

Власова А.В.^{1,2,3}, Смирнова Е.В.¹, Волкова Н.Н.¹, Дымнова Л.В.¹, Анджель А.Е.¹, Романова Ю.В.¹, Рахалина А.А.¹, Шаршакова А.А.¹, Горев В.В.¹, Журавлева М.В.^{4,5}

Результаты пилотного проекта управления антимикробной терапией в детском стационаре

¹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», 119049, Москва, Россия;

²ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 115088, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Москва, Россия

Введение. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2019 г. предложены клиничко-фармакологические инструменты для управления антимикробной терапией в стационаре.

Цель — показать возможности управления антимикробной терапией как медицинской технологией для детских стационаров.

Материал и методы. Пилот реализован с 2019 по 2021 г. на базе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» методами WHO AWaRe* и точечной оценки распространённости использования антибиотиков инструментария ВОЗ. Сформированы документы медицинской организации, обеспечившие переход от традиционных к новым подходам с 2019 до 2021 г. для поддержания клинической практики применения антибиотиков на основе клинических рекомендаций.

Результаты. Сравнительный анализ потребления антибиотиков до (в 2019 г.) и после (в 2021 г.) реализации проекта показал снижение в 2,7 раза числа дней терапии (ЧДТ) на 100 пациенто-дней (с 65,99 до 24,34). Методом WHO AWaRe определены 2-кратное снижение потребления антибиотиков категории «Доступ» и 5-кратное снижение потребления антибиотиков категории «Контроль»: в 2019 г. — 41,13% (27,55 ЧДТ), в 2021 г. — 60,1% (4,64 ЧДТ). Потребление антибиотиков категории «Резерв» не изменилось. За время внедрения проекта в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» показатель «Нерациональная антибиотикотерапия» снизился с 35,32% до 11,60%, ключевой показатель «Агрессивное лечение», составивший в 2019 г. 4,8% случаев, в 2021 г. не зафиксирован.

Ограничения исследований. В настоящей публикации описана одна медицинская организация, в которой реализован настоящий проект, что несколько снижает ценность полученных результатов.

Заключение. В результате внедрения принципов управления антимикробной терапией в рамках настоящего пилотного проекта удалось снизить нерациональное применение антибиотиков в детском стационаре.

Ключевые слова: антибиотики; рациональная антимикробная терапия; дети

Соблюдение этических стандартов. Исследование не требует представления заключения комитета по биомедицинской этике или иных документов.

Для цитирования: Власова А.В., Смирнова Е.В., Волкова Н.Н., Дымнова Л.В., Анджель А.Е., Романова Ю.В., Рахалина А.А., Шаршакова А.А., Горев В.В., Журавлева М.В. Результаты пилотного проекта управления антимикробной терапией в детском стационаре. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2023; 67(5): 397–402. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-5-397-402> <https://elibrary.ru/ksadz1>

Для корреспонденции: Власова Анна Викторовна, канд. мед. наук, зав. отделом клинической фармакологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», 119049, Москва. E-mail: annavlasova75@mail.ru

Участие авторов: Власова А.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Смирнова Е.В. — статистическая обработка данных, редактирование; Волкова Н.Н. — составление списка литературы; Дымнова Л.В. — редактирование; Романова Ю.В., Рахалина А.А., Шаршакова А.А. — сбор и обработка материала; Анджель А.Е., Горев В.В., Журавлева М.В. — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи. Все авторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Поступила 22.06.2023

Принята в печать 23.08.2023

Опубликована 03.11.2023

* Классификационная база данных «AWaRe» включает 180 антибиотиков, разделённых на три категории: «Доступ» (Access), «Контроль» (Watch) и «Резерв» (Reserve) с указанием их фармакологических классов, кодов анатома-терапевтическо-химической классификации и статуса в списке основных лекарственных средств ВОЗ. URL: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/announcement/view/380?locale=ru_RU (дата обращения: 12.12.2022).

© AUTHORS, 2023

Anna V. Vlasova^{1,2,3}, Elena V. Smirnova¹, Nadezda N. Volkova¹, Liliya V. Dymnova¹, Andrey E. Angel¹, Yulia V. Romanova¹, Antonina A. Rakhalina¹, Anastasia A. Sharshakova¹, Valerii V. Gorev¹, Marina V. Zhuravleva^{4,5}

Results of a pilot project of microbial therapy management at the children's hospital

¹Morozov Children's Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department, Moscow, 119049, Russian Federation;

²Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, 115088, Russian Federation;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, 125993, Russian Federation;

⁴Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, 127051, Russian Federation;

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

Introduction. In multidisciplinary pediatric hospitals in Russia, the prerequisite for the formation of principles of antimicrobial therapy management as a medical technology, implemented with the participation of a clinical pharmacologist became possible on the basis of updated clinical and pharmacological tools proposed by the World Health Organization (WHO) in 2019.

Purpose. The project goal is to show the possibilities of control of antimicrobial therapy, as a medical technology in multidisciplinary children's hospitals to improve adherence to domestic clinical recommendations in the actual clinical practice of implementing antibiotic therapy management programs in children on the profile of «Pediatrics».

Material and methods. The pilot scheme was implemented from 2019 to 2021 on the basis of the Morozov Children's Clinical Hospital by methods of WHO AWaRe and points estimation of prevalence of antibiotic use according to WHO tool checklist in dynamics. Regulatory documents of medical organization (MO) were formed, which ensured transition from traditional to new approaches within 3 years from 2019 to 2021 to maintain clinical practice of antibiotic use based on clinical guidelines.

Results. A comparative study of clinical antibiotic use in children “before” the project in 2019 and “after” in 2021 showed a 2.7-fold decrease in antibiotic use by absolute DDDs from 65.99 in 2019 to 24.34 in 2021. DDDs per 100 p/d. By WHO AWaRe method for absolute values of antibiotics in the “Tolerance” category, a 2-fold decrease in consumption and a 5-fold decrease in consumption for absolute values of antibiotics in the “Control” category: in 2019. — 41.13% (abs. 27.55 PDT per 100 p/d) and in 2021. — 60.1% (abs. 4.64 PDT per 100 p/d). Consumption of “Reserve” category antibiotics by absolute values has not changed.

Limitations. This publication describes one medical institution in which this project was implemented, which somewhat reduces the value of the results obtained.

Conclusion. As a result of the implementation of the principles of managing antimicrobial therapy, this pilot project was able to reduce the irrational use of antibiotics in the pediatric hospital.

Keywords: *antibiotics; rational antimicrobial therapy; children*

Compliance with ethical standards. The study does not require submission of the opinion of the biomedical ethics committee or other documents.

For citation: Vlasova A.V., Smirnova E.V., Volkova N.N., Dymnova L.V., Angel A.E., Romanova Yu.V., Rakhalina A.A., Sharshakova A.A., Gorev V.V., Zhuravleva M.V. Results of a pilot project of microbial therapy management at the children's hospital. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation, Russian journal)*. 2023; 67(5): 397–402. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-5-397-402> <https://elibrary.ru/ksadz1> (in Russian)

For correspondence: Anna V. Vlasova, MD, PhD, Head of the Clinical pharmacology department, Morozov Children's Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department, Moscow, 119049, Russian Federation. E-mail: annavlasova75@mail.ru

Information about the authors:

Vlasova A.V., <https://orcid.org/0000-0001-5272-2070>

Dymnova L.V., <https://orcid.org/0000-0002-4815-3204>

Romanova Yu.V., <https://orcid.org/0009-0007-1937-8168>

Sharshakova A.A., <https://orcid.org/0009-0002-0321-7400>

Zhuravleva M.V., <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Volkova N.N., <https://orcid.org/0000-0001-5821-9468>

Angel A.E., <https://orcid.org/0000-0003-1287-3039>

Rakhalina A.A., <https://orcid.org/0000-0002-3263-5145>

Gorev V.V., <https://orcid.org/0000-0001-8272-3648>

Contribution of the authors: *Vlasova A.V.* — research concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text; *Smirnova E.V.* — statistical data processing, editing; *Volkova N.N.* — compilation of a list of references; *Dymnova L.V.* — editing, responsibility for the integrity of all parts of the article; *Romanova Yu.V.* — collection and processing of material; *Rakhalina A.A.* — collection and processing of material; *Sharshakova A.A.* — collection and processing of material; *Angel A.E.*, *Gorev V.V.*, *Zhuravleva M.V.* — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. *All authors* are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: June 22, 2023

Accepted: August 23, 2023

Published: November 3, 2023

Введение

В многопрофильных детских стационарах России предпосылкой для формирования принципов управления антимикробной терапией (АМТ) как медицинской технологией, охватывающих системные процессы управления стационаром, реализуемые при участии врача — клинического фармаколога, стало возможно на основе обновлённых клинико-фармакологических инструментов, предложенных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2019 г. [1–3]. Вместе с тем в отечественной специальной литературе сведения о внедрении в арсенал организатора здравоохранения и врача — клинического фармаколога принципов ВОЗ, сформулированных в 2019 г. для управления АМТ, в России не представлены [4–6]. Обсуждается актуальность внедрения в рутинную клиническую практику новых подходов к управлению АМТ для развития системы повышения эффективности управленческих решений в детских стационарах [2, 7–9].

Цель исследования — совершенствование медицинской технологии — АМТ на основе улучшения системы управления в детском многопрофильном стационаре под контролем новых клинико-фармакологических инструментов, обеспечивающих рациональное применение антибиотиков у детей.

Материал и методы

Пилотный проект по управлению АМТ на базе ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» реализован с 2019 по 2021 г. Первоначально за 2019 г. для 2 отделений по профилю «педиатрия» проведена оценка частоты потребления антибиотиков методом WHO AWaRe на основе АТС/DDD анализа и точечной оценки распространенности использования антибиотиков по 598 медицинским картам стационарного больного с обезличиванием персональных данных по чек-листу инструментария ВОЗ. В начале 2020 г. сформированы нормативные документы медицинской организации, обеспечившие переход от традиционных методов к новым подходам в течение 3 лет — с 2019 до 2021 гг. — для поддержания клинической практики применения АМТ на основе российских клинических рекомендаций. По итогам проекта за 2021 г. для 2 отделений по профилю «педиатрия» повторно проведена оценка частоты потребления антибиотиков методом AWaRe и точечной оценки распространенности использования антибиотиков по 1402 медицинским картам стационарного больного по чек-листу инструментария ВОЗ [9, 10]. Проведена комплексная оценка клинической практики применения антибиотиков с применением инструментов оценки качества клинической практики на основе новых клинико-фармакологических инструментов — АТС/DDD-анализа по показателю «число дней терапии (ЧДТ) на 100 пациенто-дней», метода AWaRe с адаптацией категоризации на основе российских клинических рекомендаций. Как показал сравнительный анализ клинической практики применения антибиотиков методом WHO AWaRe при оценке на основе категоризации с применением отечественных клинических рекомендаций, опубликованных в 2019–2021 гг.: «Острый бронхит», «Инфекция мочевых путей у детей», «Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит)», «Острый средний отит», «Острый синусит», «Пневмония (внебольничная)». Сформулирован новый подход к категоризации WHO AWaRe с переходом от эталонной версии к категоризации на основе российских клинических рекомендаций.

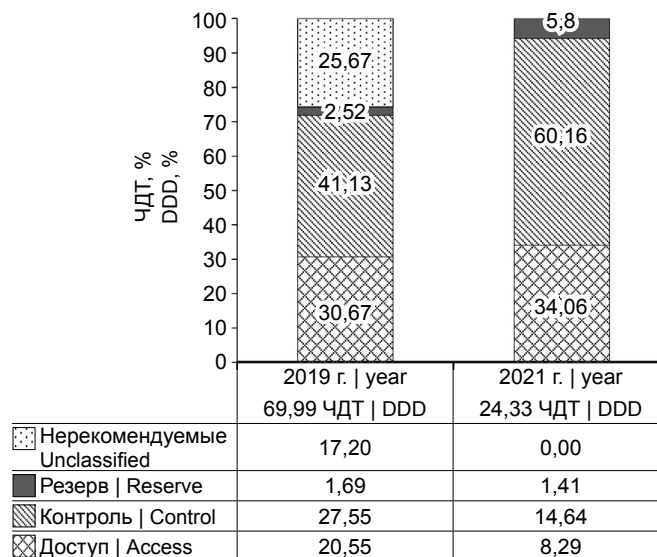


Рис. 1. Сравнительный анализ клинической практики применения антимикробной терапии методом AWaRe WHO при применении критериев категоризации до и после реализации проекта в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Fig. 1. Comparative analysis of the clinical practice of the application of the antimicrobial therapy according to the WHO AWaRe method when implementing categorization criteria “before” and “after” in the Morozov Children’s Clinical Hospital.

В рамках пилотного проекта в клиническую практику ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» последовательно внедрялись методы оценки рациональности потребления антибиотиков: DDD-анализ, адаптированный по методу AWaRe с категоризации по российским клиническим рекомендациям. Одновременно проводилось внедрение протоколов стартовой эмпирической АМТ, основанное на результатах микробиологического мониторинга для нозокомиальных инфекций с внедрением диагностических методов от традиционных к синдромальной диагностики инфекций с применением полимеразной цепной реакции, в том числе этиологической детекции внебольничных инфекций и генов резистентности внутрибольничных инфекций экспресс-методами в сочетании с традиционным и синдромальным подходами к диагностике нейроинфекций и респираторных инфекций.

Результаты

В пилотном проекте ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» впервые представлена обновлённая система оценочных процедур медицинской технологии для улучшения клинической практики в детском стационаре.

Сравнительный анализ клинической практики применения антибиотиков у детей до реализации проекта, в 2019 г., и после, в 2021 г., показал снижение в 2,7 раза потребления антибиотиков по абсолютному показателю с 65,99 ЧДТ в 2019 г. до 24,34 ЧДТ в 2021 г. Методом WHO AWaRe проведён сравнительный анализ клинической практики применения антибиотиков у детей в 2019 и 2021 гг. (рис. 1). Если в 2019 г. антибиотики категории «Доступ» составляли 29,18% (19,55 ЧДТ), то в 2021 г. — 34,1% (8,29 ЧДТ) при относительном нарастании соотношения в процентах отмечается 2-кратное снижение потребления по абсолютным значениям. Преобладающими оставались антибиотики категории «Контроль»: если

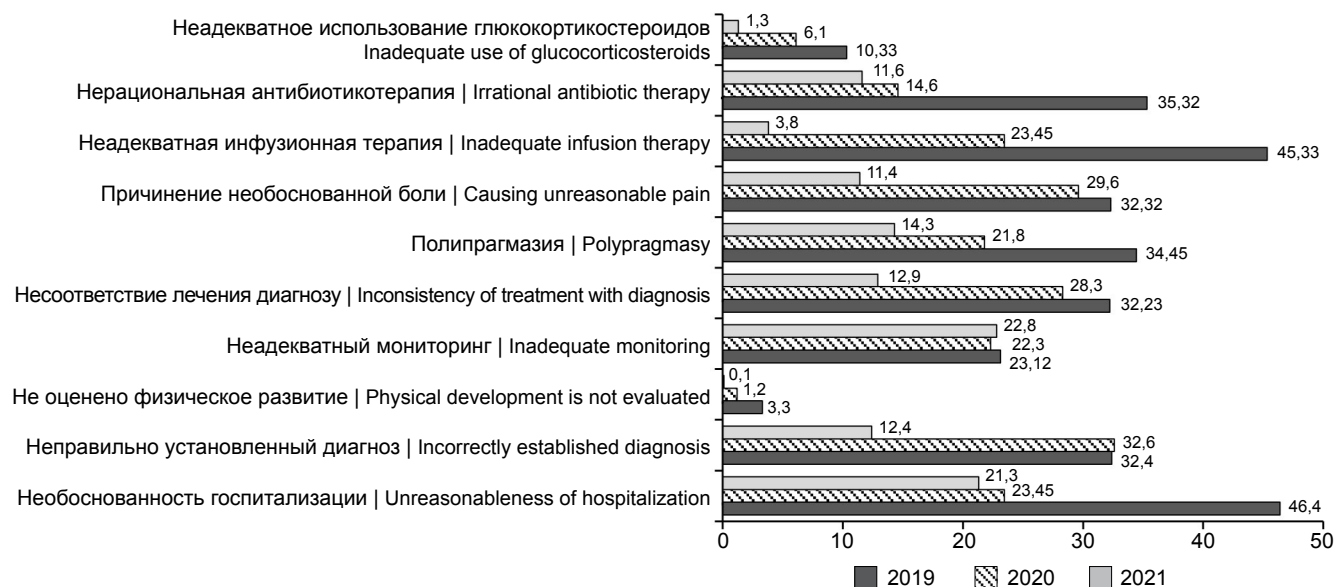


Рис. 5. Результаты исследования клинической практики по инструментарию ВОЗ до и после реализации проекта в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (2000 медицинских карт стационарного больного).

Fig. 5. The results of the investigation of clinical practice according to WHO tools “before” and “after” project realization in the Morozov Children's Clinical Hospital, 2019-2021. (2000 inpatient medical records).

вила 1,14 ЧДТ. Анализ категории антибиотиков категории «Контроль» выполнен для каждого международного непатентованного наименования (рис. 3).

Объём потребления антибиотиков категории «Резерв» по абсолютным значениям в 2021 г. не изменился (рис. 4), составив 1,41 ЧДТ (в 2019 г. — 1,69 ЧДТ), поэтому увеличение соотношения до 5,79% в 2021 г. по сравнению с 2019 г. (2,52%) не является значимым.

Проведена сравнительная оценка клинической практики с использованием чек-листов. Показатель «Необоснованность госпитализации (возможность амбулатор-

ного лечения и отсутствие социальных показаний для пребывания в стационаре)» в 2019 г. составлял 46,4% со снижением к 2021 г. до 21,3%; «Неправильно установленный диагноз» в 2019 г. составлял 32,4%, со снижением к 2021 г. до 12,4%, по-прежнему высоким оставался к 2021 г. показатель «Неадекватный мониторинг» — 23,12% в 2019 г. и 22,8% в 2021 г. (рис. 5).

За время внедрения проекта показатель «Причинение необоснованной боли (избыточные манипуляции, анализы, способ введения лекарственных препаратов)» снизился значительно — более чем в 2 раза, «Полипрагмазия (2 и более лекарственных препарата без доказательной базы их применения при данном заболевании)» и «Несоответствие лечения диагнозу» (рис. 5). Значительно снизились показатели «Неадекватная инфузионная терапия», «Нерациональная антибиотикотерапия (выбор АМТ, способ введения, длительность курса, нецелесообразность применения)», «Неадекватное использование глюкокортикостероидов» (рис. 5). Ключевой показатель «Агрессивное лечение (необоснованная госпитализация + полипрагмазия + причинение необоснованной боли)» отмечавшийся в педиатрических отделениях в 2019 г. в 4,8% случаев, в результате внедрения проекта не зафиксирован (рис. 6). Уменьшился также средний срок пребывания пациентов по профилю «педиатрия».

Обсуждение

В рамках пилотного проекта в клиническую практику ГБУЗ «МДГКБ ДЗМ» последовательно внедрялись методы оценки рациональности применения антибиотиков от традиционных к оценке рациональности — АТС/DDD-анализ, метод WHO AWaRe с категоризацией по российским клиническим рекомендациям. Одновременно проводилось внедрение результатов микробиологического мониторинга с созданием формуляра антибиотиков и протоколов стартовой эмпирической АМТ, внедрение диагностических методов — от традиционных до синдромальной диагностики с применением полимеразной

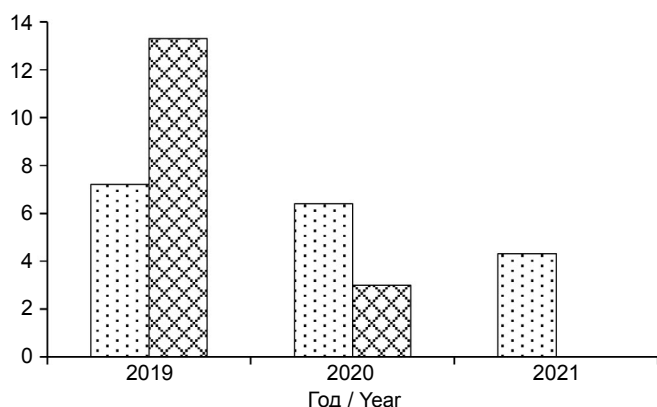


Рис. 6. Результаты исследования клинической практики по инструментарию ВОЗ в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» за 2019–2021 гг.

Fig. 6. The results of the investigation of clinical practice according to WHO tools in the Morozov Children's Clinical Hospital, 2019–2021. (n = 2000 inpatient medical records).

цепной реакции. Оптимизация диагностики способствовала оптимизации АМТ — принцип минимальной достаточности для минимизации нерационального применения АМТ у детей.

Полученные в настоящем исследовании данные переключаются с результатами проектов ARPEC и GARPEC с использованием новой методики WHO AWaRe и Global-PPS методов (точечной оценки использования антибиотиков) [11]. Из 17 693 случаев госпитализации детей 6499 (36,7%) стационарных пациентов получали по крайней мере 1 антибиотик. Выявлено очень частое назначение детям антибиотиков широкого спектра действия, в основном цефтриаксона (1-е место в Восточной Европе — 31,3%; Азия — 13,0%; Южная Европа — 9,8%), цефепима (3-е место в Северной Америке — 7,8%) и меропенема (1-е место в Латинской Америке — 13,1%). Исследование выявило тревожно высокий уровень использования антибиотиков категории «Резерв» при внутрибольничных инфекциях у новорождённых (34,9%; диапазон от 14,2% в Африке до 68% в Латинской Америке) по сравнению с детьми (28,3%; диапазон от 14,5% в Африке до 48,9% в Латинской Америке). Парентеральное введение было очень распространено среди детей в Азии (88%), Латинской Америке (81%) и Европе (67%). В результате реализации проекта в 2019 г. ВОЗ выпустила классификатор для детей, адаптировав метод WHO AWaRe для описания рациональности клинической практики использования АМТ в стационарных условиях [5].

Нерешённые аспекты проблемы в связи с отсутствием клинико-фармакологических инструментов для оценки реального потребления антибиотиков в детских стационарах России в реальной клинической практике, наряду с противоречивыми и неполными данными о влиянии на выживаемость детей в критических состояниях безопасности АМТ, требуют дальнейшего изучения.

Ограничения исследования. В настоящей публикации описана одна медицинская организация, в которой реализуется настоящий проект, что несколько снижает ценность полученных результатов.

Заключение

В рамках пилотного проекта в клиническую практику ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» последовательно внедрялись методы управления АМТ, включающие улучшение диагностики и фармако-эпидемиологической оценки рациональности потребления антибиотиков от традиционного DDD-анализа к адаптированному методу WHO AWaRe с категоризацией по отечественным клиническим рекомендациям. Оптимизация диагностики способствовала минимизации нерационального применения антибиотиков в стационаре у детей.

В результате реализации проекта получено двукратное снижение потребления по абсолютным значениям антибиотиков категории «Доступ» за счёт уменьшения потребления парентеральных защищённых аминопенициллинов и 5-кратное снижение потребления по абсолютным значениям антибиотиков категории «Контроля» за счёт снижения потребления цефтриаксона и мидекамина. Антибиотики категории «Резерв» по абсолютным значениям потребления в 2021 г., по сравнению с 2019 г. не изменились.

Данные о потреблении антибиотиков, полученные методами фармако-эпидемиологического анализа, были подтверждены результатами оценки первичной медицинской документации. Так, ключевой показатель инструментария ВОЗ «Агрессивное лечение (необоснованная госпитализация + полипрагмазия + причинение необоснован-

ной боли)», отмечавшийся в педиатрических отделениях ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в 2019 г. в 4,8% случаев, в результате внедрения проекта свёлся к «0» по завершении и не зафиксирован к 2021 г.

Таким образом, показатели потребления антибиотиков в настоящем исследовании сочетались с улучшением клинической практики их безопасного применения у реальных пациентов, показав достижение более высокой приверженности врачей-педиатров отечественным клиническим рекомендациям. В результате внедрения принципов управления АМТ в рамках настоящего пилотного проекта удалось показать возможности улучшения реальной клинической практики назначения антибиотиков как медицинской технологии для развития системы повышения эффективности управленческих решений в детских стационарах.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 1–5, 9–11 см. References)

- Романов Б.К., Олефир Ю.В., Аляутдин Р.Н., Глаголев С.В., Поливанов В.А., Ильенко Л.И. и др. Безопасность применения лекарственных средств у детей — данные международного мониторинга за 50 лет. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019; 7(2): 57–64. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-57-64> <https://elibrary.ru/clsfrz>
- Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. Краткий отчёт о развитии доказательств, основанных на данных реальной клинической практики (RWD/RWE) в 2021 году: США, Россия и Евразийский экономический союз (ЕАЭС). *Реальная клиническая практика: данные и доказательство*. 2022; 2(1): 1–9. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-6> <https://elibrary.ru/fzczwc>
- Сычев Д.А. *Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения*. М.; 2016.

REFERENCES

- Berrington A. Antimicrobial prescribing in hospitals: be careful what you measure. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010; 65(1): 163–8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp399>
- WHO. Review of antibiotics in National Medicines Selection Lists in eastern Europe and central Asia; 2023. Available at: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289058582>
- WHO. Global action plan on antimicrobial resistance; 2016. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>
- Natsch S., Hekster Y.A., de Jong R., Heerdink E.R., Herings R.M., van der Meer J.W. Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1998; 17(1): 20–4. <https://doi.org/10.1007/BF01584358>
- WHO. The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use; 2019. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/327957>
- Romanov B.K., Olefir Yu.V., Alyautdin R.N., Glagolev S.V., Polivanov V.A., Iliencko L.I., et al. Drug safety for children — international monitoring data for 50 years. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2019; 7(2): 57–64. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-57-64> <https://elibrary.ru/clsfrz> (in Russian)
- Kolbin A.S., Belousov D.Yu. Brief report of real-world evidence development (RWD/RWE) in 2021: United States, Russia, and the Eurasian Economic Union (EAEU). *Real'naya klinicheskaya praktika: dannye i dokazatel'stva*. 2022; 2(1): 1–9. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-6> <https://elibrary.ru/fzczwc> (in Russian)
- Sychev D.A. *Polypharmacy in Clinical Practice: Problem and Solutions [Polipragmaziya v klinicheskoy praktike: problema i resheniya]*. Moscow; 2016. (in Russian)
- Wang S.V., Pinheiro S., Hua W., Arlett P., Uyama Y., Berlin J.A., et al. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real world evidence studies. *BMJ*. 2021; 372: m4856. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4856>
- Baker C., Feinstein J.A., Ma X., Bolen S., Dawson N.V., Golchin N., et al. Variation of the prevalence of pediatric polypharmacy: A scoping review. *Pharmacoeconom. Drug Saf.* 2019; 28(3): 275–87. <https://doi.org/10.1002/pds.4719>
- Hsia Y., Lee B.R., Versporten A., Yang Y., Bielicki J., Jackson C., et al. Use of the WHO Access, Watch, and Reserve classification to define patterns of hospital antibiotic use (AWaRe): an analysis of paediatric survey data from 56 countries. *Lancet Glob. Health.* 2019; 7(7): e861–71. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(19\)30071-3](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(19)30071-3)