

ОЦІНКА СПІВВІДНОШЕННЯ КОРИСТЬ–РИЗИК АНТИБІОТИКІВ У ФАРМАКОНАГЛЯДІ: СИСТЕМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ МІЖНАРОДНИХ БАЗ ДАНИХ

Євген Бондарєв

Національний фармацевтичний університет України

Вступ

Антибіотикорезистентність залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної охорони здоров'я як в Україні, так і у світі [1, 2]. За останні п'ять років (2021–2026) спостерігається значне зростання кількості клінічних випадків інфекцій, викликаних мультирезистентними мікроорганізмами, що безпосередньо впливає на ефективність антибіотикотерапії та супроводжується значним збільшенням побічних ефектів та загибелі пацієнтів [3]. Світова організація охорони здоров'я (ВООЗ) класифікує антибіотикорезистентність як глобальну загрозу, що вимагає комплексного підходу до оцінки взаємозв'язку між клінічною користю та потенційними ризиками застосування цих лікарських засобів у клінічній практиці [4].

Фармаконагляд, як система моніторингу безпеки лікарських засобів після їх допущення на ринок, відіграє критичну роль у виявленні та оцінці несприятливих явищ (НЯ), пов'язаних з антибіотиками [5]. Проте застосування антибіотиків характеризується складним балансом між необхідністю забезпечення пацієнтів ефективним лікуванням серйозних бактеріальних інфекцій та мінімізацією ризиків розвитку серйозних побічних ефектів, включаючи алергічні реакції, гепатотоксичність, нефротоксичність та супутні інфекції [6, 7]. Таким чином, систематичний аналіз співвідношення користь–ризик антибіотиків на основі міжнародних баз даних фармаконагляду є необхідним для оптимізації їх раціонального застосування та розроблення науково обґрунтованих рекомендацій для клінічної практики [8].

Метою цього дослідження є проведення систематичного аналізу даних міжнародних баз даних фармаконагляду щодо профілю користь–ризик основних антибіотиків, що використовуються у клінічній практиці, з урахуванням даних світових та українських джерел інформації за період 2021–2026 років.

Матеріали та методи

Дослідження базується на систематичному аналізі даних, отриманих з наступних міжнародних баз даних фармаконагляду та наукової літератури: Vigibase (Світова база даних побічних явищ Всесвітньої організації охорони здоров'я) [9], FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) [10], EudraVigilance (Європейська база даних повідомлень про небажані явища) [11], канадської системи MedEffect Canada та національного реєстру побічних явищ України [12]. Дослідження включало аналіз публікацій, отриманих із баз даних PubMed, Scopus, Web of Science за період січня 2021 року до квітня 2026 року включно.

Критеріями включення були: (1) клінічні випадки та опис побічних явищ, викликаних основними класами антибіотиків (пенциліни, цефалоспорини, макроліди, фторхінолони, аміноглікозиди, тетрацикліни); (2) випадки з достатньою клінічною та фармакологічною обґрунтованістю; (3) дослідження безпеки та ефективності антибіотиків; (4) матеріали, що доступні англійською або українською мовами; (5) повнота даних щодо демографічних характеристик пацієнтів та результатів лікування [13].

Критеріями виключення були: (1) публікації без чітких критеріїв оцінки побічних явищ; (2) *in vitro* та експериментальні дослідження без клінічного застосування; (3) кейс-репорти без подробиць лабораторних досліджень; (4) публікації, що присвячені мікробіологічним аспектам без оцінки клінічної безпеки [14].

Для оцінки співвідношення користь–ризик використовувалася методологія, яка заснована на системі класифікації, що враховує: (1) частоту виникнення побічних явищ на основі даних Vigibase та FAERS; (2) серйозність побічних явищ згідно класифікації МКХ-10; (3) кількість виявлених наслідків; (4) клінічну ефективність на основі даних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) та метааналізів; (5) популяційні характеристики (вік, стать, супутня патологія) [15, 16].

Статистична обробка даних включала розрахунок відносних ризиків (RR), абсолютного числа, необхідного для завдання шкоди (NNH), та ймовірного числа лікування (NNT) за допомогою методу пропорційного звіту про побічні явища (PRR) та інформаційного компоненту (IC) [17, 18]. Індекс користь–ризик розраховувався за формулою:

$$\text{Індекс користь – ризик} = \frac{\text{Кількість пацієнтів із клінічним покращенням}}{\text{Кількість пацієнтів із серйозними НЯ}}$$

Результати та їх обговорення

Аналіз даних Vigibase, що містить понад 20 мільйонів записів про побічні явища, виявив, що антибіотики залишаються серед найчастіше повідомлюваних лікарських засобів, асоційованих з несприятливими явищами [9]. Так, за період 2021–2026 років спостерігалось поступове зростання кількості звітів про побічні явища, пов'язані з антибіотиками: з 2,8 мільйона випадків у 2021 році до 3,4 мільйона випадків у 2025 році, що

становить приблизно 21,4% зростання. Це збільшення пов'язано як із розширенням використання нових антибактеріальних агентів, так і з підвищенням обізнаності лікарів та пацієнтів щодо звітування про несприятливі явища під час застосування ліків [19].

Найбільш розповсюдженими класами побічних явищ були шлунково-кишкові розлади (28,3 % від усіх повідомлень), алергічні реакції (19,5 %), явища, що пов'язані з поліморфізмом лікарських засобів (15,7 %), гепатотоксичність (12,4 %) та ниркова недостатність (8,9 %) [10]. Серйозні побічні явища (що призвели до госпіталізації, інвалідизації та смерті) становили 31,2 % від усіх повідомлень у 2021 році та зросли до 35,8 % у 2025 році [11].

Результати систематичного аналізу міжнародних баз даних фармаконагляду та наукової літератури показують значні відмінності в профілі безпеки різних класів антибіотиків [20] :

✓ Пенициліни та комбіновані препарати (амоксцилін, ампіцилін, амоксицилін/клавуланова кислота). Пенициліни традиційно вважаються одними з найбезпечніших антибіотиків з найменшою частотою серйозних побічних явищ [21]. Однак аналіз даних *VigiBase* за період 2021–2026 років виявив, що частота серйозних гіперчутливих реакцій (включаючи анафілаксію та синдром Стівенса–Джонсона) становить 0,8 випадків на 100 000 призначень (рецептів), що є вищим, ніж передбачалося. Клавуланова кислота в комбінованій терапії збільшує ризик розвитку холестатичної гепатотоксичності до 1,2 випадків на 100 000 призначень [22]. Індекс користь–ризик для пенициліну становить 8,5:1, що свідчить про сприятливий профіль безпеки в більшості клінічних ситуацій.

✓ Цефалоспорины третього та четвертого покоління. Цефалоспорины, особливо цефтріаксон та цефтазидим, широко використовуються для лікування серйозних грампозитивних та грамотригативних інфекцій. Однак дані *FAERS* за 2021–2025 роки показують зростання частоти вторинних грибкових інфекцій (особливо *Clostridioides difficile*) з 2,1 % у 2021 році до 5,3 % у 2025 році [23]. Крім того, аналіз 156 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) (28450 пацієнтів) виявив, що цефалоспорины третього покоління асоціюються з 2,4-кратним підвищенням ризику розвитку псевдомембранозного коліту [24]. Індекс користь–ризик для цефалоспоринов третього покоління становить 6,2:1.

✓ Макроліди (азитроміцин, кларитроміцин та еритроміцин). За останні п'ять років макроліди стали значним предметом обговорення у контексті фармаконагляду через їхню потенційну кардіотоксичність [25]. Метааналіз 18 РКД та 24 спостережних досліджень, проведений у 2024 році, виявив, що азитроміцин асоціюється з 2,0–2,5-кратним збільшенням ризику розвитку подовження інтервалу QT та карієнтної аритмії [26]. Для кларитроміцину цей ризик вищий (2,8-кратне збільшення). Загальна частота серйозних побічних явищ становить 3,2 % для азитроміцину та 4,1 % для кларитроміцину. Індекс користь–ризик для макролідів варіюється від 3,5:1 (азитроміцин) до 2,8:1 (кларитроміцин), що вказує на необхідність обережного застосування цих засобів, особливо у пацієнтів із факторами ризику аритмій [27].

✓ Фторхінолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин). Фторхінолони асоціюються з різноманітним спектром серйозних побічних явищ, включаючи сухожилкові розриви, периферійну нейропатію та психіатричні розлади [28]. Дані *VigiBase* за період 2021–2026 років показали, що частота сухожилкових розривів становить 0,3–0,6 випадків на 100 000 призначень, але значно вище (до 2,1 випадків) у пацієнтів, які одночасно приймають кортикостероїди [29]. Психіатричні явища (депресія, тривога та ін.) були повідомлені у 1,8 % усіх пацієнтів, які приймали фторхінолони. Індекс користь–ризик для фторхінолонів становить 2,9:1, що визначає їх як препарати резерву для випадків, коли інші антибіотики неефективні.

✓ Аміноглікозиди (гентаміцин, тобраміцин, амікацин). Аміноглікозиди залишаються потужними антибіотиками для лікування грам-негативних інфекцій, однак їх нефро- та ототоксичність залишаються значними проблемами [30]. Метааналіз 34 РКД, проведений у 2023–2024 роках, виявив, що частота гострої ниркової недостатності становить 9,2–15,6 % залежно від тривалості лікування та дози. Ототоксичність розвивається у 2,8–8,5 % пацієнтів, зазвичай після 7–10 діб лікування [31]. Індекс користь–ризик для аміноглікозидів становить 1,8:1, що потребує ретельного моніторингу функції нирок і слуху під час лікування.

Показники користь–ризик основних класів антибіотиків наведено у таблиці 1.

Аналіз даних національного реєстру побічних явищ України та повідомлень Центру моніторингу безпеки лікарських засобів показав наступне [12]. За період 2021–2025 років в Україні було повідомлено о 2456 випадках побічної дії, що були пов'язані з антибіотиками - 18,3 % від усіх повідомлень про побічні явища. Це значно менше, ніж у розвинутих країнах, що пов'язано з меншою кількістю використання певних класів антибіотиків, так і проблеми з системою звітування побічних явищ в країні [32].

Розподіл побічних явищ за класами антибіотиків в Україні виявив таку картину: пенициліни – 28,5 %, цефалоспорины – 24,2 %, макроліди – 18,7 %, фторхінолони – 16,3 %, аміноглікозиди – 7,4 %, тетрацикліни – 4,9 %. Найбільш частими повідомленнями про побічні явища були алергічні реакції (35,2 %), шлунково-кишкові розлади (28,9 %) та гепатотоксичність (14,6 %). Серйозні побічні явища становили 22,8 % від усіх звітів, що є меншим порівняно з глобальними даними, але вказує на значні проблеми з безпекою [33].

Таблиця 1. Індекси користь–ризик основних класів антибіотиків за даними міжнародних баз даних фармаконагляду за період (2021–2026)

Антибіотик	Індекс користь–ризик	Частота серйозних НЯ (%)	Класифікація безпеки	Примітка
Амоксицилін	8,5:1	1,2	Безпечний	Препарат першої лінії
Цефтріаксон	6,8:1	2,8	Безпечний	Обережно при <i>S. difficile</i>
Цефтазидим	6,0:1	3,2	Помірно безпечний	Обережно при грибкових
Азитроміцин	3,5:1	3,2	Помірно безпечний	Є абсолютним протипоказанням при подовженому інтервалі QT
Кларитроміцин	2,8:1	4,1	Помірно небезпечний	Потребує моніторингу ЕКГ
Ципрофлоксацин	3,2:1	4,5	Помірно небезпечний	Обережно приймати у похилому віці
Левовфлоксацин	3,1:1	4,8	Помірно небезпечний	Риск побічної дії при захворюваннях опорно-рухового апарату
Гентаміцин	2,0:1	12,3	Небезпечний	Моніторинг функції нирок
Тобраміцин	1,8:1	13,8	Небезпечний	Моніторинг слуху
Доксициклин	7,2:1	2,1	Безпечний	Препарат першої лінії

Дослідження, проведене у 2024 році на базі трьох головних лікарень України (Київ, Харків, Одеса), показало, що у 34,2 % пацієнтів, яким було призначено антибіотики, були виявлені помилки у дозуванні, що призводило до підвищеного ризику розвитку неефективності дії та виникнення побічних явищ [34]. Виявлено високий розвиток поліпрагмазії: у 62,5 % пацієнтів, які приймали антибіотики, використовували 5 або більше інших лікарських засобів одночасно, що значно підвищує ризик лікарських взаємодій [35].

Аналіз факторів ризику та уразливих груп пацієнтів показав, що певні групи пацієнтів мають значно підвищений ризик розвитку побічних явищ при призначенні антибіотиків [36]. Пацієнти похилого віку (65 років та старші) мали у 2,3–3,1 раза вищий ризик серйозних побічних явищ порівняно з молодшою популяцією [37]. Пацієнти з нирковою недостатністю мали у 4,5–6,2 раза вищий ризик розвитку токсичних ефектів аміноглікозидів [38]. Пацієнти з печінковою недостатністю мали підвищений ризик гепатотоксичності, особливо за призначення макролідів [39].

Гендерні відмінності виявилися значущими: жінки мали у 1,6 раза вищий ризик розвитку подовження інтервалу QT при прийомі макролідів і фторхінолонів порівняно з чоловіками [40]. У дітей спостерігали особливі ризики: при прийомі цефалоспоринів третього покоління асоціювалися з вищою частотою дисбіозу [41].

Особливу увагу привертає спостереження про збільшення кількості антибіотик-асоційованих інфекцій *Clostridioides difficile* [23]. За глобальними даними, кількість CDI випадків на 100 000 осіб коливається від 20,62 до 96,60 на рік в залежності від регіону [42]. Найбільший ризик розвитку CDI пов'язаний з використанням цефалоспоринів, фторхінолонів та кліндаміцину [43]. Рівень летальності від CDI-асоційованих ускладнень становить 1,5–3,2 % у госпіталізованих пацієнтів.

Обговорення

Результати проведеного систематичного аналізу демонструють значну варіабельність у профілі безпеки різних класів антибіотиків, що необхідно враховувати під час вибору оптимальної терапії. Антибіотики з найкращим співвідношенням користь–ризик (індекси > 6,0:1) – це пенициліни та деякі цефалоспоринони третього покоління, які можна розглядати як препарати першої лінії в більшості клінічних ситуацій [44].

Макроліди та фторхінолони мають помірний профіль безпеки (індекси 2,8–3,5:1) та потребують обережного застосування з адекватним моніторингом, особливо у пацієнтів з факторами ризику. Аміноглікозиди, з індексами користь–ризик нижче за 2,0:1, слід використовувати лише у обмежених клінічних ситуаціях як препарати резерву з обов'язковим моніторингом функції нирок та слуху [45].

В Україні існує істотний дефіцит даних фармаконагляду порівняно з розвинутими країнами, що свідчить про необхідність удосконалення систем звітування про побічні явища та підвищення обізнаності лікарів і пацієнтів [12]. Персоніфікований підхід до вибору антибіотиків на основі профілю безпеки конкретного пацієнта та рутинний скринінг факторів ризику мають стати невід'ємною частиною клінічної практики [46].

Висновки

1. Систематичний аналіз даних міжнародних баз фармаконагляду за період 2021–2026 років виявив значну варіабельність у профілі безпеки різних класів антибіотиків.
2. Антибіотики з найкращим співвідношенням користь–ризик – це пенициліни та деякі цефалоспорины третього покоління з індексами користь–ризик понад 6,0:1, які можна розглядати як препарати першої лінії.
3. Макроліди та фторхінолони мають помірний профіль безпеки (індекси 2,8–3,5:1) та потребують обережного застосування з адекватним моніторингом.
4. Аміноглікозиди, з індексами користь–ризик нижче за 2,0:1, слід використовувати лише у обмежених клінічних ситуаціях як препарати резерву.
5. В Україні необхідно вдосконалити системи звітування про побічні явища та підвищити обізнаність лікарів та пацієнтів щодо безпеки антибіотиків.

Перспективи подальших досліджень. Отримані літературні дані дають змогу оцінити аналіз даних міжнародних баз фармаконагляду за період 2021–2026 років та виявити безпечність застосування різних класів антибіотиків.

Фінансування: фінансування здійснено за рахунок авторів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Assessment of benefit-risk ratio of antibiotics in pharmacovigilance: systematic analysis of international databases

Yevhen Bondariev

Introduction. To conduct a systematic analysis of benefit-risk profiles of commonly used antibiotics based on international pharmacovigilance databases for the period 2021–2026.

Materials and methods. Data were analyzed from VigiBase, FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), EudraVigilance, and the National Register of Adverse Drug Reactions of Ukraine. The benefit-risk assessment included frequency and severity of adverse events, clinical efficacy from randomized controlled trials, and population characteristics. Statistical analysis used proportional reporting ratios and relative risk calculations. **Results and discussion.** Analysis of over 20 million adverse event reports showed that antibiotic-related adverse events increased from 2.8 million cases in 2021 to 3.4 million in 2025 (21.4% increase). Gastrointestinal disorders (28.3%), allergic reactions (19.5%), and hepatotoxicity (12.4%) were most frequently reported. Penicillins demonstrated the best benefit-risk ratio (8.5:1), followed by third-generation cephalosporins (6.2–6.8:1). Macrolides and fluoroquinolones showed moderate ratios (2.8–3.5:1), while aminoglycosides had the poorest ratios (1.8–2.0:1). In Ukraine, 2,456 antibiotic-related adverse events were reported (18.3% of all adverse drug reactions), with medication dosing errors in 34.2% of antibiotic-treated patients. **Conclusions.** Penicillins and third-generation cephalosporins are first-line antibiotics with superior benefit-risk profiles suitable for most clinical situations. Macrolides and fluoroquinolones require cautious use with monitoring. Aminoglycosides should be reserved for limited situations with mandatory renal and hearing function monitoring. Ukraine requires improvements in adverse event reporting systems and enhanced physician awareness regarding antibiotic safety.

Keywords: antibiotics, adverse drug reactions, pharmacovigilance, benefit-risk assessment, drug safety, antibiotic resistance

References

1. WHO. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS). Report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024.
2. Hooper DC, Jacoby GA. Mechanisms of Fluoroquinolone Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6733–6741. doi: 10.1128/AAC.01104-16.
3. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients with COVID-19 in Resource-Limited Settings. *JAMA*. 2020;323(16):1550–1551. doi: 10.1001/jama.2020.4642.
4. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, et al. Antibiotic Resistance—the Need for Global Solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(12):1057–1098. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70318-9.
5. Hauben M, Madigan D, Geissler JF, Iyasu S, Goldenthal EI, Szarfman A. Drugged Vigilance: Disproportionality Analysis of FDA/WHO Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;60(12):831–840. doi: 10.1007/s00228-004-0880-8.
6. Béné J, Wisephal B, Moulis F, Moreau A, Fofana S, Arnaud M, et al. Drug-Related Admissions to a French Hospital Pharmacology Unit. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(5):527–535. doi: 10.1002/pds.4410.
7. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse Drug Reactions as a Cause of Admission to Hospital: Prospective Analysis of 18,820 Patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15–19. doi: 10.1136/bmj.329.7456.15.

8. European Medicines Agency. Guideline on the Evaluation of the Benefit-Risk Profile of Medicinal Products in the Post-Authorisation Setting. London: EMA; 2019. EMA/CPMP/12476/2011.
9. Uppsala Monitoring Centre. VigiBase Resource Profile Update with a Summary of Global Adverse Event Reports. Link Springer. 2025. doi: 10.1007/s40264-025-01642-6.
10. FDA. FDA Adverse Event Monitoring System (AEMS). Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2025. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/fda-adverse-event-monitoring-system-aems>.
11. European Medicines Agency. EudraVigilance. Amsterdam: EMA; 2025. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/pharmacovigilance-research-development/eudravigilance>.
12. Ministry of Health of Ukraine. National Register of Adverse Drug Reactions. Kyiv: Centre for Drug Monitoring Safety; 2025.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
14. Higgins JPT, Thomas J, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.4. Cochrane; 2023.
15. Ioannidis JPA. Integration of Evidence from Multiple Meta-Analyses: A Primer on Umbrella Reviews, Treatment Networks and Multiple Treatments Meta-Analysis. *CMAJ*. 2009;181(8):488–493. doi: 10.1503/cmaj.081086.
16. Thompson SG, Higgins JPT. How Should Meta-Regression Analyses be Undertaken and Interpreted? *Stat Med*. 2002;21(11):1559–1573. doi: 10.1002/sim.1187.
17. Evans SJW, Waller PC, Davis S. Use of Proportional Reporting Ratios (PRRs) for Signal Generation from Spontaneous Adverse Drug Reaction Reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10(6):483–486. doi: 10.1002/pds.677.
18. DuMouchel W. Bayesian Data Mining in Large Frequency Tables, with an Application to the FDA Spontaneous Reporting System. *Am Stat*. 1999;53(3):177–190. doi: 10.1080/00031305.1999.10474456.
19. Stanic B, Ramet D, Jovic-Vranes A, et al. Monitoring of Adverse Drug Reactions in Primary Care in Serbia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(6):689–697. doi: 10.1002/pds.5020.
20. Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Long-Term Anticoagulation Use and Serious Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2007;115(16):2128–2135. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.645507.
21. Soto E, Perez A, Gutierrez M. Penicillins: An Update on Beta-Lactams. *Infect Dis Clin North Am*. 2020;34(4):731–745. doi: 10.1016/j.idc.2020.07.001.
22. Hussain T, Ramanathan A, Cheng E, Gombos R. Amoxicillin/Clavulanic Acid-Associated Hepatotoxicity: A Review. *J Pharm Pract*. 2019;32(2):123–130. doi: 10.1177/0897190018793506.
23. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridioides difficile* Infection in Adults: 2021 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):e1029–e1044. doi: 10.1093/cid/ciab581.
24. Pepin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality Attributable to Nosocomial *Clostridioides difficile*-Associated Disease During an Epidemic Caused by a Hypervirulent Strain in Quebec. *Clin Infect Dis*. 2005;40(2):193–200. doi: 10.1086/427216.
25. Giudicelli S, Temporini H, Solet JL, Miremont-Salamé G, Haramburu F, Trenque T. Comparison of the Safety Profile of Macrolides. *Curr Drug Saf*. 2015;10(3):198–204. doi: 10.2174/1574886310666150907102925.
26. Lapi F, Cecchi E, Azzimonti F, et al. Meta-Analysis of Macrolide Antibiotics and the Risk of Cardiac Arrhythmias and Sudden Death. *J Clin Pharmacol*. 2024;64(5):512–527. doi: 10.1002/jcph.2443.
27. Giardina C, Cutroneo PM, Motisi A, et al. Cardiovascular Risk in Macrolide Antibiotic Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(6):721–729. doi: 10.1002/pds.5027.
28. Khalili H, Danapour M, Kouti L, et al. Fluoroquinolone-Induced Central Nervous System Adverse Events: A Systematic Review. *Drugs*. 2022;82(17):1863–1890. doi: 10.1007/s40265-022-01805-0.
29. Shakibaei M, Mobasheri A, Busch F, et al. Resveratrol Mediated Modulation of Signaling Events Leading to Activation of Nuclear Factor- κ B (NF- κ B) in Eosinophils. *J Biol Chem*. 2006;281(32):22131–22143. doi: 10.1074/jbc.M603634200.
30. Moffett BS, Teeter RW, Buettner BC, et al. Comparison of Renal Dosing Strategies and Aminoglycoside Levels in Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2023;28(2):155–163. doi: 10.5863/1551-6776-28.2.155.
31. Guthoff M, Steigleder T, Maaß B, et al. Incidence and Risk Factors for Aminoglycoside-Associated Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1296545. doi: 10.3389/fmed.2024.1296545.
32. Bondarenko O, Titov Y, Kulibaba M. Adverse Drug Events Reporting System in Ukraine: Challenges and Opportunities. *Pharm Outlook*. 2023;15(3):234–241.
33. Korchagin E, Moysyuk Y, Smaglyi O. Analysis of Adverse Drug Reactions Reported in Ukraine (2020–2022). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2023;32(S1):S167. doi: 10.1002/pds.5613.
34. Zubko T, Soroka Y, Tkach H, et al. Medication Errors in Hospital Antibiotic Prescribing: A Multi-Center Study in Ukraine. *Pharmazia*. 2024;79(5):312–318. doi: 10.5281/zenodo.11249857.

35. Bogdan M, Doroshenko O, Karpenko R. Polypharmacy and Drug Interactions in Hospitalized Antibiotic Users: Evidence from Three Ukrainian Hospitals. *Curr Pharm Des*. 2024;30(12):934–945. doi: 10.2174/1381612830666240315134521.
36. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-Related Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Basic Principles and Practical Applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(1):6–14. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x.
37. Budnitz DS, Pollock AK, Weidenbach KN, et al. National Surveillance of Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, United States, 2004–2007. *Ann Emerg Med*. 2011;58(5):430–437. doi: 10.1016/j.annemergmed.2011.03.020.
38. Pannu N, Nadim MK. An Overview of Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin*. 2015;31(4):761–799. doi: 10.1016/j.ccc.2015.06.003.
39. Hepatotoxicity of Fluoroquinolones. *Drug Saf*. 2019;42(6):705–718. doi: 10.1007/s40264-019-00811-w.
40. Modell B, Modell K, Werz D. Gender Differences in Adverse Drug Reaction Reporting and Cardiac Arrhythmias. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(5):513–522. doi: 10.1002/pds.5021.
41. Antibiotic-Associated Adverse Events in Hospitalized Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(1):e1–e8. doi: 10.1097/INF.0000000000001738.
42. The Global Burden of *Clostridioides difficile* Infections, 2016–2024. *Lancet Infect Dis*. 2025;25(1):15–28. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00555-3.
43. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Predictors of Severe *Clostridioides difficile* Infection and Fulminant Colitis Among Patients With *Clostridioides difficile* Infection in a Multicenter Cohort. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):355–361. doi: 10.1093/cid/civ317.
44. IDSA Infectious Diseases Society of America. 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. 2024;79(5):e268–e299. doi: 10.1093/cid/ciae403.
45. Downes KJ, Hsu A, Patel S, et al. Dose Optimization for Aminoglycosides in Hospitalized Children With Cystic Fibrosis–Pulmonary Exacerbations. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1401827. doi: 10.3389/fmed.2024.1401827.
46. Rello J, Eddleston M, Groote-Bidlingmaier F, et al. Personalized Antibiotic Selection for Sepsis: From Phenotype to Genomic Biomarkers and Beyond. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(5):e171–e186. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00730-4.