

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Б.Ю. ИДРИСОВА

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия

Аннотация. *Цель исследования* – изучить современное состояние проблемы антибактериальной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией на основании анализа данных литературы. *Материалы и методы исследования.* Проанализированы публикации в отечественной и зарубежной периодической печати, методические материалы, а также интернет ресурсы по проблеме исследования за последние 5 лет. *Результаты и их обсуждение.* Установлено, что в настоящее время антибиотики нередко назначаются пациентам с новой коронавирусной инфекцией без достаточных оснований. бактериальная ко-инфекция встречается среди них достаточно редко, тогда как антибактериальную терапию получает большинство таких пациентов. Подобная тактика может привести к различным нежелательным последствиям – как на индивидуальном, так и популяционном уровне. В этой связи в разных странах разработаны клинические рекомендации по антибактериальной терапии пациентов с COVID-19, и авторы приводят фрагменты из отечественных рекомендаций (последней их редакции). *Заключение.* Накопленный к настоящему времени опыт применения антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19 пока еще довольно мал, в связи с чем все существующие на сегодняшний день клинические рекомендации должны подвергаться регулярному пересмотру и обновлению.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, антибактериальная терапия, бактериальные осложнения, антибактериальная резистентность.

ANTIBACTERIAL THERAPY OF PATIENTS WITH COVID-19

B.Y. IDRISOVA

Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Bakinskaya Str., 121, Astrakhan, 414000, Russia

Abstract. *The research purpose* is to investigate the current state of the problem of antibacterial therapy in patients with a new coronavirus infection based on the analysis of literature data. *Materials and methods.* The article analyzes publications in domestic and foreign periodicals, methodological materials, as well as Internet resources on the problem of research over the past 5 years. *Results and its discussion.* It is established that currently antibiotics are often prescribed to patients with a new coronavirus infection without sufficient grounds. Bacterial co-infection is quite rare among them, while most of these patients receive antibacterial therapy. Such tactics can lead to various undesirable consequences - both at the individual and population level. In this regard, different countries have developed clinical recommendations for antibacterial therapy of patients with COVID-19, and the authors cite fragments from domestic recommendations (their latest version). *Conclusions.* The experience gained so far in the use of antibacterial therapy in patients with COVID-19 is still quite small, and therefore all existing clinical recommendations should be regularly reviewed and updated.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, antibacterial therapy, bacterial complications, antibacterial resistance.

Актуальность. В 2020 г. мир столкнулся с пандемией *новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с оказанием медицинской помощи больным. В частности, пока еще нерешенной остается проблема применения антибактериальных препаратов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. В этой связи представляется весьма актуальным изучение этого аспекта помощи пациентам с COVID-19.

Цель исследования – изучить современное состояние проблемы антибактериальной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией на основании анализа данных литературы.

Материалы и методы исследования. Были проанализированы публикации в отечественной и зарубежной периодической печати, методические материалы, а также интернет ресурсы по проблеме исследования за последние 5 лет.

Результаты и их обсуждение. По результатам проведенного анализа литературы вызывает очень серьезное беспокойство тот факт, что на фоне пандемии в нашей стране (как, впрочем, и в большинстве стран мира) был отмечен существенный рост их продаж в аптеках, а также закупок их лечебными учреждениями [3]. В частности, по данным *Headway*, в нашей стране госзакупки всех групп антибиотиков за

период январь – сентябрь 2020 года увеличились на 44% по сравнению с аналогичным периодом 2019 года – с 12,9 млрд до 18,6 млрд руб. При этом наибольший прирост госзакупок произошел за счет группы макролидов и производных хинолона. В свою очередь, результаты совместного исследования *AlphaRM* и «ФВ» свидетельствуют о том, что в аптеках за три квартала 2020 года продажи антибиотиков выросли на 14%. Следует отметить, что в этом секторе наибольший удельный вес в продажах всех антибиотиков составил «Амоксиклав» (10,6%). Второе место занял бренд «Азитромицин», а третье – «Сумамед» [2].

В нескольких публикациях зарубежных авторов указывается, что большинство госпитализированных пациентов с *COVID-19* получали лечение антибиотиками широкого спектра действия с неизвестной эффективностью [8, 18, 25]. Так, по данным *D. Wang* с соавт., моксифлоксацин получали 64,4% госпитализированных пациентов, цефтриаксон – 24,6%, азитромицин – 18,1% [24]. Весьма показательны с этой точки зрения данные, полученные *B.J. Langford* с соавт. Исследователи установили, что бактериальная инфекция была верифицирована у 6,9% пациентов, госпитализированных с *COVID-19*, однако антибактериальную терапию получали 71,9% больных [14]. Очевидно, отчасти это обусловлено большим сходством клинической картины новой коронавирусной инфекции и бактериальной пневмонии, на которое указывает ряд авторов [7, 20].

Однако, поскольку пациенты с *COVID-19* часто нуждаются в длительной госпитализации и респираторной поддержке, необоснованное назначение антибиотиков может увеличить риск последующего развития госпитальной пневмонии, вызванной резистентными бактериями, и других нежелательных явлений [13, 22]. На популяционном уровне назначение антибиотиков большинству госпитализированных пациентов с *COVID-19* может привести к резкому увеличению использования антибиотиков во время пандемии и, как следствие, к потенциальному увеличению показателей устойчивости к противомикробным препаратам [6, 11, 16, 17].

Тем не менее, применение антибактериальных препаратов у пациентов с *COVID-19* обсуждается в двух основных аспектах – как часть этиотропного лечения заболевания и как часть терапии бактериальных осложнений. В нашей стране оба этих аспекта освещены во временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению *COVID-19* Минздрава РФ. Интересно отметить, что в девятой версии этих рекомендаций было указано, что с целью этиотропного лечения новой коронавирусной инфекции может применяться комбинация азитромицина и гидроксихлорохина [4]. Механизм действия этой комбинации против вирусных инфекций остается недостаточно изученным. Чаще всего в публикациях (в том числе – и в рассматриваемых клинических рекомендациях) авторы ссылаются на небольшое исследование французских авторов, которые установили, что данная комбинация усиливает противовирусный эффект гидроксихлорохина [10]. При этом отмечается, что эффективность терапии гидроксихлорохином выше у больных с легкой и среднетяжелой формой *COVID-19* при назначении в течение первых 3-5 дней заболевания. В то же время, у пациентов с тяжелым течением инфекции препарат, как правило, недостаточно эффективен. Кроме того, учитывая кардиотоксичность гидроксихлорохина решение вопроса о его применении у пациентов с *COVID-19* должно быть индивидуальным и основываться на соотношении пользы и риска для конкретного пациента. Однако, в недавно опубликованной десятой версии рекомендаций азитромицин был исключен из списка препаратов, рекомендуемых для лечения пациентов с *COVID-19* [5].

Еще одним противомаларийным препаратом, который потенциально может быть использован у пациентов с *COVID-19*, является мефлохин. Так, *H.H. Fan* и соавт. (2020) изучил его эффективность, наряду с такими препаратами как цефалантин и селамектин в лечении *COVID-19*. В результате было установлено, что все препараты вызвали полное ингибирование цитопатических эффектов в клеточной культуре [9]. В нашей стране Федеральное медико-биологическое агентство также сообщило о перспективах применения мефлохина в лечении *COVID-19* и начато его клинические исследования [1]. Тем не менее, в последнюю версию временных методических рекомендаций этот препарат включен не был.

Что касается второго аспекта применения антибактериальных препаратов для лечения пациентов с *COVID-19*, то, в соответствии с вышеупомянутыми рекомендациями, они назначаются при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (появление гнойной мокроты, лейкоцитоз $> 10 \times 10^9$ /л, повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл). Выбор конкретного препарата, также как и способ введения проводится на основании оценки степени тяжести состояния больного, анализе факторов риска контакта с резистентными микроорганизмами, результатов микробиологической диагностики. При наличии показаний рекомендуется отдать предпочтение пероральным формам препаратов, с использованием ступенчатого подхода. Среди основных групп антибиотиков препаратами выбора являются амоксициллин/клавулановая кислота внутривенно с последующим переходом на пероральный прием амоксициллина/клавулановой кислоты. Другой рекомендуемой схемой является стартовое применение цефтриаксона, либо цефотаксима внутримышечно или внутривенно с последующим переходом на пероральный прием цефдиторена [5].

Если же состояние пациента с *COVID-19* было расценено как тяжелое, то при выявлении вышеупомянутых признаков бактериальной инфекции рекомендуются такие комбинации антибактериальных

препаратов как: защищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавулановая кислота, амоксициллин/сульбактам), цефалоспорины (цефтриаксон, цефотаксим, цефтаролина фосамил) в комбинации с азитромицином или кларитромицином в/в. В качестве альтернативы возможно назначение цефалоспоринов третьего поколения (цефтриаксон, цефотаксим) внутривенно, в комбинации с респираторным фторхинолоном (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутривенно.

Если у пациента имеются факторы риска инфицирования *Staphylococcus aureus* (например, диализ, недавние госпитализации, перенесенные хирургические вмешательства или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного внутривенного катетера), следует отдать предпочтение эмпирическому назначению антибиотиков с антистафилококковой активностью (линезолид, цефтаролина фосамил, ванкомицин) в комбинации с респираторным фторхинолоном внутривенно.

При выявлении у пациента с COVID-19 и бактериальными осложнениями факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* (например, недавний прием системных антибиотиков, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, длительная терапия системными глюкокортикоидами) рекомендуется использование комбинации β -лактаманного антибиотика с антисинегнойной активностью (меропенем, пиперациллин/тазобактам, дорипенем, имипенем/циластатин,) в комбинации с фторхинолоном (левофлоксацином или ципрофлоксацином). Альтернативой может быть назначение комбинации β -лактаманного препарата с антисинегнойной активностью с макролидами и аминогликозидами II-III поколения, или респираторным фторхинолоном.

В случае клинической неэффективности или развития нозокомиальных осложнений выбор режима антимикробной терапии необходимо осуществлять на основании выявления факторов риска резистентных возбудителей, анализа предшествующей терапии, результатов микробиологической диагностики (пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин, цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам, тигециклин, азтреонам, амикацин, телаванцин и др.).

Однако, по данным ряда исследований, у подавляющего большинства госпитализированных пациентов с COVID-19 бактериальная коинфекция не развивается. В когортных исследованиях доля пациентов с потенциальными респираторными бактериальными коинфекциями при поступлении составила всего около 3,5%. Соответственно, в большинстве случаев показания к антибактериальной терапии отсутствуют (особенно у пациентов с легкой или средне-тяжелой формой заболевания) [21].

В целом, большинство как отечественных, так и зарубежных специалистов склоняются к мнению о необходимости сокращения применения антибактериальных средств у пациентов с COVID-19 [12, 23]. В частности, Голландская рабочая группа по политике в области антибактериальной терапии предлагает, если курс антибиотиков у пациента с COVID-19 был назначен до получения подтверждения наличия бактериальной инфекции, прекратить его сразу же после получения лабораторного подтверждения ее отсутствия. Эксперты этой группы предполагают, что продолжительность антибактериальной терапии в течение пяти дней, вероятно, достаточна у пациентов с COVID-19 и подозрением на бактериальную коинфекцию при улучшении признаков, симптомов и маркеров воспаления [15]. Если же оптимальная продолжительность антибактериальной терапии у конкретного пациента не ясна, то для принятия решения о ее прекращении рекомендуется использовать в качестве маркера уровень прокальцитонина [19].

Заключение. Таким образом, в период пандемии новой коронавирусной инфекции нередко отмечается необоснованное назначение антибактериальных препаратов. Это чревато осложнениями и нежелательными эффектами как на индивидуальном, так и на популяционном уровне. В этой связи специалисты разных стран, в том числе и России, выработали показания и критерии назначения антибактериальной терапии данному контингенту пациентов. Однако, следует признать, что накопленный к настоящему времени опыт ее применения пока еще довольно мал, в связи с чем все существующие на сегодняшний день клинические рекомендации должны подвергаться регулярному пересмотру и обновлению.

Литература

1. Гайсенко О.В. Лекарственные взаимодействия и побочные эффекты совместного назначения хлорохина/гидроксихлорохина и азитромицина: к вопросу рациональной фармакотерапии пациентов с COVID-19 противомаларийными препаратами // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020. вып. 16 (3). С. 481–486.
2. Калиновская Е.Е. В половине регионов удвоились закупки рекомендованных при осложнениях COVID-19 антибиотиков // Фармацевтический вестник. URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/V-polovine-regionov-udvoilis-zakupki-rekomendovannyh-pri-slojneniyah-COVID-19-antibiotikov.html>.
3. Козлов Р.С. О применении антибактериальных препаратов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 URL: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2985&fbclid=IwAR3WHmFmS1i6TElGMUXvdbQDay3FiZBFsgQEnBlzU0MVurvhhwk9tmqjheo>.
4. Минздрав РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 9.0 от 26.10.2020). М., 2020. 236 с.

5. Минздрав РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 10.0 от 08.02.2021). М., 2021. 261 с.
6. Bell B.G., Schellevis F., Stobberingh E. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance // *BMC Infectious Diseases*. 2014. Vol. 14. P. 13.
7. Buetti N., Mazzuchelli T., Priore E.L. Early administered antibiotics do not impact mortality in critically ill patients with COVID-19 // *Journal of Infection*. 2020. Vol. 81. P. e148–149.
8. Chen T., Wu D., Chen H. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study // *BMJ*. 2020. Vol. 368. P. m1091.
9. Fan H.H., Wang L.Q., Liu W.L. Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) related coronavirus model // *Chin Med J (Engl)*. 2020. Vol. 133(9). P. 1051–1056.
10. Gautret F., Lagler J.C., Parola P. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID19: results of an open label non-randomized clinical trial // *Int J Antimicrob Agents*. 2020. Vol. 10. S. 949.
11. Getahun H., Smith I., Trivedi K. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic // *Bulletin of the World Health Organization*. 2020. Vol. 98. P. 442–442A.
12. Huttner B., Catho G., Pano-Pardo J.R. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles // *Clin Microbiol Inf: Off Publ Eu Soc Clin Microbiol Inf Dis*. 2020. Vol. 26(7). P. 808–810.
13. Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society // *Clin Infect Dis: Off Publ Inf Dis Soci Am*. 2016. Vol. 63. P. e61e111.
14. Langford B.J., So M., Raybardhan S. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis // *Clin Microbiol Infect*. 2020. Vol. 26(12). P. 1622–1629.
15. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia // *Off Clin Pract Guideline Am Thor Soc Inf Dis Soc Am, Am J Respirat Crit Care Med*. 2019. Vol. 200. P. e45e67.
16. Prasetyoputri A. Detection of Bacterial Coinfection in COVID-19 Patients Is a Missing Piece of the Puzzle in the COVID-19 Management in Indonesia // *ACS Infect. Dis*. 2021. Vol. 7, 2. P. 203–205.
17. Rawson T.M., Moore L.S.P., Castro-Sanchez E. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020. Vol. 75, Iss. 7. P. 1681–1684.
18. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 71, Iss. 9. P. 2459–2468.
19. Rhee C. Using procalcitonin to guide antibiotic therapy // *Open Forum Infectious Diseases*. 2017. Vol. 4. P. ofw249.
20. Shi H., Han X., Jiang N. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *The Lancet infectious diseases*. 2020. Vol. 20. P. 425–434.
21. Sieswerda E., de Boer M.G.J., Bonten M.M.J. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 e an evidence based guideline // *Clinical Microbiology and Infection*. 2021. Vol. 27. P. 61–66.
22. Stevens V., Dumyati G., Fine L.S. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection // *Clin Infect Dis: Off Publ Inf Dis Soci Am*. 2011. Vol. 53. P. 42e8.
23. Tabah A., Bassetti M., Kollef M.H. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European society of intensive Care medicine (ESICM) and European society of clinical Microbiology and infectious diseases (ESCMID) critically ill patients study group (ESGCIP) // *Int Care Med*. 2019. Vol. 46. P. 245–265.
24. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. 2020. Vol. 323(11). P. 1061–1069.
25. Zhou F., Yu T., Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet (London, England)*. 2020. Vol. 395. P. 1054e62.

References

1. Gajsenok OV. Lekarstvennye vzaimodejstviya i pobochnye jeffekty sovmestnogo naznachenija hlorohina/gidroksihlorohina i azitromicina: k voprosu racional'noj farmakoterapii pacientov s COVID-19 protivomal'jarijnymi preparatami [Drug interactions and side effects of co-administration of chloroquine / hydroxychloroquine and azithromycin: on the issue of rational pharmacotherapy of patients with COVID-19 antimalarial drugs]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. 2020;16 (3):481-6. Russian.
2. Kalinovskaja EE. V polovine regionov udvoilis' zakupki rekomendovannyh pri oslozhenijah COVID-19 antibiotikov [Purchases of antibiotics recommended for complications of COVID-19 have doubled in half of the regions]. *Farmaceuticheskij vestnik*. Russian. Available from: <https://pharmvestnik.ru/content/news/V-polovine-regionov-udvoilis-zakupki-rekomendovannyh-pri-slozheniyah-COVID-19-antibiotikov.html>.
3. Kozlov RS. O primenenii antibakterial'nyh preparatov u pacientov s novoj koronavirusnoj infekciej COVID-19 [On the use of antibacterial drugs in patients with a new coronavirus infection COVID-19]. Russian.

Available from: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2985&fbclid=IwAR3WHmFmS1i6TEIGMUXvdbQDay3FiZBFsgQEnBlzU0MVurvhhwk9tmqjheo>.

4. Minzdrav RF [The Ministry of Health of the Russian Federation]. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendacii (versija 9.0 ot 26.10.2020). Moscow; 2020. Russian.

5. Minzdrav RF [The Ministry of Health of the Russian Federation]. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendacii (versija 10.0 ot 08.02.2021). Moscow; 2021. Russian.

6. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14:13.

7. Buetti N, Mazzuchelli T, Priore EL. Early administered antibiotics do not impact mortality in critically ill patients with COVID-19. *Journal of Infection*. 2020;81:e148-9.

8. Chen T, Wu D, Chen H. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.

9. Fan HH, Wang LQ, Liu WL. Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) related coronavirus model. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1051-6.

10. Gautret F, Lagler JC, Parola P. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID19: results of an open label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;10:949.

11. Getahun H, Smith I, Trivedi K. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bulletin of the World Health Organization*. 2020;98:442-A.

12. Huttner B, Catho G, Pano-Pardo JR. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles. *Clin Microbiol Inf: Off Publ Eu Soc Clin Microbiol Inf Dis*. 2020;26(7):808-10.

13. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society. *Clin Infect Dis: Off Publ Inf Dis Soci Am*. 2016;63:e61e111.

14. Langford BJ, So M, Raybardhan S. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):162-9.

15. Metlay JP, Waterer GW, Long AC. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Off Clin Pract Guideline Am Thor Soc Inf Dis Soc Am, Am J Respirat Crit Care Med*. 2019;200:e45e67.

16. Prasetyoputri A. Detection of Bacterial Coinfection in COVID-19 Patients Is a Missing Piece of the Puzzle in the COVID-19 Management in Indonesia. *ACS Infect. Dis*. 2021;7(2):203-5.

17. Rawson TM, Moore LSP, Castro-Sanchez E. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;75(7):1681-4.

18. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(9):2459-68.

19. Rhee C. Using procalcitonin to guide antibiotic therapy. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017;4:ofw249.

20. Shi H, Han X, Jiang N. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet infectious diseases*. 2020;20:425-34.

21. Sieswerda E, de Boer MJ, Bonten MMJ. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19: an evidence based guideline. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27:61-6.

22. Stevens V, Dumyati G, Fine LS. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis: Off Publ Inf Dis Soci Am*. 2011;53:42e8.

23. Tabah A, Bassetti M, Kollef MH. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European society of intensive Care medicine (ESICM) and European society of clinical Microbiology and infectious diseases (ESCMID) critically ill patients study group (ESGCIP). *Int Care Med*. 2019;46:245-65.

24. Wang D, Hu B, Hu C. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.

25. Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020;395:1054e62.

Библиографическая ссылка:

Идрисова Б.Ю. Антибактериальная терапия пациентов с Covid-19 // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. Публикация 3-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-9.pdf> (дата обращения: 25.06.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-9*

Bibliographic reference:

Idrisova BY. Antibakterial'naja terapija pacientov s Covid-19 [Antibacterial therapy of patients with Covid-19]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Jun 25];3 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-9.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-9

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/e2021-3.pdf>