

Крюков А. В.^{1,2}, Кузнецова Е. В.³, Темирбулатов И. И.^{1,2}, Вечорко В. И.², Журавлева М. В.^{3,4}

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия;²ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О. М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», 111539, Москва, Россия;³ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 115088, Москва, Россия;⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

В представленном исследовании прослеживается эволюция раздела о применении антибактериальных препаратов во временных методических рекомендациях Минздрава России по лечению новой коронавирусной инфекции. Представлены диагностические подходы, играющие роль при принятии решения о необходимости и длительности антибактериальной терапии. Рутинное использование фторхинолонов должно быть ограничено из-за неблагоприятного спектра безопасности. По существующим данным, тактика проведения коротких курсов антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии не уступает по эффективности более длительным курсам. Необоснованное назначение антибиотиков увеличивает расходы на оказание медицинской помощи, способствует селекции резистентных возбудителей и приводит к неблагоприятным побочным явлениям. Своевременное обновление клинических рекомендаций, внедрение программ по контролю за назначением антибактериальных средств в медицинских организациях и усиление роли службы клинической фармакологии может снизить эти неблагоприятные явления.

Ключевые слова: COVID-19; антибиотики; резистентность; лекарственная безопасность; нежелательные реакции

Для цитирования: Крюков А. В., Кузнецова Е. В., Темирбулатов И. И., Вечорко В. И., Журавлева М. В. Особенности применения антибактериальных препаратов у пациентов с COVID-19. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2022;30(специальный выпуск):1044–1049. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-s1-1044-1049>

Для корреспонденции: Темирбулатов Ильяс Ильдарович; e-mail: emirbulatov.ilyas@gmail.com

Kryukov A. V.^{1,2}, Kuznetsova E. V.³, Temirbulatov I. I.^{1,2}, Vechorko V. I.², Zhuravleva M. V.^{3,4}

FEATURES OF THE USE OF ANTIBACTERIAL DRUGS IN PATIENTS WITH COVID-19

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 125993, Moscow, Russia;²Municipal Clinical Hospital No. 15 named after O. M. Filatov of Department of Health of Moscow, 111539, Moscow, Russian Federation, 111539, Moscow, Russia;³Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, 115088, Moscow, Russia;⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

The review traces the evolution of the section on the use of antibacterial drugs in the temporary guidelines of the Ministry of Health for the treatment of a new coronavirus infection. Diagnostic approaches that play an important role in deciding on the need and duration of antibacterial therapy are presented. Routine use of fluoroquinolones should be restricted due to the adverse safety spectrum. According to existing data, the tactic of short courses of antibacterial therapy for community-acquired pneumonia are not inferior in effectiveness to longer courses. Unjustified prescribing of antibiotics increases the cost of medical care, promotes the selection of resistant pathogens and leads to adverse side effects. Timely updating of clinical recommendations, implementation of programs to control the appointment of antibacterial agents in medical organizations and strengthening the role of the clinical pharmacology service can reduce these adverse events

Keywords: COVID-19; antibiotics; resistance; drug safety; adverse reactions

For citation: Kryukov A. V., Kuznetsova E. V., Temirbulatov I. I., Vechorko V. I., Zhuravleva M. V. Features of the use of antibacterial drugs in patients with COVID-19. *Problemi socialnoi gigieni, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2022;30(Special Issue):1044–1049 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-s1-1044-1049>

For correspondence: Ilyas I. Temirbulatov; e-mail: emirbulatov.ilyas@gmail.com

Source of funding. The research had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Received 22.03.2022
Accepted 13.05.2022

Актуальность

В настоящее время пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2 доминирует во всех областях медицины, оставляя в тени другие вызовы для общественного здравоохранения, включая неуклонный рост устойчивости к противомикробным препаратам. Несмотря на вирусное происхождение COVID-19, практикующие врачи привычно стремятся на-

чать лечение антибактериальными препаратами (АБП), поскольку кашель, лихорадка, повышение С-реактивного белка (СРБ) и радиологические изменения являются неспецифическими признаками бактериальной внебольничной пневмонии, которая требует лечения АБП.

Беспокойство и неуверенность, связанные с пандемией, и отсутствие противовирусных препаратов с доказанной эффективностью, вероятно, являются

ещё одним фактором, способствующим повсеместному и чрезмерному назначению АБП [1]. Это усугубляется тем фактом, что медицинские работники, занимающиеся лечением пациентов с COVID-19, имеют повышенную рабочую нагрузку и демонстрируют высокий уровень стресса [2]. Физическое истощение, «усталость от принятия решений» и нехватка времени могут также приводить к необоснованному назначению АБП [3, 4].

Изначальные рекомендации по использованию АБП при COVID-19, вероятно, объясняются предыдущим опытом лечения вирусных пневмоний во время пандемии гриппа. Бактериальная коинфекция пациентов с тяжёлой гриппозной пневмонией встречается довольно часто и ухудшает прогноз [5]. Поэтому при тяжёлом и/или осложнённом течении клиницистами может быть рассмотрено эмпирическое добавление АБП к базовому противовирусному лечению [6].

По этой причине в начале пандемии временные методические рекомендации вплоть до 7 версии указывали на необходимость назначения АБП всем пациентам с пневмонией COVID-19. Похожие тренды наблюдались также и в других странах. В ходе опроса экспертов из 23 стран в апреле 2020 г. — 61,8% респондентов отметили наличие местных рекомендаций по применению АБП при COVID-19, а 82,9% сообщили, что рекомендации не отличались от местных рекомендаций по ведению внебольничных пневмоний [7].

При этом бактериальная ко-инфекция при COVID-19 встречается крайне редко. В метаанализе 154 исследований, включавших более 30 000 пациентов, бактериальная коинфекция была подтверждена только в 8,6% случаев. При этом АБП были назначены в 74,6% случаев [8]. Отдельные крупные исследования показывают сходные результаты. Исследование 1705 пациентов с COVID-19 из 38 госпиталей Мичигана подтвердило бактериальную коинфекцию только у 3,5% (59/1705) пациентов. При этом ранняя эмпирическая терапия была назначена в 27—84% случаев в зависимости от госпиталя [9]. В другом исследовании 989 госпитализированных пациентов только 3% имели внебольничную бактериальную коинфекцию. При этом нозокомиальная инфекция развилась всего у 4,7% только через 10 дней после поступления [10].

Указание на необходимость антибактериальной терапии только в случае убедительных данных присоединения бактериальной инфекции появились лишь в 7 версии (03.06.2020) временных методических рекомендаций. Но, по всей видимости, мало повлияли на уже устоявшуюся практику назначения АБП пациентам с COVID-19. Поэтому 17.10.2020 ведущие российские эксперты опубликовали «Совместное обращение к врачебному сообществу России», в котором указывается на значительный рост продажи АБП в аптеках и закупок их лечебными учреждениями. Эксперты призывали отказаться от необоснованного использования АБП, особенно в ус-

ловиях стационара, где доступно лабораторное подтверждение бактериальной инфекции.

В 10 версии (08.02.2021) временных методических рекомендаций глава о применении АБП была значительно переработана и дополнена. Выделялись лабораторные признаки бактериальной пневмонии и отмечалось отсутствие необходимости в АБП в подавляющем большинстве случаев лёгкого и среднетяжёлого течения COVID-19.

Этиология

При необходимости антимикробной терапии выбор препаратов должен основываться на структуре наиболее частых возбудителей и их чувствительности в данной популяции. На настоящий момент отсутствуют данные об этиологии бактериальной коинфекции при COVID-19 в России. Данные других стран показывают, что наиболее частыми возбудителями коинфекции (диагностированной менее чем через 2 сут после поступления в стационар) были *Staphylococcus aureus* (17,8%) и *Haemophilus influenzae* (12,7%). При этом 70% всех зарегистрированных бактериальных инфекций были вторичными и развились более чем через 2 дня после госпитализации. Суперинфекция спустя 2 сут после госпитализации также часто вызвана *S. aureus* (10—12%), но большинство организмов были грамм-отрицательными (*Escherichia coli* 14%, *P. aeruginosa* 9—12%, *Klebsiella pneumoniae* 12%) [11]. Таким образом, в отличие от гриппа, когда коинфекция широко распространена и вызывается *S. pneumoniae* и *S. aureus* [12], при COVID-19 она в основном носит вторичный характер и соответствует структуре возбудителей внутрибольничных инфекций. Однако при редкости коинфекции обращает на себя внимание относительно высокая частота *S. aureus* в структуре бактериальных возбудителей, отмеченная и в других крупных исследованиях [13].

Диагностика

При своей редкости сопутствующая бактериальная инфекция ассоциировалась с худшими прогнозами, включая повышение смертности среди пациентов с COVID-19 [14]. Но даже в условиях стационара, где доступна дополнительная лабораторная и инструментальная диагностика бактериальной пневмонии, зачастую возникают сомнения в постановке бактериального диагноза у пациентов с COVID-19.

Одними из важных лабораторных маркеров для диагностики вирусной и бактериальной пневмонии являются повышение уровня СРБ и лейкоцитов. Однако повышение уровня СРБ также наблюдается у многих пациентов с COVID-19 [15], а применение глюкокортикостероидов может приводить к повышению количества лейкоцитов в периферической крови, создавая риск необоснованного назначения АБП.

Диагностику бактериальных инфекций также затрудняет широкое использование блокаторов интерлейкинов и стероидов на ранних этапах лечения

в стационарах. Так, использование тоцилизумаба и дексаметазона вначале может снизить уровень СРБ и прокальцитонина, маскируя бактериальную инфекцию. Последующая же отмена данных препаратов приводит к эффекту рикошета и подъёму уровня СРБ и (в меньшей степени) прокальцитонина, что приводит к ложноположительным результатам [16]. Использование тоцилизумаба не снижает уровень СРБ при инфекции кровотока у пациентов с COVID-19 и может применяться для диагностики [17].

Для решения вопроса о необходимости антибактериальной терапии часто используется уровень прокальцитонина. При этом руководства по внебольничной пневмонии не рекомендуют использовать только повышение уровня прокальцитонина для решения вопроса об инициации антибактериальной терапии [18]. Это связано с отсутствием достоверных пороговых значений этого маркера для бактериальных инфекций. Отмечается, что более высокий по сравнению с нормой уровень прокальцитонина сильно коррелирует с повышенной вероятностью наличия бактериальных патогенов, особенно типичных бактерий [19]. У пациентов с COVID-19 наблюдается схожая картина: пороговые значения 0,25 или 0,5 нг/мл не позволяют точно идентифицировать бактериальную инфекцию [20], однако снижение уровня прокальцитонина способствует ранней и безопасной отмене уже назначенных АБП [21, 22].

Клиническое улучшение, снижение потребности в кислороде и отсутствие консолидации и инфильтрации при КТ грудной клетки у пациентов с COVID-19 могут способствовать исключению бактериальной пневмонии. Отсутствие лейкоцитоза и снижения СРБ в ответ на лечение АБП также может исключить бактериальную коинфекцию [23]. В дополнение к этому низкий уровень прокальцитонина может помочь избежать ненужных назначений и способствовать ранней отмене АБП [21, 22].

Лечение

Лечение бактериальной коинфекции вне стационара и в первые 48 ч от поступления в стационар аналогичны таковым для лечения внебольничной пневмонии [24]. По данным N. Horita и соавт., комбинированная терапия бета-лактамами антибиотиками с макролидами улучшает выживаемость только при лечении тяжёлой внебольничной пневмонии [25]. У пациентов с лёгкой и среднетяжёлой пневмонией комбинированная терапия не показывает существенных преимуществ по сравнению с монотерапией бета-лактамом антибиотиком [26]. При этом для оценки тяжести пневмонии рекомендуется использовать шкалу Американского общества инфекционных заболеваний и Американского торакального общества [18].

Следует отметить, что рекомендации по добавлению макролидного антибиотика к схеме антибактериальной терапии основаны преимущественно на

ретроспективных, а не на проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ).

Кокрейновский метаанализ 28 РКИ показал, что эмпирический охват атипичных возбудителей не улучшил прогноз для госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией. Клинический успех был выше лишь для пациентов с пневмонией, вызванной *Legionella pneumophila* [27]. *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* известны тем, что зачастую вызывают относительно лёгкое заболевание. Более того пневмония, вызванная этими возбудителями, вероятно, и вовсе не требует антибактериальной терапии. Небольшое количество исследований показывают, что антибактериальная терапия не влияет на смертность этих пациентов [28].

Иммуномодулирующие эффекты макролидов были показаны в различных исследованиях. Методы и модельные системы, используемые в этих исследованиях, очень разнородны, но макролиды в целом сдерживают воспаление, вызванное бактериями, уменьшают секрецию цитокинов и активацию воспалительных и структурных клеток, а также гистологические признаки воспаления [29].

Монотерапия респираторными фторхинолонами не хуже схемы бета-лактама+макролид или бета-лактама+фторхинолон для лечения внебольничной пневмонии [30]. Комбинированная терапия бета-лактамом и фторхинолоном допускается в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях как альтернативная схема лечения для тяжёлой пневмонии, но не имеет убедительных доказательств. В систематическом обзоре [18] показано повышение смертности при применении бета-лактама и фторхинолона в сравнении с бета-лактамом и макролидом. Авторы обзора предостерегают от окончательных выводов, подчёркивая отсутствие РКИ, сравнивающих две схемы комбинированной терапии.

При этом FDA рекомендует ограничить использование фторхинолонов из-за широкого спектра серьёзных побочных явлений (нейропсихические нарушения, разрывы сухожилий и крупных сосудов, гипогликемии, фатальных аритмий и высокого риска инфекции *Clostridioides difficile*) [31—33]. Терапия фторхинолонами может рассматриваться при отсутствии безопасных альтернатив [34], например, при аллергии на бета-лактамы антибиотиков.

Выбор препарата при нозокомиальной пневмонии в стационаре должен учитывать микробиологический пейзаж отделений и соответствующие локальные протоколы лечения [35].

Продолжительность лечения АБП в большинстве случаев не должна превышать 5 дней, как это обычно рекомендуется в большинстве руководств по внебольничной пневмонии [18]. Широко распространённое мнение о том, что нужно завершить полный курс АБП (7—10—14 дней) для предотвращения селекции резистентных бактерий, не находит научных подтверждений и, по всей видимости, является ложным [36]. Более того, появляется всё больше доказательств, что короткие курсы АБП не

уступают в эффективности более длинным [37]. Так, даже 3-дневное лечение внебольничной пневмонии у пациентов вне отделений реанимаций и интенсивной терапии было не менее эффективным, чем 8-дневный курс [38]. Поэтому даже при назначении АБП необходимость продолжения терапии должна пересматриваться каждый день [35].

Заключение

Направляя значительные ресурсы и силы на борьбу с пандемией COVID-19, необходимо помнить и о других отдалённых последствиях принимаемых решений. Необоснованное использование АБП вредит самому пациенту, вызывая побочные реакции и инфекцию *S. difficile*, и наносит экологический вред всей популяции, приводя к селекции резистентных штаммов бактерий и увеличивая расходы на оказание медицинской помощи. Необходимо своевременное обновление клинических рекомендаций, внедрение программ по контролю за назначением АБП в медицинских организациях и усиление роли службы клинической фармакологии.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Huttner B. D., Catho G., Pano-Pardo J. R. et al. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! // *Clin. Microbiol. Infect.* 2020. Vol. 26, N 7. P. 808—810. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.024
- Lai J., Ma S., Wang Y. et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019 // *JAMA Netw. Open.* 2020. Vol. 3, N 3. P. e203976. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976
- Linder J. A., Doctor J. N., Friedberg M. W. et al. Time of Day and the Decision to Prescribe Antibiotics // *JAMA Intern. Med.* 2014. Vol. 174, N 12. P. 2029—2031. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.5225
- Teixeira R. A., Roque F., Falcão A. et al. Understanding physician antibiotic prescribing behaviour: a systematic review of qualitative studies // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2013. Vol. 41, N 3. P. 203—212. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2012.09.003
- Morris D. E., Cleary D. W., Clarke S. C. Secondary bacterial infections associated with influenza pandemics // *Front. Microbiol.* 2017. Vol. 8. P. 1041. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01041
- Uyeki T. M., Bernstein H. H., Bradley J. S. et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza // *Clin. Infect. Dis.* 2019. Vol. 68. P. e1—e47. DOI: 10.1093/cid/ciy866
- Beović B., Doušak M., Ferreira-Coimbra J. et al. Antibiotic use in patients with COVID-19: a 'snapshot' Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey // *J. Antimicrob. Chemother.* 2020. Vol. 75, N 11. P. 3386—3390. DOI: 10.1093/JAC/DKAA326
- Langford B. J., So M., Raybardhan S. et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis // *Clin. Microbiol. Infect.* 2021. Vol. 27, N 4. P. 520—531. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.018
- Vaughn V. M., Gandhi T. N., Petty L. A. 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. Vol. 72, N 10. P. e533—e541. DOI: 10.1093/cid/ciaa1239
- García-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E. et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study // *Clin. Microbiol. Infect.* 2021. Vol. 27, N 1. P. 83—88. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.041
- Russell C. D., Fairfield C. J., Drake T. M. 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. Vol. 2, N 8. P. e354—e365. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00090—2
- Klein E. Y., Monteforte B., Gupta A. et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis // *Influenza Other Respir. Viruses.* 2016. Vol. 10, N 5. P. 394—403.
- Singh V., Upadhyay P., Reddy J., Granger J. SARS-CoV-2 respiratory co-infections: Incidence of viral and bacterial co-pathogens // *Int. J. Infect. Dis.* 2021. Vol. 105. P. 617—620. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.087
- Musuuza J. S., Watson L., Parmasad V. et al. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2021. Vol. 16, N 5. P. e0251170—e0251170. DOI: 10.1371/journal.pone.0251170
- Hodges G., Pallisgaard J., Schjerning Olsen A. M. et al. Association between biomarkers and COVID-19 severity and mortality: a nationwide Danish cohort study // *BMJ Open.* 2020. Vol. 10, N 12. P. e041295. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-041295
- Kooistra E. J., van Berkel M., van Kempen N. F. et al. Dexamethasone and tocilizumab treatment considerably reduces the value of C-reactive protein and procalcitonin to detect secondary bacterial infections in COVID-19 patients // *Crit. Care.* 2021. Vol. 25, N 1. P. 1—12. DOI: 10.1186/s13054-021-03717-z
- Wey E. Q., Bristow C., Nandani A. et al. Preserved C-reactive protein responses to blood stream infections following tocilizumab treatment for COVID-19 // *J. Infect.* 2021. Vol. 83, N 5. P. 607—635. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.08.017
- Metlay J. P., Waterer G. W., Long A. C. et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019. Vol. 200, N 7. P. e45—e67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST
- Self W. H., Balk R. A., Grijalva C. G. et al. Procalcitonin as a marker of etiology in adults hospitalized with community-acquired pneumonia // *Clin. Infect. Dis.* 2017. Vol. 65, N 2. P. 183—190. DOI: 10.1093/cid/cix317
- May M., Chang M., Dietz D. et al. Limited utility of procalcitonin in identifying community-associated bacterial infections in patients presenting with coronavirus disease 2019 // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021. Vol. 65, N 4. P. e02167—e021620. DOI: 10.1128/AAC.02167—20
- Calderon M., Li A., Bazo-Alvarez J. C. et al. Evaluation of procalcitonin-guided antimicrobial stewardship in patients admitted to hospital with COVID-19 pneumonia. *JAC-antimicrob. Resist.* 2021. Vol. 3, N 3. P. dlab133—dlab133. DOI: 10.1093/jacamr/dlab133
- Hughes S., Mughal N., Moore L. S. P. Procalcitonin to Guide Antibiotic Prescribing in Patients Hospitalised with COVID-19 // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021. Vol. 10, N 9. P. 1119. DOI: 10.3390/antibiotics10091119
- Mason C. Y., Kanitkar T., Richardson C. J. et al. Exclusion of bacterial co-infection in COVID-19 using baseline inflammatory markers and their response to antibiotics // *J. Antimicrob. Chemother.* 2021. Vol. 76, N 5. P. 1323—1331. DOI: 10.1093/JAC/DKAA563
- Mega J. L., Simon T., Collet J. P. et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI // *JAMA.* 2010. Vol. 304, N 16. P. 1821—1830. DOI: 10.1001/jama.2010.1543
- Horita N., Otsuka T., Haranaga S. et al. Beta-lactam plus macrolides or beta-lactam alone for community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis // *Respirology.* 2016. Vol. 21, N 7. P. 1193—1200. DOI: 10.1111/RESP.12835
- Shumilak G., Sligl W. I. Moving past the routine use of macrolides—reviewing the role of combination therapy in community-acquired pneumonia // *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2018. Vol. 20, N 11. P. 45. DOI: 10.1007/s11908-018-0651-8
- Eliakim-Raz N., Robenshtok E., Shefet D. et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 2012, N 9. P. CD004418. DOI: 10.1002/14651858.CD004418.pub4
- Gardiner S. J., Gavranich J. B., Chang A. B. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children // *Cochrane Database Syst. Rev.*

2015. Vol. 1. P. CD004875. DOI: 10.1002/14651858.CD004875.pub5
29. Kovaleva A., Rimmelts H. H. F., Rijkers G. T. et al. Immunomodulatory effects of macrolides during community-acquired pneumonia: a literature review // *J. Antimicrob. Chemother.* 2012. Vol. 67, N 3. P. 530—540. DOI: 10.1093/jac/dkr520
30. Raz-Pasteur A., Shasha D., Paul M. Fluoroquinolones or macrolides alone versus combined with β -lactams for adults with community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2015. Vol. 46, N 3. P. 242—248. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.04.010
31. FDA. FDA warns about increased risk of ruptures or tears in the aorta blood vessel with fluoroquinolone antibiotics in certain patients. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-increased-risk-ruptures-or-tears-aorta-blood-vessel-fluoroquinolone-antibiotics> (accessed: 27.09.2021).
32. Inghammar M., Svanström H., Melbye M. et al. Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study // *BMJ.* 2016. Vol. 352. P. i843. DOI: 10.1136/BMJ.I843
33. Dingle K. E., Didelot X., Quan T. P. et al. Effects of control interventions on *Clostridium difficile* infection in England: an observational study // *Lancet Infect. Dis.* 2017. Vol. 17, N 4. P. 411—421. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30514-X
34. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-advises-restricting-fluoroquinolone-antibiotic-use-certain> (accessed: 27.09.2021).
35. Jin B., Ni H. C., Shen W. et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism is associated with poor clinical outcomes in coronary artery disease patients treated with clopidogrel // *Mol. Biol. Rep.* 2011. Vol. 38, N 3. P. 1697—1702. DOI: 10.1007/s11033-010-0282-0
36. Llewelyn M. J., Fitzpatrick J. M., Darwin E. et al. The antibiotic course has had its day // *BMJ.* 2017. Vol. 358. P. j3418. DOI: 10.1136/bmj.j3418
37. Spellberg B. The new antibiotic mantra — «Shorter Is Better» // *JAMA Intern. Med.* 2016. Vol. 176, N 9. P. 1254—1255. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.3646
38. Dinh A., Ropers J., Duran C. et al. Discontinuing β -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial // *Lancet.* 2021. Vol. 397, N 10280. P. 1195—1203. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00313-5

Поступила 22.03.2022
Принята в печать 13.05.2022

REFERENCES

1. Huttner B. D., Catho G., Pano-Pardo J. R. et al. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26(7): 808—810. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.024
2. Lai J., Ma S., Wang Y. et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Netw. Open.* 2020; 3(3): e203976. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976
3. Linder J. A., Doctor J. N., Friedberg M. W. et al. Time of Day and the Decision to Prescribe Antibiotics. *JAMA Intern. Med.* 2014; 174(12): 2029—2031. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.5225
4. Teixeira R. A., Roque F., Falcão A. et al. Understanding physician antibiotic prescribing behaviour: a systematic review of qualitative studies. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2013; 41(3): 203—212. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2012.09.003
5. Morris D. E., Cleary D. W., Clarke S. C. Secondary bacterial infections associated with influenza pandemics. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 1041. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01041
6. Uyeki T. M., Bernstein H. H., Bradley J. S. et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68: e1—e47. DOI: 10.1093/cid/ciy866
7. Beović B., Doušak M., Ferreira-Coimbra J. et al. Antibiotic use in patients with COVID-19: a 'snapshot' Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. *J. Antimicrob. Chemother.* 2020; 75(11): 3386—3390. DOI: 10.1093/JAC/DKAA326
8. Langford B. J., So M., Raybardhan S. et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27(4): 520—531. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.018
9. Vaughn V. M., Gandhi T. N., Petty L. A. 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
10. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E. et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27(1): 83—88. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.041
11. Russell C. D., Fairfield C. J., Drake T. M. 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; 2(8): e354—e365. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00090—2
12. Klein E. Y., Monteforte B., Gupta A. et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir. Viruses.* 2016; 10(5): 394—403.
13. Singh V., Upadhyay P., Reddy J., Granger J. SARS-CoV-2 respiratory co-infections: Incidence of viral and bacterial co-pathogens. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 105: 617—620. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.087
14. Musuuza J. S., Watson L., Parmasad V. et al. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021; 16(5): e0251170—e0251170. DOI: 10.1371/journal.pone.0251170
15. Hodges G., Pallisgaard J., Schjerning Olsen A. M. et al. Association between biomarkers and COVID-19 severity and mortality: a nationwide Danish cohort study. *BMJ Open.* 2020; 10(12): e041295. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-041295
16. Kooistra E. J., van Berkel M., van Kempen N. F. et al. Dexamethasone and tocilizumab treatment considerably reduces the value of C-reactive protein and procalcitonin to detect secondary bacterial infections in COVID-19 patients. *Crit. Care.* 2021; 25(1): 1—12. DOI: 10.1186/s13054-021-03717-z
17. Wey E. Q., Bristow C., Nandani A. et al. Preserved C-reactive protein responses to blood stream infections following tocilizumab treatment for COVID-19. *J. Infect.* 2021; 83(5): 607—635. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.08.017
18. Metlay J. P., Waterer G. W., Long A. C. et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200(7): e45—e67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST
19. Self W. H., Balk R. A., Grijalva C. G. et al. Procalcitonin as a marker of etiology in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 65(2): 183—190. DOI: 10.1093/cid/cix317
20. May M., Chang M., Dietz D. et al. Limited utility of procalcitonin in identifying community-associated bacterial infections in patients presenting with coronavirus disease 2019. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021; 65(4): e02167—e021620. DOI: 10.1128/AAC.02167—20
21. Calderon M., Li A., Bazo-Alvarez J. C. et al. Evaluation of procalcitonin-guided antimicrobial stewardship in patients admitted to hospital with COVID-19 pneumonia. *JAC Antimicrob. Resist.* 2021; 3(3): dlab133. DOI: 10.1093/jacamr/dlab133
22. Hughes S., Mughal N., Moore L. S. P. Procalcitonin to Guide Antibacterial Prescribing in Patients Hospitalised with COVID-19. *Antibiotics.* 2021; 10(9): 1119. DOI: 10.3390/antibiotics10091119
23. Mason C. Y., Kanitkar T., Richardson C. J. et al. Exclusion of bacterial co-infection in COVID-19 using baseline inflammatory markers and their response to antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2021; 76(5): 1323—1331. DOI: 10.1093/JAC/DKAA563
24. Mega J. L., Simon T., Collet J. P. et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI. *JAMA.* 2010; 304(16): 1821—1830. DOI: 10.1001/jama.2010.1543
25. Horita N., Otsuka T., Haranaga S. et al. Beta-lactam plus macrolides or beta-lactam alone for community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2016; 21(7): 1193—1200. DOI: 10.1111/RESP.12835
26. Shumilak G., Sligl W. I. Moving past the routine use of macrolides—reviewing the role of combination therapy in community-acquired pneumonia. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2018; 20(11): 45. DOI: 10.1007/s11908-018-0651-8

27. Eliakim-Raz N., Robenshtok E., Shefet D. et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 2012(9): CD004418. DOI: 10.1002/14651858.CD004418.pub4
28. Gardiner S. J., Gavranich J. B., Chang A. B. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (1): CD004875. DOI: 10.1002/14651858.CD004875.pub5
29. Kovaleva A., Remmelts H. H.F., Rijkers G. T. et al. Immunomodulatory effects of macrolides during community-acquired pneumonia: a literature review. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012; 67(3): 530—540. DOI: 10.1093/jac/dkr520
30. Raz-Pasteur A., Shasha D., Paul M. Fluoroquinolones or macrolides alone versus combined with β -lactams for adults with community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2015; 46(3): 242—248. DOI: 10.1016/J.IJANTIMICAG.2015.04.010
31. FDA. FDA warns about increased risk of ruptures or tears in the aorta blood vessel with fluoroquinolone antibiotics in certain patients. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-increased-risk-ruptures-or-tears-aorta-blood-vessel-fluoroquinolone-antibiotics> (accessed: 27.09.2021).
32. Inghammar M., Svanström H., Melbye M. et al. Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study. *BMJ.* 2016; 352): 1843. DOI: 10.1136/BMJ.1843
33. Dingle K. E., Didelot X., Quan T. P. et al. Effects of control interventions on *Clostridium difficile* infection in England: an observational study. *Lancet Infect. Dis.* 2017; 17(4): 411—421. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30514-X
34. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-advises-restricting-fluoroquinolone-antibiotic-use-certain> (accessed: 27.09.2021).
35. Jin B., Ni H. C., Shen W. et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism is associated with poor clinical outcomes in coronary artery disease patients treated with clopidogrel. *Mol. Biol. Rep.* 2011; 38(3): 1697—1702. DOI: 10.1007/s11033-010-0282-0
36. Llewelyn M. J., Fitzpatrick J. M., Darwin E. et al. The antibiotic course has had its day. *BMJ.* 2017; 358): j3418. DOI: 10.1136/bmj.j3418
37. Spellberg B. The new antibiotic mantra — «Shorter Is Better». *JAMA Intern. Med.* 2016; 176(9): 1254—1255. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.3646
38. Dinh A., Ropers J., Duran C. et al. Discontinuing β -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2021; 397(10280): 1195—1203. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00313-5