

indicate the potential positive influence of the ratio of different bacteria in the intestines of athletes, although the exact mechanism of the influence of microbiota on athletes in different periods and with different energy supply of muscle activity requires additional research.

Key words: gut microbiome, microbiota of athletes, anaerobic mechanism of energy supply, endurance.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Palladina O. L.: <https://orcid.org/0000-0001-7133-0072> ^{DEF}

Kaliga A. M.: <https://orcid.org/0009-0001-7987-0142> ^{ABCD}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори повідомляють, що конфлікт інтересів відсутній.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Kaliga Anastasiia Mykhailivna / Каліга Анастасія Михайлівна

National University of Ukraine on Physical Education and Sport / Національний університет фізичного виховання і спорту України

Ukraine, 03150, Kyiv, 1 Fizkultury str. / Адреса: Україна, 03150, м. Київ, вул. Фізкультури 1

Tel.: +380669420769 / Тел.: +380669420769

E-mail: anastasiya.kaliga@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті

Received 06.01.2024 / Стаття надійшла 06.01.2024 року
Accepted 01.05.2024 / Стаття прийнята до друку 01.05.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-2-173-102-117

UDC 616.314 – 089: 615.281.9

Petrova T. A., Lutsenko R. V., Ostrovska H. Yu., Shakina E. H., Chechotina S. Yu., Sydorenko A. H.

PHARMACOLOGY OF ANTIBACTERIAL DRUGS FOR SURGICAL DENTISTRY

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

t.petrova@pdmu.edu.ua

In dental surgical practice, many patients suffer from purulent inflammation of the maxillofacial area. In order to conduct effective conservative treatment, a dentist must have in-depth knowledge of the pharmacology of modern antibacterial agents and scientifically sound rules for their use. The purpose is to study modern antibacterial drugs' pharmacological properties and analyse the indications for their use in surgical practice. An analysis of literature sources was carried out. The results obtained indicate a limited choice when dentists prescribe antibacterial agents. The analysis of pharmacological properties and spectra of antimicrobial activity of known antibacterial drugs shows that beta-lactam drugs of the cephalosporin and carbapenem group are preferable. Cephalosporin and carbapenems are particularly relevant in treating severe polymicrobial infections and complicated purulent inflammation. In case of severe infections caused by multidrug-resistant gram-positive microorganisms, ketolides and streptogramins are recommended. In case of ineffectiveness of other antibacterial drugs, glycopeptides also have backup value. Considering the complexity and dynamism of the group of antibacterial drugs, a practising dental surgeon should rely on scientifically based recommendations for their prescription and follow the algorithm of patient management developed by scientists: to start treatment early; based on clinical and laboratory data, conduct empirical therapy with broad-spectrum antibacterial drugs, considering the most likely pathogens; when determining the pathogen, if necessary, replace the drug used for empirical treatment with another one to which the microorganism is sensitive; consider the feasibility of prescribing combined ABT; use microbiological control and monitoring of pathogens during long-term treatment.

Key words: antibacterial drugs, Pharmacology, Oral Surgery.

Connection of the publication with planned research works.

The study is a fragment of the research work "Pharmacological study of biologically active substances and medicines for the development and optimisation of indications for their use in medical practice", state registration number 0120U10392.

Introduction.

Infectious complications such as abscess and phlegmon, alveolitis (up to 25%), osteomyelitis of maxillofacial area (MFA), etc., are frequent in surgical dentistry, especially in immunocompromised patients. In recent

years, the number of patients with purulent diseases (PD) of the face and neck has increased from 53.5% to 75.9%. There is also an increase in the severity of these processes with complications in the form of mediastinitis, thrombophlebitis of the facial veins, sepsis, etc. In this regard, there was also an increase in mortality rates to 0.13-0.3%. The key reasons for these negative phenomena are the following: late treatment, self-medication or incorrect pharmacotherapy tactics, changes in the species composition of pathogens, etc. [1, 2].

Dentists use various methods of treatment, among which the most important are the elimination of devit-

alised tissues, wound drainage, and the administration of antibacterial drugs (ADs). The latter are of great importance because their action aims to eliminate the disease's etiological factors [3, 4]. Patients with low overall body reactivity when the periosteum, periodontal tissues or pericoronal tissues are involved in the process require antibiotics. Within 5 minutes after the extraction of several teeth, bacteremia is detected in 70% of patients, and in 34% of patients, it occurs after tooth extraction even without signs of periodontal disease. Bacteremia disappears a few hours after tooth extraction in patients with high immunity, and the blood becomes sterile. World research has not yet clarified and varies in the choice of rational antibiotic therapy (ABT) for treating acute dental infections. Some scientists suggest that broad-spectrum antibiotics should be removed from the first line of care to prevent antibiotic resistance. Others believe antibiotics are needed only as an additional measure when the infection has spread beyond the tooth and cannot be treated surgically or shows signs of systemic spread when the bacterial damage exceeds the capabilities of the body's defence mechanisms. The possibility of developing antibiotic osteomyelitis of the MFA, especially in immunocompromised patients, during long-term treatment with massive doses of ADs, determines the dentist's choice of surgical and drainage tactics and some antiseptics, which cannot guarantee the quality of dental care for infectious complications. And when drainage is impossible, for example, due to diffuse oedema or trismus, ABT is likely to become essential.

Effective infection control should have been facilitated by the wide choice of ADs in Ukraine's modern pharmaceutical market. However, over the period of use of antibiotics, many reasons have arisen that lead to the development of adverse treatment outcomes. First, doctors do not always have sufficient skills to use them effectively and safely. According to global experts, in half of the clinical cases requiring the prescription of ADs, they are used unreasonably. The latter is likely due to the lack of awareness among doctors about the drugs themselves and the rules for their rational prescription. Secondly, widespread microbial resistance to ADs has developed due to their prolonged and uncontrolled use in medicine [5, 6]. There is insufficient monitoring of the virulence of pathogenic microflora in countries and a lack of information about it among doctors. Therefore, in non-hospital dental outpatient practice, ADs are prescribed empirically, as standard practice does not involve taking pus for microbiological testing, which significantly complicates their selection. Therefore, in order to conduct effective antibiotic therapy, a dental surgeon must have in-depth knowledge of the pharmacological properties of modern ADs, the principles of their use, the choice of dosage regimens and the duration of the course of prescription, the use of combined antibiotic therapy and the prevention of their side effects. It is also necessary to systematically monitor the issues of microbial resistance to ADs.

The aim of the study.

To review modern ADs that are appropriate for use in surgical dental practice. To consider the pharmacological properties, mechanism of action, and spectra of antimicrobial action of the used drugs in terms of the aetiology of dental diseases. To pay attention to the effectiveness

of drugs and the development of microbial resistance to them.

Object and research methods.

The review presents modern ADs of almost all available pharmacological groups. The following algorithm was used to review the drugs: general characteristics of the group (modernity, efficacy, safety), mechanism and spectrum of action, potential side effects, indications and contraindications for use, and options for rational combination. The article is based on information from fundamental textbooks on pharmacology, which are recommended for use in the educational process when studying the subject at the dental faculty [7, 8, 9, 10, 11, 12].

Research results and their discussion.

The Association of Dentists of Ukraine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine regularly monitors dentists' pharmacotherapeutic prescriptions. During the National Ukrainian Dental Congress, the Association of Dentists of Ukraine, together with Morion, conducted a survey of doctors on the use of various medicines. The research showed that antibiotics are used quite often (up to 12%). The survey was continued during the symposium "Implementation of protocols for diagnosis and treatment of dental diseases based on evidence-based medicine" (Kyiv, 2015). The results confirmed that ADs were ranked 2nd. The first-line drugs were amoxicillin (73.58%) and metronidazole. Lincomycin was recommended to patients by 36.47% of doctors. 30.18% of doctors offered fluoroquinolones to patients, 17.61% doxycycline, and 5.03% clarithromycin. The duration of ADs prescriptions was also assessed. Almost 40% of dentists surveyed prescribed them for 7-10 days, 27.67% for 5 days, and 3.14% of doctors prescribed drugs for 2-3 weeks [13, 14].

These results indicate a limited variety in dentists' use of modern antibacterial agents. The authors have reviewed the ADs recommended for rational use in the treatment of surgical dental pathology. Detailed information is provided on the clinical and pharmacological properties of ADs, spectra and mechanisms of their antimicrobial action, negative effects, and recommendations for selection. The information is presented considering the chemical structure of the ADs.

Penicillins (PCs). The β -lactam ring is an important structure in manifesting biological activity for penicillins. The drugs have a bactericidal effect associated with disruption of bacterial wall formation during mitosis. For a long time, benzylpenicillin (BP) has been effective in treating infections caused by *Staphylococcus aureus* (PSSA), pneumococcus, meningococcus, gonococcus, *Clostridium difficile*, etc. Antibiotic resistance (AR) to natural PCs is associated with the production of β -lactamases by microorganisms. Isoxazolylpenicillins (oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin, fluxacillin, nafcillin) were created to overcome it. New perspectives were gained in the development of broad-spectrum penicillins. Aminopenicillins (ampicillin, amoxicillin), carboxypenicillins (carbenicillin, ticarcillin), ureidopenicillins (azlocillin, piperacillin) are active against *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, etc. β -lactamases inactivate aminopenicillins, so they do not affect MSSA (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*). Carboxypenicillins and acylureidopenicillins are effective against *Pseudomonas aeruginosa*.

Adding clavulanic acid to the structure of the PCs helped them irreversibly bind β -lactamases formed by MSSA, *H. influenzae*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., anaerobes, etc. Combinations of amoxicillin, ampicillin, and piperacillin with clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam, respectively, have been developed [14, 15, 16, 17, 18].

Most of the PCs are widely used in clinical practice. Their minor side effects are explained by the fact that peptidoglycan, transpeptidase and penicillin-binding protein (PBP-1,2), targeted by the PCs, are absent in humans. PCs can cause gastrointestinal tract (GIT) disorders, dysbiosis, and neurotoxicity. Inhibitor-protected PCs cause acute hepatotoxicity. Carboxypenicillins and ureidopenicillins have a small breadth of therapeutic action, requiring a strict dosage regimen. Adverse effects may include hypokalemic alkalosis, hypernatremia, bleeding, anaemia, interstitial nephritis, etc. A thorough allergic history of the patient is required when prescribing PCs to avoid anaphylactic shock and the risk of death [19].

Broad-spectrum inhibitor-protected PCs (amoxiclav, augmentin) should be chosen in acute purulent processes. In complicated processes with immunodeficiency, it is advisable to use ureidopenicillins or their inhibitor-protected forms (tazocin). For combination therapy, a combination of PCs with aminoglycosides (AGs), fluoroquinolones (FQs), cephalosporins (CSs), metronidazole, etc. is used. PCs are contraindicated in case of individual hypersensitivity and allergy to the drugs. During pregnancy, all PCs are approved for use without restrictions. However, women should stop lactation while taking ABT because most of them pass into milk. Penicillins should not be combined with sulfonamides (SA), macrolides (MC), chloramphenicol (CP) and tetracyclines (TC) due to their antagonism.

Cephalosporins (CS) are a highly effective large group (more than 60 drugs) with an ultra-wide spectrum of action. Their active ingredient, 7-aminocephalosporic acid, disrupts peptidoglycan synthesis. The medications of the CS group have a bactericidal effect, increased resistance to bacterial enzymes, and do not form haptens during metabolism [20, 21]. CSs differ in their activity spectra, which is necessary for choosing treatment tactics. The effectiveness against different microorganisms in the spectra of CS antimicrobial action is determined by generation.

CSs of the I generation (cefazolin, cephalexin, cefradine, cefadroxil) are active against gram-positive cocci.

CSs of the II generation (cefaclor, cefamandol, cefoxitin, cefotetan, cefuroxime axetil). Active against gram-positive microorganisms, they affect some gram-negative bacteria (enterobacteria, *klebsiella*, indole-positive protégés, etc.).

CSs of the III generation (cefoperazone, cefotaxime, ceftriaxone, cefixime, cefodizime, ceftibuten, cefpodoxime axetil) have an extended spectrum of action against gram-negative flora (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *S. marcescens*, *Providencia*, etc.).

CSs of the IV generation (cefepime, cefpirim) are active against microorganisms resistant to CSs of the III generation. They are potent against PRSA and gram-negative bacteria (*Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*).

CSs of the V generation – ceftobiprole medocartil (Ceftera). It has unique activity against MRSA and most gram-negative pathogens.

Inhibitor-protected CSs: sulperazone (cefoperazone + sulbactam) and sulbactamax (ceftriaxone + sulbactam) are resistant to extended β -lactamases.

In surgical dentistry, CS III-IV generations and inhibitor-protected drugs should be prescribed for severe and complicated soft tissue infections, osteomyelitis, septicemia, and pre – and postoperative prophylaxis. In severe disease, cefepime, ceftazidime, and ceftriaxone may be prescribed as monotherapy.

From the point of view of the widespread use of CSs in the clinic, the total number of their adverse effects is higher than that of PCs or AGs. Nephrotoxicity is typical for cephaclor and cephalothin. High doses of cephaalexin and cephaloridine can cause hallucinations and convulsions. Ceftriaxone can cause bile stasis and acute cholecystitis. When administered parenterally, CSs can cause hematomas, bleeding, phlebitis. Biological complications are possible with the use of the drugs, such as dysbiosis, candidiasis, and pseudomembranous colitis. CSs are not used in the presence of a history of allergic reactions to them or PCs. The benefits and possible risks should be weighed against each other during pregnancy. In treating life-threatening infections, CSs are combined with AGs, FQs, ureidopenicillins, vancomycin, metronidazole, and MCs. Antagonism is possible when administered with carbapenems (imipenem/cilastatin). Combinations of CSs with TCs, chloramphenicol, clindamycin, rifampicin are inappropriate because they may contribute to the weakening of the effect of both components. When combining CSs with AGs or loop diuretics, the risk of oto – and nephrotoxic effects increases.

Carbapenems. This is a unique class of modern and effective ADs – thienamycins (imipenem/cilastatin, meropenem, biapenem, ertapenem, and doripenem). The drugs have an ultra-wide spectrum of action against most gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic microorganisms and a powerful bactericidal effect on them. The antibacterial effect of carbapenems is equal to the effect of 3-4 modern antibacterial agents (CSs III gen., AGs, metronidazole and ampicillin). Carbapenems rapidly penetrate the microbial wall, bind to PBP-2 and disrupt the synthesis of the microbial wall during mitosis. Secondary AR of microorganisms to all group drugs is rare and slow. The post-antibiotic effect of carbapenems lasts 7-10 hours.

Imipenem/cilastatin (IMP) has an ultra-wide spectrum of activity against all clinically relevant microorganisms and is not destroyed by β -lactamases of plasmid and chromosomal origin. When using IMP, less endotoxins are released than from CSs. Meropenem (2 gen.) has a greater effect on gram-negative enterobacteria and *pseudomonas* and causes low endotoxin release [10, 18].

Carbapenems have moderate side effects (0.1-3%). Allergic reactions, nausea, vomiting, diarrhoea, and pseudomembranous colitis may occur. IMP in patients with central nervous system disorders or renal dysfunction may cause impaired consciousness. Myoclonus, hypotension, epileptic seizures, and renal dysfunction may occur with intravenous administration. Including the enzyme inhibitor cilastatin in the drug helps prevent this effect. Sometimes, carbapenems can cause changes in

peripheral blood counts and liver function. Meropenem has less toxicity [22].

Carbapenems are relevant in treating severe polymicrobial infections and complicated purulent inflammation. Hypersensitivity to the drugs is a contraindication. It is undesirable to use them during pregnancy and lactation. Carbapenems should not be combined with PCs or CSs, as they cause the formation of chromosomal β -lactamases. Antagonism is observed when combining IMP with chloramphenicol.

Macrolides (MC). They have a wide antimicrobial spectrum, sufficient therapeutic efficacy, and low toxicity. By origin, they are divided into natural (erythromycin, oleandomycin, spiramycin, midecamycin, josamycin, roxitamycin) and semi-synthetic (clarithromycin, roxithromycin, telithromycin).

The drugs' bacteriostatic mechanism of action is due to feedback binding to the catalytic centre of the 50S subunits of ribosomes, which inhibits protein synthesis [8, 9, 18].

The activity of modern MCs is dominated by gram-positive cocci (streptococci, staphylococci), enterobacteria, *Haemophilus influenzae*, and non-bacterial pathogens (mycoplasmas, chlamydia, spirochetes). Among all the 2nd generation ("new") MCs, a broader spectrum of action is characteristic of clarithromycin and roxithromycin. Pathogens that are resistant to penicillin, tetracycline, and levomycetin are susceptible to these ADs. AR occurs quickly, so treatment should not exceed seven days.

MCs are the safest group when used systemically. Occasionally, adverse gastrointestinal reactions (nausea, vomiting, diarrhoea, anorexia, etc.) are possible. Headache, sleep disturbance, ototoxic reactions, leukopenia, thrombocytopenia, and increased transaminase activity are likely. Prolongation of the Q-T interval is rarely detected, which requires caution when combining MCs with antihistamines and adrenaline blockers.

MCs are chosen when PCs and CSs are ineffective in acute PD, but their use for monotherapy of severe infections is inappropriate. As a standard, MCs are contraindicated in case of allergy to them, pregnancy, and breastfeeding. During pregnancy, no adverse effects of erythromycin, josamycin, and spiramycin have been identified. Avoid prescribing MCs to lactating women and children under six months of age. MCs are prescribed in combination with CSs and TCs to increase the efficacy. Antagonism occurs when prescribed with lincosamides, chloramphenicol, quinupristin/dalfopristin! MCs are metabolic inhibitors, which limits their combination with digoxin, theophylline, indirect anticoagulants, and benzodiazepines.

Azalids. The drug has a bactericidal effect against *S. pneumoniae*, staphylococci, and enterococci. Its effect on gram-negative pathogens is superior to MCs and TCs. It is highly effective against chlamydia, mycoplasma, and anaerobes.

Azithromycin is well tolerated. Sometimes, nausea, diarrhoea, abdominal pain, flatulence, a transient increase in liver enzymes, and allergic reactions are characteristic. In dentistry, the drug is prescribed for soft tissue infections, more often in combination with CSs or AGs. The drug is not used in the first trimester of pregnancy or during breastfeeding.

Ketolides, streptogramins. Ketolides (telithromycin) and streptogramins (quinupristin/dalfopristin) inhibit protein synthesis by interacting with the 50S ribosomal subunit. The spectrum of action of ketolides extends to coccal microorganisms, *Haemophilus influenzae*, *Legionella*, etc. Streptogramins affect most gram-positive pathogens, including *E. Faecalis*, as well as *H. influenzae*, *M. carrahalis*, etc. The effect of these drugs on microorganisms resistant to many antibiotics (MRSA, vancomycin-resistant enterococci, etc.) is important. Ketolides have moderate toxicity and can cause minor disorders of the gastrointestinal tract, central nervous system, and circulatory system. Streptogramins sometimes provokes phlebitis, arthralgia, and myalgia.

In surgical dentistry, ketolides and streptogramins are prescribed for severe infections caused by multi-drug-resistant gram-positive microorganisms. Do not use the drugs in case of hypersensitivity to them, hepatitis, prolongation of the QT interval, pregnancy.

Lincosamides. Lincomycin is effective against staphylococci (including PRSA and MSSA) and streptococci. Some strains of *Actinomyces*, *Veillonella*, most strains of *Bacteroides*, *Fusobacterium*, and anaerobic cocci are susceptible to the drug. Lincosamides disrupt intracellular protein synthesis (binding to 50 S-ribosomal subunit and inhibition of transport RNA incorporation into ribosome-mRNA) [2, 18].

Clindamycin is a semi-synthetic derivative of lincomycin, which can have both bactericidal and bacteriostatic effects. This drug is eight times more active than lincomycin regarding its impact on *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus*. It is highly active against gram-negative anaerobes (including *B. fragilis* strains) and has an active effect on plasmodia, toxoplasma, and trachoma.

Lincosamides are low-toxic drugs. Sometimes, abdominal pain, diarrhoea, nausea, and vomiting may occur. A severe complication of clindamycin treatment is pseudomembranous colitis caused by *C. difficile*; metronidazole or vancomycin is used in treatment. Leukopenia, thrombocytopenia, bleeding or haemorrhage, and allergic reactions are quite rare.

In dentistry, these ADs are used for acute septic hematogenous osteomyelitis, septic arthritis and extensive operations with prosthetic of MFA. Contraindications are anamnesis data on the hypersensitivity of patients to drugs of this group. In order to increase the effectiveness of ABT, lincosamides with PCs, CSs, and metronidazole are used. Combining clindamycin with AG is more effective than the traditionally used one (PC + AG). Combinations of lincomycin with erythromycin or chloramphenicol are antagonistic. Lincosamides should be used cautiously in pregnant and lactating women and newborn infants. Due to the risk of respiratory depression, they should not be combined with non-depolarizing muscle relaxants, anaesthetics, etc.

Tetracyclines (TCs) are active against many gram-positive and gram-negative microorganisms, spirochetes, rickettsia, clostridia, chlamydia, etc. Their bacteriostatic effect is due to their inhibitory effect on polypeptide chain elongation and inhibition of protein synthesis. However, the long-term use of TCs and the emergence of AR have led to restrictions on their use.

Prolonged systemic use of TCs can cause characteristic lesions of the MFA in the form of osteomalacia, dark-coloured teeth or absence of tooth embryo for-

mation (adentia). If a pregnant woman uses TC in the first trimester, the newborn child may have impaired formation of the primary and permanent occlusion, growth retardation, enamel hypoplasia, etc. The rapid development of dysbiosis and candidiasis is typical. TCs have a potentially toxic effect on the liver. Their catabolic action leads to hypotrophy and disruption of neuromuscular transmission. Photosensitisation, anaemia, thrombocytopenia, neutropenia, hyperbilirubinaemia, azotemia, and increased blood urea activity are sometimes observed. Tetracycline has an immunosuppressive effect and is practically not used for general treatment. Doxycycline has a lower incidence of side effects, and AR is slower to develop [21, 22].

Methacycline and doxycycline are more commonly used for soft tissue infections, periostitis and osteomyelitis. Tetracycline, a third-generation tetracycline, has shown activity identical to carbapenems in severe infections. TCs are not recommended for allergy to them, children under 14 years of age, pregnant and breastfeeding women. If necessary to increase the effect, combinations of TCs with MC, SA, AG, etc., can be used. These drugs should not be used concomitantly with antacids, calcium, iron preparations, as their absorption is reduced. TCs enhance the effect of indirect anticoagulants, nephrotoxicity of diuretics and haematotoxicity of SA, chloramphenicol, and cytostatics. Topical administration of TCs in the form of topical ointments is used.

Aminoglycosides (AGs). They have a potent antibacterial effect in the treatment of mixed aetiology PD. The drugs are divided into generations based on their activity and toxicity. Generation I includes streptomycin, kanamycin, monomycin and neomycin, which have a narrower spectrum of action and more significant toxicity. The second generation includes gentamicin. Generation III is represented by tobramycin, sisomycin, amikacin, netilmicin (their spectrum of action includes *P. aeruginosa*). Isepamycin belongs to the IV generation.

The nature of AG action is bacteriostatic and bactericidal (depending on the concentration in the blood). The spectrum of action is ultra-wide, primarily affecting gram-negative bacteria (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacteriaceae*, etc.). *Mycobacterium tuberculosis* is sensitive to streptomycin, kanamycin and monomycin. Of particular importance is the activity of the third-generation AGs against *Pseudomonas aeruginosa*. AGs have a weaker effect on staphylococci, streptococci, and enterococci and do not affect anaerobic microorganisms. Regarding the degree of decrease in antibacterial activity, AGs are ranked as follows: amikacin – netilmicin – sisomycin – gentamicin – tobramycin – neomycin – kanamycin – monomycin.

AGs block protein synthesis (binding to the 30 S subunit of ribosomes) and prevent DNA replication in microorganisms. Secondary AR to AG develops rapidly, so the course of prescription should be no more than 5–7 days and longer – only in combination with other antibiotics [8, 9, 18].

The drugs of this group are toxic. Nephro-, oto-, vestibulo-, neuro – and hepatotoxic effects are common. An undesirable effect of AGs when administered parentally is their effect on the VIII pair of cranial nerves. There are cases of partially reversible and irreversible deafness and tinnitus. The nephrotoxic effect is marked by a decrease in glomerular filtration rate, development

of interstitial nephritis and necrosis of the renal tubules. The nervous system may experience weakness, drowsiness, paresthesia, and convulsions. The danger of AGs can be manifested by respiratory depression up to paralysis. Sometimes anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, and hypotension may occur. In terms of decreasing side effects, the AGs are arranged as follows: neomycin – monomycin – kanamycin – dihydrostreptomycin – gentamicin – streptomycin – tobramycin – amikacin – netilmicin [21, 22].

In surgical dentistry, AGs are prescribed for diseases caused by mixed microflora: acute odontogenic septic diseases and infected wounds. These drugs are used for the prevention of PD after surgical procedures. In severe processes, AGs can be used topically at the same time. AGs are often included in official combination ointments that also contain steroidal drugs. Do not use AGs if the patient has a history of allergy to them. Pregnant women are prescribed only for vital signs. Most often, AG is combined with a PC. The combination “aminoglycoside + clindamycin” is highly effective, equal to or even superior to the effect of IMP. AG should not be used with vancomycin, amphotericin, ureidopenicillins, CS 1 gen., polymyxins, or furosemide (increased nephrotoxicity!). The likelihood of neuromuscular blockade increases with the simultaneous use of narcotic and opioid drugs.

Glycopeptides. These are drugs with bactericidal activity against Gram-positive pathogens of nosocomial infections resistant to other antibacterial agents. For example, vancomycin has many antibacterial effects against staphylococci (MSSA and MRSA), streptococci, corynebacteria, clostridia, and actinomycetes. Teicoplanin is more active against *Staphylococcus aureus* and enterococcus. Glycopeptides block the synthesis of RNA and cell membranes of microorganisms [23].

Glycopeptides have potential reversible nephrotoxicity and haematotoxicity. They can cause headache and dizziness, vasculitis, hypotension, Stevens-Johnson syndrome, thrombophlebitis at the injection site, etc. Rapid infusion of the drug may cause histamine-like shock. Glycopeptide administration requires careful justification.

These ADs have a reserve value in case other antibacterial drugs are ineffective. Vancomycin is prescribed prophylactically during tooth extraction in patients with severe heart disease. Pregnant and lactating women and children should be prescribed with caution. To enhance the effect, glycopeptides are used in combination with CS, FQ, AG, and rifampicin. Combinations with potentially neurotoxic drugs are undesirable. Anaphylactoid reactions may occur when administered with local anaesthetics.

Chloramphenicol (CP) is known in Ukraine as levomycetin. The drug has a bacteriostatic effect and high toxicity. It has a broad spectrum of action against aerobic and anaerobic gram-positive and gram-negative microflora and intracellular microorganisms. The mechanism of action of levomycetin is based on the disruption of protein synthesis at the level of 50 S-subunit of ribosomes.

Levomycetin has a pronounced myelotoxic effect, causing leukaemia, sometimes total hypoplastic anaemia and agranulocytosis. Acute haemolysis, bleeding, visual disturbances, peripheral neuritis, alopecia, dysbiosis, etc. may occur. Severe intoxication (“grey collapse”)

under the influence of levomycetin occurs in infants [10, 21].

In surgical dentistry, levomycetin is more often indicated for topical use in case of soft tissue disorders and burns. There are such official ointments as Iruksol, Levomecol, etc.

Contraindications to prescribing include individual intolerance to the drug, haematopoietic diseases, hepatitis, fungal infections, pregnancy, etc. In treatment, levomycetin may be combined with AG, TC, and amoxicillin. Antagonism is observed when used with lincomycin, MC, fusidine, and BP. In combination with SA, nitrofurans, ristomycin, and griseofulvin, levomycetin haematotoxicity may increase. Its combinations with digoxin and theophylline are undesirable due to the suppressive effect on liver metabolism.

Synthetic antibacterial drugs. Due to the spectrum of action, quinolone and imidazole derivatives are more commonly used in dental practice. Classification of quinolones by generation: I generation (nalidixic, oxolinic, pipemidic acids); II generation (lomefloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, ciprofloxacin); III generation (levofloxacin, sparfloxacin); IV generation (moxifloxacin, gatifloxacin).

Quinolones/Fluoroquinolones. This class of drugs includes two main groups: non-fluorinated quinolones and fluorinated quinolones (FQs). FQs' broad spectrum of antimicrobial activity and ability to counteract pathogen resistance mechanisms ensure their relevance in the treatment of many infections.

FQs have a pronounced antibacterial effect (bactericidal), relatively rare and slow development of AR, the ability to penetrate tissues, including bone, and exceptionally low toxicity. FQs block two vital enzymes – DNA gyrase and topoisomerase IV, which prevents the spirallisation of RNA strands and thus inhibits bacterial growth [23]. Ciprofloxacin is an exceptional agent that has a distinct effect on various gram-negative bacteria, including *Pseudomonas aeruginosa*. The main characteristic of the new FQs (III and IV) – levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin – is the expansion of the spectrum of antibacterial action towards gram-positive microorganisms (especially pneumococci), intracellular pathogens, and anaerobes (for FQs of the IV generation).

The incidence of side effects when prescribing FQ is relatively low. Headache, sleep disorders, anxiety, dizziness, visual and hearing impairment, paresthesia, tremor, and convulsions rarely occur. Sometimes, arthropathy and arthralgia occur, which disappear with time.

The distinct effect of FQ in treating odontogenic infections of soft tissues, joints and bones is of interest. Obvious pharmacodynamic and pharmacokinetic references were found for moxifloxacin for its use in the treatment of implant-associated bone and joint infections. A rationally selected combination of ciprofloxacin and tinidazole can be recommended to treat both PD and open fractures of the MFA, and to prevent purulent complications that occur in patients after removal of jaw tumours or dental implantation. FQs are contraindicated in case of intolerance, allergy, epilepsy, traumatic brain injury, arthropathy, pregnancy, breastfeeding, children (under 14 years of age), etc. Combining FQ with penicillins, CS, AG, vancomycin, clindamycin, metronidazole, etc is advisable. Antagonism is observed when used simultaneously with nitrofurans, tetracyclines, rifampicin.

The neurotoxic effect of FQ may be enhanced by concomitant use with NSAIDs, nitroimidazole derivatives and xanthines. In combination with glucocorticoids, the risk of tendon rupture increases in elderly patients.

Oxazolidinones. Linezolid is used in the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-positive cocci. The drug is active against *S. aureus* (including MRSA), *S. epidermidis* (including MRSE), *E. faecalis* and *E. faecium* (including glycopeptide-resistant strains), as well as *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *F. Nucleatum* etc. Linezolid has a predominantly bacteriostatic effect. Its binding to bacterial ribosomes prevents the formation of the 70 S initiation complex, a component of the translation process during protein synthesis [10, 23]. Linezolid is prescribed for infections caused by multidrug-resistant Gram-positive cocci.

Adverse reactions are sometimes possible in the form of headache, nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhoea, taste changes, reversible anaemia and thrombocytopenia. There is an increase in transaminase activity and blood bilirubin levels [20, 21]. Long-term administration can cause peripheral neuropathy, including optic neuropathy, pancreatitis, liver damage, etc. It should be remembered that linezolid is not recommended for use during pregnancy and lactation.

Nitroimidazoles. Nitroimidazoles can affect *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella melaninogenica*). Some anaerobes (*Actinomyces*, *A. actinomycetemcomitans*, *Propionibacterium*) are insensitive to imidazoles. But trichomonads, amoebae, balantidia, and giardia are sensitive. Ornidazole is more effective than clindamycin and inhibitor-protected penicillins.

Nitroimidazoles target DNA, RNA, and cellular proteins in the microbial cell of an anaerobic microbe. The drugs of the group have a bactericidal effect that depends on the concentration. They are low toxicity and well combined with other drugs [23].

The dentist may note the patient's complaints of tongue coating, metallic taste and dry mouth. Alcohol should not be consumed during treatment with metronidazole (development of a disulfiram-like reaction!). Ornidazole is better tolerated and compatible with alcohol.

In dentistry, imidazoles are used in case of pathogen sensitivity to them for the general treatment of osteomyelitis, phlegmon, oral cavity infections and periapical tissues. The drugs of this group are contraindicated in diseases of the haematopoietic organs, central nervous system, pregnancy, and individual hypersensitivity. Imidazoles are not prescribed for children under five years of age!

Imidazoles are well combined with many antibiotics (β -lactams, AGs, macrolides, vancomycin, FQs, SAs), which is important in the absence of anaerobic action in the spectrum of the latter. The activity of the drugs may be reduced when used with metabolic inducers (phenobarbital, rifampicin) and increased when inhibitors (cimetidine, levomycetin) are used.

For effective ABT in a surgical, dental hospital, the following algorithm of patient management should be followed: to make an early clinical diagnosis based on clinical and laboratory data; to determine the need for empirical therapy with broad-spectrum ADs, focusing on the most likely pathogens; to start treatment early; to

collect an allergic history throughout the patient's life; to select antibiotics depending on the characteristics of the disease and the state of the macroorganism; when determining the pathogen, replace the drug that was used for empirical therapy with another one to which the microorganism is sensitive; consider the feasibility of prescribing combined antibiotic therapy; take into account the potential side effects of antibiotics; determine the duration of treatment, considering the type of pathogen, localisation of the disease and the state of the organism; apply microbiological control and monitoring

of pathogens during long-term treatment; use drugs of other pharmacological groups (antiseptics, anti-inflammatory, immunostimulants, etc.) to improve the effectiveness of ABT [23].

In their practice, dentists should use medical care standards according to the Ministry of Health of Ukraine order of 18 May 2022 № 823 [24, 25, 26]. Here are the main measures of this order to limit the use of certain antibiotics in healthcare facilities: do not use third-generation CS for empirical ABT; do not combine two b.

DOI 10.29254/2077-4214-2024-2-173-102-117

УДК 616.314 – 089: 615.281.9

Петрова Т. А., Луценко Р. В., Островська Г. Ю., Шакіна Е. Г., Чечотіна С. Ю., Сидоренко А. Г.

ФАРМАКОЛОГІЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ХІРУРГІЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЇ

Полтавський державний медичний університет (м.Полтава, Україна)

t.petrova@pdmu.edu.ua

У стоматологічній хірургічній практиці велика кількість пацієнтів хворіють на гнійні запалення щелепно-лицьової ділянки. Для проведення дійового консервативного лікування медик повинен володіти глибокими знаннями щодо фармакології сучасних антибактеріальних засобів та науково-обгрунтованими правилами їх використання. Мета - дослідити фармакологічні властивості сучасних антибактеріальних препаратів, проаналізувати показання до їх застосування в хірургічній практиці. Проведено аналіз літературних джерел. Отримані результати свідчать про обмеженість вибору при призначенні лікарями-стоматологами антибактеріальних засобів. Аналіз фармакологічних властивостей та лінійки спектрів протимікробної активності відомих антибактеріальних препаратів свідчить про перевагу таких в бета-лактамних препаратів групи цефалоспоринові та карбапенемів. Цефалоспоринові та карбапенемі особливо актуальні при лікуванні важких полімікробних інфекцій та ускладнених гнійних запаленнях. При важких за перебігом інфекціях, що викликані полірезистентними грампозитивними мікроорганізмами доцільне призначення кетолідів та стрептограмінів. В разі неефективності інших препаратів антибактеріальної лінійки резервне значення мають також глікопептиди. З врахуванням складності та динамічності групи антибактеріальних препаратів практикуючому хірургу-стоматологу варто спиратися на науково-обгрунтовані рекомендації щодо їх призначення та дотримуватись розробленого науковцями алгоритму ведення хворого: здійснити ранній початок лікування; на основі клініко-лабораторних даних провести емпіричну терапію АБП широкого спектру дії з врахуванням найбільш вірогідних збудників хвороби; при визначенні збудника при необхідності провести заміну препарату, яким почали проводити емпіричну терапію на інший, до якого мікроорганізм є чутливим; розглянути доцільність призначення комбінованої АБТ; застосовувати у процесі тривалого лікування мікробіологічний контроль та моніторинг збудників.

Ключові слова: антибактеріальні препарати, фармакологія, хірургічна стоматологія.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів для розробки та оптимізації показань до їх застосування в медичній практиці», № державної реєстрації 0120U10392.

Вступ.

Ускладнення інфекційного характеру такі, як абсцес та флегмона, альвеоліт (до 25%), остеомієліт щелепно-лицьової ділянки (ЩЛД), тощо нерідко трапляються у хірургічній стоматології, особливо у імуноослаблених пацієнтів. За останні роки відмічено зростання кількості хворих з гнійними захворюваннями (ГЗ) обличчя та шиї з 53,5% до 75,9%. Спостерігається також збільшення важкості перебігу цих процесів з виникненням ускладнень у вигляді медіастиніту, тромбофлебиту вен обличчя, сепсису тощо. У цьому зв'язку відбулось також зростання показників летальності хворих до 0,13-0,3%. Ключовими причинами пе-

рехованих негативних явищ вважаються наступні: пізні звертання до лікаря, самолікування або неправильна тактика фармакотерапії, зміни у видовому складі збудників тощо [1, 2].

Стоматологи застосовують різні методи лікування, з яких важливими є елімінація девіталізованих тканин, дренування рани, призначення антибактеріальних препаратів (АБП). Останнім належить велике значення тому, що їх дія спрямована на усунення етіологічних факторів захворювання [3, 4]. Пацієнтам з низькою загальною реактивністю організму при залученні в процес окістя, тканин пародонту або перикорональних тканин життєво необхідне застосування антибіотиків. Вже через 5 хвилин після видалення кількох зубів бактеремію визначають у 70% пацієнтів, у 34% хворих вона виникає після видалення зуба навіть без ознак періодонтальної хвороби. У пацієнтів з високим імунітетом через кілька годин після операції видалення зуба бактеремія зникає і кров стає стерильною. У світових дослідженнях досі не з'ясована

і є різною тактика з вибіру раціональної антибактеріальної терапії (АБТ) для лікування гострих зубо-щелепних інфекцій. Деякі вчені пропонують вилучити з першої лінії допомоги антибіотики широкого спектра дії для запобігання стійкості до антибіотиків. Інші вважають, що антибіотики потрібні тільки як додатковий захід, коли інфекція поширилася за межі зуба і не піддається хірургічному лікуванню або виявляє ознаки системного розповсюдження коли бактеріальне ураження перевищує можливості захисних механізмів організму. Можливість розвитку антибіотичного остеомієліту ЩЛД, особливо у імунodefіцитних пацієнтів, у процесі тривалого лікування масивними дозами АБП, обумовлює вибір стоматологом хірургічно-дренажної тактики і деяких антисептичних засобів, що не може гарантувати якість стоматологічної допомоги при інфекційних ускладненнях. А коли дренування неможливе, наприклад, через дифузний набряк або тризм, АБТ, ймовірно, стає надважливою.

Ефективній боротьбі з інфекцією мала сприяти можливість широкого вибору АБП на сучасному фармацевтичному ринку України. Але за період застосування АБП виникло багато причин, що ведуть до розвитку небажаних результатів лікування. По-перше, лікарі не завжди мають достатні навички ефективного та безпечного їх використання. На думку світових експертів у половині клінічних випадків, що потребують призначення АБП, їх застосовують необґрунтовано. Вірогідно останнє пов'язано з недостатньою інформованістю лікарів відносно самих препаратів та правил їх раціонального призначення. По-друге, широка резистентність мікрофлори до АБП, яка розвинулась в тривалому та неконтрольованому їх використанні в медицині [5, 6]. Недостатній моніторинг вірулентності патогенної мікрофлори у країнах і відомості про це у лікарів. Тож у позалікарняній стоматологічній амбулаторній практиці АБП призначаються емпірично, оскільки стандартна сучасна практика не передбачає забір гною для мікробіологічного дослідження, що суттєво ускладнює їх вибір. Тому для проведення результативної антибактеріальної терапії хірург-стоматолог повинен оволодіти глибокими знаннями щодо фармакологічних властивостей сучасних АБП, принципів їх використання, вибору режимів дозування та тривалості курсу призначення, проведення комбінованої АБТ та запобігання їх побічної дії. Необхідний також систематичний контроль питань резистентності мікроорганізмів до АБП.

Мета дослідження.

Провести огляд сучасних АБП, що доцільні для використання в хірургічній стоматологічній практиці. Розглянути фармакологічні властивості, механізм дії, спектри антимікробної дії використаних препаратів з погляду на етіологію стоматологічних захворювань. Приділити увагу питанням ефективності препаратів та розвитку до них резистентності мікроорганізмів.

Об'єкт і методи дослідження.

В огляді представлені сучасні АБП практично всіх наявних фармакологічних груп. При розгляді препаратів використаний наступний алгоритм: загальна характеристика групи (сучасність, ефективність, безпечність), механізм та спектри дії, потенційні побічні ефекти, показання та протипоказання до застосування, варіанти раціонального комбінування. При складанні статті використана інформація з фундаменталь-

них підручників з фармакології, які рекомендовані для застосовування в навчальному процесі при вивченні предмету на стоматологічному факультеті [7, 8, 9, 10, 11, 12].

Результати дослідження та їх обговорення.

Асоціація стоматологів України, НМАПО ім. П.Л. Шупіка здійснює регулярний моніторинг фармакотерапевтичних призначень лікарями-стоматологами. При проведенні Національного українського стоматологічного конгресу «Асоціація стоматологів України» спільно з компанією «Моріон» провела опитування лікарів із застосування різних лікарських препаратів. Дослідження продемонстрували, що достатньо часто використовуються антибіотики (до 12%). Анкетування продовжили при проведенні симпозиума «Втілення протоколів діагностики і лікування стоматологічних захворювань на підставі доказової медицини» (Київ, 2015 р.). Результати підтвердили, що АБП посіли 2 місце. Препаратами першої лінії виявились амоксицилін (73,58%) і метронідазол. Лінкоміцин рекомендували пацієнтам 36,47% лікарів. Фторхінолони пропонували пацієнтам 30,18% лікарів, доксициклін – 17,61%, кларитроміцин – 5,03%. Була також оцінена тривалість призначення АБП. Практично 40% опитуваних стоматологів їх призначали 7-10 днів, 27,67% – 5 днів, 3,14% лікарів прописували препарати на 2-3 тижня [13, 14].

Наведені результати свідчать про обмеженість різноманітності у використанні лікарями-стоматологами сучасних антибактеріальних засобів. Авторами проведено огляд АБП рекомендованих для раціонального застосовування в лікуванні хірургічної стоматологічної патології. Надана детальна інформація з клініко-фармакологічних властивостей АБП, спектрів та механізмів їх антимікробної дії, негативного впливу та рекомендацій до вибору. Інформація представлена з врахуванням хімічної будови АБП.

Пеніциліни (ПЦ). Для ПЦ β -лактаманне кільце є важливою структурою у прояві біологічної активності. Препарати мають батерицидну дію, яка пов'язана з порушенням утворення бактеріальної стінки під час мітозу. Тривалий час бензілпеніцилін (БП) був ефективним при інфекціях, що викликані чутливими до нього стафілококом (PSSA), пневмококом, менінгококом, гонококом, клостридією газової гангрені тощо. Антибіотикорезистентність (АБР) до природних ПЦ пов'язана з продукцією мікроорганізмами β -лактамаз. Для її подолання створили ізоксазоліпеніциліни (оксацилін, флоксацилін, диклоксацилін, флуоксацилін, нафцилін). Нові перспективи були отримані при створенні пеніцилінів широкого спектру дії. Амінопеніциліни (ампіцилін, амоксицилін), карбоксипеніциліни (карбеніцилін, тикарцилін), уреїдопеніциліни (азлоцилін, піперацилін) активні відносно кишкової палички, мірабельного протея, гемофільної палички інфлюєнзи тощо. Амінопеніциліни інактивуються β -лактамазами, тому не мають дії відносно MSSA (метицилінчутливий *Staphylococcus aureus*). Карбоксипеніциліни та ацилууреїдопеніциліни ефективно впливають на синьогнійну паличку.

Додавання в структуру ПЦ клавуланової кислоти допомогло їм незворотно зв'язувати β -лактамази, які утворюють MSSA, *H.influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, анаероби тощо. Розроблені комбінації амоксициліну, ампіциліну та піперациліну з клавула-

новою кислотою, сульбактамом і тазобактамом, відповідно [14, 15, 16, 17, 18].

Більшість ПЦ широко застосовуються у клінічній практиці. Їх незначні побічні ефекти пояснюються тим, що пептидоглікан, транспептидаза та пеніцилінзв'язувальний білок (ПЗБ-1,2), на який діють ПЦ, відсутні у людини. ПЦ можуть викликати розлади у роботі шлунково-кишкового тракту (ШКТ), дисбактеріоз, нейротоксичну дію. Інгібіторзахищені ПЦ спричиняють гостру гепатотоксичність. Невелику широту терапевтичної дії мають карбоксипеніциліни та уреїдопеніциліни, тому для них існує суворий режим дозування. Негативними проявами можуть бути гіпокаліємічний алкалоз, гіпернатріємія, кровотеча, анемія, інтерстиціальний нефрит тощо. При призначенні ПЦ необхідний ретельний алергологічний анамнез пацієнта для уникнення анафілактичного шоку і небезпеки летального результату [19].

При гострих гнійних процесах варто обирати препарати інгібіторзахищених ПЦ широкого спектру (амоксиклав, аугментин). При ускладнених процесах на фоні імунodefіциту доцільно застосовувати уреїдопеніциліни або інгібіторзахищені їх форми (тазодин). Для комбінованої терапії застосовують поєднання ПЦ з аміноглікозидами (АГ), фторхінолонами (ФХ), цефалоспорином (ЦС), метронідазолом тощо. Протипоказані ПЦ при підвищеній індивідуальній чутливості та алергії на препарати. При вагітності всі ПЦ дозволені до використання без обмежень. Але жінкам необхідно припиняти грудне годування при проведенні у них АБТ у зв'язку з проникненням більшості їх у молоко. Не слід комбінувати пеніциліни з сульфаніламидами (СА), макролідами (МК), хлорамфеніколом (ХФ) та тетрациклінами (ТЦ) у зв'язку з їх антагонізмом.

Цефалоспори́ни (ЦС) є високоефективною чисельною групою (більше 60 препаратів) ультраширокого спектру дії. Їх активна частина 7-аміноцефалоспоронова кислота забезпечує порушення синтезу пептидоглікану. Препарати групи ЦС мають бактерицидну дію, підвищену стійкість до дії бактеріальних ферментів, не утворюють при метаболізмі гаптенів [20, 21]. ЦС відрізняються за спектрами активності, знання яких необхідні для вибору лікувальної тактики. За ефективністю відносно різних мікроорганізмів у спектрах антимікробної дії ЦС по поколінням.

ЦС I пок. (цефазолін, цефалексин, цефранін, цефадроксил) активні щодо грампозитивних коків.

ЦС II пок. (цефаклор, цефамандол, цефокситин, цефотетан, цефуроским аксетил). Активні щодо грампозитивних мікроорганізмів, діють на деякі грамнегативні бактерії (ентеробактерії, клебсієли, протей позитивний до індолу тощо).

ЦС III пок. (цефоперазон, цефотаксим, цефтріаксон, цефіксим, цефодізім, цефтібутен, цефподоксим аксетил) мають розширений спектр дії щодо грамнегативної флори (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *S. marcescens*, *Providencia* тощо).

ЦС IV пок. (цефепім, цефпіром). Проявляють активність відносно мікроорганізмів, стійких до ЦС III пок. Потужно діють щодо PRSA та грамнегативних бактерій (*Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*).

ЦС V покоління – цефтобіпрола медокаріл (Зефтера). Має унікальну активність відносно MRSA та більшості грамнегативних патогенів.

Інгібіторзахищені ЦС: сульперазон (цефоперазон + сульбактам) та сульбактомакс (цефтріаксон + сульбактам) проявляють стійкість до β -лактамаз розширеного типу.

У хірургічній стоматології ЦС III-IV пок. та інгібіторзахищені препарати доцільно призначати при важких та ускладнених інфекціях м'яких тканин, остеомієліті, септицемії, у перед- та післяопераційній профілактиці. При важкому перебігу хвороби цефепім, цефтазидим, цефтріаксон можуть бути призначені для монотерапії.

З позиції широкого застосування ЦС у клініці, загальна кількість їх небажаних ефектів є вищою ніж у ПЦ або АГ. Нефротоксичність характерна для цефаклору та цефалотину. Галюцинації, судоми можуть викликати великі дози цефалексину, цефалоридину. Цефтріаксон може заподіяти застій жовчі та гострий холецистит. При парентеральному введенні ЦС можуть спричинити гематоми, кровотечі, флебіти. При застосуванні препаратів ймовірні біологічні ускладнення – дисбактеріоз, кандидоз та псевдомембранозний коліт. ЦС не застосовують при наявності в анамнезі алергічних реакцій на них або ПЦ. При вагітності необхідно зважити користь і можливий ризик. При лікуванні загрозливих для життя інфекцій ЦС комбінують з АГ, ФХ, уреїдопеніцилінами, ванкомицином, метронідазолом, МК. При призначенні з карбапенемами (іміпенем/циластатин) можливий антагонізм. Комбінації ЦС з ТЦ, хлорамфеніколом, кліндаміцином, рифампіцином недоцільні, бо можуть сприяти ослабленню дії обох складових. При поєднанні ЦС з АГ або петльовими діуретиками підвищується ризик ото- та нефротоксичної дії.

Карбапенеми. Це унікальний клас сучасних та ефективних АБП – тиєнаміцинів (іміпенем/циластатин, меропенем, біапенем, ертапенем, доріпенем). Препарати мають ультраширокий спектр дії щодо більшості грампозитивних та грамнегативних аеробних та анаеробних мікроорганізмів та потужний бактерицидний вплив на них. Антибактеріальний ефект карбапенемів дорівнює дії 3-4 сучасних АБП (ЦС 3 пок., АГ, метронідазол та ампіцилін). Карбапенеми швидко проникають через мікробну стінку, зв'язуються з ПЗБ-2 і порушують синтез мікробної стінки під час мітозу. Вторинна АБР мікроорганізмів до всіх препаратів групи виникає рідко й повільно. Постантибіотичний ефект карбапенемів триває 7-10 годин.

Іміпенем/циластатин (ІМР) володіє ультрашироким спектром активності щодо всіх клінічно значимих мікроорганізмів, не руйнується β -лактамазами плазмідного й хромосомного походження. При використанні ІМР виділяється менше ендотоксинів ніж від ЦС. Меропенем (2 пок.) проявляє більшу дію щодо грамнегативних ентробактерій і псевдомонад, викликає низьке вивільнення ендотоксину [10, 18].

Карбапенеми мають помірні побічні ефекти (0,1-3%). Можуть спостерігатись алергічні реакції, нудота, блювота, діарея, псевдомембранозний коліт. ІМР у пацієнтів з захворюваннями ЦНС або порушеннями функції нирок може викликати порушення свідомості. При доведеному введенні може розвинути міоклонія, гіпотензія, епілептичні напади та порушення функції нирок. Включення у препарат інгібітору ферменту циластатину сприяє запобіганню такої дії. Іноді карбапенеми можуть викликати зміни показників

периферичної крові та функцій печінки. Меропенем має меншу токсичність [22].

Карбапенеми актуальні при лікуванні важких полімікробних інфекцій та ускладнених гнійних запаленнях. Протипоказанням до використання є підвищена чутливість на препарати. Небажано їх застосовувати при вагітності та годуванні груддю. Карбапенеми не слід поєднувати з ПЦ, ЦС, оскільки щодо них виникає утворення хромосомних β -лактамаз. Антагонізм спостерігається при комбінуванні IMP з хлорамфеніколом.

Макроліди (МК). Мають широкий антимікробний спектр, достатньою терапевтичною ефективністю, низьку токсичність. За походженням їх поділяють на природні (еритроміцин, олеандоміцин, спіраміцин, мідекаміцин, джозаміцин, рокітаміцин) і напівсинтетичні (кларитроміцин, рокситроміцин, телітроміцин).

Бактеріостатичний механізм дії препаратів зумовлений зворотним зв'язуванням з каталітичним центром 50S-субодиниць рибосом, унаслідок чого гальмується синтез білків [8, 9, 18].

У сучасних МК переважає активність щодо грампозитивних коків (стрептококів, стафілококів), ентеробактерій, гемофільної палички, небактеріальних збудників (мікоплазм, хламідій, спірохет). Серед усіх МК 2 пок. («нових») більш широкий спектр дії характерний для кларитроміцину, рокситроміцину. До цих АБ проявляють чутливість збудники, які стійкі до пеніциліну, тетрацикліну, левоміцетину. АБР виникає швидко, тому, лікування не повинно перевищувати 7 дб.

МК при системному застосуванні є найбільш безпечною групою. Іноді можливі небажані реакції з боку ШКТ (нудота, блювота, діарея, анорексія тощо). Імовірними є головний біль, порушення сну, ототоксичні реакції, лейкопенії, тромбоцитопенії, підвищення активності трансаміназ. Рідко виявляється подовження інтервалу Q-T, що потребує обережності при комбінуванні МК з антигістамінними препаратами, аденоблокаторами.

Обирають МК при неефективності ПЦ і ЦС при гострих ГЗ, але їх використання для монотерапії важких інфекцій недоцільно. Стандартно МК протипоказані при алергії на них, вагітності, годуванні груддю. При вагітності не виявлено небажаної дії еритроміцину, джозаміцину, спіраміцину. Слід уникати призначення МК жінкам, що годують груддю та дітям до 6 місяців. Для підвищення ефективності МК призначають у комбінаціях з ЦС, ТЦ. При призначенні з лінкозамідами, хлорамфеніколом, хінупристин/дальфопристином виникає антагонізм! МК є інгібіторами метаболізму, що обмежує їх комбінування з дигоксином, теофіліном, непрямими антикоагулянтами та бензодіазепінами.

Азалиди. Препарат здійснює бактерицидну дію відносно *S. pneumoniae*, стафілококів, ентерококів. Його дія на грамнегативні збудники перевершує МК та ТЦ. Виявляє високу ефективність щодо хламідій, мікоплазм та анаеробів.

Азитроміцин добре переноситься. Іноді характерні нудота, діарея, біль у животі, метеоризм, транзиторне підвищення активності ферментів печінки, алергічні реакції. У стоматології препарат призначають при інфекції м'яких тканин, частіше у комбінації

з ЦС або АГ. Препарат не використовують у перший триместр вагітності, при годуванні груддю.

Кетоліди, стрептограміни. Кетоліди (телітроміцин) та стрептограміни (хінупристин/дальфопристин) пригнічують синтез білка, взаємодіючи з 50S-субодиницею рибосом. Спектр дії кетолідів поширюється на кокові мікроорганізми, гемофільну паличку, легіонелу тощо. Стрептограміни впливають на більшість грампозитивних патогенів, включно *E. faecalis*, а також *H. influenzae*, *M. catarrhalis* тощо. Важливим є вплив цих ЛЗ на мікроорганізми, що резистентні до багатьох АБП (MRSA, ванкоміцинорезистентні ентерококи тощо). Кетоліди мають помірну токсичність, можуть викликати несерйозні порушення функцій ШКТ, ЦНС, кровоносної системи. Стрептограміни іноді провокують виникнення флебіту, артралгії та міалгії.

В хірургічній стоматології кетоліди та стрептограміни призначають при важких за перебігом інфекціях, що викликані полірезистентними грампозитивними мікроорганізмами. Не застосовують препарати при підвищеній чутливості до них, гепатиті, подовженні інтервалу QT, вагітності.

Лінкозаміди. Лінкоміцин має ефективність щодо стафілококів (включаючи PRSA та MSSA), стрептококів. Чутливість до препарату проявляють деякі штами *Actinomyces*, *Veillonella*, більшість штамів *Bacteroides*, *Fusobacterium* і анаеробних коків сприйнятливі до препарату. Лінкозаміди викликають порушення внутрішньоклітинного синтезу білка (зв'язування з 50S-рибосомальною субодиницею і пригнічення включення транспортної РНК в комплекси рибосома-іРНК) [2, 18].

Кліндаміцин – напівсинтетичне похідне лінкоміцину, може здійснювати як бактерицидну так і бактеріостатичну дію. Цей ЛЗ у 8 разів активніший лінкоміцину щодо впливу на золотистий стафілокок і стрептокок. Він виявляє високу активність щодо грамнегативних анаеробів (включно штами *B. fragilis*), активно впливає на плазмодії, токсоплазми, збудника трахоми.

Лінкозаміди – малотоксичні препарати. Іноді можуть спостерігатись біль у животі, діарея, нудота, блювання. Важким ускладненням при лікуванні клндаміцином є псевдомембранозний коліт, який викликається *C. difficile* - в лікуванні застосовують метронідазол або ванкоміцин. Досить рідко помічається лейкопенія, тромбоцитопенія, кровотечі чи крововиливи, виникають алергічні реакції.

У стоматології ці АБП використовують при гострому септичному гематогенному остеомієліті, септичному артриті та об'ємних операціях з протезуванням ЩЛД. Протипоказаннями є дані анамнезу про підвищену чутливість пацієнтів до препаратів цієї групи. З метою збільшення ефективності АБТ використовують призначення лінкозамідів з ПЦ, ЦС, метронідазолом. Комбінація клндаміцину з АГ за ефективністю перевищує традиційно застосовану (ПЦ + АГ). Антагоністичними є поєднання лінкоміцину з еритроміцином або хлорамфеніколом. Вагітним, жінкам, що годують грудьми та новонародженим малюкам лінкозаміди застосовують обережно. У зв'язку з ризиком виникнення зупинки дихання не комбінують їх з недеполяризуючими міорелаксантами, засобами для наркозу, тощо.

Ці АБП мають резервне значення при неефективності інших препаратів антибактеріальної лінійки. Профілактично ванкомицин призначають при екстракції зуба хворим, що страждають тяжкими вадами серця. Вагітним, жінкам, що годують груддю, дітям призначають обережно. Для підсилення ефекту

глікопептиди застосовують у комбінації з ЦС, ФХ, АГ, рифампіцином. Небажані комбінації з потенційно нейротоксичними препаратами. При одночасному введенні з місцевими анестетиками можуть спостерігатись анафілактичні реакції.

Хлорамфенікол (ХФ) відомий в Україні як левоміцетин. Препарат має бактеріостатичну дію та високу токсичність. Має широкий спектр дії щодо аеробної та анаеробної грампозитивної і грамнегативної мікрофлори та внутрішньоклітинних мікроорганізмів. Механізм дії левоміцетину будується на порушенні синтезу білка на рівні 50 S-субодиниці рибосом.

Левоміцетин має виразну мієлотоксичну дію, спричиняє лейкопенію, іноді – тотальну гіпопластичну анемію та агранулоцитоз. Може спостерігатись гострий гемоліз, кровотечі, порушення зору, периферичні неврити, алопеція, дисбактеріоз тощо. Тяжка інтоксикація («сірий колапс») під впливом левоміцетину виникає у немовлят [10, 21].

Левоміцетин у хірургічній стоматології при ГЗ м'яких тканин, опіках частіше показаний до місцевого застосування. Відомі такі офіційні мазеві препарати як «Іруксол», «Левомеколь» тощо.

Протипоказаннями до призначення є індивідуальна непереносимість препарату, захворювання кровотворних органів, гепатит, грибові ураження, вагітність тощо. При лікуванні можливі комбінації левоміцетину з АГ, ТЦ, амоксициліном. Антагонізм спостерігається при використанні з лінкоміцином, МК, фузидином та БП. У поєднанні з СА, нітрофуранами, ристоміцином, грізофульвіном може зростати гематотоксичність левоміцетину. Небажані його комбінації з дигоксином, теофіліном у зв'язку з пригнічувальною дією на метаболізм в печінці.

Синтетичні антибактеріальні препарати. З огляду на спектри дії для стоматологічної практики більш вживаними є похідні хінолону та імідазолу.

Класифікація хінолонів за поколіннями: I покоління (кислоти – налідиксова, оксолінова, піпемідина); II покоління (ломефлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин); III покоління (левофлоксацин, спарфлоксацин); IV покоління (моксифлоксацин, гатифлоксацин).

Хінолони/Фторхінолони. Цей клас препаратів включає дві основні групи: нефторовані хінолони й фторовані хіноліни (ФХ). Широкий спектр протимікробної дії ФХ та спроможність протидіяти механізмам стійкості патогенів забезпечують їх актуальність у терапії багатьох інфекцій.

ФХ мають виразний антибактеріальний ефект (бактерицидний), відносно рідкий і повільний розвиток АБР, зможу проникати в тканини, у тому числі кісткову, винятково низьку токсичність. ФХ блокують два життєво важливих фермента – ДНК-гіразу та топоізомеразу IV, що призводить до попередження спіралізації ниток РНК, і у такий спосіб гальмують розмноження бактерій [23]. Виняткове місце займає ципрофлоксацин, який чинить виразний вплив на різні грамнегативні бактерії, в тому числі, синьогнійну паличку. Принциповою характеристикою нових ФХ (III та IV пок.) – левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин є розширення спектру АБ дії у бік грампозитивних мікроорганізмів (особливо пневмококів), внутрішньоклітинних патогенів, анаеробів (для ФХ IV пок.).

Частота побічних ефектів при призначенні ФХ порівняно низька. Зустрічаються головний біль, розлади сну, тривога, запаморочення, порушення зору та слуху, парестезії, тремор, судороги/рідко/. Іноді виникають артропатія, артралгія, які минають з часом.

Викликає інтерес виразний ефект ФХ у лікуванні одонтогенних інфекцій м'яких тканин, суглобів та кісток. Знайдені очевидні фармакодинамічні та фармакокінетичні посилення стосовно моксифлоксацину для його застосування у терапії імплантат-асоційованих інфекцій кісток та суглобів. Рационально підібрана комбінація ципрофлоксацину та тинідазолу дозволяє рекомендувати його при лікуванні та ГЗ та відкритих переломів ЩЛД, профілактики гнійних ускладнень, які виникають у хворих після видалення пухлин щелеп або проведення дентальної імплантації. Протипоказано призначення ФХ при їх непереносимості, алергії, епілепсії, черепно-мозкових травмах, артропатії, вагітності, годуванні груддю, у дитячому віці (до 14 років) тощо. Доцільно комбінувати ФХ з пеніцилінами, ЦС, АГ, ванкоміцином, кліндаміцином, метронідазолом тощо. Антагонізм спостерігається при одночасному їх застосуванні з нітрофуранами, тетрациклінами, рифампіцином. Нейротоксична дія ФХ може підсилюватися при одночасному використанні з НПЗЗ, похідними нітроімідазолу та ксантинами. У поєднанні ФХ з глюкокортикоїдами у пацієнтів похилого віку збільшується ризик розриву сухожиль.

Оксазолідинони. Лінезолід використовують у терапії інфекцій, викликаних полірезистентними грампозитивними коками. Препарат активний стосовно *S. aureus* (включно MRSA), *S. epidermidis* (включно MRSE), *E. faecalis* та *E. faecium* (включно глікопептид-резистентні штами), а також *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *F. Nucleatum* тощо. Лінезолід має переважно бактеріостатичну дію. Його зв'язок з бактеріальними рибосомами попередує утворенню ініціального комплексу 70 S, який є компонентом процесу трансляції при синтезі білка [10, 23]. Призначають лінезолід при інфекціях, що викликані полірезистентними грампозитивними коками.

Небажані реакції іноді можливі у вигляді головного болю, нудоти, блювання, болі у животі, діареї, зміни смаку, оборотної анемії та тромбоцитопенії. Відзначається підвищення активності трансаминаз та збільшення рівню білірубину в крові [20, 21]. Довготривале призначення може викликати периферичні нейропатії, в тому числі зорового нерва, панкреатит, ушкодження печінки тощо. Слід пам'ятати, що недоцільне застосування лінезоліду при вагітності та годуванні груддю.

Нітроімідазоли. Нітроімідазоли виявляють здатність впливати на *Bacteroids* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella melaninogenica*. Деякі з анаеробів (*Actinomyces*, *A. actinomycetemcomitans*, *Propionibacterium*) нечутливі до імідазолів. Але чутливими є трихомонади, амеби, балантидії, лямблії. Більшою ефективністю володіє орнідазол, який порівнюють з кліндаміцином та інгібітор захищеними пеніцилінами.

Мішенню дії нітроімідазолів у мікробній клітині анаеробного мікробу є ДНК, РНК та клітинні білки. Препарати групи здійснюють бактерицидну дію, яка залежить від концентрації. Вони малотоксичні, добре комбінуються з іншими лікарськими засобами [23].

Стоматолог може відзначити скарги хворого на обкладеність язика, металевий присмак і сухість у роті. Під час лікування метронідазолом не можна застосовувати алкоголь (розвиток дисульфірамподібної реакції!). Орнідазол переноситься краще, сумісний із алкоголем.

У стоматології імідазоли використовуються при чутливості збудників до них для загального лікування остеомієліту, флегмони, інфекцій порожнини рота й навколорізних тканин. Препарати групи протипоказані при захворюваннях кровотворних органів, центральної нервової системи, вагітності, підвищеній індивідуальній чутливості. Дітям до 5 років імідазоли не призначають!

Імідазоли добре комбінуються з багатьма АБП (β-лактамами, АГ, макролідами, ванкомицином, ФХ, СА), що важливо при відсутності у спектрі останніх дії відносно анаеробів. Активність препаратів може знижуватись при застосуванні з індукторами метаболізму (фенобарбітал, рифампіцин) та підвищуватись при використанні інгібіторів (циметидин, левоміцетин).

Для проведення ефективної АБТ в умовах хірургічного стоматологічного стаціонара слід дотримуватись наступного алгоритму ведення хворого: здійснити раннє встановлення клінічного діагнозу на основі клініко-лабораторних даних; визначити необхідність проведення емпіричної терапії АБП широкого спектру дії, орієнтуючись на найбільш вірогідних збудників захворювання; здійснити ранній початок лікування; провести збір алергологічного анамнезу протягом усього життя пацієнта; провести вибір АБП в залежності особливостей захворювання та стану макроорганізму; при визначенні збудника провести заміну препарату, яким почали проводити емпіричну терапію на інший, до якого мікроорганізм є чутливим; розглянути доцільність призначення комбінованої АБТ; враховувати потенціальну побічну дію АБП; визначити тривалість лікування з врахуванням виду збудника, локалізації хвороби та стану організму; застосовувати у процесі тривалого лікування мікробіологічний контроль та моніторинг збудників; застосовувати для покращення ефективності АБТ препарати інших фармакологічних груп (антисептики, протизапальні, імуностимулюючі тощо) [23].

Лікар-стоматолог у своїй практичній діяльності повинен використовувати стандарти медичної допомоги за наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18 травня 2022 року № 823 [24, 25, 26]. Нами наводяться основні заходи цього наказу щодо обмеження використання окремих АБП у закладах охорони здоров'я: не слід використовувати ЦС III пок. для емпіричної АБТ; не поєднувати два β-лактамі препарати (наприклад, ЦС III-IV покоління з карбапенемами; не призначати комбінацію ФХ та антипсевдомонадних карбапенемів (наприклад, іміпенем, меропенем); не призначати АБП проти *P.aeruginosa* (цефепім, цефтазидим, цефоперазон/ сульбактам тощо) за умови відсутності підтвердження наявності цього збудника; не поєднувати β-лактамі АБП з АГ або ФХ для лікування інфекційних хвороб, що спричинені карбапенемрезистентними ентеробактеріями; не поєднувати АБП, що впливають на анаеробні мікроорганізми (наприклад, метронідазол з карбапенемами тощо); не призначати АБП проти MRSA за умови відсутності підтвердження наявності цієї ін-

фекції у пацієнта; не поєднувати декілька АБП, що впливають на MRSA (наприклад, даптоміцин з лінезолідом); не призначати ванкомицин з метою лікування MSSA-інфекції; рутинно призначати з метою емпіричної антибіотикотерапії комбінацію респіраторних ФХ з макролідами; призначати цефтріаксон з метою лікування тяжких інфекційних хвороб, що спричинені MSSA (наприклад, бактеріємія); призначати цефепім з метою лікування інфекційних хвороб, що спричинені *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella spp.* серед яких відзначається висока поширеність бета-лактамаз розширеного спектру; призначати цефепім у комбінації з іншими β-лактамами широкого спектра дії (наприклад, меропенемом); призначати комбінацію бактеріцидного і бактеріостатичного АБП, за виключенням якщо таке поєднання передбачено чинними галузевими стандартами медичної допомоги; при виявленні у пацієнта інфекційної хвороби, спричиненої MSSA, емпіричне призначення ванкомицину внутрішньовенно необхідно замінити на β-лактамі АБП, відповідно до отриманих результатів мікробіологічних досліджень; з метою лікування пацієнта з тяжким ураженням м'яких тканин, що спричинене MRSA, необхідно призначити глікопептиди (ванкомицин або тейкопланін) внутрішньовенно або обрати лінезолід /тедізолід або ліпопептиди (даптоміцин) внутрішньовенно. У випадку неефективності такого призначення розглянути призначення гліцилциклінів (тайгециклін), цефалоспоринов V покоління (цефтаролін), фторхінолонів (делафлоксацин) або гліколіпопептидів (орітаванцин/телаванцин); з метою лікування пацієнта з інфекційними хворобами кісток та/або суглобів (наприклад, остеомієліт, септичний артрит), які викликані MRSA, необхідно призначити глікопептиди (ванкомицин або тейкопланін) внутрішньовенно. У випадку неможливості призначення пацієнту ванкомицину/тейкопланіну, слід призначити даптоміцин або лінезолід внутрішньовенно. Проведення хірургічного контролю джерела інфекції протягом лікування інфекційних хвороб кісток та/або суглобів є обов'язковим; деескалаційний підхід до антибіотикотерапії пацієнтів з інфекційними хворобами кісток та/або суглобів передбачає перехід на пероральний прийом кліндаміцину, сульфаметоксазолу/триметоприму, доксицикліну або лінезоліду, відповідно до даних чутливості до АБП збудника хвороби; з метою лікування пацієнта з неускладненою бактеріємією, спричиненою MRSA, необхідно призначити ванкомицин внутрішньовенно. У випадку неможливості призначення пацієнту глікопептидів, слід призначити лінезолід внутрішньовенно. У випадку неефективності вищезазначених АБП необхідно призначити даптоміцин або тейкопланін внутрішньовенно. За коментарем робочої групи станом на 01.04.2022 в Україні незареєстровані лікарські засоби за міжнародними непатентованими назвами: тедізолід, цефтаролін, делафлоксацин, орітаванцин, телаванцин, плазоміцин, меропенем/ваборбактам, іміпенем/циластатин/релебактам, цефідерокол, еравациклін.

Висновки.

Стоматологічна хірургічна практика характеризується наявністю великої кількості інфекційно-запальних захворювань, які потребують призначення ефективної АБТ. Рациональна антибактеріальна фармакотерапія базується поперед усього на визначен-

ні потенціальних збудників захворювання, які допомагають розпочати ефективну емпіричну терапію, а після проведення бактеріологічного дослідження провести її корекцію. Запобігти багатьом негативним явищам проведення АБТ допомагає використання знань з фармакологічних властивостей АБП та бездоганне виконання основних принципів їх призначення. Лікар-стоматолог у своїй практичній діяльності повинен приділяти велику увагу стандартам медичної допомоги за наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18 травня 2022 року № 823. Відмова від використання АБТ неможлива, тому що значимої альтернативи їй зараз не існує. Знання з АБТ потребують постійного оновлення та покращення за багатьох

причин, першочерговими з яких є розвиток резистентності мікроорганізмів.

Перспективи подальших досліджень.

У зв'язку з існуванням проблем з ефективності АБТ, особливо, розвитком резистентності мікроорганізмів продовжувати дослідження у данному напрямку в хірургічній стоматологічній практиці. Проводити також регулярний подальший аналіз використання антибактеріальних препаратів у більш вузьких напрямках, наприклад, пародонтології, імплантології, дитячій стоматології, тощо. Такі дослідження сприятимуть удосконаленню використання цієї групи препаратів у стоматологічній практиці та в розробці офіційно затверджених рекомендацій.

References / Література

1. Biliaieva OO, Karol IV, Filonenko HV, Kryzhevskiy Yele. Osoblyvosti vydovoho skladu zbudnykiv hniino-zapalnykh zakhvoriuvan miakyykh tkany. Ukrainskyi medychnyi chasopys. 2017;3(119):140-142. [in Ukrainian].
2. Komok AA. Sovremennye pohody k lecheniyu osteomielita chelyusti. Ukrainskij stomatologicheskij al'manah. 2012;(1):44-47.
3. Tymofeiev OO. Shchelepno-lytsova khirurhiia. 3tie vyd. Kyiv: VSV «Medytsyna»; 2021. 792 s. [in Ukrainian].
4. Malanchuk VO. Khirurhichna stomatolohiia ta shchelepno-lytsova khirurhiia. T. 1. Kyiv: Lohos; 2011. 672 s. [in Ukrainian].
5. Bondar MV, Pylypenko MM, Svintukovskyi Mlu, Kharchenko LA, Prevysla OM, Tsvyk IM. Antybiotykohezystentnist mikroorhanizmv: mekhanizmy rozvytku u shliakhy zapobihannia. Medytsyna nevidkladnykh staniv. 2016;(3):11-17. [in Ukrainian].
6. Berezniakov IH. Stan antybiotykohezystentnosti v Ukraini: rezultaty doslidzhennia AURA. Zdorovia Ukrainy. Khirurhiia, Ortopediia, Travmatolohiia. 2020;4(41):31-34. [in Ukrainian].
7. Bobrov VM, Horchakova NO, Kazak LI, Kava TV, Ostrovska Hlu, Petrova TA, ta in. Farmakolohiia. Vinnytsia: Nova Knyha; 2009. 477 s. [in Ukrainian].
8. Chekman IS, Bobrov VM, Kresiun VI, Hodovan VV, Horchakova NO, Kazak LI, ta in. Farmakolohiia. Vinnytsia: Nova Knyha; 2014. 432 s. [in Ukrainian].
9. Chekman IS, Horchakova NO, Kazak LI, Belenichev ID, Bobrov VM, Vysotskyi Ilu, ta in. Farmakolohiia. 3-tie vyd. Vinnytsia: Nova Knyha; 2016. 783 s. [in Ukrainian].
10. Chekman IS, Bobrov VM, Kresiun VI, Hodovan VV, Horchakova NO, Kazak LI, ta in. Farmakolohiia. Vinnytsia: Nova Knyha; 2020. 471 s. [in Ukrainian].
11. Chekman IS, Bielenichev IF, Bukhtiarova NV, Nahorna OO, Horchakova NO, Shalmin OS, ta in. Kliniko-farmakolohichna kharakterystyka suchasnykh antimikrobnnykh zasobiv. Zaporizhzhia: ZDMU; 2019. 111 s. [in Ukrainian].
12. Bobrov VM, Vazhnicha OM, Devyatkina TO, Devyatkina NM. Pharmacology. 4th ed., updat. Vinnytsia: Nova Knyha; 2018. 551 p.
13. Mazur IP, Suprunovych IM. Farmakoterapevtychni preparaty ta zasoby dohliadu za porozhnynoi rota v pryznachenniakh likaria-stomatoloha (analitichnyi ohliad opytuvannia likariv-stomatolohiv za 2016-2027 roky). Suchasna stomatolohiia. 2018;(1):20-25. [in Ukrainian].
14. Bondar T. Antybiotyky v stomatolohii (ohliad literatury). Ukrainian scientific medical youth jurnal. 2020;2(116):15-24. DOI: [10.32345/USMJ.2\(116\).2020.15-24](https://doi.org/10.32345/USMJ.2(116).2020.15-24). [in Ukrainian].
15. Harris PN, Tambyah PA, Paterson DL. β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? Lancet Infect Dis. 2015;15(4):475-85. DOI: [10.1016/S1473-3099\(14\)70950-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70950-8).
16. Gutierrez A, Laureti L, Crussard S, Abida H, Rodríguez-Rojas A, Blázquez J, et al. β -Lactam antibiotics promote bacterial mutagenesis via an RpoS-mediated reduction in replication fidelity. Nat Commun. 2013;4:1610. DOI: [10.1038/ncomms2607](https://doi.org/10.1038/ncomms2607).
17. Ng TM, Khong WX, Harris PN, De PP, Chow A, Tambyah PA, et al. Empiric piperacillin-tazobactam versus carbapenems in the treatment of bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae. PLoS One. 2016;11(4):e0153696. DOI: [10.1371/journal.pone.0153696](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153696).
18. Kostov OD, Venher AM, Kahliak MD. Molekuliarni mekhanizmy dii antybakterialnykh antybiotykyv i khimipreparativ. Dosiahennia biolohii ta medytsyny. 2017;2(30):58-70. [in Ukrainian].
19. Hrytsko Rlu, Zadorozhnyi AM, Prokuda NM, Ivankiv OL, Myronenko SI, Diachok IL, ta in. Pobichna diia antybiotykyv. Infektsiini khvoroby. 2015;3(81):86-91. [in Ukrainian].
20. Corcione S, Lupia T, De Rosa FG. Novel Cephalosporins in septic subjects and severe infections: present findings and future perspective. Front Med (Lausanne). 2021;8:617378. DOI: [10.3389/fmed.2021.617378](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.617378).
21. Vashchuk VV, Khomchenko TV, Morozovych OM, Herych HI. Zastosuvannia tsefalosporyniv III-IV pokolinnia u suchasnykh umovakh ta zasady ratsionalnoi antybiotykoterapii; osoblyvosti ta trudnoshchi u vybori vidpovidnoho preparatu. Zdorovia Ukrainy. Khirurhiia, Ortopediia, Travmatolohiia. 2016;2(24):14-16. [in Ukrainian].
22. Posokhova KA, Matiuk LM. Farmakolohichnyi nahliad ta otsinka bezpeky antybiotykoterapii. Zdorovia Ukrainy. Khirurhiia, Ortopediia, Travmatolohiia. 2022;4(51):4. [in Ukrainian].
23. Petrova T, Ostrovska H, Lutsenko R, Shakina E, Chechotina S, Lutsenko O. Antybakterialna terapiia v stomatolohii. Lviv: «Mahnoliia 2006»; 2023. 295 s. [in Ukrainian].
24. Derzhavnyi Ekspertnyi Tsentri MOZ Ukrainy. Standart medychnoi dopomohy «Ratsionalne zastosuvannia antybakterialnykh i antyfunhalnykh preparativ z likuvalnoiu ta profilaktychnoiu metoiu». HS 2023-1513. Kyiv: Derzhavnyi Ekspertnyi Tsentri MOZ Ukrainy; 2023. Dostupno: <https://www.dec.gov.ua/mtd/ratsionalne-zastosuvannia-antybakterialnykh-i-antyfunhalnykh-preparativ-z-likuvalnoiu-ta-profilaktychnoiu-metoiu/>. [in Ukrainian].
25. Zhuravlova LV, Olinsky MO, Sikalo YuK. Deiaki pytannia antybakterialnoi terapii v revmatolohii. Ohliad literatury. Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal. 2021;(2):66-73. DOI: [10.30978/UTJ2021-2-66](https://doi.org/10.30978/UTJ2021-2-66). [in Ukrainian].
26. Tkachenko Y, Shkatula Y, Badion Y, Lekishvili S, Khizhnyia Y. Current concepts in the management of tetanus. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2020;8(3):242-248.

ФАРМАКОЛОГІЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ХІРУРГІЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЇ

Петрова Т. А., Луценко Р. В., Островська Г. Ю., Шакина Е. Г., Чечотина С. Ю., Сидоренко А. Г.

Резюме. Мета. Провести огляд сучасних АБП, які доцільні для використання в хірургічній стоматологічній практиці. Розглянути фармакологічні властивості, механізм дії, спектри антимікробної дії використаних препаратів з погляду на етіологію стоматологічних захворювань. Приділити увагу питанням ефективності препаратів та розвитку до них резистентності мікроорганізмів.

Об'єкт і методи дослідження. Представлені сучасні АБП практично всіх наявних фармакологічних груп. При розгляді препаратів використаний наступний алгоритм: загальна характеристика групи (сучасність, ефективність, безпечність), механізм та спектри дії, потенційні побічні ефекти, показання та протипоказання до застосування, варіанти раціонального комбінування.

Результати. Хірургічна стоматологічна практика характеризується найбільшим навантаженням складних хворих з гнійно-запальними процесами щелепно-лицьової ділянки, як м'яких тканин, так і кісток. Поряд з своєчасністю виконання хірургічних маніпуляцій кваліфікованим хірургом велика роль відводиться використанню консервативного лікування. Серед досить ефективних фармакотерапевтичних методів знаходиться антибактеріальних терапія. Для проведення результативного антибактеріального лікування хірург-стоматолог повинен володіти глибокими знаннями щодо фармакологічних властивостей сучасних антибактеріальних засобів, знати основні правила їх вибору, дозування, призначення у комбінованій терапії, запобігання побічної дії, тощо. Проведений авторами аналіз відомих навчально-методичних літературних джерел з висвітленням питань сучасної антибактеріальної терапії посвідчив про обмеженість вибору при призначенні лікарями-стоматологами антибактеріальних засобів. Аналіз фармакологічних властивостей та лінійки спектрів протимікробної активності відомих антибактеріальних препаратів свідчить про перевагу таких в умовах хірургічної стоматології в бета-лактамних препаратів групи цефалоспоринів та карбапенемів. Цефалоспорины IV покоління та карбапенеми є особливо актуальними при лікуванні важких полімікробних інфекцій та ускладнених гнійних запаленнях. При важких за перебігом інфекціях, що викликані полірезистентними грампозитивними мікроорганізмами доцільне призначення кетолідів та стрептограмінів. При неефективності інших препаратів антибактеріальної лінійки резервне значення мають також глікопептиди. З врахуванням складності та динамічності групи антибактеріальних препаратів для поліпшення вибору АБТ практикуючому хірургу-стоматологу варто опиратися на існуючі науково-обґрунтовані рекомендації: здійснити ранній початок лікування; на основі клініко-лабораторних даних провести емпіричну терапію АБП широкого спектру дії з врахуванням найбільш вірогідних причин хвороби; при визначенні збудника при необхідності провести заміну препарату, яким почали проводити емпіричну терапію на інший, до якого мікроорганізм є чутливим; розглянути доцільність використання комбінованої АБТ та вміти за необхідністю її раціонально призначити; застосовувати у процесі тривалого лікування мікробіологічний контроль та моніторинг збудників.

Висновки. Для удосконалення АБТ в хірургічній стоматології важливим є проведення регулярних досліджень результатів ефективності використання сучасних антибактеріальних препаратів.

Ключові слова: антибактеріальні препарати, фармакологія, хірургічна стоматологія.

PHARMACOLOGY OF ANTIBACTERIAL DRUGS FOR SURGICAL DENTISTRY

Petrova T. A., Lutsenko R. V., Ostrovska H. Yu., Shakina E. H., Chechotina S. Yu., Sydorenko A. H.

Abstract. The aim is to review modern antibacterial drugs that are commonly used in surgical dental practice. It is necessary to review the pharmacological properties, the mechanism of the action, the spectrum of antimicrobial actions of the used drugs. It is required to pay attention to the effectiveness of drugs and the development of resistance of microorganisms to them.

The object and the methods of the research. Modern antibacterial drugs of almost all pharmacological groups are presented. When considering the drugs, the following algorithm was used: the general characteristics of the group (modernity, effectiveness, safety), the mechanism and the spectrum of action, potential side effects, indications and contraindications, and the rational combination options.

Results. Dental oral practice is characterized by the largest burden of complex patients with purulent and inflammatory processes of the maxillofacial area, both soft tissues and bones. Along with the timely performance of surgical procedures by a qualified surgeon, a large role is assigned to the use of conservative treatment. Antibacterial therapy is among quite effective pharmacotherapeutic methods. To perform an effective antibacterial treatment, a dental surgeon must have deep knowledge of the pharmacological properties of modern antibacterial agents, know the basic rules for their selection, dosage, appointment in combined therapy, prevention of side effects, and others. The authors' analysis of well-known educational and methodological literary sources covering the issues of modern antibacterial therapy testified to the limited choice when prescribing antibacterial agents by dentists. The analysis of the pharmacological properties and the spectrum of antimicrobial activity of known antibacterial drugs demonstrates the benefits of such drugs in the conditions of surgical dentistry in beta-lactam drugs of the group of cephalosporins and carbapenems. IV generation cephalosporins and carbapenems are especially relevant in the treatment of severe polymicrobial infections and complicated purulent inflammations. In severe infections caused by polyresistant gram-positive microorganisms, it is advisable to prescribe ketolides and streptogramins. In case of ineffectiveness of other drugs of the antibacterial line, glycopeptides are also of reserve value. Considering the complexity and the dynamics of the group of antibacterial drugs, to improve the choice of antibacterial drugs, a dental surgeon should follow the existing scientifically-based recommendations: to perform treatment procedure; on the basis of clinical and laboratory data, it is necessary to conduct empirical therapy of antibacterial drugs of a wide spectrum, considering the most likely causes of the disease; when determining the causative agent, if necessary, replace the drug used for empirical therapy with another to which the microorganism is sensitive; consider the expediency of using combined antibacterial drugs and to prescribe if it is necessary; apply microbiological control and monitoring of pathogens during long-term treatment.

Conclusions. It is necessary to conduct results of the effectiveness of the use of modern antibacterial drugs in order to improve antibacterial drugs in oral surgery.

Key words: antibacterial drugs, Pharmacology, Oral Surgery.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Petrova T. A.: <https://orcid.org/0000-0003-0281-5804> ^{AF}Lutsenko R. V.: <https://orcid.org/0000-0003-0277-0458> ^{AF}Ostrovska H. Yu.: <https://orcid.org/0000-0002-3132-3537> ^BShakina E. H.: <https://orcid.org/0000-0002-2920-9217> ^CChechotina S. Yu.: <https://orcid.org/0000-0003-2822-2337> ^DSydorenko A. H.: <https://orcid.org/0000-0002-9853-5892> ^E

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Petrova Tamara Arkadiivna / Петрова Тамара Аркадіївна

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

Ukraine, 36011, Poltava, 23 Shevchenko str. / Адреса: Україна, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Tel.: 0501984366 / Тел.: 0501984366

E-mail: t.petrova@pdmu.edu.ua

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article. / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 09.12.2023 / Стаття надійшла 09.12.2023 року

Accepted 29.04.2024 / Стаття прийнята до друку 29.04.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-2-173-117-128

UDC 616.9-071-085-092

Poltorapavlov V. A., Koval T. I., Iziumska O. M., Pryimenko N. O.,
Syzova L. M., Marchenko O. H., Vatsenko A. I.

DEHYDRATION SHOCK IN THE CLINIC OF INFECTIOUS DISEASES: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINIC, DIAGNOSIS, TREATMENT

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

poltorapawlov@gmail.com

Dehydration shock is a pathological condition associated with a rapid and massive, catastrophic decrease in circulating blood volume due to the body's loss of water (dehydration) and electrolytes (demineralisation). During the development and course of dehydration shock, patients experience pronounced changes in the water-electrolyte balance and acid-base status, which leads to disorders of the cardiovascular system, renal function, and severe hypoxia of all organs and systems. Dehydration shock is a type of hypovolaemic shock. Hypovolaemic shock is a pathological condition characterised by a mismatch between the volume of circulating blood and the volume of the vascular bed.

In the clinic of infectious diseases, the problem of hypovolemic shock is most often encountered as a result of dehydration (mainly intestinal infections) and blood loss (complicated course of typhoid fever, paratyphoid fever, some haemorrhagic fevers - Lassa, Ebola, Marburg).

The characteristic manifestations of intestinal infections are diarrhoea and vomiting, the most common causes of dehydration and complications in this group of diseases. If the patient is not provided with timely and sufficient assistance during dehydration, and the pathological process continues progressing, the patient develops dehydration shock.

Therefore, there is now an urgent need to analyse the modern clinical concepts, diagnostic approaches and treatment tactics presented in the available literature regarding the problems of early diagnosis of dehydration shock, determination of the degree of dehydration and treatment features at different stages of hospitalisation. It is also necessary to pay attention to the most rational therapeutic approaches.

Correct diagnosis and treatment of dehydration shock are prerequisites for the successful treatment of many infectious diseases with complications.

Despite the patient's serious condition and the speed of dehydration shock development, timely and competently initiated intensive treatment in the vast majority of patients leads to an improvement in the general condition. Treatment consists of administering adequate doses of intravenous and oral rehydration solutions and timely hospitalisation in a specialised department.

Key words: infectious diseases, dehydration shock, pathogenesis, clinic, treatment.

Connection of the publication to the planned research work.

The work is a fragment of the research work: "Improvement of diagnostics and therapeutic tactics in current infectious diseases based on the assessment of

their clinical and pathogenetic characteristics", state registration number 0124U000091.

Introduction.

Disorders of water metabolism are called dyshydria. Dyshydria is divided into two groups: with fluid deficient-