

## ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Ш. Х. Палютин ✉, И. Е. Зильбер, Н. О. Поздняков, О. А. Синицина, С. А. Спешилова, А. М. Сироткина

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

На протяжении всей истории применения антибиотиков риск развития устойчивости возбудителей основных инфекционных заболеваний оценивался как очень серьезная угроза для эффективного лечения пациентов и, в целом, как социально-экономическая проблема для всего человечества. Принимаемые медицинским сообществом меры не давали значимого эффекта, рост антибиотикорезистентности продолжался. Пришедшая пандемия новой коронавирусной инфекции лишь усугубила ситуацию и стала новым вызовом для медицинского сообщества в плане поиска решений как клинического, так и организационно-методического характера в борьбе с устойчивостью к антибиотикам, получившей глобальное распространение. В обзорах, включавших несколько исследований по коронавирусной инфекции, было продемонстрировано, что лечение антибиотиками не коррелировало со снижением смертности от всех причин. В данной работе рассмотрены некоторые аспекты проведения антибиотикотерапии, в том числе этического характера. Этические аспекты назначений антибиотикотерапии касаются решений врача о назначении конкретному пациенту антимикробных препаратов, в которых очень часто нет никакой необходимости.

**Ключевые слова:** антибиотики, антибиотикорезистентность, антибиотикотерапия, COVID-19, этика

**Вклад авторов:** С. А. Спешилова — планирование исследования, сбор данных, анализ данных, интерпретация данных, подготовка черновика рукописи, концепция статьи, подбор и анализ литературы, обобщение информации, написание текста; О. А. Синицина — планирование исследования, сбор данных, анализ данных; Е. Г. Лилеева — концепция статьи, подбор и анализ литературы; С. М. Демарина оформление списка литературы; Ш. Х. Палютин — подбор и анализ литературы, обобщение информации, написание текста.

✉ **Для корреспонденции:** Шамиль Хусяинович Палютин  
ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия; shamico@yandex.ru

**Статья поступила:** 21.12.2022 **Статья принята к печати:** 20.01.2023 **Опубликована онлайн:** 30.03.2023

**DOI:** 10.24075/medet.2023.002

## THE TROUBLE WITH ANTIBIOTICS

Palyutin ShKh ✉, Zilber IE, Pozdnyakov NO, Sinitsina OA, Speshilova SA, Sirotkina AM

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

During the long history of antibiotics, resistance of causative agents of main infectious diseases was estimated as a very serious threat to effective treatment of patients and as a social and economic problem faced by the entire mankind. The activities performed by the medical society provided no significant effect resulting in growing antibiotic resistance. The pandemic of novel coronavirus infection only made things worse. It became a new challenge for the medical community regarding searching solutions which are clinical, organizational and methodological by nature in the global struggle with resistance to antibiotics. The reviews of several studies of coronaviral infections have shown that treatment with antibiotics failed to correlate with the decreased all-cause mortality. In this work, we have reviewed some aspects of therapy with antibiotics, including ethical ones. Ethical aspects of antibiotic therapy concern decisions of physicians about administration of commonly unnecessary antimicrobial agents.

**Keywords:** antibiotics, antibiotic resistance, antibiotic therapy, COVID-19, ethics

**Author contribution:** Speshilova SA — research planning, data collection, data analysis, data interpretation, preparing a manuscript draft, article concept, literature selection and analysis, data generalization, text writing; Sinitsina OA — research planning, data selection and analysis; Demarina SM — preparing a list of literature; Palyutin ShKh — literature selection and analysis, data generalization, text writing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Shamil Kh. Palyutin  
ul. Revolutsionnaya, 5, Yaroslavl, 150000, Russia; shamico@yandex.ru

**Received:** 21.12.2022 **Accepted:** 20.01.2023 **Published online:** 30.03.2023

**DOI:** 10.24075/medet.2023.002

## I. АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ В «ЭПОХУ» COVID-19

Годы пандемии COVID-19 (*CO*rona*V*irus *D*isease 2019) еще больше обострили проблему антибиотикорезистентности и рационального применения антибиотиков в клинической практике. И до пандемии уровень антибиотикорезистентности некоторых возбудителей инфекционных заболеваний, особенно нозокомиальных инфекций, вызывал очень серьезную обеспокоенность мирового медицинского сообщества. Можно напомнить всем уже известный доклад группы английских экономистов во главе с Дж. О'Нилом [1, 2], сделанный по заказу правительства Великобритании. В том докладе прогнозировалось к 2050-му году увеличение летальных исходов, обусловленных устойчивостью проблемных

возбудителей, с 700 тыс. до 10 млн. в год. Даже среди внебольничной флоры отмечались негативные тенденции повышения резистентности основных клинически значимых патогенов.

Некоторым, правда, казалось, что эти цифры были несколько преувеличены [3].

Однако, в 2019 г. был проведен еще один анализ данных по антибиотикорезистентности и ее влиянию на здравоохранение 204 стран [4]. Оказалось, что цифры, приведенные в прогнозе команды английских экономистов 2014 г., мы увидим гораздо раньше.

В новом исследовании определены 4,95 млн. смертей, связанных с бактериальной резистентностью в 2019 г., в том числе 1,27 млн. атрибутивных исходов. При этом в 2019 г. на долю инфекций нижних дыхательных путей пришлось

более 1,5 млн. смертей, связанных с резистентностью, что делает их наиболее тяжелым инфекционным синдромом. В 2019 г. шесть ведущих патогенов, вызывающих смерть, обусловленную антибиотикорезистентностью (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*), были атрибутивно ответственны за 929 000 смертей, и были ассоциированы с 3,57 млн. летальных исходов. Одна «комбинация» возбудителя и лекарственного средства — устойчивый к метициллину золотистый стафилококк (MRSA) — в 2019 г. вызвала более 100 000 смертей, связанных с антибиотикорезистентностью. Еще шесть из таких «комбинаций» стали причиной 50 000–100 000 смертей каждая: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, включая туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью, устойчивая к цефалоспориному третьего поколения кишечная палочка, устойчивая к карбапенему *A. baumannii*, фторхинолон-устойчивая кишечная палочка, устойчивая к карбапенему *K pneumoniae* и устойчивая к цефалоспориному третьего поколения *K pneumoniae*.

Приход пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*), высокая заболеваемость COVID-19 и связанный с этим очередной виток чрезмерного и неоправданного во многих случаях назначения антибиотиков еще ближе подтолкнули медицину, как часто называют многие эксперты, к постантибиотической эре.

В 2020–2022 гг. были опубликованы аналитические работы, посвященные тактике применения антибиотиков при новой коронавирусной инфекции. Подтверждалось, что участие бактериальной флоры в течение заболевания не слишком большое, и, соответственно, широкое применение антибиотиков при этой патологии неоправданно. Например, в достаточно знаковом обзоре, включившем 19 исследований [5], было продемонстрировано, что вторичная или сопутствующая инфекция (ко-инфекция) были подтверждены только у 17,6% пациентов, в то время как уровень назначений антибиотиков составлял 74%. При этом половина получавших антибиотики не относились к группе тяжелых и критических пациентов. При этом было отмечено, что признаки, подтверждающие присоединение вторичной бактериальной инфекции, возникали в среднем на 14-й и 17-й день после постановки диагноза для выживших и не выживших, соответственно. Просматривалась явно избыточная стратегия раннего и неоправданного назначения антибиотиков.

Примерно в это же время была выпущена работа группы известных испанских исследователей [6], чей мета-анализ показал, что у всего 7–8% госпитализированных пациентов с COVID-19 была диагностирована бактериальная или грибковая инфекция; инфекции были более частыми у пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ) — 8–14%, чем у пациентов других отделений (4–6%). Ко-инфекции отмечались только у 3,5% пациентов, в то время как вторичные инфекции имели место у 14,3%. При этом наиболее частыми бактериальными сопутствующими микроорганизмами были виды *Mycoplasma*, *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Несмотря на низкие зарегистрированные уровни бактериальных инфекций, использование антибиотиков у пациентов с COVID-19 было значительно высоким: 71,9% пациентов с COVID-19 получали антибиотики. Важно отметить, что 74% назначенных антибиотиков были из групп фторхинолонов и цефалоспоринов третьего поколения.

Исследователи из Пакистана [7] в апреле 2021 г. проанализировали данные 617 пациентов, госпитализированных с клиникой COVID-19. Было установлено, что 97,3% пациентов в день обследования получали антибиотики. Вторичная бактериальная инфекция, или ко-инфекция (бактериальная инфекция, сопутствующая COVID-19), была при этом выявлена только у 1,4%. В день обследования в среднем на одного пациента приходилось 1,7 антибиотика, и 85,4% антибиотиков были зарегистрированы как назначенные для «профилактики». Наиболее часто назначаемыми антибиотиками были азитромицин (35,6%), цефтриаксон (32,9%) и меропенем (7,6%).

Подтверждением сомнительности раннего применения антибиотиков у ковидных пациентов служат и данные исследования LEOSS [8], в котором было зарегистрировано 3627 случаев, соответствовавших всем критериям включения в анализ (эпизоды в период с 18 марта 2020 г. по 16 февраля 2021 г.; возраст  $\geq 18$  лет; наличие информации об антибиотикотерапии; минимальный период наблюдения — 3 дня ( $\geq 72$  ч)). В дополнение к прошедшим отбор случаям были исключены те, у которых не было документально подтвержденных результатов лечения. Прокальцитонин (PCT) был дихотомизирован пороговым значением, обычно используемым для заболевания нижних дыхательных путей, равным 0,5 нг/мл ( $\leq 0,5$  нг/мл и  $> 0,5$  нг/мл). Клиническими исходами, рассмотренными в этом исследовании, были смертность от всех причин и прогрессирование до следующей продвинутой фазы заболевания по схеме LEOSS, каждый до конца острой фазы инфекции SARS-CoV-2 (например, выздоровление или смерть).

При оценке первичной конечной точки авторы установили, что лечение антибиотиками не коррелировало со снижением смертности от всех причин или переходом к следующей, более продвинутой (критической) фазе (для обоих показателей  $p > 0,05$ ). Что касается вторичных конечных точек, то пациенты в неосложненной фазе, независимо от уровня PCT, демонстрировали при лечении антибиотиками не меньшую смертность от всех причин и не менее прогрессировали до следующей, более продвинутой (осложненной) фазы ( $p > 0,05$ ). Пациенты в осложненной фазе с PCT  $> 0,5$  нг/мл и лечением антибиотиками показывали значительно более высокую смертность от всех причин ( $p = 0,029$ ), но вероятность прогрессирования до критической фазы достоверно не отличалась ( $p > 0,05$ ).

Авторы делают вывод, что применение антибиотиков у этих пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, не было связано с положительным воздействием на смертность от всех причин или прогрессирование заболевания.

Возможно, активно назначая и рекомендуя антибиотикотерапию в первый год пандемии, врачи находились в некотором плену терминологии, поскольку изменения, отмечавшиеся в легочной ткани, оценивались как «пневмония». Приводятся данные о росте заболеваемости пневмонией в России, особенно в первый год пандемии. Росздравнадзор в 2020 г. в России зафиксировал 2722 292 случая заболевания внебольничной пневмонией, а в 2019 г. таких случаев было зафиксировано всего 760 074. Получилось, что рост составил 258%, что сделало внебольничную пневмонию лидером по росту заболеваемости в России за 2020 год. В дальнейшем при более полном понимании происходящих при коронавирусной инфекции процессов врачи стали более ответственно подходить и к определению пневмонии, и к назначению антибиотиков.

Потребление антибиотиков в мире растет, но в основном этот рост связан с развивающимися странами и, так скажем, активно развивающимися странами (Китай, Индия, Россия) [9].

В этом исследовании были проанализированы тенденции и движущие силы потребления антибиотиков с 2000 г. по 2015 г. в 76 странах и спрогнозировано общее мировое потребление антибиотиков до 2030 г. В период с 2000 г. по 2015 г. потребление антибиотиков, выраженное в определенных суточных дозах (DDD), увеличилось на 65%, а уровень потребления антибиотиков увеличился на 39%. В докладе указано, что в России средний DDD на 1000 жителей в 2015 г. составлял около 20 в день.

Авторы отметили, что особую озабоченность вызывало резкое увеличение применения препаратов «последней инстанции», таких, как глицилциклины, оксазолидиноны, карбапенемы и полимиксины. По представленному прогнозу, уровень глобального потребления антибиотиков в 2030 г., при условии отсутствия изменений в политике, будет на 200% выше показателей 2015 г.

Можно сделать достаточно обоснованное предположение, что годы пандемии только усугубили ситуацию с антибиотикорезистентностью и усложнили врачам проблему выбора адекватной антибиотикотерапии.

Пандемия высветила и некоторые интересные моменты в плане реагирования врачей на возникшую ситуацию в западных странах и в нашей стране. Например, во время первого пика пандемии (1-е полугодие 2020 г.) в США было отмечено снижение назначений 10 самых популярных антибиотиков для амбулаторного приема на 56% [10]. В США в первые месяцы после начала пандемии, в частности, снизилось потребление таких препаратов, как азитромицин, амоксициллин [11], на 64% и 63% соответственно; сравнивался апрель 2020 г. с апрелем 2019 г.

Несколько иная ситуация наблюдалась в России. В октябре 2020 г. 9 профессиональных медицинских сообществ выпустили обращение к врачам нашей страны [12], где говорилось, что вызывает очень серьезное беспокойство тот факт, что на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции в России отмечен значительный рост продаж антибактериальных препаратов в аптеках и закупок их лечебными учреждениями. Как показывали результаты ряда исследований, более 90% пациентов с COVID-19 получали антибиотики, в том числе комбинированную терапию и парентеральные препараты в амбулаторных условиях.

По данным некоторых авторов, в 2020 г. в РФ резко увеличилось потребление азитромицина, а также несколько в меньшей степени левофлоксацина, амоксициллина/клавуланата. В последующем благодаря организационным усилиям Минздрава России и экспертного сообщества такая негативная тенденция все-таки была остановлена. По данным аптечных аналитиков [13], несмотря на то, что в целом в январе–ноябре 2021 г. аптечный рынок вырос на 7%, по сравнению с январем–ноябрем 2020 г., сократились продажи противовирусных и антибактериальных препаратов. Особенно подчеркивалось снижение продаж системных антибактериальных препаратов на 10,2%, что связывали с «оптимизацией» врачебных подходов для лечения коронавирусной инфекции. Также было отмечено, что отпуск самого продаваемого антибиотика 2020 г. (азитромицина) в 2021 г. снизился почти наполовину в натуральном выражении (на 42% в упаковках).

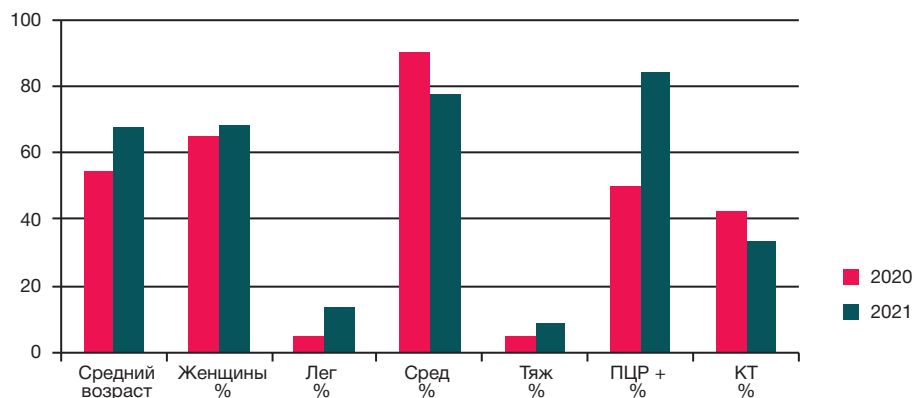
Положительные моменты в плане снижения чрезмерного и избыточного применения антибиотиков у больных с коронавирусной инфекцией стали отмечаться через несколько месяцев с начала пандемии, когда врачей стали знакомить с первыми аналитическими работами, посвященными ведению пациентов с коронавирусной пневмонией и роли отдельных групп препаратов в течении самого заболевания, его осложнениях, уменьшении летальности.

Свою роль сыграли и организационные моменты, серьезная работа Минздрава России; активизация дистанционного образования в какой-то степени даже упростила доступ к самым последним данным, которые получали исследователи разных стран.

Эти данные подтверждаются и в нашем регионе. В одном из перепрофилированных под ковид стационаров нами проведен анализ данных историй болезни госпитализированных пациентов.

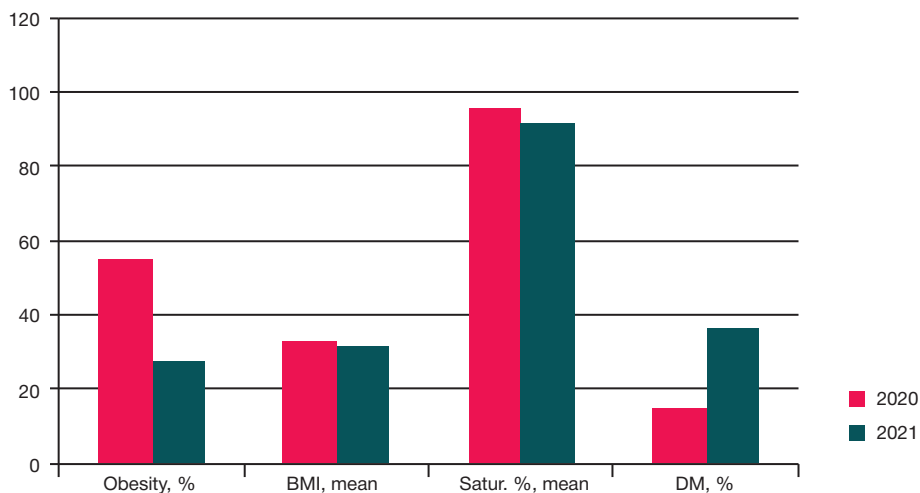
В отделении, перепрофилированном под лечение пациентов с COVID-19, были проведены два этапа наблюдения: февраль 2020 и февраль 2021. Объектом наблюдения стали госпитализированные пациенты (2020 г.,  $n = 20$ ; 2021 г.,  $n = 22$ ).

Необходимо отметить, что в 2021 г. несколько увеличился возраст госпитализированных пациентов, существенно увеличился процент верификации диагноза новой коронавирусной инфекции (рис. 1). В целом профиль пациентов в 2020 г. и в 2021 г. был достаточно схожим (рис. 1, 2); женщины преобладали среди поступивших в отделение пациентов, распределение пациентов по степени тяжести также значимо не отличалось. Отметим, что



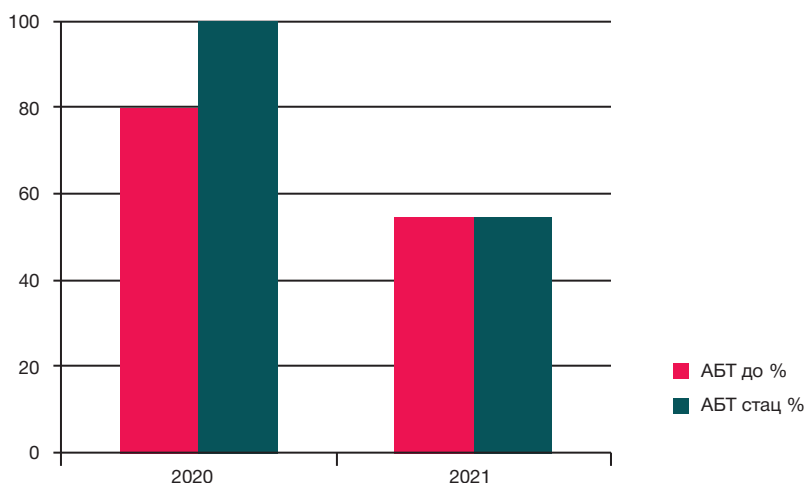
Примечание: лег — легкое течение; сред — среднетяжелое течение; тяж — тяжелое течение; ПЦР+ — полимеразная цепная реакция, положительный тест на SARS-CoV-2; КТ% — компьютерная томография, процент поражения легочной ткани.

Рис. 1. Характеристика пациентов, включенных в анализ (I)



Примечание: ожир — диагноз ожирения по истории болезни; ИМТ — индекс массы тела; сатур% — процент сатурации кислорода (пульсоксиметрия); СД — сахарный диабет.

Рис. 2. Характеристика пациентов, включенных в анализ (II)



Примечание: АБТ до% — доля пациентов, получавших антибиотики на амбулаторном этапе, до поступления в стационар; АБТ стац% — доля пациентов, получавших антибиотики после госпитализации в условиях стационара.

Рис. 3. Применение антибиотиков на амбулаторном этапе и в стационаре (2020–2021 гг.).

повысилась доля пациентов с сопутствующим сахарным диабетом (рис. 2).

Самым важным моментом в аспекте обсуждаемой в данном сообщении темы является то, что в феврале 2020 г. 80% включенных в анализ пациентов получали антибиотики на догоспитальном этапе, а в отделении с первого дня получали антибиотики все 100% пациентов (рис. 3).

В феврале 2021 г. уже только около 55% пациентов поступали в отделение с амбулаторным антибиотическим анамнезом, и в отделении были назначены антибиотики тоже примерно 55% пациентов (рис. 3).

Большие надежды мировое медицинское сообщество связывало и связывает, по-прежнему надеясь на ее эффективность, с программой контроля (или управления) антибиотикотерапией, которое в англоязычной литературе получило название «*Antimicrobial stewardship*» (AMS). Однако в недалеком прошлом активное внедрение этих принципов встречало серьезные затруднения в реальной клинической практике, чему были как объективные, так и субъективные причины. Как напоминают авторы одной работы [14], посвященной данной проблематике, в 2015 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Всемирная

ассамблея здравоохранения приняли глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, включающий пять основных целей: повышение осведомленности общественности и поставщиков медицинских услуг, инвестиции в диагностику и терапию, совершенствование систем эпиднадзора, профилактику инфекций и оптимизацию использования противомикробных препаратов [15]. Однако в период пандемии COVID-19 более пристальное внимание к принципам управления противомикробными препаратами (AMS) и их влиянию на общую устойчивость возбудителей к противомикробным препаратам снизилось [16]. Не менее важным является тот факт, что, хотя эти стратегии были объявлены ВОЗ в 2015 г., акцент на повышение внимание врачебной общественности на антибиотикорезистентность не был серьезно воспринят даже до пандемии [17].

## II. ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Хотелось бы еще остановиться на некоторых этических аспектах применения антибиотиков, включая вопросы фармаконадзора и действий регуляторных органов, в

частности приведя в качестве примера фторхинолоны. Левофлоксацин с самого начала пандемии входил в группу «риска» с точки зрения необоснованного применения антибактериальных препаратов про COVID-19. Левофлоксацин относится к группе так называемых респираторных фторхинолонов.

Самым первым респираторным фторхинолоном, оказавшимся на отечественном фармацевтическом рынке, был препарат грепафлоксацин, зарегистрированный в РФ в 1997 г. Через год препарат производителем был отозван со всех рынков из-за существенных проблем с кардиотоксичностью (увеличение интервала QT) вплоть до развития фатальных аритмий. Другими словами, медицинское сообщество понимало риски терапии фторхинолонами, кардиотоксичность была по сути класс-эффектом этой группы препаратов. И в этом смысле организационное решение самой компании-производителя выглядело с этической точки зрения абсолютно логичным. Компания выпустила новый, потенциально весьма эффективный препарат, зарегистрировала его практически одновременно во многих странах мира, но как только стали появляться сообщения о нежелательных лекарственных реакциях, связанных с применением грепафлоксацина, компания, взвесив все «за» и «против», решило отозвать препарат, также практически одновременно, со всех рынков.

В начале 2000-х ведущие эксперты очень ждали появления на рынках новых препаратов этой группы, в частности гатифлоксацина.

История гатифлоксацина по-своему уникальна.

Гатифлоксацин был зарегистрирован в США в 1999 г. компанией BMS.

В 2006 г. была опубликована информация по поводу серьезных проблем безопасности гатифлоксацина [18, 19].

В РФ гатифлоксацин регистрируют в 2009 г.

В 2019 г. регистрацию отменяют и в письме Росздравнадзора № 02и-360/19 от 08.02.2019 [20] подробно описывается «история» гатифлоксацина: «Согласно анализу информации о зарубежных регуляторных решениях, разработчик оригинального

препарата гатифлоксацина, Tequin, компания Bristol-Myers Squibb в 2006 году отозвала данное лекарственное удостоверение с рынка США по причине рисков развития дисгликемии. Впоследствии Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) отозвало с рынка воспроизведенные лекарственные препараты гатифлоксацина [21]. Также анализ информации зарубежных регуляторных агентств не обнаружил данных о наличии регистрации лекарственных препаратов гатифлоксацина для системного применения в странах ЕС, Канаде, Австралии. Обращение лекарственных препаратов гатифлоксацина прекращено в Индии в 2011 г. [22].

Но тогда возникает справедливый вопрос: зачем, зная о всех «недостатках» гатифлоксацина, препарата, который компания-разработчик уже прекратила выпускать из-за выявленных серьезных проблем с безопасностью, надо было его регистрировать в РФ?

Можно, конечно, возразить, что препарат по информации из доступных источников продолжает использоваться во многих странах, пусть и ограниченно (только глазные формы). И до сих пор по большому счету дисгликемические эффекты гатифлоксацина не до конца объяснимы — препарат вызывает как гипогликемические, так и гипергликемические эпизоды — побочные эффекты разнонаправленного действия у одного препарата встречаются крайне редко.

Конечно, этические аспекты касаются антибиотикотерапии вообще и решений конкретного врача о назначении конкретному пациенту антимикробных препаратов, в которых очень часто нет никакой необходимости.

В заключение можно процитировать одного известного шведского бизнесмена Яна Карлзона: «Человек, лишенный информации, не может нести ответственность; человек, которому предоставлена информация, не может ее на себя не взять». Врачи все вместе и каждый на своем рабочем месте должны взять на себя эту ответственность за свои решения и за риски, связанные с антибиотикотерапией и антибиотикорезистентностью.

## Литература

- O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2014.
- O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2016.
- de Kraker MEA, Stewardson AJ, Harbarth S (2016) Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? PLoS Med. 13 (11): e1002184.
- Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022; 399: 629–55 Published Online January 20, 2022.
- Chedid M, Waked R, Haddad E, Chetata N, Saliba G, Choucair J. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. J Infect Public Health. 2021 May; 14 (5): 570–576.
- Rodríguez-Baño, Jesús et al. Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, trab048. 27 Mar. 2021.
- Mustafa ZU, Saleem MS, Ikram MN, Salman M, Butt SA, Khan S, Godman B, Seaton RA. Co-infections and antimicrobial use among hospitalized COVID-19 patients in Punjab, Pakistan: findings from a multicenter, point prevalence survey. Pathog Glob Health. 2022 Oct; 116 (7): 421–427.
- Schons MJ, Caliebe A, Spinner CD, Classen AY, Pilgram L, Ruethrich MM, Rupp J, Nunes de Miranda SM, Römmele C, Vehreschild J, Jensen BE, Vehreschild M, Degenhardt C, Borgmann S, Hower M, Hanses F, Haselberger M, Friedrichs AK; LEOSS-study group. All-cause mortality and disease progression in SARS-CoV-2-infected patients with or without antibiotic therapy: an analysis of the LEOSS cohort. Infection. 2022 Apr; 50 (2): 423–436.
- Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, Goossens H, Laxminarayan R. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Apr 10; 115 (15): E3463–E3470.
- Buehrle DJ, Nguyen MH, Wagener MM, Clancy CJ. Impact of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Outpatient Antibiotic Prescriptions in the United States. Open Forum Infect Dis. 2020 Dec 22; 7 (12): ofaa575.
- Vaduganathan M, van Meijgaard J, Mehra MR, et al. Prescription fill patterns for commonly used drugs during the COVID-19 pandemic in the United States. JAMA. 2020; 323: 2524–6.
- О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Совместное обращение к врачебному сообществу России. 2020. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://antimicrob.net/o-primenenii-antibakterialnoy-tera/>.

13. Догузова В. Продажи антибиотиков в аптеках сократились более чем на 10%. Фармацевтический вестник. 2022. Available from URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Prodaji-antibiotikov-v-aptekah-sokratilis-bolee-chem-na-10.html>.
14. Mahida N, Winzor G, Wilkinson M, Jumaa P, Gray J. Antimicrobial stewardship in the post COVID-19 pandemic era: an opportunity for renewed focus on controlling the threat of antimicrobial resistance. *J Hosp Infect.* 2022 Nov; 129: 121–123.
15. WHO. 2015. Global action plan on antimicrobial resistance. Available from URL: [http://www.who.int/drugresistance/global\\_action\\_plan/en/](http://www.who.int/drugresistance/global_action_plan/en/)
16. Lynch C, Mahida N, Gray J. Antimicrobial stewardship: a COVID casualty? *J Hosp Infect.* 2020; 206: 401–403.
17. Laxminarayan R, Van Boeckel T, Frost I, Kariuki S, Khan EA, Limmathurotsakul D, et al. The Lancet infectious diseases Commission on antimicrobial resistance: 6 years later. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: e51–e60.
18. Yip C, Lee AJ. Gatifloxacin-induced hyperglycemia: a case report and summary of the current literature. *Clin Ther.* 2006 Nov; 28(11):1857–66.
19. Zvonar R. Gatifloxacin-induced dysglycemia. *Am J Health Syst Pharm.* 2006 Nov 1; 63 (21): 2087–92.
20. Available from URL: <http://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2019/2/12/>
21. Available from URL: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/cd07129-n.pdf>
22. Two drugs banned. *The HINDU.* 2011. Available from URL: <http://www.thehindu.com/news/national/article1551233.ece>.

## References

1. O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2014.
2. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2016.
3. de Kraker MEA, Stewardson AJ, Harbarth S (2016) Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? *PLoS Med.* 13 (11): e1002184.
4. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022; 399: 629–55. Published Online January 20, 2022.
5. Chedid M, Waked R, Haddad E, Chetata N, Saliba G, Choucair J. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *J Infect Public Health.* 2021 May; 14 (5): 570–576.
6. Rodríguez-Baño, Jesús et al. Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, trab048.* 27 Mar. 2021.
7. Mustafa ZU, Saleem MS, Ikram MN, Salman M, Butt SA, Khan S, Godman B, Seaton RA. Co-infections and antimicrobial use among hospitalized COVID-19 patients in Punjab, Pakistan: findings from a multicenter, point prevalence survey. *Pathog Glob Health.* 2022 Oct; 116(7):421–427.
8. Schons MJ, Caliebe A, Spinner CD, Classen AY, Pilgram L, Ruethrich MM, Rupp J, Nunes de Miranda SM, Römmele C, Vehreschild J, Jensen BE, Vehreschild M, Degenhardt C, Borgmann S, Hower M, Hanses F, Haselberger M, Friedrichs AK; LEOSS-study group. All-cause mortality and disease progression in SARS-CoV-2-infected patients with or without antibiotic therapy: an analysis of the LEOSS cohort. *Infection.* 2022 Apr; 50 (2): 423–436.
9. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, Goossens H, Laxminarayan R. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Apr 10; 115 (15): E3463–E3470.
10. Buehrlé DJ, Nguyen MH, Wagener MM, Clancy CJ. Impact of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Outpatient Antibiotic Prescriptions in the United States. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Dec 22; 7 (12): ofaa575.
11. Vaduganathan M, van Meijgaard J, Mehra MR, et al. Prescription fill patterns for commonly used drugs during the COVID-19 pandemic in the United States. *JAMA* 2020; 323: 2524–6.
12. O primenienii antibakterial'noy terapii u patsientov s novoy koronavirusnoy infektsiey COVID-19. *Sovmestnoe obrashchenie k vrachebnomu soobshchestvu Rossii.* 2020. Available from URL: <https://antimicrob.net/o-primenienii-antibakterialnoy-tera/>.
13. Doguzova V. Prodazhi antibiotikov v aptekakh sokratilis' bolee chem na 10%. *Farmatsevticheskiy vestnik.* 2022. Available from URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Prodaji-antibiotikov-v-aptekah-sokratilis-bolee-chem-na-10.html>.
14. Mahida N, Winzor G, Wilkinson M, Jumaa P, Gray J. Antimicrobial stewardship in the post COVID-19 pandemic era: an opportunity for renewed focus on controlling the threat of antimicrobial resistance. *J Hosp Infect.* 2022 Nov; 129: 121–123.
15. WHO. 2015. Global action plan on antimicrobial resistance. Available from URL: [http://www.who.int/drugresistance/global\\_action\\_plan/en/](http://www.who.int/drugresistance/global_action_plan/en/)
16. Lynch C, Mahida N, Gray J. Antimicrobial stewardship: a COVID casualty? *J Hosp Infect.* 2020; 206: 401–403.
17. Laxminarayan R, Van Boeckel T, Frost I, Kariuki S, Khan EA, Limmathurotsakul D, et al. The Lancet infectious diseases Commission on antimicrobial resistance: 6 years later. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: e51–e60.
18. Yip C, Lee AJ. Gatifloxacin-induced hyperglycemia: a case report and summary of the current literature. *Clin Ther.* 2006 Nov; 28 (11): 1857–66.
19. Zvonar R. Gatifloxacin-induced dysglycemia. *Am J Health Syst Pharm.* 2006 Nov 1; 63 (21): 2087–92.
20. Available from URL: <http://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2019/2/12/>
21. Available from URL: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/cd07129-n.pdf>
22. Two drugs banned. *The HINDU.* 2011. Available from URL: <http://www.thehindu.com/news/national/article1551233.ece>.