



**Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Кафедра клінічної фармакології**

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ
КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ
(TOPICAL ISSUES OF
CLINICAL PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACY)**

**Матеріали науково-практичної
Internet-конференції з міжнародною участю
28 жовтня 2025 року
м. Харків**

**Харків
НФаУ
2025**

УДК: 615.214.24:615.212:615.015.8:615.1

**ДО ПИТАННЯ БЕЗПЕКИ БЕТА–ЛАКТАМНИХ АНТИБІОТИКІВ:
РОЛЬ КЛІНІЧНИХ ФАРМАЦЕВТІВ**

Міщенко О.Я.¹, Грешко Ю.І.², Халєєва О.Л.¹, Вулийчук Д.С.²

¹*Національний фармацевтичний університет*

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, м. Харків, Україна

Кафедра клінічної фармакології

²*Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна*

Кафедра фармації

oksanamishch2021@gmail.com

Мета дослідження: визначити роль клінічних фармацевтів щодо запобігання алергічних реакцій бета-лактамних антибіотиків за даними джерел доказової медицини та оцінити обізнаність фахівців, які працюють на посаді клінічного фармацевта в українських клінічних закладах охорони здоров'я, про детермінанти розвитку перехресної алергії між бета-лактамними антибіотиками та частоту прояву її у пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження: Бібліографічний пошук було проведено в біомедичних базах даних: MEDLINE (PubMed) за ключовими словами: бета-лактами, гіперчутливість, алергічні реакції, клінічні фармацевти та управління антимікробними препаратами. Горизонт пошуку: 2018–2022 роки.

Метод анкетування 34 клінічних фармацевтів, які працюють на посаді клінічного фармацевта в українських клінічних закладах охорони здоров'я.

Результати. У результаті пошуку всього було знайдено 12 досліджень, у яких оцінювалась роль клінічного фармацевта у менеджменті алергічних реакцій у госпіталізованих пацієнтів. Результати багатьох досліджень свідчать, що прості заходи, такі як комп'ютерні інструменти або анкети пацієнтів для уточнення історії алергічних реакцій, можуть бути використані для зняття маркування пацієнтів з «низьким ризиком» та направлення їх до імуноалергологів, тим самим покращуючи використання пеніцилінів та зменшуючи потребу в антибіотиках другої лінії.

Висновки. Втручання клінічних фармацевтів щодо обстеження пацієнта з підозрою на алергію на бета-лактами є ефективним, безпечним та доцільним для впровадження у щоденну клінічну практику.

Результати анкетування свідчать про відсутність точних знань у клінічних фармацевтів, що працюють в українських клінічних закладах охорони здоров'я, щодо величини ризику перехресної реактивності між бета-лактамними антибіотиками та детермінант її спричинення, що вказує на доцільність постійного оновлення та удосконалення їхніх знань.

Ключові слова: *клінічні фармацевти, бета-лактамні антибіотики, побічні реакції, перехресна реактивність.*

UDC: 615.214.24:615.212:615.015.8:615.1

**ON THE ISSUE OF THE SAFETY OF BETA-LACTAM ANTIBIOTICS:
THE ROLE OF CLINICAL PHARMACISTS**

Mishchenko O.Ya.¹, Greshko Yu.I.², Khaleeva O.L.¹, Vulychuk D.S.²

¹National University of Pharmacy

Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, Kharkiv, Ukraine

Department of Clinical Pharmacology

²Bukovyna State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Department of Pharmacy

oksanamishch2021@gmail.com

The aim of the study: to determine the role of clinical pharmacists in preventing allergic reactions to beta-lactam antibiotics according to evidence-based medicine sources and to assess the awareness of specialists working as clinical pharmacists in Ukrainian clinical healthcare institutions about the determinants of the development of cross-allergy between beta-lactam antibiotics and the frequency of its manifestation in patients.

Materials and methods: A bibliographic search was conducted in biomedical databases: MEDLINE (PubMed) using the keywords: beta-lactams, hypersensitivity, allergic reactions, clinical pharmacists and antimicrobial drug management. Search horizon: 2018–2022. Method of surveying 34 clinical pharmacists working as clinical pharmacists in Ukrainian clinical healthcare institutions.

Results. As a result of the search, a total of 12 studies were found that assessed the role of the clinical pharmacist in the management of allergic reactions in hospitalized patients. The results of many studies indicate that simple measures, such as computer-based tools or patient questionnaires to clarify the history of allergic reactions, can be used to remove the label of patients with "low risk" and refer them to immunoallergists, thereby improving the use of penicillins and reducing the need for second-line antibiotics.

Conclusions. Interventions by clinical pharmacists to examine a patient with suspected allergy to beta-lactams are effective, safe, and appropriate for implementation in daily clinical practice.

The results of the questionnaire indicate a lack of accurate knowledge among clinical pharmacists working in Ukrainian clinical healthcare institutions regarding the magnitude of the risk of cross-reactivity between beta-lactam antibiotics and the determinants of its occurrence, which indicates the feasibility of continuous updating and improvement of their knowledge.

Keywords: *clinical pharmacists, beta-lactam antibiotics, adverse reactions, cross-reactivity.*

Вступ. β-лактамі антибіотики є найпоширенішими препаратами для лікування інфекційних захворювань завдяки їхній ефективності, спектру дії та безпеці. Їх призначення може бути обмежене бактеріальною резистентністю та

появою побічних реакцій (ПР), серед яких гіперчутливість має особливе значення. Алергія на пеніцилін є найпоширенішим типом лікарської алергії [1]. Близько 10% пацієнтів повідомляють про алергію в анамнезі; однак, за оцінками, менше 1% населення насправді має алергію. За даними Американської академії алергії, астми та імунології, 80% пацієнтів з алергією на пеніцилін, опосередкованою IgE антитілами, втрачають чутливість після 10 років [2].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) впровадила програму адміністрування антимікробними препаратами (ААМП), яка включає втручання, спрямовані на сприяння оптимальному їх використанню, як глобальний план дій [3]. Головною метою ААМП є вирішення зростаючої проблеми резистентності до АМП, а також допомогти зменшити частоту ПР, пов'язаних із їхнім застосуванням, шляхом запобігання їх неналежного використання.

Питання перехресної реактивності між β -лактамами, зокрема між пеніцилінами та цефалоспоринами, тривалий час було предметом суперечок, які були вирішені лише нещодавно. Широко згадуваний у багатьох публікаціях рівень 10% перехресної реактивності між антибіотиками двох груп бета-лактамів, ймовірно, походить із ранніх публікацій [4, 5], які повідомляли про алергічні реакції на цефалоспорини у 7,7–8,1% пацієнтів з алергією на пеніцилін. Проте, у цих ранніх дослідженнях існував ряд недоліків, а саме: визначення алергії на пеніцилін були нечіткими, бо це були повідомлення пацієнтів, важливість структури цефалоспорину на той час не була відома. Результати нового мета-аналізу ризику перехресної реактивності при належним чином охарактеризованій та визначеній алергії на пеніцилін висвітлив зовсім іншу картину [6]. У цьому дослідженні автори визначили шість досліджень, що оцінювали перехресну реактивність між пеніцилінами та цефалоспоринами у пацієнтів із зареєстрованою алергією на пеніцилін або амоксицилін в анамнезі, та чотири дослідження з пацентами, які пройшли шкірні проби з пеніциліном. Результати чітко вказували на те, що при наявності алергії на пеніцилін або амоксицилін в анамнезі існує підвищений ризик алергії лише на цефалотин, цефалоридин та цефалексин, тобто на цефалоспорини першої генерації, тоді як підвищеного ризику алергії на цефпрозил, цефподоксим, цефтазидим та цефуроксим не існувало [6]. Подальші дослідження метаболізму цефалоспоринів та моноклональних антитіл до цефалоспоринів, показали, що бічні ланцюги цефалоспорину є основним фактором алергічних реакцій [7, 8]. Тим не менш, β -лактамною терапії часто повністю уникають у пацієнтів без справжньої алергії або з легкими реакціями [9].

Мета дослідження – визначити роль клінічних фармацевтів щодо запобігання алергічних реакцій бета-лактамних антибіотиків за даними джерел доказової медицини та оцінити обізнаність фахівців, які працюють на посаді клінічного фармацевта в українських клінічних закладах охорони здоров'я, про детермінанти розвитку перехресної алергії між бета-лактамними антибіотиками та частоту прояву її у пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження: Бібліографічний пошук було проведено в біомедичних базах даних: MEDLINE (PubMed) за ключовими словами:

бета-лактами, гіперчутливість, алергічні реакції, клінічні фармацевти та управління антимікробними препаратами. Горизонт пошуку: 2018–2022 роки.

Метод анкетування 34 клінічних фармацевтів, які працюють на посаді клінічного фармацевта в українських клінічних закладах охорони здоров'я.

Результати та обговорення: У результаті пошуку всього було знайдено 12 досліджень, у яких оцінювалась роль клінічного фармацевта у менеджменті алергічних реакцій у госпіталізованих пацієнтів (табл.), одинадцять з яких є квазі-експериментальними дослідженнями і одне обсерваційне. У цих дослідженнях основними фармацевтичними втручаннями були структуровані інтерв'ю (телефонні або особисті) з пацієнтами з підозрою на алергію, шкірні проби та пероральні провокаційні тести для пацієнтів, що перебували під наглядом, пряме скасування маркування пацієнтів, які вважалися неалергічними після підтвердження клінічного анамнезу та направлення до спеціалістів імуноалергологів для подальших специфічних тестів.

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

Відсоток пацієнтів, у яких було проведено демаркування (після уточнення їхньої історії алергії через інтерв'ю), коливався від 13% до 64%. У чотирьох дослідженнях встановлено зниження середньої визначеної добової дози (DDD) азтреонаму/1000 пацієнто-днів та середньої кількості днів терапії/1000 пацієнто-днів (21,23 проти 9,05; $P < 0,01$) та (8,79–4,24; $P = 0,016$). Ці результати ґрунтуються на даних до та після впровадження, отриманих з анкети та пов'язаних з нею рекомендаціями відповідно [15]. Було виявлено значне зниження призначення антибіотиків обмеженого застосування (42,5 проти 17,9%; $P < 0,01$) [16]. Повідомлялося про зниження використання преопераційних профілактичних антибіотиків як альтернативи цефазоліну (81,9 проти 55,9%; $P < 0,01$) [17]. Було виявлено збільшення використання цефазоліну з 28% до 65% ($P < 0,01$) [20].

Аналіз результатів розглянутих досліджень показав, що вони пропонують певний рівень рекомендацій або вказівок щодо найкращого плану дій для пацієнтів з підозрою на алергію. Однак не містять достатньо наукової обґрунтованості, щоб вирішити, чи є фармацевти відповідним медичним персоналом для забезпечення лідерства в цій ролі. Незважаючи на відсутність переконливих результатів, клінічні фармацевти мають важливу роль в управлінні застосування антимікробними препаратами, що визначено як міжнародними, так і національними нормативними актами. Результати багатьох досліджень свідчать, що прості заходи, такі як комп'ютерні інструменти або анкети пацієнтів для уточнення історії алергічних реакцій [9], можуть бути використані для зняття

Дослідження з оцінки ролі клінічного фармацевта у менеджменті алергічних реакцій у пацієнтів

Джерело	Вид дослідження	Фармацевтичне втручання	Кількість пацієнтів	Пряме демаркування	Ефективність фармацевтичного втручання
1	2	3	4	5	6
Tanya du Plessis et al. [10]	Квазіекспериментальне	Структурована анкета	250 дорослих	64%	Побічних ефектів не було зареєстровано у 98% пацієнтів після 1 року спостереження
Mitchell et al. [11]	Обсерваційне	Структурована анкета	278 дорослих	22%	-
Harmon S et al. [12]	Квазі-експериментальне	Внутрішньошкірний тест	31 дорослий	-	Середня щоденна економія \$74,75 на пацієнта
Turner NA et al. [13]	Квазі-експериментальне	Структурована анкета	273 дорослих,	17,2%	Зменшення використання альтернативних АБ та АБ з високим ризиком розвитку <i>Clostridioides difficile</i> -асоційованих інфекцій (ВР 0,87; 95% ДІ, 0,79–0,97) та (0,91; 95% ДІ, 0,85–0,98) відповідно
Mann KL et al. [14]	Квазі-експериментальне	Структурована анкета	175 дорослих	1,1%	Про побічні ефекти не повідомлялося
Clark KE et al. [15]	Квазі-експериментальне	Структурована анкета	95 /65 дорослих до / після втручання	Н/Д	Зниження DDD азтреонам / 1000 пацієнтів / день: 21,23 проти 9,05; P = 0,003)
Devchand M et al. [16]	Квазі-експериментальне	Структурована анкета	106 дорослих	13%	Про побічні ефекти не повідомлялося

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6
Vaisman et al. [17]	Квазі-експериментальне	Структурована анкета	485 дорослих	Н/Д	Зменшення кількості альтернатив АБ, 81,9% проти 55,9% (P = 0,001) до та після втручання
Ham Y et al. [18]	Квазі-експериментальне	Структурована Анкета та усне опитування	50 дорослих	40%	2 пацієнти з легкими побічними ефектами після усне опитування
Louden NJ et al. [19]	Квазі-експериментальне	Структурована анкета	11 педіатричних пацієнтів	18%	Про побічні ефекти не повідомлялося
Kwiatkowski S et al. [20]	Квазі-експериментальне, випадок-контроль	Телефонна анкета	87 дорослих	-	Використання посиленого цефазоліну (P = 0,001) 65% проти 28%
Song YC et al. [21]	Квазі-експериментальне	Структурована анкета	66 дорослих	18%	Про побічні ефекти не повідомлялося

маркування пацієнтів з «низьким ризиком» та направлення їх до імуноалергологів, тим самим покращуючи використання пеніцилінів та зменшуючи потребу в антибіотиках другої лінії. Такий підхід, ймовірно, може знизити ризик ятрогенних та полірезистентних інфекцій, а також зменшить витрати на охорону здоров'я. Однак, немає єдиної думки щодо клінічних правил прийняття рішень для зняття маркування та класифікації «хибних» алергій.

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

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

Аналіз отриманих відповідей, отриманих при анкетуванні, свідчить, що більшість респондентів визначили значущість алергічних реакцій та наявність високого ризику перехресної реактивності між групами бета-лактамних антибіотиків, що не узгоджується з актуальними науковими даними. 58,9% респондентів вважають, що частота перехресної реактивності між пеніцилінами та цефалоспоринами становить понад 30%, що є помилковим.

Аналіз відповідей на питання «Що є детермінантою алергічних реакцій цефалоспоринів (ЦФ)?» показав, що тільки 53% респондентів правильно вказали, що це бічні ланцюги хімічної структури цефалоспоринів. 47% респондентів помилково вважають, що визначальним фактором є наявність бета-лактамного кільця у структурі АБ, що і визначає хибну думку про високий рівень перехресної реактивності між пеніцилінами і всіма цефалоспоринами, а не окремими представниками цієї групи.

Результати оцінки обізнаності клінічних фармацевтів про окремі цефалоспорини, які мають бічні ланцюги, подібні до пеніцилінів, і тому очікується значна перехресна реактивність між цими агентами, свідчать про те, що тільки 59% респондентів правильно відповіли щодо цефалоспоринів першої генерації, таких як цефалексин, цефалоридин та цефалотин.

85% опитуваних вважають, що частота перехресної реактивності між пеніцилінами та карбапенемами становить більше 30%, що не узгоджується з останніми даними. 73% респондентів вважають, що ризик перехресної реактивності між пеніцилінами та монобактамами є високим, що також є хибним. Відомо, що гіперчутливість до азтреонаму пов'язана з антитілами, спрямованими на бічний ланцюг в його структурі [15], то ж важливо знати про бета-

лактамі АБ з подібним бічним ланцюгом, таким є цефтазидим. Про це обізнані тільки 50% респондентів.

Висновки.

1. Втручання клінічних фармацевтів щодо обстеження пацієнта з підозрою на алергію на бета-лактами є ефективним, безпечним та доцільним для впровадження у щоденну клінічну практику.

2. Отримані результати свідчать на відсутність точних знань у клінічних фармацевтів, що працюють в українських клінічних закладах охорони здоров'я, щодо величини ризику перехресної реактивності між бета-лактамами антибіотиками та детермінант її спричинення, що вказує на доцільність постійного оновлення та удосконалення їхніх знань.

Перелік використаних джерел інформації:

1. Devchand M, Trubiano JA. Penicillin allergy: a practical approach to assessment and prescribing. *Aust Prescr.* 2019;42:192–9. doi: 10.18773/austprescr.2019.065.
2. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *JAMA.* 2019;15(321):188–99. doi: 10.1001/jama.2018.19283
3. World Health Organization. Antimicrobial Stewardship Programmes in Health-Care Facilities in Low-and Middle-Income Countries; WHO: Geneva, Switzerland, 2019.
4. Dash C.H. Penicillin allergy and the cephalosporins. *J Antimicrob Chemother.* 1975. Vol. 1. P.107-18
5. Petz L.D. Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: a review. *J Infect Dis.* 1978. Vol. 137(Suppl). P.S74-S9.
6. Pichichero M.E., Casey J.R. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007. Vol. 136. P. 340-347.
7. Baumgart K.W., Baldo B.A. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med.* 2002. Vol. 346. P.380-381.
8. Side-chain-specific reactions to betalactams: 14 years later / M. Blanca et al. *Clin Exp Allergy.* 2002. Vol. 32. P.192-7.
9. Luque J. C., Rei M. J., Capoulas M. et al. The role of clinical pharmacists in patients with suspected allergy to β -lactams: A systematic review. *Farmacia Hospitalaria.* Vol. 48. Issue 1. P. T38-T44.
10. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy.* 1999;54:999–1003. doi: 10.1034/j.1398-9995.1999.00247.x.
11. du Plessis T, Walls G, Jordan A, Holland DJ. Implementation of a pharmacist-led penicillin allergy de-labelling service in a public hospital. *J Antimicrob Chemother.*2019;74:1438–46. doi: 10.1093/jac/dky575.
12. Mitchell AB, Ness RA, Bennett JG, Bowden JE, Elliott WV, Gillion AR, et al. Implementation and impact of a β -lactam allergy assessment protocol in a veteran population. *Fed Pract.* 2021;38:420–5. doi: 10.12788/fp.0172.

13. Harmon S, Richardson T, Simons H, Monforte S, Fanning S, Harrington K. The clinical and financial impact of a pharmacist-driven penicillin skin testing program on antimicrobial stewardship practices. *Hosp Pharm*. 2020;55:58–63.
14. Turner NA, Wrenn R, Sarubbi C, Kleris R, Lugar P, Radojicic C, et al. Evaluation of a pharmacist-led penicillin allergy assessment program and allergy delabeling in a tertiary care hospital. *JAMA Netw Open*. 2021;4, e219820. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.9820.
15. Mann KL, Wu JY, Shah SS. Implementation of a pharmacist-driven detailed penicillin allergy interview. *Ann Pharmacother*. 2020;54:364–70. doi: 10.1177/1060028019884874.
16. Clark KE, Briand ME, Kapoor O, Pirasteh A. Impact of a standardized beta-lactam allergy questionnaire on aztreonam use. *J Pharm Pract*. 2019;32:399–403. doi:10.1177/0897190018758557.
17. Devchand M, Kirkpatrick CMJ, Stevenson W, Garrett K, Perera D, Khumra S, et al. Evaluation of a pharmacist-led penicillin allergy de-labelling ward round: a novel antimicrobial stewardship intervention. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:1725–30. doi: 10.1093/jac/dkz082.
18. Vaisman A, McCreedy J, Hicks S, Powis J. Optimizing preoperative prophylaxis in patients with reported β -lactam allergy: a novel extension of antimicrobial stewardship. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:2657–60. doi: 10.1093/jac/dkx171.
19. Ham Y, Sukerman ES, Lewis 2nd JS, Tucker KJ, Yu DL, Joshi SR. Safety and efficacy of direct two-step penicillin challenges with an inpatient pharmacist-driven allergy evaluation. *Allergy Asthma Proc*. 2021;42:153–9. doi: 10.2500/aap.2021.42.200128.
20. Louden NJ, Hansen LA, Rimal A, Norton LE. Implementation of a pharmacist-driven penicillin and cephalosporin allergy assessment tool: a pilot evaluation. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2021;26:696–701. doi: 10.5863/1551-6776-26.7.696.
21. Kwiatkowski S, Mulugeta S, Davis S, Kenney R, Kalus J, Walton L, et al. Optimizing preoperative antibiotics in patients with β -lactam allergies: a role for pharmacy. *Am J Health Syst Pharm*. 2021;78(Supplement_3):S76–82. doi: 10.1093/ajhp/zxab218.