

О. Я. Міщенко¹, О. В. Андріяненков¹, Є. В. Бондарєв¹, Ю. І. Грешко², Д. С. Вулийчук²

¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

² Буковинський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Аналіз обізнаності клінічних фармацевтів про побічні реакції бета-лактамних антибіотиків: фокус на перехресну реактивність

Мета дослідження – оцінка рівня обізнаності слухачів (клінічних фармацевтів) підвищення кваліфікації зі спеціалізації «Клінічна фармація» про побічні реакції бета-лактамних антибіотиків і рівень перехресної реактивності між цими препаратами.

Матеріали та методи. Нами було розроблено анкету та проведено анонімне добровільне дистанційне анкетування 34 слухачів спеціалізації «Клінічна фармація». Інструмент опитування – анкета, що містила запитання із кількома варіантами відповідей для оцінювання знань щодо ПР бета-лактамних антибіотиків, призначення яких є вагомою складовою від усіх призначень антимікробних препаратів, та умов їхнього запобігання. Надійність і валідність запитань анкети були попереднього оцінені експертами групи, які не брали участь в анкетуванні.

Результати та їхнє обговорення. В анкетуванні брали учасники, які працюють на посаді клінічного фармацевта у клінічних закладах охорони здоров'я. Було визначено, що 62 % опитаних мають стаж роботи на вказаній посаді до 3 років, 32 % – понад 10 років і 6 % респондентів зі стажем роботи на посаді клінічного фармацевта від 3 до 5 років. Установлено, що клінічні фармацевти добре знають групи бета-лактамних антибіотиків та більшість з них добре обізнані з побічними реакціями цих препаратів. Більшість респондентів визначили значущість алергічних реакцій та наявність високого ризику перехресної реактивності між групами бета-лактамних антибіотиків, що не узгоджується з актуальними науковими даними. Тільки 53 % респондентів правильно знають, що основним фактором алергічних реакцій на цефалоспори є бічні ланцюги хімічної структури препаратів, а 59 % респондентів правильно назвали цефалоспори, які мають бічні ланцюги, подібні до пеніцилінів, і тому може бути значна перехресна реактивність між цими агентами. Більшість 85 % опитуваних хибно вважають, що частота перехресної реактивності між пеніцилінами та карбапенемами є значною і водночас більшість 73 % правильно обізнані щодо низького ризику перехресної реактивності між пеніцилінами та монобактамами; 50 % клінічних фармацевтів правильно вказали цефтазидим як препарат, на який існує перехресна реактивність з азтреонамом.

Висновки. Отримані результати свідчать, про добру обізнаність клінічних фармацевтів з побічними реакціями бета-лактамних антибіотиків і про відсутність точних знань щодо факторів та величини ризику перехресної реактивності між цими препаратами, що свідчить про доцільність постійного оновлення й удосконалення знань вже на етапі післядипломної освіти.

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

О. Ya. Mishchenko¹, O. V. Andriianenkov¹, E. V. Bondariev¹, Yu. I. Greshko², D. S. Vulychuk²

¹ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

² Bukovyna State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

Analysis of clinical pharmacists' awareness on adverse effects of beta-lactam antibiotics: focus on cross-reactivity

Aim. To assess the level of awareness of students (clinical pharmacists) of advanced training in the specialization "Clinical Pharmacy" about adverse reactions of beta-lactam antibiotics and the level of cross-reactivity between these drugs.

Materials and methods. We developed a questionnaire and conducted an anonymous voluntary remote survey of 34 students specializing in "Clinical Pharmacy". The survey instrument was a questionnaire containing multiple-choice questions to assess knowledge about the adverse reactions of beta-lactam antibiotics, which prescription was a significant component of all prescriptions of antimicrobial drugs, and the conditions for their prevention. The reliability and validity of the questionnaire questions were previously assessed by experts from the group who did not participate in the survey.

Results. The survey included participants working as clinical pharmacists in clinical healthcare institutions. It was determined that 62 % of respondents had up to 3 years of work experience in the specified position, 32 % had more than 10 years of work experience, and 6 % of respondents had 3 to 5 years of experience as a clinical pharmacist. It was found that clinical pharmacists were well aware of the groups of beta-lactam antibiotics, and most of them were well aware of the adverse reactions of these drugs. Most respondents identified the significance of allergic reactions and the presence of a high risk of cross-reactivity between groups of beta-lactam antibiotics, which was not consistent with current scientific data. Only 53 % of respondents correctly knew that the main factor in allergic reactions to cephalosporins was the side chains of the chemical structure of the drugs, and 59 % of respondents correctly named

cephalosporins with side chains similar to penicillins, and therefore, there might be significant cross-reactivity between these agents. The majority of 85 % of respondents mistakenly believed that the frequency of cross-reactivity between penicillins and carbapenems was significant, and at the same time, the majority of 73 % participants were correctly aware of the low risk of cross-reactivity between penicillins and monobactams, while 50 % of clinical pharmacists correctly indicated ceftazidime as a drug that had cross-reactivity with aztreonam.

Conclusions. The results obtained show that clinical pharmacists are well aware of the adverse reactions of beta-lactam antibiotics and the lack of accurate knowledge about the factors and the risk of cross-reactivity between these drugs, which indicates the feasibility of constant updating and improvement of knowledge already at the stage of postgraduate education.

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

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

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) запровадила програму адміністрування антимікробними препаратами (ААМП), яка полягає у втручанні, спрямованому на сприяння їхньому оптимальному використанню, як глобальному плані дій [6]. Головною метою ААМП є вирішення зростаючої проблеми резистентності до АМП, а також допомога у зменшенні частоти ПР, пов'язаних з їхнім застосуванням, шляхом запобігання їхнього неналежного використання. Окремі наукові публікації свідчать, що частота виникнення ПР, пов'язаних з АМП, у результаті запровадження адміністрування знизилась [7]. Важливою складовою ефективності ААМП є наявність висококваліфікованих клінічних фармацевтів, які разом з лікарями здійснюють цю роботу, їхня якісна освітня підготовка та безперервний професійний розвиток, зокрема й у сфері обізнаності про можливі ПР АМП та заходи їхньому запобіганню.

Враховуючи вищевикладене, **метою** дослідження було оцінити рівень обізнаності слухачів (клінічних фармацевтів) підвищення кваліфікації зі спеціалізації «Клінічна фармація» про ПР бета-лактамічних АМП.

Матеріали та методи. Нами було розроблено анкету та проведено анонімне добровільне дистанційне анкетування 34 слухачів спеціалізації «Клінічна фармація». Інструмент опитування – анкета, що містила 25 запитань з кількома варіантами відповідей для оцінювання знань щодо ПР бета-лактамічних антибіотиків (БЛАБ), призначення яких є вагомою складовою від усіх призначень АМП, та умов їхньому запобіганню. Надійність і валідність запитань анкети були попереднього оцінені експертами групи, які не брали участь в анкетуванні.

Результати та їхнє обговорення. В анкетуванні брали участь 34 учасники, які працюють на посаді клінічного фармацевта у клінічних закладах охорони здоров'я. Було визначено (рис. 1), що 62 % опитаних мають стаж роботи на вказаній посаді до 3 років, 32 % – понад 10 років і 6 % респондентів зі стажем роботи клінічного фармацевта від 3 до 5 років.

Першим питанням анкети було вибрати з-поміж наведених підгруп АМП ті, що належать до бета-лактамів. Усі 100 % опитаних правильно вказали ці підгрупи: пеніциліни, цефалоспорины, карбапенеми та монобактами.

Наступним питанням було визначення найбільш характерних ПР для антибіотиків з групи пеніцилінів. Отримані результати наведені на рис. 2.

Більшість опитуваних добре обізнані з ПР пеніцилінів. 97,1 % респондентів вказали на можливий розвиток дисбіозу і можливий розвиток діареї (79,4 %), 94,1 % – про наявність алергічних реакцій у разі застосування пеніцилінів і 55,9 % знають про перехресну алергію до інших БЛАБ. Обізнані з гепатотоксичними ефектами пеніцилінів 52,9 % респондентів, з нефротоксичними та гематотоксичними ПР відповідно 44,1 %. Тобто можна констатувати, що більше половини опитуваних обізнані з найбільш характерними ПР пеніцилінів. Від 5,9 до 2,9 % респондентів помилково вказали ПР (синдром червоної людини, катаболічна дія та кардіотоксичність), що не притаманні антибіотикам з групи пеніцилінів. Про нейротоксичність пеніцилінів знають 5,9 % опитуваних.

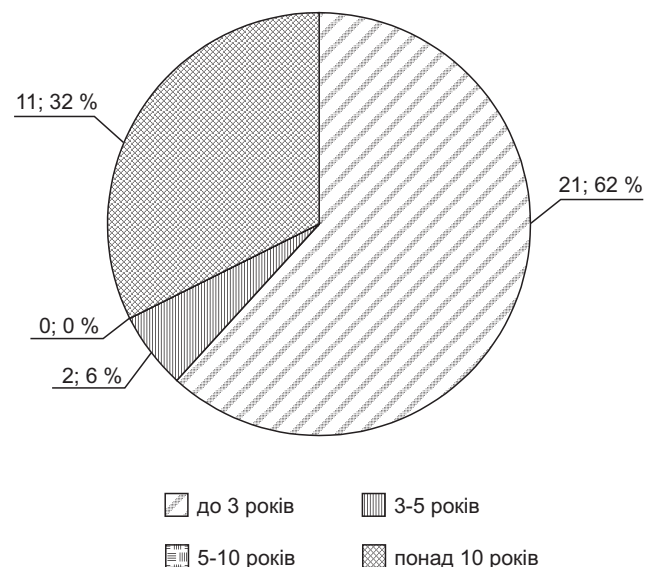


Рис. 1. Розподіл опитуваних за тривалістю роботи на посаді клінічного фармацевта у клінічному закладі охорони здоров'я

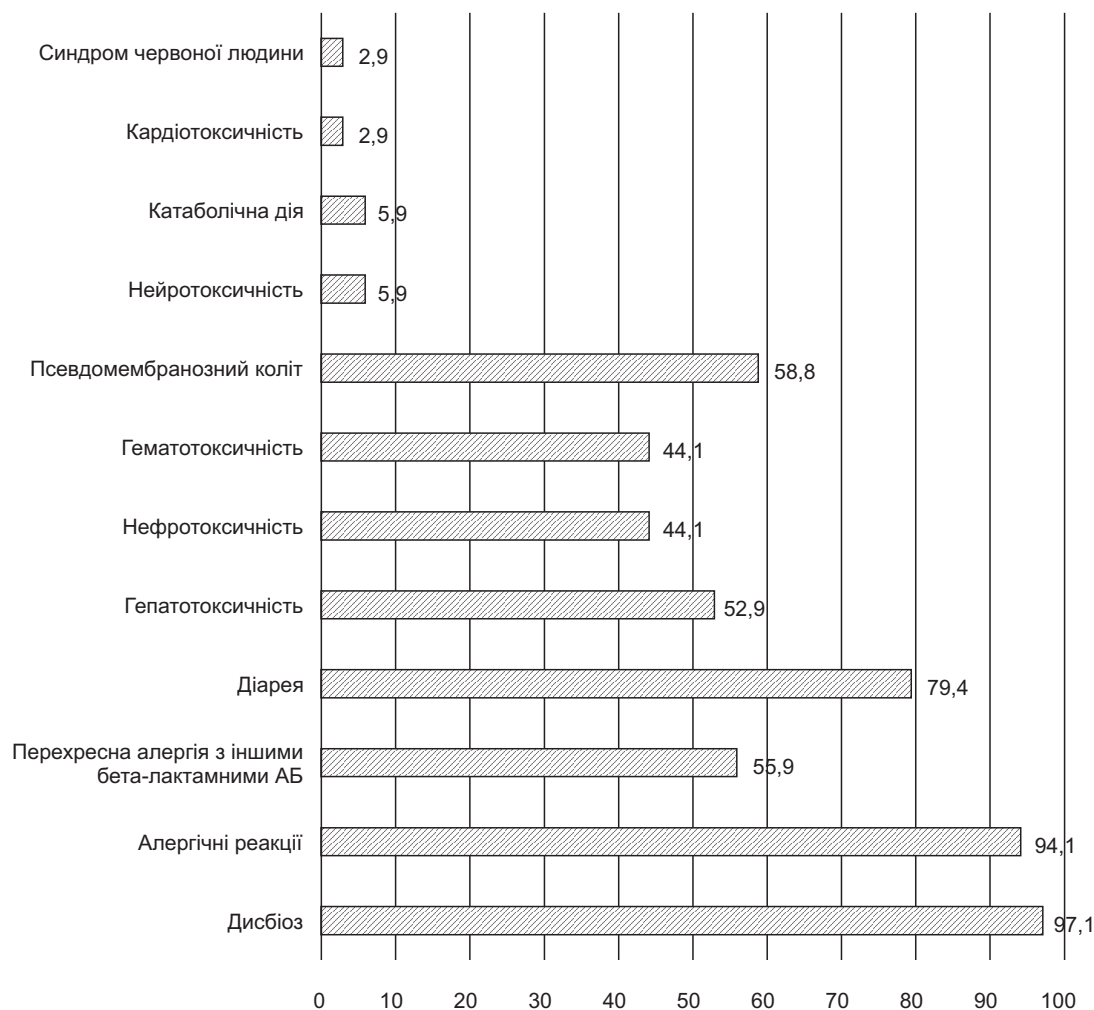


Рис. 2. Розподіл відповідей опитуваних щодо ПР пеніцилінів

Наступним було питання щодо ПР цефалоспоринов (рис. 3).

Аналіз відповідей опитуваних щодо ПР АБ з групи цефалоспоринов показав, що більшість респондентів правильно вказали на найбільш характерні ПР для цефалоспоринов: дисбіоз – 91,2 %; алергічні реакції – 88,2 %; перехресні алергічні реакції з іншими БЛАБ – 61,8 %; діарея – 76,5 %; гепатотоксичні ПР – 61,8 %; нефротоксичні ПР – 67,6 %; гематотоксичні ПР – 73,5 %, псевдомембранозний коліт – 70,6 %. Про нейротоксичні ПР цефалоспоринов знають лише 5,9 % опитуваних. Від 5,9 до 2,9 % респондентів вказали ПР (синдром червоної людини, катаболічна дія та хондротоксичність), що не притаманні антибіотикам з групи цефалоспоринов.

Більшість респондентів правильно вказали на найбільш характерні ПР карбапенемів (рис. 4): дисбіоз – 94,1 %; алергічні реакції – 88,2 %; перехресні алергічні реакції з іншими БЛАБ – 73,5 %; діарея – 73,5 %; гепатотоксичні ПР – 79,4 %; нефротоксичні ПР – 67,6 %; гематотоксичні ПР – 61,8 %; псевдомембранозний коліт – 58,8 %. Про нейротоксичні ПР цефалоспоринов знають лише 11,8 % опитуваних. 32,4 % опитуваних вказали на можливі психічні розлади від застосування карбапенемів. Від 5,9 до 2,9 % респондентів неправильно вказали ПР: гіпоплазію емалі

зубів та кардіотоксичність, що не притаманні антибіотикам з групи карбапенемів.

Аналіз відповідей опитуваних щодо ПР монобактамів показав (рис. 5), що більшість респондентів правильно вказали на найбільш характерні ПР для цефалоспоринов: дисбіоз – 91,2 %; алергічні реакції – 91,2 %; перехресні алергічні реакції з іншими БЛАБ – 55,9 %; діарея – 64,7 %; гепатотоксичні ПР – 70,6 %; нефротоксичні ПР – 47,1 %; гематотоксичні ПР – 47,1 %; псевдомембранозний коліт – 35,3 %. Про нейротоксичні ПР монобактамів знають 11,8 % опитуваних. Від 5,9 до 2,9 % респондентів неправильно вказали на такі ПР: гіпоплазія емалі зубів та психічні розлади, які характерні для антибіотиків з групи тетрациклінів.

Аналіз отриманих відповідей свідчить, що більшість клінічних фармацевтів обізнані щодо основних ПР бета-лактамних антибіотиків, з-поміж яких 88,2–94,1 % респондентів зазначили алергічні реакції і від 55,9 до 73,5 % опитуваних вказали на наявність перехресної алергії (реактивності) між різними підгрупами бета-лактамних антибіотиків, що, за сучасними даними, є помилковим. Зважаючи на це, наступні питання анкети були спрямовані на визначення обізнаності щодо перехресної реактивності між β-лактамами.

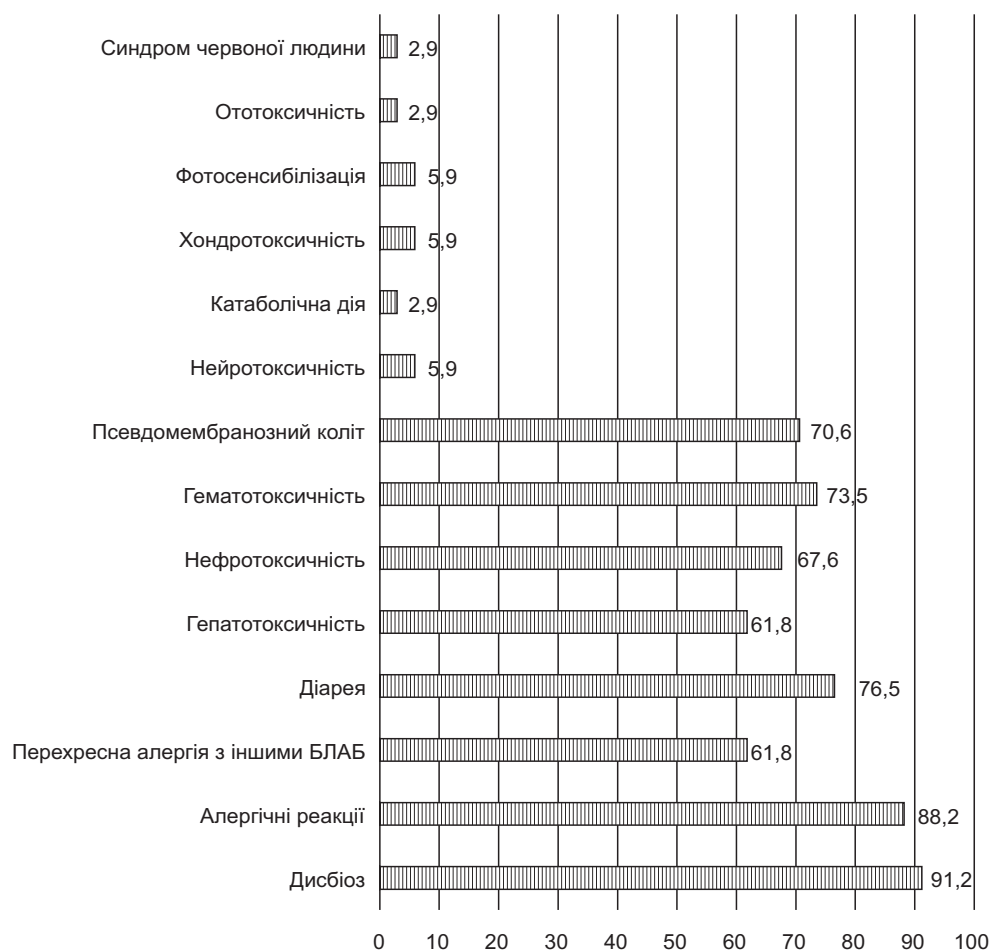


Рис. 3. Розподіл відповідей опитуваних щодо ПР цефалоспоринів

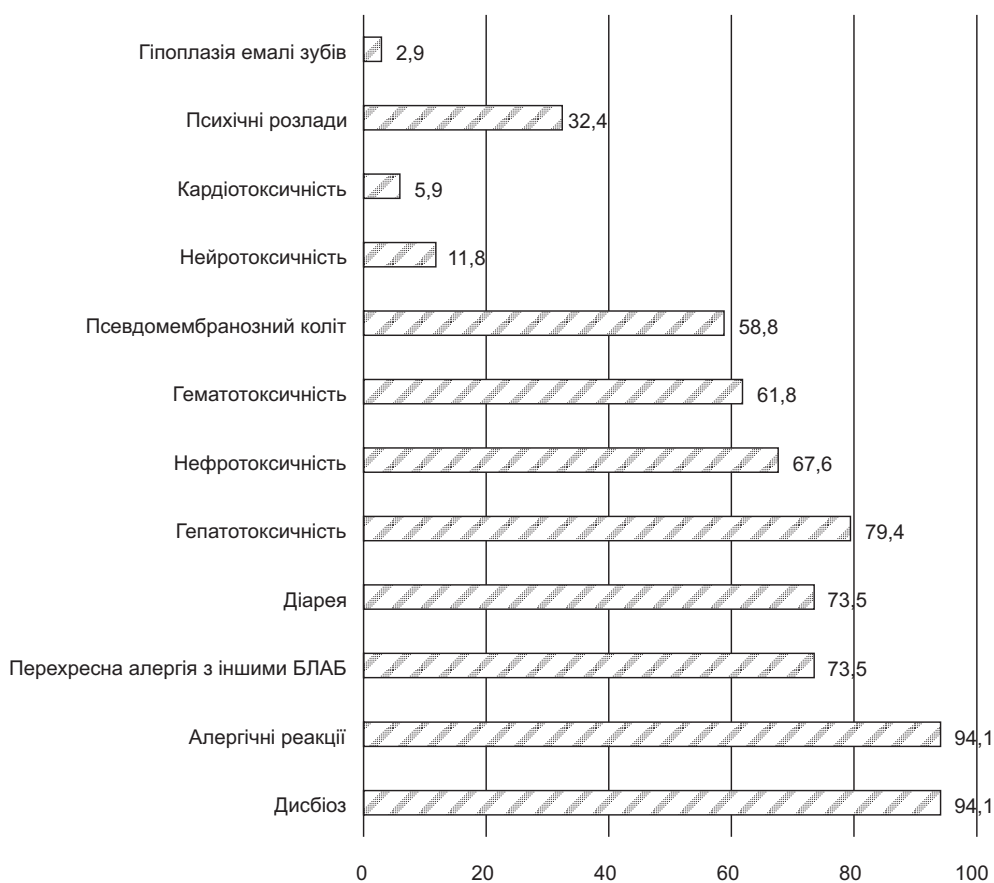


Рис. 4. Розподіл відповідей опитуваних щодо ПР карбапенемів

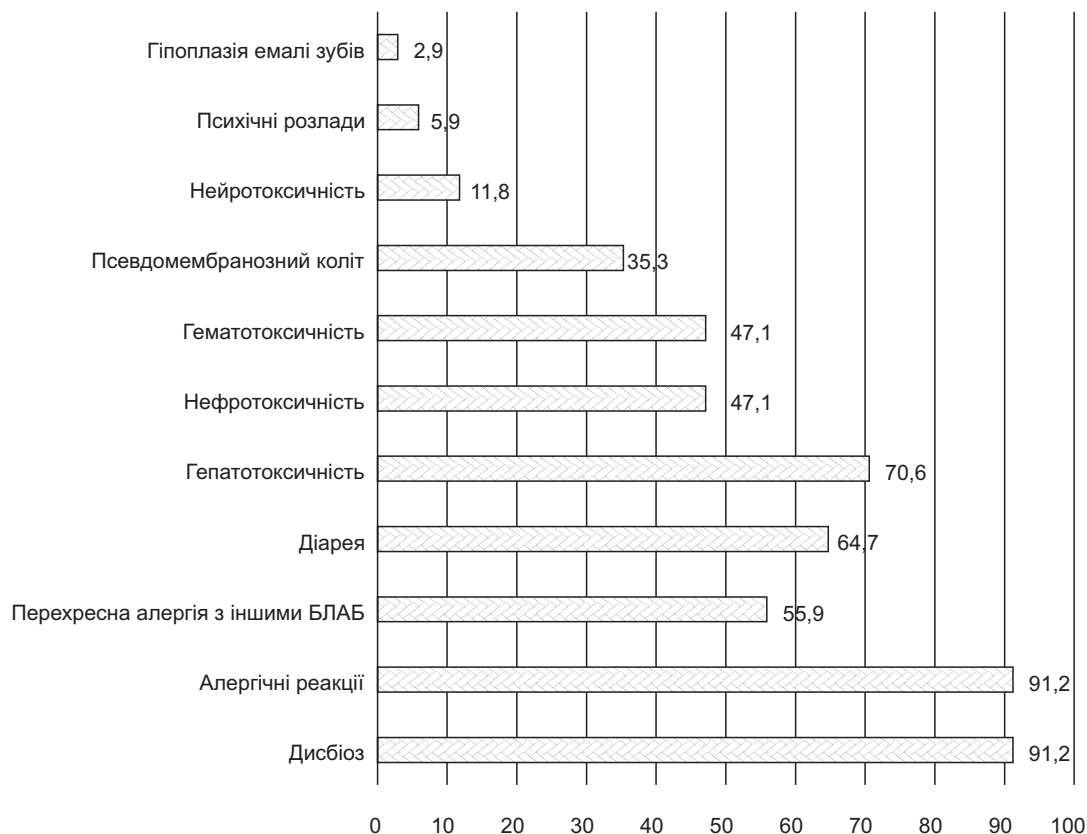


Рис. 5. Розподіл відповідей опитуваних щодо ПР монобактамів

58,9 % респондентів вважають, що частота перехресної реактивності між пеніцилінами та цефалоспорином становить понад 30 %, що є помилковим. Питання перехресної реактивності між β -лактамами, зокрема між пеніцилінами та цефалоспорином, тривалий час було предметом суперечок, які були вирішені лише нещодавно. Широко згадуваний у багатьох публікаціях рівень 10 % перехресної реактивності між антибіотиками двох груп бета-лактавів, ймовірно, походить із ранніх публікацій [8, 9], які повідомили про алергічні реакції на цефалоспорины у 7,7–8,1 % пацієнтів з алергією на пеніцилін. Проте у цих ранніх дослідженнях існувала низка недоліків, а саме: визначення алергії на пеніцилін були нечіткими (повідомлення пацієнтів), важливість структури цефалоспорины на той час не була відома. Результати нового мета-аналізу ризику перехресної реактивності за належним чином охарактеризованої та визначеної алергії на пеніцилін висвітлюють зовсім іншу картину [10]. У цьому дослідженні автори визначили шість досліджень (47 284 пацієнти), що оцінювали перехресну реактивність між пеніцилінами та цефалоспорином у пацієнтів із зареєстрованою алергією на пеніцилін або амоксицилін в анамнезі, та чотири дослідження (1831 пацієнт), які пройшли шкірні проби з пеніциліном. Результати чітко вказували на те, що за наявності алергії на пеніцилін або амоксицилін в анамнезі існує підвищений ризик алергії лише на цефалотин, цефалоридин та цефалексин (ЦФ першої генерації), тоді як підвищеного ризику алергії на цефпрозил, цефподоксим, цефтазидим та цефуроксим не існувало [10]. Подальші дослідження

метаболізму цефалоспоринов та моноклональних антитіл до цефалоспоринов, показали, що бічні ланцюги цефалоспорины є основним фактором алергічних реакцій [11, 12].

Аналіз відповідей на запитання «Що є основним фактором алергічних реакцій цефалоспоринов (ЦФ)?» показав (рис. 6), що тільки 53 % респондентів правильно вказали, що це бічні ланцюги хімічної структури цефалоспоринов. 47 % респондентів помилково вважають, що визначальним фактором є наявність бета-лактамного кільця у структурі АБ, що й визначає хибну думку про високий рівень перехресної реактивності між пеніцилінами і всіма цефалоспорином, а не окремими представниками цієї групи.

Результати оцінки обізнаності клінічних фармацевтів про окремі цефалоспорины, які мають бічні ланцюги, подібні до пеніцилінів, і тому очікується значна перехресна реактивність між цими агентами (рис. 7), свідчать про те, що 59 % респондентів правильно відповіли стосовно таких цефалоспоринов першої генерації, як цефалексин, цефалоридин та цефалотин.

З практичного погляду це є дуже важливим аспектом, оскільки дає можливість адекватного вибору антибіотика в певних умовах його обмеження.

Подальші питання були спрямовані на оцінку обізнаності респондентів щодо ризику перехресної реактивності між пеніцилінами та карбапенемами і між пеніцилінами та монобактамами. Результати останніх досліджень, в яких використовувалися як стандартні шкірні проби з пеніциліном, так і власні шкірні проби з карбапенемом для визначення алергії,



Рис. 6. Розподіл відповідей на запитання «Що є основним фактором алергічних реакцій цефалоспоринів (ЦФ)?»

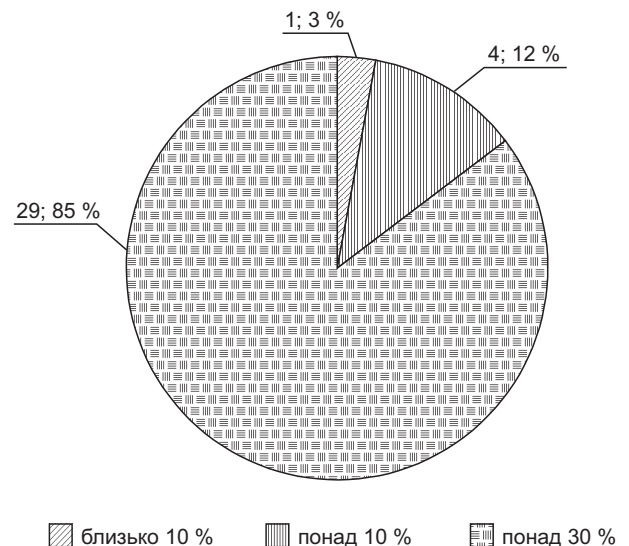


Рис. 8. Розподіл відповідей щодо частоти перехресної реактивності між пеніцилінами та карбапенемами



Рис. 7. Розподіл відповідей про цефалоспоринові антибіотики, які мають бічні ланцюги, подібні до пеніцилінів

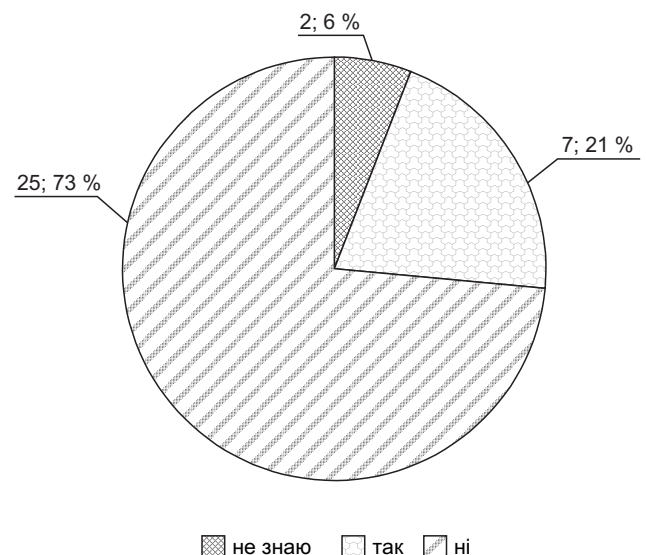


Рис. 9. Розподіл відповідей на запитання «Чи існує великий ризик перехресної реактивності між пеніцилінами та монобактамами?»

а потім ще пробна доза карбапенему, свідчать про перехресну реактивність близько 1 %, причому всі пацієнти з негативним результатом шкірної проби на карбапенем переносили дозу [13]. Тобто можна рекомендувати проводити шкірні проби на пеніцилін у пацієнтів з алергією на карбапенем та використовувати карбапенем у пацієнтів без реакції на шкірні проби [14].

Результати нашої оцінки свідчать (рис. 8), що 85 % опитуваних вважають, що частота перехресної реактивності між пеніцилінами та карбапенемами становить понад 30 %, що не узгоджується з останніми даними.

За результатами відповідей на запитання: «Чи існує великий ризик перехресної реактивності між пеніцилінами та монобактамами?» (рис. 9), 73 % респондентів вважають такий ризик високим, що є хибним.

Азтреонам та інші монобактами мають унікальну структуру, яка є слабкоімунногенною і не вступає

в перехресну реакцію з пеніциліном та цефалоспорином, їх можна безпечно вводити пацієнтам з документованою алергією на ці препарати [14, 15]. Ізольована гіперчутливість до азтреонаму трапляється і пов'язана з антитілами, спрямованими на бічний ланцюг азтреонаму [15], то ж важливо знати про бета-лактамі АБ з подібним бічним ланцюгом, таким є цефтазидим. Оцінка обізнаності клінічних фармацевтів щодо цього (рис. 10) свідчить, що 50 % з них знають про це.

Отже, перехресна реактивність між β -лактамами справді має місце, однак, за винятком перехресної реактивності всередині представників групи пеніцилінів, її поширеність перебільшується багатьма лікарями та фармацевтами [16], про що свідчать отримані результати нашого дослідження. Крім того, отримані результати свідчать про досить малу обізнаність клінічних фармацевтів щодо факторів, які визначають наявність перехресної реактивності між

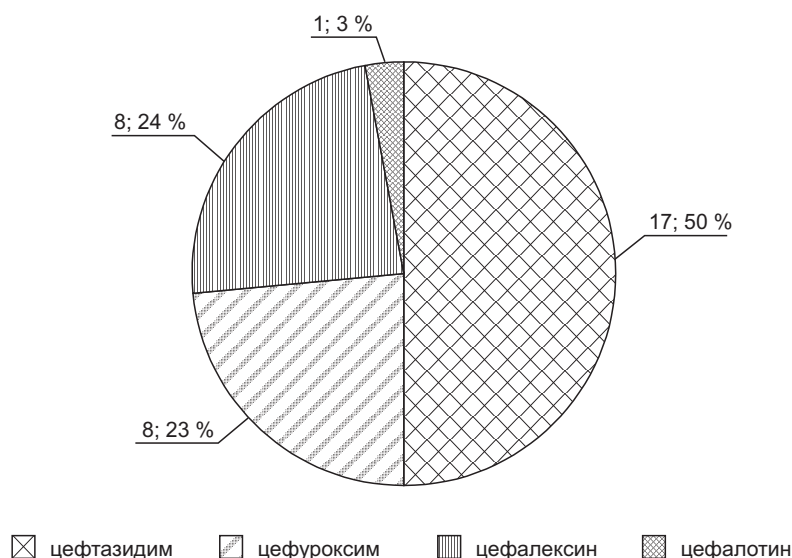


Рис. 10. Розподіл відповідей про цефалоспориновий АБ, на який існує перехресна реактогенність з азтреонамом

бета-лактамами антибіотиками, та щодо різного ризику такої реакції окремих препаратів.

Висновки

1. Клінічні фармацевти, більшість з яких (62 %) мають досвід роботи до трьох років на посаді клінічного фармацевта, добре знають групи бета-лактамних антибіотиків і добре обізнані з побічними реакціями цих препаратів.

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

3. Тільки 53 % респондентів правильно знають, що основним фактором алергічних реакцій на цефалоспорино є бічні ланцюги хімічної структури препаратів, а 59 % респондентів правильно назвали цефалоспорино, які мають бічні ланцюги, подібні до пеніцилінів, і тому може бути значна перехресна реактивність між цими агентами.

4. 85 % опитуваних хибно вважають, що частота перехресної реактивності між пеніцилінами та карбапенемами є значною і водночас 73 % правильно обізнані щодо низького ризику перехресної реактивності між пеніцилінами та монобактамами; 50 % клінічних фармацевтів правильно вказали цефтриаксим як препарат, на який існує перехресна реактивність з азтреонамом.

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

Перспективи подальших досліджень. З метою диференціювання рівня знань клінічних фармацевтів про побічні реакції антимікробних препаратів залежно від досвіду роботи планується провести дослідження в окремих підгрупах респондентів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Potential impact of the involvement of clinical pharmacists in antimicrobial stewardship programs on the incidence of antimicrobial-related adverse events in hospitalized patients: A multicenter retrospective study / Y. Suh et al. *Antibiotics*. 2021. Vol. 10(7). P. 853. DOI: 10.3390/antibiotics10070853.
2. A retrospective cross-sectional study of antibiotics prescribing patterns in admitted patients at a tertiary care setting in the KSA / A. Alharafsheh et al. *Int. J. Health Sci.* 2018. Vol. 12(4). P. 67–71.
3. Burden of hospital acquired infections and antimicrobial use in vietnamese adult intensive care units / T. T. Phuong et al. *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11(1). P. e0147544.
4. Antibiotics and adverse events: the role of antimicrobial stewardship programs in 'doing no harm' / K. A. Bauer et al. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2019. Vol. 32(6). P. 553–558.
5. Llor C., Bjerrum L. Antimicrobial resistance: Risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther. Adv. Drug Saf.* 2014. Vol. 5. P. 229–241.
6. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low-and middle-income countries: a WHO practical toolkit / World Health Organization. Geneva, 2019. 71 p.
7. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients / P. Davey et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 2(2). P. CD003543.
8. Dash C. H. Penicillin allergy and the cephalosporins. *J. Antimicrob. Chemother.* 1975. Vol. 1. P. 107–118.
9. Petz L. D. Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: a review. *J. Infect. Dis.* 1978. Vol. 137(Suppl). P. S74–S79.
10. 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.

11. Baumgart K. W., Baldo B. A. Cephalosporin allergy. *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 380–381.
12. Side-chain-specific reactions to betalactams: 14 years later / M. Blanca et al. *Clin. Exp. Allergy*. 2002. Vol. 32(2). P. 192–197.
13. Brief communication: tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins / A. Romano et al. *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146(4). P. 266–269.
14. Lagace'-Wiens P., Rubinstein E. Adverse reactions to β -lactam antimicrobials. *Expert Opin. Drug Saf.* 2012. Vol. 11(3). P. 381–399.
15. Frumin J., Gallagher J. C. Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances? *Ann Pharmacother.* 2009. Vol. 43. P. 304–315.
16. Pichichero M. E. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol. Infect Dis.* 2007. Vol. 57. P. 13S–18S.

REFERENCES

1. Suh, Y., Ah, Y.-M., Chun, H.-J., Lee, S.-M., Kim, H.-S., Gu, H.-J., Kim, A.-J., Chung, J.-E., Cho, Y., Lee, Y.-H., Hwangbo, S.-Y., Kim, J., Kim, E.-S., Kim, H.-B., Lee, E., & Lee, J.-Y. (2021). Potential impact of the involvement of clinical pharmacists in antimicrobial stewardship programs on the incidence of antimicrobial-related adverse events in hospitalized patients: A multicenter retrospective study. *Antibiotics*, 10(7), 853. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10070853>
2. Alharafsheh, A., Alsheikh, M., Ali, S., Baraiki, A. A., Alharbi, G., Alhabshi, T., & Aboutaleb, A. (2018). A retrospective cross-sectional study of antibiotics prescribing patterns in admitted patients at a tertiary care setting in the KSA. *International Journal of Health Sciences*, 12(4), 67–71.
3. Phu, V. D., Wertheim, H. F. L., Larsson, M., Nadjm, B., Dinh, Q.-D., Nilsson, L. E., Rydell, Ulf, Tuyet Thi Diem Le, Trinh, S. H., Pham, H. M., Tran, C. T., Hanh Thi Hong Doan, Tran, N. T., Le, N. D., Huynh, N. V., Tran, T. P., Tran, B. D., Nguyen, S. T., Thao Thi Ngoc Pham, . . . Hanberger, H. (2016). Burden of hospital acquired infections and antimicrobial use in vietnamese adult intensive care units. *PLoS ONE*, 11(1), e0147544.
4. Bauer, K. A., Kullar, R., Gilchrist, M., & File Jr, T. M. (2019). Antibiotics and adverse events: the role of antimicrobial stewardship programs in 'doing no harm'. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 32(6), 553–558.
5. Llor, C., & Bjerrum, L. (2014). Antimicrobial resistance: Risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 5, 229–241.
6. World Health Organization. (2019). *Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low-and middle-income countries: a WHO practical toolkit*. WHO.
7. Davey, P., Marwick, C. A., Scott, C. L., Charani, E., McNeil, K., Brown, E., Gould, I. M., Ramsay, C. R., & Michie S. (2017). Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2(2), CD003543.
8. Dash, C. H. (1975). Penicillin allergy and the cephalosporins. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1, 107–118.
9. Petz, L. D. (1978). Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: A review. *Journal of Infectious Diseases*, 137(Suppl), S74–S79.
10. Pichichero, M. E., & Casey, J. R. (2007). Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 136, 340–347.
11. Baumgart, K. W., & Baldo, B. A. (2002). Cephalosporin allergy. *New England Journal of Medicine*, 346, 380–381.
12. Blanca, M., Mayorga, C., Torres, M. J., Warrington, R., Romano, A., Demoly, P., Silviu-Dan, F., Moya, M., Fernandez, J., & Juárez, C. (2002). Side-chain-specific reactions to betalactams: 14 years later. *Clinical and Experimental Allergy*, 32(2), 192–197.
13. Romano, A., Viola, M., Guéant-Rodriguez, R.-M., Gaeta, F., Valluzzi, R., & Guéant, J.-L. (2007). Brief communication: tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Annals of Internal Medicine*, 146(4), 266–269.
14. Lagacé-Wiens, P., & Rubinstein, E. (2012). Adverse reactions to β -lactam antimicrobials. *Expert Opinion on Drug Safety*, 11(3), 381–399.
15. Frumin, J., & Gallagher, J. C. (2009). Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances? *Annals of Pharmacotherapy*, 43, 304–315.
16. Pichichero, M. E. (2007). Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 57, 13S–18S.

Відомості про авторів:

О. Я. Міщенко, доктор фармацевтичних наук, професор, професор закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: oksanamishch2021@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5862-4543>

О. В. Андріяненко, кандидат фармацевтичних наук, асистент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: alexseyandriyanenkov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4209-756X>

Є. В. Бондарєв, доктор фармацевтичних наук, професор, доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: jck.bond@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9958-0986>

Ю. І. Грешко, доктор філософії, асистент закладу вищої освіти кафедри фармації, Буковинський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: greshkojulia@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3950-6688>

Д. С. Вулицьук, здобувач освітнього ступеня магістр спеціальності «Фармація, промислова фармація», Буковинський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: pharmacy@bsmu.edu.ua

Information about the authors:

O. Ya. Mishchenko, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor, Professor of the Higher Education Institution of the Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: oksanamishch2021@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5862-4543>

O. V. Andriianenkov, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Teaching Assistant of the Higher Education Institution of the Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: alexseyandriyanenkov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4209-756X>

Ye. V. Bondariev, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor, Associate Professor of the Higher Education Institution of the Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: jck.bond@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9958-0986>

Iu. I. Greshko, PhD (Pharmacy), Teaching Assistant of the Higher Education Institution of the Department of Pharmacy, Bukovyna State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: greshkojulia@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3950-6688>

D. S. Vulyichuk, applicant for the Master's degree in the specialty "Pharmacy, Industrial Pharmacy", Bukovina State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: pharmacy@bsmu.edu.ua

Надійшла до редакції 03.10.2025 р.