

Содержание

Болезни и возбудители

- Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Чаплин А.В., Лямин А.В., Кондратенко О.В., Поликарпова С.В., Жилина С.В., Федорова Н.И., Коржанова М., Маянский Н.А., Чеботарь И.В.
- 220** Геномные характеристики штаммов *Achromobacter* spp., выделенных от пациентов с муковисцидозом в России
- Попова М.О., Рогачева Ю.А.
- 226** Мукормикоз: современные возможности диагностики и лечения, существующие проблемы и новые тенденции в терапии
- Овсянников Н.В., Билевич О.А.
- 239** COVID-19-ассоциированный легочный аспергиллез
- Ортенберг Э.А.
- 248** Почти два года с COVID-19: некоторые аспекты использования антибиотиков
- Хостелиди С.Н., Зайцев В.А., Пелих Е.В., Яшина Е.Ю., Родионова О.Н., Богомолова Т.С., Авдеенко Ю.Л., Клишко Н.Н.
- 255** Мукормикоз на фоне COVID-19: описание клинического случая и обзор литературы

Антимикробные препараты

- Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Трушин И.В., Кузьменков А.Ю., Мартинович А.А., Шек Е.А., Шайдуллина Э.Р., Авраменко А.А., Виноградова А.Г., Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Романов А.В., Микотина А.В., Азизов И.С., Дехнич А.В., Козлов Р.С. от имени участников многоцентрового исследования «Оценка чувствительности клинических изолятов Enterobacterales и *P. aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в России с помощью диско-диффузионного метода»
- 264** Оценка чувствительности клинических изолятов Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в России (по данным локальных микробиологических лабораторий)
- Козлов Р.С., Азизов И.С., Дехнич А.В., Иванчик Н.В., Кузьменков А.Ю., Мартинович А.А., Микотина А.В., Сухорукова М.В., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В.
- 280** *In vitro* чувствительность к биопенему и другим карбапенемам клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и представителей порядка Enterobacterales, выделенных у госпитализированных пациентов в различных регионах России

Антибиотикорезистентность

- Ромашов О.М., Ни О.Г., Быков А.О., Круглов А.Н., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н.
- 293** Оценка резистентности микроорганизмов многопрофильного стационара и модернизация схем антимикробной терапии в условиях пандемии COVID-19-инфекции
- Хрульнова С.А., Клясова Г.А., Фёдорова А.В., Фролова И.Н., Бидерман Б.В.
- 305** Генетическое разнообразие ванкомицинорезистентных *Enterococcus faecium*, выделенных из гемокультур больных опухолями системы крови

Опыт работы

- Сыраева Г.И., Мишинова С.А., Колбин А.С., Еременко Е.О.
- 314** Оценка профиля безопасности лекарственных средств, применяемых для патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): обзор литературы
- Валиева Р.И., Лисовская С.А., Исаева Г.Ш.
- 330** Оценка биопленкообразующей активности грибов *Fusarium solani*, выделенных с кожных покровов пациентов

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: [4812]45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2021.

Почти два года с COVID-19: некоторые аспекты использования антибиотиков

Ортенберг Э.А.

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

Контактный адрес:
Эдуард Анатольевич Ортенберг
Эл. почта: edort72@gmail.com

Ключевые слова: COVID-19, антибиотик, эффективность, резистентность.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

В данном обзоре проведена оценка влияния широкого использования антибиотиков в алгоритмах фармакотерапии пациентов с COVID-19 на результаты лечения. Исходя из анализа наиболее масштабных публикаций 2020–2021 гг., можно сделать вывод, что опыт применения антимикробных препаратов (включая препараты широкого спектра) в качестве компонента схем лечения у пациентов с COVID-19 не выявил их реального жизнеспасающего эффекта. Несмотря на то что в ряде случаев назначение антибиотиков остается неизбежным, необходимо прилагать усилия по сокращению их чрезмерного использования.

Review

Almost two years with COVID-19: some aspects of antibiotic use

Ortenberg E.A.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Contacts:
Eduard A. Ortenberg
E-mail: edort72@gmail.com

Key words: COVID-19, antibiotics, efficacy, resistance.

Conflicts of interest: author reports no conflicts of interest relevant to this article.

The objective of this review was to summarize impact of the widespread administration of antibiotics in treatment algorithms for patients with COVID-19 on treatment outcomes. The experience of antimicrobial use agents during COVID-19 pandemic did not show any life-saving effect. It justifies a need to limit their administration to COVID-19 patients.

Одним из вызовов, брошенных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) мировой системе здравоохранения, является серьезное обострение проблемы антибиотикорезистентности. Возможность появления устойчивости к антимикробным препаратам (АМП) из-за их широкого применения в качестве компонента схем лечения пациентов с COVID-19, нередко, несмотря на отсутствие данных о наличии у них бактериального компонента [1], представляет собой дополнительную опасность, которую некоторые исследователи называют «тихой пандемией» [2].

В первые месяцы «знакомства» с COVID-19 масштабное использование АМП во многом было связано с недостаточным количеством публикаций в научной прессе. Однако и в настоящий момент, несмотря на обновленные рекомендации и предупреждения специалистов, чрезмерный характер применения антибиотиков сохраняется.

С точки зрения классических принципов рациональной антиинфекционной терапии, большое значение при COVID-19 имеет максимально раннее применение «работающих» противовирусных препаратов (особенно в группах риска – пожилой возраст, сопутствующая патология, ожирение и т.п.). Согласно результатам проведенных исследований, к числу таких препаратов относятся ремдесивир, моноклональные антитела к SARS-CoV-2, молнупиравир и нирматрелвир/ритонавир [3–5]. Доказательная база противовирусной эффективности фавипиравира и умифеновира выглядит значительно слабее, а применение гидроксихлорохина и лопинавира/ритонавира нежелательно [6].

Главной причиной, побуждающей эмпирически включать АМП (в том числе широкого спектра) в алгоритмы лечения COVID-19, выступает опасение «пропустить» наличие вирусно-бактериальных поражений [7]. Конечно, при наличии подтвержденной сопутствующей бактериальной

Ортенберг Э.А.

инфекции (бактериологические данные, высокий уровень прокальцитонина) немедленное применение АМП не является предметом дискуссии [1, 3]. Однако часто такие данные не представлены или недостаточно надежны. Взятие материала (мокрота) для бактериологического анализа в условиях COVID-19 может быть ограничено высоким риском заражения персонала (воздушно-капельным путем, а также за счет вирусных аэрозолей) [8]. Синтез прокальцитонина (в норме продуцируется С-клетками щитовидной железы, при воспалительных процессах – экстрагиреотидными тканями) может подавляться интерфероном гамма, продукция которого увеличивается на фоне вирусных поражений [9]. Поэтому основой широкого применения АМП при COVID-19 по-прежнему остается эмпирический подход [1].

Показано, что коинфекция коронавируса с другими микроорганизмами (вирусы, бактерии, грибы) является фактором, затрудняющим диагностику, осложняющим терапию и ухудшающим течение и прогноз [1, 10]. Среди пациентов с респираторной вирусной инфекцией различной этиологии у 11–35% была выявлена первичная ко-инфекция или вторичная бактериальная пневмония [11]. Среди бактерий, выявленных у пациентов с COVID-19, регистрировались такие потенциально опасные виды, как *Klebsiella pneumoniae* [12] и *Acinetobacter baumannii* [13]; реальна возможность заражения панрезистентными штаммами [14]. Стоит отметить, что наличие вирусной инфекции в принципе может вести к снижению сопротивляемости бактериальной инвазии за счет подавления иммунитета [15].

С другой стороны, как показывают многие исследования, следование идеологии «не пропустить» привело к тому, что во время пандемии COVID-19 антибиотики получают до 90% пациентов [16].

Так, в одном из первых ретроспективных исследований, проведенных в Китае [17] на сравнительно небольшой популяции (около 200 пациентов с COVID-19, летальность – 27%) частота назначения АМП как у выживших, так и у умерших больных превышала 90%, в то время как противовирусная терапия проводилась лишь в 21% случаев.

В одноцентровом ретроспективном исследовании (55 тяжелых и 166 нетяжелых случаев лабораторно подтвержденной пневмонии при COVID-19) частота бактериальной коинфекции составила 7,7% [13], а у 16654 пациентов с наиболее тяжелым течением COVID-19 бактериальная и грибковая коинфекция выявлена лишь в 11% случаев [18]. В приведенном выше анализе [16] наличие коинфекции установлено у 62 из 806 пациентов с COVID-19 (8%), в то время как АМП были назначены в 72% случаев (без упоминания каких-либо мер в рамках «antimicrobial stewardship»).

Близкие по характеру данные [19] получены в двух стационарах Великобритании (836 пациентов с подтвержденным COVID-19). В первые пять дней госпитализации сопутствующая бактериальная инфекция диагностирована в 27 случаях (3,2%), на протяжении всего срока лечения – в 51 (6,1%). Бактериемия, связанная с респираторной патологией, диагностирована у

двух пациентов (*K. pneumoniae* и *Enterobacter cloacae*), катетер-ассоциированная инфекция кровотока – в 7 случаях (*Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* и *Enterococcus* spp.). Остальные 16 случаев бактериемии были обусловлены наличием инфекций другой локализации (чаще – мочевых путей, кожи и мягких тканей). Вместе с тем летальность на период наблюдения составила 262 случая (примерно 32%), и роль сопутствующей бактериальной инфекции в таком исходе представляется несущественной.

В клиниках Барселоны в начале пандемии (февраль–апрель 2020 г., 989 пациентов, летальность – 9,8%) бактериальная инфекция была диагностирована у 7,2% больных: внебольничная (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) – у 3,1%, внутрибольничная (*Escherichia coli*, *P. aeruginosa*, симптоматика обнаруживалась на 6–10 день) – у 4,7% [20].

В еще одном систематическом обзоре [21] была проанализирована частота эмпирического назначения АМП в Китае, Европе, Северной Америке, Южной и Юго-Восточной Азии за первые 5 месяцев 2020 г. Подавляющее большинство исследований, включенных в анализ (115 из 154), было проведено в Китае (для сравнения: в США – 12, в Европе – 18). Общее число случаев лабораторно подтвержденного COVID-19 составило 35263, из них госпитализированных – 30212. В качестве сопутствующей патологии наиболее часто выступали сахарный диабет, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, ХОБЛ, наличие которых не оказывало определяющего влияния на частоту назначения АМП.

При зарегистрированном уровне сопутствующей бактериальной инфекции в 6–8% (об ограничениях в получении такой информации уже упоминалось) АМП получали в среднем 76,4% пациентов, что практически совпадало с китайскими данными. В Европе и Северной Америке частота назначения была на 10–12% ниже, в Азии (исключая Китай) – примерно на столько же выше. У амбулаторных пациентов АМП назначались в среднем в 60% случаев, у госпитализированных – в 75%, в ОРИТ – в 86%. Дети с COVID-19 получали АМП в 2 раза реже в сравнении с общей популяцией.

Основными применяемыми классами АМП были фторхинолоны (20%, преобладающая группа в Китае) и макролиды (19%, преобладающая группа в Северной Америке), по 15% приходилось на защищенные пенициллины и цефалоспорины. Карбапенемы, гликопептиды (ванкомицин – в основном в США), оксазолидиноны использовались существенно реже. Таким образом, авторы исследования в целом расценивают частоту назначений АМП как избыточную, рекомендуют избегать неоправданных назначений (не детализируя алгоритмы) и использовать дезэскалацию. Они также отмечают, что элементы «antimicrobial stewardship» были упомянуты лишь в 2% исследований.

Изданные уже в мае 2020 г. (с последующей корректировкой в октябре 2020 г.) рекомендации Национального института здоровья Великобритании (NICE) по использованию антибиотиков при вирусной инфекции (по сути,

COVID-19) подчеркивали необходимость наличия строгих показаний к назначению АМП и применения препаратов как можно более коротким курсом: «...необходимо понимать, что поражение легких при COVID-19 вызывается вирусом, поэтому антибиотики неэффективны, если отсутствует бактериальная коинфекция»; «...при принятии решений необходимо учитывать бактериологические данные, результаты анализов на легионеллез и пневмококковую инфекцию, с определенными ограничениями может быть полезен анализ на прокальцитонин»; «...неразборчивое применение (антибиотиков) может вести к инфицированию *S. difficile* и развитию антибиотикорезистентности»; «...при уверенности, что клиническая картина типична для COVID-19, разумно не начинать эмпирическую антимикробную терапию»; «...в случае начала продолжать лечение 5 дней, затем прекратить, если нет четких показаний к продолжению» [22]. Следует отметить, что еще в апреле 2020 г. пульмонологи России также заявляли о вреде необоснованного использования АМП при COVID-19 [23].

Временные рекомендации ВОЗ по лечению COVID-19, изданные еще в конце мая 2020 г. [24], не рекомендуют назначение АМП не только в легких случаях, но и при среднетяжелом течении заболевания. Наконец, эта позиция поддерживается и в последних версиях отечественных рекомендаций [3], тем более что сопутствующая бактериальная инфекция при COVID-19 регистрируется значительно реже, чем, например, при гриппе [10, 25].

Тем не менее, по данным обзоров, датированных первым полугодием 2021 г., частота использования АМП при COVID-19 в Китае продолжает варьировать в диапазоне 43–100%, в США – 75–98%, в Европе – 88–100%, при этом распространенность вторичной легочной инфекции бактериального происхождения (примерно в половине случаев – грамотрицательная флора, в 13,5% – *S. aureus*), наблюдавшаяся на фоне крайне тяжелого течения COVID-19, не превышала 16%, грибкового происхождения (преимущественно аспергиллы) – 6,3% [26, 27].

Рекомендации по применению большинства групп АМП при COVID-19, по сути, сводятся к напоминанию актуальных алгоритмов лечения внебольничной или зоокомиальной пневмонии [28] и существенного места в исследованиях последнего года не занимают. Вместе с тем при тяжелой внебольничной пневмонии подчеркивается [29] роль новых препаратов, (цефалоспорины V поколения – цефтаролин и цефтобипрол; макролид солитромицин; фторхинолон делафлоксацин; нефторированный хинолон немонксацин; аминометицилин омадацилин), что в целом соотносится с опубликованными ранее совместными рекомендациями Американского торакального общества (ATS) и Американского общества инфекционных болезней (IDSA) [30].

Существенное число публикаций посвящено азитромицину, который наряду с гидроксихлорохином оказался в ряду первых фармакотерапевтических «инструментов» борьбы с COVID-19 [31, 32]. Как и другие макролиды, он проявляет противовоспалительный и иммунорегуля-

торный эффекты, модулируя врожденные и адаптивные иммунные реакции [33] и, гипотетически, интенсивность «цитокинового шторма». Дополнительные возможности при вирусно-бактериальной инфекции связаны с достаточно широким спектром его антимикробного действия. Существовало предположение, что «фармакологический профиль» азитромицина, который может приводить к положительному эффекту при COVID-19, включает способность к подавлению инвазии патогена через клетки CD147, снижение pH в эндосомах и лизосомах клеток макроорганизма, подавляющее репликацию вируса, снижение степени дисрегуляции мононуклеаров, лимфоцитов, гиперкоагуляции, уменьшение активации вирусом COVID-19 инфламмосом со снижением высвобождения ИЛ-1β. При применении азитромицина снижается продукция ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, провоцирующих острый респираторный дистресс-синдром [34]. Однако оценки эффективности применения азитромицина при COVID-19 варьируют в достаточно широком диапазоне – от снижения риска летального исхода в ретроспективном исследовании (ОШ = 0,60, 95% ДИ 0,42–0,85) [35] до тенденции к повышению такого риска (ОШ = 1,30, 95% ДИ 0,65–2,64) со значимым различием при анализе исходов через 30 дней (ОШ = 2,93, 95% ДИ 1,79–4,79) [36]. В открытом рандомизированном исследовании (COALITION II, 397 пациентов с тяжелым течением COVID-19 из 57 клинических центров Бразилии) использование азитромицина не привело к улучшению исходов лечения в сравнении с контролем (ОШ = 1,36, 95% ДИ 0,94–1,97, $p = 0,11$). Следует отметить, что число нежелательных эффектов также не увеличилось [37].

Резонанс получила работа [38], в которой оценивали исходы у 1,5 тыс. госпитализированных пациентов. Исследователи сообщили, что у лиц, получивших азитромицин, необходимость перевода в ОРИТ, а также проведения ИВЛ возникала с такой же частотой, что и у пациентов, которым АМП не назначали, а комбинация азитромицина с гидроксихлорохином требовала применения этих мер примерно в 3 раза чаще. Использование этих препаратов по отдельности или в комбинации на летальность не влияло. Авторы систематических обзоров [26, 39], посвященных оценке целесообразности широкого использования азитромицина в терапии пациентов с COVID-19, делают вывод о в целом низком уровне проанализированных исследований и не поддерживают такое использование, хотя и детально обсуждают ряд свойств препарата (включая противовирусную активность), которые давали основания для попыток его применения. По их мнению, использование азитромицина оправдано лишь в отдельных обоснованных ситуациях. С другой стороны, как уже было упомянуто, не получили подтверждения опасения о кардиотоксичности азитромицина в свете повышения риска летальности у пациентов с COVID-19. В частности, анализ токсичности азитромицина (данные системы регистрации нежелательных эффектов FDA – 13,3 млн сообщений) выявил значимое (в сравнении с гидроксихлорохином, амоксициллином) удлинение интервала QT под влиянием азитромицина, но без значимого влияния на летальность

[40]. Более того, по данным недавно опубликованного обзора [41], отрицательное влияние азитромицина на риск развития синдрома удлиненного интервала QT, оцененное по 7 параметрам, уступало как гидроксихлорохинолу, так и фавипираву, ремдесивиру и комбинации лопинавир/ритонавир (сравнение клинической эффективности не проводилось).

Как потенциальный вариант лечения при COVID-19 также упоминается тейкопланин [42], который, помимо антибактериального действия, показал *in vitro* способность подавлять целую линейку вирусов. В их числе – возбудитель COVID-19, причем в концентрациях примерно в 4 раза ниже, чем те, которые обнаруживаются в крови при введении стандартной лечебной дозы (400 мг). Противовирусным потенциалом, возможно,

обладают и тетрациклины (доксициклин, миноциклин), однако это требует дальнейшего изучения [43].

Таким образом, почти двухлетний опыт интенсивного применения АМП (включая препараты широкого спектра) в качестве компонента схем лечения у пациентов с COVID-19 не выявил их реального жизнеспасющего эффекта. Важно отметить, что несмотря на то что в ряде случаев назначение антибиотиков остается неизбежным, необходимо прилагать усилия по сокращению их чрезмерного использования [44]. Опираясь на исторический опыт, можно также утверждать, что массовая вакцинация, которая позволит значительно сократить число случаев заболевания и смертей, будет одним из факторов, способствующих снижению необоснованного применения АМП [45].

Литература

- Ginsburg A.S., Klugman K.P. COVID-19 pneumonia and the appropriate use of antibiotics. *Lancet Glob Health*. 2020;8(12):e1453-e1454. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30444-7
- Mahoney A.R., Safaee M.M., William M., Wuest W.M., Furst A. The silent pandemic: emergent antibiotic resistances following the global response to SARS-CoV-2. *iScience*. 2021;102304. DOI: 10.1016/j.isci.2021.102304
- Interim methodological recommendations. Prevention, diagnostics and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf Russian. (МЗ РФ Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021 у/), 260 с. Доступно по адресу: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf)
- Drożdżal S., Rosik J., Lechowicz K., Machaj F., Kotfis K., Ghavamiet S., et al. FDA approved drugs with pharmacotherapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) therapy. *Drug Resist Updat*. 2020;53:100719. DOI: 10.1016/j.drug.2020.100719
- Trivedi N., Verma A., Kumar D. Possible treatment and strategies for COVID-19: review and assessment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(23):12593-12608. DOI: 10.26355/eurrev_202012_24057
- Shah R.R. Chloroquine and hydroxychloroquine for COVID-19: Perspectives on their failure in repurposing. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(1):17-27. DOI: 10.1111/jcpt.13267
- Bassetti M., Giacobbe D.R., Aliberti S., Barisione E., Centanni S., De Rosa F., et al. Balancing evidence and frontline experience in the early phases of the COVID-19 pandemic: current position of the Italian Society of anti-infective therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP). *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(7):880-894. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.031
- Peng X., Xu X., Li Y., Cheng L., Zhou X., Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):9. DOI: 10.1038/s41368-020-0075-9
- Lippi G., Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;505:190-191. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.004
- Ruuskanen O., Lahti E., Jennings L.C., Murdoch D.R. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264-1275. DOI: 10.1016/s01406736(10)61459-6
- Klein E.Y., Monteforte B., Gupta A., Jiang W., May L., Hsieh Y., Dugas A. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10(5):394-403. DOI: 10.1111/irv.12398
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Hanet Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30211-7
- Zhang G., Hu C., Luo L., Fang F., Chen Y., Liet J., et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol*. 2020;127:104364. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104364
- Rawson T.M., Moore L., 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;71(9):2459-2468. DOI: 10.1093/cid/cia530

15. Kim Y.G., Park J.H., Reimer T., Baker D.P., Kawai T., Kumar H., et al. Viral infection augments Nod1/2 signaling to potentiate lethality associated with secondary bacterial infections. *Cell Host Microbe*. 2011;9:496-507. DOI: 10.1016/j.chom.2011.05.006
16. Lai C.C., Wang C.Y., Hsueh P.R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(4):505-512. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.05.013
17. Zhou F., 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;395:1054-1062. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30566-3
18. 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
19. Hughes S., Troise O., Donaldson H., Mughal N., Moore L. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:1395-1399. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.025
20. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E., Puerta-Alcalde P., Garcia-Pouton N., Chumbita M., 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
21. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Soucy J.-P., Westwood D., 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
22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng173/chapter/4-Assessing-the-ongoing-need-for-antibiotics.
23. Zaitsev A.A. Letter to the editors. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2020;22(2):84-86. Russian. (Зайцев А.А. Письмо в редакцию. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(2):84-86.) DOI: 10.36488/cmasc.2020.2.84-86
24. World Health Organization. Clinical management of COVID-19 interim guidance, May 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Available at: www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19.
25. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D., et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:1622-1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
26. Huang C., Soleimani J., Herasevich S., Pinevich Y., Pennington K., Dong Y., et al. Clinical characteristics, treatment, and outcomes of critically ill patients with COVID-19: a scoping review. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(1):183-202. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.10.022
27. Chng W.H., Saha B.K., Ramani A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. *Infection*. 2021;1-15. DOI: 10.1007/s15010-021-01602-z
28. Sieswerda E., de Boer M., Bonten M., Boersma W., Jonkers R., Alevaet R., et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):61-66. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.041
29. Nair G.B., Niederman M.S. Updates on community acquired pneumonia management in the ICU. *Pharmacol Ther*. 2021;217:107663. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107663
30. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K., 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
31. Gautret P., Lagier J.C., Parola P., Hoang V.T., Meddeb L., Mailhe M., et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
32. Mehra M., Desai S., Ruschitzka F., Patel A. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)31180-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6
33. Zarogoulidis P., Papanas N., Kioumis I., Chatzaki E., Maltezos E., Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:479-503. DOI: 10.1007/s00228-011-1161-x
34. Firth A., Prathapan P. Azithromycin: the first broad-spectrum therapeutic. *Eur J Med Chem*. 2020;207:112739. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112739
35. Albani F., Fusina F., Giovannini A., Ferretti P., Granato A., Prezioso C., et al. Impact of azithromycin and/or hydroxychloroquine on hospital mortality in COVID-19. *J Clin Med*. 2020;9:2800. DOI: 10.3390/jcm9092800
36. Kuderer N.M., Choueiri T.K., Shah D.P., Shyr Y., Rubinstein S., Rivera D., et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020;395:1907-1918. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9
37. Furtado R.H., Berwanger O., Fonseca H.A., Corrêa T.D., Ferraz L.R., Lapa M.G., et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical

- trial. *Lancet*. 2020;396(10256):959-967. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31862-6
38. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T., Wilberschied L.A., Kumar J., Tesoriero J., et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020;323(24):2493-2502. DOI: 10.1001/jama.2020.8630
39. Gyselinck I., Janssens W., Verhamme P., Vos R.B. Rationale for azithromycin in COVID-19: an overview of existing evidence. *MJ Open Respir Res*. 2021;8(1):e000806. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000806
40. Sarayani A., Cicali B., Henriksen C., Brown J. Safety signals for QT prolongation or Torsades de Pointes associated with azithromycin with or without chloroquine or hydroxychloroquine. *Res Social Adm Pharm*. 2021;17(2):483-486. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.04.016
41. Michaud V., Dow P., Sweilem B., Deodhar M., Arwood M., Cicali B., Turgeon J. Risk assessment of drug-induced long QT syndrome for some COVID-19 repurposed drugs. *Clin Transl Sci*. 2021;14(1):20-28. DOI: 10.1111/cts.12882
42. Zhang J., Ma X., Yu F., Liu J., Zou F., Pan T., Zhang H. Teicoplanin potently blocks the cell entry of 2019-nCoV. *bioRxiv*. 2020.02.05.935387. DOI: 10.1101/2020.02.05.935387
43. Mosquera-Sulbaran J.A., Hernández-Fonseca H. Tetracycline and viruses: a possible treatment for COVID-19? *Arch Virol*. 2021;166(1):1-7. DOI: 10.1007/s00705-020-04860-8
44. Huttner B.D., Catho G., Pano-Pardo J.R., Pulcini C., Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *J Clin Microbiol Infect*. 2020;26(7):808-810. DOI: 10.1016/j.jcmi.2020.04.024
45. Wagner C.E., Prentice J.A., Saad-Roy C.M., Yang L., Grenfell B.T., Levin S.A., Laxminarayan R. Economic and behavioral influencers of vaccination and antimicrobial use. *Front Public Health*. 2020;8:614113. DOI: 10.3389/fpubh.2020.614113