

# Существует ли необходимость в широком назначении антибиотиков пациентам с COVID-19?

\*Н. А. КАРОЛИ, А. П. РЕБРОВ

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

## Is There a Need to Widely Prescribe Antibiotics in Patients with COVID-19?

\*NINA A. KAROLI, ANDREY P. REBROV

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia

### Резюме

Последние два года пандемия SARS-CoV-2 доминировала во всех аспектах здравоохранения во всем мире, оставляя нередко другие долгосрочные общественные проблемы со здоровьем в тени. Несмотря на то, что COVID-19 является вирусным заболеванием, применение антибиотиков (АБ) у этих пациентов было обычной практикой, особенно в начале пандемии. Использование АБ у больных новой коронавирусной инфекцией (НКИ) достигает более 70% случаев. Подозрение на сопутствующую бактериальную инфекцию, отсутствие эффективных средств лечения НКИ, терминологические проблемы, связанные с определением «пневмония», возможно, были мотивирующим фактором такого широкого использования. Данные проведенных исследований свидетельствуют, что в настоящее время недостаточно доказательств для широкого эмпирического использования антибиотиков у большинства госпитализированных больных, так как общая доля бактериальных инфекций при COVID-19 достаточно низкая. Так, по данным большинства исследователей, сочетанная бактериальная инфекция встречается редко и составляет менее 10%. Необоснованное назначение антибиотиков пациентам с COVID-19 может привести к осложнениям, которых можно избежать, включая повышенную бактериальную резистентность, инфекцию *Clostridioides difficile*, почечную недостаточность и многое другое. В статье представлена информация о частоте АБ терапии на различных этапах оказания медицинской помощи. Проведен анализ данных о характере антибиотиков, назначаемых у госпитализированных и амбулаторных пациентов с COVID-19 в разных странах. Представлены рекомендации разных стран по АБ терапии у больных COVID-19. **Заключение.** Рассмотренные данные подтверждают несоответствие между необоснованным и чрезмерным назначением антибиотиков пациентам с COVID-19 и малочисленностью доказательств ассоциированных бактериальных инфекций.

**Ключевые слова:** COVID-19; антибиотики; терапия

**Для цитирования:** Кароли Н. А., Ребров А. П. Существует ли необходимость в широком назначении антибиотиков пациентам с COVID-19? *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 11–12: 64–78. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-64-78>.

### Abstract

Over the past two years, the SARS-CoV-2 pandemic has dominated all aspects of health care around the world, often leaving other long-term public health problems in the background. Despite the fact that COVID-19 is a viral disease, the use of antibiotics in these patients was common practice, especially at the beginning of the pandemic. The use of antibiotics (ABs) in patients with the novel coronavirus infection (NCI) reaches over 70% cases. Suspected concomitant bacterial infection, lack of effective means of treating NCI, terminological problems associated with the definition of «pneumonia» may have been the motivating factor for such widespread use. The data of the conducted studies indicate that there is currently insufficient evidence for the widespread empirical use of antibiotics in the majority of hospitalized patients, as the total proportion of bacterial infections in COVID-19 is quite low. Thus, according to most researchers, combined bacterial infection is rare and is less than 10%. Unjustified prescription of ABs to patients with COVID-19 can lead to complications that could otherwise have been avoided, including increased bacterial resistance, *Clostridioides difficile* infection, kidney failure, and much more. The article provides information on the frequency of AB therapy at various stages of medical care. The analysis of data on the nature of antibiotics prescribed to inpatients and outpatients with COVID-19 in different countries was carried out. Recommendations from different countries on AB therapy in patients with COVID-19 are presented. **Conclusion.** The data reviewed confirm the discrepancy between the unjustified and excessive prescribing of antibiotics to patients with COVID-19 and the small number of evidence of associated bacterial infections.

**Keywords:** COVID-19; antibiotics; therapy

**For citation:** Karoli N. A., Rebrov A. P. Is there a need to widely prescribe antibiotics in patients with COVID-19? *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 11–12: 64–78. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-64-78>.

© Коллектив авторов, 2022

\*Адрес для корреспонденции: ул. Б. Казачья, 112, Саратовский ГМУ, г. Саратов, Россия, 410012.  
E-mail: nina.karoli.73@gmail.com

© Team of Authors, 2022

\*Correspondence to: 112 B. Kazachya st., Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, 410012 Russian Federation. E-mail: nina.karoli.73@gmail.com

Последние два года пандемия SARS-CoV-2 доминировала во всех аспектах здравоохранения во всём мире, оставляя нередко другие долгосрочные общественные проблемы со здоровьем в тени. Тем не менее, после COVID-19 мы не должны упускать из виду проблемы, которые будут сохраняться и потенциально могут усугубиться этой пандемией.

Имеющиеся данные о частоте бактериальных инфекций у пациентов с COVID-19 позволяют предположить, что заболеваемость этими инфекциями низкая, но при этом большое число пациентов получает антибиотики при поступлении в стационар или во время госпитализации. Ранняя бактериальная коинфекция зарегистрирована только у 1,2–3,5% пациентов с COVID-19 [1–4]. Отсутствие надёжных эпидемиологических данных в начале фазе пандемии, относительно высокая заболеваемость сопутствующими бактериальными инфекциями в большинстве случаев исследований гриппа и ассоциации бактериальной коинфекции с повышенной заболеваемостью и смертностью больных [5–6], вероятно, влияют на решение врача о начале лечения антибиотиками. Необходимо отметить также актуальные для нашей страны терминологические проблемы с определением характера поражения лёгких при НКИ [7].

Широкое эмпирическое использование противомикробных препаратов может привести к развитию нежелательных явлений, включая развитие устойчивости к ним в долгосрочной перспективе. В течение многих лет ведущие эксперты в области общественного здравоохранения и национальной безопасности били тревогу по поводу растущей угрозы устойчивых к антибиотикам бактерий. Чем больше используется антибиотиков, тем быстрее развиваются бактерии, чтобы противостоять им, что приводит к появлению так называемых «супербактерий» — бактерий, которые чрезвычайно трудно или невозможно вылечить существующими лекарствами. Сведение к минимуму необоснованного назначения антибиотиков имеет решающее значение для замедления распространения этих устойчивых, иногда смертельных патогенов. В то же время появившиеся данные о чрезмерном использовании АБ вызывают опасения в связи с осознанием врачами и специалистами здравоохранения последующего вреда, связанного с ростом бактериальной устойчивости [7].

Следовательно, крайне важно сократить широко распространённое необдуманное использование антибиотиков у пациентов с COVID-19.

Цель работы — обобщение результатов частоты и характера использования антибиотиков у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (НКИ).

**Методология.** Для подготовки обзора использовалась база данных «PubMed», «ResearchGate»,

«eLibrary». В качестве ключевых слов использовались «COVID-19», «SARS-COV2» и «antibiotics», «антибиотик». Этот литературный обзор включал оригинальные исследовательские статьи, тематические исследования, серии случаев, обсервационные исследования, метаанализы и систематические обзоры, опубликованные с декабря 2019 г. по май 2022 г.

## Частота антибактериальной терапии

Лечение антибиотиками при НКИ в основном применялось в качестве профилактики для предотвращения дальнейших бактериальных коинфекций среди госпитализированных (а порой и у амбулаторных) пациентов, но в некоторых странах было широко распространено (особенно в первый год пандемии) использование противомикробных препаратов при лечении госпитализированных пациентов с COVID-19 как часть стандартного пакета лечения самой инфекции (например, азитромицин в комбинации с гидроксихлорохином) [8].

Данные отдельных исследований и систематических обзоров свидетельствуют, что более 70% пациентов с НКИ получали антибактериальную терапию, преимущественно широкого спектра и часто эмпирически, нередко до получения подтверждения НКИ [2, 3, 9–26]. По данным одного из систематических обзоров (обхват публикацией с ноября 2019 г. по декабрь 2020 г.), из 28093 пациентов 58,7% получали АБ [9]. Процент пациентов, получавших АБ, в анализируемых статьях различался: от 1,3 до 100% охвата, и только в 9,9% статей сообщается о менее чем 50% охвате антибиотиками. Так, например, по данным Национального регистра Кореи (6871 пациент), частота назначения АБ госпитализированным больным составила 43% [27].

Чаще всего АБ назначали пациентам, госпитализированным в ОИТ. Так, по данным ряда исследований, 86–97% пациентов получали в ОИТ антибиотики [3, 15, 17, 28–30]. Также активно антимикробная терапия проводилась в стационарах (74,8%) и меньше всего в смешанных стационарных/амбулаторных условиях (59,3%) [15]. По нашим данным, частота стационарного назначения АБ достигает 90–100% [31].

В то же время, данные одного из систематических обзоров показывает, что в первые шесть месяцев пандемии средняя частота назначения антибиотиков была сходной между пациентами с тяжёлым или критическим заболеванием (75,4%) и пациентами с лёгким или умеренным заболеванием (75,1%) [32]. Аналогичные данные о высокой (77%) частоте назначения АБ пациентам с лёгким течением НКИ сообщали и другие авторы [33].

По данным одного из крупнейших на сегодняшний день обзоров применения антибиотиков у 213 338 взрослых и детей в 716 больницах США, частота их использования у стационарных пациентов с COVID-19 составила 889 дней терапии/1000 койко-дней, из них 932 дней терапии/1000 койко-дней среди стационарных пациентов, поступивших в реанимацию, и 988 дней терапии/1000 койко-дней среди пациентов, нуждающихся в ИВЛ. Среди взрослых стационарных пациентов с COVID-19 получали антибиотикотерапию 77,5% [34].

В 96% случаев назначения АБ госпитализированным пациентам с COVID-19 препарат назначался при поступлении или в течение первых 48 ч после госпитализации, однако есть указания на более поздний период назначения АБ — в среднем семь дней [14, 17, 30, 35]. Обзор назначения антибиотиков в 15 больницах Шотландии показывает, что в 62,4% случаев лечение антибиотиками начинали в день поступления пациента [36]. В исследовании, проведённом среди пациентов с НКИ, 72% пациентов получали противомикробные препараты для лечения инфекций нижних дыхательных путей. Однако респираторные возбудители были идентифицированы только у 6% больных. Антимикробное лечение продолжалось и после положительного ПЦР-теста на SARS-CoV-2 и отсутствия признаков бактериальной инфекции у большинства пациентов. В целом средняя продолжительность лечения противомикробными препаратами в упомянутом исследовании составила семь дней [37].

По данным одного из исследований, 30% пациентов получили повторный курс антибиотиков, а 11% пациентов получили более 2 курсов антибиотиков во время госпитализации [17]. Это подтверждают и наши собственные данные [31], и данные других авторов [30, 38, 39]. Причём, в отделениях реанимации процент назначения нескольких АБ выше. Так, по данной одной из работ, все пациенты получали антибиотики при поступлении в ОИТ, 75% перешли на второй антибиотик, 55% — на третий, при этом только 9 и 14% пациентов, соответственно, имели положительные результаты посева [38].

Данные метаанализа свидетельствуют, что антибиотики чаще назначались с увеличением возраста пациента (ОР 1,45 на 10 лет, 95% ДИ 1,18–1,77), пациентам на ИВЛ (ОШ 1,33 на 10% увеличения, 95% ДИ 1,15–1,54) [15]. По данным шотландского исследования, уровни С-реактивного белка не менее 100 мг/л и наличие ХОБЛ также были положительно связаны с назначением противомикробных препаратов [36]. Интересно, что наличие сопутствующих заболеваний не показало своей значимости в отношении назначения АБ [9]. Ещё в одном исследовании были выявлены следующие факторы, ассоциированные с назначением АБ: ли-

хорадка при поступлении (ОШ 2,97; 95% ДИ 1,42–6,22), более низкое отношение  $SpO_2/FiO_2$  при поступлении (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,92–0,99), ранее существовавшее заболевание лёгких (ОШ 3,04; 95% ДИ 1,12–8,27) и повышение уровня нейтрофилов [35].

В работе J. Calderón-Paño и соавт. [40] проведён анализ частоты и обоснованности назначения АБ 13932 госпитализированным пациентам с НКИ. Антибиотики не получали 3047 (21,6%) больных, 6116 (43,9%) человек получали АБ надлежащим образом, а 4769 (34,2%) пациентам препараты назначались без должных показаний. Использование АБ было особенно высоким у пациентов в отделении интенсивной терапии, хотя ненадлежащее использование в этих условиях было относительно низким (20%). Широкое использование антибиотиков при этом контрастирует с низкой частотой обнаружения бактериальной коинфекции или суперинфекции: только у 10% пациентов была подтверждена лёгочная бактериальная инфекция, а у 2% — была бактериальная инфекция другого происхождения (бактериемия, связанная с венозным катетером и инфекция мочевыводящих путей).

Ещё в одном систематическом обзоре авторы анализировали целесообразность назначения АБ стационарным пациентам (получали 82%) с НКИ, основываясь на данных, которые были представлены в анализируемых статьях [32]. Только 12,9% тяжёлых или критических больных и 13,6% пациентов с лёгкой или средней степенью тяжести НКИ получали АБ по клиническим показаниям. При этом у пациентов, которым АБ назначались по клиническим показаниям, по сравнению с теми, кому антибиотики назначались без клинических показаний, отмечены более низкий уровень смертности (9,5 против 13,1%), более высокая частота выписки (80,9 против 69,3%) и более короткая продолжительность госпитализации (9,3 дня против 12,2 дня). По данным другого обзора, только 17,6% пациентов с НКИ, получавших антибиотики, имели вторичные инфекции [13]. В другом исследовании 52% госпитализированных больных с COVID-19 получали один или несколько антибиотиков (36%) [41]. При этом только 20% больных был поставлен диагноз подозреваемой или подтверждённой бактериальной пневмонии, а у 9% пациентов диагностирована внебольничная инфекция мочевыводящих путей. По данным других авторов, из 410 госпитализированных больных всего было назначено 574 антибиотика 342 (83,4%) пациентам. Из них 80,1% больных COVID-19 не имели признаков бактериального заражения [23]. Аналогичные данные были получены и в работе A. G. M. Neto с соавт. [19]: в общей сложности 67% пациентов получали антибактериальную терапию, но у 72% не было установлено наличие бактериальной инфекции.

Почти половина всех антибиотиков, назначенных в амбулаторных условиях, предназначены для лечения инфекций дыхательных путей, хотя от одной трети до половины АБ неправильно назначались пациентам без бактериальной респираторной инфекции [42, 43]. Врачи амбулаторного звена сталкиваются с трудностями в дифференциальной диагностике ковидной и нековидной инфекции респираторного тракта, решая вопрос о назначении/неназначении АБ в лечении инфекции. Более чем когда-либо необходим стандартизированный подход, основанный на наилучших доступных доказательствах, который способствует разумному применению антибиотиков при инфекциях дыхательных путей.

Необходимо отметить, что большинство острых заболеваний верхних дыхательных путей, до половины обострений ХОБЛ являются вирусными и не требуют назначения антибактериальной терапии. Её назначение может потребоваться при доказанной бактериальной пневмонии (соответствующие изменения на рентгенограмме, повышение провоспалительных маркеров), доказанном бактериальном обострении ХОБЛ (гнойная мокрота, повышение провоспалительных маркеров), остром среднем отите, остром бактериальном фарингите (положительный тест на стрептококк группы А), синусите без эффекта на исходную терапию назальными стероидами [42].

Большинство исследований по антимикробной терапии у больных НКИ касались, преимущественно, стационарного этапа лечения. Данные по амбулаторному назначению АБ ограничены и, порой, разноречивы. По данным одной из лондонских клиник, 90% госпитализированных пациентов уже получали АБ терапию, при этом бактериальная инфекция не была подтверждена ни у одного пациента [44]. По данным нескольких исследований, АБ амбулаторно назначались значительно реже, чем в стационаре — около 30–40% больным с COVID-19 [14, 22, 36, 45, 46], ещё меньше (около 3%) — в работе R. W. Stevens и соавт. [29]. По информации G. Peñalva и соавт. [47], использование АБ в первичной медико-санитарной помощи в Андалузии (Испания) уменьшилось в период пандемии COVID-19 с наиболее резким спадом во втором квартале 2020 г., когда был введён карантин, связанный с НКИ. Аналогичные данные были получены в США, где с января по май 2020 г. число пациентов, которым были выписаны антибиотики, сократилось с 20,3 до 9,9 млн, превысив ожидаемое сезонное снижение на 33% и 6,6 млн пациентов [48]. Авторы связывают это как с изменением модели обращения за медицинской помощью и лекарствами в Соединённых Штатах в условиях пандемии, так и с ограничениями социальных контактов, что могло потенциально повлиять на передачу респираторных инфекций,

которые обычно лечат антибиотиками в амбулаторных условиях.

По данным нашего исследования, на амбулаторном этапе АБ получали 53,2% больных с НКИ [49]. Аналогичные данные по частоте амбулаторного применения АБ (47%) отмечены в Бангладеше [33]. При этом 25% пациентов, принимавших АБ до госпитализации, сообщали о посещении неофициальных (незарегистрированных) поставщиков медицинских услуг и самостоятельном назначении антибиотиков. Люди в Бангладеше, независимо от социально-экономического положения и образования, принимали лекарства, отпускаемые без рецепта, не консультируясь с квалифицированными медицинскими работниками. Эта практика самолечения увеличилась до 88% во время пандемии COVID-19. Было обнаружено, что приём лекарств без проведения теста на COVID-19 для выявления симптомов, таких как лихорадка, боль в горле или кашель, является обычным явлением; ивермектин (77%) и азитромицин (54%) были наиболее часто используемыми препаратами для самолечения в Бангладеше во время пандемии COVID-19. Аналогичная проблема была выявлена и в Перу, где уровень самолечения АБ до госпитализации составил 28,3% [50].

Тема «самолечения» и «самоназначения» АБ также актуальна для нашей страны. По нашим данным, среди амбулаторных пациентов до обращения за медицинской помощью АБ самостоятельно начали принимать 83,6% больных, а 50% из них принимали два и более препарата [49]. Это свидетельствует о необходимости введения ограничительных мер по возможности самостоятельного приобретения пациентом АБ без назначения врача (что было сделано в ряде регионов страны в 2021 г.), о проведении разъяснительной работы среди населения о недопустимости самолечения АБ при НКИ.

Хотя большинство исследований не позволяет определить долю нецелесообразно проведённых курсов лечения АБ, несоответствие между процентом пациентов, получавших антибиотики, и теми, у кого были диагностированы бактериальные инфекции, указывает на то, что некоторые пациенты получали антибиотики без должной необходимости. Это необоснованное назначение, вероятно, было вызвано такими факторами, как проблемы с дифференциацией поражения лёгких при COVID-19 от бактериальной пневмонии, опасениями, что пациенты могут иметь бактериальные сопутствующие инфекции, а также ограниченным пониманием и опытом ведения пациентов с COVID-19 на ранних этапах пандемии. Учитывая это, а также высокий риск нежелательных последствий, в том числе побочные эффекты, токсичность, резистентность и развитие инфекции, вызванные *Clostridioides difficile*, врачам целесо-



образно более тщательно подходить к вопросу назначения АБ у пациентов с НКИ как на стационарном, так и на амбулаторном этапах [20, 51–55]. Для людей с подозрением на бактериальную инфекцию выбор антибиотиков должен основываться на местных данных об эффективности АБ и резистентности к ним, а также данных преморбиды пациента. В случае отсутствия подтверждения наличия бактериальной инфекции, назначенные ранее АБ должны быть отменены как можно скорее.

Как известно, длительность антибактериальной терапии определяется индивидуально в соответствии с характером заболевания, особенностью течения процесса, наличия осложнений и т. д. Не определена длительность терапии и при НКИ. Так, по данным одного из исследований, длительность терапии АБ у госпитализированных пациентов составила 1–2 дня, а у подавляющего числа больных (84,1%) была завершена в срок до 5 дней [1]. Аналогичные данные были получены и в других работах, где большинство пациентов получали антибиотики в течение 5–7 дней [4, 35, 44, 56]. По данным ещё одной работы, средняя продолжительность терапии АБ на стационарном этапе составляет 5,4 дня (5,5 дня для лёгких случаев, 3,5 дня для случаев средней тяжести и 6,5 дней для тяжёлых случаев), на амбулаторном — 6,3 дня [29]. По нашим данным, длительность антибактериальной терапии составила от 1–2 до 14 дней [31], что совпадает с данными других авторов [30]. Однако необходимо отметить, что в нашу работу, в отличие от исследования L. Mustafa и соавт. [30], включались пациенты с различной тяжестью НКИ, не госпитализированные в ОИТ.

По данным опроса врачей, средняя зарегистрированная обычная продолжительность лечения антибиотиками составляла 7,12 (SD=2,44 дней: 5 дней (SD=1,55) — в Северной Америке, 5,44 дня (SD=1,67) — в Великобритании, 6,59 дня (SD=2,11) — в Испании, 6,87 дня (SD=2,09) — в Португалии, 7,2 дня (SD=2,25) — в Италии, 7,35 дня (SD=1,37) — в Словении, 7,63 дня (SD=2,78) — в Турции и 8,47 дня (SD=3,04) — в других странах [57].

При определении длительности терапии АБ важное значение имеют подходы к деэскалации терапии, принятые в разных странах и клиниках. Рациональный подход к терапии АБ считает целесообразным полное прекращение приёма антибиотиков через 24–96 ч в зависимости от диагностических данных (например, подтверждение наличия НКИ, отсутствие данных за бактериальную инфекцию). V. M. Vaughn и соавт. [2] показали, что 54,4% пациентов, начавших эмпирическую антибиотикотерапию, прекратили приём антибиотиков в течение 1 дня после того, как результаты теста на COVID-19 оказались положительными. Кроме того, у 35,9% пациентов, которые продолжали принимать антибиотики и у которых

не было подтверждённой внебольничной бактериальной коинфекции, приём антибиотиков был прекращён в течение 5 дней, что короче, чем рекомендуется для лечения бактериальной пневмонии. Хотя в исследовании не предоставлено никаких данных об исходах в отношении продолжительности приёма антибиотиков, данные свидетельствуют о том, что раннее прекращение приёма антибиотиков возможно и, вероятно, целесообразно для пациентов с COVID-19, особенно с учётом низких показателей бактериальной коинфекции, наблюдаемых в ряде исследований [2].

По нашим данным, антибактериальная терапия проводилась всеми группами препаратов длительного времени. Максимальное число дней приёма макролидов (без учёта предшествующей АБ терапии на амбулаторном этапе) — 16 дней, респираторных фторхинолонов — 22 дня, цефалоспоринов 3 поколения — 19 дней, цефалоспоринов 4 поколения — 17 дней, карбапенемов — 34 дня. Практически в 100% АБ препараты назначались в первые сутки поступления пациентов, а терапия продолжалась до момента выписки больного из стационара [31].

Ещё один аспект, на который необходимо обратить внимание, это способ применения АБ. Крупномасштабное исследование показало, что 58% из 1099 пациентов получали внутривенные антибиотики [58]. Ещё в одной работе отмечено, что доля антибиотиков, вводимых внутривенными инъекциями или инфузиями, была в три раза выше, чем пероральных антибиотиков [35]. Частично авторы объясняют это числом интубированных пациентов в отделении интенсивной терапии. Однако даже пациенты, госпитализированные исключительно в палату, получали чаще АБ в/в, чем перорально (соотношение внутривенно/перорально 1,36) [35]. По нашим данным, также более половины госпитализированных больных с НКИ, получавших АБ, применяли их парентерально (внутримышечно — чаще или внутривенно) [31].

При отсутствии показаний к парентеральной терапии рекомендуется, чтобы переход от внутривенного к пероральному введению выполнялся в течение 48–72 ч. К сожалению, эти рекомендации соблюдаются редко. По данным одного из исследований, средняя продолжительность внутривенного введения противомикробных препаратов составляла 5 дней, и только у 34 пациентов был переход на пероральные препараты [37].

Отмечено, что антибиотики не снижали риск развития бактериальных коинфекций среди госпитализированных больных, так как бактериальная пневмония выявлялась не реже, а даже чаще у больных, получавших антибиотики [11]. Недавнее небольшое ретроспективное исследование из Швейцарии 48 пациентов с COVID-19 не показало

различий в смертности или отсроченных внутрибольничных инфекциях при сравнении пациентов, получавших АБ до поступления в ОИТ, и пациентов, их не получавших [55]. Интересную особенность отметили авторы одного из исследований во Франции: длительную персистенцию бактерий в лёгких пациентов, адекватно лечившихся от вентилятор-ассоциированной пневмонии. Авторы наблюдали более высокий уровень (33,5%) положительных культур крови. Авторы наблюдали более высокий уровень (33,5%) положительных культур крови, чем в тех же отделениях интенсивной терапии до НКИ (12,8%) и чем описано в литературе (от 3,8 до 12%) [28]. Интересен факт более высокой смертности среди пациентов, получавших АБ по сравнению с не получавшими, отмеченный в целом ряде исследований [23, 59].

Необходимо отметить, что по мере развития пандемии наблюдалась тенденция к снижению назначения антибиотиков [4, 8, 17], что может быть связано с накоплением информации о редком бактериальном коинфицировании у больных НКИ, уменьшении сроков тестирования на COVID-19, лучшим пониманием клинической симптоматики, характерной для данного заболевания. Кроме того, нельзя не учитывать работу служб разных стран по антимикробному контролю. Некоторые исследователи отмечают также уменьшение длительности применения АБ в случае неподтверждения наличия бактериальной инфекции при их эмпирическом исходном назначении [4].

Таким образом, полученные данные убедительно свидетельствуют о чрезмерном назначении антибиотиков в период пандемии COVID-19.

## Характер назначаемых антибиотиков

Далеко не все опубликованные исследования содержат информацию о характере АБ терапии у госпитализированных пациентов с НКИ. По результатам опроса врачей, почти две трети участников сообщили, что у них есть местные рекомендации по АБ при COVID-19, но в основном они следуют обычным рекомендациям по внебольничной пневмонии, используемым в их больницах [57]. По данным такого опроса, использование фторхинолонов было популярно только в Турции [57]. Карбапенемы и комбинации с фторхинолонами преобладали в итальянских отчётах, а антибиотики, направленные против MRSA, преобладали в Северной Америке. Сообщалось, что пиперациллин/тазобактам являлся наиболее используемым антибиотиком в целом.

В работе Y. A. Adebisi и соавт. [60] проведён анализ национальных руководств по лечению COVID-19 в 10 африканских странах (Гана, Кения, Уганда, Нигерия, Южная Африка, Зимбабве, Бот-

свана, Либерия, Эфиопия и Руанда). Результаты показали, что были рекомендованы различные АБ, такие как азитромицин, доксициклин, кларитромицин, цефтриаксон, амоксициллин, амоксициллин-клавулановая кислота, ампициллин, гентамицин, эритромицин, бензилпенициллин, пиперациллин/тазобактам, ципрофлоксацин, цефтазидим, цефепим, ванкомицин, меропенем и форцефуроксим при лечении COVID-19. В большинстве руководств рекомендуется направленная и эмпирическая терапия антибиотиками. Некоторые страны по-прежнему рекомендуют использовать антибиотики при лечении лёгкой формы COVID-19. В национальных рекомендациях Либерии по лечению COVID-19 рекомендуется использовать антибиотики при боли в горле, диарее и кашле, которые связаны с симптомами НКИ.

Имеющиеся данные зарубежных исследований подтверждают отсутствие единого мнения о выборе АБ у больных НКИ. Необходимо отметить, что большинство специалистов выбирают охват возбудителей, вызывающих атипичную пневмонию (в то время, как было показано, эти возбудители «малоактуальны» при НКИ). По данным одного из системных обзоров, спектр антимикробных препаратов, используемых у больных НКИ широк и включает более 40 различных противомикробных препаратов [9].

По данным одних авторов, это респираторные фторхинолоны, макролиды, бета-лактамы антибиотиков с ингибиторами бета-лактамаз [13, 15, 23], причём в Великобритании и Франции занимает лидирующие позиции амоксициллин или амоксициллин/клавуланат [18, 22, 45], в Китае — фторхинолоны (например, моксифлоксацин) [61], затем карбапенемы и цефалоспорины [58, 62], в Нидерландах — цефалоспорины второго и третьего поколений [1], в Мадриде — антибиотики широкого спектра (преимущественно цефтриаксон), на втором месте — линезолид [63], в Шотландии — амоксициллин, доксициклин, ко-амоксиклав — пациентам вне ОИТ, пиперациллин-тазобактам и меропенем — в ОИТ [36], в США — азитромицин (около 50% госпитализаций), цефтриаксон (42%), ванкомицин (25%) и пиперациллин/тазобактам (23%) [34, 41], в Колумбии, при наличии суперинфекции — ампициллин/сульбактам (56,4%), затем пиперациллин/тазобактам (29,9%), меропенем (18,6%), ципрофлоксацин (16,7%) и цефтриаксон (15,2%) [56]; в Пакистане — азитромицин, ципрофлоксацин, цефтриаксон, амоксициллин-клавулановая кислота и пиперациллин-тазобактам [24]; в Бангладеше — на догоспитальном этапе макролиды (27%), а на втором месте — цефалоспорины (16%); а в стационаре выбор антибиотика был противоположным — цефалоспорины (61%), затем макролиды (22%) [33]; в Индии — цефалоспорины третьего поколения (16,06%), ингибиторозащи-

щённые бета-лактамы, такие как пиперациллин-тазобактам, цефоперазон-сульбактам (57,3%), а также карбапенемы (43,7%) [64].

По нашим данным, в стационаре наиболее часто назначаемыми АБ были макролиды, преимущественно азитромицин. На втором месте по частоте назначения стоят респираторные фторхинолоны, преимущественно левофлоксацин. В большинстве случаев эти препараты назначались в сочетании с цефалоспоридами третьего или четвертого поколений. Комбинированные антибактериальные препараты (цефалоспорины 3 и 4 поколения + сульбактам) были назначены 43% пациентов [31, 49].

По данным зарубежных авторов, большинство пациентов получали один АБ, частота комбинированной терапии невысокая (3,1–11,2%) [1, 56]. В то же время, некоторые авторы указывают, что 56% пациентов получали двойную терапию либо бензилпенициллином, либо амоксициллином вместе с доксициклином или кларитромицином [44]. В работе I. W. Suranadi и соавт. [23] указывается, что 38% госпитализированных больных с НКИ получали комбинацию антибиотиков.

По нашим данным, большинство госпитализированных пациентов получали более одного антибиотика (одновременно и/или последовательно): два препарата были назначены 51,9% больным, три — 21,7% пациентов, четыре — 8,5% больных [31, 49].

По данным одного из крупных исследований, в течение первого года пандемии 30% амбулаторных посещений по поводу COVID-19 среди получателей Medicare были связаны с назначением антибиотиков, в 50,7% случаев из которых был выписан азитромицин, за ним следовали доксициклин (13,0%), амоксициллин (9,4%) и левофлоксацин (6,7%) [46]. По нашим данным, чаще всего использовались препараты из группы макролидов (72,5%), цефалоспоринов (47,1%), респираторных фторхинолонов (23,5%). Причём, препараты из группы цефалоспоринов чаще всего назначались парентерально. Необходимо отметить назначение на амбулаторном этапе в стартовой схеме ванкомицина, офлоксацина [49]. По данным одного из исследований, стационарные пациенты получали преимущественно АБ широкого спектра действия, в то время как амбулаторным больным назначали препараты с более узким спектром действия [29].

Обращает на себя внимание частое использование макролидов у больных с НКИ [9, 23, 24, 65, 66]. Эти антибиотики широко используются в обычной клинической практике против грамположительных и атипичных видов бактерий, которые обычно связаны с инфекциями дыхательных путей. Противовирусные и иммуномодулирующие эффекты макролидов привлекают особое внимание [11, 24, 66, 67]. Их способность модулировать иммунный ответ

и снижать выработку воспалительных цитокинов делает их интересным инструментом для борьбы с респираторными вирусными инфекциями. Эффективность макролидов при лечении других респираторных вирусов, таких как риновирус, респираторно-синцитиальный вирус и грипп, давно установлена. В дополнение к вышеупомянутым респираторным вирусам также сообщалось, что азитромицин ингибирует вирус Зика. При COVID-19 исходно препарат рассматривался в схемах основной терапии в комбинации с гидроксихлорохином. В дальнейшем данные о его эффективности при НКИ не получили подтверждения и препарат был выведен из списка патогенетической терапии. Необходимо отметить, что азитромицин (как и другие макролиды) имеют целый ряд серьёзных побочных эффектов [9, 68], поэтому соотношение польза/риск которые должны быть сопоставлены у пациентов с НКИ, особенно учитывая низкую распространённость атипичных микроорганизмов у этих больных [69].

Ещё одной группой широко назначаемых АБ являются фторхинолоны, прежде всего, респираторные. Более 30 лет назад было показано, что фторхинолоны модулируют взаимодействие «хозяин-ответ» путём ингибирования синтеза провоспалительных продуктов. Исследования показали, что ципрофлоксацин, моксифлоксацин, грейпафлоксацин, левофлоксацин и trovafloксацин имеют определённый иммуномодулирующий эффект [66, 70]. Эти исследования проводились *in vitro* и *in vivo* с измерением множества цитокинов. Стоит отметить, что фторхинолоны, в то же время, связаны с рядом побочных эффектов [70]. В условиях инфекции COVID-19 особое беспокойство вызывают кардиальные эффекты, так как фторхинолоны продемонстрировали влияние на реполяризацию сердца, иногда приводящую к пируэтной тахикардии.

Обращает на себя внимание и высокая частота назначения анти-MRSA или антисинегнойных антибиотиков, особенно больным с тяжёлой COVID-19 в критическом состоянии. По данным одного из исследований, эта группа антибиотиков назначалась в 1,5 раза чаще, чем в прошлом при гриппе [27].

Если суммировать различные рекомендации по назначению АБ пациентам с НКИ, то можно прийти к следующему выводу. Эмпирическая терапия АБ показана, только если есть клиническое подозрение на вторичную бактериальную инфекцию у больных с COVID-19. Когда принято решение о приёме АБ необходимо: начать эмпирическое лечение как можно скорее после установления диагноза вторичной бактериальной пневмонии и обязательно в течение 4 ч; начать лечение в течение 1 ч, если у человека есть подозрение на сепсис (соответствие любому из критериев высокого риска сепсиса [53]. С учётом



характера установленной в ряде исследований бактериальной флоры, если антибиотики необходимы при госпитализации, выбор средства должен соответствовать рекомендациям по лечению внебольничной пневмонии (ВП), а продолжительность терапии должна быть ограничена 5–7 днями. При выборе антибиотиков для пациентов с симптомами бактериальной пневмонии после 5 дней пребывания в больнице следует руководствоваться имеющимися правилами для назначения АБ при нозокомиальной пневмонии. В случае обнаружения инфекции мочевыводящих путей (вторая по частоте встречаемости локализация), следует ориентироваться на соответствующие руководства. При выявлении бактериемии необходимо приложить все усилия для диагностики её основного источника. В случае, если источник не найден, то необходимо ориентироваться на тактику лечения сепсиса.

Пересмотр антибактериальной терапии проводится через 24–48 ч или при получении результатов анализов. При необходимости на основании микробиологических результатов рекомендуется перейти на антибиотик более узкого спектра действия. Что касается внутривенных антибиотиков, то их приём актуален в течение 48 ч, после чего необходимо обсудить переход на пероральные антибиотики. Длительность терапии АБ ориентировочно 5 дней, а затем необходима их отмена, если нет чётких показаний для продолжения терапии [53].

### **Изменение частоты и характера антибактериальной терапии в период пандемии**

За 2020 г. наблюдался быстрый рост потребления антибиотиков, включая амоксициллин, доксицилин, а потребление цефтриаксона и азитромицина удвоились [71–73]. В марте 2020 г. в Испании на фоне всплеска случаев COVID-19 потребление антибиотиков увеличилось на 11,5% по сравнению с февралём 2020 г. Более того, потребление в марте превысило пиковые уровни потребления в январе 2020 г. Потребление азитромицина в марте 2020 г. составило 400% по сравнению с февралём 2020 г. Более того, наряду с большим потреблением азитромицина, пик потребления ещё семи антибиотиков пришёлся на март 2020 г. [8, 72]. В Иордании, в то время как использование некоторых АБ сократилось в 2020 г., например, пенициллинов с расширенным спектром действия (–53%) и цефалоспоринов первого поколения (–35%), использование других АБ увеличилось по сравнению с 2019 г. (например, цефалоспорины третьего поколения (+19%), карбапенемы (+52%), макролиды (+57%) и линкозамиды (+106%). Использование азитромицина уве-

личилось в 2020 г. на 74% по сравнению с 2019 г., а клиндамицина — на 192% [74]. В Великобритании общие объёмы антибактериальных препаратов, назначаемых в начале пандемии COVID-19 в 2020 г., снизились как в первичной, так и в вторичной медико-санитарной помощи [75, 76]. Однако в апреле 2020 г. использование антибактериальных препаратов на одну госпитализацию резко возросло из-за изменений в больничной популяции пациентов. Применение антибактериальных препаратов, назначаемых при респираторных инфекциях, и АБ широкого спектра действия увеличилось в обоих случаях [75].

В Пакистане потребление азитромицина увеличилось с 11,5 дней получения препарата на 100 койко-дней в 2019 г. до 17,0 дней на 100 койко-дней в 2020 г., потребление цефтриаксона увеличилось с 20,2 дней на 100 койко-дней в 2019 г. до 25,1 дней на 100 койко-дней в 2020 г. [24]. По данным одного из исследований, общие расходы на противомикробные препараты в период с марта по апрель 2020 г. в отделении интенсивной терапии COVID-19 составили 58 264 евро по сравнению с 9 629 евро и 17 086 евро, потраченными в отделениях интенсивной терапии без COVID в 2020 г. и 2019 г., соответственно [77].

Анализ данных госпиталей Южной Каролины показал, что общее количество использования АБ увеличилось на 6,6% в семи больницах, куда поступали пациенты с COVID-19 (от 530,9 до 565,8; средняя разница 34,9 дня терапии (DOT)/1000 дней настоящего времени; 95% ДИ 4,3, 65,6;  $p=0,03$ ) [78]. В большинстве случаев, увеличение наблюдалось за счёт применения противомикробных препаратов широкого спектра действия.

По данным авторов из Южной Кореи, суммарное потребление пенициллина с ингибиторами  $\beta$ -лактамазы составило 72,48 суточных доз (DDD)/1000 пациенто-дней и 115,78 DDD/1000 пациенто-дней в палатах и отделениях интенсивной терапии до пандемии, соответственно [79]. Наблюдалось увеличение потребления в период пандемии на 3,4% в общих палатах и на 5,8% в отделениях интенсивной терапии ( $p<0,001$ ). Потребление ванкомицина в общих отделениях увеличилось на 16,7% с 11,58 DDD/1000 пациенто-дней в предпандемический период до 13,52 DDD/1000 пациенто-дней во время пандемии ( $p<0,001$ ). Потребление ванкомицина в отделении интенсивной терапии снизилось на 4% с 49,35 DDD/1000 пациенто-дней в предпандемический период до 47,37 DDD/1000 пациенто-дней во время пандемии ( $p<0,001$ ). Общее потребление карбапенема в палатах увеличилось на 25,9% — с 30,15 DDD/1000 пациенто-дней в предпандемический период до 37,96 DDD/1000 пациенто-дней в период пандемии и на 12,1% в отделениях интенсивной терапии — с 123,99 DDD/1000 пациенто-дней в пред-



пандемический период до 139,0 DDD/1000 пациенто-дней в период пандемии [79].

По данным отечественных авторов, при сравнении допандемийного и пандемийного периодов выявлен существенный рост объёмов потребления антибактериальных препаратов [80]. Если с конца апреля по декабрь 2019 г. суммарный объём потребления антибиотиков составил 31,576 DDD/100 койко-дней, то с конца апреля по декабрь 2020 г. данный показатель продемонстрировал почти семикратное увеличение и достиг 220,609 DDD/100 койко-дней. Наиболее сильный рост зафиксирован в отношении потребления макролидов за счёт многократного повышения использования азитромицина. Его объём потребления за период с конца апреля по декабрь 2020 г. составил 67% от общего объёма потребления антибактериальных препаратов.

При этом за аналогичный период 2019 г. данный антибиотик не использовался в вышеуказанном лечебном учреждении, а в структуре потребления антибактериальных средств преобладали цефалоспорины и фторхинолоны (37,3 и 32,5%, соответственно), а в период пандемии их доля в общей структуре потребления упала до 8,7 и 11,6%, соответственно. Также в несколько раз возросло потребление антибиотиков пенициллинового ряда. В целом же тенденция к серьёзному увеличению потребления была характерна для большинства классов антибактериальных препаратов. Исключение составил лишь класс аминогликозидов — их потребление снизилось более чем в 2,5 раза.

Объём потребления карбапенемов с конца апреля по декабрь 2020 г. оказался более чем в 2 раза выше по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. Наиболее существенно возросло потребление эртапенема. В процентном соотношении уровень эртапенема в структуре потребления класса карбапенемов вырос с 5,5% в допандемийном периоде до 29,3% в период пандемии. Внутри класса фторхинолонов прослеживается разнонаправленная динамика. В период пандемии потребление ципрофлоксацина существенно снизилось, а потребление левофлоксацина более чем трёхкратно увеличилось, что ставит данный антибактериальный препарат на второе место после азитромицина по объёмам потребления.

## Рекомендации отдельных сообществ

Тестирование на SARS-CoV-2 в настоящее время широко доступно не во всём мире, а тест полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, который в настоящее время является золотым стандартом диагностического теста, имеет высокий уровень ложноотрицательных результатов [81]. При отсутствии диагностического подтверждения ин-

фекции SARS-CoV-2 важно тщательно оценить клинические признаки, чтобы определить вероятный источник инфекции. Однако клинические признаки инфекции SARS-CoV-2 неспецифичны и могут быть неотличимы от бактериальной или гриппозной пневмонии. Некоторые опубликованные первоначальные рекомендации предусматривали эмпирическое назначение антибиотиков широкого спектра действия и ингибиторов нейраминидазы при поступлении пациентов с симптомами COVID-19 в отделения интенсивной терапии [81]. Однако использование антибиотиков широкого спектра действия может привести к инфекции *C.difficile* и повышению антибиотикорезистентности. Имеющаяся ситуация с чрезмерным эмпирическим использованием антибиотиков у больных НКИ при доказанной невысокой частоте бактериальной инфекции способствовала тому, что профессиональные сообщества разных стран стали издавать рекомендации по рациональной антибиотикотерапии пациентов с COVID-19. Основные рекомендации представлены ВОЗ, Американским обществом инфекционистов (IDSA), Национальным институтом Соединённого Королевства (NICE) и Национальным институтом здравоохранения США (NIH). Рассмотрим некоторые из них.

Руководство ВОЗ по клиническому ведению COVID-19 предполагает, что антибиотики не следует назначать для профилактики или лечения лёгкой формы COVID-19; в то время как для подозреваемых или подтверждённых случаев COVID-19 средней тяжести антибиотикотерапия должна предлагаться только при наличии клинического подозрения на бактериальную инфекцию [81]. Тем не менее, для пациентов с подозрением или подтверждённым тяжёлым течением COVID-19 противомикробные препараты могут быть назначены эмпирически для лечения всех вероятных патогенов на основе клинической оценки, факторов пациента-хозяина и местной эпидемиологии [81].

В других международных руководствах, например в рекомендациях NICE (Лондон, Великобритания), предлагается не использовать АБ для лечения или профилактики пневмонии, при наличии вероятного или подтверждённого COVID-19 лёгкой тяжести [81]. Точно так же в Африке руководство Министерства здравоохранения Уганды не рекомендует использование антибиотиков, если пациент страдает только лёгкими симптомами COVID-19 [81]. По данным Национального института здравоохранения США (NIH), недостаточно данных, чтобы рекомендовать эмпирическую антибиотикотерапию широкого спектра действия у пациентов с COVID-19, даже у пациентов с тяжёлым или критическим состоянием без чётких показаний. При этом, если АБ уже были назначены, необходимо ежедневно пересматривать необходимость продолжения терапии ими [82].

## **Рекомендации Шотландской группы по назначению противомикробных препаратов (Scottish Antimicrobial Prescribing Group) [83]**

*Назначение противомикробных препаратов пациентам с подозрением или доказанной инфекцией COVID-19.*

В условиях неотложной помощи не рекомендуется назначать и увеличивать приём антибиотиков пациентам с подозрением на COVID-19, если также не подозревается другой источник бактериальной инфекции. В случае подозрения на COVID-19, отсутствии гнойной мокроты и рентгенологических признаков пневмонии, клинических признаков бактериального обострения ХОБЛ рекомендуется не назначить АБ и отменить те, которые были начаты до госпитализации.

В случае **инфекционного обострения хронической обструктивной болезни лёгких:**

— Без гнойной мокроты: не назначают антибиотики.

— При гнойной мокроте: доксициклин или амоксициллин 5 дней, если курс не завершён перед приёмом.

В случае подозрения на **бактериальную пневмонию:** в зависимости от степени тяжести руководствуются рекомендациями по лечению пневмонии.

Рекомендуется ограничить продолжительность приёма АБ до 5 дней, избегать АБ широкого спектра действия: не использовать АБ, такие как ко-амоксиклав или левофлоксацин, за исключением случаев, когда указана чувствительность или рекомендованы в местных руководствах по пневмонии. Ежедневно пересматривать внутривенную терапию антибиотиками, своевременно переходить на пероральную терапию.

Обращается внимание на неинформативность использования уровня СРБ для инициирования или эскалации приёма АБ. Не рекомендуется использовать прокальцитонин изолированно для начала антимикробной терапии у пациентов с тяжёлой формой COVID-19.

При подтверждении положительного теста на COVID-19 рекомендуется пересмотреть эмпирическую антибактериальную терапию и прекратить её, если нет убедительных доказательств наличия бактериальной инфекции.

## **Рекомендации Голландской рабочей группы по политике в отношении антибиотиков [84]**

На основании текущих доступных доказательств и принципов рационального использования антибиотиков, Комитет рекомендует ограниченное

использование антибактериальных препаратов у пациентов с внебольничной респираторной инфекцией с доказанной или высокой вероятностью COVID-19. Особенно это касается пациентов с лёгким или среднетяжёлым респираторным заболеванием на основании клинической оценки.

АБ терапия может быть рассмотрена для пациентов с доказанным наличием или высокой вероятностью COVID-19 при убедительных данных (клинических, лабораторных и инструментальных) бактериальной коинфекции. Другим исключением являются тяжелобольные пациенты или пациенты с ослабленным иммунитетом.

Авторы рекомендуют приложить максимум усилий для получения мокроты и крови для посева, а также тестирование пневмококкового антигена в моче перед началом эмпирической антибактериальной терапии у госпитализированных пациентов с доказанной или высокой вероятностью COVID-19.

В случае подозрения на бактериальную коинфекцию авторы не рекомендуют эмпирическое лечение АБ, охватывающее атипичные возбудители у пациентов с доказанной или высокой вероятностью COVID-19, госпитализированных в палату общего профиля.

Авторы рекомендуют следовать местным и/или национальным рекомендациям по антибактериальному лечению пациентов с COVID-19 и подозрением на вторичную бактериальную инфекцию.

Авторы предлагают прекратить приём АБ после сдачи репрезентативного посева мокроты и крови, а также анализов мочи на антигены перед началом эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с доказанной или высокой вероятностью COVID-19 в случае отсутствия подтверждения наличия бактериальных патогенов после 48 ч инкубации

Рекомендуется рассмотреть пятидневный курс лечения АБ для пациентов с COVID-19 и подозрением на бактериальную инфекцию при улучшении признаков, симптомов и маркеров воспаления.

## **Рекомендации университетского медицинского центра Небраски (UNMC) [85]**

### **Подтверждённая инфекция COVID-19**

— При подтверждении инфекции COVID-19 приём АБ, как правило, не следует начинать или надо прекратить, за исключением случаев, когда имеются данные, явно указывающие на бактериальную инфекцию.

— При подозрении на сопутствующую бактериальную инфекцию следует провести дополни-

тельное обследование, включая посев мокроты, определение антигенов мочи и прокальцитонина.

— Ориентирами для неназначения/отмены АБ авторы руководства предлагают использовать следующие параметры.

- Прокальцитонин  $<0,1$  мкг/л. Прокальцитонин (ПКТ) — воспалительный биомаркер, связанный с бактериальной инфекцией. Уровень ПКТ, как правило, низкий при ранних инфекциях COVID-19, и результат  $<0,1$  мкг/л может быть использован для исключения сопутствующей бактериальной инфекции и прекращения приёма АБ или отказа от них. При уровнях ПКТ от  $0,1$  до  $0,25$  мкг/л, как правило, не следует начинать приём антибиотиков. Рекомендуется исследовать ПКТ в динамике у пациентов, у которых потребность в АБ не ясна, поскольку повышение уровня ПКТ более  $0,25$  мкг/л может указывать на бактериальную инфекцию.

- Нормальное количество лейкоцитов. Большинство пациентов с поражением лёгких при COVID-19 имеют нормальное или низкое количество лейкоцитов. Лейкоцитоз — слабый предиктор бактериальной инфекции. Пациентам с COVID-19 без лейкоцитоза целесообразно воздержаться от приёма антибиотиков или прекратить их приём.

- Лихорадка (температура  $> 37,8^{\circ}\text{C}$ ). COVID-19 — частая причина лихорадки независимо от бактериальной коинфекции. Таким образом, лихорадка не должна использоваться как единственная причина для начала или продолжения приёма антибиотиков.

- Отрицательный посев мокроты. Если были начаты эмпирические АБ, их, как правило, следует прекратить, если посевы из дыхательных путей не показывают роста бактерий. Наличие бактерий в культурах из дыхательных путей не является абсолютным показанием для начала приёма АБ, и необходимо оценить общую клиническую картину, чтобы определить, показаны ли антибиотики.

- Назначение АБ следует рассмотреть в следующих случаях.

— Прокальцитонин более  $0,25$  мкг/л, но менее  $0,5$  мкг/л. Хотя повышенный уровень ПКТ может указывать на бактериальную инфекцию, этот результат обычно наблюдается при тяжёлой инфекции COVID-19 в отсутствии бактериальной коинфекции. Вероятно, это связано с воспалительной природой COVID-19, особенно через 5–7 дней после начала инфекции. Из-за этого умеренно повышенный уровень ПКТ не является надёжным предиктором бактериальной коинфекции у пациентов с COVID-19 и не должен использоваться как единственная причина для начала или продолжения приёма антибиотиков.

— Прокальцитонин более  $0,5$  мкг/л. АБ могут быть рекомендованы пациентам с заметно по-

вышенным ПКТ, особенно при поступлении. Некоторые исследования продемонстрировали, что ПКТ является умеренным предиктором бактериальной коинфекции и более неблагоприятных исходов, хотя недавнее исследование показало, что 20% пациентов с ПКТ  $> 0,5$  мкг/л не имели определённой бактериальной инфекции. Важна динамика ПКТ, а значительный рост уровня ПКТ также может указывать на бактериальную инфекцию. Пациенты с хроническим или острым нарушением функции почек могут иметь ложно повышенный уровень ПКТ, и в таких условиях следует с осторожностью интерпретировать ПКТ. Уровень ПКТ также может быть повышен при тяжёлой инфекции COVID без определённой бактериальной инфекции, и его не следует использовать отдельно для определения того, показаны ли антибиотики.

— Лейкоцитоз. Лейкоцитоз может быть предиктором бактериальной инфекции, однако его не следует использовать как единственную причину для начала или продолжения приёма антибиотиков у пациентов с COVID-19. Поскольку многие пациенты с COVID-19 также получают дексаметазон, важно оценить причины лейкоцитоза (например, приём стероидов) и продолжить дальнейшие диагностические исследования перед началом приёма антибиотиков.

— Бактериальный рост на культуре дыхательных путей. Пациентам с бактериальным ростом в посеве мокроты может потребоваться лечение антибиотиками, направленными на патогены. Наличие бактерий в культурах из дыхательных путей не является абсолютным показанием для начала приёма антибиотиков, и необходимо оценить общую клиническую картину, чтобы определить необходимость антибиотикотерапии.

— Тяжёлые пациенты. Пациентам, которые находятся в критическом состоянии или с подозрением на сепсис, можно начинать эмпирическое лечение антибиотиками, при выборе которых руководствуются факторами риска, специфичными для каждого пациента, для организаций с множественной лекарственной устойчивостью.

В одной из клиник Чикаго проанализировали эффективность внедрения рекомендаций по старту АБ у пациентов с подтверждённой НКИ и возможной внебольничной пневмонией, ориентируясь на наличие лейкоцитоза, фебрильной температуры, мультисистемных изменений при рентгенологическом исследовании [86]. При этом в случае поступления пациента менее 48 ч и отрицательным результатом на антиген легионеллы в моче и/или отрицательным результатом респираторной панели (RBVP; Biofire Diagnostics FilmArray® respiratory Panel, Biomerieux, Salt Lake City, UT) на атипичные бактериальные патогены, рекомендовалось не назначать/отменить такие антибиотики, как доксицик-



лин, азитромицин, левофлоксацин. Кроме того, было рекомендовано прекращение приёма других антибиотиков, назначаемых для внебольничной пневмонии (например, цефтриаксона или цефдинира), у пациентов с отрицательными показателями респираторной панели (RBVP; Biofire Diagnostics FilmArray® respiratory Panel, Biomerieux, Salt Lake City, UT) для не атипичных бактериальных патогенов и отрицательном тесте мочи на антиген *Streptococcus pneumoniae*. После внедрения руководства авторы наблюдали абсолютное сокращение назначения антибиотиков на 32,5% и сокращение продолжительности терапии на 1,3 дня. Сокращение продолжительности терапии было наиболее выраженным при использовании антибиотиков, нацеленных на атипичные возбудители (например, азитромицин, доксициклин, левофлоксацин).

## Выводы

1. Бактериальная инфекция встречается у небольшого числа пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19.

2. Профилактический приём антибиотиков не показал своей эффективности и сомнителен в плане безопасности.

3. При отсутствии убедительных данных, указывающих на наличие бактериальной инфекции не рекомендуется начинать антибактериальную терапию, а в случае, если она была начата ранее, желательно её отменить.

4. До начала эмпирической антибактериальной терапии необходимо провести соответствующие микробиологические тесты.

5. На амбулаторном этапе при наличии признаков инфекции верхних дыхательных путей и сомнения в наличии НКИ (до её подтверждения)

показаниями к назначению АБ могут быть убедительные признаки бактериального обострения ХОБЛ (гнойная мокрота, повышение провоспалительных маркеров), острого среднего отита, острого бактериального фарингита, синусита.

6. При подтверждении НКИ на амбулаторном этапе показаний к назначению АБ нет; если они были назначены ранее, то их необходимо отменить.

7. Пациенты с неосложнённым течением COVID-19 и больные с лёгким и среднетяжёлым COVID-19 не нуждаются в лечении антибиотиками, за исключением случаев доказанной бактериальной нереспираторной инфекции.

8. Продолжительность лечения антибиотиками может быть ограничена пятью днями при большинстве респираторных заболеваний.

9. Переход с внутривенного на пероральный путь приём АБ должен быть выполнен как можно скорее.

10. Необходимо усилить образовательные кампании, направленные на информирование населения о недопустимости использования АБ без назначения врача, а также в возможных последствиях такого «самолечения».

## Дополнительная информация

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с выполнением данной работы. Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов».

**Источники финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Вклад авторов.** Кароли Н. А. — концепция и дизайн исследования, обработка материала и написание текста; Ребров А. П. — редактирование.

## Литература/References

1. Karami Z., Knoop B.T., Dofferhoff A.S.M., Blaauw M.J.T., Janssen N.A., van Apeldoorn M. et al. Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in The Netherlands. *Infect Dis (Lond)*. 2021; 53: 2: 102–110. doi: 10.1080/23744235.2020.1839672.
2. Vaughn V.M., Gandhi T.N., Petty L.A., Patel P.K., Prescott H.C., Malani A.N. et al. Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial coinfection in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multi-hospital cohort study. *Clin Infect Dis*. 2021; 72 (10): e533–e541. doi: 10.1093/cid/ciaa1239.
3. Kubin C.J., McConville T.H., Dietz D., Zucker J., May M., Nelson B. et al. Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated With Health Care-Associated Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2021 May 5; 8 (6): ofab201. doi: 10.1093/ofid/ofab201.
4. Karaba S.M., Jones G., Helsel T., Smith L.L., Avery R., Dzintars K. et al. Prevalence of co-infection at the time of hospital admission in COVID-19 patients, a multicenter study. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Dec 21; 8 (1): ofaa578. doi: 10.1093/ofid/ofaa578.
5. Klein E.Y., Monteforte B., Gupta A., Jiang W., May L., Hsieh Y.H. et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016 Sep; 10 (5): 394–403. doi: 10.1111/irv.12398.
6. Palacios G., Hornig M., Cisterna D., Savji N., Bussetti A.V., Kapoor V. et al. *Streptococcus pneumoniae* coinfection is correlated with the severity of

H1N1 pandemic influenza. *PLoS One*. 2009 Dec 31; 4 (12): e8540. doi: 10.1371/journal.pone.0008540.

7. Синопальников А.И. Пандемия COVID-19 — «пандемия» антибактериальной терапии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021; 23 (1): 5–15. doi: 10.36488/cmasc.2021.1.5-15. [Sinopal'nikov A.I. Pandemiya COVID-19 — «pandemiya» antibakterial'noj terapii. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2021; 23 (1): 5–15. doi: 10.36488/cmasc.2021.1.5-15. (in Russian)]
8. Rusic D., Vilovic M., Bukic J., Leskur D., Seselja Perisin A., Kumric M. et al. Implications of COVID-19 pandemic on the emergence of antimicrobial resistance: adjusting the response to future outbreaks. *Life (Basel)*. 2021 Mar 10; 11 (3): 220. doi: 10.3390/life11030220.
9. Al-Hadidi S.H., Alhussain H., Abdel Hadi H., Johar A., Yassine H.M., Al Thani A.A. et al. The spectrum of antibiotic prescribing during COVID-19 pandemic: a systematic literature review. *Microb Drug Resist*. 2021 Dec; 27 (12): 1705–1725. doi: 10.1089/mdr.2020.0619.
10. Baskaran V., Lawrence H., Lansbury L.E., Webb K., Safavi S., Zainuddin N.I. et al. Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England. *J Med Microbiol*. 2021 Apr; 70 (4): 001350. doi: 10.1099/jmm.0.001350.
11. Bendala Estrada A.D., Calderón Parra J., Fernández Carracedo E., Muñio Míguez A., Ramos Martínez A., Muñoz Rubio E. et al. Inadequate use of antibiotics in the COVID-19 era: effectiveness of antibiotic therapy. *BMC Infect Dis*. 2021 Nov 8; 21 (1): 1144. doi: 10.1186/s12879-021-06821-1.
12. Buehler P.K., Zinkernagel A.S., Hofmaenner D.A., Wendel Garcia P.D., Acevedo C.T., Gómez-Mejía A. et al. Bacterial pulmonary superinfections

- are associated with longer duration of ventilation in critically ill COVID-19 patients. *Cell Rep Med*. 2021 Apr 20; 2 (4): 100229. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100229.
13. Chedid M., Waked R., Haddad E., Chetata N., Saliba G., Choucair J. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *J Infect Public Health*. 2021 May; 14 (5): 570–576. doi: 10.1016/j.jiph.2021.02.001.
  14. Coenen S., de la Court J.R., Buis D.T.P., Meijboom L.J., Schade R.P., Visser C.E. et al. Low frequency of community-acquired bacterial co-infection in patients hospitalized for COVID-19 based on clinical, radiological and microbiological criteria: a retrospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021 Oct 30; 10 (1): 155. doi: 10.1186/s13756-021-01024-4.
  15. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Soucy J.R., Westwood D. et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Apr; 27 (4): 520–531. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.
  16. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020; 81 (2): 266–275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
  17. Martin A.J., Shulder S., Dobrzynski D., Quartuccio K., Pillinger K.E. Antibiotic use and associated risk factors for antibiotic prescribing in COVID-19 hospitalized patients. *J Pharm Pract*. July 2021. doi: 10.1177/08971900211030248.
  18. Moretto F., Sixt T., Devilliers H., Abdallahoui M., Eberl I., Rogier T. et al. Is there a need to widely prescribe antibiotics in patients hospitalized with COVID-19? *Int J Infect Dis*. 2021 Apr; 105: 256–260. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.051.
  19. Neto A.G.M., Lo K.B., Wattoo A., Salacup G., Pelayo J., DeJoy R. 3<sup>rd</sup> et al. Bacterial infections and patterns of antibiotic use in patients with COVID-19. *J Med Virol*. 2021 Mar; 93 (3): 1489–1495. doi: 10.1002/jmv.26441.
  20. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M. et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 3; 71 (9): 2459–2468. doi: 10.1093/cid/ciaa530.
  21. Rodríguez-Baño J., Rossolini G.M., Schultz C., Tacconelli E., Murthy S., Ohmagari N. et al. Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2021 Oct 1; 115 (10): 1122–1129. doi: 10.1093/trstmh/traab048.
  22. Russell C.D., Fairfield C.J., Drake T.M., Turtle L., Seaton R.A., Wootton D.G. et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe*. 2021 Aug; 2 (8): e354–e365. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00090-2.
  23. Suranadi I.W., Sucandra I.M.A.K., Fatmawati N.N.D., Wisnawa A.D.F. A retrospective analysis of the bacterial infections, antibiotic use, and mortality predictors of COVID-19 patients. *Int J Gen Med*. 2022 Apr 1; 15: 3591–3603. doi: 10.2147/IJGM.S351180.
  24. Ul Mustafa Z., Salman M., Aldeyab M., Kow C.S., Hasan S.S. Antimicrobial consumption among hospitalized patients with COVID-19 in Pakistan. *SN Compr Clin Med*. 2021; 3 (8): 1691–1695. doi: 10.1007/s42399-021-00966-5.
  25. Wang L., Amin A.K., Khanna P., Aali A., McGregor A., Bassett P. et al. An observational cohort study of bacterial co-infection and implications for empirical antibiotic therapy in patients presenting with COVID-19 to hospitals in North West London. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Feb 11; 76 (3): 796–803. doi: 10.1093/jac/dkaa475.
  26. Zhou E., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28; 395 (10229): 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
  27. Shin D.H., Kang M., Song K.H., Jung J., Kim E.S., Kim H.B. A call for antimicrobial stewardship in patients with COVID-19: a nationwide cohort study in Korea. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Apr; 27 (4): 653–655. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.024.
  28. d'Humières C., Patrier J., Lortat-Jacob B., Tran-Dinh A., Chemali L., Maataoui N. et al. Two original observations concerning bacterial infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care units during the first wave of the epidemic in France. *PLoS One*. 2021 Apr 29; 16 (4): e0250728. doi: 10.1371/journal.pone.0250728.
  29. Stevens R.W., Jensen K., O'Horo J.C., Shah A. Antimicrobial prescribing practices at a tertiary-care center in patients diagnosed with COVID-19 across the continuum of care. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021 Jan; 42 (1): 89–92. doi: 10.1017/ice.2020.370.
  30. Mustafa L., Tolaj I., Baftiu N., Fejza H. Use of antibiotics in COVID-19 ICU patients. *J Infect Dev Ctries*. 2021 Apr 30; 15 (4): 501–505. doi: 10.3855/jidc.14404.
  31. Кароли Н.А., Апаркина А.В., Григорьева Е.В., Магдеева Н.А., Никитина Н.М., Ребров А.П. COVID-19 и антибактериальная терапия на стационарном этапе: кому, когда, зачем? *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 701–709. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-701-709. [Karoli N.A., Aparkina A.V., Grigor'eva E.V., Magdeeva N.A., Nikitina N.M., Rebrov A.P. COVID-19 i antibakterial'naya terapiya na stacionarnom etape: komu, kogda, zachem? *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 701–709. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-701-709. (in Russian)]
  32. Cong W., Poudel A.N., Alhusein N., Wang H., Yao G., Lambert H. Antimicrobial use in COVID-19 patients in the first phase of the SARS-CoV-2 pandemic: a scoping review. *Antibiotics*. 2021; 10: 745. doi: 10.3390/antibiotics10060745.
  33. Mah-E-Muneer S., Hassan M.Z., Biswas M.A.A.J., Rahman F., Akhtar Z., Das P. et al. Use of antimicrobials among suspected COVID-19 patients at selected hospitals, Bangladesh: findings from the first wave of COVID-19 pandemic. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Jun 18; 10 (6): 738. doi: 10.3390/antibiotics10060738.
  34. Rose A.N., Baggs J., Wolford H., Neuhauser M.M., Srinivasan A., Gundlapalli A.V. et al. Trends in antibiotic use in united states hospitals during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Jun 3; 8 (6): ofab236. doi: 10.1093/ofid/ofab23.
  35. Van Laethem J., Wuyts S., Van Laere S., Koulalis J., Colman M., Moretti M. et al. Antibiotic prescriptions in the context of suspected bacterial respiratory tract superinfections in the COVID-19 era: a retrospective quantitative analysis of antibiotic consumption and identification of antibiotic prescription drivers. *Intern Emerg Med*. 2022; 17 (1): 141–145. doi: 10.1007/s11739-021-02790-0.
  36. Seaton R.A., Gibbons C.L., Cooper L., Malcolm W., McKinney R., Dundas S. et al. Survey of antibiotic and antifungal prescribing in patients with suspected and confirmed COVID-19 in Scottish hospitals. *J Infect*. 2020; 81 (6): 952–960. doi: 10.1016/j.jinf.2020.09.024.
  37. Townsend L., Hughes G., Kerr C., Kelly M., O'Connor R., Sweeney E. et al. Bacterial pneumonia coinfection and antimicrobial therapy duration in SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *JAC Antimicrob Resist*. 2020 Sep; 2 (3): dlaa071. doi: 10.1093/jacamr/dlaa071.
  38. Stevenson D.R., Sahemey M., Cevallos Morales J., Martín-Lázaro J., Buchanan R., Serafino Wani R. Improving antimicrobial stewardship in critically-ill patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021 Jun 1; 72 (11): e926. doi: 10.1093/cid/ciaa1559.
  39. Lingscheid T., Lippert L.J., Hillus D., Kruijs T., Thibeault C., Helbig E.T. et al. Characterization of antimicrobial use and co-infections among hospitalized patients with COVID-19: a prospective observational cohort study. *Infection*. 2022; 50 (6): 1441–1452. doi: 10.1007/s15010-022-01796-w.
  40. Calderón-Parra J., Muño-Miguez A., Bendala-Estrada A.D., Ramos-Martínez A., Muñoz-Rubio E., Fernández Carracedo E. et al. Inappropriate antibiotic use in the COVID-19 era: Factors associated with inappropriate prescribing and secondary complications. Analysis of the registry SEMI-COVID. *PLoS One*. 2021 May 11; 16 (5): e0251340. doi: 10.1371/journal.pone.0251340.
  41. Could efforts to fight the coronavirus lead to overuse of antibiotics? [Internet]. The pew charitable trusts. 03/2021. Available from: <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/issue-briefs/2021/03/could-efforts-to-fight-the-coronavirus-lead-to-overuse-of-antibiotics>
  42. Dolk F.C.K., Pouwels K.B., Smith D.R.M., Robotham J.V., Smieszek T. Antibiotics in primary care in England: which antibiotics are prescribed and for which conditions? *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73 (Suppl\_2): ii2–10. doi: 10.1093/jac/dkx504 pmid: 29490062.
  43. Tan S.H., Ng T.M., Tay H.L., Yap M.Y., Heng S.T., Loo A.Y.X. et al. A point prevalence survey to assess antibiotic prescribing in patients hospitalized with confirmed and suspected coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Glob Antimicrob Resist*. 2021 Mar; 24: 45–47. doi: 10.1016/j.jgar.2020.11.025.
  44. Evans T.J., Davidson H.C., Low J.M., Basarab M., Arnold A. Antibiotic usage and stewardship in patients with COVID-19: too much antibiotic in uncharted waters? *J Infect Prev*. 2021 May; 22 (3): 119–125. doi: 10.1177/1757177420976813.
  45. Zhu N., Aylin P., Rawson T., Gilchrist M., Majeed A., Holmes A. Investigating the impact of COVID-19 on primary care antibiotic prescribing in North West London across two epidemic waves. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Feb 16; 27 (5): 762–768. doi: 10.1016/j.cmi.2021.02.007.
  46. Tsay S.V., Bartoces M., Gouin K., Kabbani S., Hicks L.A. Antibiotic Prescriptions Associated With COVID-19 Outpatient Visits Among Medicare Beneficiaries, April 2020 to April 2021. *JAMA*. 2022; 327 (20): 2018–2019. doi: 10.1001/jama.2022.5471.
  47. Peñalva G., Benavente R.S., Pérez-Moreno M.A., Pérez-Pacheco M.D., Pérez-Milena A., Murcia J. et al. Effect of the coronavirus disease 2019 pandemic on antibiotic use in primary care. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jul; 27 (7): 1058–1060. doi: 10.1016/j.cmi.2021.01.021.
  48. King L.M., Lovegrove M.C., Shehab N., Tsay S., Budnitz D.S., Geller A.I. et al. Trends in US outpatient antibiotic prescriptions during the coronavirus

- disease 2019 pandemic. *Clin Infect Dis*. 2021 Aug 2; 73 (3): e652–e660. doi: 10.1093/cid/ciaa1896.
49. Кароли Н. А., Апаркина А. В., Григорьева Е. В., Магдеева Н. А., Никитина Н. М., Смирнова Н. Д., Ребров А. П. Антибактериальная терапия пациентов с COVID-19 на амбулаторном и стационарном этапах. Антибиотики и химиотер. 2022; 67: 1–2: 24–31. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-24-31. [Karoli N. A., Aparkina A. V., Grigor'eva E. V., Magdeeva N. A., Nikitina N. M., Smirnova N. D., Rebrov A. P. Antibacterial therapy of patients with COVID-19 in ambulatory and stationary stages. *Antibiotiki i khimioter*. 2022; 67: 1–2: 24–31. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-24-31 (in Russian)]
  50. Zavala-Flores E., Salcedo-Matienzo J. Medicación prehospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima-Perú. *Acta Med Peru*. 2020; 37. doi: 10.35663/amp.2020.373.1277.
  51. Huttner B., Catho G., Pano-Pardo J.R., Pulcini C., Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect* 2020; 26 (7): 808–810. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.024.
  52. Clancy C.J., Nguyen M.H. COVID-19, superinfections and antimicrobial development: what can we expect? *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (10): 2736–2743. doi: 10.1093/cid/ciaa524.
  53. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital [Internet]. 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173/chapter/4-Assessing-the-ongoing-need-for-antibiotics>
  54. Tamma P.D., Avdic E., Li D.X., Dzintars K., Cosgrove S.E. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med*. 2017; 177 (9): 1308–1315. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.1938.
  55. Buetti N., Mazzuchelli T., Lo Priore E., Balmelli C., Llamas M., Pallanza M. et al. Early administered antibiotics do not impact mortality in critically ill patients with COVID-19. *J Infect*. 2020; 81 (2): e148–e149. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.004.
  56. Cataño-Correa J.C., Cardona-Arias J.A., Porras Mancilla J.P., García M.T. Bacterial superinfection in adults with COVID-19 hospitalized in two clinics in Medellín-Colombia, 2020. *PLoS One*. 2021 Jul 13; 16 (7): e0254671. doi: 10.1371/journal.pone.0254671.
  57. Beović B., Doušak M., Ferreira-Coimbra J., Nadrah K., Rubulotta E., Belliato M. et al. Antibiotic use in patients with COVID-19: a 'snapshot' Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Nov 1; 75 (11): 3386–3390. doi: 10.1093/jac/dkaa326.
  58. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30; 382 (18): 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
  59. Liu C., Wen Y., Wan W., Lei J., Jiang X. Clinical characteristics and antibiotics treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol*. 2021; 90: 107157. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107157.
  60. Adebisi Y.A., Jimoh N.D., Ogunkola I.O., Uwizemana T., Olayemi A.H., Ukor N.A. et al. The use of antibiotics in COVID-19 management: a rapid review of national treatment guidelines in 10 African countries. *Trop Med Health*. 2021 Jun 23; 49 (1): 51. doi: 10.1186/s41182-021-00344-w.
  61. Lai C.C., Yu W.L. Appropriate use of antimicrobial therapy for COVID-19 co-infection. *Immunotherapy*. 2021 Sep; 13 (13): 1067–1070. doi: 10.2217/imt-2021-0134.
  62. Cao J., Tu W.J., Cheng W., Yu L., Liu Y.K., Hu X. et al. Clinical features and short-term outcomes of 102 patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28; 71 (15): 748–755. doi: 10.1093/cid/ciaa243.
  63. Ruiz-Bastán M., Falces-Romero I., Ramos-Ramos J.C., de Pablos M., García-Rodríguez J.; SARS-CoV-2 Working Group. Bacterial co-infections in COVID-19 pneumonia in a tertiary care hospital: surfing the first wave. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021; 101 (3): 115477. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2021.115477.
  64. Vijay S., Bansal N., Rao B.K., Veeraghavan B., Rodrigues C., Wattal C. et al. Secondary infections in hospitalized COVID-19 patients: indian experience. *Infect Drug Resist*. 2021 May 24; 14: 1893–1903. doi: 10.2147/IDR.S299774.
  65. Rothe K., Feihl S., Schneider J., Wallnöfer F., Wurst M., Lukas M. et al. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Apr; 40 (4): 859–869. doi: 10.1007/s10096-020-04063-8.
  66. Yacouba A., Olowo-Okere A., Yunusa I. Repurposing of antibiotics for clinical management of COVID-19: a narrative review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021 May 21; 20 (1): 37. doi: 10.1186/s12941-021-00444-9.
  67. Al-Kuraishy H.M., Al-Naimi M.S., Lungnier C.M., Al-Gareeb A.I. Macrolides and COVID-19: an optimum premise. *Biomed Biotechnol Res J*. 2020; 4: 189–192.
  68. Mason J.W. Antimicrobials and QT prolongation. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72 (5): 1272–1274. doi: 10.1093/jac/dkw591.
  69. Kim D., Quinn J., Pinsky B., Shah N.H., Brown I. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA*. 2020 May 26; 323 (20): 2085–2086. doi: 10.1001/jama.2020.6266.
  70. Goldstein E.J.C., Tillotson G., Redell M. Antimicrobial management of respiratory infections in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 patients: clinical and antimicrobial stewardship programs conundrums. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Oct 26; 7 (11): ofaa517. doi: 10.1093/ofid/ofaa517.
  71. Rizvi S.G., Ahammad S.Z. COVID-19 and antimicrobial resistance: A cross-study. *Sci Total Environ*. 2022 Feb 10; 807 (Pt 2): 150873. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.150873.
  72. Gonzalez-Zorn B. Antibiotic use in the COVID-19 crisis in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Apr; 27 (4): 646–647. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.055.
  73. Dieringer T.D., Furukawa D., Graber C.J., Stevens V.W., Jones M.M., Rubin M.A. et al. Inpatient antibiotic utilization in the Veterans' Health Administration during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021 Jun; 42 (6): 751–753. doi: 10.1017/ice.2020.1277.
  74. Al-Azzam S., Mhaidat N.M., Banat H.A., Alfaour M., Ahmad D.S., Muller A. et al. An assessment of the impact of coronavirus disease (COVID-19) pandemic on national antimicrobial consumption in Jordan. *Antibiotics* 2021; 10: 690. doi: 10.3390/antibiotics10060690.
  75. Andrews A., Budd E.L., Hendrick A., Ashiru-Oredope D., Beech E., Hopkins S. et al. Surveillance of antibacterial usage during the COVID-19 pandemic in England, 2020. *Antibiotics* (Basel). 2021 Jul 10; 10 (7): 841. doi: 10.3390/antibiotics10070841.
  76. de Lusignan S., Joy M., Sherlock J., Tripathy M., van Hecke O., Gbinigie K. et al. Principle trial demonstrates scope for in-pandemic improvement in primary care antibiotic stewardship: a retrospective sentinel network cohort study. *BJGP Open*. 2021 Oct 26; 5 (5): BJGPO.2021.0087. doi: 10.3399/BJGPO.2021.0087.
  77. Cultrera R., Barozzi A., Libanore M., Marangoni E., Pora R., Quarta B. et al. Co-infections in critically ill patients with or without COVID-19: a comparison of clinical microbial culture findings. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 20; 18 (8): 4358. doi: 10.3390/ijerph18084358.
  78. Winders H.R., Bailey P., Kohn J., Faulkner-Fennell C.M., Utley S., Lantz E. et al. Change in antimicrobial use during COVID-19 pandemic in South Carolina hospitals: a multicenter observational cohort study. *Int J Antimicrob Agents*. 2021 Dec; 58 (6): 106453. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106453.
  79. Jeon K., Jeong S., Lee N., Park M.J., Song W., Kim H.S., Kim H.S., Kim J.S. Impact of COVID-19 on antimicrobial consumption and spread of multidrug-resistance in bacterial infections. *Antibiotics* (Basel). 2022 Apr 18; 11 (4): 535. doi: 10.3390/antibiotics11040535.
  80. Карноух К. И., Лазарева Н. Б. Анализ потребления антибактериальных средств на фоне пандемии COVID-19: уровень стационара. Медицинский совет. 2021; 16: 118–128. doi: 10.21518/2079-701X-2021-16-118-128. [Karnoukh K.I., Lazareva N.B. Analiz potrebleniya antibakterial'nykh sredstv na fone pandemii COVID-19: uroven' statsionara. *Meditsinskij Sovet*. 2021; 16: 118–128. doi: 10.21518/2079-701X-2021-16-118-128. (in Russian)]
  81. Khor W.P., Olaoye O., D'Arcy N., Krockow E.M., Elshenawy R.A., Rutter V. et al. The need for ongoing antimicrobial stewardship during the COVID-19 pandemic and actionable recommendations. *Antibiotics* (Basel). 2020 Dec 14; 9 (12): 904. doi: 10.3390/antibiotics9120904.
  82. Pelfrene E., Botgros R., Cavaleri M. Antimicrobial multidrug resistance in the era of COVID-19: a forgotten plight? *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021 Jan 29; 10 (1): 21. doi: 10.1186/s13756-021-00893-z.
  83. Scottish Antimicrobial Prescribing Group. Scottish Reduction in Antimicrobial Prescribing (ScRAP) [https://www.nes.scot.nhs.uk/education-and-training/bythemeinitiative/healthcare-associated-infections/training-resources/scottishreduction-in-antimicrobial-prescribing-\(scrap\).aspx](https://www.nes.scot.nhs.uk/education-and-training/bythemeinitiative/healthcare-associated-infections/training-resources/scottishreduction-in-antimicrobial-prescribing-(scrap).aspx) (accessed July 2021).
  84. Sieswerda E., de Boer M.G.J., Bonten M.M.J., Boersma W.G., Jonkers R.E., Aleva R.M. et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 — an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan; 27 (1): 61–66. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.041.
  85. Guidance for the Use of Empiric Antibiotics in Inpatient COVID-19 Pneumonia (Updated 12/01/2020) <https://www.nebraskamed.com/sites/default/files/documents/covid-19/guidance-on-antibiotic-use-in-covid-19.pdf>
  86. Pettit N.N., Nguyen C.T., Lew A.K., Bhagat P.H., Nelson A., Olson G. et al. Reducing the use of empiric antibiotic therapy in COVID-19 on hospital admission. *BMC Infect Dis*. 2021 Jun 2; 21 (1): 516. doi: 10.1186/s12879-021-06219-z.



## Информация об авторах

*Кароли Нина Анатольевна* — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0002-7464-826X. ResearcherID: W-8077-2019. eLIBRARY SPIN-код: 6506-0261. Scopus Author ID: 6603194518

*Ребров Андрей Петрович* — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0002-3463-7734. ResearcherID: AAD-7684-2021. eLIBRARY SPIN-код: 9574-2067. Scopus ID: 7005047527

## About the authors

*Nina A. Karoli* — D. Sc. in Medicine, Professor at the Hospital Therapy Department, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0002-7464-826X. ResearcherID: W-8077-2019. eLIBRARY SPIN-код: 6506-0261. Scopus Author ID: 6603194518

*Andrey P. Rebrov* — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of Hospital Therapy Department of Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0002-3463-7734. ResearcherID: AAD-7684-2021. eLIBRARY SPIN-код: 9574-2067. Scopus ID: 7005047527