

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Antimikrobinių vaistų vartojimas vaikų ūminių viršutinių kvėpavimo takų infekcijų gydymui
Antibiotic Use for Upper Respiratory Tract Infections in Children**

Viltė Trainavičienė VI kursas, 16 gr.

Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Darbo vadovas

Doc. dr. Sigita Burokienė

Klinikos vadovas

Prof. dr. Augustina Janauskienė

2022-05-19

vilte.mielinyte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA	3
SUMMARY	4
ĮVADAS	5
1. TYRIMO METODIKA	6
1.1. Sisteminės apžvalgos klausimas	6
1.2. Straipsnių įtraukimo kriterijai	6
1.3. Straipsnių atmetimo kriterijai	6
1.4. Informacijos šaltiniai	7
1.5. Paieškos strategija	7
1.6. Duomenų rinkimas ir jų kaupimas	7
1.7. Pirminių šaltinių kokybės vertinimas	8
2. REZULTATAI	9
2.1. Tyrimų atrankos procesas	9
2.2. Tyrimų apibūdinimas	9
3. REZULTATŲ APTARIMAS	13
3.1. Pagrindiniai tyrimų rezultatai	13
3.2. Diskusija	16
3.3. Sisteminės literatūros apžvalgos trūkumai	18
IŠVADOS	19
LITERATŪRA	19
PRIEDAI	22

SANTRAUKA

Problemos aktualumas ir darbo tikslas. Ūminės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos yra labai dažnos vaikų populiacijoje. Dauguma ūminių viršutinių kvėpavimo takų ligų yra virusinės kilmės, tačiau pasauliniu mastu stebimas dažnas antibiotikų skyrimas vaikams, sergantiems šiai ligų grupei priklausančiomis infekcijomis. Šio darbo tikslas – atlikti sisteminę mokslinių straipsnių apžvalgą apie antimikrobinių vaistų skyrimą vaikams dėl ūminių viršutinių kvėpavimo takų infekcijų.

Medžiaga ir metodai. Atliekant sisteminę literatūros apžvalgą, mokslinių straipsnių paieška vykdyta MEDLINE (per PubMed) duomenų bazėje. Į sisteminę apžvalgą įtraukti 2012 – 2022 metais anglų kalba publikuoti straipsniai, kuriuose buvo nurodyta, kiek vaikų, sirgusių ūminėmis viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis, gavo antimikrobinį gydymą ir kokie antibiotikai jiems skirti. Gauti duomenys analizuoti aprašant rezultatus.

Rezultatai. Atlikus mokslinių publikacijų paiešką bei pritaikius įtraukimo ir atmetimo kriterijus, į sisteminę apžvalgą buvo įtraukti 4 straipsniai. Visi nagrinėti tyrimai buvo vienmomentiniai skerspjūvio tyrimai. Procentinė dalis vaikų, sirgusių viršutinėmis kvėpavimo takų infekcijomis ir gydytų antimikrobiniais vaistais, pasiskirstė netolygiai: Kinijoje siekė 27,1 %, Kinijos kaimo vietovėse 37 %, Pietų Korėjoje 58,7 %, Italijoje 26,7 %. Penicilinų klasės antibiotikų skyrimas varijavo nuo 45 % iki 58,5 %; cefalosporinų skyrimas varijavo nuo 20,3 % iki 66 %; makrolidų skyrimas – nuo 8 % iki 24,3 %.

Išvados. Vaikai, sergantys ūminėmis viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis, buvo gydomi antibiotikais per dažnai. Pirmo pasirinkimo antimikrobinių vaistų – penicilinų – skyrimas buvo nepakankamas. Stebėtas nepagrįstai dažnas gydymas makrolidais ir cefalosporiniais.

Raktiniai žodžiai: ūminės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, vaikai, antimikrobinis gydymas, antibiotikai

SUMMARY

Relevance of the problem and aim of the work. Upper respiratory tract infections are very common among children. Despite the upper respiratory tract infections commonly being viral, antibiotics are frequently prescribed to treat these infections worldwide. The aim of this work – to do a systematic literature review of the antibiotic use for upper respiratory tract infections in children.

Methods and materials. Scientific articles were identified by searching the MEDLINE (through PubMed) database. In this systematic review, articles, which indicated the amount of the children with upper respiratory tract infections who received an antibiotic prescription and type of antibiotic prescribed, were included. All the selected articles were written in English and published in the 2012-2022 period. Data was analyzed applying narrative review.

Results. 4 articles were included in the systematic review after the thorough literature review and the application of inclusion and exclusion criteria. All included articles were cross – sectional studies. Percentage of children with upper respiratory tract infections who received antibiotics distributed unevenly: 27,1 % in China, 37 % in rural China, 58,7 % in South Korea and 26,7 % in Italy. Penicillins were prescribed from 45 % to 58,5 %; cephalosporins were prescribed from 20,3 % to 66 %, macrolides – from 8 % to 24,3 %.

Conclusions. Antibiotic use for upper respiratory tract infections in pediatric patients was too frequent. The prescription of first-line antimicrobial drug, penicillin, was insufficient. Unreasonably frequent treatment with macrolides and cephalosporins was observed.

Keywords: upper respiratory tract infections, children, pediatric, antibiotic, antimicrobial therapy

IVADAS

Ūminės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (toliau – ŪVKTI) tai nosies, sinusų, ryklės ar gerklų uždegiminės ligos (1).

Ūminės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (ŪVKTI) yra dažnai diagnozuojamos vaikų ligos. Remiantis Lietuvos Higienos instituto duomenimis, 2020 metais vaikų sergamumas ūminėmis viršutinių kvėpavimo takų ligomis siekė 348,12 / 1000 vaikų (2). Paskaičiuota, kad vaikai vidutiniškai 5 kartus per metus serga ūminėmis viršutinėmis respiracinėmis infekcijomis, tačiau 10 % vaikų šios infekcijos kartoja 10 kartų ir daugiau per metus (3).

Dažniausiai ŪVKTI yra virusinės kilmės, mažiau nei 10 % jų sukelia bakterijos (4). Dėl vyraujančios virusinės etiologijos dažniausiai užtenka simptomus lengvinančio gydymo arba šios infekcijos praeina savaime. Tačiau tenka pastebėti, kad jau kelis dešimtmečius mokslinėje literatūroje nagrinėjama dažna antimikrobinų vaistų vartojimo dėl ūminių viršutinių respiracinių infekcijų praktika (4–6). Netikslingas antibiotikų vartojimas vaikams sukelia daug neigiamų pasekmių, tokių kaip: ilgalaikis mikrobiotos įvairovės sumažėjimas, padidėjusi rizika sirgti atopinėmis ligomis, nutukimu, uždegiminėmis žarnyno ir kitomis ligomis (6). Taip pat pernelyg dažnas antibiotikų vartojimas siejamas su vis didėjančiu bakterijų antimikrobinu rezistentiškumu.

2019 metais Pasaulinė Sveikatos Organizacija didėjančią antimikrobinį atsparumą įtraukė į dešimties didžiausių grėsmių žmonijos sveikatai sąrašą (7). Šis reiškinys pavojingas, nes vien Europos Sąjungos šalyse 2015 metais dėl atsparumo antimikrobiniam vaistams mirė beveik 30 000 gyventojų ir prarasti 874 541 potencialaus gyvenimo metai (*angl. Disability – Adjusted Life Years*) (8). Norint išspręsti šią globalią problemą reikalingas holistinis požiūris (9). Vienas iš svarbių problemos sprendimo būdų – racionalus antibiotikų vartojimas. Tinkamas antibiotikų vartojimas apima daug principų: turi būti skiriamas tinkamas vaistinis preparatas, efektyvi dozė, laikomasi trumpiausios rekomenduojamos vartojimo trukmės ir pacientui ar jo atstovams suteikiama visa reikalinga informacija apie vaistą (10). Racionalus antibiotikų skyrimas vaikams neretai tampa iššūkiu gydytojams dėl vaikų nemokėjimo konkrečiai išsakyti skundų bei dėl imuninės sistemos nebrandumo (11).

Šio **darbo tikslas** – atlikti sisteminę mokslinių straipsnių apžvalgą apie antimikrobinų vaistų skyrimą vaikams dėl ūminių viršutinių kvėpavimo takų infekcijų.

Uždaviniai:

1. Nustatyti, kokiai daliai vaikų, sirgusių ūminėmis viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis, buvo skirtas antibakterinis gydymas;
2. Nustatyti, kokie antimikrobiniai vaistai skirti vaikams dėl ūminių viršutinių kvėpavimo takų infekcijų.

1. TYRIMO METODIKA

1.1. Sisteminės apžvalgos klausimas

Naudojant PRISMA (angl. *Preferred Reporting Item for Systematic Review and Meta – Analyses*) gairėse (12) rekomenduojamą PICO (populiacija, intervencija, lyginamieji, rezultatai) modelį (1 lentelė), suformuluotas pagrindinis šios sisteminės apžvalgos klausimas: „Ar vaikų, sergančių ūmiomis viršutinėmis kvėpavimo takų ligomis, gydymas antibiotikais yra tinkamas?“

1 lentelė. PICO modelis

Populiacija	Vaikai, t.y. asmenys nuo gimimo iki 18 metų amžiaus, sergantys ūmiomis viršutinių kvėpavimo takų ligomis
Intervencija	Gydymas antibiotikais
Lyginamieji	-
Rezultatai	Gydymo tinkamumas

1.2. Straipsnių įtraukimo kriterijai

Į sisteminę apžvalgą buvo įtraukiami straipsniai, atitinkantys visus šiuos kriterijus.

1. Vaikai sergantys tik ūminėmis viršutinėmis kvėpavimo takų infekcijomis (ŪVKTI): ūminiu nazofaringitu, peršalimu, ūminiu sinusitu, ūminiu faringitu, ūminiu tonzilitu, ūminiu laringitu, ūminiu tracheitu, ūminiu epiglotitu, ūminėmis kelias vietas pažeidžiančiomis ir nepatikslintos vietos viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis, ūminiu vidurinės ausies uždegimu, gripu.
2. Vaikai gydyti antibiotikais dėl ūmių viršutinių kvėpavimo takų ligų.
3. Nurodoma kiek vaikų, sirgusių viršutinėmis kvėpavimo takų ligomis, gavo antimikrobinį gydymą ir kokie antimikrobiniai vaistai skirti.
4. Straipsniai anglų kalba.
5. Kiekybinis tyrimas.
6. Moksliniai straipsniai publikuoti nuo 2012 iki 2022 metų.
7. Tyrimai atlikti bet kurioje pasaulio šalyje.
8. Atvira prieiga prie publikacijos iš VU kompiuterių tinklo.

1.3. Straipsnių atmetimo kriterijai

Į sisteminę apžvalgą nebuvo įtraukiami tyrimai, atitikę vieną ar daugiau šių kriterijų.

1. Vaikai sergantys apatinėmis kvėpavimo takų ligomis.

2. Nagrinėjama ir suaugusių žmonių populiacija.
3. Vaikai, sergantys lėtinėmis kvėpavimo takų ligomis.
4. Vaikai, kuriems skirtas gydymas ne antimikrobiniais vaistais.
5. Vaikai, turintys gretutinių susirgimų.
6. Kokybinis tyrimas, eksperto nuomonė, literatūros apžvalga, sisteminė apžvalga.

1.4. Informacijos šaltiniai

Tyrimų, tinkamų įtraukti į sisteminę apžvalgą, paieška vykdyta kompiuterinėje bibliografinėje duomenų bazėje MEDLINE (per PubMed). Taip pat siekiant peržiūrėti studijas, prie kurių nebuvo prieigos per PubMed duomenų bazę, naudota „Google Scholar“ mokslinės informacijos paieškos sistema.

1.5. Paieškos strategija

Mokslinių straipsnių paieška vykdyta 2022 m. sausio 04 d. – 2022 m. vasario 28 d. laikotarpiu MEDLINE (PubMed) duomenų bazėje. Paieškai vartoti raktiniai žodžiai ir jų kombinacijos: ("upper respiratory infection*" OR "upper respiratory tract infection*" OR "upper respiratory tract disease" OR "upper respiratory tract illness") AND ("children" OR "kid" OR "infant" OR "pediatric*") AND ("anti – bacterial" OR "antibiotic*" OR "antimicrobial"). Išplėstiniuose filtruose pasirinkti straipsniai anglų kalba publikuoti nuo 2012 iki 2022, t.y. ne senesni nei 10 metų.

Paskutinė paieškos data 2022 vasario 28 d.

1.6. Duomenų rinkimas ir jų kaupimas

Įtrauktų straipsnių duomenys buvo kaupiami pildant lenteles (2 lentelė, 3 lentelė, 4 lentelė). Buvo įtraukti šie analizuojamų straipsnių duomenys:

- Pagrindinis tyrimo autorius ir publikavimo metai.
- Šalis, kurioje vykdytas tyrimas.
- Tyrimo tipas.
- Tyrimo laikotarpis ir trukmė.
- Dalyvių imties dydis.
- Vaikų amžius.
- Vaikų, sirgusių ūminėmis viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis ir gydytų antibiotikais procentinė dalis.

- Dažniausiai skirtų antimikrobinių vaistų grupės.

1.7. Pirminių šaltinių kokybės vertinimas

Siekiant nustatyti, ar į sisteminę apžvalgą įtraukti tyrimai yra kokybiški, ar jų metu gauti rezultatai yra patikimi, buvo atliktas pirminių šaltinių kokybės vertinimas. Ne atsitiktinių imčių tyrimams vertinti naudojama Niukaslio – Otavos skalė (angl. *Newcastle – Ottawa scale* (13)). Šis įrankis sukurtas vertinti kohortines ir atvejo kontrolės studijas. Visi keturi, į šią sisteminę apžvalgą įtraukti straipsniai, yra retrospektyviniai skerspjūvio tyrimai. Alexandra Moskalewicz ir Mark Oremus 2020 metais atliktoje sisteminėje apžvalgoje rekomenduoja naudoti modifikuotą Niukaslio – Otavos skalę (14), siekiant įvertinti retrospektyvinių skerspjūvio tyrimų kokybę. Tad į šią sisteminę analizę įtrauktos studijos vertintos pagal šiam tyrimui pritaikytą Niukaslio – Otavos skalę. Skalė sukurta atsižvelgiant į kitose sisteminėse apžvalgose naudotas Niukaslio – Otavos skales, vertinant retrospektyvinių skerspjūvio tyrimų kokybę (15,16) (išsamų vertinimo kriterijų aprašymą žiūrėti 1 priede).

Vertinimo kriterijai suskirstyti į 3 dalis: atranka, palyginamumas, rezultatai. Įvertinimas – žvaigždutė (*) skiriamas, jeigu straipsnyje aprašyti vertinimo kriterijuose nurodyti duomenys. Didžiausias galimas studijų kokybės įvertinimas – 8 žvaigždutės. Visi įtraukti tyrimai aukštos kokybės, tačiau nė vienas nebuvo įvertintas aukščiausiu įverčiu. Į šią sisteminę analizę įtrauktų studijų kokybės vertinimo rezultatai pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. Atrinktų straipsnių kokybės vertinimas pagal modifikuotą Niukaslio – Otavos skalę.

Eil. nr.	Tyrimo autorius, metai	Atranka				Palyginamumas		Rezultatai	
		1	2	3	4	5	6	7	
1	Fengxia Xue ir kiti (17), 2021	*	–	*	*	**	*	–	
2	Zhitong Zhang ir kiti (18), 2017	*	–	*	*	**	*	*	
3	Sun Mi Shin ir kiti (19), 2015	*	–	*	*	**	*	*	
4	Aida Bianco ir kiti (20), 2022	*	–	*	*	**	*	*	

2. REZULTATAI

2.1. Tyrimų atrankos procesas

Tyrimų atranka vykdyta pagal įtraukimo ir atmetimo kriterijus. Ar moksliniai straipsniai atitinka kriterijus, tikrinta dviem etapais. Pirmojo etapo metu perskaitytos 429 straipsnių, rastų įvedus raktinius žodžius bei jų kombinacijas, pavadinimai ir santraukos. Rasti 57 straipsniai, galimai atitinkantys kriterijus. Antrojo etapo metu perskaityti pilnateksčiai straipsniai. Antrojo etapo metu analizuota, ar tyrimai atitinka nustatytus kriterijus. Atmesti 53 straipsniai, remiantis atmetimo kriterijais: neprieinama pilna straipsnio versija per VU tinklo kompiuterius (n = 2), straipsniuose nagrinėjama vaikų, sergančių apatinėmis kvėpavimo takų ligomis, populiacija (n = 13); nagrinėjama ir suaugusių žmonių populiacija (n = 11); į populiaciją įtraukti vaikai sergantys lėtinėmis kvėpavimo takų ligomis (n = 10), tyrimuose įtraukta ir vaikų, sergančių gretutinėmis ligomis, populiacija (n = 5). Taip pat atmesti straipsniai, kurių tyrimų tipas buvo netinkamas: kiekybinis tyrimas, kai nagrinėjamos sergančių vaikų tėvų arba gydytojų pildytos anketos (n = 8), literatūros apžvalga (n = 2), sisteminė apžvalga (n = 2). Galiausiai, į sisteminę apžvalgą įtraukti 4 tyrimai.

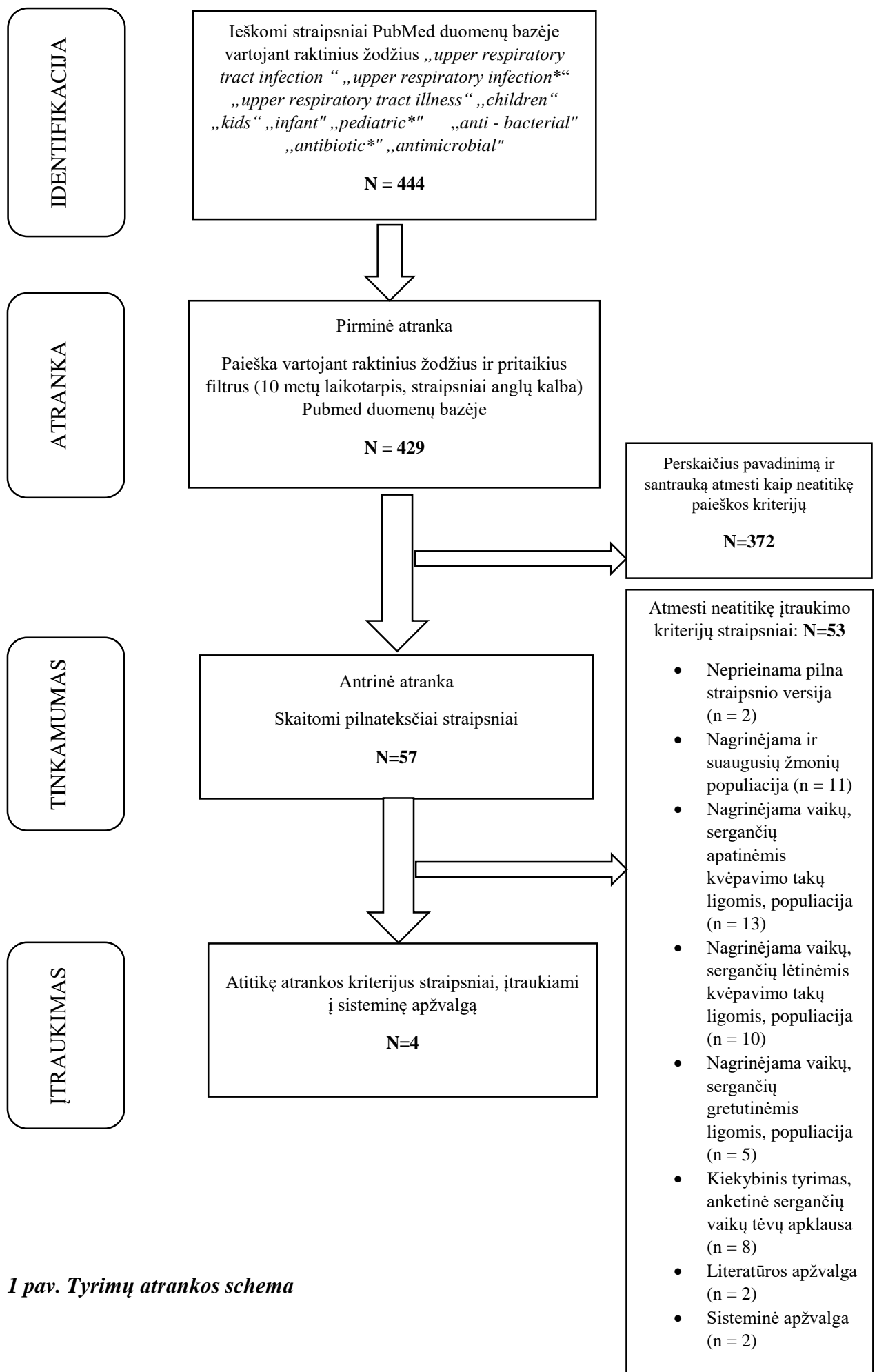
Straipsnių atranka vykdyta bei pavaizduota 1 paveiksle pagal Prisma Flow diagramą.

2.2. Tyrimų apibūdinimas

Į sisteminę apžvalgą buvo įtraukti 4 tyrimai. Visi sisteminėje apžvalgoje nagrinėti tyrimai retrospektyviniai, vienmomentiniai skerspjūvio tyrimai (*angl. a retrospective, cross-sectional study*). Iš viso tyrimuose dalyvavo 297 296 vaikai. Didžiausia imtimi pasižymintis darbas - Sun Mi Shin ir bendraautorių (19) Pietų Korėjoje vykdytas tyrimas, apėmęs 194 570 vaikų duomenis. Kitų į sisteminę analizę įtrauktų tyrimų imtys buvo gerokai mažesnės - Fengxia Xue ir bendraautorių (17) tyrimas nagrinėjo 92,821 vaikų duomenis, Zhitong Zhang ir kolegų (18) tyrimas – įtraukė 9340 dalyvių, Aida Bianco ir kitų (20) tyrimas apėmė 565 vaikų duomenis.

Kalbant apie tyrimų trukmę, išsiskyrė Sun Mi Shin ir kitų autorių (19) tyrimas, kuris apėmė trejų metų laikotarpį. Likę trys nagrinėjami tyrimai (Fengxia Xue ir bendraautorių (17), Zhitong Zhang ir kolegų (18), Aida Bianco (20) ir kitų autorių) apėmė vienerių metų laikotarpio duomenis.

Nors visuose tyrimuose nagrinėta vaikų populiacija, tačiau visų keturių studijų analizuotos smulkesnės amžiaus grupės išsiskyrė. Fengxia Xue ir kitų (17) studijoje nagrinėta nuo vieno mėnesio iki penkerių metų vaikų amžiaus grupė. Naujagimiai į šį tyrimą nebuvo įtraukti, dėl galimų įgimtų ligų simptomų pasireiškimo per pirmąjį gyvenimo mėnesį. Zhitong Zhang (18) ir bendraautoriai analizavo dviejų – keturiolikos metų vaikų imtį. Jei vaikas sirgo bakterine infekcija, buvo



1 pav. Tyrimų atrankos schema

imunospresinės būklės ar jam buvo nustatyta onkologinė liga, jo duomenys tyrime nebuvo nagrinėjami. Sun Mi Shin ir kiti (19) tyrime analizuoti dalyviai nuo dviejų iki aštuoniolikos metų amžiaus. Jaunesnių nei dviejų metų amžiaus vaikų duomenys nebuvo įtraukti į studiją dėl galimų pacientų duomenų tvarkymo nesklaidumų. Aida Bianco ir kolegės (20) nagrinėjo vaikų nuo gimimo iki 14 metų amžiaus imtį.

Trys tyrimai vykdyti Azijos šalyse, vienas Europoje. Fengxia Xue ir bendraautoriai (17) bei Zhitong Zhang ir kiti (18) tyrė rytų Azijos – Kinijos – vaikų, sergančių ūmiomis kvėpavimo takų ligomis, gydymą. Sun Mi Shin ir kiti (19) nagrinėjo Pietų Korėjos vaikų duomenis, o Aida Bianco su kolegomis (20) apžvelgė Pietų Italijos, tiksliau Kalabrijos ir Kampanijos regionų, pacientų duomenis.

Siekiant, kad įtraukti straipsniai būtų kuo panašesni, kad būtų galima palyginti jų rezultatus ir formuluoti išvadas, į apžvalgą buvo įtraukti tyrimai, kuriuose autoriai nurodė, kokias ligas jie priskiria ūminėms viršutinių kvėpavimo takų infekcijoms. Trijuose nagrinėjamuose straipsniuose iš Azijos šalių įvardinta, kad pateikiami duomenys pacientų, sirgusių šiomis ligomis: ūminiu nazofaringitu, peršalimu, ūminiu sinusitu, ūminiu faringitu, ūminiu tonzilitu, ūminiu laringitu ir tracheitu, ūminiu epiglotitu, ūminėmis kelias vietas pažeidžiančiomis ir nepatikslintos vietos viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis. Šios diagnozės apima Tarptautinėje statistinėje ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijoje, dešimtajame leidime, Australijos modifikacijoje (TLK – 10 – AM) (21) nurodytas ūmines viršutinių kvėpavimo takų infekcijas, koduojamas J00 – J06 ligų kodais. Aida Bianco su kolegomis (20) į Italijoje vykdytą tyrimą įtraukė dalyvius sirgusius šiomis ligomis ir ūminiu vidurinės ausies uždegimu, gripu.

Visi į tyrimą įtraukti straipsniai priskiriami aukštos kokybės moksliniams darbams, trys straipsniai iš keturių surinko 7 žvaigžduotes iš galimų 8, vienas – įvertintas 6 žvaigžduotėmis. Visuose tyrimuose buvo stebėtas tas pats trūkumas – nepagrįstas nagrinėtos imties dydis, straipsniuose nebuvo pateikta formulė, kuria rėmėsi tyrėjai, todėl nebuvo galima įvertinti, ar dalyvių skaičius buvo pakankamas, reprezentatyvus. Fengxia Xue ir bendraautorių (17) tyrime išryškėjo dar vienas trūkumas, kuris nebuvo pastebėtas kitose studijose – nebuvo apibūdinti duomenų analizei naudoti statistiniai testai. Dėl šios priežasties rezultatų vertinimo dalyje nebuvo galima skirti žvaigžduotės.

Į šią sisteminę atranką įtrauktų tyrimų pagrindinės charakteristikos pateiktos 3 lentelėje.

3 lentelė. Į apžvalgą įtrauktų tyrimų pagrindinės charakteristikos

Eil. nr.	Autorius, metai	Šalis	Tyrimo tipas	Tyrimo laikotarpis, metai	Vaikų amžius, metai	Imtis			Straipsnių kokybės vertinimas,*
						Vyriška lytis	Moteriška lytis	Iš viso	
1	Fengxia Xue ir kiti (17), 2021	Kinija	Retrospektyvinis, vienmomentinis skerspjūvio tyrimas	2015 01 01 – 2015 12 31	Nuo 1 mėnesio iki 5 metų	nenurodyta	nenurodyta	92,821	6/8
2	Zhitong Zhang ir kiti (18), 2017	Kinija	Retrospektyvinis, vienmomentinis skerspjūvio tyrimas	2014 01 01 – 2014 12 31	Nuo 2 metų iki 14 metų	5416	3924	9340	7/8
3	Sun Mi Shin ir kiti (19), 2015	Pietų Korėja	Retrospektyvinis, vienmomentinis skerspjūvio tyrimas	2009 01 01 – 2011 12 31	Nuo 2 metų iki 18 metų	100,094	94,476	194,570	7/8
4	Aida Bianco ir kiti (20), 2022	Italija	Retrospektyvinis, vienmomentinis skerspjūvio tyrimas	2020 03 01 – 2021 03 01	Nuo gimimo iki 14 metų	259	306	565	7/8

3. REZULTATŲ APTARIMAS

3.1. Pagrindiniai tyrimų rezultatai

Zhitong Zhang ir bendraautorių (18) atlikto retrospektyvinio skerspjūvio tyrimo metu buvo tiriami vaikams išrašytų receptų duomenys, gauti iš elektroninių duomenų bazių arba fotografuojant popierinius receptus. Tyrime surinkti ir analizei naudoti 9340 receptų, kurių išrašymas skirtingoms amžiaus grupėms pasiskirstė netolygiai: 7117 receptų (76 %) buvo išrašyti 2-5 metų amžiaus grupei, o 2223 receptai (24 %) – vyresnei 6-14 metų amžiaus grupei.

Dažniausiai antimikrobinis gydymas buvo skiriamas nustačius ūmines kelias vietas pažeidžiančias ir nepatikslintas vietas viršutinių kvėpavimo takų infekcijas ($n = 8584$; 92 %). Dažniausiai skirti cefalosporinų grupės antibiotikai, juos gavo 66 % vaikų, gydytų antimikrobiniais vaistais. 45 % vaikų buvo paskirti penicilinų grupės antimikrobiniai vaistai. 8 % vaikų gydant ŪVKTI, buvo skirti makrolidai. Kadangi vaikai gavo vieną antimikrobinį vaistą arba daugiau, bendra procentų suma – didesnė nei 100%. Tyrimo metu taip pat buvo siekiama išsiaiškinti, kiek skirtingų antibiotikų buvo išrašoma vaikams, sergantiems ŪVKTI. Nustatyta, kad 59 % vaikų, kuriems skirtas antimikrobinis gydymas, buvo išrašytas 1 antibiotikas, kiek mažiau nei penktadaliui (19 %) buvo skirti 2 antibiotikai, o 3 ir daugiau antibiotikų skirti 22 % pacientų, kuriems nustatyta ŪVKTI diagnozė. Taip pat išanalizavus duomenis nustatyta, kad kas trečiam vaikui (37 %), diagnozavus ŪVKTI buvo skiriamas gydymas antimikrobiniais vaistais.

Sun Mi Shin ir kitų autorių (19) studijoje stebėta, kaip keitėsi vaikų, sirgusių ŪVKTI, gydymo tendencijos per trejus metus. Duomenys gauti iš Korėjos Nacionalinės sveikatos draudimo priežiūros ir įvertinimo tarnybos duomenų bazės (*angl. Korea Health Insurance Review & Assessment Service*). Studijos metu nagrinėti 194 570 pacientų duomenys ir jiems išrašyti 1 267 999 vaistų receptai. Kaip ir Zhitong Zhang (18) tyrime, taip ir šiame, dažniausiai antimikrobinis gydymas skirtas jauniausiems tyrimo dalyviams: 60,1 % 2 – 6 metų amžiaus grupėje esančių vaikų gydyti antibiotikais. Kitose amžiaus grupėse buvo stebima mažesnė antimikrobinų vaistų vartojimo tendencija: kiek daugiau nei pusei 7 – 12 metų amžiaus vaikų (57,5 %) ir 13 – 17 metų amžiaus paauglių (56,9 %) buvo išrašyti antibakteriniai vaistai. Studijoje ŪVKTI ligų grupę sudarančios diagnozės suskirstytos į dvi grupes: diagnozės, kai turi būti taikomas antibakterinis gydymas ir ligos, kurių metu antibiotikai nereikalingi. Tyrime įvardintos diagnozės, kurių metu reikia skirti antimikrobinus vaistus: ūminis sinusitas; ūminis faringitas; ūminis tonzilitas. Ligos, kuriomis sergant antibiotikai, autorių nuomone, nėra reikalingi arba reikalingi išimtinai retais atvejais: ūminis nazofaringitas (peršalimas); ūminis laringitas ir tracheitas; ūminis obstrukcinis laringitas (krupas) ir epiglotitas; ūminės kelias vietas pažeidžiančios ir nepatikslintos vietas viršutinių kvėpavimo takų infekcijos. Išanalizavus trejų metų

duomenis paaiškėjo, kad 67,3 % atvejų antimikrobiniai preparatai skirti, kai jų vartojimas buvo indikuotinas. Vis dėlto, tyrimo metu išryškėjo ir nerimą kelianti per didelio vaistų skyrimo (angl. *overprescribing*) tendencija: 41,9 % atvejų antibakteriniai vaistai išrašyti tada, kai autoriai jų vartojimą įvardijo kaip nereikalingą.

Taip pat tyrimo metu siekta išsiaiškinti, ar antimikrobinų vaistų skyrimui įtakos turi gydymo įstaiga, į kurią kreipiasi pacientas. Rezultatai rodo, kad tretinio lygio ligoninėse antimikrobinis gydymas skiriamas statistiškai reikšmingai rečiau nei antrinio lygio ligoninėse (OR = 0,72, 95 % PI 0,68 – 0,77). Per trejus tyrimo metus antibiotikų pasirinkimo tendencijos išliko tokios pat: dažniausiai skirti penicilinų grupės antibiotikai (plataus spektro penicilinai), jie skirti 49 % atvejų; penktadalis vaikų (20,3 %) gydyti cefalosporinų (antros kartos) grupės atstovais, 15,6 % vaikų išrašyti makrolidai.

Fengxia Xue ir kitų (17) retrospektyvinio skerspjūvio studijoje nagrinėti duomenys, gauti iš Kinijos Sveikatos apsaugos tyrimo organizacijos (angl. *CHIRA*) duomenų bazės. Tyrimo metu apžvelgti 92 821 vaiko vizitai dėl ūminių viršutinių kvėpavimo takų infekcijų. Antibiotikų skyrimo dažnis statistiškai reikšmingai priklauso nuo pacientų amžiaus ($p < 0,001$). Remiantis studijoje pateiktomis duomenimis, dažniausiai antibakterinį gydymą gavo 4 – 5 metų amžiaus grupės vaikai (32,5 %). Rečiausiai antimikrobiniai vaistai nuo ŪVKTI skirti kūdikiams (16,0 %).

Taip pat tyrimo metu paaiškėjo, kad statistiškai reikšmingai rečiau antibiotikai skirti tretinio lygio ligoninėse lyginant su antrinio lygio ligoninėse ir pirminėse asmens sveikatos priežiūros įstaigose skiriamų antibiotikų skaičiumi ($p < 0,001$). Dar vienas šiame tyrime autorių keliamas tikslas buvo nustatyti, kokia dalis paskirtų antibiotikų buvo injekcinės formos. Studija atskleidė, kad 27,0 % vaikams skirtų antimikrobinų vaistų buvo parenteriniai. Taip pat straipsnyje buvo nagrinėjamas klausimas, kokiai daliai vaikų skirtas kombinuotas antimikrobinis gydymas. Remiantis studijos rezultatais, 5,7 % apsilankymų metu ($n = 1430$) pacientams skirti du ir daugiau antibiotikų.

Kaip ir dviejuose prieš tai aprašytuose tyrimuose, taip ir šiame, buvo pateikti duomenys apie tai, kokie antimikrobiniai vaistai vaikams skiriami dažniausiai. Fengxia Xue ir bendraautorių tyrime trys dažniausiai skiriamos antibiotikų klasės buvo šios: trečios kartos cefalosporinai (34,9 %), makrolidai (24,3 %), antros kartos cefalosporinai (23,3 %). Dažniausiai išrašyti trečios kartos cefalosporinų grupės atstovai buvo šie: cefiksimas (20,4 %; $n = 5146$), cefdiniras (5,3%, $n = 1326$), cefprozilis (3,3 % $n = 824$). Daugiausia skirta šių makrolidų: azitromicino (15,4 %; $n = 3881$), klaritromicino (4,5 % , $n = 1139$). Iš antros kartos cefalosporinų, dažniausiai skiriami buvo: cefakloras (12,7 %; $n = 3186$) ir cefuroksimas (4,8 %; $n = 1215$).

Aidos Bianco ir kolegų (20) tyrime iš dviejų Italijos regionų atsitiktiniu būdu buvo pasirinkti aštuoniolika pirminėje asmens sveikatos priežiūros grandyje dirbančių vaikų ligų gydytojų. Pediatrams sutikus dalyvauti tyrime, iš kiekvienos asmens sveikatos priežiūros įstaigos atsitiktiniu būdu pasirinkti 20 – 30 pacientų, kuriuos konsultavo tyrime dalyvaujantys gydytojai. Jeigu vaikams

buvo nustatyta ūminė viršutinių kvėpavimo takų infekcija, jų tėvai buvo pakviesti dalyvauti tyrime. Iš 613 vaikų atitinkančių įtraukimo kriterijus, 565 vaikų tėvai ar globėjai sutiko dalyvauti tyrime ir pildė iš anksto tyrėjų paruoštus klausimynus. Klausimynai buvo sudaryti atsižvelgiant į pilotinės studijos rezultatus ir anksčiau atliktų tyrimų literatūros apžvalgą.

Išanalizavus surinktus duomenis paaiškėjo, kad pacientų tėvai kreipėsi į gydytojus vidutiniškai po 4,6 dienų nuo simptomų pradžios. Taip pat buvo pastebėta, kad beveik penktadalis (17,5 %) dalyvių per pastarąjį mėnesį buvo gydyti antimikrobiniais vaistais.

Tyrimo dalyviams dažniausiai buvo diagnozuotas ūminis faringotonzilitas (40,5 %), peršalimas (23,5 %) ir gripas (12,9 %). Rečiau nustatytas ūminis laringotracheitas (10,5 %), ūminis vidurinės ausies uždegimas (7,3 %), ūminis sinusitas (5,3 %). Dažniausiai liga buvo nustatyta remiantis pacientų skundais ir objektyvaus ištyrimo duomenimis. Greitojo A grupės beta hemolizinio streptokoko antigeno nustatymo testas buvo atliktas tik dviem pacientams iš visų sirgusiųjų ūminiu faringotonzilitu. Keturiems vaikams buvo atliktas skreplių pasėlis.

Išanalizavus dalyvių duomenis nustatyta, kad antimikrobiniai vaistai dažniausiai buvo skirti, kai vaikai sirgo ūminiu vidurinės ausies uždegimu (30 iš 38; 78,9 %) arba ūminiu faringotonzilitu (93 iš 212; 43,9 %). Rečiausiai antibiotikais gydyti pacientai sirgę peršalimu (1 iš 123; 0,8%). Kitų ligų gydymas antibiotikais pasiskirstė netolygiai: ūminio laringotracheito atveju antibiotikai skirti 9 iš 55 vaikų (16,4 %), o diagnozavus sinusitą antimikrobiniai vaistai išrašyti 3 vaikams iš 28 (10,7 %). Apibendrinus rezultatus nustatyta, kad kiek daugiau nei ketvirtadalis (26,7 %) vaikų dėl ŪVKTI gydyti antibiotikais. Taip pat tyrėjai nustatė, kokiais antimikrobiniais vaistais gydytos vaikų ŪVKTI. Dažniausiai skirti penicilinų grupės antibiotikai: amoksicilinas ($n = 38$; 27,1 %) ir amoksicilinas su klavulano rūgštimi ($n = 44$; 31,4 %). Kiti antimikrobiniai vaistai skirti rečiau: cefalosporiniais gydyti 34 vaikai (24,3 %), o makrolidais 22 vaikai (15,7 %). Tik du kartus gydytojai skyrė perenterinius antibiotikus, visiems kitiems pacientams išrašyti geriamos formos vaistai.

Pagrindinis Aidos Bianco ir kolegų tikslas buvo nustatyti, kada ŪVKTI buvo gydytos tinkamai, kada išrašyta per mažai vaistų (*angl. underprescription*) ir kada skirta per daug vaistų (*angl. overprescription*). Tinkamas gydymas paskirtas 75 % atvejų, tai reiškia, kad antibiotikai išrašyti esant indikacijų arba neskirti, jei buvo nereikalingi. Netinkamas gydymas stebėtas ketvirtadaliui (25 %) pacientų: 3,6 % atvejų antibiotikai neskirti, nors buvo indikacijų gydyti antibakteriniais vaistais, o 21,4 % antimikrobiniai vaistai skirti, kai autorių nuomone, antibiotikų skirti nereikėjo. Tyrimo metu paaiškėjo, kad antibiotikai dažnai buvo skirti, kai jiems nebuvo indikacijų, jei pacientas karščiavo (šansų santykis 3,62; 95 % PI 1,83 – 7,15; $p < 0,001$). Taip pat buvo pastebėta tendencija, kad statistiškai reikšmingai vyresni vaikai dažniau gydyti antimikrobiniais vaistais nei jaunesni (šansų santykis 1,16; 95 % PI 1,06 – 1,27; $p = 0,001$).

Taigi, visuose keturiuose į sisteminę apžvalgą įtrauktuose straipsniuose buvo pateikiama, kiek procentų vaikų, sirgusių ūminėmis viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis, buvo gydyti antimikrobiniais vaistais. Taip pat visuose tyrimuose apžvelgta, kokie antibiotikai skirti dažniausiai. Šie rezultatai pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. Į apžvalgą įtrauktų straipsnių autorių pateiktų rezultatų apžvalga

Eil. nr.	Autorius, metai, šalis	Tyrimo stebėjimo trukmė	tipas,	Vaikų, sirgusių ŪVKTI* ir gydytų antibiotikais procentinė dalis, %	Dažniausiai skirtų antimikrobinų vaistų klasės, %	Straipsnių kokybės vertinimas, *
1.	Fengxia Xue ir kiti (17), 2021, Kinija	Retrospektyvinis, vienmomentinis skerspjūvio tyrimas, 1 metai		27,1 %	Trečios kartos cefalosporinai 34,9 % Makrolidai 24,3 % Antros kartos cefalosporinai 23,3 %	6/8
2.	Zhitong Zhang ir kiti (18), 2017, Kinija	Retrospektyvinis, vienmomentinis skerspjūvio tyrimas, 1 metai		37 %	Cefalosporinai 66 % Penicilinai 45 % Makrolidai 8 %	7/8
3.	Sun Mi Shin ir kiti (19), 2015, Pietų Korėja	Retrospektyvinis, vienmomentinis skerspjūvio tyrimas, 3 metai		58,7 %	Penicilinai 49 % Antros kartos cefalosporinai 20,3 % Makrolidai 15,6 %	7/8
4.	Aida Bianco ir kiti (20), 2022	Retrospektyvinis, vienmomentinis skerspjūvio tyrimas, 1 metai		26,7 %	Penicilinai 58,5 % Cefalosporinai 24,3 % Makrolidai 15,7 %	7/8

*ŪVKTI – ūminės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos

3.2. Diskusija

Apibendrinus rezultatus galima teigti, kad trijose iš keturių tyrimuose vaikų, sirgusių ūminėmis viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis ir vartojusių antimikrobinus vaistus, procentinė išraiška viršija Pasaulinės sveikatos organizacijos rekomenduojamą standartą 20 – 26,8 %. (22) Tokia tendencija stebima ir į šią apžvalgą neįtrauktuose tyrimuose: Takahiro Higashi ir Shunichi Fukuhara Japonijoje vykdytoje studijoje 60 % žmonių, sirgusių ŪVKTI paskirtas gydymas antibiotikais (23); 2018 metais Abdul – Nasiru Sumaila ir Philip Teg – Nefaaah Tabong straipsnyje nurodyta, kad 28,6 % vaikų iki penkerių metų amžiaus vartojo antimikrobinus vaistus, esant ŪVKTI (24). Tik viename iš keturių, į apžvalgą įtrauktų tyrimų, buvo pasiektas Pasaulinės sveikatos organizacijos nurodomas standartas. Optimistiškai nuteikia, tai kad yra ir daugiau straipsnių, kuriuose stebimas retas

antimikrobinų vaistų skyrimas: Norvegijoje 26,2 % vaikų, sirgusių ŪVKTI, buvo gydyti antibiotikais (25), Jungtinėse Amerikos Valstijose 16 % 2 – 17 metų amžiaus vaikų buvo paskirti antimikrobiniai vaistai viršutinių kvėpavimo takų ligoms gydyti (26). Iš šių duomenų matyti, kad būtent Vakarų šalims geriau pavyksta siekti PSO nustatytų standartų. Tai gali lemti kelios priežastys, pavyzdžiui, labiau išsivysčiusi sveikatos apsaugos sistema, geresnės diagnostikos galimybės, didesnis dėmesys naujausiems moksliniams tyrimams ir jų metu gaunamoms išvadoms apie antibiotikų poveikį vaikų sveikatai, geresnis gydytojų parengimas.

Didžiausia vaikų, sirgusių ŪVKTI ir gydytų antibiotikais, dalis stebėta Sun Mi Shin ir kitų autorių (19) Pietų Korėjoje vykdytame tyrime. Tokie rezultatai galėjo būti gauti dėl kelių priežasčių: pirma, tai seniausiai atlikta studija, joje analizuoti 2009 – 2011 metų duomenys, kai tuo tarpu kituose tyrimuose nagrinėti 2014, 2015, 2020 metų duomenys. Pasaulyje nuolat kalbama apie pernelyg dažną antibiotikų skyrimą bei vartojimą ir su tuo susijusias problemas. Siekiant gerinti situaciją, gydytojams organizuojami racionaliai pagrįsto antibiotikų skyrimo kursai, daug pastangų dedama į medikų tobulėjimą, todėl net ir kelių metų skirtumas gali lemti vaikams skiriamų antimikrobinų vaistų procentinės dalies mažėjimo tendenciją. Antra, Sun Mi Shin ir kitų (19) tyrimas apėmė didžiausią vaikų imtį ir nagrinėjo ilgiausią, trejų metų, laikotarpį, todėl surinkta daugiausia duomenų ir galima matyti labiausiai realybę atitinkančius rezultatus.

Priežasčių, kodėl visuose tyrimuose stebimas didelis antimikrobinų vaistų išrašymo skaičius, gali būti įvairių. Gydytojai linkę skirti antimikrobinus vaistus, kai sunkiai sekasi diferencijuoti kas sukėlė ligą: virusai ar bakterijos. Tačiau pasitaiko atvejų, kai žinoma, kad infekcija yra virusinės kilmės, bet skiriant antibiotikus tikimasi, kad pacientas greičiau pasveiks (18). Taip pat dažna antibiotikų išrašymo priežastis – tėvai pageidauja jų vaiką gydyti antimikrobiniais vaistais, nes laukimo taktika arba simptominis gydymas, tėvų nuomone, yra neefektyvus. Be to gali būti, kad antibiotikai skiriami stengiantis sumažinti riziką atsirasti antrinėms bakterinėms infekcijoms (27). Retai kalbama ir apie socioekonominius bei kultūrinius veiksnius, į kuriuos gydytojas taip pat turi atsižvelgti skirdamas gydymą, pavyzdžiui, yra žinoma, kad Kinijoje pacientai kartais fiziškai smurtauja prieš medicinos personalą, jei nesulaukia norimo gydymo (18).

Kitas aspektas, kuris buvo apžvelgtas visuose keturiuose tyrimuose – kokiais antibiotikais gydytos ūminės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos. Net dviejuose iš keturių studijų daugiausia skirta cefalosporinų grupės antimikrobinų vaistų. Šie rezultatai neatitinka nei Kinijos ūminių viršutinių kvėpavimo takų infekcijų gydymo gairių (28), nei Europos ligų prevencijos ir kontrolės centro pateiktų rekomendacijų (29), kuriose nurodoma, kad pirmo pasirinkimo antibiotikai – penicilinai. Pernelyg didelis cefalosporinų vartojimas, ypač trečios klasės atstovų, įvardijamas kaip rizikos faktorius atsirasti išplėstinio spektro beta laktamazės produkuojančioms bakterijoms (ESBL, *angl. extended-spectrum β -lactamase*) (30). Aptartuose straipsniuose rinktis cefalosporinus galėjo

paskatinti tai, kad Kinijoje, vadovaujantis Kinijos farmakopėjos vaistų vartojimo gairėmis, prieš skiriant penicilinų grupės antimikrobinius vaistus, reikia atlikti odos dūrio mėginį (17).

Sun Mi Shin ir kitų autorių (19) taip pat Aida Bianco ir kolegų (20) tyrimuose dažniausiai išrašomi vaistai nuo ūminių viršutinių respiracinių infekcijų buvo penicilinai. Į šią apžvalgą neįtrauktoje Guro Haugen Fossum ir kolegų (25) Norvegijoje atliktoje studijoje nurodoma, kad 42 procentus vaikams išrašytų antibiotikų sudarė penicilinai. Rinktis penicilinų grupės atstovus rekomenduojama 2019 metais išleistose NICE gairėse (31). Penicilinų grupės antibiotikus skatina rinktis ir Europos ligų prevencijos ir kontrolės centras. Jų rekomendacijose teigiama, kad siektina, jog 80 – 100 % antibiotikų, paskirtų vaikams dėl ūminių viršutinių respiracinių infekcijų, būtų beta-laktamazei jautrūs penicilinai (29). Tai leidžia daryti išvadą, kad apžvalgoje nagrinėtuose straipsniuose penicilinų grupės antibiotikai buvo skirti per retai.

Dar viena į apžvalgą įtrauktuose tyrimuose matoma tendencija – dažnas makrolidų skyrimas. Nagrinėjamosiose studijose jų procentinė dalis svyruoja nuo 8 % iki 24,3 %. Panaši makrolidų skyrimo praktika stebima ir Takahiro Higashi ir Shunichi Fukuhara (23) Japonijoje vykdytame tyrime: makrolidai išrašyti 27 % ūminėmis viršutinių kvėpavimo takų ligomis sirgusių vaikų ir suaugusių. Michael Jacobs ir bendraautorių straipsnyje (32) teigiama, kad dėl didelio makrolidų skyrimo dažniausiai respiracines infekcijas sukeliančios bakterijos *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ir *Moraxella catarrhalis* tampa vis labiau atsparios šiai antimikrobinių vaistų klasei. Makrolidai turėtų būti skiriami tik tokiu atveju, jei pacientas alergiškas penicilinų grupės atstovams (31) arba įtariant atipinį infekcijos sukėlėją – *Mycoplasma pneumoniae* (33). Tad remiantis gairėmis ir rekomendacijomis galima teigti, jog į apžvalgą įtrauktuose tyrimuose stebimas pernelyg dažnas makrolidų skyrimas.

3.3. Sisteminės literatūros apžvalgos trūkumai

Atliekant sisteminę literatūros analizę, neišvengta trūkumų. Visi straipsniai buvo aukštos kokybės, tačiau nė vienas tyrimas nebuvo įvertintas aukščiausiu galimu įverčiu. Visuose tyrimuose nebuvo argumentuotas imties dydžio pasirinkimas, todėl nebuvo galima įvertinti, ar dalyvių skaičius yra pakankamas. Kitas trūkumas – nevienodos vaikų amžiaus grupės. Siekiant tiksliau apibendrinti rezultatus bei nustatyti, kada dažniausiai skiriami antimikrobiniai vaistai, reikėtų, kad visos studijos apimtų vaikų amžiaus periodą nuo naujagimystės iki 18 metų.

Taip pat svarbu paminėti, kad trys tyrimai iš keturių buvo atlikti Azijos šalyse. Dėl sveikatos apsaugos sistemos skirtumų ir kultūrinių nuostatų rezultatai gali būti sunkiai pritaikomi Europos šalyse. Tačiau dėl neracionalaus antibiotikų vartojimo kylančios problemos neapsiriboja valstybių

ribose, jos sukelia pasaulinio masto grėsmę. Bendros tendencijos, pastebėtos šioje sisteminėje apžvalgoje, yra aktualios visoms pasaulio šalims.

IŠVADOS

1. Remiantis šios sisteminės apžvalgos rezultatais, vaikai, sergantys ūminėmis viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis, per dažnai gydomi antimikrobiniais vaistais.

2. Pirmo pasirinkimo antibiotikų grupės – penicilinų – skyrimas yra nepakankamas ir neatitinka rekomendacijose pateikiamų normų. Stebėtas nepagrįstai dažnas makrolidų ir cefalosporinų skyrimas. Šios tendencijos neramina, kadangi dėl neracionaliai skiriamų antimikrobinių vaistų didėja multirezistentiškų bakterijų atsiradimo rizika.

LITERATŪRA

1. Grief SN. Upper Respiratory Infections. *Prim Care Clin Off Pract*. 2013 Sep 1;40(3):757–70.
2. leid2020.pdf [Internet]. [cited 2022 Apr 19]. Available from: https://hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Statistikos/LT_gyv_sveikata/leid2020.pdf
3. Long JC, Williams HM, Jani S, Arnolda G, Ting HP, Molloy CJ, et al. Assessing the appropriateness of the management of upper respiratory tract infection in Australian children: a population-based sample survey. *BMJ Open*. 2019 May 14;9(5):e026915.
4. Fahey T, Stocks N, Thomas T. Systematic review of the treatment of upper respiratory tract infection. *Arch Dis Child*. 1998 Sep 1;79(3):225–30.
5. Kuchar E, Miśkiewicz K, Szenborn L, Kurpas D. Respiratory tract infections in children in primary healthcare in Poland. *Adv Exp Med Biol*. 2015;835:53–9.
6. Youngster I, Avorn J, Belleudi V, Cantarutti A, Diez-Domingo J, Kirchmayer U, et al. Antibiotic Use in Children – A Cross-National Analysis of 6 Countries. *J Pediatr*. 2017 Mar 1;182:239-244.e1.
7. Ten health issues WHO will tackle this year [Internet]. [cited 2022 Apr 23]. Available from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
8. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jan 1;19(1):56–66.
9. Pokharel S, Raut S, Adhikari B. Tackling antimicrobial resistance in low-income and middle-income countries. *BMJ Glob Health*. 2019 Nov 1;4(6):e002104.
10. Magin P, Davey AR, Davis J. Evidence-based strategies for better antibiotic prescribing. *Aust J Gen Pract* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Apr 25]; Available from: <https://search.informit.org/doi/abs/10.3316/informit.286196770962270>

11. Mustafa ZU, Salman M, Rao AZ, Asif N, Butt SA, Shehzadi N, et al. Assessment of antibiotics use for children upper respiratory tract infections: a retrospective, cross-sectional study from Pakistan. *Infect Dis Lond Engl*. 2020 Jul;52(7):473–8.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg Lond Engl*. 2010;8(5):336–41.
13. Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. [cited 2022 Mar 30]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
14. No clear choice between Newcastle-Ottawa Scale and Appraisal Tool for Cross-Sectional Studies to assess methodological quality in cross-sectional studies of health-related quality of life and breast cancer | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2022 Mar 29]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0895435619306912?token=02A51199FDD2EB63F8A47322C89B7082645B2192CBBDF3493710B08D8CAB42BD44F0953BAF842CD8D13A0B7E033DF4F7&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220329104541>
15. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. *PLOS ONE*. 2015 Sep 3;10(9):e0136065.
16. Herzog R, Álvarez-Pasquin MJ, Díaz C, Del Barrio JL, Estrada JM, Gil Á. Are healthcare workers' intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? a systematic review. *BMC Public Health*. 2013 Feb 19;13(1):154.
17. Xue F, Xu B, Shen A, Shen K. Antibiotic prescriptions for children younger than 5 years with acute upper respiratory infections in China: a retrospective nationwide claims database study. *BMC Infect Dis*. 2021 Apr 12;21(1):339.
18. Zhang Z, Hu Y, Zou G, Lin M, Zeng J, Deng S, et al. Antibiotic prescribing for upper respiratory infections among children in rural China: a cross-sectional study of outpatient prescriptions. *Glob Health Action*. 2017;10(1):1287334.
19. Shin SM, Shin JY, Kim MH, Lee SH, Choi S, Park BJ. Prevalence of antibiotic use for pediatric acute upper respiratory tract infections in Korea. *J Korean Med Sci*. 2015 May;30(5):617–24.
20. Bianco A, Licata F, Nobile CG, Napolitano F, Pavia M. Pattern and appropriateness of antibiotic prescriptions for upper respiratory tract infections in primary care paediatric patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2022 Jan;59(1):106469.
21. TLK-10-AM / ACHI / ACS elektroninis vadovas [Internet]. [cited 2022 Apr 12]. Available from: <http://ebook.vlk.lt/e.vadovas/index.jsp?topic=/lt.webmedia.vlk.drg.icd.ebook.content/html/icd/66564.html>
22. Tefera BB, Getachew M, Kebede B. Evaluation of drug prescription pattern using World Health Organization prescribing indicators in public health facilities found in Ethiopia: systematic reviews and meta-analysis. *J Pharm Policy Pract*. 2021 Mar 19;14:31.
23. Higashi T, Fukuhara S. Antibiotic Prescriptions for Upper Respiratory Tract Infection in Japan. *Intern Med*. 2009;48(16):1369–75.

24. Sumaila AN, Tabong PTN. Rational prescribing of antibiotics in children under 5 years with upper respiratory tract infections in Kintampo Municipal Hospital in Brong Ahafo Region of Ghana. *BMC Res Notes*. 2018 Jul 4;11(1):443.
25. Fossum GH, Lindbæk M, Gjelstad S, Dalen I, Kværner KJ. Are children carrying the burden of broad-spectrum antibiotics in general practice? Prescription pattern for paediatric outpatients with respiratory tract infections in Norway. *BMJ Open*. 2013 Jan 1;3(1):e002285.
26. Agiro A, Gautam S, Wall E, Hackell J, Helm M, Barron J, et al. Variation in Outpatient Antibiotic Dispensing for Respiratory Infections in Children by Clinician Specialty and Treatment Setting. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Dec;37(12):1248–54.
27. Iftikhar S, Sarwar MR, Saqib A, Sarfraz M, Shoaib QUA. Antibiotic Prescribing Practices and Errors among Hospitalized Pediatric Patients Suffering from Acute Respiratory Tract Infections: A Multicenter, Cross-Sectional Study in Pakistan. *Med Kaunas Lith*. 2019 Feb 11;55(2):E44.
28. Yang Y, Lu Q, Chen H. Guidelines to rational use of antibiotics in acute upper respiratory tract infections in Chinese children. *Chin Med J (Engl)*. 2001 Apr;114(4):339–43.
29. Adriaenssens N, Coenen S, Tonkin-Crine S, Verheij TJM, Little P, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): disease-specific quality indicators for outpatient antibiotic prescribing. *BMJ Qual Amp Saf*. 2011 Sep 1;20(9):764.
30. Urbánek K, Kolář M, Lovečková Y, Strojil J, Šantavá L. Influence of third-generation cephalosporin utilization on the occurrence of ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(4):403–8.
31. Kim NN, Marikar D. Antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections: NICE guidelines. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2020 Apr;105(2):104–6.
32. Jacobs MR, Johnson CE. Macrolide resistance: an increasing concern for treatment failure in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Aug;22(8):S131.
33. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct 1;53(7):e25–76.

PRIEDAI

1 priedas. Modifikuota Niukaslio – Otavos skalė, vertinimo kriterijai

Atranka (daugiausia 4 žvaigždutės (*))				Palyginamumas (daugiausia 2 žvaigždutės (*))		Rezultatai (daugiausia 2 žvaigždutės (*))
1	2	3	4	5	6	7
Imties reprezentatyvumas	Imties dydis	Poveikio nustatymas	Neįtraukta į tyrimą imtis	Tiriamuosius, esančius skirtingose rezultatų grupėse, galima palyginti remiantis tyrimo dizainu ar analize. Samplaikos faktoriai buvo sukontroliuoti.	Rezultatų įvertinimas	Ar stebėjimo trukmė buvo pakankama rezultatams išryškėti
a) Imtis tinkamai reprezentuoja vaikus, sergančius ūminėmis viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis *	a) Pagrįstas ir tinkamas *	a) Poveikiui nustatyti naudojamas validuotas įvertinimo instrumentas *	a) Nustatytas tyrimo dalyvių ir nedalyvavusių tyrimo asmenų charakteristikų palyginamumas, o atsako dažnis yra tinkamas. *	a) Tyrimo metu kontroliuojamas svarbiausias faktorius (antimikrobinių vaistų vartojimas). *	a) Nepriklausoma akla įvertinimo procedūra *	a) Duomenų analizei pasitelkti statistiniai testai yra tinkami ir aiškiai apibūdinti; pateiktas sąsajų matavimo būdas, įskaitant ir pasikliautinius intervalus bei reikšmingumo lygmenį (p vertę). *
b) Imtis iš dalies reprezentuoja vaikus, sergančius ūminėmis viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis *	b) Nepagrįstas	b) Įvertinimo instrumentas nevaliduotas, tačiau yra prieinamas ar aprašytas. *	b) Atsako dažnis yra nepatenkinamas arba palyginamumas tarp tyrimo dalyvių ir nedalyvavusių tyrimo yra nepakankamas. *	b) Tyrimo metu kontroliuojamas papildomas faktorius (kokie antibiotikai skirti vaikams). *	b) Duomenų, gautų iš skirtingų šaltinių, siejimas *	
c) Pasirikta konkreti imtis, vartojanti antimikrobinius vaistus ūminių viršutinių kvėpavimo takų infekcijų gydymui (t.y. vaikai)		c) Tyrime įvertinimo įrankis neaprašytas	c) Nėra duomenų apie atsako dažnį ar tyrimo dalyvavusių bei nedalyvavusių asmenų charakteristikas.		c) Saviataskaitos duomenys	b) Naudoti statistiniai testai yra netinkami, neapibūdinti ar nepakankami.
d) Imties sudarymo kriterijai nežinomi					d) Rezultatų įvertinimas neapibūdintas	