

© 2021 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2021.3-4.150>

УДК: 615.065:614.35:615.281.9

МОНІТОРИНГ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ У ХВОРИХ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ПЕНІЦИЛІНІВ У ЗАКЛАДАХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ХАРКОВА ТА ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Бутко Я.О.¹ ORCID: 0000-0001-6019-6330

Меленченко Н.О.² ORCID: 0000-0002-4856-8020

Ткачова О.В.³ ORCID: 0000-0003-4646-0400

Костюченко Т.Л.¹ ORCID: 0000-0002-1909-2633

¹ Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра фармакології та фармакотерапії

² Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради "Обласний центр громадського здоров'я", м. Харків, Україна

³ Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра фармацевтичного менеджменту та маркетингу

MONITORING OF ADVERSE REACTIONS TO PENICILLINS IN PATIENTS OF HEALTHCARE INSTITUTIONS IN THE CITY OF KHARKIV AND KHARKIV REGION

Yaroslava Butko ¹ ORCID: 0000-0001-6019-6330

Natalia Melenchenko ² ORCID: 0000-0002-4856-8020

Oksana Tkachova ³ ORCID: 0000-0003-4646-0400

Tetyana Kostyuchenko ¹ ORCID: 0000-0002-1909-2633

¹ National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Department of Pharmacology and Pharmacotherapy;

² Municipal non-profit enterprise of the Kharkiv regional council "Regional center of public health", Kharkiv, Ukraine

³ National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Department of Pharmaceutical Management and Marketing.

Ключові слова: фармаконагляд, побічні реакції, карти-повідомлення, антибактеріальні препарати, пеніциліни

Для цитування: Бутко Я.О., Меленченко Н.О., Ткачова О.В., Костюченко Т.Л. Моніторинг побічних реакцій у хворих на тлі застосування пеніцилінів у закладах охорони здоров'я Харкова та Харківської області. Львівський медичний часопис. 2021. Т. 27. № 3-4. С. 150-159. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2021.3-4.150>

Для кореспонденції: Ткачова О.В. , 61002, Україна, м. Харків, вул. Куліковська 12, НФаУ, кафедра фармакології та фармакотерапії, e-mail: tkachevaov@gmail.com

Стаття надійшла: 18.10.2021 **Прийнята до друку:** 16.11.2021

Keywords: pharmacovigilance, adverse reactions, report cards, antibacterial drugs, penicillins

For citation: Butko Y, Melenchenko N, Tkachova O, Kostyuchenko T. Monitoring of adverse reactions to penicillins in patients of healthcare institutions in the city of Kharkiv and Kharkiv region. Acta Medica Leopoliensis. 2021;27(3-4):150-159. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2021.3-4.150>

For correspondence: Tkachova O.V. , 61002, Ukraine, Kharkiv, street Kulikovska 12, NUPh, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, e-mail: tkachevaov@gmail.com

Received: October 18, 2021 **Accepted:** November 16, 2021

Реферат

Мета. Аналіз моніторингу побічних реакцій на тлі лікування пеніцилінами за даними спонтанних повідомлень системи фармаконагляду України, що надійшли із закладів охорони здоров'я Харківської області та міста Харкова протягом 2017-2019 років.

Матеріал і методи. Об'єктами дослідження були карти-повідомлення про випадки побічної реакції на тлі застосування пеніцилінів, що надійшли із закладів охорони здоров'я Харківської області та міста Харкова

Abstract

Aim. The paper aims at analyzing the state of monitoring of adverse reactions to penicillins based on spontaneous reports of the pharmacovigilance system of Ukraine, received from healthcare institutions of Kharkiv region and the city of Kharkiv during 2017-2019.

Materials and Methods. The objects of the study included maps-reports of adverse reactions to the use of penicillins, which came from health care facilities of Kharkiv region and the city of Kharkiv to the

до системи фармаконагляду України протягом 2017-2019 років. Інформація про випадки побічних реакцій на тлі застосування лікарських засобів надходила із використанням методу збору спонтанних повідомлень у змішаній формі (паперовому та електронному варіантах).

Результати. Проведений аналіз дозволив виявити, що серед 6 МНН групи пеніцилінів найбільшу кількість побічних реакцій було зареєстровано для препаратів амоксицилін/клавуланова кислота (у 2017 р. - 73% карт-повідомлень, у 2018 р. - 54% карт-повідомлень, у 2019 р. - 70% карт-повідомлень). На другому місці за кількістю повідомлень були препарати амоксициліну (у 2017 р. - 22% карт-повідомлень, у 2018 р. - 43% карт-повідомлень, у 2019 р. - 27% карт-повідомлень).

Обговорення. Зафіксовані побічні реакції відносяться до несерйозних та найчастіше виявились у вигляді місцевих реакцій: свербіння, набряку і почервоніння шкіри, а також з боку шлунково-кишкового тракту: діареї і нудоти. Серйозних побічних реакцій, що мали летальні наслідки, зареєстровано не було.

Висновки. Проведений моніторинг підтверджив дані літератури про типові побічні реакції для антибіотиків групи пеніцилінів. Встановлено, що пеніциліни амоксицилін/клавуланова кислота та амоксицилін мають найвищий ризик виникнення побічних реакцій у зв'язку з їх більшою частотою призначень.

Вступ

Безпека лікування антибіотиками залишається актуальною для практичної медицини. Бета-лактамні антибіотики використовуються у 60% випадків антибіотикотерапії у всьому світі [12]. Так, згідно з даними Європейської мережі за наглядом у потребі протимікробних препаратів (ESAC-Net) найбільш поширеною підгрупою антибактеріальних препаратів серед 13 країн були бета-лактами (група J01C ATX) з діапазоном від 35,4% (Білорусія) до 65,6% (Азербайджан) [12]. Пеніциліни залишаються затребуваними за рахунок потужної бактерицидної дії відносно ряду клінічно значущих збудників (стрептококи, менінгококи тощо) та їх доступної вартості [9]. Однак, в сучасних умовах особливого значення набуває своєчасне і раціональне застосування антибіотиків [7, 9]. За даними Всесвітньої організації з охорони здоров'я (ВООЗ) щороку від наслідків неправильного вживання та/або негативного впливу антибіотиків на імунну систему у світі помирають 700 тисяч людей [7]. Антибіотики широкого спектру дії також

pharmacovigilance system of Ukraine during 2017-2019. Information on adverse drug reactions was obtained using the method of collecting spontaneous messages in mixed form (paper and electronic versions).

Results. The analysis revealed that among the 6 INNs of the penicillin group, the largest number of adverse reactions were registered for amoxicillin/clavulanic acid (in 2017 - 73% of message cards, in 2018 - 54% of message cards, in 2019 - 70% of message cards). In the number of reports amoxicillin drugs ranked second place (in 2017 - 22% of card-messages, in 2018 - 43% of card-messages, in 2019 - 27% of card-messages).

Discussion. The recorded adverse reactions are not serious and most frequently manifested in the form of local reactions: itching, swelling and redness of the skin, as well as from the gastrointestinal tract: diarrhea and nausea. No serious adverse reactions with lethal outcome were reported.

Conclusions. The conducted monitoring confirmed the literature data on typical adverse reactions to antibiotics of the penicillin group. It has been established that penicillin-type antibiotics, namely amoxicillin/clavulanic acid and amoxicillin, have a high risk of adverse reactions as they are prescribed more frequently.

збільшують ризик розвитку інфекції Clostridium difficile, що у 30% випадків може викликати летальні наслідки [10]. Також широке необґрунтоване застосування антибіотиків, наприклад при вірусних інфекціях, сприяє росту побічних реакцій (ПР). Так, розвиток ПР часто вимагає госпіталізації пацієнтів (у Великій Британії - це 2,09%, у Франції - 1,53% від загальної кількості ПР). У вже госпіталізованих хворих ПР виявляються: у Великій Британії - у 9,53% випадків, у Канаді - 4,8%, у Франції - 2,64%, у США - 0,85%. У структурі ПР на препарати, які виявляються в Україні, на частку антибіотиків припадає майже 26%, більша кількість з яких припадає на пеніциліни [5]. Тому, однією із вимог до країн ЄС є забезпечення фармаконагляду за використанням лікарських засобів та проведення моніторингу їх ПР [6, 8].

Із джерел літератури відомо, що за походженням пеніциліни поділяють на:

- природні: бензилпеніцилін (пеніцилін) натрієва і калієва солі, бензилпеніцилін прокайн (новокайнова сіль пеніциліну), бензатинбен-

зілпеницилін;

- напівсинтетичні: ізоксазолілпеніцилін - оксацилін; амінопеніцилін - ампіцилін, амо-ксицилін; карбоксипеніцилін - карбеніцилін, тикарцилін; уреїдопеніцилін - азлоцилін, пі-перацилін; інгібіторахищені пеніциліні - амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам, тикарцилін/клавуланат, піперацилін/та-зобактам [6].

До типових ПР пеніцилінів відносять [1, 2, 3]:

- з боку ЦНС: нейротоксичність, головний біль, підвищення будливості, гіперрефлексія, судоми. При в/в: почуття страху, смерті, депресія, слухові і зорові галюцинації;
- з боку ШКТ: диспепсія, дисбіоз, діарея, нудота, блювота, псевдомемброзний коліт, колоаноректальний синдром, глосит, стоматит;
- з боку крові, печінки і нирок: анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, еозинофілія, нейтропенія, агранулоцитоз, панцитопенія, гранулоцитопенія, порушення згортання крові, гепатотоксичність, нефротоксичність, нефропатія, інтерстиціальний нефрит;
- алергія: анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, специфічний висип, свербіж, алергічний контактний дерматит, еритема, сироваткова хвороба, феномен Артюса;
- інші: флебіт, хворобливість в місцях введення, розвиток резистентності, реакція Яриша-Герксгеймера, інфекційно-токсичний шок, синдром Стівенса-Джонсона, розвиток суперінфекції, біль в суглобах, суглобовий синдром (алергічний артрит), кандидоз порожнини рота, лихоманка.

Також, впродовж останніх років за спостереженнями ПР встановлено, що напів-синтетичні пеніциліни при застосуванні пер ос можуть викликати неспецифічне подразнення слизової оболонки шлунка і кишечника з розвитком діареї. Найнебезпечні ПР - дисбіоз і суперінфекція. Із усіх випадків псевдомемброзного коліту, які реєструються на сьогодні - 35% пов'язані із застосуванням напів-синтетичних пеніцилінів. Реакції гіперчутливості до них трапляються у 10% випадків та виявляються у вигляді шкірного висипу, наб-

ряку Квінке, бронхоспазму, еозинофілії, анафілактичного шоку [2]. Амоксицилін і ампіцилін викликають алергічні реакції у вигляді крапивниці, еритеми, набряку Квінке, риніту, кон'юнктивіту. Іноді виникають лихоманка, біль в суглобах, еозинофілія. Вкрай рідко розвивається анафілактичний шок. Аналогічні ПР може викликати бензилпеніцилін, який частіше, ніж інші пеніциліни, викликає анафілактичний шок [2, 5].

Для підвищення безпеки фармакотерапії важливе значення має сучасний аналіз існуючих ПР препаратів та її наукова оцінка, що дає можливість цілеспрямовано створювати нові рекомендації. Сучасні підходи щодо нагляду за безпекою ліків в Україні передбачають збір інформації про побічні реакції ліків завдяки картам-повідомленням, що виникають при проведенні клінічних випробувань та медичному застосуванні препаратів.

Метою праці став аналіз моніторингу побічних реакцій на тлі лікування пеніцилінами за даними спонтанних повідомлень системи фармаконагляду України, що надійшли із закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) Харківської області та міста Харкова протягом 2017-2019 років. Данна група була обрана, тому що відноситься до життєво важливих та необхідних лікарських засобів, а також з урахуванням їх широкого вживання в Україні.

Матеріали і методи

Об'єктами дослідження були карти-повідомлення про випадки побічної реакції після застосування пеніцилінів, що надійшли від медичних працівників ЗОЗ Харківської області та міста Харкова до системи фармаконагляду України протягом 2017-2019 років. Інформація про випадки ПР на тлі застосування ЛЗ надходила із використанням методу збору спонтанних повідомлень (карти-повідомлення надходили до ДЕЦ МОЗ України у змішаній формі - у паперовому варіанті (до липня 2017 р.) та - в електронному вигляді (через впроваджену автоматизовану інформаційну систему фармаконагляду з липня 2017 р.).

Карти повідомлень про побічні реакції

та/або відсутність ефективності лікарських засобів при їх медичному застосуванні були заповнені за формулою 137/0 згідно з чинним законодавством МОЗ України №898 (зі змінами) від 27.12.2006 р. "Про затвердження порядку здійснення фармаконагляду", наказу МОЗ України № 996 від 26.09.2016 р. "Про внесення змін до деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України" та наказу МОЗ України № 620 від 05.04.2018 р. "Настанова. Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду".

Ми обрали карти-повідомлення, що містили випадки про ПР на тлі лікування пеніцилінами за три роки 2017-2019 рр., що поступили із ЗОЗ Харківської області та м. Харкова - усього 90 установ охорони здоров'я. Для аналізу були обрані протимікробні препарати, представлені на фармацевтичному ринку України, що відносяться до групи J01C "Протимікробні засоби для системного застосування. Пеніциліни, чутливі до дії β-лактамаз". Це одна із життєво важливих та найпоширеніших у застосуванні груп антибіотиків.

Поширеність ПР (ППР) серед населення розраховували за формулою:

$$ППР = \frac{\text{Кількість випадків ПР} \times 100000}{\text{Численність населення області}}$$

У Харківській області та м. Харків численність населення у 2017 р. складала 2679432, у 2018 р. - 2662497 та у 2019 р. - 2644301 осіб.

Моніторинг ПР пеніцилінів було проведено для оцінки кількості випадків ПР на основі карт-повідомлень після їх застосування, розподілу ПР на серйозні/несерйозні та виявлення найбільш частих випадків ПР за впливом на різні органи та системи організму. Класифікацію ПР за типом проводили згідно з групами [4]:

1) *тип A* (залежать від дози) - поділяють на

ПР, що залежать від надлишкової терапевтичної дії, пов'язаної з фармакологічними властивостями ЛП; токсичні ПР, що характерні для ЛП з вузькою терапевтичною дією, вторинні ПР, зумовлені післядією ЛП;

2) *тип B* (не залежать від дози) - імуноалергічні ПР, генетично детерміновані та ін.;

3) *тип C* (результат тривалого лікування ЛП) - синдром відміні, толерантність, та ін.;

4) *тип D* (відтерміновані реакції) - мутагенні, канцерогенні, тератогенні реакції.

У дослідженнях також були використані інші класифікації ПР [4]:

Передбачена ПР - ПР, характер або тяжкість якої узгоджується з наявною інформацією про ЛП (наприклад з інструкцією для медичного застосування чи з листком-вкладишем).

Непередбачена ПР - ПР, характер або тяжкість якої не узгоджується з наявною інформацією про ЛП, тобто виявлена невідома реакція на препарат.

Серйозні ПР - реакції, які сталися при застосуванні ЛЗ, що призвели чи являють собою: загрозу життю пацієнта; призвели до втрати працездатності; потребують госпіталізації чи подовження її термінів; призводять до смерті; викликають розвиток новоутворень; викликають вроджені аномалії розвитку.

Несерйозні ПР - будь-які ПР ЛП, які не відповідають визначенню серйозної ПР.

Результати обговорення

Першим етапом став аналіз кількості повідомлень ПР на тлі лікування пеніцилінами із загальною кількості карт-повідомлень, що надійшли протягом 2017-2019 рр. із різних ЗОЗ м. Харкова та Харківської області. Результати аналізу карт-повідомлень випадків ПР після застосування антибактерійних засобів наведено у Табл. 1.

Таблиця 1

Кількість випадків побічних реакцій за 2017-2019 рр. після застосування антибактерійних засобів у ЗОЗ Харкова та Харківської області

Аналіз карт-повідомлень	2017 р.	2018 р.	2019 р.
Загальна кількість амбулаторних карт на антибактерійні препарати	718	738	816
Поширеність ПР на 100000 населення	27	28	31
Карти з випадками призначення пеніцилінів	63	63	56
% випадків ПР на пеніциліні	8,8	8,5	6,8

Отримані результати показали, що протягом 2017-2019 рр. із ЗОЗ Харківської області та м. Харкова надійшло 2272 карт-повідомлення із випадками ПР на антибактерійні засоби, із них у 2017 р. надійшло 718 карт-повідомень, у 2018 р. - 738 карт-повідомлень, у 2019 р. - 816 карт-повідомлень. Згідно з кількістю населення даного регіону поширеність ПР на антибактеріальні засоби у 2017 р. склала 27 випадків, у 2018 р. - 28 випадків, у 2019 р. - 31 випадок на 100000 населення. На препарати з групи пеніцилінів у 2017 р. надійшло 8,8% повідомлень, у 2018 р. - 8,5% повідомлень, у 2019 р. - 6,8% повідомлень.

Наступним етапом аналізу ПР на пеніциліні стало проведення розподілу по МНН в цій групі антибактеріальних препаратів. Результати подано у Табл. 2.

Проведений аналіз показав, що серед 6 МНН групи пеніцилінів найбільшу кількість ПР зареєстровано для препаратів амоксицилін/клавуланова кислота (у 2017 р. -

73% карт-повідомень, у 2018 р. - 54% карт-повідомень, у 2019 р. - 70% карт-повідомень). На другому місці за кількістю повідомлень були препарати амоксициліну (у 2017 р. - 22% карт-повідомень, у 2018 р. - 43% карт-повідомлень, у 2019 р. - 27% карт-повідомлень). У інших МНН препаратів групи пеніцилінів за цей період було зареєстровано поодинокі випадки ПР, що можливо пов'язано з їх меншим застосуванням. У подальшому було проведено моніторинг видів ПР на тлі застосування пеніцилінів. Результати наведено у Табл. 3.

Отримані результати показали, що на тлі застосування антибіотиків групи пеніцилінів ПР найчастіше виникали у вигляді свербіння шкіри (загалом 28,4% повідомлень) та нудоти (загалом 21,9% повідомлення). Поодинокі випадки ПР зареєстровано у вигляді діареї - всього 12,3% повідомлень, почевроніння шкіри - 8,9% повідомлень, набряку - 7,5% повідомлень, запаморочення та головного болю - 4,8% повідомлень, болю у животі -

Таблиця 2

Розподіл карт-повідомень побічних реакцій по МНН на препарати групи пеніцилінів за 2017-2019 pp.
у ЗОЗ Харкова та Харківської області

МНН препаратів групи пеніцилінів	Кількість карт-повідомлень		
	2017 р.	2018 р.	2019 р.
Амоксицилін	14	27	15
Амоксицилін/клавуланова кислота	46	34	39
Моксицилін/ клавуланова кислота	2	-	-
Піперацин/тізобактам	1	-	-
Бензилпеніцилін		2	1
Ампіцилін	-	-	1

Таблиця 3

Моніторинг частоти побічних реакцій після застосування пеніцилінів протягом 2017-2019 pp.
у ЗОЗ Харкова та Харківської області

Побічні реакції	Кількість карт-повідомлень		
	2017 р.	2018 р.	2019 р.
Свербіння шкіри	15	22	4
Нудота	15	12	5
Діарея	5	5	8
Почевроніння шкіри	3	8	2
Головний біль	4	3	-
Анафілактична реакція	1	-	-
Запаморочення	2	2	3
Слабкість	2	1	1
Біль у горлі	1	-	-
Біль у животі	2	1	2
Набряк	4	6	1
Утруднене дихання та задуха	2	1	-
Блювання	-	2	1
Загальна кількість повідомлень про ПР	56	63	27

3,4% повідомлень, блювання та утрудненого дихання - по 2% повідомлень, анафілактичної реакції та болю у горлі - по 0,7% повідомлень за три роки.

Отже, моніторинг ПР на пеніциліни за період 2017-2019 рр. показав, що найбільша кількість ПР надійшла у вигляді повідомлень про місцеві реакції у вигляді свербіння шкіри (28%) та реакції з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) - нудоти (22%), що разом склали 50% спонтанних повідомлень із 146 проаналізованих повідомлень. Дані ПР відносять до несерйозних ПР, типу А та після відміни препарату легко проходять без наслідків. Подінок випадки тяжких ПР (типу В), що надійшли у вигляді утрудненого дихання та задухи і анафілактичної реакції склали всього 4 повідомлення (2,7%). Дані ПР не потребували додаткової госпіталізації та не спричиняли інвалідизації хворих.

Отримані нами дані мають практично однакову тенденцію із даними закордонних авторів Pongdee T. (2018), в яких наведено, що приблизно у 10 % населення США розвивається алергія на пеніциліни, переважно у людей похилого віку та у госпіталізованих пацієнтів. Клінічно підтверджена алергія на пеніциліни трапляється рідко (<5% випадків) у вигляді крапів'янки та досить рідко у вигляді анафілактичних реакцій. У пацієнтів ПР виявлялись у вигляді сверблячих висипань, а також зі сторони ШКТ [10].

Таким чином, проведений моніторинг ПР на тлі застосування пеніцилінів у м. Хар-

кові та Харківській області показав, що більшість з них можна віднести до несерйозних та передбачених, оскільки вони описані у доступних джерелах інформації про лікарські засоби (інструкція з медичного використання, листок вкладиш та інші).

Висновки

1. Результати аналізу спонтанних карт-повідомлень за 2017-2019 роки показали, що на тлі лікування пеніцилінами було зареєстровано 8,8 % випадків ПР у 2017 р., 8,5 % - у 2018 р. та 6,8% - у 2019 р. Серйозних ПР, що мали летальні наслідки, не зареєстровано.
2. Моніторинг частоти ПР на препарати групи пеніцилінів показав, що найбільшу кількість випадків ПР зареєстровано для МНН амоксицилін/клавуланова кислота - 65% карт-повідомлень та амоксицилін - 31% карт-повідомлень.
3. Аналіз ПР пеніцилінів за період 2017-2019 рр. показав, найбільша кількість ПР (тип А) була у вигляді місцевих реакцій - свербіж шкіри (28%), а також з боку ШКТ - нудота (22 %).
4. Проведений аналіз спонтанних карт-повідомлень відповідає меті та завданням фарма-конагляду в Україні, сприяє підвищенню якості інформації про розвиток побічних реакцій ЛЗ та є практичним обґрунтуванням для наукового підтвердження раціональності та безпеки фармакотерапії.

Конфлікт інтересів відсутній.

Фінансування цього дослідження відсутнє.

Introduction

The safety of antibiotic treatment remains relevant for practical medicine. Beta-lactam antibiotics are used in 60% of cases of antibiotic therapy worldwide [9]. Thus, according to the European Antimicrobial Surveillance Network (ESAC-Net), the most common subgroup of antibacterial drugs among 13 countries was beta-lactams (J01CATX group) with a range of 35.4% (Belarus) to 65.6% (Azerbaijan) [10]. Penicillins remain in demand due to their potent bactericidal action against a number of clinically important

pathogens (streptococci, meningococci, etc.) and their affordable value [8]. However, in modern conditions, timely and rational use of antibiotics becomes especially important [6, 8]. According to the World Health Organization (WHO), 700,000 people die each year from the consequences of improper use and / or adverse effects of antibiotics on the immune system [6]. Broad-spectrum antibiotics also increase the risk of developing Clostridium difficile infection, which in 30% of cases can be fatal [11]. In addition, the widespread unwarranted use of

antibiotics, such as viral infections, contributes to the growth of adverse reactions. Consequently, the development of AR often requires hospitalization of patients (in the UK it is 2.09%, in France - 1.53% of the total number of AR). Already hospitalized patients have AR: in the United Kingdom in 9.53% of cases, in Canada - 4.8%, in France - 2.64%, in the United States - 0.85%. In the structure of adverse drug reaction detected in Ukraine, the share of antibiotics is almost 26%, most of them are penicillins [4]. That is why, one of the requirements for EU countries is to ensure pharmacovigilance of the use of drugs and monitoring of their AR [5, 7].

From the literature it is known that the origin of penicillins is divided into:

- natural penicillins: benzylpenicillin (penicillin) sodium and potassium salts, benzylpenicillin procaine (novocaine salt of penicillin), benzathine benzylpenicillin;
- semisynthetic penicillins: isoxazolylpenicillins
- oxacillin; aminopenicillins - ampicillin, amoxicillin; carboxypenicillins - carbenicillin, ticarcillin; ureidopenicillins - azlocillin, piperacillin; inhibitor-protected penicillins;
- amoxicillin/clavulanate, ampicillin/sulbactam, ticarcillin/clavulanate, piperacillin/tazobactam [5].

Typical AR of penicillins include [1, 2, 3]:

- from the CNS: neurotoxicity, headache, affectivity, hyperreflexia, convulsions, feelings of fear or death, depression, auditory and visual hallucinations;
- from the gastrointestinal tract: dyspepsia, dysbiosis, diarrhea, nausea, vomit, pseudomembranous colitis, anorectal syndrome, glossitis, stomatitis;
- from the blood, liver and kidneys: anemia, thrombocytopenia, leukopenia, eosinophilia, neutropenia, agranulocytosis, pancytopenia, granulocytopenia, coagulation failure, hepatotoxicity, nephrotoxicity, nephropathy, interstitial nephritis;
- allergy: anaphylactic shock, angioneurotic edema, specific rash, itch, allergic contact dermatitis, erythema, serum disease, Arthus phenomenon;
- others: phlebitis, soreness at the injection site, development of resistance, Jarisch-Herxheimer reaction, infectious-toxic shock, Stevens-

Johnson syndrome, development of superinfection, joint pain, joint syndrome (allergic arthritis), oral candidiasis, fever.

Also, in recent years, observations of AR have shown that semi-synthetic penicillins when used per os can cause non-specific irritation of the gastric and intestinal mucosa with the development of diarrhea. The most dangerous ARs are dysbiosis and superinfection. Of all currently reported cases of pseudomembranous colitis, 35% are related to the use of semisynthetic penicillins. Hypersensitivity reactions to them occur in 10% of cases and manifest themselves in the form of skin rash, Quincke's edema, bronchial spasm, eosinophilia, anaphylactic shock [2]. Amoxicillin and ampicillin cause allergic reactions in the form of urticaria, erythema, Quincke's edema, rhinitis, conjunctivitis. Sometimes there is fever, joint pain, eosinophilia. Anaphylactic shock happens rarely. Similar AR can cause benzylpenicillin, which more often than other penicillins, causes anaphylactic shock [2, 4].

To improve the safety of pharmacotherapy, the modern analysis of existing AR drugs and its scientific evaluation, which allows you to purposefully create new recommendations is of great importance. Modern approaches to drug safety in Ukraine involve the collection of information on adverse drug reactions through report cards that arise during clinical trials and medical use of drugs.

The objective of this work was to analyze the monitoring of adverse reactions on the background of treatment with penicillins according to spontaneous reports of the pharmacovigilance system of Ukraine, received from health care institutions (HCI) of Kharkiv region and the city of Kharkiv during 2017-2019. This group was chosen because it belongs to the vital and necessary medicines, as well as taking into account their widespread consumption in Ukraine.

Materials and Methods

The objects of the study were report cards of adverse reactions after the use of penicillins, received from health workers of the Kharkiv region and the city of Kharkiv to the

pharmacovigilance system of Ukraine during 2017-2019. Information on cases of AR on the background of the use of drugs was received using the method of collecting spontaneous messages (message cards were received by the SEC of the Ministry of Health of Ukraine in mixed form - in paper form (until July 2017) and - electronically (since July 2017).

Report cards of adverse reactions and/or lack of efficacy of drugs in their medical use were filled in form 137/0 according to the current legislation of the Ministry of Health of Ukraine №898 (as amended) from 27.12.2006 "On approval of pharmacovigilance", the order of the Ministry of Health Of Ukraine № 996 dated 26.09.2016 "On amendments to some orders of the Ministry of Health of Ukraine" and the order of the Ministry of Health of Ukraine № 620 dated 05.04.2018 "Instructions. Medicines. Good pharmacovigilance practices".

We selected message cards containing cases of AR on the background of penicillin treatment for the three years of 2017-2019, received from the CHC of Kharkiv region and the city of Kharkiv - a total of 90 health care institutions. For the analysis were selected antimicrobial drugs presented on the pharmaceutical market of Ukraine, belonging to group J01C "Antimicrobial agents for systemic use. Penicillins sensitive to b-lactamases. This is one of the vital and most common groups of antibiotics.

The prevalence of AR (PAR) among the population was calculated by the formula:

$$PAR = \frac{\text{Number of cases AR} \times 100000}{\text{Population of the region}}$$

Monitoring of penicillin AR was performed to estimate the number of AR cases on the basis of report cards after their use, to classify AR cases into serious / non-serious ones and to identify the most frequent AR cases by exposure to various organs and body systems.

Classification of AR by type was performed according to groups [12]:

1) type A (dose-dependent) - divided into AR, which depend on the excess therapeutic effect associated with the actual pharmacological

properties of the drug; toxic AR, which are characteristic of the drug with a narrow therapeutic effect, secondary AR due to the aftereffect of the drug;
2) type B (dose-independent) - immunoallergic AR, genetically determined, etc.;
3) type C (the result of long-term treatment with the drug) - withdrawal syndrome, tolerance, etc.;
4) type D (delayed reactions) - mutagenic, carcinogenic, teratogenic reactions.

Other classifications of AR have also been used in studies [12]:

Provided AR - AR, the nature or severity of which is consistent with the available information about the drug (for example, with instructions for medical use or with a leaflet).

Unforeseen AR - AR, the nature or severity of which does not agree with the available information about the drug, ie revealed an unknown reaction to the drug.

Serious AR - reactions that occurred during the use of the drug, which led to or are: life-threatening patient; led to disability; need hospitalization or extension of its terms; lead to death; cause the development of tumors; cause congenital malformations.

Non-serious AR - any AR of the drug that does not meet the definition of serious AR.

Results and Discussion

The first stage was the analysis of the number of AR reports on the background of treatment with penicillins from the total number of report cards received during 2017-2019 from different HCIs in Kharkiv and Kharkiv region. The results of the analysis of report cards of cases of AR after the use of antibacterial agents are shown in Table 1.

The obtained results showed that during 2017-2019, 2272 report cards with cases of AR for antibacterial drugs were received from health care institutions of Kharkiv region and the city Kharkiv, of which 718 report cards were received in 2017, in 2018 - 738 report cards, in 2019 - 816 report cards. According to the population of the region, the prevalence of antibacterial drugs in 2017 was 27 cases, in 2018 - 28 cases, in 2019 - 31 cases per 100,000 population. Penicillin drugs received 8.8%

Table 1

The number of cases of adverse reactions after the use of antibacterial agents during 2017-2019 in healthcare institutions in the Kharkiv and Kharkiv region

Analysis of report cards	2017	2018	2019
The total number of outpatient cards for antibacterial drugs	718	738	816
Cards with cases of penicillin administration	63	63	56
% of cases of AR on penicillin	8,8	8,5	6,8

Table 2

Distribution of report cards of adverse reactions to drugs of the penicillin group by INN during 2017-2019 in healthcare institutions in the Kharkiv and Kharkiv region

INN of drugs of the penicillin group	Number of report cards		
	2017 p.	2018 p.	2019 p.
Amoxicillin	14	27	15
Amoxicillin / clavulanic acid	46	34	39
Moxicillin / clavulanic acid	2	-	-
Piperacillin / Tizobactam	1	-	-
Benzylpenicillin		2	1
Ampicillin	-	-	1

of notifications in 2017, 8.5% of notifications in 2018, and 6.8% of notifications in 2019.

The next stage of the analysis of AR for penicillins was the distribution of INN in this group of antibacterial drugs. The results are presented in Table 2.

The analysis showed that among the 6 INNs of the penicillin group, the largest number of AR was registered for drugs amoxicillin / clavulanic acid (in 2017 - 73% of card messages, in 2018 - 54% of card messages, in 2019 - 70% message cards). In second place in the number of reports were amoxicillin drugs (in 2017 - 22% of card-messages, in 2018 - 43% of card-messages, in 2019 - 27% of card-messages). In other INNs of penicillins during this period,

isolated cases of AR were reported, which may be due to their lower use. Subsequently, the types of penicillins were monitored against the background of penicillin use. The results are given in Table. 3.

The obtained results showed that against the background of the use of antibiotics of the penicillin group, AR most often occurred in the form of itchy skin (28.4% of reports) and nausea (21.9% of reports). Isolated cases of AR were registered as diarrhea - only 12.3% of reports, redness of the skin - 8.9% of reports, edema - 7.5% of reports, dizziness and headache - 4.8% of reports, abdominal pain - 3.4 % of reports, vomiting and difficulty breathing - 2% of reports, anaphylactic reaction and sore throat - 0.7% of

Table 3

Monitoring the frequency of adverse reactions after penicillin administration during 2017-2019 in healthcare institutions in the Kharkiv and Kharkiv region

Adverse reaction	Number of report cards		
	2017	2018	2019
skin itch	15	22	4
nausea	15	12	5
diarrhea	5	5	8
redness of the skin	3	8	2
headache	4	3	-
anaphylactic reaction	1	-	-
faintness	2	2	3
asthenia	2	1	1
sore throat	1	-	-
abdominal pain	2	1	2
edema	4	6	1
labored breathing and pleuritis	2	1	-
vomiting	-	2	1
The total number of reporting about AR	56	63	27

reports for three years.

Thus, the monitoring of penicillins for the period 2017-2019 showed that the largest number of cases came in the form of reports of local reactions in the form of itchy skin (28%) and reactions from the gastrointestinal tract (GI tract) - nausea (22%), which together accounted for 50% of spontaneous messages from 146 analyzed messages. These AR are classified as non-serious AR, type A and after discontinuation of the drug easily pass without consequences. Isolated cases of severe AR (type B) in the form of shortness of breath and asphyxia and anaphylactic reaction amounted to only 4 reports (2.7%). These AR did not require additional hospitalization and did not cause disability of patients.

Our data have almost the same tendency as the data of foreign authors Pongdee T. (2018), which states that approximately 10% of the US population develops allergies to penicillins, mainly in the elderly and in hospitalized patients. Clinically confirmed penicillin allergy is rare (<5%) in urticaria and very rare in anaphylactic reactions. In patients with AR were manifested in the form of itchy rashes, as well as from the gastrointestinal tract [11].

Thus, the monitoring of AR on the background of penicillins in Kharkiv and Kharkiv region showed that most of them can be classified as frivolous and predictable, as they are described in available sources of information about medicines (instructions for medical use, leaflet, insert and others).

Conclusions

1. The results of the analysis of spontaneous message cards for 2017-2019 showed that 8.8% of cases of AR were registered in 2017, 8.5% - in 2018 and 6.8% - in 2019 on the background of penicillin treatment. Serious ARs with with lethal outcomes were not registered.
2. Monitoring of the frequency of AR to drugs of the penicillin group showed that the highest number of cases of AR were registered for INN amoxicillin / clavulanic acid - 65% of card reports and amoxicillin - 31% of card reports.

3. Analysis of penicillin AR for the period 2017-2019 showed that the largest number of AR (type A) occurred in the form of local reactions - itchy skin (28%), as well as gastrointestinal - nausea (22%).
4. The analysis of spontaneous maps corresponds to the purpose and objectives of pharmacovigilance in Ukraine, improves the quality of information on the development of adverse drug reactions and is a practical basis for scientific confirmation of the rationality and safety of pharmacotherapy.

There is no conflict of interest.

There is no funding for this study.

References

1. Blumental K. G. Antibiotic allergy. Lancet. 2019; 393 (10167): 183-198.
2. Viktorov A. P., Lohvina I. A., Matveeva E. V., Posokhova K. A. Penicillin safety ARoblems. Clinical immunology, allergology. 2007; 1 (06): 36-38.
3. Viktorov O. P. Safety of antibiotics in medical use. Rational pharmacotherapy. 2010; 4 (17): 26-31.
4. Viktorov O.P., Matveeva O.V., Derimedvid L.V. Pharmacovigilance. Pharmaceutical encyclopedia. 2021. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/297/farmakonaglyad>
5. Drogovoz S. M. Side effects of drugs. Kharkov: SIM, 2010.
6. Drogovoz S. M., Shtryhol S. Yu., Shchekina E. H. Pharmacology to help the student, pharmacist and doctor. Kharkov: Titul, 2016.
7. Iakovlieva L. V., Matiashova N. O. Analysis of outpatient consumption of penicillin antibiotics in Ukraine. Pharmaceutical Journal. 2013. 1: 26-31.
8. Kraidenko O. V., Belenichev I. F., Stets R. V. et al. Monitoring of adverse drug reactions is an important task of pharmacovigilance. Analysis of the work of the Zaporizhia regional branch of the SEC of the Ministry of Health of Ukraine. Current issues of pharmaceutical and medical science and ARactice. 2017; 1: 92-96.
9. Mostovoi Yu. M., Demchuk A. V. Retrospective assessment of the use of penicillins and cephalosporins in Ukraine. Ukrainian Chemotherapy Journal. 2012. 1-2 (25): 27-32.
10. Pongdee T, Li Mayo J.T. Clin. Evaluation and Management of Penicillin Allergy. ARoc. 2018 Jan; 93(1):101-107. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.09.020.
11. WHO Regional Office for Europe. Antimicrobial Consumption Network. Antimicrobial consumption data for 2011-2014. 2015; 168 s.
12. Wong D., Duin D. Novel Beta-Lactamase Inhibitors: Unlocking Their Potential in Therapy. Drugs. 2017 AAR; 77(6): 615-628.