну та інших β -лактамних антибіотиків визначається структурними, геометричними та стереохімічними відповідністями, що існують між амідними зв'язками пеніциліну (1) та субстратом ферменту (D-Ala-D-Ala дипептид –2) (як показано на рисунку 1.1.). Пеніцилін (1) розпізнається пеніцилін-зв'язуючими білками (ПЗБ) хемоселективним чином, незважаючи на те, що він має пептидоміметичні властивості. Дані свідчать про те, що за наявності β -лактамних антибіотиків транспептидази або пеніцилін-зв'язуючі білки (ПЗБ) об'єднуються, утворюючи пеніцилоїл-ферментний комплекс. Цей комплекс створює стеричну перешкоду для приєднання аміно-кінцевої групи пентагліцинової одиниці, що, у свою

чергу, перешкоджає реакції деацетилювання, яка каталізується транспептидазою.

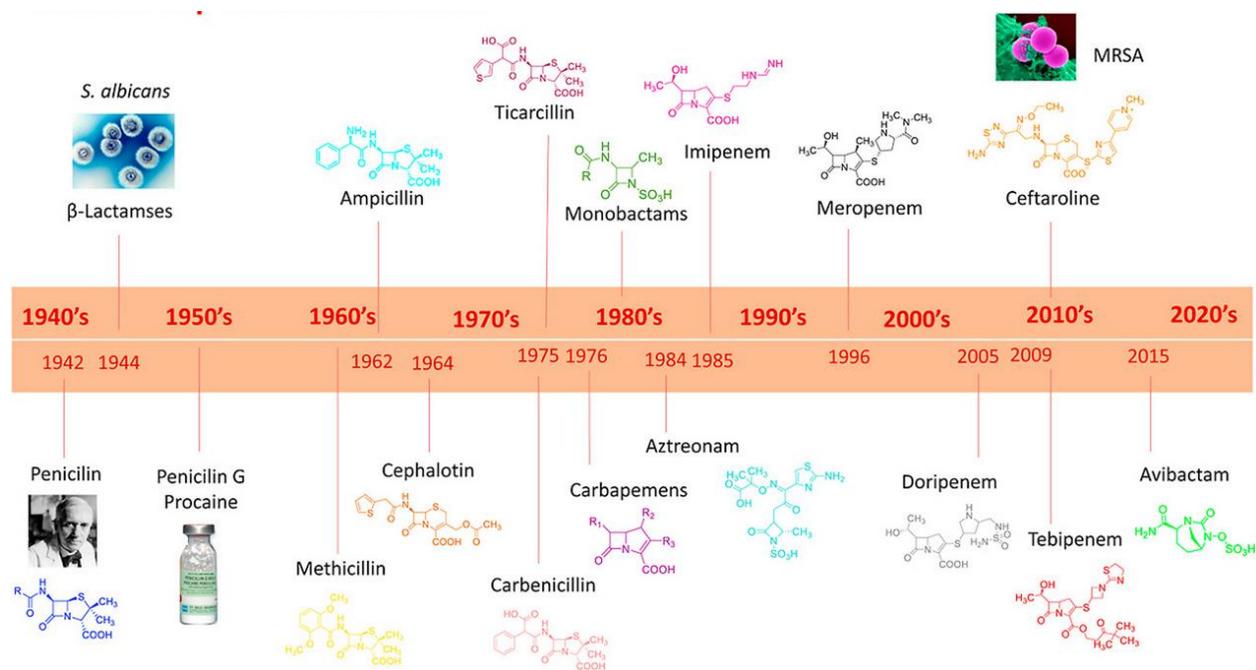


Рис. 1.1. часова шкала β -лактамних антибіотиків.

Ця особлива риса свідчить про незворотність інгібування ферменту, що стає можливим завдяки нуклеофільному приєднанню залишку серину, розташованого в активному центрі, до карбонільного фрагмента структури β -лактаму. Як наслідок цього, слабкі зшиті зв'язки, присутні в пептидоглікані, роблять ріст бактерій особливо схильним до лізису та загибелі клітин. Антибіотики, що належать до класу β -лактамів, називають бактерицидними агентами з цією особливою властивістю. Причина різниці в розпізнаванні амідних карбонілів транспептидазами між пеніциліном G (1) та іншими β -лактамними антибіотиками полягає в тому, що існують варіації в хімічній реакційній здатності цих амідних карбонілів. Значну реакційну здатність проявляє карбонільна група β -лактамної системи, яка демонструє більш електрофільну природу порівняно з амідним карбонілом, що знаходиться в бічному ланцюзі загальної структури пеніциліну та інших β -лактамних

антибіотиків. Як результат, β -лактамне кільце є основною фармакофорною групою, присутньою в β -лактамних антибіотиках.

Структурні та композиційні відмінності в клітинних стінках бактерій є основою для класифікації бактерій на грампозитивні та грамнегативні категорії. Ці відмінності призводять до унікальних кольорових реакцій, коли бактерії забарвлюються за Грамом. Порівняно з грамнегативними бактеріями, грампозитивні бактерії мають вищу концентрацію пептидоглікану (PGN) у своїх клітинних стінках, що робить їх структуру більш жорсткою та товстою. PGN розташований поблизу поверхні клітини. Пептидоглікан знаходиться лише зовні поверхневих макромолекул, які містяться всередині капсули. Молекули β -лактамних антибіотиків з низькою молекулярною масою можуть легко проходити через зовнішній шар цитоплазматичної мембрани, щоб легко отримати доступ до ПЗБ або транспептидаз. [9, 10]

З іншого боку, клітинна стінка грамнегативних бактерій складніша та тонша, ніж у грампозитивних бактерій. Вона складається із зовнішньої мембрани, яка оточує тонкий шар пептидоглікану. Вона оточена двома мембранами: внутрішньою та зовнішньою мембранами. Окрім запобігання втраті периплазматичних білків та обмеження проникнення гідролітичних ферментів, зовнішня мембрана також виконує функцію фізичного бар'єру. Зокрема, вона діє як бар'єр, що запобігає проходженню певних антибіотиків. Фосфоліпіди, ліпопротеїни та ліпополісахариди є компонентами, що складають структуру зовнішньої мембрани. Ці компоненти є основним фактором вірулентності у грамнегативних бактерій, і вони мають здатність впливати на біологічні процеси, що посилюють запальні реакції. Каскад комплементу може бути активований цим ендотоксином, який є слабким антигеном, не унікальним для жодного конкретного організму. Антитіла здатні його нейтралізувати. Фосфоліпідний шар, орієнтований до клітинної стінки, та накладений шар, що складається з ліпополісахариду (ЛПС), – це дві відмінні

характеристики зовнішньої мембрани, яку можна описати як таку, що має незвичайну форму для клітинних мембран.

Якщо дивитися зсередини клітини, ліпідний компонент ЛПС орієнтований у цьому напрямку. Полісахаридний компонент складається з первинного полісахариду, який побудований з цукрів з 6, 7 та 8 атомами вуглецю, а також полісахариду "О", який складається з цукрів з 6 атомами вуглецю та поширюється на поверхню клітини. Існує багато різних організмів, і навіть в межах одного виду бактерій є різні штами, які містять різні цукри у своїх полісахаридних ланцюгах. Кілька серогруп грамнегативних бактерій класифікуються відповідно до полісахариду "О" ліпополісахариду (ЛПС), який відіграє важливу роль як антигенний детермінант. Порини - це деякі з білкових каналів, що знаходяться в компонентах зовнішньої мембрани. Порини - це білки, що складаються з субодиниць, що об'єднуються, утворюючи пори в зовнішній мембрані. Ці пори відповідають за утворення каналів, які дозволяють низькомолекулярним сполукам, таким як гідрофільні антибіотики та поживні речовини, дифундувати через мембрану. Хоча вони здатні транспортувати молекули селективним та неселективним чином, вони не здатні робити це у напрямку, протилежному градієнту концентрації. Порини обмежують проникнення широкого спектру антимікробних препаратів у цитоплазму грамнегативних бактерій. Це пояснюється тим, що порини запобігають проникненню молекул з молекулярною масою понад 600 Да через ці канали. Щоб проникнути в цитоплазму та досягти своїх цілей, антибіотики повинні мати здатність проходити через зовнішній бар'єр грамнегативних бактерій, а також через цитоплазматичну мембрану. Незважаючи на те, що деякі з них активно переміщуються через цитоплазматичну мембрану за допомогою механізмів транспорту субстрату, більшість з них, здається, досягають своїх цілей через процес дифузії через поринові канали. Як наслідок, грамнегативні бактерії часто більш стійкі до антибактеріальних засобів, ніж

грампозитивні бактерії. Було виявлено, що кількість пор, присутніх у зовнішній мембрані, відрізнялася серед різних видів грамнегативних бактерій. Діаметри цих пор також варіювалися. [11, 12, 13, 14]

1.2. Бета-лактамі антибіотики. Клініко-фармакологічна характеристика.

Коли йдеться про антибіотики, найпоширенішою групою є β -лактами. Протягом десятиліть після відкриття бензилпеніциліну в 1920-х роках було розроблено безліч похідних пеніциліну та споріднених сімейств β -лактамінів. До них належать цефалоспориїни, цефаміциїни, монобактамії та карбапенеміи. Однією з причин розробки кожного нового класу β -лактамінів є або розширення спектру дії, щоб включити додаткові види бактерій, або боротьба зі специфічними механізмами резистентності, що сформувалися в популяції бактерій, на яку спрямоване лікування. Переважною причиною резистентності до β -лактамінів є синтез бактеріями ферментів β -лактамаз. Ці ферменти відповідають за гідроліз β -лактамного кільця, що зрештою робить лікування неефективним. Найновіші зусилля щодо боротьби з резистентністю включають розробку нових інгібіторів β -лактамаз широкого спектру дії. Ці інгібітори призначені для впливу на низку проблемних β -лактамаз, включаючи цефалоспориїнази та карбапенемази на основі серину, що значно обмежує доступність альтернативних терапевтичних варіантів. Ця книга пропонує ґрунтовний огляд β -лактамних антибіотиків, що використовуються зараз, а також огляд багатьох нових сполук, що розробляються. Коли йдеться про антибіотики, найчастіше використовуються β -лактами, такі як пеніцилін. Можливо, слід докласти зусиль для розробки інгібіторів широкого спектру дії ферментів β -лактамаз, що виробляються бактеріями, щоб зменшити стійкість до цієї важливої категорії антибіотиків. [23, 24] Найпоширеніші групи антибіотиків в США представлені на рис. 1.2.

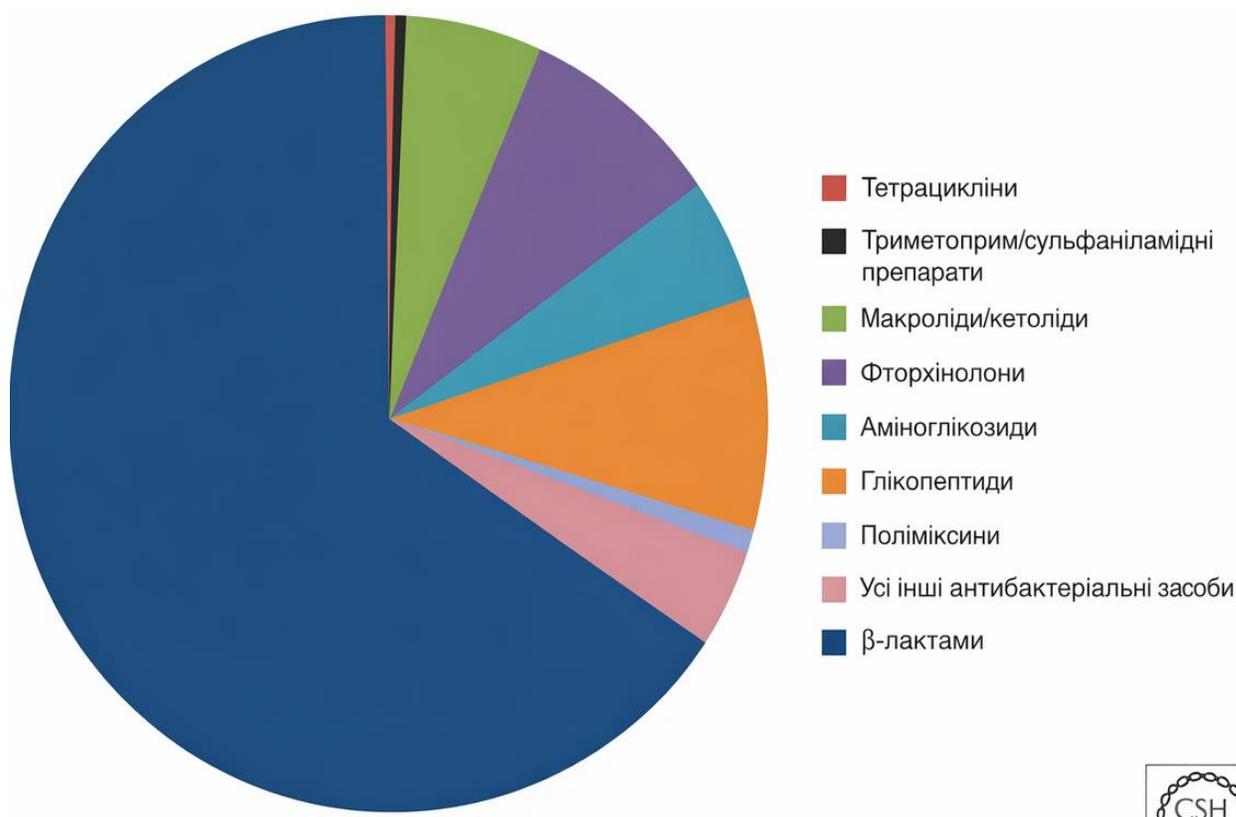


Рис. 1.2. Відсоток рецептів на ін'єкційні антибіотики у Сполучених Штатах, виписаних для кожного класу між 2004 і 2014 роками. Відсоток стандартних одиниць для кожного ін'єкційного антибіотика, призначеного у Сполучених Штатах між 2004 і 2014 роками, такий: β-лактами - 65,24 відсотка; глікопептиди - 9 відсотків; фторхінолони - 8 відсотків; макроліди/кетоліди - 6 відсотків; аміноглікозиди - 5 відсотків; поліміксини - 1 відсоток; триметоприм/сульфаметоксазол - 0,5 відсотка; тетрацикліни (крім тигецикліну) - 0,4%; та всі інші антибіотики, включаючи даптоміцин, лінезолід та тигециклін, - 4,21 відсотка.

Фармакодинаміка.

Антибіотики, відомі як β-лактами, – це бактерицидні препарати, які переривають процес формування клітинної стінки бактерій. Вони досягають цього, утворюючи ковалентний зв'язок з пеніцилін-зв'язуючими білками (ПЗБ), які є ферментами, що відіграють роль на останніх стадіях зшивання пептидогліканів у грамнегативних та грампозитивних бактерій. За даними

Георгопападаку та Лю (1980), кожен вид бактерій має окремий набір пеніцилін-зв'язуючих білків (ПЗБ), який зазвичай становить від трьох до восьми ферментів для кожного виду. У своєму дослідженні 1965 року Тіппер та Стромінгер пояснили механізм, за допомогою якого пеніцилін пригнічує транспептидацію бактеріальних пептидогліканів. Вони зробили це, визначивши структурну подібність пеніциліну G до термінального дипептиду d-Ala-d-Ala, який присутній у новоутвореному пептидоглікані проліферуючих бактеріальних клітин. Зараз широко визнано, що цей конкретний підхід передбачає зв'язування пеніциліну або іншого β -лактаму із серином, який присутній в активному центрі всіх функціональних пеніцилін-зв'язуючих білків (ПЗБ) (Georgopapadaku et al. 1977). Після цього антибіотик може поступово гідролізуватися неактивним ацильним ферментом, що утворився, що призведе до утворення молекули, неактивної з мікробіологічної точки зору (Frère and Joris 1985). Кілька досліджень, проведених останнім часом, показали, що специфічні β -лактамні антибіотики, такі як цефтаролін, мають здатність зв'язуватися з алостеричним сайтом у ПЗБ2а *Staphylococcus aureus*, тим самим підвищуючи чутливість організму до антибіотика (Otero et al. 2013; Gonzales et al. 2015).

Існує кілька видів пеніцилін-зв'язуючих білків, які можна класифікувати за їхньою молекулярною масою (Goffin and Ghuysen 1998; Massova and Mobashery 1998). Низькомолекулярні пеніцилінзв'язуючі білки здебільшого функціонують як монофункціональні d-Ala-d-Ala карбоксипептидази. У класифікації високомолекулярних пеніцилінзв'язуючих білків (ПЗБ) існує два підкласи: клас А, який включає біфункціональні ферменти, що мають як транспептидазні, так і трансглікозилазні домени, та клас В, який включає d-Ala-d-Ala-залежні транспептидази. Обидва ці підкласи називаються біфункціональними ферментами. Існує принаймні один важливий ПЗБ, який присутній у кожного виду. Цей ПЗБ відрізняється своєю унікальною

селективністю до зв'язування з β -лактамами, яка варіюється залежно від виду та класів β -лактамів (Curtis et al. 1979; Georgoparadaki and Liu 1980). Критичні пеніцилінзв'язуючі білки (ПЗБ) у грамнегативних бактерій включають високомолекулярні ПЗБ 1a та 1b, які сприяють лізису клітин; ПЗБ2, інгібування якого зупиняє поділ клітин та індукує утворення сферичних клітин; і PBP3, інгібування якого призводить до зупинки поділу клітин та філаментациї. Усі ці PBP необхідні для лізису клітин. Можливо, що пригнічення одного або кількох із цих пеніцилін-зв'язуючих білків (PBP) призведе до загибелі клітин (Spratt 1977, 1983). Фішер та Мобашері (2016) проводять поглиблене дослідження активності PBP у грампозитивних бактеріях, а також у *Mycobacterium tuberculosis*.

Пеніциліни.

Пеніцилін G, також відомий як бензилпеніцилін, був першим β -лактамним антибіотиком, який застосовувався в клінічній практиці. Він в основному використовувався для лікування стрептококових інфекцій завдяки своїй надзвичайній ефективності (Rammelkamp and Keefe 1943; Hirsh and Dowling 1946). Пеніцилін V (феноксиметилпеніцилін), пеніцилін, що зустрічається в природі та доступний у пероральній формі, досі використовується як для терапевтичних, так і для профілактичних цілей при інфекціях від середньої до тяжкої тяжкості, спричинених чутливими *Streptococcus* spp., особливо у дітей (Pottegard et al. 2015). Поява пеніцилін-резистентних стафілококів, які продукують пеніциліназу, у пацієнтів, які отримували пеніцилін G, призвела до зменшення використання цього антибіотика. Це призвело до початку пошуку пеніцилінів, які мають більшу стійкість до стафілококових β -лактамаз (Kirby 1944, 1945; Medeiros 1984). Збірник пеніцилінів, які мають історичне та терапевтичне значення. Пеніцилін-стабільні пеніциліни, що мають клінічне значення, включають метицилін, оксацилін, клоксацилін та нафцилін. Нафцилін пропонується як кращий β -

лактама для лікування шкірних інфекцій, катетерних інфекцій та бактеріємії, спричиненої метицилін-чутливим золотистим стафілококом (MRSA), згідно з Бамбергером та Бойдом (2005). До появи метицилін-резистентного золотистого стафілокока (MRSA) у 1979–1980 роках (Hemmer et al. 1979; Saroglou et al. 1980) усі ці антибіотики переважно використовувалися для лікування стафілококових інфекцій.

Ампіцилін та амоксицилін, обидва з яких були розроблені в 1970-х роках, були прикладами пеніцилінів, що демонстрували посилену дію проти грамнегативних бактерій. Обидва ці пеніциліни були доступні для перорального застосування. Спочатку ці препарати використовувалися для лікування інфекцій, спричинених ентеробактеріями. Однак вони неефективно пригнічували ріст *Pseudomonas aeruginosa*, що стало більшою проблемою наприкінці 1970-х років. Хоча карбеніцилін був першим випущеним протипсевдомонадним пеніциліном, йому бракувало стійкості до гідролізу β -лактамаз і він мав нижчу ефективність порівняно з піперациліном або тикарциліном, які пізніше стали протипсевдомонадними пеніцилінами. *P. aeruginosa*, кишкові бактерії, анаеробні бактерії та чутливі до пеніциліну стафілококи були включені до спектру дії цих останніх препаратів, які вважалися потужними пеніцилінами широкого спектру дії. Вони широко використовувалися для лікування важких внутрішньолікарняних інфекцій, особливо в поєднанні з інгібітором β -лактамази.

Цефалоспорини.

У 1950-х роках відкриття природного пеніциліназостійкого цефалоспорину С відкрило новий шлях для розробки великої кількості нових цефалоспоринів (Newton and Abraham 1956; Abraham 1987). Ці цефалоспорини були розроблені для боротьби з інфекціями, спричиненими *S. aureus*, який на той час був переважним патогеном, що продукує пеніциліназу, що мав медичне значення. Кілька різних цефалоспоринів були впроваджені в клінічну практику

(Abraham 1987), і їх вводили перорально або парентерально. Сполуки демонстрували антибактеріальну ефективність, причому мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) зазвичай падали нижче 4 мкг/мл при тестуванні на стафілококи, *Streptococcus pneumoniae* та кишкові бактерії, які не продукують β -лактамазу. Парентеральні препарати зазвичай були у вісім разів сильнішими, ніж пероральні фармацевтичні препарати, які використовувалися в певних ситуаціях для заміни пероральних пеніцилінів пацієнтам з алергією на пеніцилін. Коли йдеться про лікування легких та помірних шкірних інфекцій, спричинених метицилін-чутливим золотистим стафілококом (MSSA), початкові цефалоспорини, особливо ті, що належать до підкласу цефалоспоринів I (Bryskier et al. 1994), що були випущені до 1980 року, були схильні до гідролізу різноманітними β -лактамазами, що розвинулися після їх клінічного впровадження. Це призвело до обмеженого використання лише кількох ранніх сполук. Основною метою цих сполук було лікування легких та помірних шкірних інфекцій, спричинених MSSA, для лікування шкірних інфекцій. Цефазолін, який здатний досягати підвищених концентрацій у жовчі, досі використовується для хірургічної профілактики та лікування інфекцій черевної порожнини (Sudo et al. 2014). Крім того, було показано, що він ефективний як емпірична терапія у вісімдесяти відсотків японських немовлят, які вперше перенесли інфекцію верхніх сечовивідних шляхів (Abe et al. 2016).

Цефаміцин цефокситин та цефалоспорини з підкласів цефалоспоринів III та IV були серед парентеральних препаратів, випущених у 1980-х роках (Bryskier et al. 1994). Ці антибіотики продовжують бути важливими для лікування серйозних інфекцій, спричинених грамнегативними організмами. Хоча новий оксацефем моксилактам, також відомий як латамоксеф, продемонстрував антимікробну ефективність, порівнянну з ефективністю підкласів цефалоспоринів III/IV, він демонстрував чудову стабільність до гідролізу β -лактамазами (Sato et al. 2015). Однак він не був особливо успішним

антибіотиком, частково через відносно підвищену частоту кровотеч у пацієнтів, яким вводили цей препарат (Brown et al. 1986). Однією з відмінних характеристик цефаміцину цефокситину є його характерний 7-метокси бічний ланцюг, який забезпечує стабільність до β -лактамаз типу TEM, включаючи β -лактамази розширеного спектру (ESBL). Згідно з Jacoby та Nan (1996), він має антибактеріальні властивості, корисні проти MSSA, а також кишкових бактерій, які не виробляють надмірної кількості цефалоспориноаз AmpC. Цефотаксим, цефоперазон, цефтріаксон та цефтазидим, які класифікуються як підкласи цефалоспоринів III, разом з цефепімом, який класифікується як підклас цефалоспоринів IV, визнані цефалоспориноами розширеного спектру. Ці цефалоспорини демонструють підвищену гідролітичну стабільність проти поширених пеніциліназ, зокрема SHV-1 та TEM-1 β -лактамази, як зазначали Martinez-Martinez та ін. у 1996 році. Порівняно зі старими цефалоспориноами, ці препарати мають нижчий рівень ефективності проти стафілококів та ентерококів. Однак вони мають вищий рівень ефективності проти грамнегативних інфекцій. Порівняно з іншими цефалоспориноами розширеного спектру, цефепім демонструє нижчі мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) проти кишкових бактерій. Це явище можна пояснити тим, що цефепім здатний ефективніше проникати через зовнішню мембрану бактеріальної клітини через білок порин зовнішньої мембрани OmpF (Nikaido et al. 1990; Bellido 1994).

Цефотаксим і цефтріаксон широко використовуються для лікування інфекцій, спричинених чутливими стрептококами. Обидва ці антибіотики також можна використовувати для лікування важких інфекцій, спричинених кишковими бактеріями, за умови, що відповідні організми піддаються лікуванню. Цефтазидим і цефепім неодноразово продемонстрували свою ефективність проти *P. aeruginosa*, причому поточний рівень чутливості перевищує 80 відсотків (Sader et al. 2015). Однак потенційний ризик, пов'язаний з цефалоспориноами розширеного спектру дії, виник невдовзі після

випуску цефотаксиму. Це було пов'язано з відкриттям бета-лактамаз розширеного спектру дії (ESBL), які мають здатність гідролізувати всі β -лактами, за винятком карбапенемів. Через наявність цих ферментів, а також серину та металокарбапенемаз, ефективність майже всіх пеніцилінів та цефалоспоринів значно знижена. В результаті необхідно розробити комбіновану терапію, що включає альтернативні β -лактами, інгібітори β -лактамаз або антибіотики різних класів.

Цефтолозан, який нещодавно був схвалений для використання разом з тазобактамом для лікування складних інфекцій сечовивідних шляхів та складних внутрішньочеревних інфекцій, демонструє сильну протипсевдомонадну ефективність та активність проти кишкових бактерій, таких як ті, що продукують певні бета-лактамази розширеного спектру (ESBL), зокрема штамми, що продукують СТХ-М. Сидерофоро-заміщений цефалоспорин S-649266 є відносно новим членом родини цефалоспоринів. Він містить катехол у положенні 3, що полегшує проникнення антибіотика в клітини через механізм транспорту заліза (Kohira et al. 2015). За даними Kohira et al. (2015), цефалоспорин демонструє підвищену проникність та стійкість до гідролізу різними карбапенемазами. Як результат, він зберігає свою ефективність проти широкого спектру β -лактамаз-резистентних кишкових бактерій.

Дані, що з'явилися в середині 1990-х років, вказували на те, що цефалоспорини демонструють мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) менше 4 мкг/мл проти метицилін-резистентного золотистого стафілокока (MRSA) (Hanaki et al. 1995). Це пояснюється специфічним зв'язуванням цефалоспоринів з PBP2a. Зниження антибактеріальної ефективності більшості β -лактамаз в ізолятах MRSA можна пояснити наявністю PBP2a, який є пеніцилін-зв'язуючим білком з низькою спорідненістю, що набувається. Цефтобіпрол, який був відкритий Hanaki et al. у 1995 році та Hebeisen et al. у 2001 році, та

цефтаролін, який був відкритий Moisan et al. у 2010 році, – це два цефалоспорини, розроблені для клінічного застосування. Обидва ці цефалоспорини мають значення IC50 менше 1 мкг/мл для зв'язування зі стафілококовим РВР2а. Коли йдеться про пригнічення росту стафілококів та стрептококів, цефтаролін має активність, яка приблизно вдвічі-вчетверо вища, ніж у цефтобіпролу (Karlowsky et al. 2011). Однак цефтобіпрол демонструє до чотирьох разів кращу активність проти *Enterococcus faecalis* (Karlowsky et al. 2011). У більшості випадків мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) цефтобіпролу в чотири-вісім разів нижчі, ніж у цефтароліну, коли йдеться про лікування кишкових бактерій, *P. aeruginosa* та видів *Acinetobacter*. Зокрема, Karlowsky et al. (2011) та Pillar et al. (2008). Незважаючи на те, що ні цефалоспорини не є стійкими до гідролізу ESBL або карбапенемазами (Pillar et al. 2008; Castanheira et al. 2012), було показано, що комбінація цефтароліну з інгібітором β-лактамази авібактамом полегшує значну кількість цих проблем (Mushtaq et al. 2010; Flamm et al. 2014). Для отримання додаткової інформації зверніться до наступного розділу. Цефтароліну фосаміл (Talbot et al. 2007) та цефтобіпрол медокаріл (Hebeisen et al. 2001) – два приклади фармацевтичних препаратів, які були перетворені на проліки для терапевтичного застосування. Обидва ці фармацевтичні препарати демонструють високу нерозчинність.

Карбапенеми.

Антибіотик, відомий як тіенаміцин, був відкритий у середині 1970-х років. Це потужний антибіотик широкого спектру дії, який характеризується типовою чотиричленною β-лактамною структурою, конденсованою з інноваційним п'ятичленим кільцем. Кільце має вуглець у положенні 1, а не сірку (Kahan et al. 1979, якщо бути точним). Незважаючи на те, що цей карбапенем не був розроблений як лікарський засіб через свою хімічну нестабільність, стабілізація була досягнута шляхом включення N-формімідоїльної групи у положенні 2, що призвело до розробки іміпенему.

Завдяки своїй стабільно високій ефективності проти широкого спектру патогенів, іміпенем широко використовується для лікування інфекцій, спричинених грампозитивними, грамнегативними, ферментативними та анаеробними бактеріями. Це особливо стосується кишкових бактерій, що не продукують карбапенемазу (Bradley et al. 1999; Kiratisin et al. 2012). Загалом кажучи, карбапенеми мають значну спорідненість до PBP2 у грамнегативних бактерій; однак вони також можуть взаємодіяти з PBP1a, 1b та 3, таким чином забезпечуючи інші механізми летальності, які потенційно можуть зменшити розвиток резистентності (Sumita and Fukasawa 1995; Yang et al. 1995). Карбапенеми відрізняються своєю стійкістю до більшості β -лактамаз, як зазначали Vonfiglio et al. у 2002 році. Однак нещодавно виявлені карбапенеми, які переважно зустрічаються у грамнегативних бактерій, є винятком із цього правила, як зазначав Bush у 2013 році. Через те, що іміпенем вразливий до гідролізу людською нирковою дегідропептидазою (DHP), що призводить до інактивації препарату (Kropp et al. 1982), його застосовують разом з циластатином, який є інгібітором DHP, що також функціонує як нефропротектор (Kahan et al. 1983). Завдяки потужній широкоспектровій ефективності найперших карбапенемів, для використання в усьому світі було розроблено низку споріднених препаратів, включаючи меропенем, ертапенем та дорипенем. Ці методи лікування часто спрямовані на одну й ту саму групу видів у межах їхнього діапазону активності (Vaughman 2009). За даними Cielecka-Piontek et al. (2008) та Prescott et al. (2011), всі ці карбапенеми мають вищу хімічну стабільність, ніж іміпенем, що дозволяє подовжити термін придатності виготовленого препарату та мати потенціал для збільшення тривалості інфузії. Стабільність цих сполук проти більшості β -лактамаз, за винятком карбапенемазу, порівнянна з іміпенемом (Bush 2013). Після появи іміпенему, наступні карбапенеми додали 1 β -метильну групу, що призвело до підвищення стабільності проти людського дигідропіридинфосфату (DHP). В

результаті, потреба в одночасному застосуванні інгібітора, такого як циластатин, була усунена (Zhanel et al. 2007). Меропенем демонструє антибактеріальну активність, яка зазвичай у два-чотири рази сильніша за іміпенем проти кишкових бактерій (Jorgensen et al. 1991). Меропенем також демонструє порівнянну ефективність проти *P. aeruginosa*, але він може мати антибактеріальну активність, яка щонайменше у два-вісім разів менша проти грампозитивних бактерій (Neu et al. 1989). Крім того, порівняно з іміпенемом, було показано, що меропенем і дорипенем є більш ефективними в лікуванні ізолятів *P. aeruginosa*, яким бракує білка порину зовнішньої мембрани OprD (Riera et al. 2011).

Меропенем – єдиний карбапенем, схвалений для лікування менінгіту (Dagan et al. 1994). Це пояснюється тим, що він має вищу швидкість проникнення в область мозкових оболонок. Антибактеріальний профіль доріпенему подібний до профілю меропенему, хоча він демонструє дещо покращену ефективність проти грамнегативних бактерій, згідно з Nordmann et al. (2011). Доріпенем – це карбапенем, який має сильнішу хімічну стабільність, ніж іміпенем або меропенем (Prescott et al. 2011). Ертапенем, який відомий своїм тривалим періодом напіввиведення у людей завдяки значному зв'язуванню з білками (95%) (Majumdar et al. 2002), можна успішно приймати один раз на день (Kattan et al. 2008). Це відрізняється від інших карбапенемів, які зазвичай приймають двічі або тричі на день. Хоча ертапенем має антибактеріальний спектр, еквівалентний спектру інших карбапенемів проти ентеробактерій, він відрізняється від іміпенему, меропенему та доріпенему тим, що не має ефективної активності проти *P. aeruginosa* (Kohler et al. 1999). Біапенем та тебіпенем – це два карбапенеми, дозволені для використання лише в Японії. Біапенем має антибактеріальний спектр, порівнянний зі спектром меропенему та доріпенему (Neu et al. 1992; Papp-Wallace et al. 2011), тоді як тебіпенем, здається, має незначну протипсевдомонадну активність (Fujimoto et

al. 2013). Тебіпенем відрізняється від інших антибіотиків своєю формою у вигляді півоксилового ефіру, що забезпечує пероральну біодоступність при лікуванні респіраторних інфекцій у дітей та підлітків (Kato et al. 2010). Подібно до інших карбапенемів, вони демонструють стійкість до гідролізу більшістю серинових β -лактамаз. Однак вони чутливі до гідролізу як сериновими, так і металокарбапенемазами. Порівняно з іміпенемом або меропенемом, біапенем демонструє вищу гідролітичну стабільність проти метало- β -лактамаз (MBL). Це підтверджено дослідженнями, проведеними Neu et al. у 1992 році, Inoue et al. у 1995 році та Yang et al. у 1995 році. Біапенем демонструє мінімальні інгібуючі концентрації (МІК), які щонайменше в чотири рази нижчі, ніж у іміпенему, при тестуванні на організмах, що містять MBL IMP, VIM або NDM (Livermore and Mushtaq 2013).

Моноциклічні β -лактами.

Азтреонам, моноциклічний β -лактамаз, що містить N1-сульфонову кислотну групу, був отриманий з нового антибіотика, відкритого в Нью-Джерсі Пайн Барренс (Cimarusti and Sykes 1983), і є єдиним монобактамом, який має регуляторне схвалення для клінічного застосування. Він демонструє специфічну активність проти аеробних кишкових бактерій та *P. aeruginosa*, з мінімальними інгібуючими концентраціями (МІК) для *S. aureus*, *S. pneumoniae* та *E. faecalis* ≥ 50 мкг/мл (Sykes et al. 1982). Він демонструє сильну спорідненість до RVP3 у грамнегативних паличках зі зниженою спорідненістю до RVP1a, що призводить до філаментації та подальшого лізису клітин (Sykes et al. 1982). Коли азтреонам вперше був впроваджений у клінічну практику, він демонстрував стабільність до гідролізу всіма поширеними β -лактамазами (Sykes et al. 1982); Однак поява ESBL та серинових карбапенемаз згодом знизила його ефективність проти патогенів, що продукують β -лактамази з множинною лікарською стійкістю (Wang et al. 2014). Ядро монобактаму не є ефективним субстратом для гідролізу метало- β -лактамазами (MBL), що

створює особливу можливість для його використання в комбінованій терапії з інгібітором серинової β -лактамази для лікування інфекцій, спричинених бактеріями, що продукують кілька β -лактамаз (Wang et al. 2014).

Інгібітори β -лактамаз.

Зусилля з розробки інгібіторів поширених β -лактамаз розпочалися в середині 1970-х років, що було викликано появою переносимої пеніцилінази TEM-1 у *Neisseria gonorrhoeae* (Ashford et al. 1976) та *Haemophilus influenzae* (Gunn et al. 1974; Khan et al. 1974). Скринінг природних продуктів ідентифікував клавуланову кислоту, що характеризується новою структурою клаваму, як інгібітор широкого спектру дії стафілококових пеніциліназ та більшості відомих плазмідних пеніциліназ у кишкових бактеріях (Reading and Cole 1977; Cole 1982), включаючи широко поширені ферменти TEM та SHV (Simpson et al. 1980). Було продемонстровано, що β -лактамаза TEM інактивується цим інгібітором-суїцидами, який спочатку ацилює серин активного центру, що призводить до тимчасового інгібування, яке охоплює гідроліз інгібітора до повної інактивації ферменту (Charnas et al. 1978; Charnas and Knowles 1981). Спектр інгібітора зараз визнаний таким, що охоплює більшість класів β -лактамаз, включаючи ESBL (Steward et al. 2001) та, меншою мірою, серинові карбапенемази (Nordmann and Poirel 2002; Yigit et al. 2003). Клавуланова кислота синергічно посилює ефективність пеніцилінів та цефалоспоринів проти кишкових бактерій, що продукують β -лактамазу, шляхом інгібування чутливих β -лактамаз, що дозволяє пов'язаному з ними β -лактаму знищувати бактерії. Його використовували разом з тикарциліном як парентеральну комбінацію для лікування нозокоміальних інфекцій, спричинених *P. aeruginosa* (Neu 1990), та з амоксициліном як пероральну лікарську форму для терапевтичного застосування, особливо у дітей (Klein 2003). Його використовують у фенотиповому тестуванні для встановлення наявності ESBL у *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumoniae* (Steward et al. 2001).

Дуже гостро стоїть питання гіпокаліємії при застосуванні β -лактамних антибіотиків. Було проведено дослідження, метою цього оглядового дослідження було дослідити існуючу літературу про гіпокаліємію, пов'язану з β -лактамними антибіотиками, яка являє собою електролітний дисбаланс, що може негативно вплинути на шанси на виживання. У базах даних PubMed, Web of Science, Cochrane Library та Scopus було здійснено пошук статей, опублікованих з 1965 по 2023 рік, використовуючи такі пошукові терміни: «гіпокаліємія» АБО «втрата калію» АБО «дефіцит калію» ТА «бета-лактами» АБО «пеніцилін» АБО «пеніцилін G» АБО «цефалоспорини» АБО «цефтазидим» АБО «цефтріаксон» АБО «флуклоксацилін» АБО «карбапенеми» АБО «меропенем» АБО «іміпенем» АБО «цефідерокол» АБО «азлоцилін» АБО «тикарцилін». Додатковими пошуковими фразами, що використовувалися, були «гіпокаліємія» ТА «епідеміологія» ТА «ВІТ» АБО «відділення інтенсивної терапії» АБО «відділення невідкладної допомоги» АБО «амбулаторне лікування» АБО «люди похилого віку» АБО «населення, що старіє». Однак експериментальні дослідження, проведені на тваринах, не були включені до пошуку. Після відбору та аналізу загалом восьми досліджень, до аналізу також було включено дев'ять звітів про випадки та серії випадків. Тикарцилін та флуклоксацилін, два приклади β -лактамних антибіотиків, були пов'язані з гіпокаліємією, викликаною терапією. Цей зв'язок був встановлений як для історичних, так і для сучасних ліків. Оскільки поширеність гіпокаліємії, спричиненої β -лактамними антибіотиками, потенційно може перевищувати сорок відсотків, занепокоєння щодо гіпокаліємії, пов'язаної з β -лактамними антибіотиками, вважається клінічно значущим. Потенціал ниркового виснаження калію, спричиненого β -лактамами, завжди слід враховувати у осіб, які надходять з «незрозумілою гіпокаліємією». Це пояснюється тим, що в популяції частіше зустрічаються альтернативні етіології гіпокаліємії, такі як сечогінні препарати або діарея. [16, 17, 18]

На цьому етапі слід розглянути три рекомендації, що стосуються лікування значних клінічних інфекцій: переглянуті рекомендації S3 2018 року «Епідеміологія, діагностика та лікування нозокоміальної пневмонії у дорослих» (розроблені Німецьким товариством анестезіології та інтенсивної терапії, Німецьким товариством інфекційних захворювань, Німецьким товариством гігієни та мікробіології, Німецьким респіраторним товариством, Товариством хіміотерапії імені Пауля Ерліха, Німецьким радіологічним товариством та Товариством вірусології); оновлені 2017 року «Німецькі клінічні рекомендації з епідеміології, діагностики, терапії, профілактики та лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів у дорослих пацієнтів»; та переглянуті рекомендації 2023 року щодо лікування ендокардиту від Європейського товариства. Згідно з рекомендаціями щодо лікування пневмонії, слід використовувати щонайменше десять різних β -лактамних препаратів. Локалізація пневмонії, ступінь запалення та загальний стан здоров'я пацієнтів відіграють певну роль у визначенні лікування, яке слід призначати пацієнтам. Урологічні рекомендації містять повний перелік дванадцяти різних β -лактамних антибіотиків. Ці антибіотики можуть бути використані для лікування неускладненого пієлонефриту у жінок у пременопаузі, залежно від терапевтичної відповіді та тяжкості захворювання. Рекомендації щодо ендокардиту включають ряд β -лактамних антибіотиків, і в деяких випадках, таких як ендокардит протезного клапана, пеніцилін G, амоксицилін або цефтриаксон, тривалість лікування може тривати до шести тижнів. У світлі цих рекомендацій наголошується, що β -лактамні антибіотики й надалі залишатимуться невід'ємним компонентом антибіотичних протоколів для лікування серйозних інфекцій, які іноді можуть бути небезпечними для життя. Незважаючи на загалом сприятливий профіль побічних ефектів β -лактамів, деякі препарати цього класу, такі як похідні пеніциліну, цефалоспорини та карбапенеми, можуть викликати гіпокаліємію, особливо при

тривалому періоді лікування. Незважаючи на це, існують значні відмінності в ризику гіпокаліємії, пов'язаної з β -лактамами, які пов'язані з речовинами. Використовуючи азлоцилін, Перрі та ін. зафіксували частоту 0,5%, тоді як при використанні флуклоксациліну ван дер Хейден та ін. спостерігали частоту, яка була приблизно у 80 разів вищою, досягнувши 42%. Флуклоксацилін, з іншого боку, широко використовується для системного лікування стафілококових інфекцій, які реагують на лікування. У сучасній клінічній практиці азлоцилін використовується дуже рідко, особливо в Центральній Європі. [19, 20, 21, 22]

Занепокоєння щодо гіпокаліємії, викликаній β -лактамами, залишається клінічно значущим, хоча число п'ятдесят є остаточним висновком. Хоча альтернативні причини гіпокаліємії, такі як застосування сечогінних препаратів або діарея, можуть бути більш поширеними, вкрай важливо завжди враховувати можливість втрати калію через нирки, викликаній β -лактамами, при випадках «незрозумілої гіпокаліємії». [23]

1.3. Бета-лактамі антибіотики. Застосування під час вагітності.

За оцінками, понад половина всіх вагітних жінок регулярно відчують одонтогенний дискомфорт. Наявність болю є поширеним симптомом періапикальних або пульпарних інфекцій, що збільшує ризик ускладнень для вагітних пацієнток та їхніх ненароджених дітей. Американська стоматологічна асоціація спільно з Американським коледжем акушерів та гінекологів опублікувала вичерпну заяву, в якій підкреслюється важливість належного та своєчасного лікування ротової порожнини як життєво важливого компонента здорової вагітності. Однак, щодо використання антибіотиків в ендодонтичній терапії, ця тема недостатньо розуміння. Щоб надати вичерпну та всебічну інформацію з цієї теми, це дослідження проаналізує попередні дослідження, проведені на тему використання антибіотиків в ендодонтичній терапії під час вагітності. Результати дослідження свідчать про те, що використання

антибіотиків під час вагітності є не тільки прийнятним, але й допустимим, і може бути призначене вагітним жінкам без будь-яких побічних ефектів. [24, 25]

Поширеність захворювань ротової порожнини серед вагітних жінок є важливою темою для громадського здоров'я у світовому масштабі. Очевидно, що стоматологічної допомоги слід уникати під час вагітності через небезпеки, пов'язані з вагітністю. Коли йдеться про стоматологічну допомогу, вагітні жінки потребують особливого підходу; отже, їх лікування може вимагати додаткової уваги, щоб скоротити час операції та змінити типи стоматологічних процедур і призначених ліків. Необхідно провести оцінку ризиків, яка підходить як для матері, так і для дитини. Нещодавно проведене дослідження показало, що понад 43 відсотки вагітних жінок стикаються з проблемами зі здоров'ям порожнини рота, такими як одонтогенні інфекції та біль у зубах. Нерідко більшість одонтогенних інфекцій швидко переходять у глибокі інфекції, що зрештою ставить під загрозу ротоглоткові дихальні шляхи. Крім того, стоматологічні інфекції часто проявляються в ротовій порожнині симптомами болю та набряку. Тому вкрай важливо усвідомлювати, що одонтогенні інфекції необхідно швидко лікувати протягом усієї вагітності. Це пояснюється тим, що неправильне використання ліків замість належного стоматологічного догляду може призвести до серйозних наслідків як для вагітної пацієнтки, так і для ненародженої дитини. Такі втручання, як ендодонтичне лікування, яке включає очищення та видалення пульпи зуба пацієнта, є одним із запропонованих втручань. Лікування кореневих каналів, часто відоме як РКЛ, може включати використання рентгенографії, місцевої анестезії, очищення кореневих каналів та внутрішньоканального введення ліків, таких як антибіотики та анальгетики. [26]

Рентгенографія є важливим компонентом ендодонтичного лікування, оскільки вона необхідна для точної діагностики, відповідного блокування,

оцінки тривалості роботи та оцінки стану після лікування. Оскільки рентгенівські промені, що використовуються під час внутрішньоротової рентгенографії, спрямовані на рот, а не на черевну порожнину, вони також безпечні для вагітних жінок. Крім того, під час процесу рентгенографії використовуються захисні заходи. До них належать колімація, високошвидкісна плівка, свинцеві фартухи та фільтрація. Вагітним пацієнткам слід гарантувати, що принцип «Як мінімум, наскільки це можливо» (ALARA) буде застосовуватися в будь-яких обставинах, що потребують рентгенографії, і що будуть зроблені лише ті рентгенограми, які абсолютно необхідні для терапії та діагностики. При правильному застосуванні та у відповідних кількостях місцева анестезія вважається відносно безпечною для використання під час вагітності. Однією з фундаментальних передумов є те, що існують ситуації, які вимагають вищої дози анестезії, а наслідки стресу можуть бути більш небезпечними, ніж ті, що пов'язані зі збільшенням кількості місцевої анестезії. Вазоконстриктор, що міститься в більшості анестетиків, називається адреналіном. Було вирішено додати максимальну дозу 0,1 мг до місцевого анестетика. Ін'єкція епідуральної анестезії під час пологів не була пов'язана з будь-якими негативними наслідками чи аномаліями, як зазначив медичний працівник. Існують докази того, що зменшення плацентарного маткового кровотоку можна досягти шляхом внутрішньосудинного введення місцевого анестетика разом з адреналіном. Є повідомлення, які вказують на те, що концентрація адреналіну 1:100 000 вважається безпечною для використання в стоматології вагітними жінками з добрим здоров'ям, за умови, що вона подається з використанням відповідних процедур аспірації, а дозування обмежене мінімально необхідною кількістю. Використання рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) під час вагітності використовується для досягнення багатьох цілей, включаючи лікування стану, підтримку здорового середовища ротової порожнини та запобігання потенційним проблемам, які

можуть виникнути на пізніх стадіях вагітності або після пологів. Згідно з проведеними дослідженнями, жодні миючі засоби, гіпохлорити або наповнювачі корневих каналів, що використовуються в ендодонтії, не вважаються шкідливими для плода. Крім того, ваш стоматолог може призначити деякі антибіотики та знеболювальні засоби як додаткове лікування до ендодонтичної терапії, якщо це вважається доцільним. [27, 28, 29]

Лікування кризових ситуацій та гострих захворювань.

У випадках незначного целюліту, антибіотики, такі як цефалексин, пеніцилін та амоксицилін, ймовірно, будуть обрані як лікування першої лінії. У випадках алергії на пеніцилін можна використовувати еритроміцин або кліндаміцин (Клеоцин). Вагітна пацієнтка з тяжким целюлітом повинна отримувати лікування в лікарні шляхом внутрішньовенного введення кліндаміцину або цефалоспоринової речовини. Ацетамінофен може бути призначений для полегшення зубного болю. Крім того, доцільно контролювати прийом оксикодону та ібупрофену.

Різні поширені стоматологічні методи лікування, що застосовуються протягом кожного триместру.

- Перший триместр: Найкритичніша фаза для розвитку плода. Невідкладна терапія повинна бути призначена незалежно від завершення органогенезу. Слід вживати запобіжних заходів, і якщо органогенез не завершений, слід проконсультуватися з акушером-гінекологом пацієнтки; однак, невідкладна допомога залишається необхідною. Якщо вагітна пацієнтка страждає від зубного болю, стоматолог може виконати екстрену процедуру для доступу до зуба, видалення запаленої пульпи або дренивання рідини для полегшення дискомфорту. Можна використовувати внутрішньоканальні препарати, включаючи хлоргексидин/метронідазол та гідроксид кальцію. Крім того, можуть бути впроваджені програми, що включають дієту для лікування зубного нальоту для вагітних пацієнток.

- Другий триместр: Другий триместр вагітності є найбезпечнішим періодом для лікування пацієнок. Протягом другого триместру можуть проводитися планові та екстрені стоматологічні процедури. Крім того, можуть бути проведені різні втручання, такі як пародонтальна хірургія, видалення зубів та лікування кореневих каналів.
- Третій триместр: Якщо пацієнтка відчуває зубний біль, може бути запропоновано екстрене лікування, а якщо можливо, остаточне лікування слід відкласти до пологів.

У 2012 році Американська стоматологічна асоціація опублікувала заяву, яку було повторено у 2019 році. У ній наголошується на важливості здоров'я зубів для вагітних пацієнок у відповідний час і в потрібному місці. Ефективне лікування та регулювання одонтогенних інфекцій є важливими для здорової вагітності; проте було зазначено, що багато стоматологів уникають лікування ротовою порожниною протягом цього періоду. Нижче наведено докази, що підтверджують використання антибіотиків як допоміжної терапії при ендодонтичному лікуванні. Результати досліджень з Канади та Нідерландів показують, що від 25% до 50% вагітних жінок отримували антибіотики.

Важливо призначати антибіотики вагітним жінкам після оцінки їхніх переваг та недоліків. Інфекції становлять значний ризик як для матері, так і для плода. Однією з проблем, пов'язаних з інфекцією від нижньощелепних постійних зубів, є потенційний розвиток стенокардії Людвіга.

Показання до застосування антибіотиків у стоматології.

Дослідження показують, що антибіотики показані пацієнтам, які проходять певні процедури, включаючи видалення доброякісних пухлин, видалення ретенуваних зубів, імплантацію, кісткову пластику та періапікальну хірургію. Антибіотики також рекомендуються для лікування гострих інфекцій, таких як інвазивний локалізований пародонтит, виразковий гінгівіт, гострий

апикальний абсцес, пародонтальний абсцес, періімплантит, целюліт та перикороніт. [30, 31]

Плацентарний транспорт.

Антибіотики мають значну розчинність у жирах та низьку молекулярну масу. Це підтримує підвищений рівень антибіотиків у крові та сприяє їх проходженню через плацентарний бар'єр. Крім того, пероральні антибіотики безпечніші, ніж системні антибіотики, через їх знижене всмоктування. [32]

Класифікація антибіотиків.

FDA класифікувало антибіотики на п'ять категорій відповідно до їх побічних ефектів під час вагітності:

Категорія А: Ця група охоплює антибіотики, які були ретельно оцінені в дослідженнях і не продемонстрували жодних специфічних побічних ефектів під час вагітності.

Категорія В: Антибіотики не продемонстрували жодних специфічних труднощів у людей під час вагітності, проте побічні ефекти були відзначені у тварин.

Категорія С: Антибіотики не мають достатніх даних щодо їх негативного впливу на вагітних жінок або тварин.

Категорія D: Антибіотики, які мають побічні ефекти, але продемонстрували безпеку під час вагітності; їхні переваги переважають недоліки, коли це вважається необхідним.

Категорія Х: Антибіотики, побічні ефекти яких були підтверджені у людей і тварин, причому їхні недоліки переважають їхні позитивні сторони.

Пеніциліни рекомендуються як бета-лактамні антибіотики для лікування одонтогенних інфекцій. Амоксицилін, ампіцилін (категорія В) та пеніцилін VK рекомендуються як поширені антибіотики в стоматології. FDA заявило, що не було виявлено зв'язку між використанням амоксициліну під час вагітності та викиднем, серйозними вродженими вадами або побічним впливом на плід або

матір. Подібні висновки були опубліковані Інформаційною системою тератогенів (TERIS) після аналізу 25 000 випадків застосування пеніциліну під час вагітності та підвищеного ризику несприятливих наслідків вагітності.

Тим не менш, існують докази, що підтверджують вроджені аномалії щелепно-лицьового комплексу, такі як розщеплення губи та піднебіння та гіпомінералізація зубної емалі, як наслідки застосування амоксициліну під час вагітності. Комбінація амоксициліну та клавуланової кислоти (ко-амоксиклав), антибіотика, інгібітора бета-лактамаз, є дуже успішною в лікуванні важких одонтогенних інфекцій. Не було опубліковано жодних доказів зв'язку між підвищеним ризиком розвитку плода або вроджених аномалій та впливом терапевтичних доз цього комбінованого препарату під час вагітності. Ризик серйозного стану, відомого як некротичний ентероколіт, у новонароджених підвищується при застосуванні цього препарату протягом третього триместру. Хоча загальний ризик інфекції низький, цього комбінованого препарату слід уникати протягом третього триместру вагітності.

Цефалоспорини класифікуються як категорія бета-лактамних антибіотиків із широким спектром дії. Немає жодних доказів, що вказують на підвищений ризик спонтанного викидня або викидня у вагітних жінок, які приймали цефалоспорини. Дослідження щодо зв'язку між вродженими аномаліями у немовлят та пренатальним прийомом цефалоспоринів є непереконливими. Згідно з результатами дослідження наслідків початку прийому цефалоспоринів, жодних шкідливих ефектів не спостерігалось. Варто зазначити, що кілька досліджень підтвердили зв'язок між прийомом цефалоспоринів, аноректальною атрезією та дефектом міжпередсердної перегородки у немовлят. Однак ризик розвитку аномалій є низьким.

Кліндаміцин зазвичай використовується для пацієнтів з гіперчутливістю до бета-лактамних антибіотиків в анамнезі. Клінічних даних щодо безпеки цієї категорії (B) недостатньо. Хоча кліндаміцин не пов'язаний з результатами

вагітності або абортom плода, його використання корелює з вродженими серцево-судинними та опорно-руховими аномаліями.

Метронідазол – це дуже ефективний фармацевтичний препарат категорії В, розроблений на основі нітроїмідазолу. Метронідазол, антибіотик, використовується проти анаеробних бактерій, зазвичай у поєднанні з пеніциліном, для лікування одонтогенних інфекцій. Дослідження на тваринах висловили занепокоєння щодо мутагенності та канцерогенності метронідазолу; проте дослідження на людях довели відсутність таких випадків.

Результати щодо зв'язку між пренатальним застосуванням метронідазолу та ризиком викидня є суперечливими. Не було задокументовано жодних значних зв'язків між пренатальним застосуванням метронідазолу та аномаліями плода або негативними наслідками вагітності.

Тетрацикліни включають тетрациклін, окситетрациклін, міноциклін та доксициклін. Всі вони є антибіотиками широкого спектру дії, віднесеними до категорії D. Дослідження показало статистично значущу кореляцію між застосуванням антибіотика тетрацикліну та спонтанним викиднем плода. Крім того, було показано, що застосування тетрациклінів викликає зміну кольору та забарвлення постійних зубів. Отже, тетрацикліну слід уникати під час вагітності, якщо немає переконливих підстав.

Макроліди мають антибактеріальний спектр, порівнянний з пеніциліном, і зазвичай призначаються особам з алергією на пеніцилін. У стоматології до найчастіше використовуваних препаратів цієї групи належать азитроміцин (категорія В), еритроміцин (категорія В) та кларитроміцин (категорія С).

Нещодавні дані свідчать про те, що використання макролідів не пов'язане з серцево-судинними порушеннями у немовлят, що спростовує попередні припущення. Нещодавній метааналіз показує, що використання макролідів під час вагітності пов'язане з підвищеним ризиком розвитку

церебрального паралічу-епілепсії, викидня та шлунково-кишкових проблем. Згідно з іншим результатом, ацетатні макроліди не набагато безпечніші, ніж базова версія еритроміцину.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1. Методи дослідження

Аналіз доступних історій хвороб (30 од.) жінок із вагітності відбувався у КМПБ №3 м. Києва. Відібрані породіллія з різними супутніми патологіями та нами були рандомізовані за віком і триместром вагітності, що збільшило швидкість моніторингу історій хвороб. Наше дослідження включало п'ятнадцять породіль віком від двадцяти до тридцяти років, а також п'ятнадцять породіль віком від тридцяти до сорока років. Крім того, було проведено опитування «лікар-пацієнт-фармацевт». Наша анкетна схема була розроблена за допомогою сервісу Google Forms. Алгоритм дослідження складався з двох етапів (рис. 2.1).

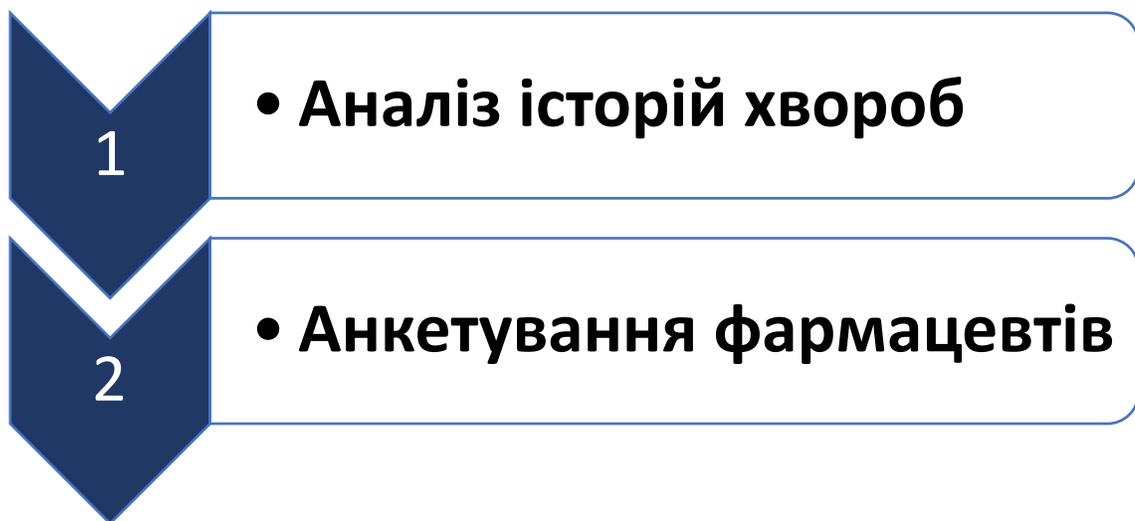


Рисунок 2.1 – Алгоритм проведення анкетування.

Нами використані наступні загальнонаукові методи дослідження:

1. бібліосемантичний – для аналізу літературних джерел та інтернет-ресурсів;
2. соціологічний (опитування) – для визначення думки респондентів про застосування лікарських засобів;
3. статистичний – результати анкетування;
4. графічні –представлення матеріалу у вигляді графіків та таблиць.

2.2. Аналіз історій хвороб

Цілями аналізу було визначення:

1. Віку породіллі
2. Триместр вагітності
3. Використання призначених ЛЗ
4. Наявність небажаних реакцій
5. Наявність та можливість взаємодій
6. Питання фармацевтичної опіки

2.3. Анкетування

2.3.1. Анкетування фармацевтів. Проведено анкетування 15 фармацевтів, щодо відпуску бета-лактамних антибіотиків та включало 5 питань (табл. 2.1.).

Таблиця 2.1. Питання та варіанти відповідей фармацевтів

Питання	Варіанти відповідей
Який стаж вашої роботи?	До 5 р. 6-10 р. 11-15 р. 16-20 р. Більше 20 р.
Чи були випадки рекомендації ЛЗ вагітним без призначення лікаря?	Так Ні
Чи рекомендували Ви бета-лактамні антибіотики ЛЗ?	Так (після призначення лікарем) Так (після додаткової консультації) Ні (категорично ні)

При рекомендуванні бета-лактамних антибіотиків чи Ви враховували ризики взаємодії?	Так Ні
При виборі бета-лактамних антибіотиків Вами враховані ризики небажаних побічних реакцій?	Так Ні

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Аналіз історій хвороб вагітних жінок.

Проаналізовано 20 історій хвороб (таб. 3.1). Віковий склад досліджуваних вагітних жінок є таким: 15 жінок у віці 20-30 років та 15 жінок у віці 30-40 років. Деякі жінки мали загрозу переривання вагітності. Усім породіллям було призначення бета-лактамних антибіотиків як препарат першого вибору. П'ять жінок перебували на другому триместрі вагітності, тоді як решта п'ятнадцять знаходилися на першому (рисунок 3.1). Ми зафіксували негативні побічні реакції при використанні бета-лактамних антибіотиків під час вагітності – 7%; випадки взаємодії – 15%, зокрема фармакокінетична взаємодія – 2 пацієнтки, фармакодинамічна взаємодія – 2 пацієнтки.

Таблиця 3.1

№ п/п	Вік	Триместр	НПР	Взаємодія
1	2	3	4	5
1	29	I	ні	ні
2	26	I	ні	ні
3	22	II	так	ні
4	24	I	ні	ні
5	20	I	так	ф/динам.
6	25	II	ні	ф/динам.
7	24	I	ні	ні
8	28	I	так	ні
9	24	I	ні	ні
10	20	I	так	ні

11	32	I	ні	ні
12	33	I	так	ні
13	31	II	так	ф/кінет.
14	20	I	так	ні
15	30	I	так	ні
16	35	I	так	ф/кінет.
17	32	II	ні	ні
18	30	I	ні	ні
19	30	I	ні	ні
20	30	I	ні	ні



Рис. 3.1. Триместр вагітності породіль із 30 вивчених історій хвороб.

Прийом антибіотиків під час вагітності відрізняється залежно від триместру; у першому триместрі (органогенез) бажано уникати, тоді як у другому та третьому триместрах можна використовувати певні безпечні альтернативи, такі як пеніциліни та цефалоспорини. Однак, таких препаратів,

як тетрацикліни (пов'язані з ускладненнями з боку зубів та скелета) та нітрофурантоїн (протипоказаний у першому триместрі), зазвичай уникають. Завжди звертайтеся за медичною допомогою, оскільки лікар визначить найбезпечніший препарат (часто старіші, добре досліджені варіанти), мінімальну ефективну дозу та найкоротший період лікування, зважуючи ризики нелікованої інфекції та можливі побічні ефекти препарату.

I триместр (тижні 1-12)

Період високого ризику: Органогенез плода вимагає уникнення більшості препаратів, включаючи антибіотики, де це можливо.

Нітрофурантоїн: Зазвичай протипоказаний через потенційну небезпеку розщеплення губи, хоча його можна використовувати на пізніших стадіях.

Метронідазол (Флагіл): Протипоказаний протягом першого триместру, але дозволений у наступних триместрах.

Тетрацикліни: Слід уникати через їх вплив на розвиток кісток та зубів.

II та III триместри (тижні 13-40)

Безпечніші альтернативи: Пеніциліни (амоксицилін), цефалоспорини та деякі макроліди (азитроміцин) часто вважаються безпечними та бажаними варіантами.

Нітрофурантоїн: Вважається переважно безпечним, особливо протягом другого та третього триместрів.

Метронідазол: Використання допустиме, якщо переваги перевищують потенційні ризики.

Тетрацикліни: Зазвичай уникають через їх вплив на здоров'я зубів та скелета.

- Комплексні рекомендації щодо застосування антибіотиків під час вагітності:
- Медичний нагляд: Не вживайте залишки антибіотиків та не починайте нові рецепти без попередньої консультації з вашим лікарем.

- Потенційні ризики нелікованої інфекції, такої як важка інфекція сечовивідних шляхів, часто перевищують ризики, пов'язані з безпечним антибіотиком.
- Бажані варіанти: Лікарі віддають перевагу старішим антибіотикам з комплексним профілем безпеки під час вагітності, таким як пеніциліни та цефалоспорини.
- Зменшення впливу: Призначайте мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого необхідного періоду.

3.2. Анкетування клінічних фармацевтів.



Рис 3.2. Стаж фармацевтів у проведеному опитуванні.

Більшість фармацевтів мають молодий вік та не дуже великий стаж роботи стаж роботи (55%).

Вважається, що акушери-гінекологи утримувалися від надання консультацій щодо вибору препаратів для лікування бета-лактамами антибіотиками під час вагітності. Крім того, вони уникають надання

фармацевтичної допомоги, особливо щодо нетрадиційного лікування або поліпрагмазії.

Переважає більшість фармацевтів повідомили, що лікарі регулярно призначають своїм пацієнтам п'ять або більше ліків.

На питання чи були випадки рекомендації ЛЗ вагітним без призначення лікаря, більшість фармацевтів відповіли негативно. Це небезпечно давати рекомендації ЛЗ вагітним без призначення лікаря.



Рис 3.2. Рекомендації бета-лактамічних АМЛЗ вагітним.

Дана група АМП є частим вибором для лікування інфекції вагітних жінок.



Рис 3.3. Врахування ризиків взаємодії при рекомендації бета-лактамних АМЛЗ вагітним.

На питання чи при рекомендуванні бета-лактамних антибіотиків чи Ви враховували ризики взаємодії, думка фармацевтів розділилась 50 на 50. Вони думали скоріше про показання до призначення, і лише половина замислювалась про можливі ризики фармакокінетичної або фармакодинамічної взаємодії.

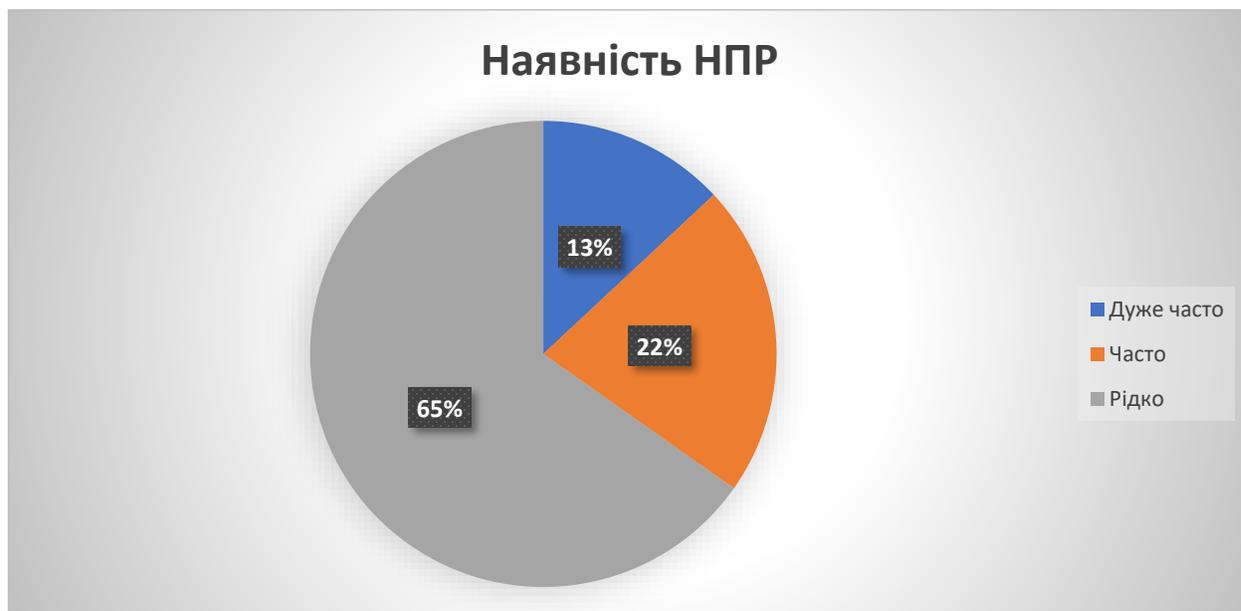


Рисунок 3.4. Як часто виникають НПР при застосуванні бета-лактамних антибіотиків під час вагітності?

Рис. 3.4. демонструє, що антимікробні бета-лактамні ЛЗ при лікуванні під час вагітності переносяться непогано.

ВИСНОВКИ

Бета-лактамі антибіотики, які зазвичай безпечні та ефективні, стають першою лінією антимікробних препаратів, за наявності показань до обов'язкового застосування.

У результаті моніторингу ризику взаємодії було виявлено, що особливу увагу потрібно звернути на взаємодії із пробенецидом, оральними антикоагулянтами, оральними контрацептивами та аміноглікозидами.

Отримані нами результати, які свідчать про відносно високу безпечність даних ЛЗ під час вагітності.

SUMMARY

Usatenko Tamila

Risk management of beta-lactam antibiotics during pregnancy

Department of clinical pharmacology and clinical pharmacy

Scientific supervisor: assoc. prof. Polovynka Vladyslav

Keywords: beta-lactam antibiotics, pregnancy.

Introduction. Antibiotics during pregnancy may cause short-term (e.g., congenital anomalies) or long-term (e.g., bronchial asthma, atopic dermatitis) adverse effects in the newborn. On the other hand, only 10% of drugs have sufficient data on the safety and efficacy of their use during pregnancy. Antibiotics such as vancomycin, nitrofurantoin, metronidazole, clindamycin, beta-lactams, and fosfomycin are generally considered safe and effective during pregnancy. However, it is recommended to avoid the use of tetracyclines and fluoroquinolones.

Materials and methods. Analysis of medical histories of women, questionnaires.

Results. Beta-lactam antibiotics, which are generally safe and effective, are becoming the first-line antimicrobial agents when there are indications for mandatory use.

Conclusions. As a result of interaction risk monitoring, it was found that special attention should be paid to interactions with probenecid, oral anticoagulants, oral contraceptives and aminoglycosides.

We obtained results that indicate a relatively high safety of these drugs during pregnancy.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Lima LM, Silva BNMD, Barbosa G, Barreiro EJ. β -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. *Eur J Med Chem*. 2020 Dec 15;208:112829. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112829. Epub 2020 Sep 16. PMID: 33002736.
2. Toda K, Kuroda K, Kuroda M, Kawai K, Sato Y. A case of idiosyncratic drug-induced agranulocytosis because of sulbactam/ampicillin. *J Gen Fam Med*. 2025 Apr 29;26(5):479-484. doi: 10.1002/jgf2.70027. PMID: 40904447; PMCID: PMC12404175.
3. Cimino C, Rivera CG, Pearson JC, Colton B, Slain D, Mahoney MV. Pharmacotherapeutic Considerations in the Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Infections: A Primer for Clinicians. *Open Forum Infect Dis*. 2024 Mar 15;11(4):ofae128. doi: 10.1093/ofid/ofae128. PMID: 38560605; PMCID: PMC10977864.
4. Matuszak SS, Kolodziej L, Micek S, Kollef M. Antibiotic De-Escalation in the Intensive Care Unit: Rationale and Potential Strategies. *Antibiotics (Basel)*. 2025 May 3;14(5):467. doi: 10.3390/antibiotics14050467. PMID: 40426534; PMCID: PMC12108321.
5. Fernandez-Sanchez J, Rodgers R, Maknojia AA, Shaikh N, Yan H, Mejia ME, Hendricks H, Jenq RR, Reddy P, Banerjee R, Schraw JM, Baldrige MT, King KY. Antibiotic-associated neutropenia is marked by the depletion of intestinal Lachnospiraceae and associated metabolites in pediatric patients. *Hemasphere*. 2024 Nov 7;8(11):e70038. doi: 10.1002/hem3.70038. PMID: 39525856; PMCID: PMC11543857.
6. Tulic L, Ivanovic K, Tulic I, Vrzic-Petronijevic S, Ivanovic S, Bratic D, Petronijevic M. A Puerperal Patient with Leukopenia During Vancomycin

Administration: A Case Report and Review of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2025 Jul 9;26(14):6584. doi: 10.3390/ijms26146584. PMID: 40724835; PMCID: PMC12295436.

7. Yen CY, Kaplan SL, Palazzi DL, Stimes G. Use of Granulocyte-Colony Stimulating Factor for Beta-Lactam Induced Neutropenia in Children With Bacterial Meningitis. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2025 Aug;30(4):504-507. doi: 10.5863/JPPT-24-00073. Epub 2025 Aug 11. PMID: 40821425; PMCID: PMC12351486.

8. Hagglund M, Snygg-Martin U, Olaison L, Stofkoper M, Larsson BO, Brink M. Plasma Concentrations of Benzylpenicillin and Cloxacillin in Infective Endocarditis- With Special Reference to Delayed Hypersensitivity Reactions. *Antibiotics (Basel).* 2025 Jan 9;14(1):56. doi: 10.3390/antibiotics14010056. PMID: 39858342; PMCID: PMC11763166.

9. Nau R, Schmidt-Schweda S, Frank T, Gossner J, Djukic M, Eiffert H. Ceftriaxone-induced neutropenia successfully overcome by a switch to penicillin G in *Cardiobacterium hominis* endocarditis. *Clin Case Rep.* 2023 Jun 2;11(6):e7462. doi: 10.1002/ccr3.7462. PMID: 37273665; PMCID: PMC10238706.

10. Jumaah O, Abu-Abaa M, Huang K, Hasan S. The Rare Adverse Effect of Cefepime-Induced Neutropenia. *Cureus.* 2023 Apr 29;15(4):e38274. doi: 10.7759/cureus.38274. PMID: 37261173; PMCID: PMC10226840.

11. Bahmany S, Ewoldt TMJ, Abdulla A, Koch BCP. Stability of 10 Beta-Lactam Antibiotics in Human Plasma at Different Storage Conditions. *Ther Drug Monit.* 2023 Oct 1;45(5):606-615. doi: 10.1097/FTD.0000000000001100. Epub 2023 Aug 21. PMID: 37199408; PMCID: PMC10497202.

12. Bahmany S, Manzulli M, van der Wel B, Faridpooya K, van Romunde S, Ramautar R, Flint RB. Quantification of Ceftazidime in the Vitreous Humor Using Ultra-performance Convergence Chromatography-Tandem Mass Spectrometry.

Ther Drug Monit. 2026 Feb 1;48(1):105-111. doi: 10.1097/FTD.0000000000001371. Epub 2025 Aug 21. PMID: 40838629; PMCID: PMC12771959.

13. Dalla Zuanna P, Curci D, Lucafo M, Addobbati R, Fabretto A, Stocco G. Preanalytical Stability of 13 Antibiotics in Biological Samples: A Crucial Factor for Therapeutic Drug Monitoring. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Jul 20;13(7):675. doi: 10.3390/antibiotics13070675. PMID: 39061358; PMCID: PMC11274111.

14. Shirley JD, Gillingham JR, Nauta KM, Diwakar S, Carlson EE. *kinact/KI Value Determination for Penicillin-Binding Proteins in Live Cells*. *ACS Infect Dis*. 2024 Dec 13;10(12):4137-4145. doi: 10.1021/acsinfecdis.4c00370. Epub 2024 Dec 4. PMID: 39628314; PMCID: PMC11984511.

15. Jansen MN, Safi W, Matyukhin I, Stasche F, Tennigkeit J, Ritter O, Patschan D. Beta-lactam-associated hypokalemia. *J Int Med Res*. 2024 Aug;52(8):3000605241253447. doi: 10.1177/03000605241253447. PMID: 39161253; PMCID: PMC11334258.

16. Sun H, Weaver CM. Rising trend of hypokalemia prevalence in the US population and possible food causes. *J Am Coll Nutr* 2021; 40: 273–279.

17. Reddin C, Ferguson J, Murphy R, et al. Global mean potassium intake: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Eur J Nutr* 2023; 62: 2027–2037.

18. Delgado V, Ajmone Marsan N, De Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J* 2023; 25: 3948–4042.

19. Al Amin ASM, Gupta V. Vitamin B12 (Cobalamin) [Updated 2023 Jul 16]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559132/> (2023, accessed 23 September 2023).

20. Latorre R, Purroy F. Hypokalemic periodic paralysis: a systematic review of published case reports. *Rev Neurol* 2020; 71: 317–325 [In Spanish, English abstract].
21. Palmer BF, Clegg DJ. Extrarenal effects of aldosterone on potassium homeostasis. *Kidney360* 2022; 3: 561–568.
22. Adamczak M, Chudek J, Zejda J, et al. Prevalence of hypokalemia in older persons: results from the PolSenior national survey. *Eur Geriatr Med* 2021; 12: 981–987.
23. Frohlich C, Gama JA, Harms K, Hirvonen VHA, Lund BA, van der Kamp MW, Johnsen PJ, Samuelsen O, Leiros HS. Cryptic B-Lactamase Evolution Is Driven by Low B-Lactam Concentrations. *mSphere*. 2021 Apr 28;6(2):e00108-21. doi: 10.1128/mSphere.00108-21. PMID: 33910990; PMCID: PMC8092134.
24. Hamouda RA, Makharita RR, Qarabai FAK, Shahabuddin FS, Saddiq AA, Bahammam LA, El-Far SW, Bukhari MA, Elaidarous MA, Abdella A. Antibacterial Activities of Ag/Cellulose Nanocomposites Derived from Marine Environment Algae against Bacterial Tooth Decay. *Microorganisms*. 2023 Dec 19;12(1):1. doi: 10.3390/microorganisms12010001. PMID: 38276170; PMCID: PMC10820646.
25. Aliabadi T, Saberi EA, Motameni Tabatabaei A, Tahmasebi E. Antibiotic use in endodontic treatment during pregnancy: A narrative review. *Eur J Transl Myol*. 2022 Oct 20;32(4):10813. doi: 10.4081/ejtm.2022.10813. PMID: 36268928; PMCID: PMC9830410.
26. Xiu W, Lin J, Hu Y, Tang H, Wu S, Yang C. Assessing multiple factors affecting the gut microbiome structure of very preterm infants. *Braz J Med Biol Res*. 2023 Dec 11;56:e13186. doi: 10.1590/1414-431X2023e13186. PMID: 38088676; PMCID: PMC10712283.

27. Yi Q, Lai H, Li Q, Wang C, Zhou X, Liao L, Xin S, Zhang F, Zeng X, Yang B, Zheng J. Serum metabolites as diagnostic biomarkers for preterm labor: a metabolomics-based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025 Sep 1;25(1):913. doi: 10.1186/s12884-025-07732-8. PMID: 40890637; PMCID: PMC12403443.
28. Suga N, Ikeda Y, Yoshikawa S, Taniguchi K, Sawamura H, Matsuda S. Non-Coding RNAs and Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiac Arrhythmias: The Latest Update. *Genes (Basel)*. 2023 Aug 30;14(9):1736. doi: 10.3390/genes14091736. PMID: 37761875; PMCID: PMC10530369.
29. Martinez Nieto M, De Leon Rodriguez ML, Alcaraz Baturoni FJ, Soto Chavez AA, Lomeli Martinez SM. Link between caries, periodontitis, and pregnancy: The role of personalized oral hygiene. *World J Clin Cases*. 2025 Feb 26;13(6):100263. doi: 10.12998/wjcc.v13.i6.100263. PMID: 40012825; PMCID: PMC11612671.
30. Ahmadi H, Ebrahimi A, Ahmadi F. Antibiotic Therapy in Dentistry. *Int J Dent*. 2021. Jan 28;2021:6667624. doi: 10.1155/2021/6667624.
31. Lodi G, Azzi L, Varoni EM, Pentenero M, Del Fabbro M, Carrassi A, Sardella A, Manfredi M. Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021. Feb 24;2(2):CD003811. doi: 10.1002/14651858.CD003811.pub3.
32. Khan SA, Hassan AU, Iqbal Z, Hassan MJJ. Endodontic Management of Acute Dental Pain Among Pregnant Patients. *JPDA*. 2021;30(01).

ДОДАТКИ

V Міжнародна науково-практична конференція **«INNOVATIONS OF MODERN SCIENCE AND EDUCATION»**

29-31.01.2026 року

Ванкувер, Канада

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

Форма проведення конференції: *заочна інтернет-конференція.*

Робочі мови: українська, англійська, російська.

За підсумками конференції **протягом 7 днів** буде видано збірку статей, яка розміщується на сайті sci-conf.com.ua у розділі [Архів конференцій](#). Збірці присвоюються бібліотечний індекс УДК та міжнародний стандартний книжковий номер ISBN 978-1-4879-3796-6.

До участі у конференції запрошуються доктори та кандидати наук, науковці, фахівці різних профілів та напрямів, претенденти на наукові ступені, викладачі, аспіранти, магістранти, студенти.

ОСНОВНІ НАПРЯМИ РОБОТИ КОНФЕРЕНЦІЇ:

СЕКЦІЯ 01. Сільськогосподарські науки.
СЕКЦІЯ 02. Ветеринарні науки.
СЕКЦІЯ 03. Біологічні науки.
СЕКЦІЯ 04. Медичні науки.
СЕКЦІЯ 05. Фармацевтичні науки.
СЕКЦІЯ 06. Хімічні науки.
СЕКЦІЯ 07. Технічні науки.
СЕКЦІЯ 08. Фізико-математичні науки.
СЕКЦІЯ 09. Географічні науки.
СЕКЦІЯ 10. Геолого-мінералогічні науки.
СЕКЦІЯ 11. Архітектура.
СЕКЦІЯ 12. Астрономія.
СЕКЦІЯ 13. Педагогічні науки.

СЕКЦІЯ 14. Психологічні науки.
СЕКЦІЯ 15. Соціологічні науки.
СЕКЦІЯ 16. Журналістика.
СЕКЦІЯ 17. Мистецтвознавство.
СЕКЦІЯ 18. Історичні науки.
СЕКЦІЯ 19. Культурологія.
СЕКЦІЯ 20. Література.
СЕКЦІЯ 21. Політичні науки.
СЕКЦІЯ 22. Філологічні науки.
СЕКЦІЯ 23. Філософські науки.
СЕКЦІЯ 24. Економічні науки.
СЕКЦІЯ 25. Юридичні науки