

Анализ потребления антибактериальных средств на фоне пандемии COVID-19: уровень стационара

К.И. Карноух, <https://orcid.org/0000-0003-2660-7583>, ComeFl@yandex.ru

Н.Б. Лазарева✉, <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, natalia.lazareva@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Актуальные публикации свидетельствуют о том, что частота назначений антибактериальных препаратов пациентам, госпитализированным с COVID-19, многократно превышает уровень подтвержденной у них бактериальной инфекции. Такая тенденция может внести негативный вклад в проблему антибиотикорезистентности в будущем, что обуславливает важность мониторинга и изучения потребления антибиотиков у данной категории пациентов.

Цель. Оценить изменение потребления антибактериальных препаратов у пациентов, госпитализированных с COVID-19, в многопрофильном стационаре по сравнению с потреблением в допандемийном периоде с последующим анализом выявленных изменений.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, госпитализированных с COVID-19 в Городскую клиническую больницу №4 г. Москвы в период с 27.04.2020 г. по 31.12.2020 г., а также медицинские карты пациентов, госпитализированных в то же лечебное учреждение за аналогичный период 2019 г. Были получены данные по использованию антибактериальных препаратов, которые были оценены с помощью АТС/DDD методологии и затем были подвергнуты дальнейшему анализу.

Результаты. Общий объем потребления антибактериальных препаратов на фоне пандемии COVID-19 вырос с 31,576 DDD/100 к/д до 220,609 DDD/100 к/д. Наиболее существенно вырос объем потребления макролидов: с 0,024 DDD/100 к/д до 147,898 DDD/100 к/д. Уровень потребления пенициллинов вырос с 2,346 DDD/100 к/д до 15,892 DDD/100 к/д, цефалоспоринов – с 11,78 DDD/100 к/д до 19,107 DDD/100 к/д, фторхинолонов – с 10,276 DDD/100 к/д до 25,535 DDD/100 к/д.

Заключение. На фоне пандемии COVID-19 потребление антибиотиков резко возросло. По данным о частоте бактериальных осложнений у пациентов с COVID-19 (не более 8%) необходим более рациональный подход к антибактериальной терапии у данной группы пациентов для снижения потенциального ухудшения проблемы антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: COVID-19, потребление антибиотиков, АТС/DDD-анализ, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность

Для цитирования: Карноух К.И., Лазарева Н.Б. Анализ потребления антибактериальных средств на фоне пандемии COVID-19: уровень стационара. *Медицинский совет.* 2021;(16):118–128. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-118-128>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of the antibiotic consumption on the backdrop of the COVID-19 pandemic: hospital level

Konstantin I. Karnoukh, <https://orcid.org/0000-0003-2660-7583>, ComeFl@yandex.ru

Natalia B. Lazareva✉, <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, natalia.lazareva@gmail.com

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. According to available data, the frequency of prescribing antibacterial drugs to patients hospitalized with COVID-19 is many times higher than the level of bacterial infection recorded in them. This trend may make an extremely negative contribution to the problem of antibiotic resistance in the future, which makes it important to monitor and study the consumption of antibiotics in this category of patients.

Aim of the study. To estimate the change in the consumption of antibacterial drugs in patients hospitalized with COVID-19 in a multidisciplinary hospital compared with the consumption in the pre-pandemic period, and to conduct a subsequent analysis of the detected changes.

Materials and methods. This retrospective study, reviewed the medical records of patients hospitalized with COVID-19 in the Moscow city hospital No. 4 in the period from April 27 to December 31, 2020, as well as medical records of patients hospitalized in the same medical institution for the same period of 2019. Results of the use of antibacterial drugs were obtained. They were evaluated using the ATC/DDD methodology and then subjected to further analysis.

Results. Total consumption increased from 31,576 DDD/100 bed-days to 220,609 DDD/100 bed-days among the patients hospitalized with COVID-19. The level of consumption of macrolides increased most significantly – from 0.024 DDD/100 bed-days to 147.898 DDD/100 bed-days. The level of consumption of penicillins increased from 2,346 DDD/100 bed-days to 15,892 DDD/100 bed-days, cephalosporins – from 11.78 DDD/100 bed-days to 19,107 DDD/100 bed-days, fluoroquinolones – from 10,276 DDD/100 bed-days to 25,535 DDD/100 bed-days.

Conclusion. The consumption of antibiotics has increased dramatically on the backdrop of the COVID-19 pandemic. Based on the data of the frequency of bacterial complications in patients with COVID-19 (no more than 8%), a more rational approach to antibacterial therapy in this group of patients is needed to reduce the potential deterioration of the problem of antibiotic resistance.

Keywords: COVID-19, antimicrobial consumption, ATC/DDD-analysis, antimicrobial therapy, antimicrobial resistance

For citation: Karnoukh K.I., Lazareva N.B. Analysis of the antibiotic consumption on the backdrop of the COVID-19 pandemic: hospital level. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):118–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-118-128>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Устойчивость к противомикробным препаратам является одной из ведущих глобальных проблем и входит в число десяти главных угроз, выявленных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2019 г., поскольку ее уровень ключевым образом влияет на эффективную профилактику и лечение инфекций, уровень которых неуклонно растет по всему миру¹.

Одной из ведущих причин стремительного и повсеместного роста уровня антибиотикорезистентности является неправильное использование антибактериальных средств [1]. Как показывают имеющиеся данные, до 50% всех назначений антибиотиков в стационарах являются необоснованными, что вносит огромный негативный вклад в проблему устойчивости к противомикробным средствам [2–4]. При этом доказательная база того, что нерациональное применение антибиотиков может повышать селективное давление бактериальной устойчивости, увеличивается с каждым годом [5–7]. Основным способом решения проблемы ненадлежащего использования антибиотиков является внедрение в стационары специальных программ, включающих в себя мероприятия, направленные на повышенный контроль различных аспектов, связанных с назначением антибактериальных средств. Такие программы (ASP – Antimicrobial Stewardship Programme) широко зарекомендовали себя по всему миру. Об их эффективности говорят многочисленные систематические обзоры и метаанализы [8–11]. Данная стратегия также реализуется в некоторых стационарах в РФ в виде программы стратегии контроля антимикробной терапии (программа СКAT) [12].

Пандемия COVID-19 стала новым серьезным вызовом на пути рационального применения антибиотиков. 1 июня 2020 г. в ВОЗ снова обозначили угрозу устойчивости к противомикробным препаратам как «одну из самых насущных проблем нашего времени» и выразили обеспокоенность, что эта тенденция в дальнейшем будет усугубляться неправильным использованием антибиотиков во время пандемии COVID-19².

Обоснование лечения антибиотиками пациентов с COVID-19, по-видимому, основано на опыте бактериаль-

ной суперинфекции при гриппе, где в большинстве исследований сообщается о сопутствующей инфекции или вторичной бактериальной пневмонии (11–35% случаев) у госпитализированных пациентов, вызванной в основном *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* [13]. При этом по данным систематических обзоров, посвященных частоте развития бактериальных инфекций у пациентов на фоне COVID-19 и частоте назначения антибиотиков, было установлено, что хотя в среднем лишь у 8% развиваются бактериальные осложнения, антибактериальную терапию получали до 72% госпитализированных пациентов [14–15].

Обе версии руководства по ведению пациентов с COVID-19 от ВОЗ (как от 27.05.2020 г., так от 25.01.2021 г.) предлагают проведение эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с тяжелой формой COVID-19 с учетом клинической оценки пациента, наличия факторов риска полирезистентных возбудителей и локального микробиологического пейзажа³. Пациентам со средней формой антибактериальная терапия рекомендована в случае подтверждения наличия бактериальной инфекции, а при протекании заболевания в легкой форме противомикробная терапия не рекомендована. При этом стоит отметить, что рекомендации, касающиеся применения антибиотиков у пациентов с подтвержденным COVID-19, сильно варьируют в зависимости от страны. Некоторые рекомендации поощряют применение антибиотиков у значительной доли пациентов [16].

Место антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19 остается дискуссионным вопросом. Антибиотики безусловно следует рассматривать как один из компонентов лечения наиболее тяжелых подтвержденных случаев COVID-19 (например, пациентов с дыхательной недостаточностью, требующих искусственной вентиляции легких, при повторном ухудшении состояния) при условии, что их применение регулярно пересматривается. Тем не менее, во время пандемии антибиотики следует использовать максимально ответственно и взвешенно, учитывая долгосрочные негативные последствия, связанные с чрезмерным использованием антибиотиков, которые потенциально могут привести к росту заболеваемости и смертности вследствие повышения уровня антибиотикорезистентности в будущем [16].

¹ World Health Organization. 2019. Available at: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>.

² World Health Organization. 2020 Jun 1. Available at: <https://www.who.int/news/item/01-06-2020-record-number-of-countries-contribute-data-revealing-disturbing-rates-of-antimicrobial-resistance>.

³ World Health Organization. COVID-19 Clinical management: living guidance. 2021 Jan 25. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>.

В свете того, что вопрос применения антибактериальных средств у пациентов с COVID-19 нельзя считать на данный момент в достаточной степени изученным, важную роль может играть мониторинг потребления антибиотиков у таких пациентов с целью выявления проблемных точек и их анализа для более рационального назначения антибиотиков у пациентов с COVID-19 в дальнейшем.

Цель данного анализа – оценить изменения потребления антибактериальных препаратов у пациентов, госпитализированных с COVID-19, в многопрофильном стационаре по сравнению с потреблением в допандемийном периоде и последующий анализ выявленных изменений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, госпитализированных в Городскую клиническую больницу №4 г. Москвы с 27.04.2020 г. по 31.12.2020 г. с COVID-19 (пандемийный период) и за аналогичный период 2019 г. (допандемийный период). Из медицинских карт фиксировались данные по проводившейся у пациентов антибактериальной терапии (МНН антибиотика, дозировка, путь введения, длительность терапии). Для расчета потребления была использована АТС/DDD методология, которая на настоящий момент рекомендована ВОЗ как международный стандарт для оценки использования лекарственных средств⁴ [17]. В соответствии с данной методологией все лекарства кодируются по анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ) (АТС – Anatomical Therapeutic Chemical). Для каждого лекарственного препарата (в частности, для антибиотиков), включенного в данную классификацию, имеется так называемая установленная суточная доза (УСД) (DDD – Defined Daily Dose), которая предложена как единица измерения для количественной оценки объемов потребления лекарственных средств. Согласно определению ВОЗ DDD – это принятая средняя поддерживающая суточная доза лекарственного препарата, используемого по основному показанию у взрослых с массой тела 70 кг. При этом в ВОЗ обращают внимание, что DDD является именно единицей измерения и не обязательно отражает рекомендуемую или предписанную суточную дозу. Терапевтические дозы для отдельных пациентов и групп пациентов часто могут отличаться от DDD, поскольку они будут основываться на индивидуальных характеристиках (таких как возраст, вес, этнические различия, тяжесть заболевания) и фармакокинетических особенностях у разных пациентов⁵.

Для необходимых расчетов использовался показатель DDD/100 койко-дней (DDD/100 к/д), рекомендованный ВОЗ для изучения использования лекарственных средств в стационарах [18]. С целью его расчета для каждого антибактериального препарата было подсчитано общее

количество его DDD за анализируемые периоды с учетом АТС/DDD индекса, установленного ВОЗ на момент проведения анализа. Далее полученный результат соотносился с общим койко-днем за анализируемые периоды, который был уточнен в отделе статистики лечебного учреждения. Таким образом, для каждого противомикробного препарата в отдельности и для каждого класса в целом был определен свой DDD/100 к/д, и в дальнейшем полученные данные подверглись анализу. Также в отделе статистики были получены данные по количеству госпитализированных пациентов за анализируемые периоды, что позволило установить среднюю длительность госпитализации и оценить минимальную долю пациентов, получавших антибактериальную терапию.

В анализ были включены антибиотики, которые входили в категорию J01 (антибактериальные препараты для системного применения) Анатомо-терапевтическо-химической классификации и использовались в вышеуказанном лечебном учреждении за анализируемые периоды. Таким образом, было оценено потребление 25 антибактериальных средств, общая характеристика которых представлена в *табл. 1*.

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с помощью компьютерной программы Excel (Microsoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении допандемийного и пандемийного периодов выявлен существенный рост объемов потребления антибактериальных препаратов. Если с конца апреля по декабрь 2019 г. суммарный объем потребления антибиотиков составил 31,576 DDD/100 к/д, то с конца апреля по декабрь 2020 г. на фоне пандемии COVID-19 данный показатель продемонстрировал почти семикратное увеличение и достиг 220,609 DDD/100 к/д.

Наиболее сильный рост зафиксирован в отношении потребления макролидов за счет многократного повышения использования азитромицина. Его объем потребления за период с конца апреля по декабрь 2020 г. составил 67% от общего объема 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). На фоне пандемии COVID-19 их доля в общей структуре потребления упала до 8,7% и 11,6% соответственно. Также в несколько раз возрос уровень потребления антибиотиков пенициллинового ряда. В целом же тенденция к серьезному увеличению потребления была характерна для большинства классов антибактериальных препаратов. Исключение составил лишь класс аминогликозидов – их уровень потребления снизился более чем в 2,5 раза. С учетом средней длительности госпитализации пациентов с COVID-19 (7,34 дня) и дневной дозы азитромицина, которая была установлена для пациентов (0,5 г per os), можно установить, что как минимум 88,4% пациентов

⁴ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2020 Dec 17. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

⁵ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2018 Feb 7. Available at: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/.

● **Таблица 1.** Общая характеристика антибактериальных препаратов, применяемых в Городской клинической больнице №4 г. Москвы, в допандемийном периоде и на фоне COVID-19

● **Table 1.** General characteristics of antibacterial drugs used in the Moscow City Hospital №4 in the pre-pandemic period and on the backdrop of COVID-19

Антибиотик	Код АТС	DDD
Пенициллины	J01C	
Амоксициллин	J01CA04	1,5 г (per os)/3 г (в/в)
Амоксициллин/клавулановая кислота	J01CR02	1,5 г (per os)/3 г (в/в) (по амоксицилину)
Ампициллин	J01CA01	2 г (per os)/6 г (в/в)
Ампициллин/сульбактам	J01CR01	6 г (в/в) (по ампициллину)
Оксациллин	J01CF04	2 г (per os или в/в)
Пиперацillin/тазобактам	J01CR05	14 г (в/в) (по пиперациллину)
Цефалоспорины	J01D	
Цефтриаксон	J01DD04	2 г (в/в)
Цефтриаксон/сульбактам	J01DD63	2 г (в/в) (по цефтриаксону)
Цефотаксим/сульбактам	J01DD51	4 г (в/в) (по цефотаксиму)
Цефоперазон/сульбактам	J01DD62	4 г (в/в) (по цефоперазону)
Цефепим	J01DE01	4 г (в/в)
Карбапенемы	J01DH	
Эртапенем	J01DH03	1 г (в/в)
Меропенем	J01DH02	3 г (в/в)
Имипенем/циластатин	J01DH51	2 г (в/в) (по имипенему)
Фторхинолоны	J01M	
Ципрофлоксацин	J01MA02	1 г (per os)/0,8 г (в/в)
Левифлоксацин	J01MA12	0,5 г (per os или в/в)
Макролиды	J01FA	
Кларитромицин	J01FA09	0,5 г (per os)/1 г (в/в)
Азитромицин	J01FA10	0,3 г (per os)/0,5 г (в/в)
Аминогликозиды	J01G	
Гентамицин	J01GB03	0,24 г (в/в)
Амикацин	J01GB06	1 г (в/в)
Другие антибиотики*	J01X	

Примечание: * – в группу других антибиотиков вошли ванкомицин, линезолид, тигециклин, полимиксин В и метронидазол

получали антибактериальную терапию. Полные данные по объемам потребления основных классов антибактериальных препаратов в Государственной клинической больнице №4 г. Москвы представлены в табл. 2, а на рис. 1 отражена доля каждого класса в % общего объема потребления.

Среди антибиотиков класса пенициллинов для всех препаратов кроме ампициллина характерно повышение объема их потребления. При этом наиболее существенно

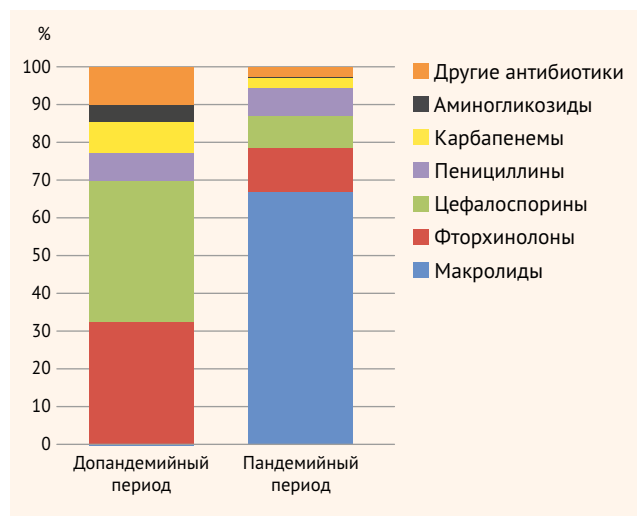
● **Таблица 2.** Потребление основных классов антибактериальных препаратов в допандемийном периоде и на фоне COVID-19, DDD/100 к/д

● **Table 2.** Consumption of the main classes of antibacterial drugs in the pre-pandemic period and on the backdrop of COVID-19, DDD/100 bed-days

Класс антибактериальных средств	Апрель – декабрь 2019 г.	Апрель – декабрь 2020 г.
Пенициллины	2,346	15,892
Цефалоспорины	11,78	19,107
Карбапенемы	2,609	6,069
Макролиды	0,024	147,898
Фторхинолоны	10,276	25,536
Аминогликозиды	1,39	0,541
Другие классы	3,151	5,566
Общий уровень потребления	31,576	220,609

● **Рисунок 1.** Потребление основных классов антибактериальных препаратов в допандемийном периоде и на фоне COVID-19

● **Figure 1.** The structure of consumption of the main classes of antibacterial drugs in the pre-pandemic period and on the backdrop of COVID-19



вырос уровень потребления амоксициллина/клавулановой кислоты: на его долю пришлось более 80% от общего объема потребления пенициллинов. В общей структуре потребления данный антибиотик занял третье место – 5,8% от общего объема потребления. За аналогичный период 2019 г. в структуре потребления пенициллинов полностью доминировал ампициллин/сульбактам с более чем 70%, но на фоне пандемии COVID-19 его доля многократно упала. Данные по объему потребления пенициллинов представлены в табл. 3 и на рис. 2.

Аналогичная тенденция к увеличению объема потребления прослеживается и для антибиотиков цефалоспоринового ряда. Наиболее существенно на фоне пандемии COVID-19 повысилось потребление цефоперазона/сульбактама (более чем в 7 раз) и цефотаксима/сульбактама

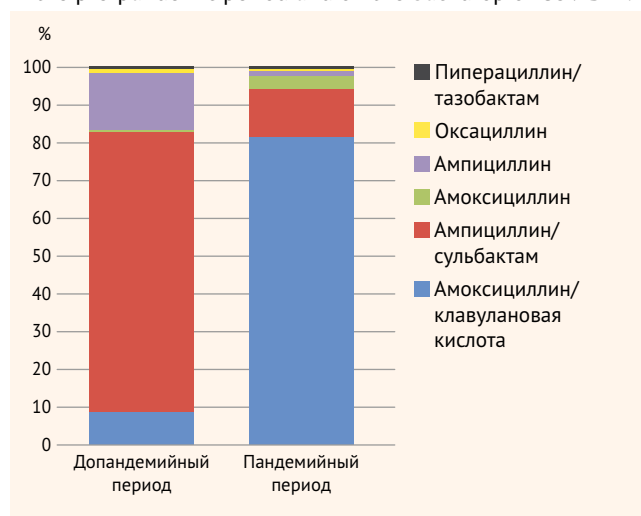
● **Таблица 3.** Потребление пенициллинов в допандемийном периоде и на фоне COVID-19, DDD/100 к/д

● **Table 3.** Consumption of penicillins in the pre-pandemic period and on the backdrop of COVID-19, DDD/100 bed-days

Антибиотик	Апрель–декабрь 2019 г.	Апрель–декабрь 2020 г.
Амоксициллин	0,018	0,526
Амоксициллин/клавулановая кислота	0,205	12,954
Ампициллин	0,355	0,208
Ампициллин/сульбактам	1,734	2,012
Оксациллин	0,019	0,081
Пиперациллин/тазобактам	0,015	0,111
Общий уровень потребления	2,346	15,892

● **Рисунок 2.** Структура потребления пенициллинов в допандемийном периоде и на фоне COVID-19

● **Figure 2.** The structure of consumption of penicillins in the pre-pandemic period and on the backdrop of COVID-19



(более чем в 8 раз). При этом в отношении потребления цефтриаксона и цефтриаксона/сульбактама наблюдалось снижение потребления в пандемийном периоде. В допандемийном периоде абсолютным лидером в данном классе был цефтриаксон (62,4% от общего объема потребления цефалоспоринов), но на фоне пандемии вследствие семикратного роста потребления цефоперазона/сульбактама данный антибиотик вышел на первое место по потреблению среди цефалоспоринов (38%). Потребление цефтриаксона в пандемийном периоде составило 29,8% от общего объема цефалоспоринов. Более подробные данные приведены в *табл. 4* и на *рис. 3*.

Схожая картина сложилась и в отношении карбапенемов, объем потребления которых 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 вырос с 5,5% в допандемийном периоде до 29,3% на фоне пандемии COVID-19 в структуре потребления класса карбапенемов.

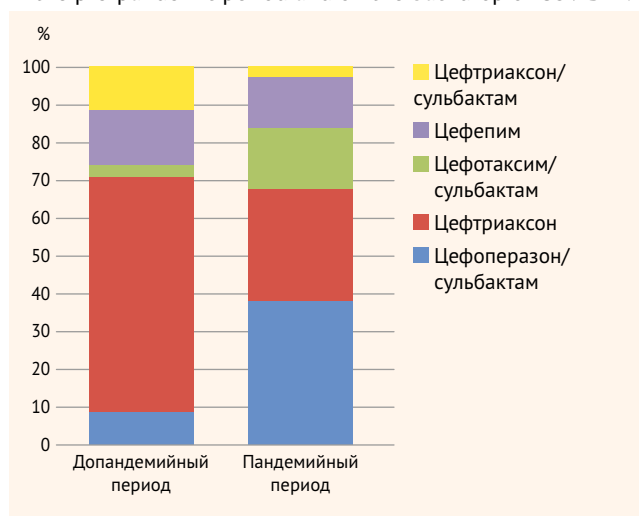
● **Таблица 4.** Потребление цефалоспоринов в допандемийном периоде и на фоне COVID-19, DDD/100 к/д

● **Table 4.** Consumption of cephalosporins in the pre-pandemic period and on the backdrop of COVID-19, DDD/100 bed-days

Антибиотик	Апрель–декабрь 2019 г.	Апрель–декабрь 2020 г.
Цефтриаксон	7,352	5,688
Цефтриаксон/сульбактам	1,354	0,515
Цефотаксим/сульбактам	0,377	3,05
Цефоперазон/сульбактам	1,013	7,275
Цефепим	1,684	2,579
Общий уровень потребления	11,78	19,107

● **Рисунок 3.** Структура потребления цефалоспоринов в допандемийном периоде и на фоне COVID-19

● **Figure 3.** The structure of consumption of cephalosporins in the pre-pandemic period and on the backdrop of COVID-19



Также стоит отметить значительное увеличение объема потребления меропенема, и таким образом данный антибиотик оказался наиболее часто назначаемым среди карбапенемов на фоне пандемии COVID-19 (с 45% в структуре данного класса). В отношении имипенема/циластатина потребление осталось примерно на том же уровне. Полученные результаты отображены в *табл. 5* и на *рис. 4*.

Внутри класса фторхинолонов прослеживается разнонаправленная динамика. На фоне пандемии уровень потребления цiproфлоксацина существенно снизился, в то время как для левофлоксацина была характерна обратная динамика в виде более чем трехкратного увеличения его использования, что ставит данный антибактериальный препарат на второе место после азитромицина по объемам потребления на фоне пандемии COVID-19. В процентном соотношении на левофлоксацин пришлось 11,2% от общего объема потребления. Полные результаты оценки потребления фторхинолонов приведены в *табл. 6* и на *рис. 5*.

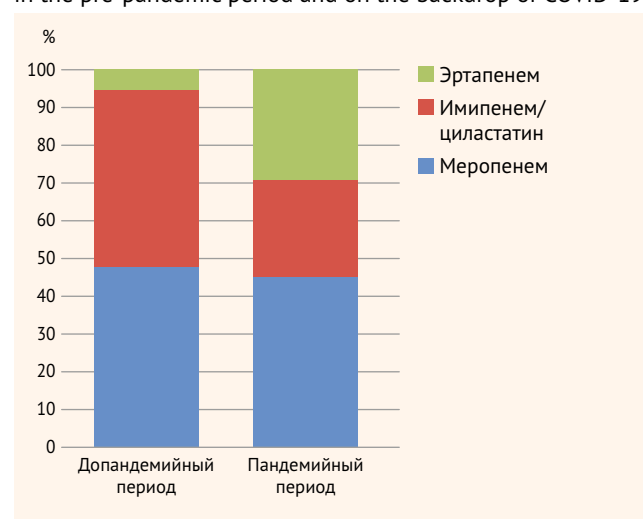
● **Таблица 5.** Потребление карбапенемов в допандемийном периоде и на фоне COVID-19, DDD/100 к/д

● **Table 5.** Consumption of carbapenems in the pre-pandemic period and on the backdrop of COVID-19, DDD/100 bed-days

Антибиотик	Апрель–декабрь 2019 г.	Апрель–декабрь 2020 г.
Эртапенем	0,143	1,777
Меропенем	1,241	2,737
Имипенем/циластатин	1,225	1,555
Общий уровень потребления	2,609	6,069

● **Рисунок 4.** Структура потребления карбапенемов в допандемийном периоде и на фоне COVID-19

● **Figure 4.** The structure of consumption of carbapenems in the pre-pandemic period and on the backdrop of COVID-19



ОБСУЖДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 серьезно сказалась на использовании антибактериальных препаратов, и, как итог, объемы потребления продемонстрировали сильнейший рост. Наиболее кардинальным образом эти изменения затронули антибиотик класса макролидов азитромицин. Важно отметить, что если за период с конца апреля по декабрь 2019 г. данный антибиотик вообще не использовался, и все потребление макролидов в стационаре было представлено кларитромицином в объеме 0,024 DDD/100 к/д, то за аналогичный период 2020 г. было зафиксировано крайне резкое увеличение потребления азитромицина, которое составило 147,898 DDD/100 к/д. Это более чем в два раза превышает суммарный объем потребления всех остальных антибиотиков, а минимальный процент госпитализированных пациентов с COVID-19, у которых проводилась антибактериальная терапия, выше, чем по данным последних систематических обзоров [14–15].

Для того, чтобы разобраться в причинах такого резкого скачка в потреблении азитромицина, стоит вернуться в начало 2020 г. Такая чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения как пандемия новой вирусной инфекции предсказуемо спровоцировала гонку, направленную на поиск лекарств, способных улучшить

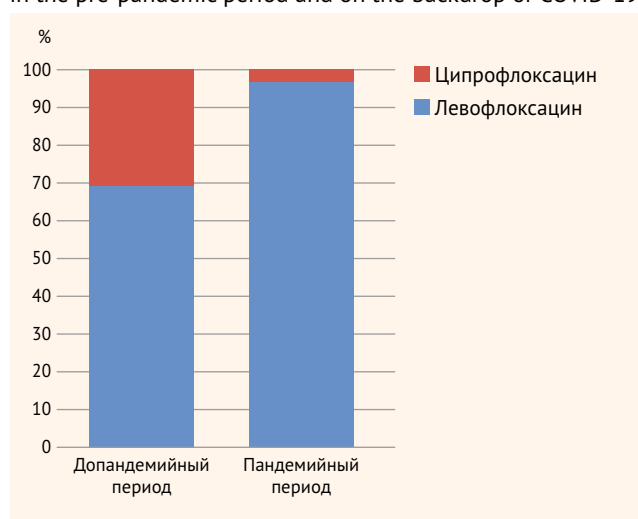
● **Таблица 6.** Потребление фторхинолонов в допандемийном периоде и на фоне COVID-19, DDD/100 к/д

● **Table 6.** Consumption of fluoroquinolones in the pre-pandemic period and on the backdrop of COVID-19, DDD/100 bed-days

Антибиотик	Апрель–декабрь 2019 г.	Апрель–декабрь 2020 г.
Ципрофлоксацин	3,17	0,818
Левифлоксацин	7,106	24,718
Общий уровень потребления	10,276	25,536

● **Рисунок 4.** Структура потребления карбапенемов в допандемийном периоде и на фоне COVID-19

● **Figure 4.** The structure of consumption of carbapenems in the pre-pandemic period and on the backdrop of COVID-19



глобальный прогноз заболевания. В свою очередь, это привело к обострению дискуссий между сторонниками консервативного подхода, которые выступали за неиспользование препаратов для лечения COVID-19, если их эффективность не имела под собой серьезной научной доказательной базы, и сторонниками более «либерального» подхода. Его сторонники предлагали использовать в лечении COVID-19 средства даже при отсутствии сильных научных доказательств, т. е. на основании либо интуитивного выбора препаратов с учетом уже имеющейся у них доказательной базы, не относящейся на прямую к COVID-19, но позволяющей рассматривать эти препараты как потенциально эффективные, либо только на основании результатов исследований in vitro [19].

Одним из таких предлагаемых для лечения COVID-19 препаратов и стал азитромицин. Возможность рассматривать данный антибиотик как средство, потенциально эффективное в отношении COVID-19 была обусловлена двумя моментами. Поскольку синдром высвобождения цитокинов, также известный как цитокиновый шторм, по первым полученным данным являлся одним из основных факторов неблагоприятного исхода при COVID-19, то в качестве потенциальных средств для переориентирования с целью лечения пациентов с COVID-19 было предложено использовать препараты с иммуномодули-

рующей активностью [20]. А с учетом того, что во многих экспериментальных исследованиях у азитромицина были обнаружены вышеуказанные эффекты, то он также вошел в число препаратов, которые потенциально можно было бы направить на лечение COVID-19 [21–23]. Второй момент связан с тезисом, что азитромицин обладает противовирусными свойствами. Доклинические исследования показали, что данный макролидный антибиотик может оказывать противовирусное действие против риновируса и вируса Эбола [24–25].

При этом важно подчеркнуть, что какой-либо убедительной доказательной базы, подтверждающей проявление азитромицином как иммуномодулирующих свойств в отношении смягчения цитокинового шторма, так и противовирусных свойств в отношении вируса SARS-CoV-2, не имеется [26]. Если говорить о попытках получить эту убедительную научную базу, то основные клинические доказательства, касающиеся пользы азитромицина (с гидроксихлорохином или хлорохином, или без них) при инфекции COVID-19, были получены в ходе открытого нерандомизированного исследования во Франции, в котором приняли участие 42 госпитализированных пациента с COVID-19. Электронная версия данного исследования появилась в публичном доступе 20.03.2020 г. В выводах авторы сообщают, что несмотря на небольшой размер выборки, проведенное исследование показывает, что лечение гидроксихлорохином в значительной степени связано со снижением/исчезновением вирусной нагрузки у пациентов с COVID-19, и его эффект усиливается азитромицином. Но несмотря на такие оптимистичные выводы, у данного исследования имелся целый ряд зафиксированных методологических проблем, которые включали плохую отчетность, информацию об утере данных ПЦР, а также необоснованное исключение пациентов с клинически значимыми исходами [27]. В противовес вышеизложенному исследованию 11.05.2020 г. были опубликованы результаты ретроспективного многоцентрового когортного исследования 1438 пациентов, случайно отобранных из числа всех поступивших пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 в 25 различных больниц г. Нью-Йорк. Говоря о результатах, авторы сообщают, что среди пациентов, госпитализированных с COVID-19, не было выявлено достоверных различий в уровне госпитальной смертности у пациентов, получавших лечение гидроксихлорохином, азитромицином, или обоими препаратами вместе, по сравнению с пациентами, не получавшими ни одного препарата [28].

Таким образом, с учетом отсутствия убедительных доказательств эффективности азитромицина как компонента эмпирической терапии в рекомендациях ВОЗ, вышедших 27.05.2020 г., была указана рекомендация не назначать азитромицин в качестве эмпирической терапии или профилактики COVID-19 вне клинических испытаний⁶. Схожую позицию еще до публикации данной рекомендации заняли многие другие ведущие организа-

ции здравоохранения: Национальный институт здравоохранения и передового опыта в Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence – NICE)⁷, Агентство медицины Италии (Agenzia italiana del farmaco – AIFA)⁸, Общество инфекционных болезней Америки (Infectious Diseases Society of America – IDSA)⁹. В целом же большинство крупных организаций здравоохранения, агентств по регулированию лекарственных средств и научных обществ на начало лета 2020 г. не рекомендовали использование азитромицина в качестве средства для лечения инфекции COVID-19, за исключением случаев подтвержденной или подозреваемой бактериальной инфекции, когда назначение азитромицина соотносится с локальными рекомендациями по эмпирической антибактериальной терапии [26].

Однако в России взгляд на применение азитромицина обстоит несколько иначе. Если уже весной 2020 г. большинство стран мира было солидарно с тактикой, предложенной ВОЗ, то во Временных методических рекомендациях Минздрава РФ азитромицин (в комбинации с гидроксихлорохином) фигурировал как препарат для этиотропного лечения COVID-19 и в 7 версии от 03.06.2020 г.¹⁰, и в 8 версии от 03.09.2020 г.¹¹. Лишь в 9 версии рекомендаций от 26.10.2020 г. азитромицин не был включен в схемы этиотропной терапии¹². При этом доказательная база, на которую ссылались авторы рекомендаций была ограничена лишь одним вышеупомянутым французским исследованием с 42 пациентами, а более крупные исследования, показавшие противоположные результаты, не были приняты во внимание. Хотя авторы и указывают, что данных, позволяющих однозначно говорить об эффективности азитромицина как препарата для этиотропного лечения, недостаточно, они ссылаются на рекомендации ВОЗ по назначению препаратов off-label и рекомендуют использовать азитромицин по решению врачебной комиссии, если потенциальная польза для пациента будет выше риска. При этом рекомендации ВОЗ касательно непосредственно назначения азитромицина у пациентов с COVID-19 (только в клинических исследованиях) полностью игнорируются. Руководствуясь вышеуказанным фактом, а также с учетом того, что вся потенциальная польза ограничена данными одного небольшого исследования, а комбинация азитро-

⁷ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. 2020 May 1. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173>.

⁸ Italian Medicines Agency (AIFA). Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19. 2020 Apr 1. Available at: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Idrossiclorochina1-002_01.04.2020.pdf/5d35dbb6-c9e7-1e17-8798-92952512fdcc.

⁹ Infectious Diseases Society of America (IDSA). Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. 2020 Apr 21. Available at: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v1.0.4.pdf>.

¹⁰ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 7 от 03.06.2020. Режим доступа: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf.

¹¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 8 от 03.09.2020. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/03092020_COVID-19_v8.pdf.

¹² Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 9 от 26.10.2020. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9CD0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062.

⁶ World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. 2020 May 27. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf>

мицина и гидроксихлорохина, как указывают сами авторы рекомендаций, достоверно ассоциировалась с развитием желудочковых аритмий у госпитализированных с COVID-19 пациентов, решение включить азитромицин в схемы этиотропной терапии представляется крайне спорным. Как итог, уровень потребления азитромицина на фоне пандемии COVID-19 многократно возрос.

Другая причина, объясняющая столь резкий скачок в объемах потребления антибиотиков, заключается в несоответствиях в показаниях для проведения антибактериальной терапии у пациентов, госпитализированных в стационар с COVID-19, изложенных во временных рекомендациях. С одной стороны, имеются четкие указания, что антибактериальная терапия должна назначаться только при наличии убедительных признаков бактериальной инфекции (прокальцитонин $> 0,5$ нг/мл, лейкоцитоз $> 10 \cdot 10^9/\text{л}$, наличие у пациента гнойной мокроты). Однако с другой стороны, в 9 версии рекомендаций непосредственно в схемах лечения появляется еще одно показание для назначения антибиотиков – сохранение температуры $> 38^\circ\text{C}$ более 3 дней. При этом в Российских клинических рекомендациях по антимикробной терапии (программа СКАТ) указано, что одна лишь лихорадка не дает достаточных оснований для назначения антибиотиков и требует оценки ее клинической значимости [12]. С учетом данных о частоте развития бактериальной инфекции на фоне COVID-19 не ясно, на чем основана рекомендация назначать антибиотики при 3-дневном сохранении повышенной температуры без иных признаков бактериальной инфекции. В итоге потенциальная доля пациентов, которым могут быть показаны антибиотики, многократно возрастает. И как мы можем видеть по данному анализу, это оказало существенное влияние на повышение объемов потребления практически всех антибактериальных препаратов, предназначенных для лечения как внебольничной, так и нозокомиальной пневмонии. Особенно сильно это сказалось на использовании азитромицина, амоксициллина/клавулановой кислоты и левофлоксацина, которые занимали ключевые позиции в терапии внебольничной пневмонии.

Нельзя не отметить еще один крайне важный момент с точки зрения рациональной антибиотикотерапии. Только в 11 версии Временных рекомендаций (последней на момент проведения данного ретроспективного анализа) появляется рекомендация касательно учета локального уровня резистентности патогенов к антибактериальным препаратам¹³. Так, с учетом указанного порога устойчивости в 25% азитромицин не мог рассматриваться к назначению, поскольку по данным онлайн-платформы AMRmap частота выделения резистентных к нему штаммов *Streptococcus pneumoniae* за 2015–2019 гг. составляла 31,6% [29].

Если сравнивать полученные результаты оценки объемов потребления антибактериальных препаратов с данными зарубежных исследований, то можно найти как

сходства, так и различия. Так, например, крупный ретроспективный анализ, в ходе которого был оценен динамика потребления антибиотиков в 66 больницах Испании на фоне пандемии COVID-19, также как и данный анализ, показал резкое увеличение потребления азитромицина – его рост составил около 105%: с 3,26 DDD/100 к/д в допандемийном периоде до 6,69 DDD/100 к/д на фоне пандемии. Однако общий объем потребления антибактериальных препаратов увеличился всего лишь на 2,3% (с 69,38 DDD/100 к/д до 70,99 DDD/100 к/д) во многом за счет снижения потребления других классов антибиотиков, в частности, пенициллинов (на 8,2% – с 23,63 DDD/100 к/д до 21,7 DDD/100 к/д) и фторхинолонов (на 15% – с 8,48 DDD/100 к/д до 7,2 DDD/100 к/д) в отличие от данного анализа [30]. Схожая динамика прослеживается в еще одном испанском исследовании, где было зафиксировано пятикратное увеличение потребления азитромицина (с 5,76 DDD/100 к/д до 25,49 DDD/100 к/д) и трехкратное увеличение потребления цефалоспоринов 3 поколения (с 6,34 DDD/100 к/д до 19,39 DDD/100 к/д) на фоне пандемии COVID-19. Одновременно с этим потребление фторхинолонов снизилось практически вдвое (с 8,68 DDD/100 к/д до 4,61 DDD/100 к/д), а потребление ингибиторзащищенных пенициллинов – более чем в полтора раза (с 25,7 DDD/100 к/д до 16,6 DDD/100 к/д) [31]. Таким образом, можно утверждать, что зафиксированный в вышеописанных исследованиях рост объемов потребления одних из наиболее часто используемых антибактериальных препаратов на фоне пандемии COVID-19 был отчасти нивелирован противоположной динамикой в отношении других также активно используемых антибиотиков. Это свидетельствует о более рациональном подходе к антибактериальной терапии в стационарах, включенных в вышеописанные работы, нежели тот подход к антибактериальной терапии, который можно наблюдать по данному ретроспективному анализу, показавшему тотальное увеличение объемов потребления антибиотиков на фоне пандемии COVID-19. Тенденция к увеличению потребления антибактериальных препаратов на фоне пандемии COVID-19 была также установлена в ходе ретроспективного анализа использования антибактериальных препаратов в 5 больницах Пакистана. Наиболее выраженный рост объемов потребления показали азитромицин, цефтриаксон и амоксициллин/клавулановая кислота (с 11,5 DDD/100 к/д до 17 DDD/100 к/д, с 20,2 DDD/100 к/д до 25,1 DDD/100 к/д и с 2,4 DDD/100 к/д до 5,1 DDD/100 к/д соответственно [32]). При этом стоит подчеркнуть, что данный ретроспективный анализ, в отличие от всех вышеописанных исследований, показал несоизмеримо большие масштабы роста объемов потребления азитромицина на фоне COVID-19, что во многом можно связать с позициями, которые были отведены азитромицину в 7 и 8 версиях Временных методических рекомендаций МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению COVID-19. Чтобы оценить, как повлияло исключение азитромицина из списка препаратов для этиотропной терапии COVID-19 на объем потребления данного антибио-

¹³ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 11 от 07.05.2021. Режим доступа: <http://naschi.ru/?id=40123&download=1>.

тика, необходим дальнейший мониторинг потребления антибиотиков у пациентов, госпитализированных с данным заболеванием.

Однако крайне важно отметить, что отрицательная динамика в виде увеличения объемов потребления антибиотиков хотя и является глобальной, но она не затронула абсолютно все стационары по миру. Стоит выделить стационары Нью-Йорка, в которых антибактериальная терапия проводилась в соответствии со специальными программами контроля антимикробной терапии. Если в самом начале пандемии они не были адаптированы под пациентов с COVID-19, что привело к существенному росту объемов потребления антибиотиков, то уже начиная с мая 2020 г. путем корректировки данных программ удалось достичь существенного снижения объемов потребления антибактериальных препаратов. При этом были достигнуты даже более низкие уровни, чем накануне пандемии. Рекомендации по антибактериальной терапии включали отказ от антибиотиков в отсутствие лабораторных признаков, указывающих на бактериальную инфекцию (например, лейкоцитоз и нейтрофильный сдвиг влево), использование, когда это возможно, антибиотика узкого спектра, проведение микробиологических исследований у максимально большого количества пациентов с подозрением на бактериальную инфекцию, коррекцию терапии по результатам микробиологических исследований и т. д. Также, например, не рекомендовались к назначению антисинегнойные антибиотики пациентам без факторов риска ранних бактериальных инфекций с множественной лекарственной устойчивостью, таких как недавняя госпитализация и предшествующее применение антибиотиков. Причем данное правило действовало в том числе в отношении самых тяжелых пациентов. Наконец, немаловажную роль в ограничении назначения антибиотиков сыграла деэскалационная стратегия в отношении антибактериальной терапии при отсутствии клинических и лабораторных признаков, указывающих на бактериальную инфекцию [33]. Достигнутое снижение объемов потребления антибиотиков вследствие использования программ контроля антимикробной терапии позволяет утверждать, что такие программы могут играть одну из ключевых ролей в вопросе ограничения использования антибактериальных препаратов у пациентов

с COVID-19. А тот факт, что проблема резкого увеличения использования антибиотиков на фоне пандемии COVID-19 носит глобальный характер, подчеркивает необходимость использования подобных программ во всех стационарах, осуществляющих лечение пациентов с COVID-19. Это может позволить добиться существенного снижения влияния чрезмерного использования антибиотиков на прогрессирование антибиотикорезистентности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне пандемии COVID-19 наблюдается проблема резкого увеличения объемов потребления антибиотиков. Тенденция к росту потребления антибиотиков была характерна почти для всех классов антибактериальных препаратов. Многократно возросло потребление азитромицина, существенно повысилось потребление амоксициллина/клавулановой кислоты и левофлоксацина, а частота госпитализированных с COVID-19 пациентов, которым проводилась антибактериальная терапия, приблизилась к 90%. Главным образом это связано с тем, что азитромицину длительное время отводилась роль одного из препаратов для этиотропного лечения, а также с наличием показаний, существенно увеличивающих долю пациентов, которым может быть назначена антибиотикотерапия. Учитывая данные о реальной частоте выявления бактериальных инфекций, потребление антибиотиков у пациентов с COVID-19 может и должно быть снижено путем более рационального подхода к назначению антибактериальных препаратов. Данная проблема нуждается в последующем мониторинге. В противном случае имеются высокие риски серьезного ухудшения ситуации с антибиотикорезистентностью, которая на текущий момент является одной из ведущих глобальных проблем мирового здравоохранения. Особенно это актуально для антибиотиков, объемы потребления которых показали максимальный рост. Важную роль в вопросе снижения потребления антибиотиков на фоне пандемии COVID-19 может сыграть внедрение специальных программ контроля антимикробной терапии у пациентов с COVID-19. 

Поступила / Received 18.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2021

Принята в печать / Accepted 06.10.2021

Список литературы

1. Castro-Sánchez E., Moore L.S., Husson F., Holmes A.H. What are the factors driving antimicrobial resistance? Perspectives from a public event in London, England. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):465. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1810-x>.
2. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и химиотерапия.* 2016;61(5–6):32–42. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/669>.
3. Рачина С.А., Белькова Ю.А., Козлов Р.С., Аникеев А.С., Толпыго А.В., Бурасова Е.Г. и др. Одномоментное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в российских стационарах: результаты проекта Global-PPS 2017. *Антибиотики и химиотерапия.* 2019;64(5–6):54–63. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/143>.
4. Hand K. Antibiotic stewardship. *Clin Med (Lond).* 2013;13(5):499–503. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.13-5-499>.
5. Bell B.G., Schellevis F., Stobberingh E., Goossens H., Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014;14:13. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-13>.
6. Tammer I., Geginat G., Lange S., Kropf S., Lodes U., Lippert H. et al. Antibiotikaverbrauch und Resistenzentwicklung in der Chirurgie. *Zentralbl Chir.* 2016;141(01):53–61. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1351087>.
7. Arepyeva M.A., Kolbin A.S., Sidorenko S.V., Lawson R., Kurylev A.A., Mukhina N.V. et al. A mathematical model for predicting the development of bacterial resistance based on the relationship between the level of antimicrobial resistance and the volume of antibiotic consumption. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017;8:148–156. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2016.11.010>.

8. Schuts E.C., Hulscher M.E.J.L., Mouton J.W., Verduin C.M., Cohen Stuart J.W.T., Overdiek H.W.P.M. et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):847–856. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00065-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00065-7).
9. Dik J.W., Vemer P., Friedrich A.W., Hendrix R., Lo-Ten-Foe J.R., Sinha B., Postma M.J. Financial evaluations of antibiotic stewardship programs – a systematic review. *Front Microbiol.* 2015;6:317. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00317>.
10. Davey P., Peden C., Charani E., Marwick C., Michie S. Time for action – Improving the design and reporting of behaviour change interventions for antimicrobial stewardship in hospitals: Early findings from a systematic review. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(3):203–212. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.11.014>.
11. Nathwani D., Varghese D., Stephens J., Ansari W., Martin S., Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8:35. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0471-0>.
12. Яковлев С.В., Брик Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н., Белобородов В.Б., Брусина Е.Б. и др. Программа СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. М.: Перо; 2018. 156 с. Режим доступа: <http://nasci.ru/?id=2880>.
13. Klein E.Y., Monteforte B., Gupta A., Jiang W., May L., Hsieh Y.H., Dugas A. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016;10(5):394–403. <https://doi.org/10.1111/irv.12398>.
14. 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;71(9):2459–2468. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>.
15. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R. 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(12):1622–1629. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>.
16. Huttner B.D., 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. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.024>.
17. Зиганшина Л.Е., Маркумова Д.Р., Курылев А.А., Пикуза О.И., Герасимов Б.В., Яворский А.Н. АТС/DDD – классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях. *Качественная клиническая практика.* 2004;1(1):28–33. Режим доступа: <https://www.clininvest.ru/jour/article/view/388>.
18. Hartzweg A.G., Porta M.S., Tilson H.H. Introduction to pharmacoepidemiology. *Drug Intell Clin Pharm.* 1987;21(9):739–740. <https://doi.org/10.1177/106002808702100915>.
19. Angus D.C. Optimizing the Trade-off between Learning and Doing in a Pandemic. *JAMA.* 2020;323(19):1895–1896. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4984>.
20. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
21. Kanoh S., Rubin B.K. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):590–615. <https://doi.org/10.1128/CMR.00078-09>.
22. Cramer C.L., Patterson A., Alchakaki A., Soubani A.O. Immunomodulatory indications of azithromycin in respiratory disease: a concise review for the clinician. *Postgrad Med.* 2017;129(5):493–499. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1285677>.
23. Parnham M.J., Haber V.E., Giamarellos-Bourboulis E.J., Perletti G., Verleden G.M., Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther.* 2014;143(2):225–245. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.03.003>.
24. Madrid P.B., Panchal R.G., Warren T.K., Shurtleff A.C., Endsley A.N., Green C.E. et al. Evaluation of Ebola Virus Inhibitors for Drug Repurposing. *ACS Infect Dis.* 2015;1(7):317–326. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00030>.
25. Gielen V., Johnston S.L., Edwards M.R. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J.* 2010;36(3):646–654. <https://doi.org/10.1183/09031936.00095809>.
26. Sultana J., Cutroneo P.M., Crisafulli S., Puglisi G., Caramori G., Trifiro G. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. *Drug Saf.* 2020;43(8):691–698. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00976-7>.
27. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
28. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>.
29. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017;19(2):84–90. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/2/cmac-2017-t19-n2-p084/cmac-2017-t19-n2-p084.pdf>.
30. Grau S., Hernández S., Echeverría-Esnal D., Almendral A., Ferrer R., Horcjada J.P. et al. Antimicrobial Consumption among 66 Acute Care Hospitals in Catalonia: Impact of the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(8):943. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080943>.
31. Ponce-Alonso M., Sáez de la Fuente J., Rincón-Caravilla A., Moreno-Núñez P., Pintor R., Cobo J. et al. Impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on nosocomial *Clostridioides difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021;42(4):406–410. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.454>.
32. Mustafa Z.U., 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;1–5. <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00966-5>.
33. Kubin C.J., Loo A.S., Cheng J., Nelson B., Mehta M., Mazur S. et al. Antimicrobial stewardship perspectives from a New York City hospital during the COVID-19 pandemic: challenges and opportunities. *Am J Health Syst Pharm.* 2021;78(8):743–750. <https://doi.org/10.1093/ajhp/xxaa419>.

References

1. Castro-Sánchez E., Moore L.S., Husson F., Holmes A.H. What are the factors driving antimicrobial resistance? Perspectives from a public event in London, England. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):465. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1810-x>.
2. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., Basin E.E., Eliseev E.V., Kovelonov S.V. et al. Multicentre Study of the Prevalence and Clinical Value of Hospital-Acquired Infections in Emergency Hospitals of Russia: ERGINI Study Team. *Antibiotiki i himioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy.* 2016;61(5–6):32–42. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/669>.
3. Rachina S.A., Belkova U.A., Kozlov R.S., Anikeev A.S., Tolpygo A.V., Burasova E.G. et al. Point Prevalence Multicenter Survey of Antimicrobial Utilization in Russian Hospitals: the Results of GLOBAL-PPS 2017. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy.* 2019;64(5–6):54–63. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/143>.
4. Hand K. Antibiotic stewardship. *Clin Med (Lond).* 2013;13(5):499–503. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.13-5-499>.
5. Bell B.G., Schellevis F., Stobberingh E., Goossens H., Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014;14:13. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-13>.
6. Tammer I., Geginat G., Lange S., Kropf S., Lodes U., Lippert H. et al. Antibiotikaverbrauch und Resistenzentwicklung in der Chirurgie. *Zentralbl Chir.* 2016;141(01):53–61. (In Germ.) <https://doi.org/10.1055/s-0035-1351087>.
7. Arepyeva M.A., Kolbin A.S., Sidorenko S.V., Lawson R., Kurylev A.A., Mukhina N.V. et al. A mathematical model for predicting the development of bacterial resistance based on the relationship between the level of antimicrobial resistance and the volume of antibiotic consumption. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017;8:148–156. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2016.11.010>.
8. Schuts E.C., Hulscher M.E.J.L., Mouton J.W., Verduin C.M., Cohen Stuart J.W.T., Overdiek H.W.P.M. et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):847–856. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00065-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00065-7).
9. Dik J.W., Vemer P., Friedrich A.W., Hendrix R., Lo-Ten-Foe J.R., Sinha B., Postma M.J. Financial evaluations of antibiotic stewardship programs – a systematic review. *Front Microbiol.* 2015;6:317. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00317>.
10. Davey P., Peden C., Charani E., Marwick C., Michie S. Time for action – Improving the design and reporting of behaviour change interventions for antimicrobial stewardship in hospitals: Early findings from a systematic review. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(3):203–212. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.11.014>.
11. Nathwani D., Varghese D., Stephens J., Ansari W., Martin S., Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8:35. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0471-0>.
12. Yakovlev S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., Protsenko D.N., Beloborodov V.B., Brusina E.B. et al. SATC Program (Strategy for Antimicrobial Therapy Control) for in-patient care medical care. Moscow: Pero; 2018. p. 156. (In Russ.) Available at: <http://nasci.ru/?id=2880>.
13. Klein E.Y., Monteforte B., Gupta A., Jiang W., May L., Hsieh Y.H., Dugas A. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review

- and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10(5):394–403. <https://doi.org/10.1111/irv.12398>.
14. 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;71(9):2459–2468. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>.
 15. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R. 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(12):1622–1629. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>.
 16. Huttner B.D., 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. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.024>.
 17. Ziganshina L.E., Magsumova D.R., Kurilev A.A., Pikuza O.I., Gerasimov V.B., Javorskij A.N. ATC/DDD – classification system in pharmacoepidemiological research. *Katchestvennaja klinicheskaja praktika = Good Clinical Practice*. 2004;(1):28–33. (In Russ.) Available at: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/388>.
 18. Hartzema A.G., Porta M.S., Tilson H.H. Introduction to pharmacoepidemiology. *Drug Intell Clin Pharm*. 1987;21(9):739–740. <https://doi.org/10.1177/106002808702100915>.
 19. Angus D.C. Optimizing the Trade-off between Learning and Doing in a Pandemic. *JAMA*. 2020;323(19):1895–1896. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4984>.
 20. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
 21. Kanoh S., Rubin B.K. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):590–615. <https://doi.org/10.1128/CMR.00078-09>.
 22. Cramer C.L., Patterson A., Alchakaki A., Soubani A.O. Immunomodulatory indications of azithromycin in respiratory disease: a concise review for the clinician. *Postgrad Med*. 2017;129(5):493–499. <https://doi.org/10.1016/00325481.2017.1285677>.
 23. Parnham M.J., Haber V.E., Giamarellos-Bourboulis E.J., Perletti G., Verleden G.M., Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther*. 2014;143(2):225–245. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.03.003>.
 24. Madrid P.B., Panchal R.G., Warren T.K., Shurtleff A.C., Endsley A.N., Green C.E. et al. Evaluation of Ebola Virus Inhibitors for Drug Repurposing. *ACS Infect Dis*. 2015;1(7):317–326. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00030>.
 25. Gielen V., Johnston S.L., Edwards M.R. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J*. 2010;36(3):646–654. <https://doi.org/10.1183/09031936.00095809>.
 26. Sultana J., Cutroneo P.M., Crisafulli S., Puglisi G., Caramori G., Trifirò G. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. *Drug Saf*. 2020;43(8):691–698. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00976-7>.
 27. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
 28. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>.
 29. Kuzmenkov A.Y., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap: an online platform for monitoring antimicrobial resistance. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(2):84–90. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/2/cmhc-2017-t19-n2-p084/cmhc-2017-t19-n2-p084.pdf>.
 30. Grau S., Hernández S., Echeverría-Esnal D., Almendral A., Ferrer R., Horcajada J.P. et al. Antimicrobial Consumption among 66 Acute Care Hospitals in Catalonia: Impact of the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(8):943. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080943>.
 31. Ponce-Alonso M., Sáez de la Fuente J., Rincón-Carlavilla A., Moreno-Núñez P., Pintor R., Cobo J. et al. Impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on nosocomial *Clostridioides difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(4):406–410. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.454>.
 32. Mustafa Z.U., 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;1–5. <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00966-5>.
 33. Kubin C.J., Loo A.S., Cheng J., Nelson B., Mehta M., Mazur S. et al. Antimicrobial stewardship perspectives from a New York City hospital during the COVID-19 pandemic: challenges and opportunities. *Am J Health Syst Pharm*. 2021;78(8):743–750. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa419>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Карноух К.И., Лазарева Н.Б.

Научная консультация – Лазарева Н.Б.

Написание текста – Карноух К.И.

Сбор и обработка материала – Карноух К.И.

Анализ материала – Карноух К.И.,

Редактирование – Лазарева Н.Б.

Contribution of authors:

Study concept and design – Konstantin I. Karnoukh, Natalia B. Lazareva

Scientific consultation – Natalia B. Lazareva

Text development – Konstantin I. Karnoukh

Collection and processing of material – Konstantin I. Karnoukh

Material analysis – Konstantin I. Karnoukh

Editing – Natalia B. Lazareva

Информация об авторах:

Карноух Константин Игоревич, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ComeFl@yandex.ru

Лазарева Наталья Борисовна, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; natalia.lazareva@gmail.com

Information about the authors:

Konstantin I. Karnoukh, Postgraduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ComeFl@yandex.ru

Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; natalia.lazareva@gmail.com