

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**фармацевтичний факультет**  
**кафедра фармацевтичної хімії**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **«РИЗИКИ ВПЛИВУ КОМПОНЕНТІВ ДИТЯЧОГО  
ХАРЧУВАННЯ НА ФАРМАКОКІНЕТИКУ АНТИБІОТИКІВ ГРУПИ  
ЦЕФАЛОСПОРИНІВ. ХІМІЧНІ АСПЕКТИ»**

**Виконав:** здобувач вищої освіти групи Фс18(4,10д)-01  
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

Дар'я ЛЕМЗЯКОВА

**Керівник:** доцент закладу вищої освіти  
кафедри фармацевтичної хімії, к.фарм.н., доцент  
Ольга ГОЛОВЧЕНКО

**Рецензент:** професор закладу вищої освіти  
кафедри фармакогнозії, д.фарм.н., професор  
Олег КОШОВИЙ

## АНОТАЦІЯ

У роботі представлені сучасні аспекти потенційної взаємодії лікарських препаратів групи цефалоспоринів, що застосовують у дитячій практиці, з компонентами дитячих молочних сумішей, представлених на ринку України. У роботі вивчено склад дитячих сумішей та систематизовано інформацію, щодо наявних наукових досліджень, які свідчать про потенційний вплив на терапевтичний ефект пероральних форм цефалоспоринів при сумісному вживанні з дитячим харчуванням. Наведено алгоритм надання рекомендацій щодо сумісного прийому препаратів та дитячої суміші.

Робота складається з вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури, який містить 56 джерел, та додатки. Основний текст роботи викладений на 45 сторінках і містить 5 таблиць (6 в додатках), 5 схем і 3 рисунки.

*Ключові слова:* цефалоспорини, грудне молоко, дитяча молочна суміш, лікарсько-харчова взаємодія.

## ANNOTATION

The paper presents the current aspects of the potential interaction of cephalosporin drugs used in pediatric practice with the components of infant milk formulas available on the Ukrainian market. The article examines the composition of infant formulas and systematises the information on available scientific studies that indicate a potential impact on the therapeutic effect of oral forms of cephalosporins when used in combination with infant food. An algorithm for providing recommendations on the co-administration of drugs and infant formula is presented.

The work consists of an introduction, three chapters, general conclusions, and a list of references containing 56 sources. The main text of the paper is spread over 45 pages and contains 5 (6 in the appendix) tables, 5 diagrams and 3 figures.

*Key words:* cephalosporins, breast milk, infant formula, drug-food interaction.

## ЗМІСТ

ВСТУП	5
<b>РОЗДІЛ 1. ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ, МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТА АНАЛІЗ АНТИБІОТИКІВ ГРУПИ ЦЕФАЛОСПОРИНІВ.</b>	
(Огляд літератури)	7
1.1. Фізико-хімічні властивості цефалоспоринів	8
1.2. Синтез цефалоспоринів	15
1.3. Фізико-хімічні методи ідентифікації цефалоспоринів	18
1.4. Кількісне визначення цефалоспоринів	21
Висновки до розділу 1	23
<b>РОЗДІЛ 2. ФАРМАКОЛОГІЧНА ТА ФАРМАКОКІНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕФАЛОСПОРИНІВ</b>	
2.1. Механізм дії	24
2.2. Фармакологічні особливості цефалоспоринів	27
2.3. Метаболізм цефалоспоринів	29
2.4. Взаємодія цефалоспоринів з лікарськими препаратами	31
Висновки до розділу 2	31
<b>РОЗДІЛ 3. ВИВЧЕННЯ АСПЕКТІВ ВЗАЄМОДІЇ ЦЕФАЛОСПОРИНІВ У ПРАКТИЦІ СУЧАСНОЇ ПЕДІАТРІЇ</b>	
3.1. Особливості складу грудного молока та дитячих молочних сумішей	33
3.2. Взаємодія пероральних форм цефалоспоринів з компонентами дитячої молочної суміші	35
Висновки до розділу 3	38
<b>ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ</b>	44
	45

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

46

ДОДАТКИ

52

## ВСТУП

**Актуальність теми.** На сьогодні дослідження взаємодії лікарських засобів з продуктами харчування має велике значення у медицині та фармації, особливо у педіатричній практиці. Актуальність даного питання можна підтвердити тим, що неможливо передбачити з яким з компонентів їжі може відбутися взаємодія лікарського засобу, та як це у подальшому може вплинути на біодоступність та ефективність лікування у цілому. Крім того, існують випадки коли ми не можемо виключити вживання конкретного продукту чи лікарського засобу. Тому раціональна терапія можлива лише за умови урахування усіх супутніх факторів, зокрема одночасного прийому ліків з їжею та напоями.

Цефалоспорины є однією з найбільш широко використовуваних груп антибіотиків в педіатрії. Основна причина цього полягає у їхній ефективності та безпечності при лікуванні багатьох інфекційних захворювань у дітей. Антибіотики даної групи також мають високий рівень безпеки, що особливо важливо при лікуванні дітей. Вони мають низький ризик побічних ефектів, таких як гепатотоксичність та ниркова недостатність, що можуть бути особливо небезпечними для дітей. Крім того, цефалоспоринові антибіотики можуть бути використані у вигляді різних лікарських форм – розчинів для ін'єкцій, таблеток та суспензій, що дозволяє підібрати оптимальну форму лікування для кожного пацієнта.

Основною складовою раціону дитини у віці до одного року є грудне молоко або молочна суміш. Завдяки своєму насиченому складу існує вірогідність взаємодії даних продуктів з лікарськими засобами, зокрема антибіотиками цефалоспоринового ряду. У зв'язку з цим виникає потреба у проведенні фармацевтичних досліджень для визначення факторів, які можуть впливати на фармакологічну активність даної групи препаратів.

**Мета дослідження.** Вивчити аспекти можливої взаємодії пероральних форм цефалоспоринів з компонентами, що входять до складу дитячої молочної суміші у дітей віком до 1 року.

**Задачі дослідження.** Для досягнення встановлених цілей необхідно проаналізувати джерела наукової літератури щодо теоретичних основ взаємодії цефалоспоринових антибіотиків.

**Об'єкт дослідження.** Пероральні форми цефалоспоринів, зокрема цефалексин, цефадроксил, цефаклор, цефуроксим, цефподоксим, цефіксим та цефтибутен.

**Предмет дослідження.** Вивчення аспектів взаємодії лікарських препаратів групи цефалоспоринів, що застосовують у педіатрії з компонентами дитячих сумішей.

**Методи дослідження.** Проведений аналіз літературних джерел у мережі Internet, використані дані з електронної бази даних медичних і біологічних публікацій PubMed, журналу Nature. Дані літератури узагальнені та систематизовані, у відповідності до тематики досліджень.

**Практичне значення отриманих результатів.** Рекомендації з одночасного вживання цефалоспоринів та дитячого харчування.

**Структура та об'єм кваліфікаційної роботи.** Робота складається з вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури, який містить 56 джерел. Основний текст роботи розміщено на 45 сторінках і містить 5 таблиць (1 у додатках), 5 схем і 3 рисунки.

**РОЗДІЛ 1**  
**ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ, МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТА**  
**АНАЛІЗ АНТИБІОТИКІВ ГРУПИ ЦЕФАЛОСПОРИНІВ**  
**(Огляд літератури)**

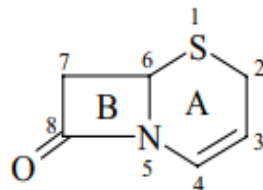
Цефалоспори́ни — це сімейство  $\beta$ -лакта́мних антибіо́тиків, що володіють бактерицидною дією, структурно подібною до пеніциліну [1].

Перший цефалоспорин (цефалоспорин С) був отриманий з грибка, вилученого у середині 1940-х років з каналізаційних вод на острові Сардинія. Це була робота італійського професора, який помітив, що води, які оточують вихід каналізаційних стоків, періодично очищаються від мікроорганізмів. Він зробив припущення, що це може бути пов'язано з тим, що організм може виробляти антибактеріальну речовину тому він зібрав зразки і зумів виділити гриб під назвою *Cephalosporium acremonium* (зараз має назву *Acremonium chrysogenum*). Сирий екстракт з цього організму виявив антибактеріальні властивості і в 1948 році працівники Оксфордського університету виділили цефалоспорин С, але лише в 1961 році структура була встановлена за допомогою рентгенівської кристалографії [2].

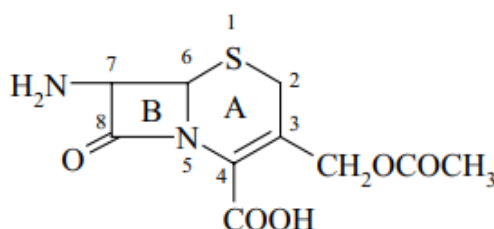
Структура цефалоспоринів подібна до пеніциліну з тiazолідиновим і  $\beta$ -лакта́мним кільцем, який має змінний бічний ланцюг. Ці антибіотики зв'язуються з пеніцилінзв'язуючими білками бактерій і пригнічують синтез клітинної стінки бактерій, спричиняючи лізис клітин, особливо у швидко зростаючих організмів. Їх відмінності в активності пов'язані з діапазоном білків, що зв'язують пеніцилін, які вони інгібують. Вони мають більш широку дію, ніж стандартні пеніциліни, але також певною мірою чутливі до  $\beta$ -лактамаз [1].

### 1.1. Фізико — хімічні властивості цефалоспоринів.

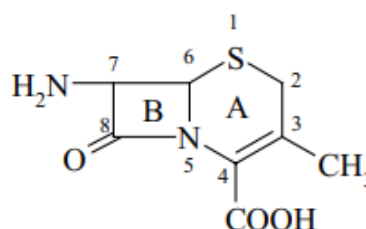
Цефалоспорини є антибіотиками гетероциклічної структури, основою скелету яких є конденсована система, що складається з дигідротіазинового (А) і  $\beta$ -лактамного (В) циклів:



Цефалоспорини є похідними 7-аміоцефалоспорованої кислоти (7-АЦК) і 7-амінодезацетоксицефалоспорованої кислоти (7-АДЦК) [3].

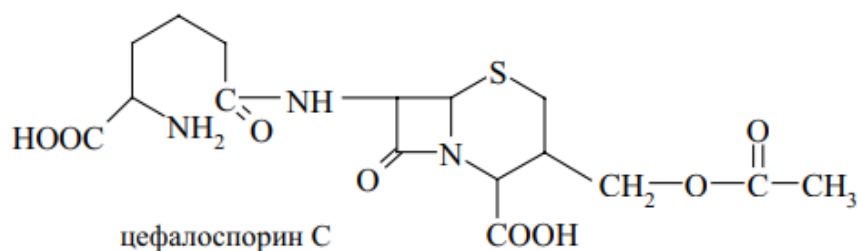


7-аміоцефалоспорована кислота



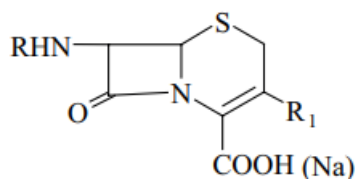
7-амінодезацетоксицефалоспорована кислота

Першим представником цефалоспоринів є цефалоспорин С, який є природним антибіотиком і використовується для одержання напівсинтетичних цефалоспоринів на основі 7-АЦК і 7-АДЦК [2].



цефалоспорин С

Розроблено п'ять поколінь цефалоспоринів з різною антибактеріальною активністю [3].

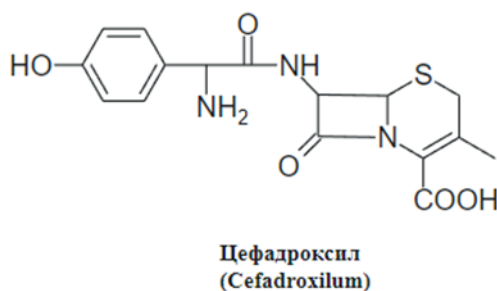
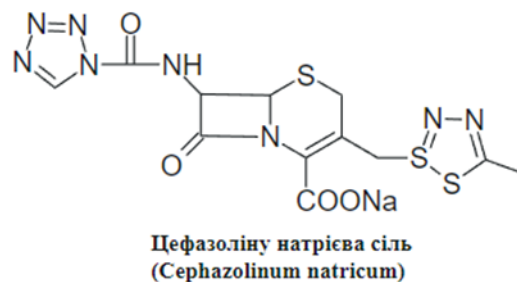
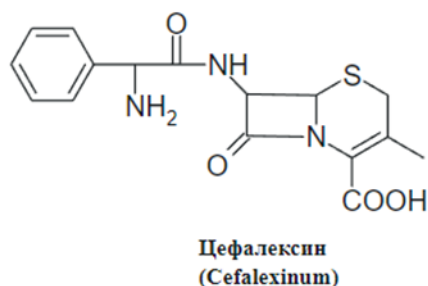


Загальна формула цефалоспоринів



Субстанції цефалоспоринових антибіотиків — це порошки білого або злегка жовтуватого кольору, деякі з них мають характерний запах. Антибіотики даної групи слабо розчиняються у воді та етанолі (за винятком натрієвих солей окремих представників - цефалексину, цефотаксиму, цефтріаксону). До того ж, цефалоспорини є оптично активними речовинами і обертають площину поляризації праворуч [3, 4].

До цефалоспоринів першого покоління належать цефадроксил, цефазолін, цефалексин та цефрадин (таблиця 1.1.). Ці препарати характеризуються відносно вузьким спектром антибактеріальної дії, переважно щодо грампозитивних коків. Як правило, це альтернативні препарати для хворих, що не переносять пеніцилін (незважаючи на те, що у 5-10% випадків спостерігається перехресна реактивність) [1, 13].



Передумовою виникнення цефалоспоринових антибіотиків II покоління стала потреба у синтезі більш ефективних препаратів, оскільки цефалоспорини другого покоління володіють вираженою антибактеріальною активністю проти грамнегативної флори, але є менш ефективними проти грампозитивних коків, порівняно з препаратами першого покоління [7].

Таблиця 1.1.

## Характеристика цефалоспоринів I покоління

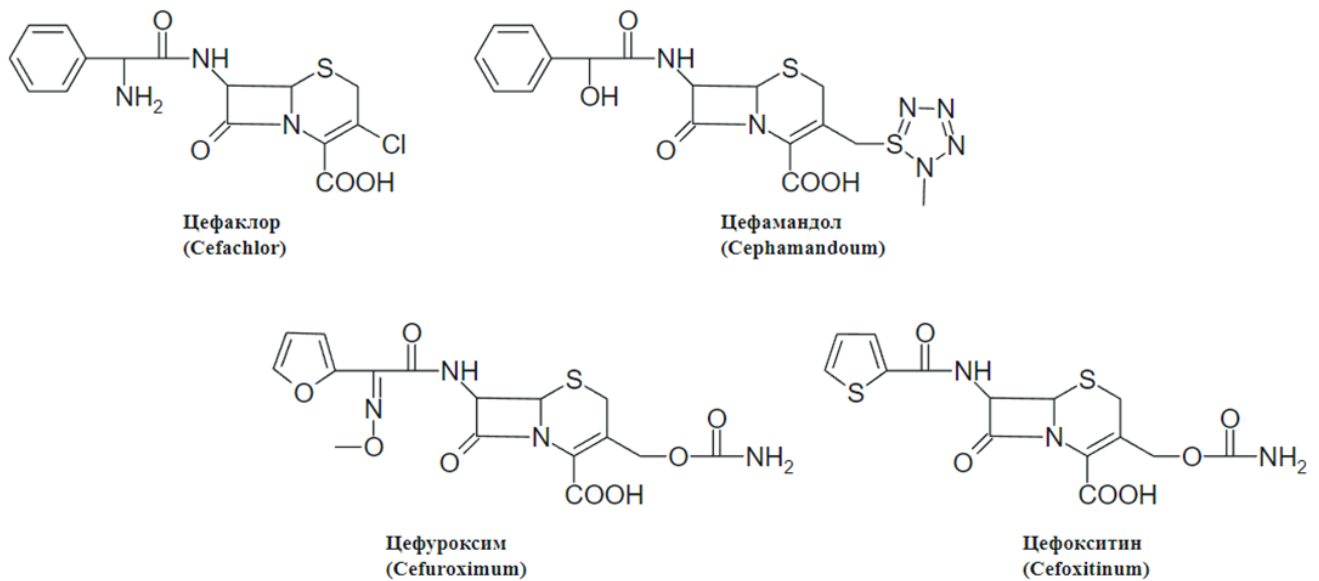
	<i>Цефалексин (Cefalexinum)</i>	<i>Цефазоліну натрієва сіль (Cephazolinum natriicum)</i>	<i>Цефадроксил (Cefadroxilum)</i>
<b>Агрегатний стан</b>	кристалічний порошок	аморфний порошок	аморфний порошок
<b>Колір</b>	білий або майже білий	білий	білий або майже білий
<b>Розчинність</b>	важко та повільно розчинний у воді (1:100), практично нерозчинний у спирті, ефірі та хлороформі	дуже гігроскопічний, легкорозчинний у воді, ізотонічному розчині, розчині глюкози, дуже малорозчинний у спирті, практично нерозчинний у етері.	малорозчинний у воді, дуже малорозчинний у спирті, практично нерозчинний в етері
<b>Питоме оптичне обертання</b>	від +149° до +158° (0,5% розчин у фталатному буфері з рН 4,4)	від -15° до -24° (5 % водний р-н)	від +165° до +178° (1% водний розчин)
<b>УФ-спектр</b>	$\lambda_{\max} = 262$ нм у воді, $\lambda_{\max} = 262$ нм у метанолі.	$\lambda_{\max} = 272$ нм у воді, потім NaHCO <sub>3</sub> , $\lambda_{\max} = 266$ нм в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої	$\lambda_{\max} = 264$ нм у фосфатному буферному розчині (рН 6,0)
<b>Умови зберігання</b>	у щільно закупореному контейнері, у захищеному від світла місці, при температурі не вище 30°C		
<b>Лікарські форми</b>	гранули для приготування суспензії, капсули, порошок для оральної суспензії	порошок для приготування розчину для ін'єкцій	капсули, порошок для оральної суспензії

II покоління цефалоспоринів поділяється на цефаміцини та оксиміноцефалоспорини, і включають цефаклор, цефокситин, цефпрозил, цефоніцид і цефуроксим (таблиця 1.2.); вони мають ширшу антибактеріальну дію та додаткові чутливі організми [1].

Цефаміцини містять метокси-замісник у положенні 7, що виявилось перевагою, і як наслідок ширший спектр активності, ніж у більшості

цефалоспоринів першого покоління, та більша стійкість до  $\beta$ -лактамазних ферментів, що може бути пов'язано зі стеричною перешкодою, яку створює метоксигрупа.

Оксиміноцефалоспорини містять імінометоксигрупу в  $\alpha$ -положенні ацильного бічного ланцюга, що значно підвищує стійкість цефалоспоринів до  $\beta$ -лактамаз, що виробляються деякими організмами (наприклад, гемофільною паличкою) [2].



Таблиця 1.2.

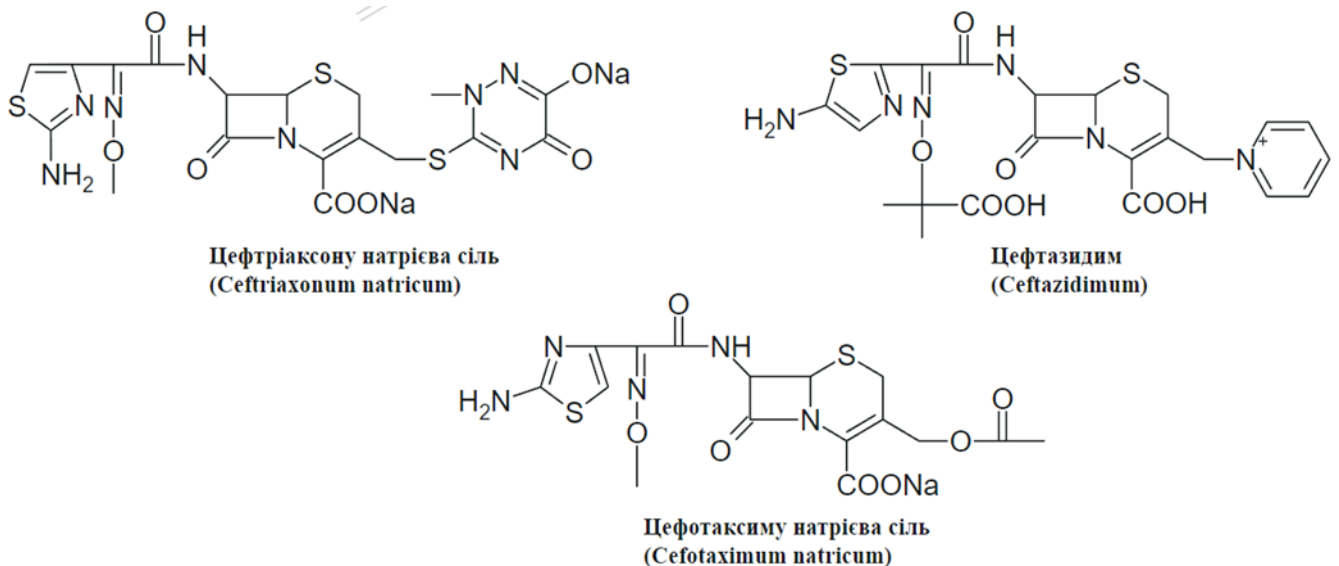
### Характеристика цефалоспоринів II покоління

	<i>Цефамандол</i> ( <i>Cephalexin</i> )	<i>Цефаклор</i> ( <i>Cefaclor</i> )	<i>Цефуроксим</i> ( <i>Cefuroxime</i> )	<i>Цефокситин</i> ( <i>Cefoxitin</i> )
<b>Агрегатний стан</b>	аморфний порошок	аморфний порошок	аморфний порошок	аморфний порошок
<b>Колір</b>	білий або майже білий	білий або злегка жовтий	білий або жовтуватобілий	білий або майже білий
<b>Розчинність</b>	легкорозчинний у воді, помірно розчинний в метанолі	малорозчинний у воді, практично нерозчинний у метилен-	гігроскопічний, легкорозчинний у воді, 5% розчині глюкози,	дуже гігроскопічний, дуже малорозчинний у воді, помірно розчинний

		хлориді та метанолі	важкорозчинний у етанолі	в етанолі, практично нерозчинний в етері
<b>Питоме оптичне обертання</b>	—	від +101° до +111° (1% у 1% розчині кислоти хлористоводневої)	від +59 до +66° (2 % розчин у ацетатному буфері з рН 4,6)	від +206° до 214° (1% розчин у метанолі)
<b>УФ-спектр</b>	—	—	—	$\lambda_{\max} = 267$ нм та 237 нм у метанолі; $\lambda_{\max} = 237$ нм в 0,1 М НСІ
<b>Умови зберігання</b>	у щільно закупореному контейнері, у захищеному від світла місці при температурі не вище 30 °С	у щільно закупореному контейнері при температурі не вище 30 °С		
<b>Лікарські форми</b>	порошок для приготування розчину для ін'єкцій	гранули для приготування суспензії, капсули	таблетки, вкриті плівковою оболонкою, порошок для приготування розчину для ін'єкцій, порошок для приготування суспензії	порошок для приготування розчину для ін'єкцій

До цефалоспоринів третього покоління належать цефдинір, цефдіторен, цефіксим, цефоперазон, цефотаксим, цефподоксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтизоксим і цефтріаксон (таблиця 1.3.), які менш активні, ніж препарати першого та другого покоління, щодо грампозитивних бактерій, але більш активні щодо грамнегативних мікроорганізмів та мають більшу стабільність проти  $\beta$ -лактамаз. Важливою особливістю цього покоління антибіотиків (за винятком цефоперазону та цефіксиму) є їх здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр [1, 7].

Заміна фуранового кільця вищезгаданих оксиміноцефалоспоринів на амініотіазольне кільце посилює проникнення цефалоспоринів через зовнішню мембрану грамнегативних бактерій, а також може підвищувати афінність до ферменту транспептидази [2].



Таблиця 1.3.

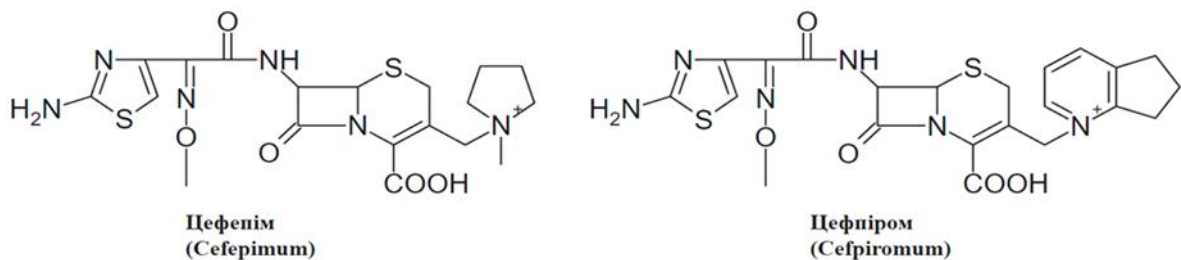
### Характеристика цефалоспоринів III покоління

	<i>Цефтріаксону натрієва сіль (Ceftriaxonum natriicum)</i>	<i>Цефтазидим (Ceftazidimum)</i>	<i>Цефотаксиму натрієва сіль (Cefotaximum natriicum)</i>
<i>Агрегатний стан</i>	кристалічний порошок	кристалічний порошок	аморфний порошок
<i>Колір</i>	білий або жовтувато-оранжевий	від білого до оранжевого та зеленого кольору	білий або злегка жовтий
<i>Розчинність</i>	гігроскопічний, погано розчинний у воді та метанолі, добре розчинний у ацетоні	добре розчинний у воді та нерозчинний у етанолі, дуже легко розчинний у ДМСО	гігроскопічний, дуже легко розчинний у воді, важко розчинний у метанолі (95 %), практично нерозчинний в етері
<i>Питоме оптичне обертання</i>	—	—	від +58° до +64° (1% розчин у воді)

<b>УФ-спектр</b>	—	—	$\lambda_{\max} = 235$ нм у воді
<b>Умови зберігання</b>	у темному місці, у щільно закупореному контейнері при температурі не вище 30 °С		
<b>Лікарські форми</b>	порошок для приготування розчину для ін'єкцій	порошок для приготування розчину для ін'єкцій	порошок для приготування розчину для ін'єкцій

Цефалоспорини четвертого покоління включають цефепім і цефпіром (таблиця 1.4.), та характеризуються ще більш ширшим спектром дії, ніж цефалоспорини попередніх поколінь. Це покоління впливає на мультирезистентні види бактерій, стійкі до  $\beta$ -лактамаз розширеного спектру дії та є високоефективними проти анаеробних бактерій. Це цвіттер-іонні сполуки, що мають позитивно заряджений замісник у положенні 3 і негативно зарядженою карбоксилатною групою у положенні 4 [1, 7].

Ця властивість радикально підвищує здатність цих сполук проникати через зовнішню мембрану грамнегативних бактерій. Вони також мають добру спорідненість до ферменту транспептидази і низьку спорідненість до різних  $\beta$ -лактамаз [2].

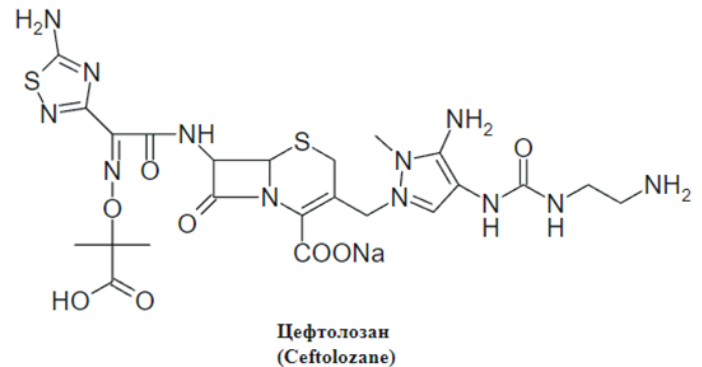
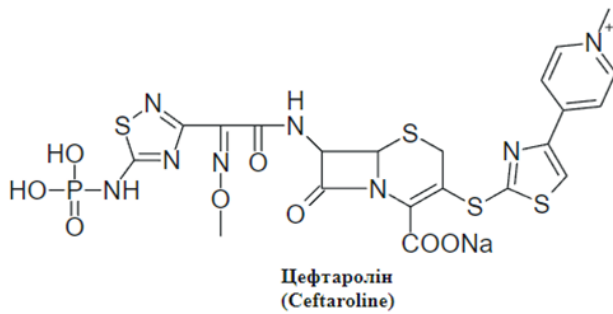


Таблиця 1.4.

### Характеристика цефалоспоринів IV покоління

	<b>Цефепім</b> (Cefepimium)	<b>Цефпіром</b> (Cefpiromium)
<b>Агрегатний стан</b>	аморфний порошок	аморфний порошок
<b>Колір</b>	від білого до жовтуватого	від білого до світло-жовтого
<b>Розчинність</b>	добре розчинний у воді,	добре розчинний у воді,

	розчинний у ДМСО	нерозчинний в етиловому спирті
<b>Питоме оптичне обернення</b>	—	—
<b>УФ-спектр</b>	$\lambda_{\max} = 265$ нм (буфер) (світиться)	—
<b>Умови зберігання</b>	у сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °С	зберігають при температурі не вище 30 °С
<b>Лікарські форми</b>	порошок для приготування розчину для ін'єкцій	порошок для приготування розчину для ін'єкцій, розчин для внутрішньовенного введення у вигляді цефепіму гідрохлориду



Цефалоспорины п'ятого покоління включають цефтаролін, що є проліками, і цефтолозан/тазабактам, які активні проти широкого спектру як грамозитивних, так і грамнегативних мікроорганізмів, включаючи метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus* [1].

## 1.2. Синтез цефалоспоринів

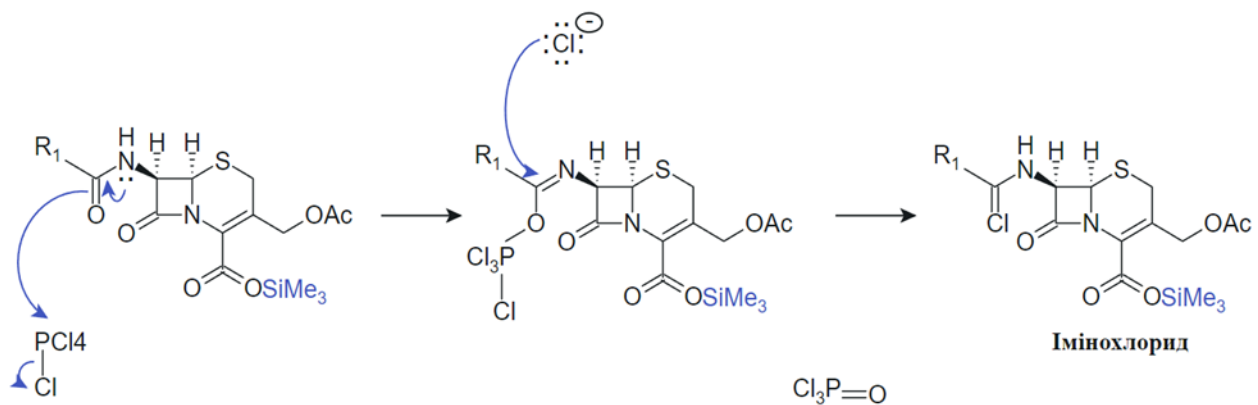
Усі цефалоспорины, що зустрічаються в природі, здатні утворюватися як у грибах (наприклад, цефалоспорин С в *Acremonium chrysogenum*), так і в бактеріях (наприклад, цефаміцин С у *Streptomyces clavuligerus*), і складаються з одних і тих

самих трьох амінокислот: 1- $\alpha$ -аміноадипінової кислоти (1- $\alpha$ -ААК), 1-цистеїну і 1-валіну. 1- $\alpha$ -ААК являє собою непротеїногенну амінокислоту і утворюється в результаті специфічного для грибів аміноадипатного шляху, який призводить до утворення 1-лізину [8].

Що стосовно хімічного синтезу цефалоспоринів, то доступ до аналогів з різноманітними бічними ланцюгами в положенні 7 на початку досліджень становив проблему. На відміну від пеніцилінів виявилось неможливим отримати аналоги цефалоспоринів шляхом ферментації. Аналогічно, не вдалося отримати 7-АЦК (7-аміноцефалоспоринову кислоту) ні шляхом ферментації, ні шляхом ферментативного гідролізу цефалоспорину С, що унеможливило напівсинтетичний підхід, аналогічний отриманню пеніцилінів з 6-АЦК.

Тому необхідно було знайти спосіб отримання 7-АЦК з цефалоспорину С шляхом хімічного гідролізу. Це нелегке завдання, оскільки вторинний амід повинен гідролізуватися в присутності високореактивного  $\beta$ -лактамного кільця. Звичайні гідролітичні процедури не підходять, тому було розроблено спеціальний метод.

Перша стадія процедури вимагає утворення імінохлориду за механізмом, зображеним на схемі 1.1.

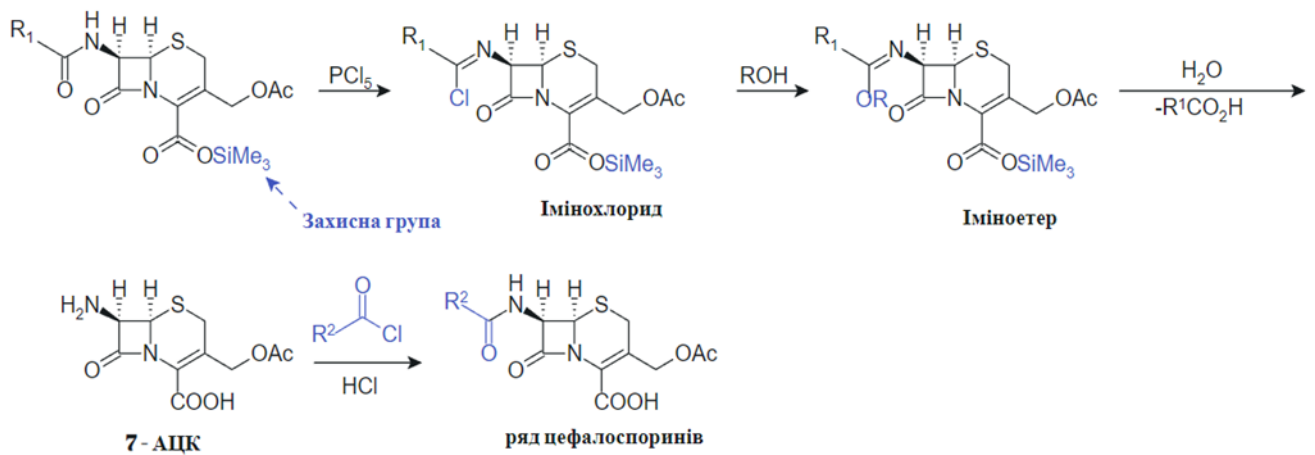


**Схема 1.1.** Механізм утворення імінохлориду.

Це можливо лише для вторинної амідної групи, оскільки кільцеві обмеження не дозволяють  $\beta$ -лактамному азоту утворювати подвійний зв'язок у  $\beta$ -

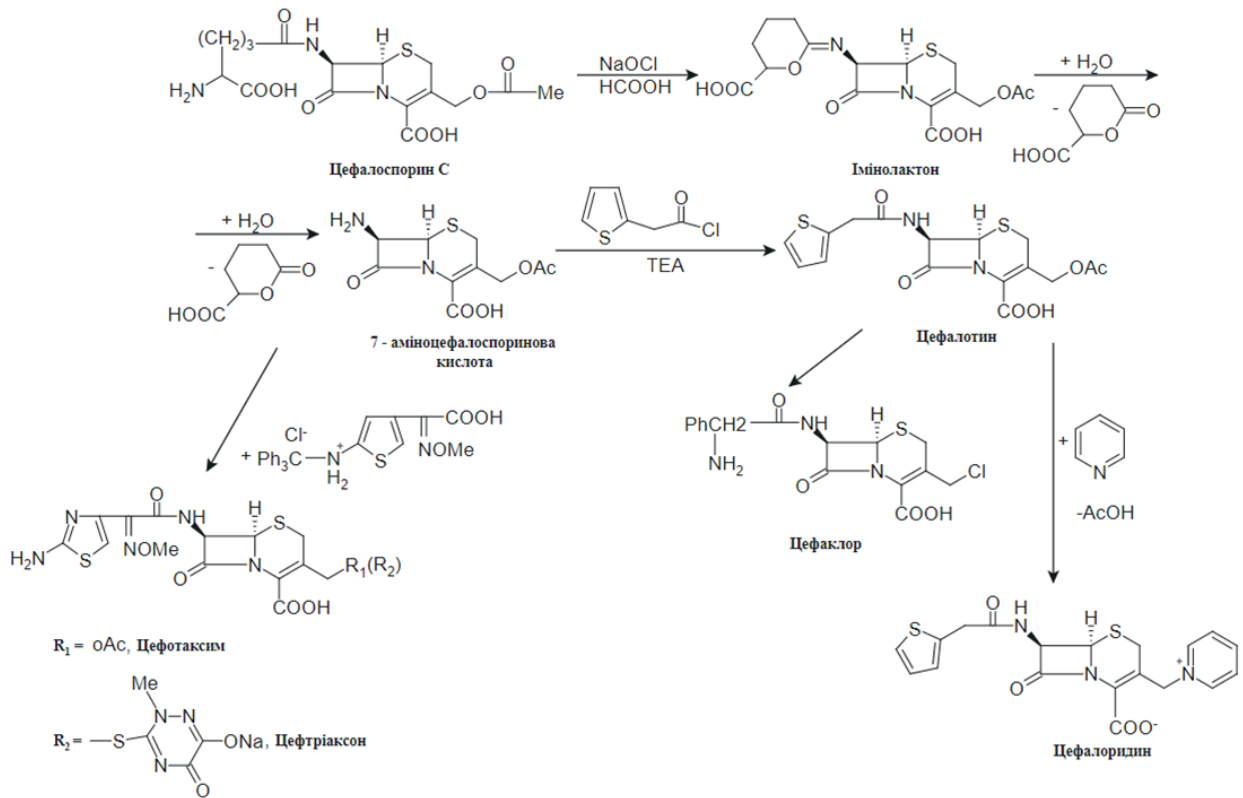


лактамному кільці. Потім імінохлорид можна обробити спиртом з утворенням іміноетеру. Ця функціональна група більш схильна до гідролізу, ніж  $\beta$ -лактамне кільце, і тому обробка водною кислотою успішно дає бажаний 7-АЦК, який потім може бути ацильований для отримання ряд аналогів (Схема 1.2) [2].



**Схема 1.2.** Синтез 7-АЦК та аналогів цефалоспоринів.

Також існує альтернативна схема синтезу цефалоспоринів (Схема 1.3). У цьому випадку основою також є цефалоспорин С, який окислюють у системі NaOCl/HCOOH до імінолактону, після чого він гідролізується у 7-аміноцефалоспоранову кислоту. Далі проводять N-ацилювання аміноцефалоспоранової кислоти і модифікацію ацетилксиметильної групи в положенні 3, отримуючи різні похідні [11].



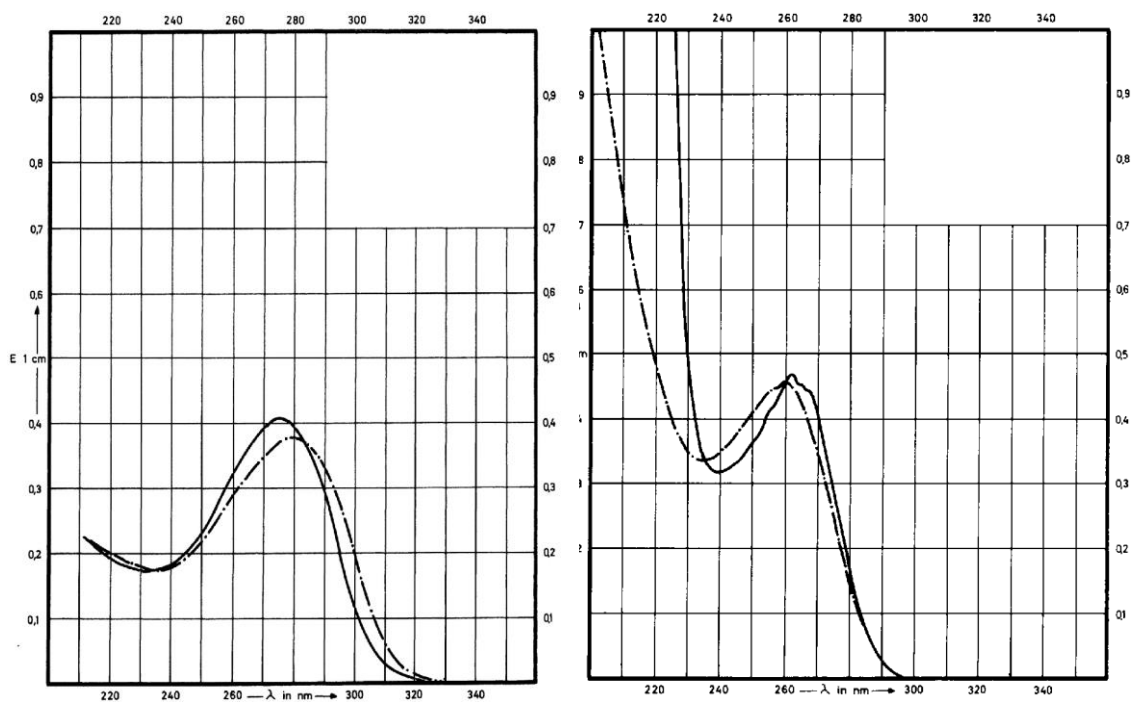
**Схема 1.3.** Синтез цефалоспоринів з цефалоспорину С.

### 1.3. Фізико-хімічні методи ідентифікації цефалоспоринів

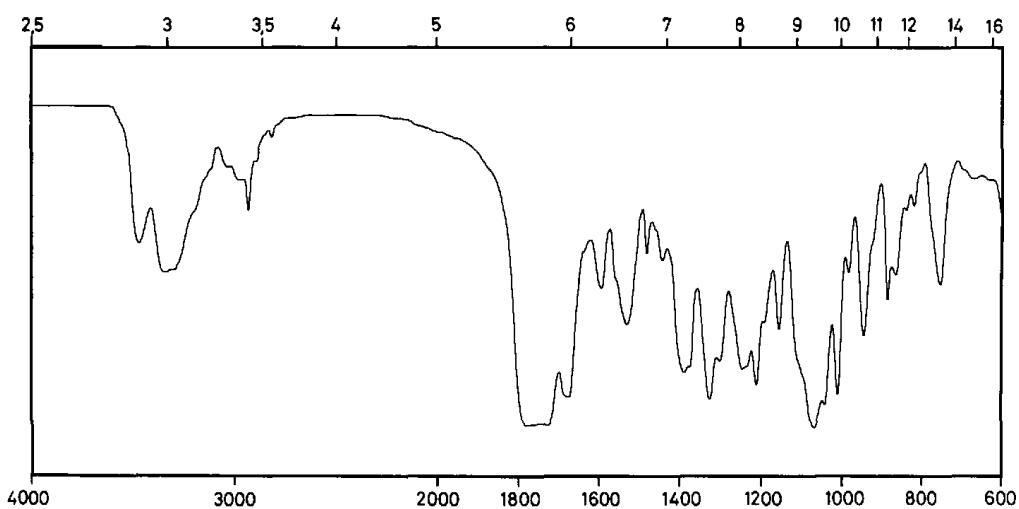
До фізичних методів ідентифікації цефалоспоринів належать: ІЧ- та УФ-спектрофотометрія (рис.1.1, 1.2) [1], тонкошарова хроматографія, визначення питомого оптичного обертання та питомого показника поглинання [4].

Державна Фармакопея України для ідентифікації речовин з групи цефалоспоринів рекомендує абсорбційну спектрофотометрію в інфрачервоній області [10].

Усі цефалоспорини є слабкими кислотами, деякі мають амфотерні властивості, деякі утворюють внутрішні солі. Що стосовно хімічних методів ідентифікації, то специфічною фармакопейною реакцією для деяких цефалоспоринів є взаємодія з реактивом Маркі (формальдегід у присутності концентрованої сульфатної кислоти) (цефалексин — світло-жовте забарвлення, що переходить у темно-жовте; цефотаксиму натрієва сіль — яскраво-жовте, яке переходить у коричневе; цефтріаксону натрієва сіль — зеленувато-жовте, що переходить у жовте).



**Рис.1.1** УФ-спектри цефуроксиму ацетилу та цефалексину у воді та метанолі.

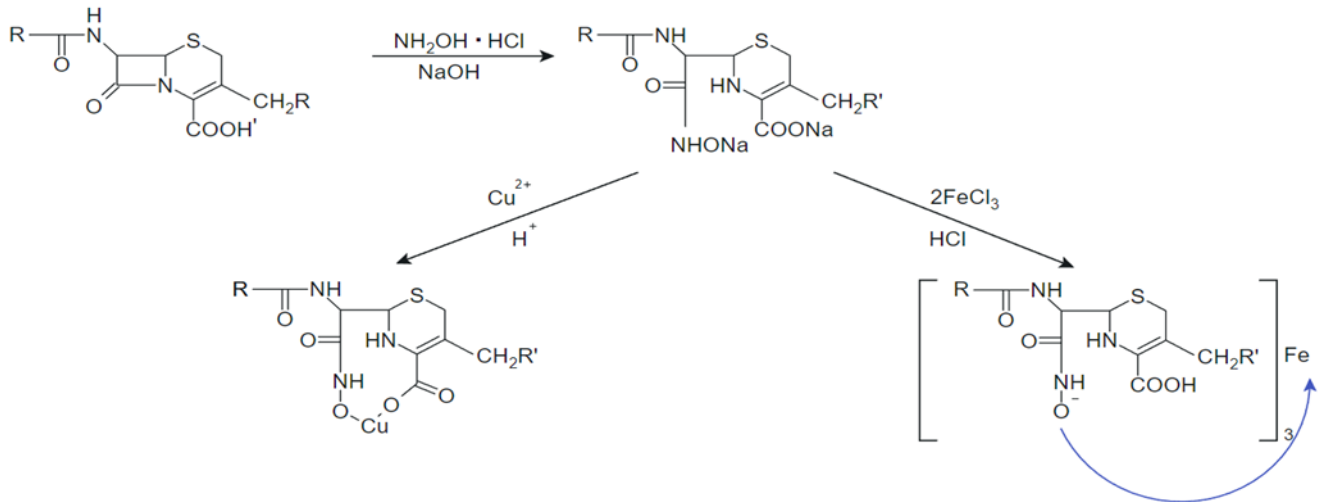


**Рис.1.2.** ІЧ-спектр цефуроксиму ацетилу.

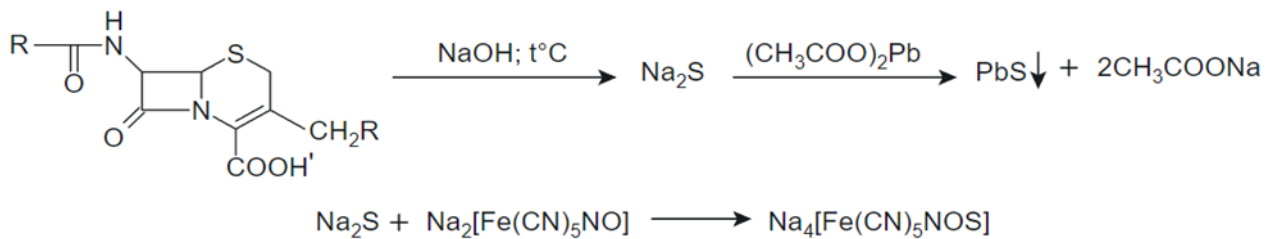
Ще однією специфічною реакцією, є утворення забарвлених розчинів при взаємодії з сумішшю розчинів нітратної та сульфатної кислот. Цефалексин забарвлюється у жовтий колір, цефалотину натрієва сіль – оливково-зеленого, яке з часом переходить у червоно-коричневе.

Наявність  $\beta$ -лактамного циклу також обумовлює реакцію утворення гідроксаматів купруму (II) або феруму (III).

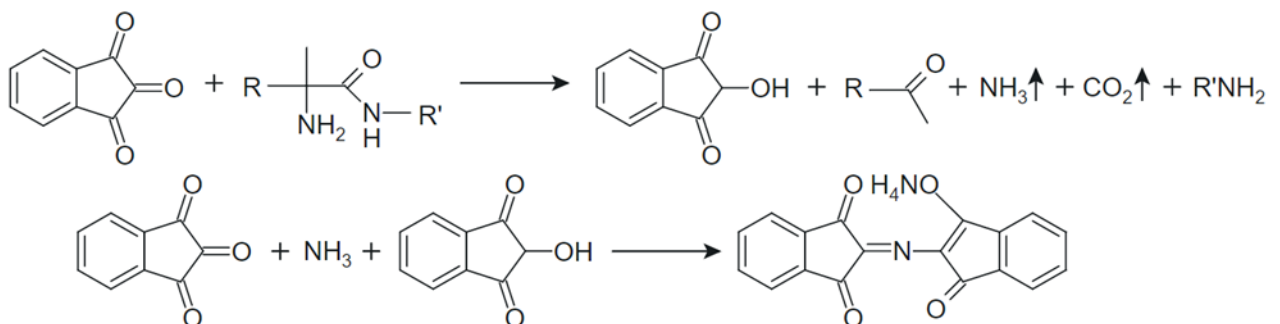
У результаті реакції з купрумом утворюється сполука зеленого кольору. При взаємодії з ферумом утворюються гідроксамати заліза червоно-фіолетового кольору.



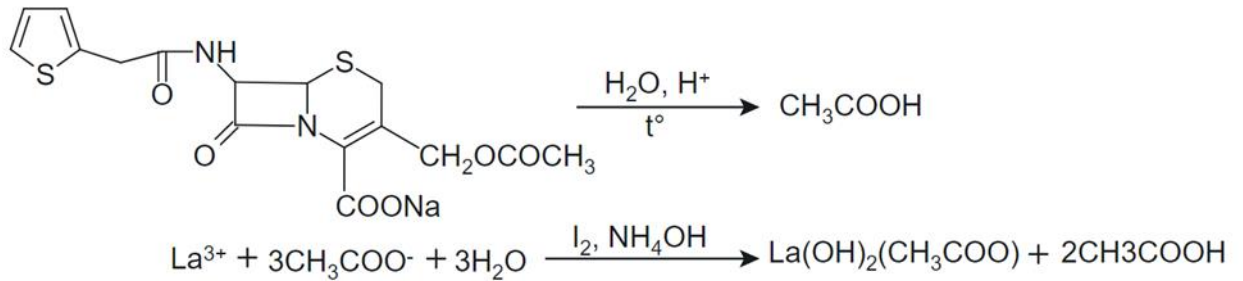
Ще однією особливістю є те, що цефалоспорини містять у своєму складі органічно зв'язаний сульфур, тому здатні після перетворення в сульфід-іон при сплавленні з гідроксидами лужних металів, утворювати сполуки червоно-фіолетового кольору [3].



Оскільки такі цефалоспорини, як цефалексин, цефадроксил та цефаклор містять в ацильній частині молекули залишок  $\alpha$ -феніламіноцтової кислоти, то вони здатні взаємодіяти з нінгідрином з утворенням фіолетового забарвлення.



Після гідролізу деяких цефалоспоринів (цефокситин, цефотаксим, цефалотин, цефепірин, утворюється вільна оцтова кислота, яку можна виявити за запахом, або за реакцією зі сполукою Лантану.



Також фармакопейними реакціями на натрієві солі цефалоспоринів є:

а) кольорова реакція забарвлення полум'я. При внесенні натрієвої солі у безбарвне полум'я пальника, змоченої кислотою хлористоводневою розведеною, воно забарвлює його у жовтий колір.

б) з калію гексагідроксистибіатом (V) (калію піроантимонатом) — утворення осаду білого кольору.



с) з розчином кислоти метоксифенілоцтової — об'ємний кристалічний осад білого кольору [4, 10].

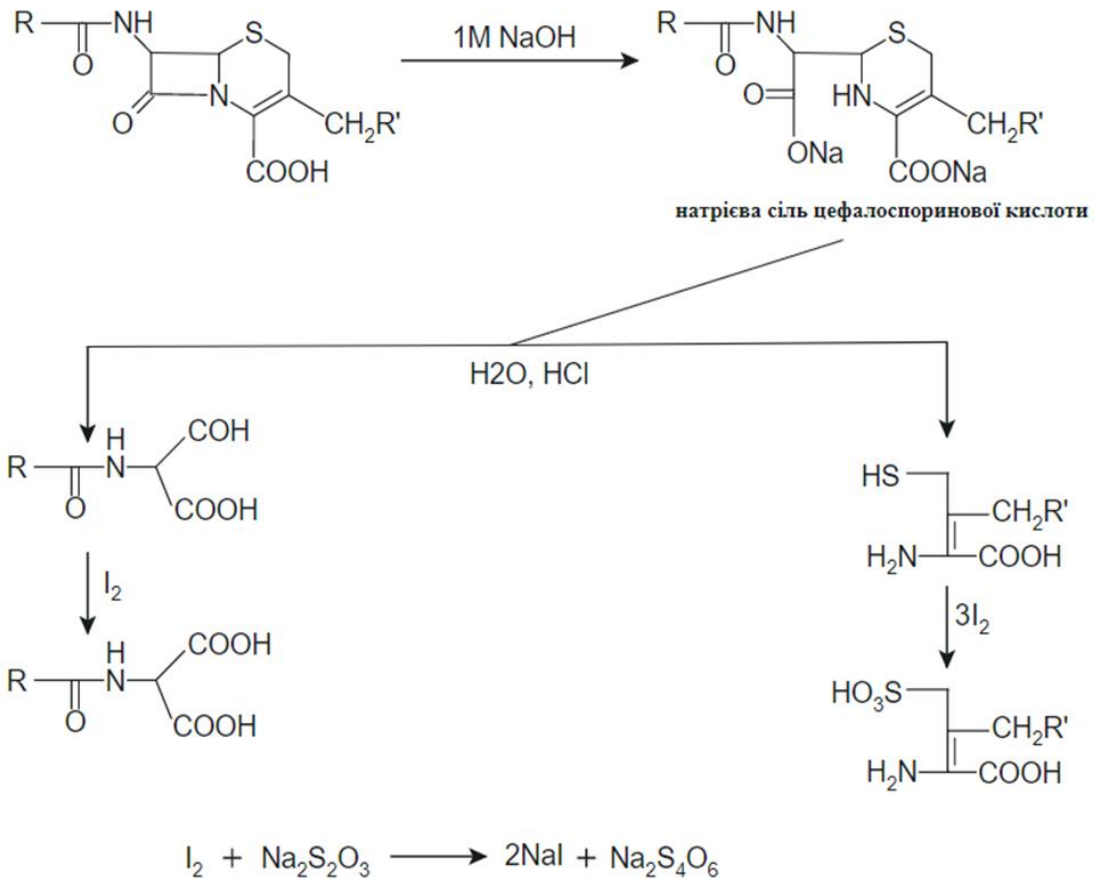


#### 1.4. Кількісне визначення цефалоспоринів

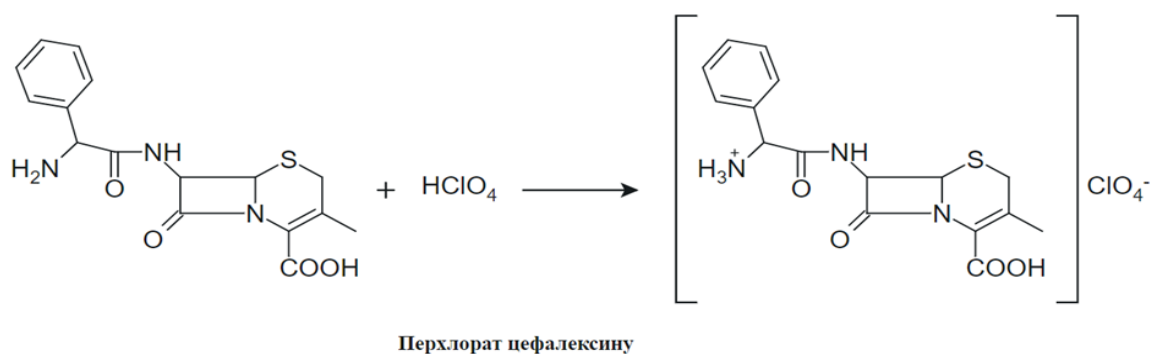
Серед методів визначення кількісного вмісту цефалоспоринів виокремлюють мікробіологічний метод та спектрофотометрію. Мікробіологічний метод заснований на дифузії в агар із тест-культурою *Bacillus subtilis* порівняно зі стандартними зразками препаратів [4].

У Державній Фармакопеї України описано визначення цефалоспоринів шляхом рідинної хроматографії [10].

До хімічних методів кількісного визначення належить метод зворотної йодометрії. Продукт інактивації цефалоспоринової кислоти (1 моль/л розчином гідроксиду натрію кімнатної температури) окислюється йодом у присутності оцтовокислого буфера при  $\text{pH}=4,7$ ;  $s=1/4$ ; кінцеву точку титрування визначають потенціометрично.



Для цефалексину-стандарту рекомендується метод кислотного титрування, а саме, ацидиметрія в неводному середовищі: речовину розчиняють в мурашиній кислоті, потім додають крижану оцтову кислоту і титрують потенціометрично розчином хлорної кислоти,  $s=1$ .



Також для кількісного визначення цефалоспоринових антибіотиків використовують меркуриметричний метод.

Описано методику спектрофотометричного визначення цефалексину та інших цефалоспоринів, яка ґрунтується на утворенні забарвлених комплексів з іоном міді (II) і вимірюванні світлопоглинання за рН 6,55 у ділянці 640-675 нм. Реактивом слугує ацетат міді (II) [4, 11].

## Висновки до розділу 1

1. Виходячи з даних літературних джерел вивчені фізико-хімічні властивості препаратів групи цефалоспоринів, наведена їх класифікація за різними поколіннями.
2. Наведені стратегії синтезу даної групи препаратів з 7-аміноцефалоспоринової кислоти та цефалоспорину.
3. Описані фізико-хімічні методи аналізу субстанцій цефалоспоринових антибіотиків, такі як УФ-, ІЧ-спектроскопія, вказані методи, що рекомендуються ДФУ.
4. Описані можливі хімічні реакції, що пропонуються в різних джерелах для ідентифікації цих сполук.
5. Описані найбільш широко застосовувані методи кількісного визначення.

## РОЗДІЛ 2

### ФАРМАКОЛОГІЧНА ТА ФАРМАКОКІНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕФАЛОСПОРИНІВ

Цефалоспорины доступні для клінічного застосування вже майже 20 років, і сьогодні на ринку представлено велику кількість препаратів з широким спектром різних фармакокінетичних і мікробіологічних властивостей. Хоча деякі з цих препаратів мають певні специфічні сфери застосування, в яких вони досягли успіху, цефалоспорины не замінили старі антибіотики, але надають ширший вибір для лікування багатьох інфекцій, дозволяючи більш індивідуально підходити до терапії.

Новіші цефалоспорины (наприклад, цефалоспорины третього покоління, такі як цефтріаксон) використовуються в лікарнях для лікування тяжкохворих пацієнтів із захворюваннями, що загрожують життю, багато з яких викликані мікроорганізмами, які мешкають у шлунково-кишковому тракті. Ці новіші цефалоспорины є антибіотиками вибору при лікуванні серйозних інфекцій викликаних мікроорганізмами роду *Salmonella* та *Shigella*, особливо у дітей, де фторхінолонів бажано уникати через потенційну токсичність.

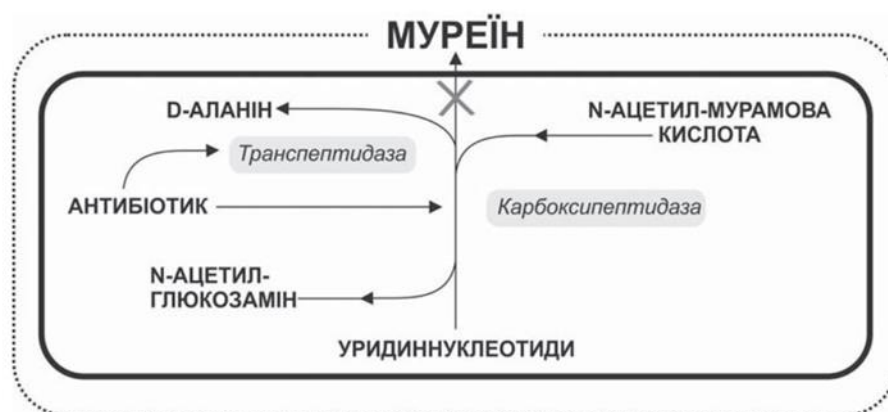
Також цефалоспорины мають власні переваги, наприклад над пеніцилінами, оскільки мають більшу стійкість до кислотних умов і  $\beta$ -лактамаз, а також ефективне співвідношення активності проти грампозитивних і грамнегативних бактерій.

#### 2.1. Механізм дії

Антибактеріальна активність цефалоспоринів (Рис.1), як і інших  $\beta$ -лактамних антибіотиків принаймні частково зумовлена пригніченням синтезу пептидогліканів, які є структурною основою мікробної стінки. Пептидоглікани — це довгі полісахаридні ланцюги зі своєрідною решітчастою просторовою конформацією, в якій залишки N-ацетилглюкозаміну (NAG) та N-ацетилмурамінової кислоти (NAM) чергуються між собою. NAG- і NAM-



пентапептидні залишки пептидоглікану синтезуються у цитоплазмі мікробних клітин і транспортуються через плазматичну мембрану. Крім того, ці залишки вбудовуються у існуючі пептидогліканові ланцюги (під час росту та поділу клітин) за участю різних ферментів, таких як транспептидази, карбоксипептидази та ендопептидази. Ці ферменти присутні у плазматичній мембрані і є місцями (мішенями), де досягається антимікробна активність  $\beta$ -лактамних антибіотиків, включаючи цефалоспорини. Вони отримали назву пеніцилінзв'язуючі білки (ПЗБ). Вони інактивуються у результаті утворення "тривалих" ковалентних зв'язків між  $\beta$ -лактамом і ПЗБ. Ефективність призначеного  $\beta$ -лактаму залежить від того, які саме ПЗБ інактивуються і яку роль вони відіграють у синтезі пептидоглікану, та виживанні мікробної клітини. Важливо також підкреслити, що бактерицидна дія цефалоспоринів реалізується лише під час росту та розмноження мікроорганізмів, тоді як "сплячі" клітини невразливі до дії антибіотиків [13].



**Рис. 2.1.** Механізм дії цефалоспоринів

Завдяки тривалій історії розробки на ринку існує велика кількість цефалоспоринів. Відповідно п'ять поколінь цефалоспоринів поділяються наступним чином:

- *Цефалоспорини першого покоління* активно діють на більшість грампозитивних коків, таких як стафілококи та стрептококи, але мінімально - на грамнегативні бактерії. До грамнегативних бактерій, більш чутливих до цефалоспоринів першого покоління, належать *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*

та *Klebsiella pneumoniae*. Ці препарати зазвичай використовуються для лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин, а також для лікування інфекцій кісток, дихальних шляхів, сечовивідних шляхів, статевих органів, жовчних шляхів, вуха та крові [14, 16].

- *Цефалоспорини другого покоління* мають меншу активність проти грампозитивних коків, ніж їх попередники, але мають підвищену активність проти грамнегативних бактерій. Їх часто призначають для лікування респіраторних інфекцій, таких як бронхіт або пневмонія. Інші показання до застосування цефалоспоринів другого покоління подібні до показань першого покоління (захворювання кісток, інфекції шкіри та м'яких тканин, дихальних шляхів, сечостатевої системи, жовчовивідних шляхів, інфекції крові, середній отит та профілактика хірургічних втручань, хвороба Лайма). На додаток до грамнегативних бактерій, на які поширюється дія цефалоспоринів першого покоління, цефалоспорини другого покоління також діють проти *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter aerogenes*, видів *Neisseria* та *Serratia marcescens* [17].

- *Цефалоспорини третього покоління* мають розширений спектр дії на грамнегативні бактерії, що часто використовується для лікування грамнегативних інфекцій, стійких до першого та другого покоління або інших β-лактамних антимікробних препаратів. При внутрішньовенному введенні препарати третього покоління можуть проникати через гематоенцефалічний бар'єр і впливати на бактерії в спинномозковій рідині, особливо цефтриаксон і цефотаксим. Цефтриаксон можна використовувати для лікування менінгіту, викликаного *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* або *Streptococcus pneumoniae*. Цефтриаксон також використовується для лікування гонореї та дисемінованої хвороби Лайма. Цефтазидим, що дуже важливо, діє на синьогнійну паличку [18].

- *Цефалоспорин четвертого покоління* під назвою цефепім подібно до активності цефотаксиму та цефтриаксону, діє на *Streptococcus pneumoniae* та метицилінчутливий золотистий стафілокок (MSSA). Подібно до цефтазидиму, цефепім, що дуже важливо, може діяти на синьогнійну паличку (*Pseudomonas*

*aeruginosa*). Окрім грамнегативних бактерій, на які поширюється дія препаратів третього покоління (*Neisseria spp.*, *Haemophilus influenzae* та *Enterobacteriaceae*), цефепім може діяти проти грамнегативних паличок, що продукують  $\beta$ -лактамазу. Хоча цефепім ефективний як проти грампозитивних, так і проти грамнегативних бактерій, він призначений для лікування серйозних системних інфекцій у пацієнтів, які, ймовірно, мають мультирезистентні мікроорганізми [19].

- *Цефалоспорин п'ятого покоління* під назвою цефтаролін, який є препаратом широкого спектру дії, а отже, він може протидіяти чутливим грампозитивним і грамнегативним мікроорганізмам. Однак, що робить його унікальним серед інших цефалоспоринів, так це те, що він захищений від метицилін-резистентного золотистого стафілококу (*MRSA*). Цефтаролін також діє на *Listeria monocytogenes* та *Enterococcus faecalis*. Однак цефтаролін не діє на синьогнійну паличку. Досвіду застосування препаратів цієї групи у дітей немає [20].

Цефалоспорини є безпечними для застосування у педіатрії, оскільки мають мінімальну кількість побічних ефектів і добре переносяться. Деякі з них навіть можливо застосовувати у недоношених новонароджених (цефалексин), доношених малюків (від 0 до 28 днів) та немовлят (від 28 днів до 1 року) (цефотаксим, цефтріаксон, цефуроксим, цефтазидим, цефепім тощо), що збільшує варіативність при лікуванні ускладнених інфекцій серед дітей, які є вразливими до більшості препаратів.

## 2.2. Фармакологічні особливості цефалоспоринів

Цефалоспорини можуть застосовуватись як перорально (цефалексин, цефуроксим та ін.), оскільки здатні адсорбуватись у шлунково-кишковому тракті, так і парентерально (внутрішньовенно або внутрішньом'язово). Слід зазначити, що більшість внутрішньом'язових ін'єкцій цефалоспоринів досить болючі, тому рекомендується використовувати лідокаїн, як розчинник.

Цефалоспорини легко проникають у різні тканини і середовища організму, включаючи синовіальні оболонки, легені, плевру, перикард, очеревину та органи

малого тазу. Велике терапевтичне значення має здатність деяких цефалоспоринів, таких як цефтріаксон, цефуроксим, цефтазидим, цефотаксим, проникати у цереброспінальну рідину.

Більшість препаратів виводиться з організму нирками, і саме цю властивість використовують, наприклад, для лікування захворювань сечостатевої системи. Як виняток з цього правила є цефтріаксон та цефоперазон, які екскретуються переважно з жовчю.

На відміну від аміноглікозидів та фторхінолонів, цефалоспоринони не мають дозозалежної бактерицидної активності. При пероральному прийомі вони швидко досягають максимальних концентрацій у сироватці крові, з подальшим її зниженням нижче мінімальної інгібуючої. Період напіввиведення більшості цефалоспоринів становить 0,5-2 години, тоді як у цефтріаксону сягає 8 годин. У зв'язку з цим слід ретельно контролювати частоту прийому цефалоспоринів, оскільки побічні ефекти антибіотиків варіабельні і короткочасні.

Стосовно побічних реакцій, то вони зазвичай подібні до інших  $\beta$ -лактамних антибіотиків. Особливе значення мають алергічні та гематологічні реакції, нефротоксичність, дисбіоз, порушення функції печінки, суперінфекція, місцеві реакції (внаслідок подразнюючої дії) та вплив на центральну нервову систему [21, 22].

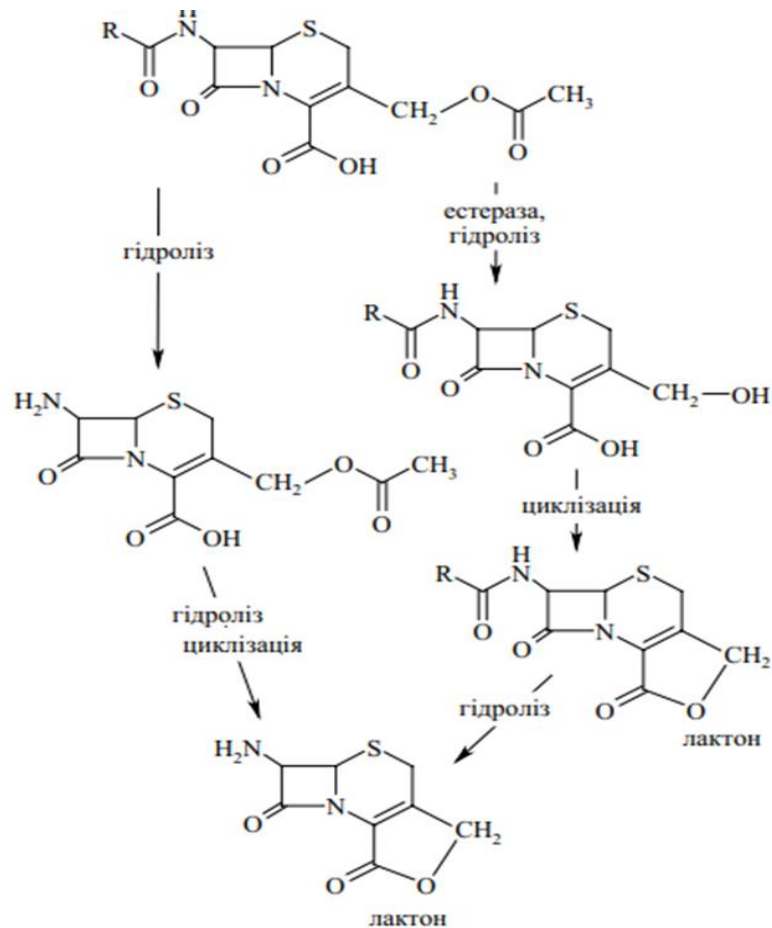
Алергічні реакції на цефалоспоринові антибіотики виникають у 1-15% дітей. Також було встановлено препарати у порядку відповідно до ризику виникнення побічних ефектів: цефтріаксон > цефоперазон > цефокситин > цефтазидим > цефотаксим > цефуроксим. Найпоширенішими симптомами є висипання на шкірі у вигляді папул або кірочок, та лихоманка. Рідше — анафілактичний шок, імуноцитопенія, кропив'янка, сироваткоподібні реакції (особливо на цефаклор) та гострий інтерстиціальний нефрит.

Порівняно з препаратами першого (цефалотин, цефазолін, цефалексин, цефадроксил) та другого (цефамандол, цефуроксим) поколінь, препарати третього покоління рідше викликають генералізовані IgE-опосередковані системні реакції.

При лікуванні цефалоспориновими антибіотиками слід враховувати можливість перехресної алергії з антибіотиками пеніцилінового ряду. Це спостерігається у 5-18% випадків і пов'язано зі спільною хімічною структурою цих двох груп антибіотиків (наявність  $\beta$ -лактамного кільця). Перехресна алергія з пеніцилінами найчастіше спостерігається на цефалоспорини першого покоління і мінімальна на препарати третього і четвертого поколінь. Водночас цефалоспорини протипоказані пацієнтам з IgE-опосередкованими алергічними реакціями на пеніциліни в анамнезі (наприклад, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, кропив'янка). Не можна виключати можливість перехресних алергічних реакцій між цефалоспоринами та іншими  $\beta$ -лактамами. [13].

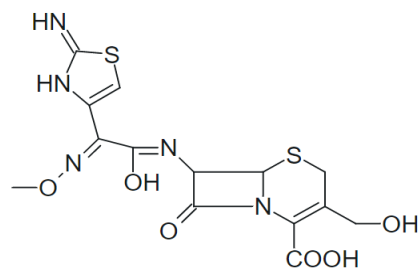
### **2.3. Метаболізм цефалоспоринів**

Більшість цефалоспоринів не метаболізується в організмі. Цефалоспорини з ацетильною групою у положенні 3, а саме: цефалотин, цефепірин, цефуроксим, цефотаксим, піддаються ферментативному гідролізу з утворенням гідроксиметильних похідних, які далі циклізуються з утворенням лактонів (Схема 2.1.). Ця біотрансформація значно знижує ймовірність розщеплення лактамного зв'язку в молекулі [3].



**Схема 2.1.** Метаболізм цефалоспоринів з ацетильною групою.

Прикладом позитивного впливу метаболізму на препарат є цефотаксим. Приблизно 20-36% внутрішньовенно введеної дози цього препарату виводиться нирками у вигляді незміненого цефотаксиму і 15-25% у вигляді дезацетилового похідного, основного метаболіту. Було доведено, що дезацетиловий метаболіт робить внесок у бактерицидну активність. Два інших сечових метаболіти становлять близько 20-25% , які не володіють бактерицидною дією [12].



## 2.4. Взаємодія цефалоспоринів з лікарськими препаратами

Враховуючи бактерицидну дію цефалоспоринів, не слід застосовувати їх разом з бактеріостатичними антибіотиками, такими як тетрациклін або хлорамфенікол.

Нефротоксичність цефалоспоринів може підвищуватися при одночасному застосуванні з високоактивними діуретиками, такими як фуросемід, етакринова кислота, або потенційно нефротоксичними препаратами (ванкомицин, колістин, амфотерицин, капреоміцин, аміноглікозиди, поліміксини).

Препарати, що знижують агрегацію тромбоцитів (нестероїдні протизапальні засоби, сульфінпіразон, антагоністи вітаміну К (варфарин), антиагреганти) при взаємодії з цефалоспоринами сприяють подовженню протромбінового часу та підвищенню ризику кровотечі.

Одночасне застосування цефалоспоринів з пробеницидом чи фенілбутазоном може призводити до збільшення періоду напіввиведення та концентрації цефалексину в плазмі крові, а також зменшення ниркової екскреції  $\beta$ -лактамів.

Також цефалоспорини, як і інші антибіотики, здатні впливати на мікрофлору кишківника, що призводить до зниження реабсорбції естрогенів і зменшення ефективності комбінованих пероральних контрацептивів.

У пацієнтів з лейкемією, які приймають цитотоксичні препарати, комбінація гентаміцину та цефалексину може спричинити гіпокаліємію [23].

У цілому, між цефалоспоринами та іншими препаратами спостерігалось дуже мало взаємодій, оскільки, цефалоспорини не впливають на мікросомальну систему ферментів печінки P450 [24].

### Висновки до розділу 2

1. Наведені фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики препаратів групи цефалоспоринів різних поколінь.
2. Описаний механізм дії та метаболічні перетворення препаратів з описанням найбільш ефективних метаболітів.

3. Розглянуто взаємодію цефалоспоринів з лікарськими препаратами, наведені приклади можливих взаємодій та ймовірні побічні реакції.



### РОЗДІЛ 3

## ВИВЧЕННЯ АСПЕКТІВ ВЗАЄМОДІЇ ЦЕФАЛОСПОРИНІВ У ПРАКТИЦІ СУЧАСНОЇ ПЕДІАТРІЇ

Використання у педіатрії антибіотиків, зокрема, цефалоспоринів, регламентується низкою особливостей дитячого віку, найкардинальнішою рисою якого є постійна зміна фізіологічних процесів, що визначають характер фармакодинаміки і фармакокінетики антибактеріальних препаратів. Величезний вплив на абсорбцію, розподіл, метаболізм, екскрецію всіх без винятку лікарських препаратів, зокрема й антибактеріальних, чинять гестаційний і хронологічний вік дитини. Крім того, гестаційний і хронологічний вік визначають спектр збудників інфекційного процесу, від чого і залежить вибір препарату. Тому деякі з даних препаратів можна призначати з народження та протягом першого року життя [27].

Перевагами застосування у дитячій практиці саме пероральних форм цефалоспоринів є те, що завдяки особливостям будови дитячого організму, а саме, співвідношенню протяжності кишечника і маси тіла, відбувається значно краща абсорбція препаратів зі шлунково - кишкового тракту, що не потребує парентерального введення препарату для покращення біодоступності, а також препарати даної групи практично не метаболізуються у печінці, і як наслідок не утворюють токсичних кон'югатів, що свідчить про безпеку для організму дитини. Вони є простими у застосуванні, менш травматичними для дитини (відносно способу введення) і не менш ефективними, у порівнянні з парентеральними цефалоспоринами, які використовують лише в умовах стаціонару, що потребує залучення медичного персоналу [28].

У таблиці 3.1 наведені пероральні форми антибіотиків цефалоспоринового ряду, які часто застосовуються у педіатричній практиці, належать [29-33].

Таблиця 3.1

## Характеристика пероральних цефалоспоринів поширених у педіатрії

№	Представник (МНН та торгова назва)	Форма випуску	Добова доза	Кількіс ть прийом ів на добу	Вік дитини
<b>I покоління</b>					
1.	цефалексин (Лексин)	порошок для оральної суспензії; гранули для приготування оральної суспензії (125 мг або 250 мг)	25-50 мг/кг	2-4	недоношені та доношені малюки (з народження)
2.	цефадроксил (Дурацеф, Ібідроксил, Цефрокс, Альцацет)	гранули для приготування оральної суспензії (125 мг або 250 мг)	25-50 мг/кг;	2	від 1 міс.
			дітям масою понад 40 кг: 1 -2 г	2	
<b>II покоління</b>					
4.	цефаклор (Альфацет, Верцеф, Тарацеф, Цеклор, Цеклорма, Цефтор, Біклор- КМП)	порошок для оральної суспензії; гранули для приготування оральної суспензії (125 мг, 250 мг або 375 мг)	20-40 мг/кг	2-3	від 1 міс.
5.	цефуроксим (Зиннат, Цефутил)	гранули для приготування суспензії (125 мг або 250 мг)  <i>Антибіотик знаходиться в неактивній формі, активна форма його утворюється в слизовій оболонці тонкої кишки під час всмоктування, тому препарат не сприяє розвитку дисбіозу.</i>	10-15 мг/кг	2	від 3 міс.

III покоління					
6.	цефподоксим (Цефодокс)	порошок для оральної суспензії (50 мг або 100 мг)  <i>Антибіотик знаходиться в неактивній формі, активна форма його утворюється в слизовій оболонці тонкої кишки під час всмоктування, тому препарат не сприяє розвитку дисбіозу.</i>	10 мг/кг	2	від 5 міс.
7.	цефіксим (Сорцеф, Цефікс)	порошок для оральної суспензії (100 мг)	8 мг/кг	1	від 6 міс.
			4 мг/кг	2	
8.	цефтибутен (Цедекс)	порошок для оральної суспензії (180 мг)	9 мг/кг	1	від 6 міс.

*\*(показники представлені для дітей віком до 1 року)*

Їх використовують амбулаторно та стаціонарно для лікування позаликарняних інфекцій верхніх і нижніх відділів респіраторного тракту, інфекцій, зумовлених кишковою паличкою та клебсієлою (гостра неускладнена інфекція сечової системи), стрепто- і стафілодермій у дітей, неускладнених та ускладнених інфекції сечових шляхів, гострих кишкових захворювань і гострої бактеріальної інфекції ЦНС [25-26].

### **3.1. Особливості складу грудного молока та дитячих молочних сумішей.**

Безсумнівно, грудне молоко для дітей до першого року життя є надзвичайно цінним продуктом харчування, оскільки воно містить білки, жири, вуглеводи, вітаміни та мінерали у тій кількості та співвідношенні, що й у дитячому організмі. Це дозволяє легко засвоювати ці поживні речовини в травному тракті та максимально використовувати їх для забезпечення росту, розвитку та набору маси тіла у дітей [34].

До того ж, материнське молоко містить 18 ідентичних білків сироватки крові, які формують 5 основних електрофоретичних фракцій: альбуміни,  $\alpha$ -лактальбуміни,  $\beta$ -лактальбуміни, глобуліни та казеїн, які містять повний спектр амінокислот у тих пропорціях, які найкраще підходять для підтримки процесів травлення та обміну речовин в дитячому організмі, завдяки чому грудне молоко засвоюється належним чином.

Крім того, грудне молоко багате унікальними речовинами, такими як таурин і поліаміни, які необхідні для здоров'я дитини, оскільки таурин є сірковмісною амінокислотою, яка впливає на ріст, має нейроактивні властивості, визначає цілісність мембран клітин та сприяє абсорбції ліпідів, оскільки є складовою частиною деяких жовчних кислот.

Жири, які містяться у материнському молоці також відіграють важливу роль у харчуванні дитини, забезпечуючи близько 50% її енергетичних потреб. Більшість жирів (98%) складаються з тригліцеридів, які містять певні жирні кислоти, такі як пальмітинова, олеїнова та стеаринова. Залишок складають холестерол, фосфоліпіди та вільні жирні кислоти. Жіноче молоко містить більш ненасичених жирних кислот, ніж насичених, а також низький вміст легких жирних кислот (масляна, капринова, капроїнова, каприлова), що допомагає уникнути дисфункцій травної системи. Поліненасичені жирні кислоти (арахідонова, лінолева, ліноленова) також є важливими компонентами жіночого молока, відіграючи ключову роль у функціонуванні організму дитини, зокрема збільшуючи засвоєння білків, підвищуючи фізіологічну дію вітамінів, регулюючи проникність судин та беручи участь у синтезі біологічно активних речовин. Вони становлять близько 11% від усіх жирних кислот у жіночому молоці [36-37].

Також повноцінне вигодовування дітей першого року життя неможливе без вуглеводів. Цінним вуглеводом є лактоза, яка складає 90% від загальної їх кількості. Вона сприяє росту корисної мікрофлори в кишечнику, синтезу вітамінів групи В та впливає на склад ліпідів, зменшуючи вміст нейтральних жирів і збільшуючи вміст лецитину. Невелика кількість лактози ферментується

біфідобактеріями, забезпечуючи низький рівень рН в товстій кишці і пригнічуючи патогенну мікрофлору. Крім лактози, жіноче молоко містить інші вуглеводи, які сприяють росту біфідобактерій, такі як сахароза, мальтоза, фруктоза та олігоаміносахариди, відомі як біфідус-фактор. Вони можуть бути як у вільному стані, так і в складних комплексах з білками та ліпідами.

Не менш важливим фактором є наявність достатньої кількості важливих для дитячого організму вітамінів. У материнському молоці міститься відносно багато ретинолу (вітаміну А), який допомагає в нормальному рості тіла, волосся, нігтів, а також забезпечує захист шкіри і слизових оболонок від різних шкідливих факторів. Крім того, грудне молоко містить високий рівень  $\alpha$ -токоферолу (вітаміну Е), який підтримує нормальний обмін речовин та запобігає руйнуванню інших вітамінів. Вміст вітамінів С і D, так само як і вітамінів групи В, у молоці незначний, оскільки безпосередньо залежить від способу життя матері.

Згідно з даними ВООЗ, у людському організмі міститься 18 мікроелементів, які є незамінними для життєдіяльності та відсутність або недостатність яких може призвести до розвитку патологічних станів. Серед цих мікроелементів можна виділити кадмій, миш'як, кобальт, хром, мідь, фтор, залізо, йод, марганець, молібден, цинк та інші. Жіноче молоко не тільки збагачене всіма необхідними мінеральними речовинами для нормального росту дитини, але також містить важливі мікроелементи, такі як залізо, мідь, кобальт та інші, які є вкрай необхідними для життєдіяльності та розвитку дитини, особливо перших місяців життя.

У жіночому молоці залізо знаходиться у зв'язаному стані з білками, такими як лактоферин та казеїн, а також ліпідами, що допомагає організму легко його засвоювати. Це дозволяє досягти резорбції заліза на рівні від 50 до 70%. Крім того, жіноче молоко містить значну кількість міді, яка є важливим біологічним компонентом, оскільки мідь є складовою ферментів, впливає на синтез гормонів і біогенних амінів, таких як адреналін, норадреналін, дофамін, гістамін і серотонін, і має вплив на ріст, розвиток, обмінні процеси, гемоглобіноутворення,

фагоцитарну активність лейкоцитів, пігментацію, остеогенез та інші процеси життєдіяльності [35].

Також значну роль у розвитку дитини відіграють кальцій і фосфор, що містяться в жіночому молоці у співвідношенні (2:1), оскільки сприяють кращій резорбції та мінералізації кісткової тканини. Значна резорбція кальцію з материнського молока зумовлена наявністю лактози, низьким рН у травному каналі, а також складом жирних кислот. Згідно зі встановленими даними, резорбція кальцію з жіночого молока може досягати 200-300 мг на добу [37-38].

Проте, існують випадки, коли унеможлиблюється грудне вигодовування дитини, у такому разі використовуються сухі молочні суміші, які нічим не поступаються материнському молоку, і також мають збагачений поживними речовинами склад для повноцінного розвитку дитини у залежності від її віку.

Для цього було проаналізовано декілька представників дитячих сумішей відомих виробників, що представлено у додатку А.

Детально проаналізувавши склад молочних сумішей та порівнявши їх зі складом грудного молока, можна дійти висновку, що це цілком взаємозамінні продукти за кількістю поживних речовин, та рекомендовані до застосування у разі неможливості споживання материнського молока.

### **3.2. Взаємодія пероральних форм цефалоспоринів з компонентами дитячої молочної суміші.**

Особливість хімічної будови антибіотиків групи цефалоспоринів, передбачає можливість виникнення взаємодії з компонентами харчових продуктів. Такими як взаємодія цефалоспоринів з молоком, за рахунок вмісту в останньому катіона кальцію [43-45].

Як було згадано вище, молочна суміш за складом подібна до грудного молока матері, а оскільки у ньому наявно досить багато різноманітних компонентів, то, вірогідно, деякі з них можуть вступати у взаємодію з лікарськими засобами, зокрема, цефалоспоринами. Крім того, додатковим фактором є те, що деякі батьки для комфортного споживання ліків дитиною,

можуть змішувати лікарський засіб із дитячою сумішшю, або запивати нею прийом препарату [46].

Тому для даного дослідження ми обрали саме пероральні форми, тому що, це більш поширена лікарська форма використання у педіатрії.

Взаємодія лікарських препаратів та компонентів харчових продуктів, відбувається вже на початку їх всмоктування у шлунково-кишковому тракті. Так суттєвий вплив на цей процес може чинити наповнюваність, об'єм та консистенція їжі. При цьому може, як погіршуватись, так і покращуватись всмоктування препаратів. Також має значення, яка саме лікарська форма використовується. Наприклад, проведені наукові дослідження, свідчать про те, що пероральний прийом таблеток цефподоксиму сумісно з їжею підвищує його біодоступність. А прийом суспензії сумісно з їжею, середні значення AUC і C<sub>max</sub> суттєво не відрізнялися від таких при прийомі натще, хоча швидкість всмоктування була нижчою під час прийому їжі (збільшення T<sub>max</sub> на 48 %) [51,52].

Схожий вплив їжі на всмоктування цефуроксиму, дослідження показали, що їжа та молоко підвищують його біодоступність, але точний механізм цього ефекту залишається невідомим. Так біодоступність препарату збільшувалася на 34%, при прийомі разом із їжею, також це призводило до підвищення пікових концентрацій у плазмі крові (C<sub>max</sub>: 13,9 мг/мл проти 9,9 мг/мл) та часу до досягнення піку концентрації (T<sub>max</sub>: 2,7 год проти 2,1 год, відповідно) порівняно з прийомом натще. Також дослідження фармакокінетики, ефективності та безпеки суспензії цефуроксиму аксетилу у дітей проводили на фоні прийому їжі, але кінетичні дані щодо суспензії при застосуванні натщесерце у педіатрії відсутні [53].

Інші дослідження, щодо одночасного прийому цефтибутену з їжею, показали протилежний результат, який характеризувався зниженням його перорального всмоктування та біодоступності. Прийом пероральної суспензії цефтибутену з їжею з високим вмістом жиру зменшував середню пікову

концентрацію в плазмі ( $C_{max}$ ) і площу під кривою «концентрація-час» (AUC) на 26% і 17% відповідно [54].

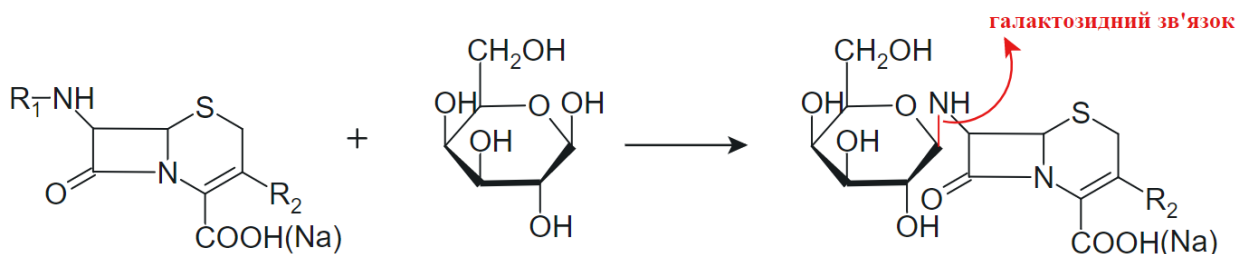
Цефалоспоринові антибіотики здатні зв'язуватись з білками, що містяться у молочній суміші, насамперед, з казеїном. Взаємодія відбувається за рахунок того, що казеїн містить у своїй структурі багато амінокислот, зокрема амінокислоти з карбоксильною групою ( $-COOH$ ), яка може взаємодіяти з аміногрупою ( $-NH_2$ ) у молекулі цефалоспоринів, що у результаті може призводити до утворення нових хімічних зв'язків між цефалоспоринами та казеїном, і зменшення кількості вільних молекул антибіотика, доступних для боротьби з інфекцією, і, як наслідок, зменшення ефективності цефалоспоринів.

Зв'язування між цефалоспоринами та казеїном може також відбуватися через інші типи хімічних зв'язків, такі як водневі зв'язки, гідрофобні взаємодії та іонообмінні зв'язки. Однак, необхідно зазначити, що ці процеси дещо складніші та можуть залежати від конкретних властивостей цефалоспоринів та казеїну. Наприклад, цефалексин та цефуроксим мають більш високу афіність до казеїну, у порівнянні з іншими цефалоспоринами [47].

Наступним, не менш важливим компонентом дитячої суміші є жири. Цефалоспорини у своїй структурі мають гідрофільну головну групу та гідрофобний бічний ланцюг, а жири молока, у свою чергу, мають гідрофобну природу та складаються з гліцеридів та жирних кислот. Коли цефалоспорини вступають у контакт з жирами молока, їх гідрофобні бічні ланцюги взаємодіють з гідрофобними хвостами жирів, утворюючи гідрофобні зв'язки між молекулами. У результаті цієї взаємодії, цефалоспорини та жири молока утворюють комплексні сполуки, які мають низьку розчинність у воді та можуть бути менш доступними для бактерій та, відповідно, мати знижену ефективність при лікуванні. Також, зв'язування з жиром молока може зменшити швидкість поглинання цефалоспоринів з травного тракту та знизити їх біодоступність. Також до пероральних цефалоспоринів, які можуть взаємодіяти з жирами молока, належать цефуроксим та цефподоксим [48].



Наявність вуглеводів у складі молочної суміші також може призводити до небажаних взаємодій з цефалоспоринами, перш за все, за рахунок вмісту лактози, яка у свою чергу складається з глюкози та галактози. Це можна пояснити на прикладі попередника усіх цефалоспоринів, цефалоспорину С. До складу даного антибіотика входить 7-аміноцефалоспоронова кислота, яка, у свою чергу містить аміногрупу, яка здатна реагувати з галактозою. Під час реакції аміногрупа цефалоспорину замінює гідроксильну групу галактози, утворюючи галактозидний зв'язок між цими речовинами (схема 3.1.). Це може призвести до зменшення біодоступності цефалоспоринів, оскільки галактозидні зв'язки утруднюють їхнє всмоктування у кровоносну систему [50].

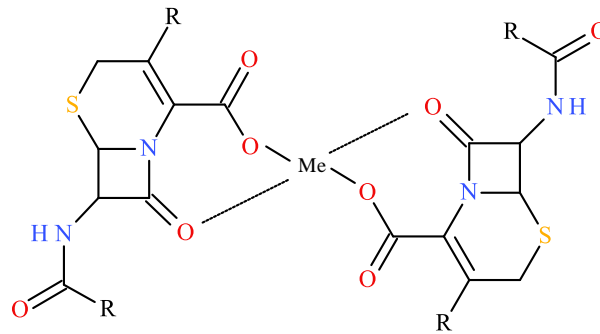


**Схема 3.1.** Утворення галактозидного зв'язку між цефалоспорином і галактозою.

Цефалоспорини, як і інші  $\beta$ -лактамі антибіотики, також здатні взаємодіяти з вітамінами, що входять до складу молочних сумішей, але такі взаємодії є досить обмеженими. Наприклад, жиророзчинні вітаміни, такі як А, D, Е, К, здатні конкурувати з цефалоспоринами за поглинання в кишківнику, оскільки обидва типи речовин поглинаються за допомогою одних та тих же механізмів транспорту через епітелій кишківника. Це може призводити до зменшення ефективності дії цефалоспоринів та зниження їхньої концентрації в крові, що може знизити ефективність лікування бактеріальних інфекцій. Також варто враховувати, що прийом жиророзчинних вітамінів молока разом з цефалоспоринами може збільшити ризик побічних ефектів цефалоспоринів, таких як діарея, диспепсія, алергічні реакції тощо. Це пов'язано з тим, що жиророзчинні вітаміни можуть змінювати мікрофлору кишківника, що може

вплинути на метаболізм цефалоспоринів та збільшити ризик розвитку побічних ефектів. У дану реакцію можуть вступати цефуроксим, цефподоксим та цефіксим. Що стосовно водорозчинних вітамінів, то лише деякі з них можуть впливати на метаболізм цефалоспоринових антибіотиків. Одним з таких є вітамін С (аскорбінова кислота) може взаємодіяти з  $\beta$ -лактамними антибіотиками, такими як цефалоспоринони, і знижувати їх ефективність. Це пов'язано з тим, що вітамін С може взаємодіяти з активною групою  $\beta$ -лактамного кільця, що знижує його реакційну здатність з бактеріальною транспептидазою, яка є мішенню для цефалоспоринів. Таким чином, вітамін С також може зменшувати ефективність цефалоспоринів. З іншого боку, вітаміни групи В, зокрема тіамін (вітамін В<sub>1</sub>) та піридоксин (вітамін В<sub>6</sub>), можуть зменшувати ризик небажаних ефектів від цефалоспоринів, таких як нейротоксичність. Це пов'язано з тим, що ці вітаміни забезпечують правильне функціонування нервової системи, що може бути порушено при застосуванні цефалоспоринів. До даної взаємодії схильні цефіксим, цефуроксим, цефадроксил, цефаклор [49].

Мінеральні речовини, які містяться у дитячій суміші, також можуть реагувати з цефалоспориновими антибіотиками та призводити до небажаних побічних ефектів. І першим з мінералів, на який слід звернути увагу, є кальцій, адже він має переважаючу концентрацію, у порівнянні з іншими іонами. Результатом взаємодії даного іона з антибіотиком цефалоспоринового ряду є утворення нерозчинних комплексів. Це пов'язано з тим, що кальцій є катіоном, який може утворювати комплекси з аніонними групами цефалоспоринів, що знижує їх розчинність в воді та погіршує їх всмоктування в організм, і як наслідок, зменшує ефективність лікування бактеріальних інфекцій. До такої взаємодії схильні цефуроксим, цефподоксим [38].



Наступним за концентрацією у молочній суміші є іон магнію. При взаємодії з даним металом, за рахунок процесу хелатування, можливе утворення комплексів, що зменшує розчинність і трансформацію останніх в організмі. Магній, може зменшити всмоктування препаратів цефаклору, цефуроксиму та цефподоксиму [55].

Іншим прикладом прояву небажаних ефектів, може бути взаємодія цефалоспоринів з залізом, яке міститься у молочній суміші, що виникає у процесі окиснення, у результаті чого відбувається реакція з активною групою  $\beta$ -лактамного кільця цефалоспорину та зниження його реакційної здатності. Одним з антибіотиків, що здатний вступати у дану реакцію є цефподоксим [39].

Багато клінічно значимих взаємодій з мінеральними речовинами для антибіотиків групи цефалоспоринів описано для катіону цинку, в деяких дослідженнях вказано навіть про інактивацію  $\beta$ -лактамної кільцевої структури цим катіоном. Продукти харчування, що містять цинк, можуть перешкоджати шлунково-кишковому всмоктуванню цефалексину, цефтибутену або цефрадину. В проведених фармакокінетичних дослідженнях відзначалось зниження максимальної концентрації цефалексину ( $C_{max}$ ) і системної експозиції ( $AUC; 0-inf$ ) на 31,05% та 27,4% відповідно. що відповідно, призводить до зменшення ефективності даних ліків. До такої взаємодії здатні цефіксим та цефалексин [40,56].

До взаємодії з антибіотиками цефалоспоринового ряду також здатний іон міді. Це відбувається шляхом реакції  $\beta$ -лактамного кільця цефалоспорину з іонами цього металу, що призводить до утворення малорозчинних у воді

комплексів, які, у свою чергу, не всмоктуються у шлунку чи кишечнику. до таких цефалоспоринів належать цефалексин, цефуроксим та цефподоксим [41].

Також, окрім компонентів дитячої молочної суміші, впливати на всмоктування пероральних цефалоспоринів може і її рН, оскільки цефалоспорини мають певну кислотність. Якщо рівень рН суміші занадто високий або занадто низький, це може зменшити ефективність цефалоспоринів [42]. За рахунок механізмів пов'язаних із рН-залежним зниженням розчинення та всмоктування ліків помітно зменшується біодоступність цефподоксиму та цефуроксиму при пероральному прийомі. У дослідженнях спостерігалось зниження пікової концентрації цефподоксиму в плазмі ( $C_{max}$ ) і системної експозиції (AUC) цефподоксиму приблизно до 40%. Подібні результати були отримані і для цефуроксиму. Клінічне значення цих ефектів невідоме, але слід враховувати потенційне зниження ефективності антибіотиків [55].

### **Висновки до розділу 3**

1. На основі протоколів лікування, які застосовують у педіатричній практиці, обрані лікарські препарати групи цефалоспоринів, що застосовують у вигляді пероральних форм.
2. Вивчено та описано хімічний склад дитячих молочних сумішей, що представлено на ринку України та порівняно їх склад з грудним молоком.
3. Систематизовано та узагальнено літературні дані, щодо можливих взаємодій компонентів дитячої суміші з цефалоспоринами.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. На основі даних літератури вивчено фізико-хімічні властивості, методи синтезу та напрямки фармацевтичного аналізу лікарських препаратів групи цефалоспоринів.
2. Розглянуто фармакологічну характеристику, механізм дії, фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості даної групи препаратів.
3. Вивчено особливості хімічного складу дитячих сумішей, порівняно його зі складом грудного молока. Зроблено порівняльний аналіз дитячих молочних сумішей, що є на ринку України.
4. На основі протоколів лікування обрані пероральні форми цефалоспоринів, що застосовують у педіатричній практиці. Проаналізовано наукові літературні джерела та визначено, що клінічно значимі взаємодії відбуваються між цефалоспоринами та такими компонентами дитячого харчування, як білки, жири та мінеральні речовини – кальцій, цинк, залізо, магній.
5. Виходячи з даних проведеного дослідження, необхідно зауважити, що пероральні форми цефалоспоринів не можна поєднувати на один прийом з дитячою молочною сумішшю, оскільки в даному випадку значно знижується терапевтична ефективність даної групи препаратів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Cephalosporins - LiverTox - NCBI Bookshelf. *National Center for Biotechnology Information*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548666/>.
2. Graham L. Patrick. *An Introduction to Medicinal Chemistry* : навчальний посібник. 5th ed. UK : Oxford University Press, 2013. 814 p. [p. 436-442].
3. Медична хімія : навч. посіб. для студ. ВНЗ / І. С. Гриценко [та ін.] ; за заг. ред. І. С. Гриценка ; НФаУ. - Х. : НФаУ : Золоті сторінки, 2017. - 551 с. [с. 424-429].
4. Фармацевтична хімія : навч. посіб. для ВНЗ / П. О. Безуглий [та ін.] ; за заг. ред. П. О. Безуглого ; НФаУ. - 2-ге вид., перероб. і доп. - Вінниця : Нова Книга, 2006. - 552 с. [с. 542-545].
5. Перехода Л.О, Мороз В.А. Цефалексин, опис активної речовини та структурна формула. *Фармацевтична енциклопедія*. 2010. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/108/cefaleksin>.
6. Перехода Л.О, Мороз В.А. Цефаклор, опис активної речовини та структурна формула. *Фармацевтична енциклопедія*. 2010. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/107/cefaklor>.
7. Самура І.Б. ЦЕФАЛОСПОРИНИ. *Фармацевтична енциклопедія*. 2010. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/109/cefalosporini#list>.
8. Axel A. Brakhage. Molecular Regulation of  $\beta$ -Lactam Biosynthesis in Filamentous Fungi. *PubMed Central (PMC)*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC98925/>.
9. UV and IR Spectra / H.-W.Dibbern, R.M.Muller, E.Wirbitzki // Editio Cantor Verlag / Aulendorf (Germany). – 2002. [Electronic version]
10. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. — Т. 2. — 724 с.

11. Лекція 30. Цефалоспорины. Тетрацикліни : Farmf | література для фармацевтів. *Тести, лекції та підручники : Farmf | література для фармацевтів*. URL: <https://farmf.ua/lekcii/lekciya-30-cefalosporiny-tetracikliny/>.

12. Cefotaxime: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. *DrugBank Online | Database for Drug and Drug Target Info*. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00493>.

13. Майданник В. Цефалоспорины в педіатричній практиці. *КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ АНТИБІОТИКОАСОЦІЙОВАНА ДІАРЕЯ У ДІТЕЙ*. Київ, 2016. [с. 4–22].

14. Hsieh WC, Ho SW. Evaluation of antibacterial activities of cephalosporin antibiotics: cefazolin, cephaloridine, cephalothin, and cephalexin. *Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Xue Za Zhi*. 1975 Mar;8(1):1-11. [[PubMed](#)]

15. Griffith RS. The pharmacology of cephalexin. *Postgrad Med J*. 1983;59 Suppl 5:16-27. [[PubMed](#)]

16. Bergeron MG, Bruschi JL, Barza M, Weinstein L. Bactericidal activity and pharmacology of cefazolin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1973 Oct;4(4):396-401. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

17. Tartaglione TA, Polk RE. Review of the new second-generation cephalosporins: cefonicid, ceforanide, and cefuroxime. *Drug Intell Clin Pharm*. 1985 Mar;19(3):188-98. [[PubMed](#)]

18. Klein NC, Cunha BA. Third-generation cephalosporins. *Med Clin North Am*. 1995 Jul;79(4):705-19. [[PubMed](#)]

19. Okamoto MP, Nakahiro RK, Chin A, Bedikian A, Gill MA. Cefepime: a new fourth-generation cephalosporin. *Am J Hosp Pharm*. 1994 Feb 15;51(4):463-77; quiz 541-2. [[PubMed](#)]

20. Zhanel GG, Sniezek G, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagacé-Wiens PR, Rubinstein E, Gin AS, Hoban DJ, Karlowsky JA. Ceftaroline: a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs*. 2009;69(7):809-31. [[PubMed](#)]

21. Cephalosporin Allergy: Current Understanding and Future Challenges / David A. Khan et al. *PubMed Central (PMC)*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6955146/>.
22. Management of Beta-Lactam Antibiotics Allergy: A Real-Life Study / Sarah Iuliano et al. *Serval*. URL: [https://serval.unil.ch/resource/serval:BIB\\_6BA45BE8BAD0.P001/REF](https://serval.unil.ch/resource/serval:BIB_6BA45BE8BAD0.P001/REF).
23. Довідник лікарських препаратів Компендіум. *Компендіум*. URL: <https://compendium.com.ua/uk/>.
24. J. W. Thompson 1. R. F. Jacobs. Adverse effects of newer cephalosporins. An update - PubMed. *PubMed*. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8397890/>.
25. Настанови на засадах доказової медицини. *DUODECIM Medical Publications, Ltd*. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents>.
26. Абатуров А.Є., Герасименко О.М., Кривуша О.А., Петренко Л.Л. Цефалоспорини для орального застосування в педіатричній практиці. *Сучасна педіатрія*. 2010; 6(34): 38-42.
27. Волосовець А. П., Кривопустов С. П. Цефалоспорини в практиці сучасної педіатрії. -Х.: Прапор, 2007: 184.
28. Волосовець А.П., Кривопустов С.П. Пероральні цефалоспорини в практиці стаціонарної та амбулаторної педіатрії. *Експерим. і клін. медицина*. 2008; (4):21-25.
29. Абатуров А.Є., Герасименко О.М., Агафонова Е.А., Височина І.Л., Кривуша О.Л., Петренко Л.Л. Можливості антибактеріальної терапії пероральними цефалоспоринами // *Здоров'я дитини*.-2009.-№3.-С.58-61.
30. Наказ МОЗ України від 13.01.05 №18 „Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю — дитяча пульмонологія».
31. Боярська Л.М. Принципи діагностики та антибіотикотерапії гострих пневмоній у дітей // *Запоріжжя*.-2006.-169с.
32. Бурлай В.Г., Майданник В.Г. Сучасні принципи і підходи до антибіотикотерапії в педіатрії // *Клінічна антибіотикотерапія*.-2003.-№3 (23) - С.48.



33. Резолюція Учасників круглого столу з раціональної антибактеріальної терапії захворювань дитячого віку 24.02.2010 //Здоров'я України.-2010.-№1.-С.21

34. Batchelor H. K. Influence of Food on Paediatric Gastrointestinal Drug Absorption Following Oral Administration: A Review. *MDPI*. URL: <https://www.mdpi.com/2227-9067/2/2/244#B4-children-02-00244>.

35. FDA. *Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies*; U.S. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2002; Available online: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070241.pdf>

36. WHO. Complementary Feeding of Young Children in Developing Countries. Available online: [http://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/WHO\\_NUT\\_98.1/en/index.html](http://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/WHO_NUT_98.1/en/index.html)

37. Чеботарьова В.Д, Майданник В.Г. Пропедевтична педіатрія : навч. посіб. Київ, 1999. 578 с. [с.455-472]

38.Characterization and activity of cephalosporin metal complexes: *Ingenta Connect* / Auda S. H. et al. *Home: Ingenta Connect*. URL:<https://www.ingentaconnect.com/content/govi/pharmaz/2008/00000063/00000008/art00001>.

39.R. Chakravarty, A.K Agrawal. Cephalosporin metal complexes, a review. *researchgate.net*. URL:[https://www.researchgate.net/publication/286114047\\_Cephalosporin\\_metal\\_complexes\\_a\\_review](https://www.researchgate.net/publication/286114047_Cephalosporin_metal_complexes_a_review).

40.Saper RB, Rash R. Zinc: an essential micronutrient. *Am Fam Physician*. 2009;79:768–72.

41.Preparation, characterization and biological evaluation of copper(II) and zinc(II) complexes with cephalixin - PubMed / M. S. Iqbal et al. *PubMed*. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10385207/>.

42.Cephalexin and Alcohol/Food Interactions - *Drugs.com*. *Drugs.com*. URL: <https://www.drugs.com/food-interactions/cephalexin.html>.

43. Перцев І. ВЗАЄМОДІЯ ЛІКІВ ТА ЇЖІ. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1700/vzayemodiya-likiv-ta-izhi>.
44. Білай І.М, Михайлюк Є.О, Білай А.І. ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ : навч. посіб. Запоріжжя, 2019. 82 с. URL: <http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/13152/1/Взаємодія%20ЛЗ.pdf>.
45. In vitro food-drug interaction study: Which milk component has a decreasing effect on the bioavailability of ciprofloxacin? / Katalin Papai-Herczeg et al. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2010. P. 37–42.
46. Medication Quality and Safety Team Pharmacy Services Alberta Health Services. Helping Children Take Medicine. *MyHealth.Alberta.ca*. URL: <https://myhealth.alberta.ca/alberta/Pages/Helping-Children-Take-Medicine.aspx>.
47. Why some antibiotics should be avoided with milk - The Pharmaceutical Journal. *The Pharmaceutical Journal*. URL: <https://pharmaceutical-journal.com/article/news/why-some-antibiotics-should-be-avoided-with-milk>.
48. Chloe Bennett B.Sc. Does What You Eat Affect Antibiotic Effectiveness?. *News-Medical.net*. URL: <https://www.news-medical.net/health/Does-What-You-Eat-Affect-Antibiotic-Effectiveness.aspx>.
49. Vitamin C and antibiotics have nothing to do with each other?. *Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec | Vinmec*. URL: <https://www.vinmec.com/en/pharmaceutical-information/use-medicines-safely/vitamin-c-and-antibiotics-have-nothing-to-do-with-eachother/#:~:text=Thus,%20antibiotics%20and%20vitamin%20C,risk%20of%20drug-resistant%20bacteria>.
50. The carbohydrate-catalysed hydrolysis of cephalosporins. *Journal of the Chemical Society*. 1999. Perkin Transactions 2. P. 2655–2817.
51. Effect of timing of food on absorption of cefpodoxime proxetil - PubMed. *PubMed*. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7657851/>.
52. Product Information. Vantin (cefpodoxime). Pharmacia and Upjohn <https://compendium.com.ua/info/168197/64851/>

53. Joseph I. Boullata PharmD, Vincent T. Armenti MD PhD, Gil Hardy PhD FRSC. HANDBOOK OF DRUG-NUTRIENT INTERACTIONS. 2nd ed. Philadelphia, PA, USA : Humana Press. 844 p.

54. WHO Public Assessment Reports (WHOPARs) Medicines. *WHO - Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control)*.

URL: <https://extranet.who.int/pqweb/medicines/prequalification-reports/whopars>.

55. Honig PK, Gillespie BK "Clinical significance of pharmacokinetic drug interactions with over-the-counter (OTC) drugs." *Clin Pharmacokinet* 35 (1998):167-71.

56. Ding Y, Jia Y, Li F, et al. "The Effect of Staggered Administration of Zinc Sulfate on the Pharmacokinetics of Oral Cephalexin\*" *Br J Clin Pharmacol* 73 (2011): 422-7.

## ДОДАТКИ

## Додаток А

## Огляд складу дитячих сумішей різних виробників

	Суха молочна суміш Малютка Premium з пребіотиками та нуклеотидами		Суха молочна суміш Мілора		Суха суміш NAN Потрійний Комфорт Expertpro		Суха молочна суміш Nutrilon Premium	
Поживна цінність	на 100 г (mg) сухої суміші	на 100 мл (ml) готового продукту	на 100 г (mg) сухої суміші	на 100 мл (ml) готового продукту	на 100 г (mg) сухої суміші	на 100 мл (ml) готового продукту	на 100 г (mg) сухої суміші	на 100 мл (ml) готового продукту
Енергетична цінність, кJ(кДж)/kcal(ккал)	2080/496,5	280,8/67,0	2017/481	277/66	2139/511	281/67	1977/472	293/70
<b>Жири, г (г) з них:</b>	20,30	3,58	22,60	3,10	26,10	3,40	22,20	3,30
Насичені, г (г):			7,30	1,00	7,20	0,90	7,20	1,10
• молочний	13,25	1,79					—	
• рослинний	13,25	1,79					—	
<b>Омега - 3</b>								
ALA mg (мг)	430,00	60,00	370,00	51,0	500,00	66,00	360,00	53,80
DHA mg (мг)	—		120,00	16,50	57,00	7,50	120,00	17,50
EPA mg (мг)	—		30,00	3,50	—		30,00	3,70

<i>Омега - 6</i>									
CLA mg (мг)	4620,0	620,00	3100,0	423,00	4100,0	540,00	3000,0	448,00	
АА mg (мг)	—		10,00	1,2,	57,00	7,50	60,00	9,10	
Омега - 3 + Омега - 6	11,00	1,49	—						
<b>Вуглеводи g (г), з них:</b>	54,00	7,29	58,90	8,10	59,35	7,78	56,70	8,40	
Цукри, g (г)	—		58,10	8,00	59,35	7,78	55,90	8,30	
• Лактоза, g (г)	—		57,10	7,80	59,35	7,78	54,1	8,03	
• Галакто- олігосахари- ди, g (г)	2,50	0,34	—			—		5,50	0,80
• Фрукто- олігосахари- ди, g (г)	0,30	0,04	—			—		—	—
<b>Харчові волокна, g (г)</b>	—		2,00	0,30	—		4,00	0,60	
<b>Білки, g (г)</b>	10,50	1,42	9,60	1,30	9,72	1,27	9,50	1,40	
• Казеїн, g (г)	4,20	0,57	5,80	0,80	—		60 :40		
• Сироват- ковий білок з молока, g (г)	6,30	0,85	3,80	0,50	—				
<i>Мінеральні речовини:</i>									
K <sup>+</sup> , mg (мг)	448,50	60,55	513,00	70,00	580,00	76,05	582,00	86,00	
Ca <sup>2+</sup> , mg (мг)	405,00	54,68	490,00	67,00	347,00	45,50	505,75	75,00	

Cl <sup>-</sup> , mg (мг)	430,00	58,05	371,00	51,00	385,00	50,05	373,00	55,00
P <sup>3+</sup> , mg (мг)	339,00	45,77	353,00	48,00	200,00	26,22	347,00	51,00
Na <sup>+</sup> , mg (мг)	166,65	22,50	163,00	22,30	190,00	24,90	164,00	24,3
I, μg (мкг)	71,90	9,71	93,00	13,00	70,00	9,20	91,00	14,00
F <sup>-</sup> , μg (мкг)	—	—	≤72,00	≤9,90	—	—	≤42,00	≤6,30
Mg <sup>2+</sup> , mg (мг)	53,65	7,24	48,00	6,60	51,00	6,70	47,00	7,00
Se <sup>2-</sup> , μg (мкг)	9,18	1,24	22,00	3,00	16,00	2,10	22,00	3,20
Fe <sup>2+</sup> , mg (мг)	4,95	0,67	7,20	1,00	5,30	0,70	7,10	1,10
Zn <sup>2+</sup> , mg (мг)	5,00	0,68	3,60	0,50	5,00	0,66	3,500	0,52
Cu <sup>2+</sup> , μg (мкг)	358,50	48,40	385,00	53,00	400,00	50,00	373,00	55,00
Mn <sup>2+</sup> , μg (мкг)	39,15	5,29	39,00	5,00	95,00	12,50	36,00	5,00
<b>Вітаміни:</b>								
Вітамін А, μg (мкг RE)	581,50	78,50	421,00	58,00	510,00	67,00	413,00	61,00
Вітамін D, μg (мкг)	8,65	1,17	12,00	1,70	6,80	0,89	12,00	1,75
Вітамін Е, mg α-TE (мг α-TE )	6,45	0,87	9,20	1,30	8,70	1,14	10,00	1,50
Вітамін К, μg (мкг)	32,45	4,38	31,00	4,20	40,00	5,25	40,00	5,90
Тіамін (В <sub>1</sub> ), mg (мг)	0,415	0,56	0,79	0,11	0,52	0,07	0,71	0,11
Рибофлавін (В <sub>2</sub> ),	0,775	0,104	1,00	0,14	1,20	0,16	1,00	0,15

mg (мг)								
Ніацин (РР), mg (мг)	4,865	0,657	3,30	0,45	5,90	0,77	3,20	0,48
Пантотенова кислота (В <sub>5</sub> ), mg (мг)	2,943	0,397	3,60	0,50	5,50	0,72	3,40	0,50
Вітамін В <sub>6</sub> , μg (мкг)	545,00	73,58	364,00	50,00	380,00	50,00	390,00	58,00
Фолати, μg (мкг)	—		88,00	12,00	—		94,00	14,00
• Фолієва кислота, μg (мкг)	65,50	8,84	53,00	7,30	81,00	10,60	—	
Вітамін В <sub>12</sub> , μg (мкг)	1,41	0,19	1,40	0,19	1,25	0,16	1,30	0,19
Біотин, μg (мкг)	17,80	2,40	14,00	1,90	11,50	1,51	12,00	1,80
Вітамін С, mg (мг)	68,00	9,18	67,00	9,20	78,00	10,23	64,00	9,5
<b>Інші нутрієнти:</b>								
Л - карнітин, mg (мг)	11,10	1,50	14,00	1,90	14,40	1,89	14,00	2,00
Холін, mg (мг)	60,85	8,21	121,00	17,00	56,00	7,30	115,00	17,00
Таурин, mg (мг)	37,00	5,00	0,55	0,08	28,00	3,67	0,87	0,13
Інозитол, mg (мг)	32,45	4,38	48,00	6,60	32,00	4,20	46,00	6,80
Нуклеотиди, mg (мг)	23,00	3,11	—		15,00	2,00	—	

Цитидин	7,80	1,05				
Уридин	5,40	0,73				
Аденозин	4,70	0,63				
Гуанозин	1,60	0,22				
Інозин	3,50	0,47				



**Національний фармацевтичний університет**

Факультет фармацевтичний  
Кафедра фармацевтичної хімії  
Рівень вищої освіти магістр  
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація  
Освітня програма Фармація

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
**Завідувачка кафедри**  
**фармацевтичної хімії**

**Вікторія ГЕОРГІЯНЦ**  
**“24” серпня 2022 року**

**ЗАВДАННЯ**

**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

**Дар'ї ЛЕМЗЯКОВОЇ**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Ризики впливу компонентів дитячого харчування на фармакокінетику антибіотиків групи цефалоспоринів. Хімічні аспекти»  
керівник кваліфікаційної роботи: Ольга ГОЛОВЧЕНКО, к.фарм.н., доцент, затверджений наказом НФаУ від “06” березня 2023 року № 59
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи : ризики впливу компонентів дитячого харчування на фармакокінетику антибіотиків групи цефалоспоринів. Хімічні аспекти.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які необхідно розробити): вивчити літературні дані з питань фармакологічної дії, фармакокінетичних властивостей, особливостей хімічної будови цефалоспоринів, на основі цих даних систематизувати та узагальнити дані, щодо взаємодії антибактеріальних препаратів групи цефалоспоринів з компонентами дитячої суміші.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 6, рисунків – 3, схем – 5.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Розділ 1	Ольга ГОЛОВЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	10.01.2023	10.01.2023
Розділ 2	Ольга ГОЛОВЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	15.02.2023	15.02.2023
Розділ 3	Ольга ГОЛОВЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	17.03.2023	17.03.2023

7. Дата видачі завдання: «24» серпня 2022 року.

### КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ п/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Написання огляду літератури	січень-лютий 2023	<b>виконано</b>
2.	Робота з теоретичною інформацією	лютий-березень 2023	<b>виконано</b>
3.	Опис та структурування теоретичної інформації	лютий-березень 2023	<b>виконано</b>
4.	Оформлення кваліфікаційної роботи	березень-квітень 2023	<b>виконано</b>

Здобувач вищої освіти

\_\_\_\_\_ Дар'я ЛЕМЗЯКОВА

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_ Ольга ГОЛОВЧЕНКО

**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 59**  
**по Національному фармацевтичному університету**

**від 06 березня 2023 року**

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Лемзякова Дар'я Сергіївна	Ризики впливу компонентів дитячого харчування на фармакокінетику антибіотиків групи цефалоспоринів. Хімічні аспекти	Risks of influence of infant food components on the pharmacokinetics of cephalosporin antibiotics. Chemical aspects	доц. Головченко О. С.	проф. Кошовий О. М.

**ПІДСТАВА:** службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату  
Фоменко

Н. В.

## **ВИСНОВОК**

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу  
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі  
здобувача вищої освіти**

№ 112798 від « 1 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Лемзякової Дар'ї Сергіївни, 5 курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Ризики впливу компонентів дитячого харчування на фармакокінетику антибіотиків групи цефалоспоринів. Хімічні аспекти / Risks of influence of infant food components on the pharmacokinetics of cephalosporin antibiotics. Chemical aspects», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,  
професор**



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

0%

23%

## ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу рівня вищої освіти  
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

**Дар'ї ЛЕМЗЯКОВОЇ**

**на тему: «Ризики впливу компонентів дитячого харчування на фармакокінетику антибіотиків групи цефалоспоринів. Хімічні аспекти»**

**Актуальність теми.** Вивчення лікарської взаємодії має велике значення в медицині та фармації на сьогоднішній день. Тільки при урахуванні низки супутніх чинників, таких як сумісний прийом з іншими лікарськими препаратами, одночасне вживання їжі та напоїв, можливе здійснення ефективної та безпечної терапії. Тому вивчення аспектів взаємодії пероральних цефалоспоринів із макро- та мікронутрієнтами, які входять до складу дитячих молочних сумішей, є сучасним актуальним питанням.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Проведені дослідження засвідчили необхідність обережного застосування лікарських препаратів з групи цефалоспоринів, спільно з молоком або з дитячими молочними сумішами, до складу яких входять кальцій, магній, цинк, залізо, зважаючи на їхню можливу взаємодію. Практичною рекомендацією є розмежування за часом прийому пероральних цефалоспоринів з дитячою молочною сумішшю 2-3 години. Обов'язкові рекомендації з боку фармацевта, при здійсненні їм фармацевтичної опіки при відпуску ліків даної групи.

**Оцінка роботи.** Робота відповідає сучасним вимогам до кваліфікаційних робіт. Використані методи досліджень відповідають поставленим завданням. Обсяг теоретичної інформації та аналіз отриманих даних дозволили Дар'ї Лемзяковій вирішити всі поставлені перед нею завдання. Кваліфікаційна робота викладена послідовно, грамотно, висновки сформульовані логічно і коректно, і відповідають змісту роботи.

**Загальний висновок і рекомендації про допуск до захисту.** Кваліфікаційна робота Дар'ї Лемзякової може бути рекомендована для захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

Науковий керівник \_\_\_\_\_ Ольга ГОЛОВЧЕНКО

«6» квітня 2023 р.

## РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу рівня вищої освіти магістр, спеціальності 226  
Фармація, промислова фармація

Дар'ї ЛЕМЗЯКОВОЇ

на тему: «Ризики впливу компонентів дитячого харчування на  
фармакокінетику антибіотиків групи цефалоспоринів. Хімічні аспекти»

**Актуальність теми.** Успішність проведення коректної фармакотерапії суттєво залежить від врахування факторів можливої взаємодії лікарських препаратів один з одним, компонентами їжі та напоями. Оскільки наявність таких даних у педіатрії є дуже обмеженою це є необхідним для вивчення.

**Теоретичний рівень роботи.** Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному рівні із систематизацією даних викладених у сучасних базах медичних та біологічних публікацій.

**Пропозиції автора за темою дослідження.** Автор здійснив огляд сучасних літературних джерел, систематизував та узагальнив дані, які стосуються взаємодії лікарських препаратів антибіотиків групи цефалоспоринів, які широко застосовують у педіатрії.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** На підставі проведених досліджень зроблено висновки, що для антибактеріальних препаратів групи цефалоспоринів існує ризик взаємодії з компонентами дитячого харчування, зокрема молочною сумішшю. Тому надано рекомендації розмежовувати в часі прийом цієї категорії препаратів та дитячого харчування, зважаючи на об'єктивні дані описані у літературі.

**Недоліки роботи.** Принципових зауважень щодо змісту роботи немає.

**Загальний висновок та оцінка роботи.** Обсяг проведених теоретичних досліджень, підхід до обґрунтування результатів вивчених літературних джерел, дали змогу Дар'ї Лемзяковій розв'язати всі поставлені перед нею

завдання. Кваліфікаційна робота відповідає вимогам до кваліфікаційних робіт ступеня вищої освіти магістр. Кваліфікаційна робота Дар'ї Лемзякової може бути рекомендована для захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Рецензент

\_\_\_\_\_

проф. Олег КОШОВИЙ

«13» квітня 2023 г.



**ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 10**  
**засідання кафедри фармацевтичної хімії**  
**Національного фармацевтичного університету**  
**від 21 квітня 2023 р.**

**ПРИСУТНІ:**

Зав. каф. Георгіянец В.А., проф., Власов С.В., проф., Сидоренко Л.В.; доц., Бевз Н.Ю., доц. Абу Шарк А.І., доц. Гарна Н.В., доц. Грудько В.О., доц. Головченко О.С., доц. Горохова О.В., доц. Гриненко В.В., доц. Колісник О.В., доц. Северіна Г.І., доц. Михайленко О.О., асис. Григорів Г.В.

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:** заслухати звіт про стан виконання кваліфікаційних робіт.

**СЛУХАЛИ:** доповідь здобувача вищої освіти Дар'я ЛЕМЗЯКОВА студентки фармацевтичного факультету на тему «Ризики впливу компонентів дитячого харчування на фармакокінетику антибіотиків групи цефалоспоринів. Хімічні аспекти», керівник доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії, к.ф.н. Ольга ГОЛОВЧЕНКО

**УХВАЛИЛИ:** рекомендувати кваліфікаційну роботу Дар'ї ЛЕМЗЯКОВОЇ до офіційного захисту в ЕК.

**Голова**

Зав. кафедри, доктор фарм. наук, проф. \_\_\_\_\_ **Вікторія ГЕОРГІЯНЦ**

**Секретар**

канд. фарм. наук, доц. \_\_\_\_\_ **Олена КОЛІСНИК**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ПОДАННЯ**

**ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ**

**ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Дар'я ЛЕМЗЯКОВА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Ризики впливу компонентів дитячого харчування на фармакокінетику антибіотиків групи цефалоспоринів. Хімічні аспекти».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Микола ГОЛІК /

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Дар'я ЛЕМЗЯКОВА виконала роботу на сучасному рівні. За період виконання кваліфікаційної роботи проявила достатній рівень теоретичної підготовки. Кваліфікаційна робота викладена послідовно, грамотно, висновки коректні та логічні, витікають зі змісту роботи. Кваліфікаційна робота Дар'ї ЛЕМЗЯКОВОЇ може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Ольга ГОЛОВЧЕНКО

«6» квітня 2023 р.

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Дар'я ЛЕМЗЯКОВА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри

фармацевтичної хімії \_\_\_\_\_

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

«21» квітня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 12 » червня 2023 г.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

\_\_\_\_\_ / Лена ДАВТЯН /