

**XIII Всероссийский конгресс пациентов,
«Вектор развития: пациент-ориентированное здравоохранение»,
Круглый стол «Антибиотики для амбулаторных пациентов»
24 ноября 2022**

**Пандемия COVID-19 –
пандемия антибактериальной терапии:
взгляд из «красной зоны»**

С.К. Зырянов

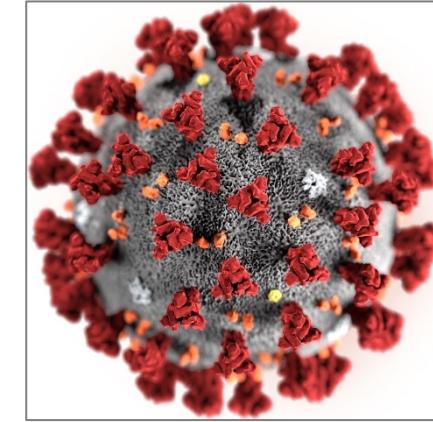
Заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН,
доктор медицинских наук, профессор
Заместитель главного врача по терапии ГКБ №24 ДЗ г. Москвы

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников
Подготовлено при поддержке "Сандоз". Баллы НМО не начисляются

- Данное мероприятие записывается. Имена подключившихся к мероприятию участников и их комментарии могут быть показаны другим участникам.
- Используемые во время мероприятия презентации защищены авторским правом и не должны воспроизводиться, включаться в другие работы, адаптироваться, изменяться, переводиться, распространяться или использоваться иным образом без разрешения правообладателя.
- Мнения и позиции, выраженные во время мероприятия, принадлежат автору/докладчику с учетом их собственного опыта и может полностью или частично не совпадать с позицией компании «Сандоз».
- Мероприятие носит исключительно информационный характер и не должно рассматриваться как практическая рекомендация по любому вопросу.
- Вы самостоятельно принимаете решение об участии в данном мероприятии, в связи с чем компания «Сандоз» не несет никакой ответственности, связанной с вашим участием в данном мероприятии.

Заявление ВОЗ: COVID-19 – пандемия мирового масштаба

- До декабря 2019 г. о новом вирусе SARS-CoV-2 и вызываемом им заболевании COVID-19 известно не было.
- Вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 началась в середине декабря 2019 года в Китае, в городе Ухань и распространилась на многие города Китая, Юго-Восточной Азии, а также по всему миру.
- В первые месяцы коронавирус расценивали как эпидемию со множественными вспышками.
- **11 марта 2020 года в Женеве глава Всемирной организации здравоохранения Теодрос Адханом Гебрейесус заявил:**
 - распространение нового коронавируса носит характер пандемии
 - государства должны предпринять срочные и агрессивные действия для борьбы с коронавирусом.
 - главная задача – сдерживание заболевания.



ВОЗ: с первого дня определено место антибиотиков в лечении COVID-19

The screenshot shows the official website of the World Health Organization (WHO) in Russian. The header includes the WHO logo and navigation links for 'Вопросы здравоохранения', 'Страны', 'Центр СМИ', 'Чрезвычайные ситуации', and 'Информация о ВОЗ'. A search bar at the top right says 'Поиск терминов и аббревиатур'. Below the header, the URL is /ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses. The main content area features a large green title: 'ЯВЛЯЮТСЯ ЛИ АНТИБИОТИКИ ЭФФЕКТИВНЫМ СРЕДСТВОМ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ COVID-19?'. To its left is a sidebar with links to 'Вопросы о COVID-19', 'Заболевание, вызванные', 'Коронавирус COVID-19', and 'Рекомендации'. The main content block contains a bulleted list of six points explaining why antibiotics are not effective for COVID-19.

ЯВЛЯЮТСЯ ЛИ АНТИБИОТИКИ ЭФФЕКТИВНЫМ СРЕДСТВОМ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ COVID-19?

- Нет, антибиотики предназначены только для лечения бактериальных инфекций и не действуют против вирусов.
- Заболевание COVID-19 имеет вирусную природу, поэтому антибиотики для его лечения неэффективны.
- Для профилактики или лечения COVID-19 использовать антибиотики не следует.
- В больницах в некоторых случаях врачи назначают антибиотики пациентам с тяжелыми формами COVID-19 для лечения вторичных бактериальных инфекций, являющихся осложнением основного заболевания.
- Применять антибиотики следует только по назначению врача для лечения бактериальной инфекции.

Электронный ресурс <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>. Дата обращения 10.08.2020

Большинству пациентов с COVID-19 безосновательно назначалась антибактериальная терапия

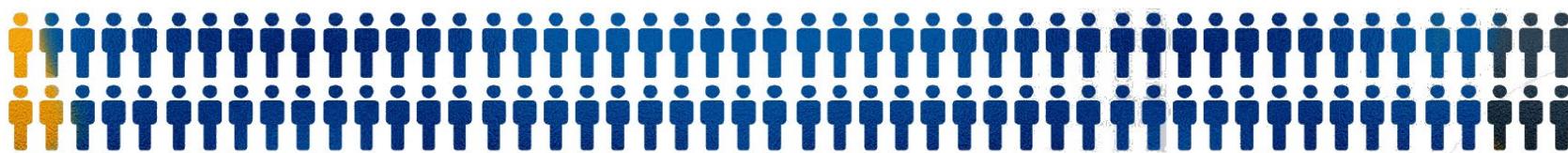


В амбулаторных условиях
антибиотики назначаются в
56.6% случаев¹



В стационарах антибиотики
назначаются
в **84%** случаев¹

Хотя по статистике



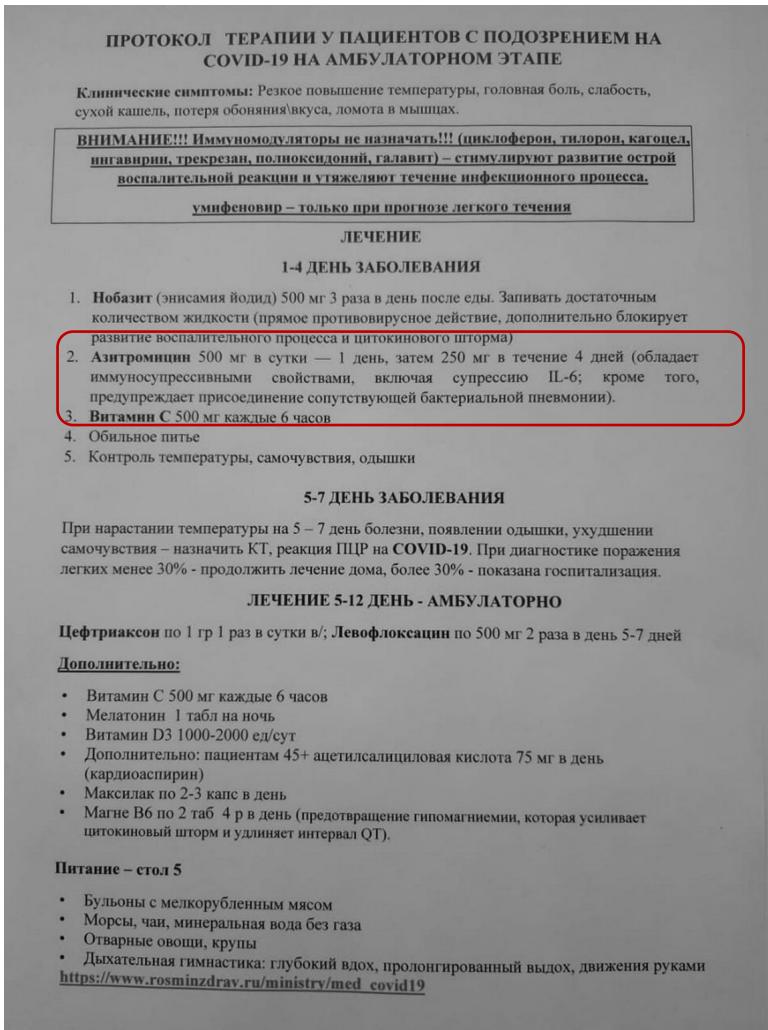
3.1% внебольничная
бактериальная
ко-инфекция

92.2% отсутствие
бактериальной
ко-инфекции

4.7% нозокомиальная
бактериальная
ко-инфекция

Бактериальная ко-инфекция отсутствует у 92,2% пациентов с COVID-19

Вакханалия антибактериальной терапии



Местные протоколы, алгоритмы, методические рекомендации лечения COVID-19 на амбулаторном этапе:

- **Антибиотики с первого дня – всем больным с COVID-19**
- **Антибиотики с первого дня – всем больным с подозрением на COVID-19**
- **Антибиотики – бесплатно, в наборе с витаминами**
- **Какие антибиотики?**
 - **азитромицин (500 мг 1е сутки, затем 250–4 дня, обладает иммуносупрессивными свойствами – см. вложение)**
 - **левофлоксацин**
 - **другие (в зависимости от региона)**

В стационарах: низкая частота сопутствующей бактериальной инфекции – высокая частота назначения антибиотиков



24

Исследования



3388

Пациентов с COVID-19



**Декабрь 2019 –
март 2020**

Острая сопутствующая бактериальная инфекция при COVID-19

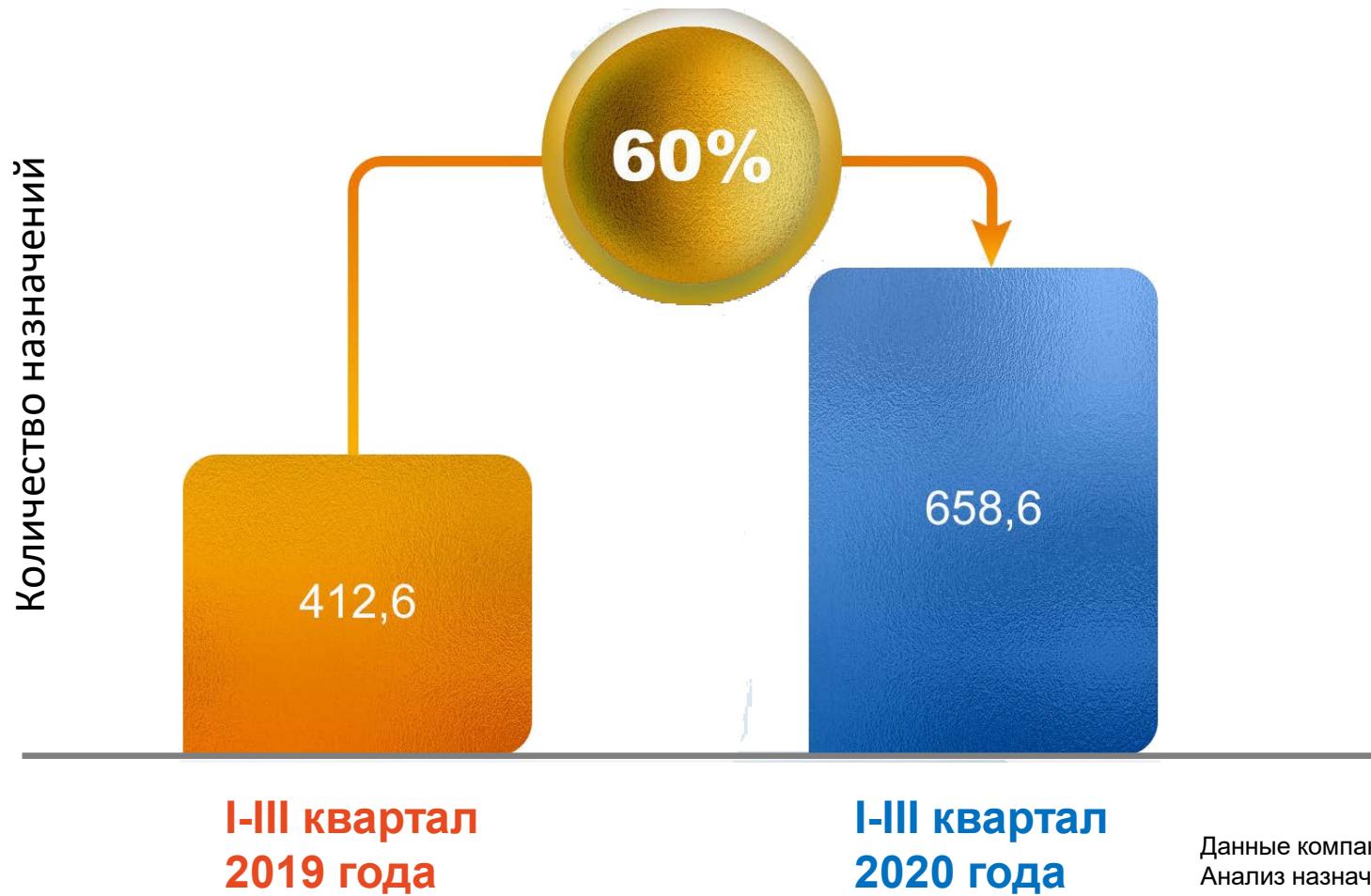


Российские данные

По данным ряда исследований,
более 90% пациентов с COVID-19
получают антибиотики,
в том числе комбинированную терапию и парентеральные
препараты
не только в стационарах,
но и в амбулаторных условиях.

<http://www.antibiotic.ru/minzdrav/news/antibiotics-covid-19-20201027/>

В 2020 году количество назначений азитромицина терапевтами увеличилось на 60% по сравнению с 2019 годом¹



Данные компании Проксима,
Анализ назначений, Терапевты
сент. 2020

Добавление азитромицина к стандартной терапии COVID-19 не приводит к улучшению клинических исходов

К 29 дню летальность в группе азитромицина составила 42%, в группе контроля 40%

Добавление азитромицина к стандартной схеме лечения, включающей гидроксихлорохин, не оказывает влияния на:

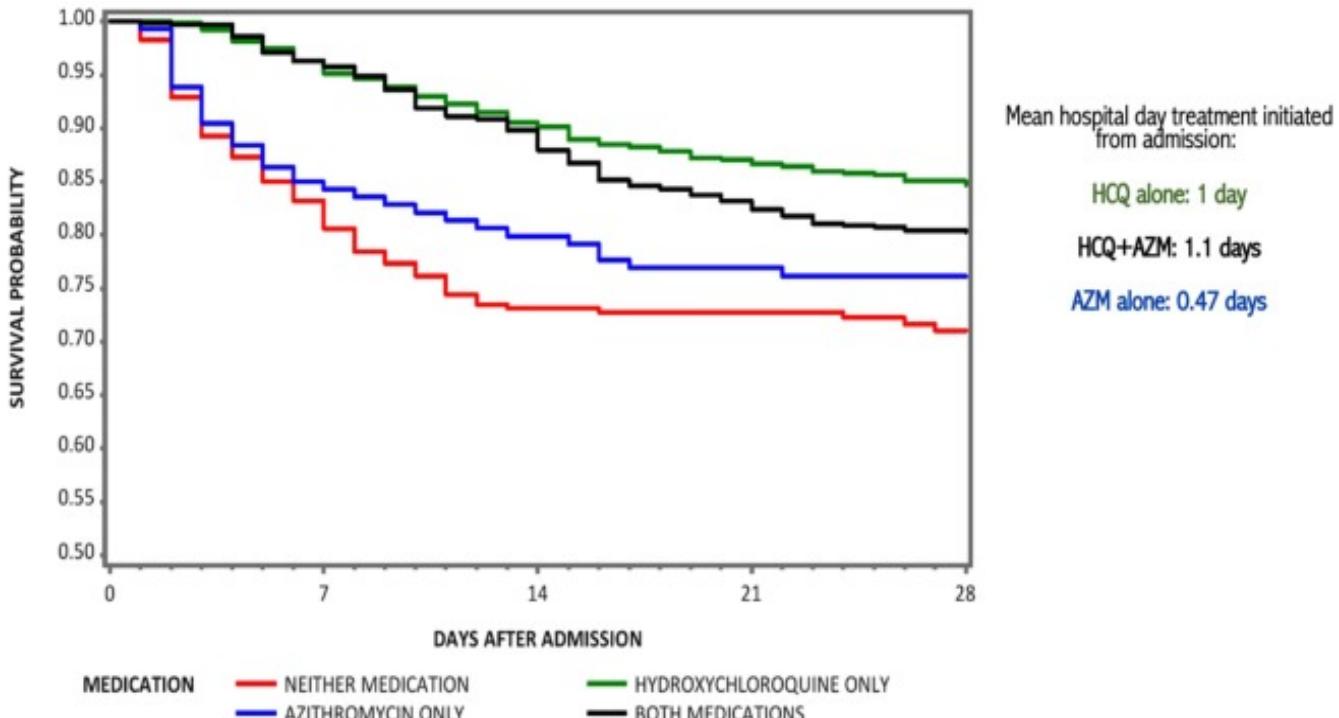
- летальность**
- продолжительность нахождения в стационаре**
- частоту присоединения вторичных инфекций**



Негативное влияние азитромицина и гидроксихлорохина на 28-дневную выживаемость при COVID-19 инфекции

KAPLAN-MEIER SURVIVAL CURVES BY HYDROXYCHLOROQUINE/AZITHROMYCIN STATUS

LOGRANK P-VALUE < 0.001

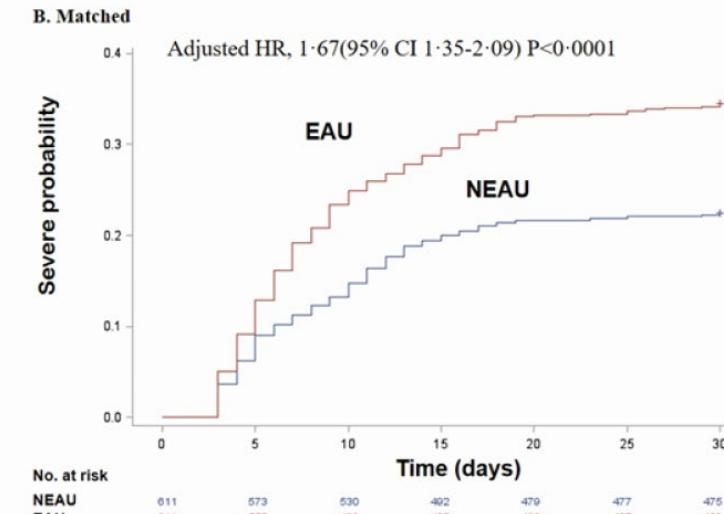
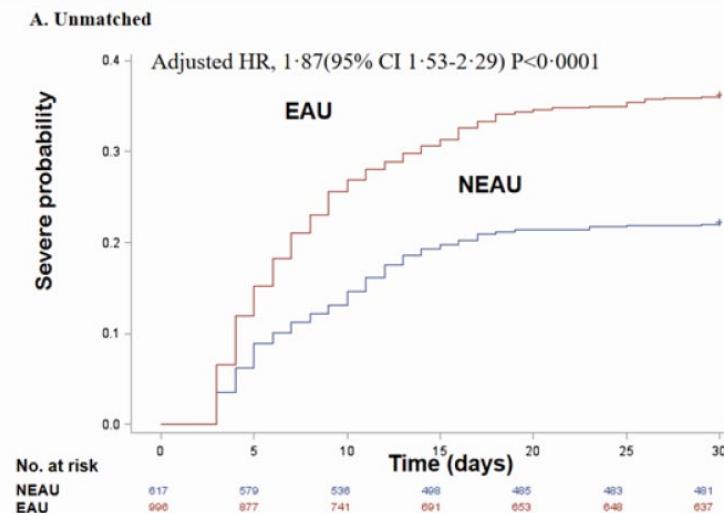
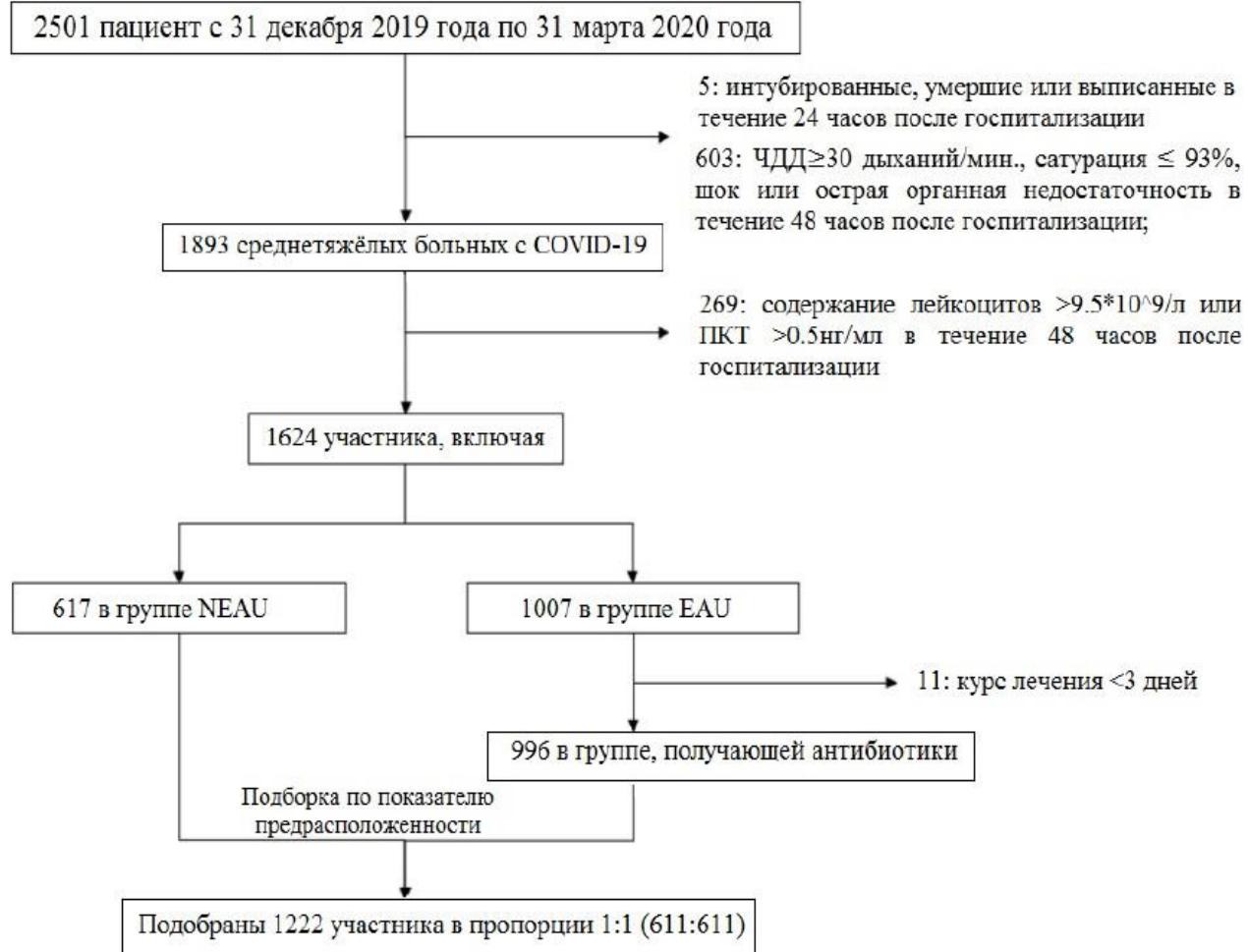


NUMBER AT RISK (IN HOSPITAL)

	ADMISSIONS	DAY 7	DAY 14	DAY 21	DAY 28
BOTH MEDICATIONS	783	751 (498)	675 (219)	593 (87)	490 (37)
HYDROXYCHLOROQUINE ONLY	1202	1144 (564)	999 (176)	786 (60)	463 (15)
AZITHROMYCIN ONLY	147	120 (31)	108 (8)	99 (2)	86 (1)
NEITHER MEDICATION	409	317 (117)	212 (16)	156 (6)	110 (3)

Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. Int J Infect Dis 2020; 97: 396-403

Риск прогрессирования из легкой формы COVID-19 в тяжелую повышается в 1.5 раза после раннего назначения антибактериальной терапии



Риск прогрессирования из легкой формы COVID-19 в тяжелую повышается в 1.5 раза после раннего назначения антибактериальной терапии

	Unmatched						Matched (1:1) ^a									
	Crude ^b			Mixed-effect Model ^b			Crude			Mixed-effect Model						
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value				
Progression to severe type	1.87	1.53	2.29	<0.01	1.87	1.53	2.29	<0.01	1.67	1.35	2.08	<0.01	1.67	1.35	2.09	<0.01
Length of stay>15 days	2.39	1.92	2.99	<0.01	2.34	1.88	2.92	<0.01	2.27	1.78	2.90	<0.01	2.20	1.72	2.80	<0.01
Secondary bacterial infection (30 days)	1.89	1.31	2.73	<0.01	1.90	1.32	2.75	<0.01	1.72	1.16	2.54	<0.01	1.69	1.14	2.51	<0.01
All-cause death (30 days)	2.13	1.00	4.55	0.05	1.98	0.94	4.19	0.07	1.69	0.73	3.90	0.22	1.62	0.71	3.70	0.25

Риск прогрессирования из легкой формы COVID-19 в тяжелую повышается в 1.5 раза после раннего назначения антибактериальной терапии

Conclusion

This study found that early empirical or prophylactic antibiotic treatment against non-severe COVID-19 patients is significantly associated with the risk of progression from non-severe to severe, secondary bacterial infections, and prolonged hospitalization. Furthermore, non-severe COVID-19 patients received antibiotics was more prone to Hypoproteinemia and D-dimer elevation. Regarding the above-mentioned effects of antibiotic use, we suggest that antibiotic use should be avoided unless

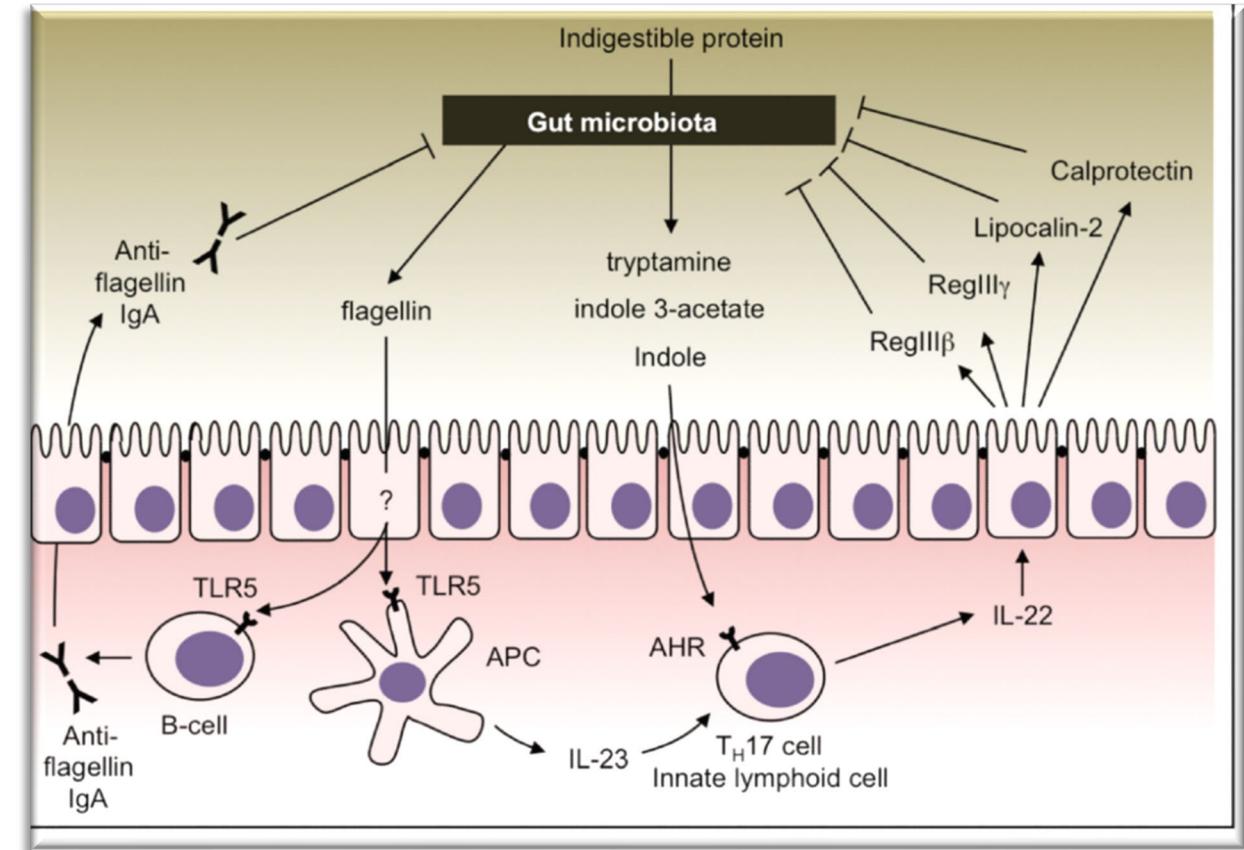
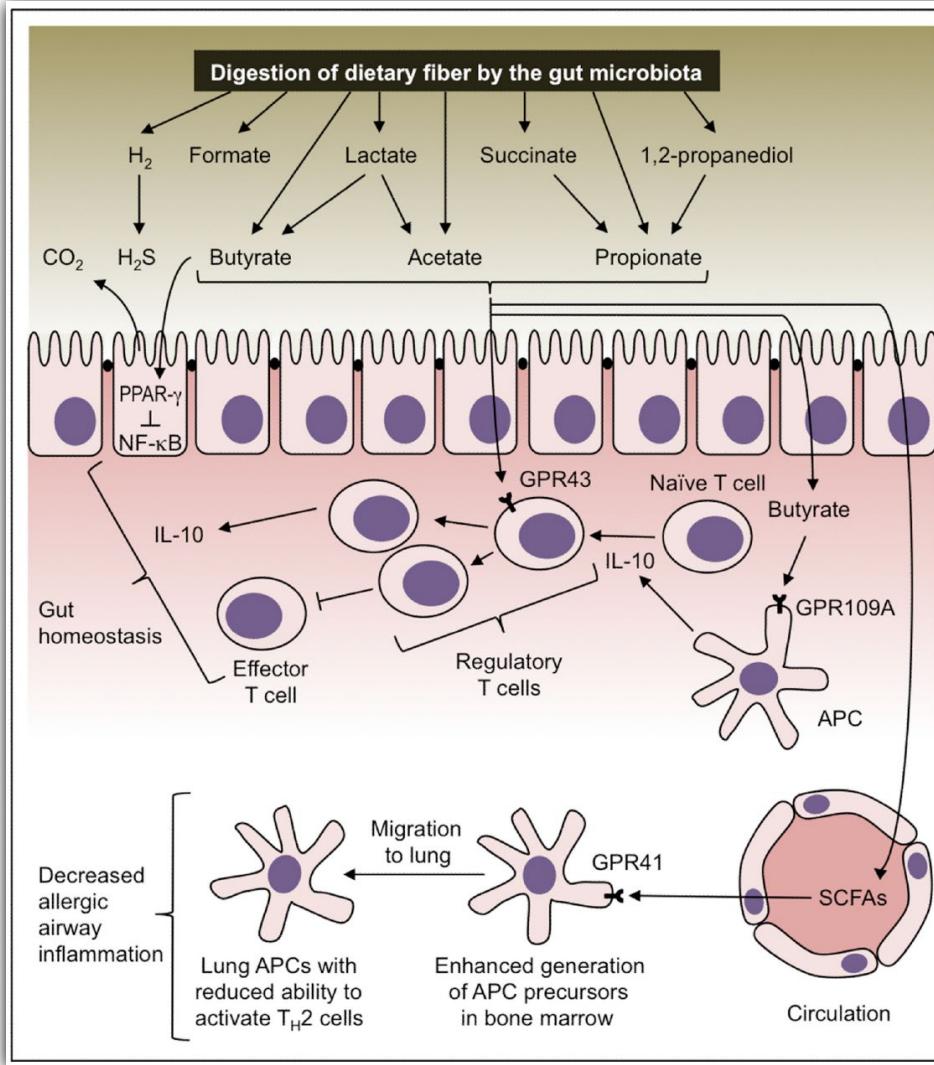
Выводы

В данной научной работе отмечается, что эмпирическое или профилактическое лечение антибиотиками у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 имеет значимую связь с риском прогрессирования заболевания из среднетяжелой в тяжёлую степень, присоединения бактериальной инфекции и продолжительного пребывания в стационаре.

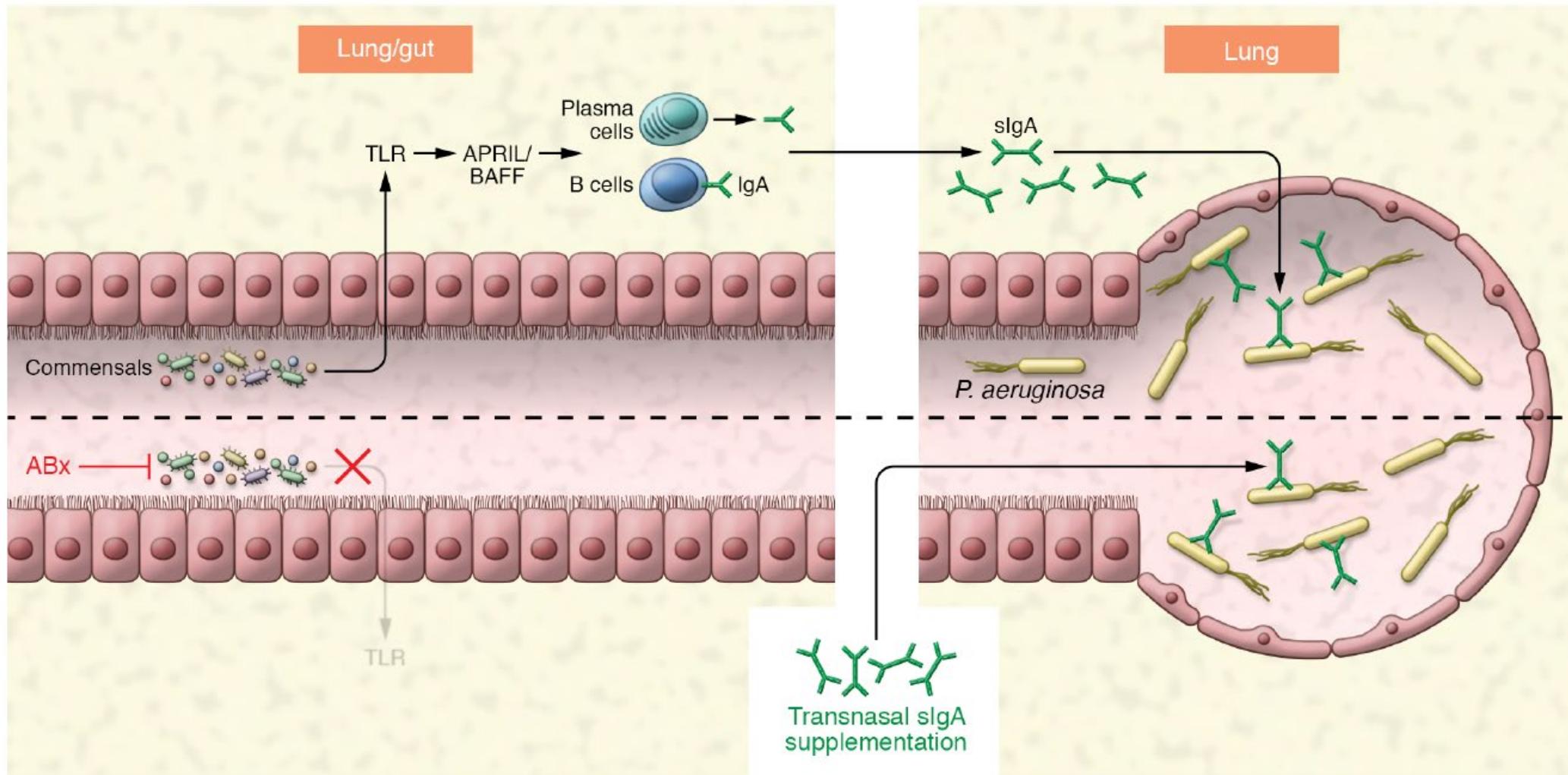
К тому же больные со среднетяжёлым течением заболевания COVID-19, которые получали антибиотики, были склонны к гипопротеинемии и повышение показателя Д-димера.

Относительно упомянутого выше действия антибиотиков мы считаем, что следует избегать его, если только не будет крайней необходимости в лечении больных со среднетяжёлым течением COVID-19, в особенности на ранней стадии.

Сопутствующее повреждение: Метаболиты, продуцируемые микробиотой и иммунная функция в эру антибиотиков



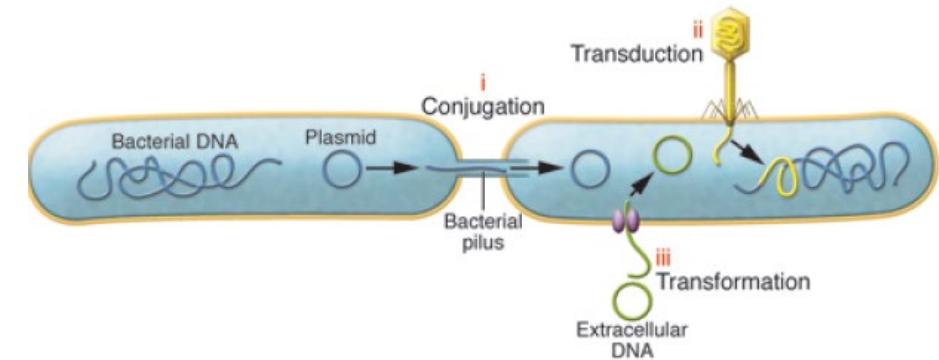
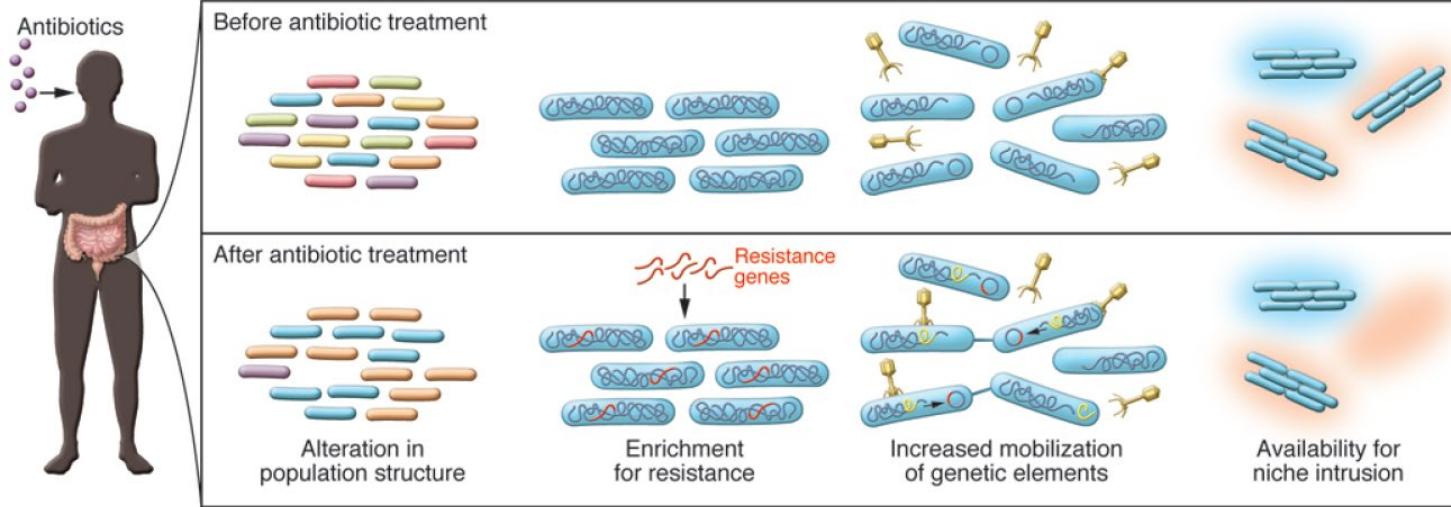
Уменьшение уровня IgA после применения антибиотиков – основная причина снижения устойчивости пациентов к другим возбудителям



Juergen Lohmeyer,¹ Rory E. Morty,^{1,2} and Susanne Herold^{1,3}

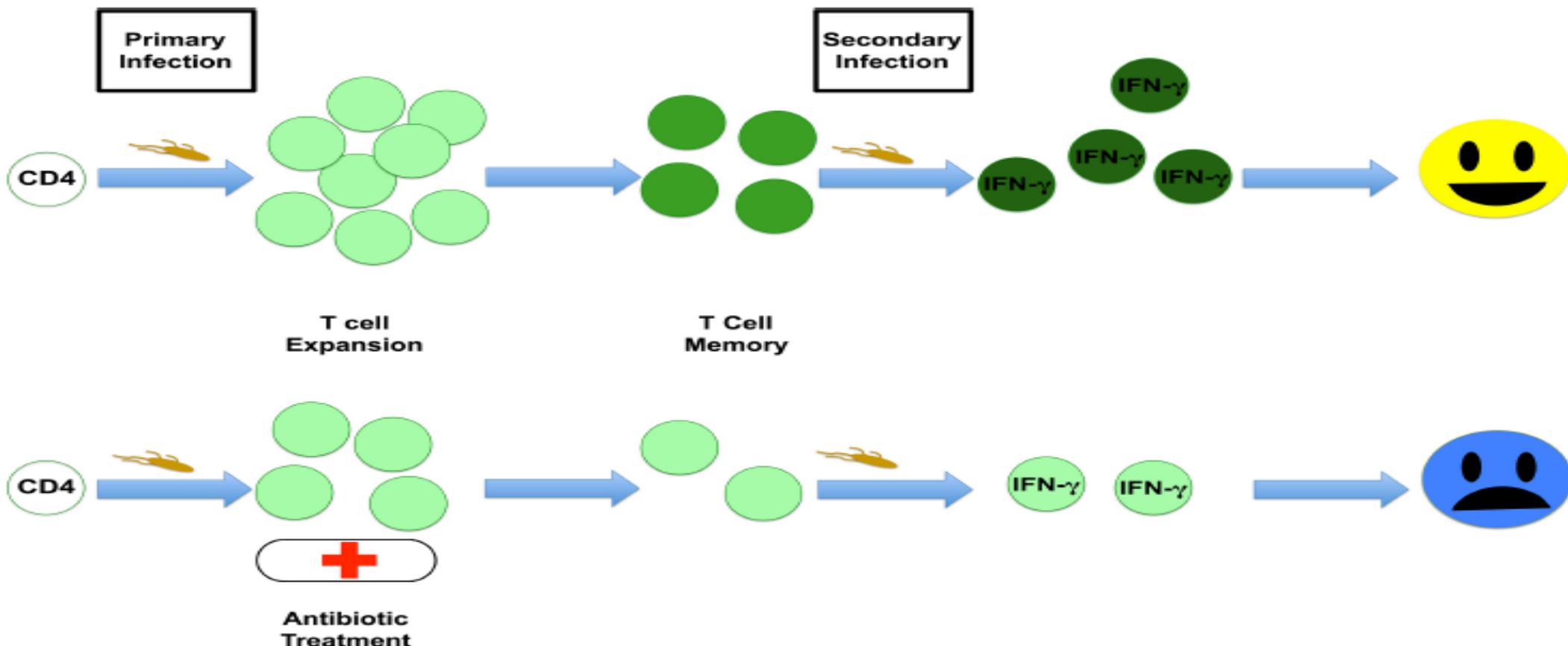
J Clin Invest. 2018;128(8):3234–3236. <https://doi.org/10.1172/JCI122032>

Антибиотики и кишечная микробиота



Применение антибиотиков ведет к высвобождению большого количества свободных сиаловых кислот в кишечнике, которые в последующем могут быть использованы возбудителями-оппортунистами, такими как *Salmonella typhimurium* и *Clostridium difficile*, для их роста

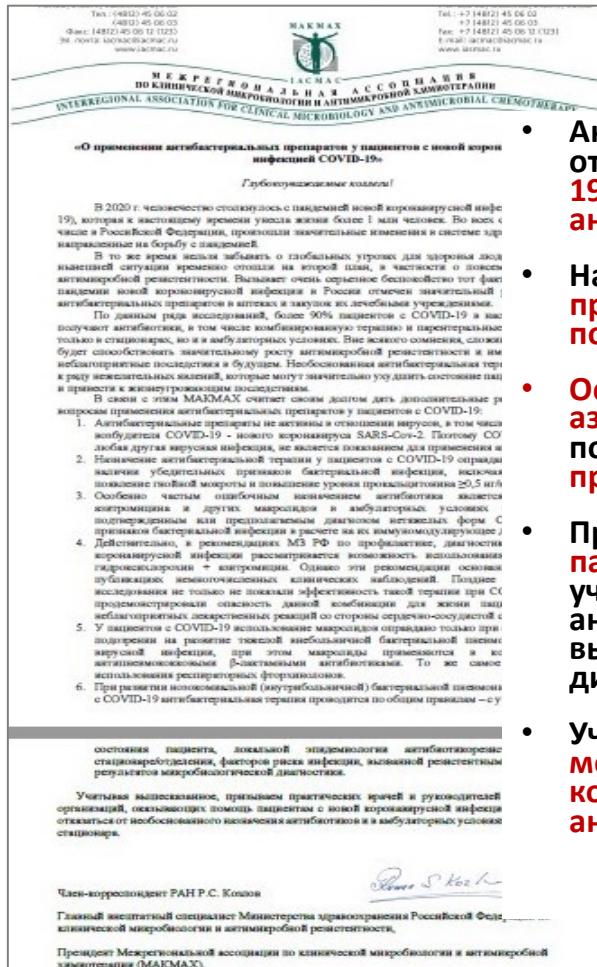
Негативное влияние от предшествующей антибиотикотерапии на иммунитет



Joseph M. Benoun, Jasmine C. Labuda, Stephen J. McSorley

November/December 2016 Volume 7 Issue 6 e01520-16

Эксперты о последствиях необоснованного применения антибиотиков при COVID-19: Информационное письмо «О применении антибактериальных препаратов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19»



- **Антибактериальные препараты не активны в отношении вирусов, в том числе в отношении возбудителя COVID-19 - нового коронавируса SARS-CoV-2. Поэтому COVID-19, как и любая другая вирусная инфекция, не является показанием для применения антибиотиков.**
- **Назначение антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19 оправдано только при наличии убедительных признаков бактериальной инфекции, включая лейкоцитоз, появление гнойной мокроты и повышение уровня прокальцитонаина $\geq 0,5$ нг/мл.**
- **Особенно частым ошибочным назначением антибиотика является назначение азитромицина и других макролидов в амбулаторных условиях пациентам с подтвержденным или предполагаемым диагнозом нетяжелых форм COVID-19 без признаков бактериальной инфекции в расчете на их иммуномодулирующее действие.**
- **При развитии нозокомиальной (внутрибольничной) бактериальной пневмонии у пациентов с COVID-19 антибактериальная терапия проводится по общим правилам – с учетом тяжести состояния пациента, локальной эпидемиологии антибиотикорезистентности в стационаре/отделении, факторов риска инфекции, вызванной резистентными бактериями, результатов микробиологической диагностики.**
- **Учитывая вышесказанное, призываляем практических врачей и руководителей медицинских организаций, оказывающих помощь пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, отказаться от необоснованного назначения антибиотиков и в амбулаторных условиях, и в условиях стационара.**

COVID-19: где место антибиотиков?

Версии 10 – 15 «ВМР по COVID-19»*: сформулированы показания к назначению антибиотиков



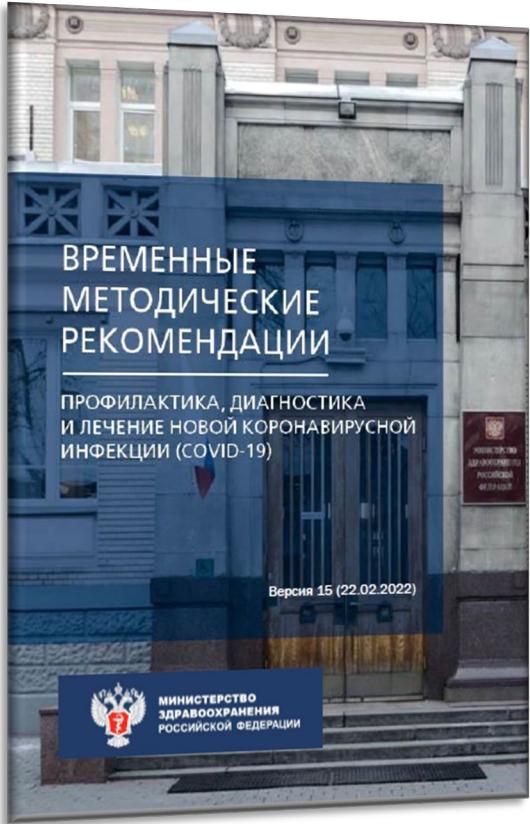
5.4. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМАХ ИНФЕКЦИИ

- Антибактериальная терапия назначается только при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции:
 - повышение ПКТ* более 0,5 нг/мл,
 - появление гнойной мокроты,
 - лейкоцитоз $> 12 \times 10^9/\text{л}$ (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикоидов),
 - повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%.
- Бактериальные инфекции нечасто осложняют течение COVID-19. Поэтому подавляющее большинство пациентов с COVID-19, особенно при легком и среднетяжелом течении, НЕ НУЖДАЮТСЯ в назначении антибактериальной терапии.

*ПКТ - проакальцитонин

*Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версии 10 (08.02.2021) -- 15 (22.02.2022). Минздрав России.

Версии 10 – 15 «ВМР по COVID-19»: четкие алгоритмы использования АБП



5.4. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМАХ ИНФЕКЦИИ

- При развитии бактериальной инфекции вне стационара или в первые 48 ч пребывания в стационаре антибактериальная терапия соответствует таковой при внебольничной пневмонии.
- У пациентов, не нуждающихся в госпитализации, целесообразно назначение пероральных лекарственных форм

*Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версии 10 (08.02.2021) -- 15 (22.02. 2022). Минздрав России.



Принципы рациональной АБТ респираторных инфекций

- Назначать антибиотики только при бактериальной инфекции
- Выбор антибиотика, дозу, кратность, длительность осуществлять строго в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом России
- Учитывать уровень резистентности основных патогенов в России и в конкретном регионе (карта антибиотикорезистентности РФ, tar.antibiotic.ru)
- Учитывать индивидуальные факторы риска наличия резистентной флоры (прием АБП в течение предшествующих 3 мес., госпитализация в течение предшествующих 3 мес., посещение детских дошкольных учреждений, пребывание в домах длительного ухода/детских домах/интернатах, иммунодепрессивные заболевания/состояния, множественная коморбидность и др.)



1. Эмпирическая антбактериальная терапия инфекций дыхательных путей с учетом факторов риска резистентной флоры. Резолюция совета экспертов. Справочник поликлинического врача. 2018, №1, с. 6-10.
2. Резолюция Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики для будущих поколений» Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018; 3:10-14

Можно ли отменить антибиотики «преждевременно» при подтверждении вирусной этиологии ОРЗ?

Да !!!

**Во многих ситуациях прекращение
применения АБП –
безопасный и эффективный путь
к сокращению чрезмерного использования антибиотиков**

Благодарю за внимание!

Подготовлено при поддержке АО «Сандоз»
125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 70
тел. +7(495) 660-75-09
www.sandoz.ru

RU221103185