УДК 577.18

Динаміка та структура споживання антимікробних препаратів в Україні у 2020–2023 роках

М.В. Хайтович[1], В.Л. Дідковський[1], Д.С. Полякова[2], Д.В. Турчак[1]

[1]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

[2]Редакція журналу «Український медичний часопис»

Останніми роками відмічають значне зростання поширеності мультирезистентних бактерій, що становить серйозну проблему для охорони здоров'я. Серед основних причин — необґрунтоване застосування антимікробних препаратів [1], зокрема в амбулаторних умовах при патології верхніх дихальних шляхів та ЛОР-органів. В Україні останнім часом відбувається коригування нормативної бази стосовно регламентації застосування антимікробних препаратів у стаціонарних закладах охорони здоров'я. Як позначилися ці нововведення на споживанні лікарських засобів цієї групи та чи вдається подолати негативні тенденції минулих років завдяки нововведенням, досліджено в цій публікації.

Вступ

У США нещодавно за допомогою когортного дослідження з використанням бази даних 3 294 598 амбулаторних пацієнтів віком 18–64 років оцінювали обґрунтованість призначення антибактеріальних засобів на амбулаторному рівні [2]. При цьому неналежним призначенням антибактеріального засобу вважали таке, що не відповідає рекомендаціям з клінічної практики при бактеріальних інфекціях та будь-яке — при вірусних. Встановлено, що при інфекціях бактеріального походження неналежно призначали антибіотики при лікуванні 43–56% пацієнтів залежно від діагнозу (фарингіт (56%), синусит (43%)), вірусного — 7–66% (бронхіт (66%), негнійний середній отит (52%), вірусні гострі респіраторні захворювання (32%), грип (7%)).

Результати систематичного огляду опублікованих у 2002–2022 рр. досліджень щодо факторів, пов'язаних з недоцільним амбулаторним призначенням антибіотиків дітям із гострими захворюваннями в країнах з високим рівнем доходу [3]. Наступні фактори були пов'язані зі збільшенням невідповідного призначення антибіотиків:

- діагноз гострого середнього отиту (сукупне відношення шансів (ВШ) 2,02; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,54–7,48);
- призначення лікарем загальної практики — сімейної медицини (сукупне ВШ 1,38; 95% ДІ 1,00–1,89);
- сільська місцевість (сукупне ВШ 1,47; 95% ДІ 1,08–2,02).

Літній вік пацієнтів і діагноз інфекції дихальних шляхів також мають тенденцію позитивно асоціюватися з неправильним призначенням антибіотиків, але об'єднати дослідження не вдалося.

Дійсно, непотрібне застосування антибіотиків і підвищення антимікробної резистентності залишаються основними проблемами в лікуванні гострого середнього отиту у дітей [4]. За даними іспанських дослідників, застосування антимікробних препаратів в амбулаторній практиці у дітей із гострим середнім отитом не відповідало (щодо показань, вибору антибіотика і нозології (дозування, інтервал між прийомами, тривалість лікування та шлях введення)) рекомендаціям автономної спільноти Мадриду щодо застосування антимікробних препаратів у педіатричних пацієнтів на амбулаторному рівні [5].

Аналіз 1926 амбулаторних призначень антимікробних препаратів в Австралії при лікуванні фаринготонзиліту та риносинуситу у дорослих та гострого середнього отиту у дітей дозволив виявити деякі характерні недоліки [6]. Наприклад, недостатні дози амоксициліну при гострому середньому отиті у дітей, дози феноксиметилпеніциліну, що не відповідають рекомендаціям, потенційне надмірне призначення антибіотиків пацієнтам з гострим риносинуситом.

Оскільки в Канаді відсутні еталонні значення частоти призначень антибактеріальних засобів при різних захворюваннях, мультидисциплінарною групою з використанням методу Делфі досягнуто 100% консенсусу щодо очікуваної частоти призначення системних антибіотиків для всіх 23 клінічних станів, що підлягали експертизі [7]. Для кожної нозології встановлено точне значення у відсотках; захворювання також згруповано у 3 основні групи (табл. 1).

Виявлено низьку прихильність сімейних лікарів до сучасних рекомендацій з антибактеріальної терапії гострого фарингіту (16%) із надмірним призначенням антимікробних препаратів без відповідних показань. Лише 13,3% лікарів при цьому дотримувалися рекомендацій щодо тривалості антибіотикотерапії [8].

В Україні після набуття чинності наказом МОЗ України від 3.08.2021 р. № 1614 «Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах/закладах надання соціальних послуг/соціального захисту населення» в стаціонарних закладах охорони здоров'я створені відділи інфекційного контролю, регламентовані заходи з адміністрування антимікробних препаратів, впроваджено преавторизацію призначення антимікробних препаратів із використанням класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я AWaRe (Access, Watch, Reserve). При цьому відповідних наказів щодо адміністрування антимікробних препаратів в амбулаторних умовах в Україні не існує. У серпні 2023 р. до Стандарту «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» було внесено зміни: цефтріаксон та левофлоксацин перенесли до антибіотиків групи резерву (відповідно до класифікації WHO AWaRe). Метою нашої роботи є оцінка зміни структури споживання антимікробних

1 10.09.2024 15:15:09

Таблиця 1 Три підгрупи нозологій, виділені відповідно до належної частоти призначення антибіотиків [7]

Завжди	У частині випадків			Ніколи
100%	**Часто (51–99%)**	**Іноді (21–50%)**	**Рідко (1–21%)**	**0%**
Пневмонія	Інфекції сечовивідних шляхів	Загострення ХОЗЛ*	Гострий та хронічний синусит	Бронхіальна астма
Пієлонефрит	(у віці >18 років)	Гнійні інфекції шкіри	Гострий бронхіт	ГРЗ**
Негнійні інфекції шкіри та м'яких тканин	Простатит	та м'яких тканин	Гастроентерит	Грип
Інші бактеріальні інфекції	Епідидимоорхіт	Середній отит	Інфекції порожнини рота	Інші небактеріальні
Інфекції репродуктивних органів		Фарингіт	Інфекції очей	інфекції***
Інфекції сечовивідних шляхів		(у віці ≥2 років)	Зовнішній отит (у віці >18 років)	Зовнішній отит
(у віці ≤18 років)			Фарингіт (у віці <2 років)	(у віці ≤18 років)

*ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легень.

**ГРЗ — гострі респіраторні захворювання.

***Включає простий герпес, оперізувальний герпес, інфекційний мононуклеоз, бородавки, інші вірусні захворювання, стригучий лишай, кандидоз, стоматит і серозний середній отит.

препаратів відповідно до класифікації WHO AWaRe в Україні у 2023 р. порівняно із 2019 р.

Об'єкт і методи дослідження

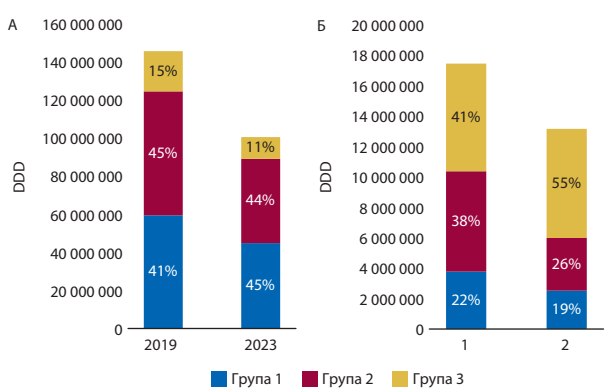
У статті використано дані аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer» компанії «Proxima Research». Аналіз виконано за допомогою Microsoft® Excel® for Microsoft 365 MSO (Version 2406 Build 16.0.17726.20206) 64-bit.

Результати

На рис. 1 представлено споживання антибіотиків у 2019 та 2023 р. з урахуванням встановленої добової дози (Defined Daily Dose — DDD). Слід зауважити, що в роздрібному сегменті (ліки, що відпускаються в аптеках), насправді «прихована» частина госпітального, тому фактичний розподіл споживання на амбулаторний та госпітальний сегменти відрізняється від того, який можна визначити за допомогою аналітичних інструментів.

Отже, в роздрібному сегменті маємо позитивну тенденцію скорочення частки антибіотиків груп резерву (із 15 до 11%) і спостереження (із 45 до 44%) та зростання — групи доступу (із 41 до 45%) (див. рис. 1а). Негативною тенденцією є збільшення в госпітальному сегменті обсягів споживання препаратів групи резерву, який нині становить понад половину споживання (55%). Таким чином, у роздрібному сегменті з 2019 по 2023 р. відбулися позитивні зміни у структурі споживання антибактеріальних засобів, тоді як у госпітальному динаміка, навпаки, негативна.

Рисунок 1 Обсяги (DDD) та частка (%) споживання антибактеріальних засобів для системного застосування (J01) груп A, B та C за класифікацією AWaRe у А) роздрібному та Б) госпітальному сегментах у 2019 та 2023 р.



Важливо зрозуміти, які саме препарати роблять внесок у структуру споживання. На рис. 2 представлено, як змінювалися показники препаратів — лідерів групи антибактеріальних засобів для системного застосування (J01) (склад топ-12 у 2023 р. такий самий, як у 2019 р.). У роздрібному сегменті (див. рис. 2а) частка, що припадала на лідера, — азитроміцин, не змінилася та становить, як і раніше, 18%. Амоксицилін та амоксицилін з клавулановою кислотою забезпечили приблизно сталу частку в досліджувані періоди. Частка левофлоксацину трохи збільшилася, а цефтріаксону суттєво зменшилася (з 7 до 3%). Це вплинуло на загальне зменшення представленості препаратів групи С. Зростання частки групи А забезпечили насамперед доксициклін, нітрофурантоїн та фуразидин. У госпітальному сегменті збільшення частки цефтріаксону (із 24 до 37%) та левофлоксацину (з 8 до 17%) спричинило відносне зростання питомої ваги групи С (див. рис. 2б).

Визначні зміни відбулися серед цефалоспоринів III покоління в роздрібному сегменті (рис. 3). Тут цефтріаксон, про зменшення споживання якого йшлося вище, поступився своєю часткою на користь цефіксиму в рамках розширення ступеневої терапії. Принаймні частково це пояснюється переходом від внутрішньовенного до перорального застосування антибіотиків після поліпшення стану пацієнтів.

Обговорення

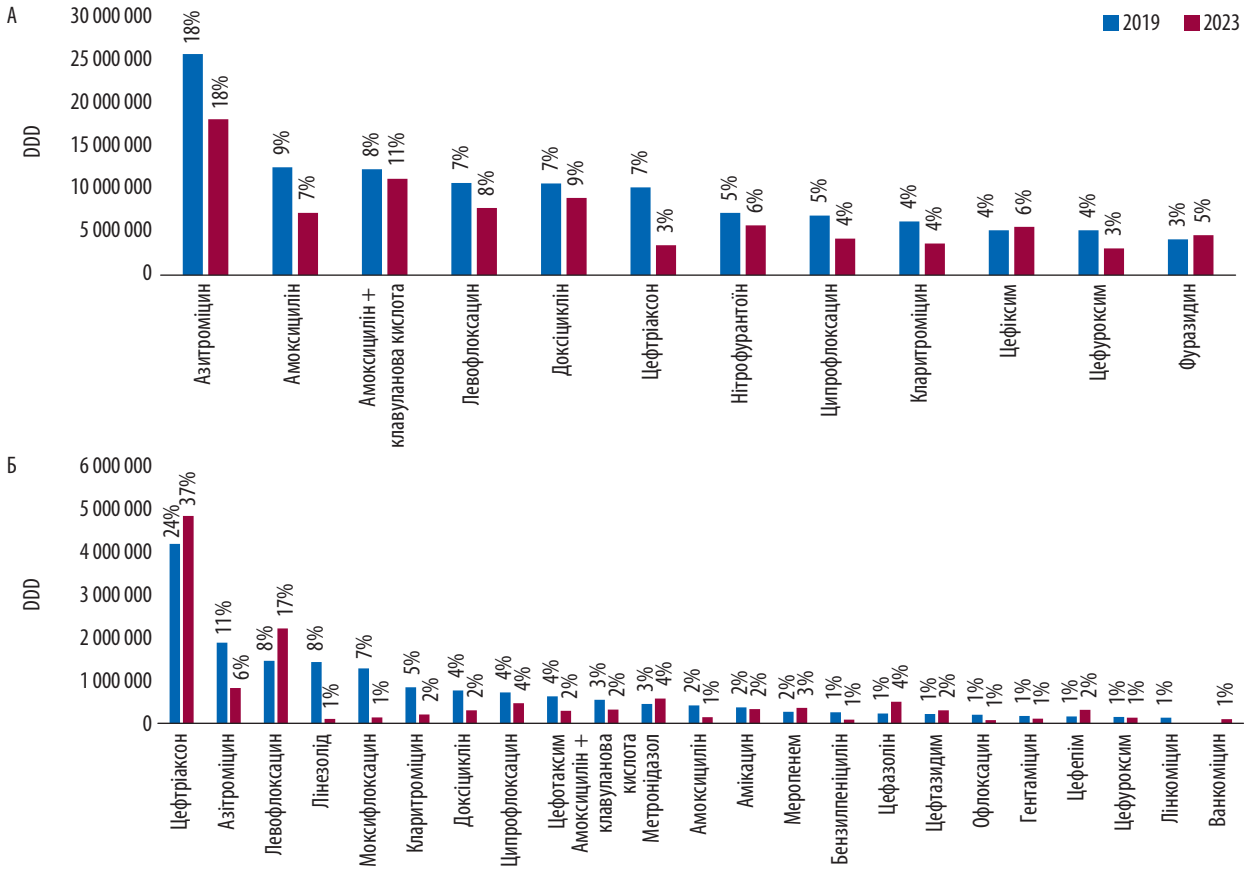
Стандартом медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» (наказ МОЗ України від 23.08.2023 р. № 1513) рекомендовані індикатори якості антимікробної терапії (табл. 2), зокрема для закладів охоро-

Таблиця 2 Бажані значення індикаторів якості антимікробної терапії

Групи за класифікацією AWaRe	Для закладів, які надають первинну (амбулаторну) медичну допомогу	Для закладів, які надають спеціалізовану (стаціонарну) медичну допомогу
Доступу (A)	Не менше 95%	Не менше 60%
Спостереження (B)	Не більше 5%	Не більше 40%
Резерву (C)	0	Не більше 5% (2023–2024 рр.) Не більше 1% (починаючи з 2025 р.)

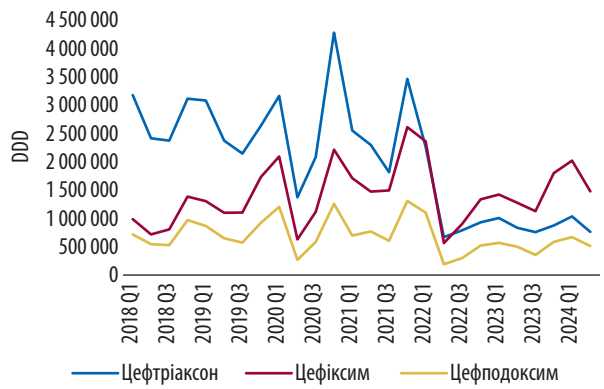
2 10.09.2024 15:15:09

Рисунок 2 Обсяги споживання (DDD) ліків групи АТС J01 (антибактеріальні засоби для системного застосування), що входили в топ-12 та топ-22[1] у 2019 та 2023 р., та їх частка у загальних обсягах споживання в роздрібному (А) та госпітальному сегменті (Б)



[1]У госпітальному сегменті лінкоміцин входив до топ-22 у 2019 р., а ванкоміцин — у 2023 р.

Рисунок 3 Динаміка споживання топ-3 антибактеріальних засобів групи J01D D (цефалоспорини третього покоління) поквартально у період 2018–2024 рр.



ни здоров'я, які надають амбулаторну допомогу. Відповідні значення наступні: застосування препаратів групи доступу не менше 95% серед всіх антимікробних засобів, а решта (до 5%) — препарати групи спостереження.

Що ми маємо на практиці? Високі рівні споживання азитроміцину в роздрібному сегменті є проявом негативної тенденції застосування макролідів, що власне є однією з причин для зростання резистентності до них. Також слід зазначити, що споживання фторхінолонів (левофлоксацину та ципрофлоксацину) залишається значним та навіть зростає (левофлоксацин), що також викликає занепокоєння. Отже, наявні значні розходження із рекомендованими показниками. Зауважимо, що переважання за рівнями споживання в роздрібному сегменті препаратів груп спостереження та резерву вказує на необхідність нагальних системних змін в амбулаторному адмініструванні антимікробних препаратів.

У госпітальному сегменті маємо насамперед загальне недотримання нової норми щодо віднесення левофлоксацину та цефтріаксону до групи С, а також низьке споживання антибіотиків групи доступу.

У зв'язку із вищезазначеним слід зауважити наслідки нераціональної антибіотикотерапії. Наприклад, у Японії порівняно із 2007–2008 рр. поширеність генів резистентності у *S. pyogenes* до макролідів у 2012 р. зросла з 34,9 до 60,9%, а у 2018 р. — знизилася до 27,5%, до фторхінолонів — зросла з 11,5 до 14,5% [9]. Аналіз результатів секвенування повного генома бактеріальних ізолятів із носоглотки 124 дітей (94 пацієнти з гострим середнім отитом та 30 дітей з інфекцією верхнього відділу респіраторного тракту) та вуха у 24 дітей із гострим середнім отитом дозволив встановити, що 30% із 71 ізолятів *S. pneumoniae* мають повну або проміжну резистентність до пеніциліну, 30% із 76 штамів *H. influenzae* мали гени бета-лактамази [10]. Результати систематичного огляду 375 статей (відібрано для аналізу 16, які відповідали критеріям включення), опублікованих у 2003–2023 рр., показали резистентність *H. influenzae* (усього 19 787 клінічних ізолятів)

3 10.09.2024 15:15:10

до ампіциліну у 36%, до азитроміцину — у 15,3%, до цефтріаксону — у 1,4% випадків. Рівень поширеності мультирезистентної *H. influenzae* був вищим у країнах Азії (24,6%) порівняно із західними країнами (15,7%). Мультирезистентна *H. influenzae* мала найвищу поширеність у випадках менінгіту (46,9%) і найнижчу — при гострому середньому отиті (0,5%) [11].

Слід також враховувати, що застосування невідповідних антибіотиків (у нашому випадку — це відносно високі цифри споживання цефалоспоринів III покоління, макролідів та фторхінолонів), крім того, що викликає розвиток антибіотикорезистентності, асоціюється з підвищеним ризиком кількох несприятливих ефектів, включаючи інфекцію *Clostridioides difficile*. При цьому відомо, що витрати на охорону здоров'я були вищими у пацієнтів, які отримували невідповідні антибіотики при бактеріальній інфекції та антибіотики — при вірусній інфекції [2].

Усе це вказує на необхідність впровадження програм амбулаторного адміністрування антимікробних препаратів. Так, доведено, що це зменшує призначення фторхінолонів, а показники для рекомендованих антибіотиків зростають без змін ефективності лікування [12].

В Австралії у 2010–2019 рр. частота призначення антимікробних препаратів знизилася на 16% при фаринготонзиліті (з 76 до 60%), на 11% — при середньому отиті (з 88 до 77%) і на 18% — при синуситі (з 84 до 66%) [13]. При цьому велике значення має долучення фармацевта для ухвалення рішення щодо призначень. Зокрема, роль фармацевта в оптимізації антимікробної терапії гострого бактеріального синуситу в амбулаторних умовах була вивчена американськими дослідниками [14]. Досліджено 675 пацієнтів, з них 138 були виключені. Клінічний фармацевт провів вебінар з оптимізації антимікробної терапії. Загалом 279 із 298 (93,6%) пацієнтів отримували антимікробну терапію в групі порівняння (до вебінару) і 225 із 244 пацієнтів (92,9%, p=0,26) — після втручання фармацевта. При цьому було відмічено значне зменшення кількості пацієнтів, яким призначалися фторхінолони (20% пацієнтам у групі до втручання та 8% пацієнтам у групі після втручання, p=0,02) [14].

Результати опитування 19 пацієнтів дозволили встановити такі основні фактори, що визначали призначення антимікробної терапії: (1) симптоми, особливо змінений колір виділень при ринореї, і пошук полегшення, (2) переконання, що антибіотики є зручним та/або ефективним способом полегшити перебіг/вилікувати синусит, і (3) бажання відчутних результатів відвідування клініки. До стримувальних факторів віднесено: (1) занепокоєння щодо стійкості до антибіотиків, (2) перевага інших методів лікування або уникнення ліків і (3) бажання уникнути візиту до лікаря. Пацієнти визначили, що рекомендація надійного лікаря щодо антибіотиків була рушійною силою, а рекомендація проти антибіотиків була стримувальним фактором для прийому антибіотиків; відкладене призначення антибіотиків також стало стримувальним фактором. Більшість учасників сприймали побічні ефекти антибіотиків нейтрально, хоча для деяких вони були стримувальним фактором [15].

Для попередження зайвих призначень, зокрема, використовують стратегію відтермінування призначення антимікробної терапії. Лише за рахунок відтермінування педіатри, які брали участь у дослідженні, зменшили кількість невідповідних призначень антибіотиків з 60,3 до 27,8% за допомогою загальнодоступних заходів. Невідповідне призначення антибіотиків зменшилося з 57,0 до 36,6% для гострого середнього отиту, з 54,6 до 48,4% для середнього отиту з випотом і з 66,9 до 11,7% для фарингіту [16]. Аналіз 1390 епізодів гострого середнього отиту у 696 дітей дозволив встановити, що у 67,6% з них було негайне призначення антибіотиків, а відтерміноване — у 18,7%. У 53,5% випадках відтермінування антибіотиків все ж таки було призначено. Причини остаточного ухвалення рішення про призначення антимікробного препарату після періоду відтермінування: вік від 0 до 2 років, двобічність, біль у вусі, лихоманка, випинання барабанної перетинки та оторея [17].

Аналіз результатів лікування 409 пацієнтів з неускладненими інфекціями респіраторного тракту показав, що раннє припинення лікування антибіотиками є безпечним і значно зменшує їх застосування. Пацієнти, яким було призначено продовження прийому антибіотиків, мали вищий ризик побічних ефектів, але потреба в подальшому зверненні за медичною допомогою в наступні 3 міс у них була дещо нижчою [18]. Є рекомендації скорочувати терміни антимікробної терапії у разі гострого середнього отиту та фаринготонзиліту у дітей [19]. Так, доведено, що при лікуванні гострого середнього отиту у дітей віком старше 2 років при неускладненому перебігу оптимальним є 5-денний термін антимікробної терапії, тоді як при лікуванні дітей віком до 2 років рекомендують термін антимікробної терапії до 10 діб, хоча, ймовірно, прийнятно було б використовувати коротшу тривалість антимікробної терапії дітей із меншою вираженістю симптомів. Рекомендують тривалість 10 днів для дітей з розривом барабанної перетинки [4]. У дітей віком молодше 2 років частіше відмічали неефективність лікування гострого отиту за проявами з боку барабанної перетинки та симптомами гострого риносинуситу на 5-й день лікування [20].

Велике значення в рамках адміністрування антимікробних препаратів має здійснення «демаркування» алергії на антибіотики. За даними ретроспективного когортного дослідження серед 12 987 педіатричних пацієнтів, у 810 (6,2%) відмічено документально підтверджену алергію на пеніцилін. Факт наявності в анамнезі алергії на пеніцилін підвищив ймовірність того, що пацієнт отримає антибіотик широкого спектра дії [21]. «Демаркування» дозволяє призначати бета-лактамні антибіотики в тих випадках, коли доведено неімунний характер побічних реакцій на антимікробні препарати або коли дані алергологічних тестів довели відсутність алергічної реакції на конкретні лікарські засоби.

Навіть якщо в анамнезі у пацієнта була нетяжка алергічна реакція на пеніциліни, за необхідності антимікробної терапії доцільно призначити цефалоспориновий антибіотик, оскільки частота перехресних реакцій менше 2%, а ризик від призначення макролідного або фторхінолонового антибіотика може бути вищим.

Висновок

Отже, за останні 4 роки в Україні відмічена тенденція до оптимізації споживання антимікробних препаратів у роздрібному сегменті, однак у госпітальному має місце значний приріст частки цефтріаксону та левофлоксацину, яких тепер віднесено до групи С (резерву). При цьому в амбулаторних умовах залишається надто значною частка застосування препаратів групи резерву (левофлоксацину) та групи спостереження (макролідів, особливо азитроміцину; фторхінолонів, цефалоспоринів II–III покоління), що вказує про необхідність широкого впровадження в діяльність закладів охорони здоров'я, які надають амбулаторну допомогу, адміністрування антимікробних препаратів.

4 10.09.2024 15:15:10

Список використаної літератури

1. Kalla N., Ouanassa H., Noui L. et al. (2024) Risk factors for acquiring BMR infections: Analytical study. Tunis Med., 102(3): 146–150.
2. Butler A.M., Brown D.S., Newland J.G. et al. (2023) Comparative Safety and Attributable Healthcare Expenditures Following Inappropriate Versus Appropriate Outpatient Antibiotic Prescriptions Among Adults With Upper Respiratory Infections. Clin. Infect. Dis., 76(6): 986–995.
3. Dillen H., Wouters J., Snijders D. et al. (2024) Factors associated with inappropriateness of antibiotic prescriptions for acutely ill children presenting to ambulatory care in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. J. Antimicrob. Chemother., 79(3): 498–511.
4. El Feghaly R.E., Nedved A., Katz S.E. et al. (2023) New insights into the treatment of acute otitis media. Expert Rev. Anti. Infect. Ther., 21(5): 523–534.
5. García-Moreno F.J., Escobar-Castellanos M., Marañón R. et al. (2022) Adecuacy of pediatric antimicrobial prescribing in the Emergency Department at discharge. An Pediatr. (Engl Ed), 96(3): 179–189.
6. Monaghan T., Biezen R., Buising K. et al. (2022) Clinical insights into appropriate choice of antimicrobials for acute respiratory tract infections. Aust. J. Gen. Pract., 51(1–2): 33–37. doi: 10.31128/AJGP-07-21-6073. PMID: 35098270.
7. Wu J.H., Langford B., Ha R. et al. (2020) Defining appropriate antibiotic prescribing in primary care: A modified Delphi panel approach. J. Assoc. Med. Microbiol. Infect. Dis. Can., 5(2): 61–69. doi: 10.3138/jammi.2019-0023.
8. Levi E., Ronen O. (2021) Community clinic and emergency department physicians' adherence to acute pharyngitis antibiotic treatment guidelines. Eur. J. Clin. Invest., 51(1): e13355. doi: 10.1111/eci.13355.
9. Ubukata K., Wajima T., Morozumi M. et al. (2020) Changes in epidemiologic characteristics and antimicrobial resistance of Streptococcus pyogenes isolated over 10 years from Japanese children with pharyngotonsillitis. J. Med. Microbiol., 69(3): 443–450. doi: 10.1099/jmm.0.001158. PMID: 32011228.
10. Lobb B., Lee M.C., McElheny C.L. et al. (2023) Genomic classification and antimicrobial resistance profiling of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenza isolates associated with paediatric otitis media and upper respiratory infection. BMC Infect. Dis., 23(1): 596. doi: 10.1186/s12879-023-08560-x.
11. Abavisani M., Keikha M., Karbalaei M. (2024) First global report about the prevalence of multi-drug resistant Haemophilus influenzae: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect. Dis., 24(1): 90. doi: 10.1186/s12879-023-08930-5.
12. Poss-Doering R., Kronsteiner D., Kamradt M. et al. (2021) ARena-Study Group, Szecsenyi J. Assessing Reduction of Antibiotic Prescribing for Acute, Non-Complicated Infections in Primary Care in Germany: Multi-Step Outcome Evaluation in the Cluster-Randomized Trial ARena. Antibiotics (Basel), 10(10): 1151. doi: 10.3390/antibiotics10101151.
13. Turner A., van Driel M.L., Mitchell B.L. et al. (2023) Temporal patterns of antibiotic prescribing for sore throat, otitis media, and sinusitis: a longitudinal study of general practitioner registrars. Fam. Pract.: cmad055. doi: 10.1093/fampra/cmad055.
14. Meier M., Pierce K., Musgrove R. et al. (2023) Implementation of Antimicrobial Stewardship Interventions in Primary Care: Acute Bacterial Rhinosinusitis Treatment Strategies. J. Prim. Care Community Health, 14: 21501319231208517. doi: 10.1177/21501319231208517.
15. Smith S.S., Caliendo A., Cheng B.T. et al. (2023) Patient Perspectives on the Drivers and Deterrents of Antibiotic Treatment of Acute Rhinosinusitis: a Qualitative Study. J. Gen. Intern. Med., 38(3): 683–690. doi: 10.1007/s11606-022-07811-y.
16. Nedved A., Fung M., Bizune D. et al. (2022) A Multisite Collaborative to Decrease Inappropriate Antibiotics in Urgent Care Centers. Pediatrics, 150(1): e2021051806. doi: 10.1542/peds.2021-051806.
17. Ventura M.G., Vera C.G., Cáceres J.R. (2022) Therapeutic approach to acute otitis media in primary care in an urban area. Delayed antibiotic prescription evaluation. An Pediatr. (Engl Ed), 96(5): 422–430. doi: 10.1016/j.anpede.2022.04.005.
18. Llor C., Moragas A., Bayona C. et al. (2022) Efficacy and safety of discontinuing antibiotic treatment for uncomplicated respiratory tract infections when deemed unnecessary. A multicentre, randomized clinical trial in primary care. Clin. Microbiol. Infect., 28(2): 241–247. doi: 10.1016/j.cmi.2021.07.035.
19. Karageorgos S., Hibberd O., Mullally P.J.W. et al. (2023) Don't Forget the Bubbles. Antibiotic Use for Common Infections in Pediatric Emergency Departments: A Narrative Review. Antibiotics (Basel), 12(7): 1092. doi: 10.3390/antibiotics12071092.
20. Kono M., Fukushima K., Kamide Y. et al. (2021) Features predicting treatment failure in pediatric acute otitis media. J. Infect. Chemother., 27(1): 19–25. doi: 10.1016/j.jiac.2020.08.003.
21. Carter E.J., Zavez K., Rogers S.C. et al. (2024) Documented Penicillin Allergies on Antibiotic Selection at Pediatric Emergency Department Visits. Pediatr. Emerg. Care, 40(4): 283–288. doi: 10.1097/PEC.0000000000003023.