

**ОБЗОР  
REVIEW**

**АНТИБИОТИЧНА РЕЗИСТЕНТНОСТ – НОВО ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО,  
ВСЛЕДСТВИЕ НА COVID-19 ПАНДЕМИЯТА**

*Стефан Балкански*

*Български фармацевтичен съюз*

**ANTIBIOTIC RESISTANCE - A NEW CHALLENGE  
FOLLOWING THE COVID-19 PANDEMIC**

*Stefan Balkanski*

*Bulgarian Pharmaceutical Union*

**РЕЗЮМЕ**

Антибиотичната резистентност представлява огромно предизвикателство пред човечеството, засягащо пряко здравето на човека и на животните. Важността на проблема се подсилва от факта, че в близките 10-15 години не се очаква въвеждане на нови ефективни антибиотици, като въздействието на антибиотичната резистентност върху здравето се очаква да се увеличи експоненциално през следващите десетилетия.

На този фон различни източници описват значително увеличение на употребата на антибиотици по време на COVID-19 пандемията, което крие опасност от силно благоприятстване на развитието на високо резистентни микроорганизми. Това може значително да влоши крехкото състояние на спешните пациенти посещаващи интензивни отделения.

Този обзор разглежда публикувани данни за употребата на антибиотици по време на COVID-пандемията и риска от повишаване на антибиотичната резистентност, до което това може да доведе. Това е проблем, на който трябва да се обърне сериозно внимание, за да не се окаже така, че битката с COVID-19 води до поява на друга заплаха за човечеството.

**Ключови думи:** Антибиотична резистентност, COVID-19

**ABSTRACT**

Antibiotic resistance represents a huge challenge to mankind, directly affecting human and animal health. The importance of the problem is reinforced by the fact that no new effective antibiotics are expected to be introduced in the next 10-15 years, and the impact of antibiotic resistance on health is expected to increase exponentially in the coming decades.

Various sources describe a significant increase in the use of antibiotics during the COVID-19 pandemic, which hides a danger of the development of highly resistant microorganisms. This can have a negative impact on the fragility of emergency patients attending intensive care units.

This review examines published data on the use of antibiotics during the COVID pandemic and the risk of increasing antibiotic resistance that this may lead to. This is a problem that needs to be taken seriously so that the battle with COVID-19 does not lead to another threat to humanity.

**Keywords:** Antibiotic resistance, COVID-19

## ВЪВЕДЕНИЕ – КАКВО СА АНТИБИОТИЦИТЕ

През 1928 г., плесен случайно замърсява петри в лабораторията на Александър Флеминг в Болница „Света Мария“ в Лондон. Наблюдателният учен открива, че тя произвежда вещество (пеницилин), което убива бактериите, които той изучава в този момент. В рамките на следващите 12 години Флеминг и неговите колеги превръщат тази находка в удивително за своето време лекарство, което дава по-голям шанс за оздравяване на пациенти с бактериални инфекции. Откриването и на други антибиотици води до революция в здравеопазването и фармацията, превръщайки се в основа на много от най-големите медицински постижения на двадесети век. Развитието на антибиотичното лечение дава възможност за лекуване на често срещани тежки състояния и смъртоносни заболявания като пневмония и туберкулоза (1).

Научният свят е единокласен, че антибиотиците дават началото на нова ера в развитието на здравеопазването и фармацията. Днес е невъзможно да си представим извършването на хирургичните интервенции, на трансплантациите, лечението на хематологични и онкологични заболявания без антибиотици. Тази група лекарства вече повече от седем десетилетия са използвани успешно за лечение и профилактика на инфекциите и инфекциозните болести, като съществено променят благоприятната прогноза при тежките инфекции и способстват за подобряването на качеството на живота (2,3).

## АНТИБИОТИЧНА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Бактериите и другите патогени успешно мутират и се развиват, за да могат да устоят на новите лекарства, които медицината използва в борба с тях. През последните години антибиотичната резистентност (АР) все повече се превръща в голям проблем за човечеството. Темпът, с който се откриват нови антибиотици, се забавя драстично през последното десетилетие, докато употребата на антибиотици постоянно нараства в Световен мащаб. И това е не само проблем, ограничен до бактериите, но и за всички микроорганизми, които имат потенциал да мутират и да направят наличните лекарства неефективни. АР заплашва много от най-важните медицински постижения на човечеството (1).

Много скоро след навлизането на антибиотиците в практиката, е установено, че чрез процеси, познати като генетична мутация и генетичен пренос, селекция и адаптация, микроорганизмите развиват свойството „резистентност“. Антибиотичната ре-

зистентност представлява способността на бактериите да устояват на действието на антибиотика. Голяма част от бактериите са естествено резистентни към определени антибиотици - вродена или наследствена резистентност. По-големият проблем се появява когато бактерии, нормално чувствителни към антибиотици, се превръщат в резистентни, в резултат на адаптация чрез генетична промяна (придобита или вторична резистентност). Когато микробна популация бъде изложена на действието на даден антибиотик, чувствителните микроорганизми загиват, оставяйки след себе си само тези, които са резистентни на селективния антибиотичен натиск. Тези нечувствителни бактерии могат да предадат своите гени за резистентност на поколенията си в процеса на размножаване (увеличават се в логаритмична прогресия на всеки 20 минути) или на други бактерии чрез различни генетични механизми за пренос на ДНК (главно чрез конюгация), когато гените са разположени на извънхромозомни генетични елементи: плазмиди, транспозони, интегрони. В този случай най-често се придобива множествена лекарствена устойчивост - към няколко или дори почти всички антибиотици. Полирезистентността може да се дължи също на други механизми: непроницаемост на клетъчната обвивка, активиране на ендогенни системи, ефлукс и др. Веднъж селектирани, устойчивите бактерии и гените за резистентност продължават да се разпространяват епидемично, като особено интензивен е процесът на разпространение в големите болници и животновъдните ферми. Резистентните бактерии обичайно попадат в индивида при директен контакт от контаминирана външна среда, пациенти, медицински персонал, при инвазивни медицински процедури или чрез храната (по същите епидемични механизми на предаване на инфекциозните причинители: въздушно-капков, контактен, фекално-орален, трансмисивен), или могат да се развият в хода на антибиотичната терапия (2).

Антибиотичната резистентност представлява огромно предизвикателство пред човечеството, засягащо пряко здравето на човека и на животните. В резултат на нейното разрастване и появата на микроорганизми, резистентни на всички и/или почти всички антибиотици, АР е обявена от Световната здравна организация (СЗО) за глобална заплаха. Проблемът е изключително голям, тъй като в близките 10-15 години не се очаква въвеждане на нови ефективни антибиотици. В случай, че развитието и разпространението на АР не бъде ограничено, активността на антибиотиците ще бъде загубена за

бъдещите поколения. Причините за появата и разпространението на микробната устойчивост са многобройни, като водещо значение имат излишната, нерационална употреба на антибиотици, организацията на здравеопазването, социално-икономическите условия, културата на населението и осведомеността по проблема (4).

Лекарствено-резистентните бактерии (superbugs) убиват приблизително 700 000 човека на година, число, което расте експоненциално, тъй като антибиотичната резистентност расте и отслабва способността за лечение дори на обикновени инфекции. Тревожно голям брой инфекции стават все по-трудни, а понякога невъзможни за лечение, поради антибиотична резистентност. Последиците от това могат да доведат до бъдеще, където да не можем да лекуваме обикновени инфекции като пневмония, инфекции на уринарния тракт и инфекции при новородени. Сега има възможност да се предотврати тази потенциална катастрофа чрез силно ръководство, сътрудничество и инвестиции в мерки за противодействие на лекарствената резистентност. Както ясно се вижда през последната година, предписването на антибиотици се увеличава значително по време на вирусната пандемия и често се използва неподходящо за лечение на вирусни инфекции. Това може да има дългосрочно въздействие върху наличието и употребата на антибиотици и потенциално върху резистентността към тях (5). Антибиотичната резистентност има пряко въздействие върху резултатите от лечението на пациентите, което може значително да повиши смъртността, като песимистични прогнози предупреждават за приблизително 10 милиона смъртни случая на годишна база до 2050 г. и да надмина прогнозираната смъртност от ракови заболявания (8,2 млн/година) (1). Антибиотичната резистентност има и сериозно въздействие върху икономиката. При сценарии с високо ниво на антибиотична резистентност Световната банка предвижда до 2050 г. директните разходи за здравеопазване да стигнат до 1,2 трилиона долара и намаляване на БВП с 3,8% (6,1 трилиона долара) (6).

## COVID-19

Първият случай на пациент с COVID-19 бе докладван в Ухан в края на 2019 г. с посочен причинител SARS-CoV-2 коронавирус. Първоначално повечето нехоспитализирани пациенти не са получавали антибиотично лечение. От друга страна, антибиотици основно се използват за лечение на пневмония и са били предписвани на хоспитализираните случаи, въпреки че при малка част от пациентите има доказателства за бактериални инфекции. (7) Автори

докладват, че 72% от хоспитализираните пациенти с COVID-19 получават антибиотично лечение, като само при 8% от тях има бактериални инфекции (8,9). Други автори посочват, че бактериалните коинфекции се срещат по-рядка отколкото при грипа. (10) Някои болници използват хидрохлорокин в комбинация с азитромицин за борба срещу самия вирус, въпреки че всякакви ползи, както и механизма на действие на комбинацията, не са доказани (11,12). COVID-пациентите, които са интубирани са изправени пред риск от вентилаторно-свързана пневмония, най-често с Enterobacterales, Staphylococcus aureus и неферментиращи бактерии. Пациентите на вентилация често получават терапевтична схема на лечение с повече от един антибиотик (13,14).

Заслужава си да се отбележи фактът, че високата смъртност от вируса на грипа по време на пандемията от 1918 г. до голяма степен се обяснява с вторични бактериални пневмонии (15,16). В случай на респираторно вирусно заболяване като грип или COVID-19, както вродената, така и адаптивната антибактериална защита на организма се нарушава, патогенните бактерии се възползват от тази временна слабост на физическата и имунологичната бариера, за да причинят вторични бактериални инфекции, причинявайки по-лоши резултати и смъртоносни заболявания, особено при пациенти със съпътстващи заболявания (17).

## COVID-19 и антибиотичната РЕЗИСТЕНТНОСТ

Имайки предвид, че COVID-19 е вирусна инфекция, пандемията значително засилва директния антибиотичен натиск на микроорганизмите (18). Както бе посочено по-горе 72% от хоспитализираните пациенти с COVID-19 са получили антибактериално средство, докато едва 8% са имали съпътстваща бактериална инфекция (19). В допълнение, няколко вида антибиотици бяха предложени или изследвани за лечение на COVID-19 (18,19). От друга страна информацията за употребата на посочените антибиотици за лечение на COVID-19 е лесно достъпна за пациентите, както през интернет, така и през новинарските емисии и телевизионни програми. Голяма част от пациентите попадат и на фалшиви новини, лесно достъпни в интернет и социалните мрежи. Затруднението от страна на пациентите се засилва и от факта, че някои новини съдържат смесица от достоверна и невярна информация (20). Комбинацията от страх от COVID-19 и липсата на адекватно познание за употребата на антибиотици оказва пряко влияние върху достъпа на антибиотици

ци без рецепта, особено в страните с ниски и средни доходи, със слаби мерки за контрол на употребата на антибиотици и ограничен достъп до здравни заведения. В тази връзка се съобщава, че 68,9% от COVID-пациентите съобщават за употребата на антибиотици (основно азитромицин и цефтриаксон) преди постъпване в болница, с ниво на самолечение от 33% (21). Освен това, COVID-19 доведе до експоненциален ръст на употребата на биоциди в световен мащаб, което може да доведе до бъдещо индиректно натиск допринасящ за антибиотичната резистентност (19). Тази опасност се увеличава в световен мащаб от началото на 2020 г. и може силно да благоприятства развитието на високо резистентни микроорганизми, което от своя страна може значително да влоши крехкото състояние на спешните пациенти посещаващи интензивни отделения. Съответно, при пациенти с COVID-19 се съобщава за фатални ко-инфекции с изключително резистентни микроорганизми (22).

COVID-19 постави на фокус неуспешната подготовка и невъзможността за предотвратяване на потенциални пандемии. Докато Света се тресе от трагедията и икономическите последици от COVID-19, има жизненоважни уроци, които е добре да се научат и прилагат в борбата срещу лекарствената резистентност. Неконтролираният ръст на инфекциите свързани с лекарствената резистентност е тиха пандемия с дългосрочни последици за общественото здраве и световната икономика. Сега, повече от всякога, правителствата имат възможността да направят сериозни инвестиции в начина, по който се подготвят и отговарят на антибиотичната резистентност. Това може да доведе до трайни и дългосрочни ползи за хората и отделните държави (5).

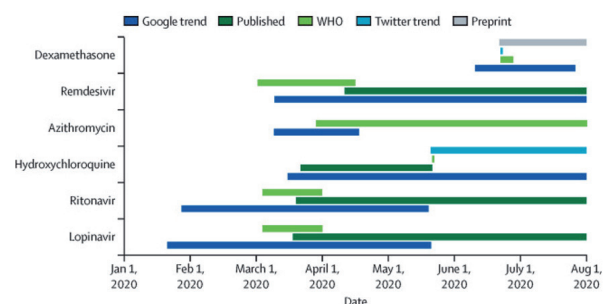
Въздействието на антибиотичната резистентност върху здравето се очаква да се увеличи експоненциално през следващите десетилетия и може да подкопае постигането на някои от Целите за устойчиво развитие (Sustainable Development Goals), включително прекратяване на крайната бедност до 2030 г., намаляване на неравенството и осигуряване на устойчивост и сигурност на производството на храни и поминък. Загубата на човешки живот е дълбоко болезнено и често засяга най-уязвимите. АР вече се е превърнала в криза за общественото здраве в страни с нисък и среден доход. Надеждите и очакванията, които много майки имат към новородените си деца, често са смазани от резистентни към лекарства инфекции. През 2015г. около 214 000 новородени бебета са починали поради инфекции, устойчиви на антибиотици от първа линия (23).

Въпреки че представлява огромни предизвикателства, има надежда, че COVID-19 може да бъде поставен под контрол в рамките на няколко години, чрез предотвратяване и мониториране на инфекцията, подобро клиничните практики в болниците, тестване, лечение и ваксинации. За разлика от това, АР изисква дългосрочен, устойчив отговор, включително ресурси, политическа воля и координация в множество сектори, от реформи на здравните и хранителните системи до подобрена превенция и контрола на инфекциите и дългосрочни усилия за научни изследвания и развитие (5).

Тъй като управлението на COVID-19 кризата става все по-зависимо от фармакологичните интервенции, рискът за ускоряване на развитието и разпространението на антимикробната резистентност се увеличава (24). Приемът и изписването на пациенти от болниците са се увеличили драстично през последната година поради пандемията на COVID-19. С хоспитализации, надвишаващи нормалния капацитет поради вируса, съчетани с нарушена имунна функция при пациентите, рисковете от коинфекции значително са се увеличили (25,26). Към момента в световен мащаб се провеждат над 100 клинични изпитвания за тестване на лекарства за лечение на COVID-19, но засега няма одобрено лекарство (27).

Пропастта в цялостното разбиране за коинфекции и коморбидност, причинени от COVID-19, води до бързо променящи се протоколи за лечение на болни, включително прилагане на множество лекарства по целия свят (фиг. 1).

Използването на антипаразитни, антивирусни, антибактериални и противовъзпалителни лекарства за предотвратяване на вторични инфекции при пациенти с COVID-19 по време на продължителна пандемия неизбежно ще предизвика бъдещи усложнения, включително влошаване на антимикробната и в частност антибиотичната резистентност. Това е от голямо значение, особено в светлината на по-



Фигура 1. Данни за лекарствена употреба при лечение на пациенти с COVID-19 (24)



следователната поява на мутации, които повишават пригодността на SARS-CoV-2, което води до повтарящи се вълни на COVID-19 заболяемостта (28).

С използване на лекарства, които често се заменят с нови терапевтични възможности (фиг. 1), страхът от повишено развитие и разпространение на антибиотична резистентност се превръща в реалност. Нараства търсенето и злоупотребата с различни лекарства при лечението на COVID-19, независимо от оскъдността на научните доказателства (29). Това се влошава от публикуване на различни статии, без данните в тях да бъдат подложени на задълбочен анализ, както и прибързани препоръки от Световната здравна организация и различни центрове за контрол и превенция на заболяванията без да има достатъчно доказателства (30). Социалните медии също имат тревожна роля за увеличаване на популярността (както отрицателна, така и положителна) на някои лекарства, включително редица лекарствени продукти без доказани ефекти (31).

Развитието на високи резистентни бактерии поради завишената употреба на антибиотици може да доведе до влошаване на прогнозата на усложнените COVID -пациенти, лекувани в болниците. Вече има съобщения, че лекарствено-резистентни бактерии, които причиняват сериозни коинфекции при К COVID-пациенти (22) и за съжаление вече има докладвани смъртни случаи свързани с тях при болни пациенти (32).

Що се отнася до препоръките за употребата на антибиотици при пациенти със съмнение или потвърдена зараза с COVID-19, те се различават по държави, като някои препоръки насърчават прилагането на антибиотици при голяма част от пациентите, особено защото не е добре разбрано как „пневмонията“ може да причини радиологични промени дори при асимптоматични пациенти в контекста на вирусна инфекция, поради което много документи препоръчват антибиотична терапия за пациенти с COVID-19 и пневмония (33). Важно е да се отбележи, че макролидните антибиотици (азитромицин)

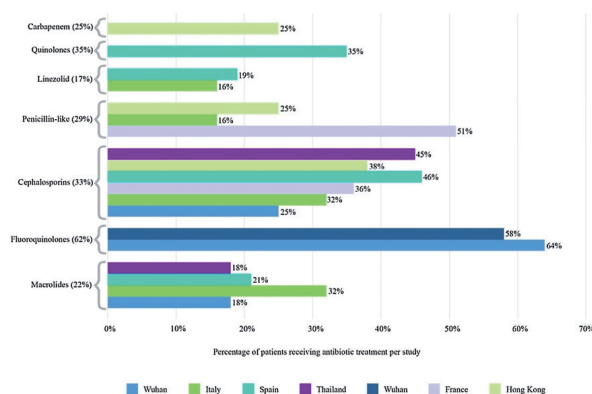
Таблица 1. Различни антибиотици изписвани на COVID-19 пациенти и данни за тяхната резистентност (35)

Предписани антибиотици при COVID-19	Антибиотична резистентност (позната)	Брой пациенти и местоположение	Общо
Azithromycin, Clarithromycin (macrolides)	<i>Helicobacter sr., Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes</i>	18% Ухан (25/138)	54/250 (22%)
		32% Италия (17/53)	
		21% Испания (10/48)	
		18% Тайланд (2/11)	
Moxifloxacin (fluoroquinolones)	<i>Clostridium difficile, Mycobacterium tuberculosis, Neisseria gonorrhoeae, Pseudomonas aeruginosa</i>	64% Ухан (88/138)	127/205 (62%)
		58% Ухан (39/67)	
Ceftriaxone, Cefoxatime (cephalosporins)	<i>ESBL-Producing Enterobacteriaceae, N. gonorrhoeae, P. aeruginosa</i>	25% Ухан (35/138)	112/338 (33%)
		32% Италия (17/53)	
		36% Франция (14/39)	
		46% Испания (22/48)	
		38% Хонг Конг (19/49)	
45% Тайланд (5/11)			
Piperacillin-tazobactam, Oxacillin, Amoxicillin (penicillin-like)	<i>ESBL-Producing Enterobacteriaceae, S. aureus, S. pneumoniae</i>	51% Франция (20/39)	41/141 (29%)
		16% Италия (9/53)	
		25% Хонг Конг (12/49)	
Linezolid (oxazolidinone)	<i>Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis, Staphylococcus epidermidis</i>	16% Италия (9/53)	18/101 (17%)
		19% Испания (9/48)	
Levofloxacin (quinolone)	<i>Escherichia coli</i>	35% Испания (17/48)	17/48 (35%)
Meropenem (carbapenem)	<i>Enterobacteriaceae sp., Klebsiella pneumoniae</i>	25% Хонг Конг (12/49)	19/49 (25%)

са второто най-предписано лечение за COVID-19. Публикувани са и данни, че някои антибактериални средства, например teicoplanin (гликопептиден антибиотик), могат да бъдат обещаващи при лечението на COVID-19, след като преди това са проявявали антивирусна активност срещу коронавируси (34).

Информация от различни проучвания от седем страни, показва антибиотиците, които са изписвани на пациенти с COVID-19. Информацията е систематизирана в Таблица 1.

На фигура 2 могат да се видят групирани данните от различните проучвания по тип антибиотик, като визуализира процента на тяхната употреба.



Фигура 2. Дял на пациентите получили даден антибиотик, според данните от анализирани проучвания (35)

Такава широка употреба на антибиотици трябва да се прави с прекомерно внимание, тъй като това е основен двигател за развитие на антибиотична резистентност (35). Група европейски клиницисти отбелязват, че е трудно да се отличи COVID-19 от бактериална пневмония, което означава, че някои пациенти, при които няма бактериална инфекция са получили антибиотици без причина (36). AP повлиява всички страни, но бремето е непропорционално висок в страните с нисък или среден доход (1). Инцидентите при COVID-пациенти в тези страни се увеличават, което повдига сериозни притеснения свързани със слабостта на тяхната здравна система и ниското ниво на осведоменост от страна на пациентите. Нарастващата в тези страни AP може да бъде засилена вследствие на COVID-19 пандемията (37). Препоръки за лечение на пациенти с COVID-19, базирани на обобщение на научни статии, публикувани през януари 2021г., съветват антибиотичната терапия на хоспитализирани пациенти със съмнение за бактериална коинфекция да не надвишава 5 дни след подобряване на симптомите на пациента (38).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Световната заплаха от антибиотична резистентност ще продължи и след кризата предизвикана от COVID-19. Желателно е събирането на данни за разпространението на инфекции вследствие на AP преди и след избухване на COVID огнища. След това, на база на тези данни да се определят резистентните патогени. Сравнителни геномни анализи на клинични инфекциозни патогени преди, по време и след пандемията са една потенциална възможност за изясняване на различните механизми седящи в основата на придобиването на резистентност от бактериите. Повечето препоръки посочват важноста от запазване на употребата на антибиотици само за най-тежко болните COVID-пациенти, както и ограничаването на антибиотичната терапия до 5 дни.

В заключение, трябва да отбележим, че е важно да бъдем предпазливи и бдителни, за да не се окаже така, че битката с COVID-19 да доведе до предизвикване на друга заплаха за човечеството.

## ЛИТЕРАТУРА

- O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. *Rev Antimicrob Resist* [Internet]. 2014
- Pulcini C, Ergonul O, Can F, Beovic B. *Antimicrobial Stewardship* [Internet]. London: Elsevier; 2017 [cited 2021 Jul 24].
- WHO. *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*. WHO Tech Rep. 2015;10(9):354–5.
- Shankar PR, Balasubramaniam R. *Antimicrobial Resistance - Global Report on Surveillance*. WHO Tech Rep. 2014;
- Balasegaram M. *Learning from COVID-19 to Tackle Antibiotic Resistance*. *ACS Infect Dis*. 2021;7(4):693–4.
- Group WB. *Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future*. *Int Bank Reconstr Dev Bank*; Washingt DC. 2017.
- COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital | Guidance | NICE.
- Rawson TM, Moore LSP, 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* [Internet]. 2020; 71(9):2459–68.
- Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Dec 1;26(12):1622–9.
- Youngs J, Wyncoll D, Hopkins P, Arnold A, Ball J, Bicanic T. Improving antibiotic stewardship in COVID-19: Bacterial co-infection is less common than with influenza. *J Infect*. 2020; 81(3).
- Mahase E. Hydroxychloroquine for covid-19: the end of the line? *BMJ*. 2020; 369.

12. Gbinigie K, Frie K. What is the evidence for using macrolide antibiotics to treat COVID-19? The Centre for Evidence-Based Medicine. 2020.
13. Dhesi Z, Enne VI, Brealey D, Livermore DM, High J, Russell C, et al. Organisms causing secondary pneumonias in COVID-19 patients at 5 UK ICUs as detected with the FilmArray test. 2020.
14. Dudoignon E, Caméléna F, Deniau B, Habay A, Coutrot M, Ressaire Q, et al. Bacterial Pneumonia in COVID-19 Critically Ill Patients: A Case Series. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021; 72(5):905–6.
15. Sheng Z-M, Chertow DS, Ambroggio X, McCall S, Przygodzki RM, Cunningham RE, et al. Autopsy series of 68 cases dying before and during the 1918 influenza pandemic peak. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108(39):16416–21.
16. Chien Y-W, Klugman KP, Morens DM. Bacterial Pathogens and Death during the 1918 Influenza Pandemic. 2010; 361(26):2582–3.
17. Ginsburg AS, Klugman KP. COVID-19 pneumonia and the appropriate use of antibiotics. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2020; 8(12).
18. Lynch C, Mahida N, Gray J. Antimicrobial stewardship: a COVID casualty? Vol. 106, *Journal of Hospital Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2020; 401–3.
19. Getahun H, Smith I, Trivedi K, Paulin S, Balkhy HH. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. Vol. 98, *Bulletin of the World Health Organization*. World Health Organization; 2020.
20. Grigorov E, Karanesheva T. COVID-19 Fake news - how to be protected? *Heal Policy Manag*. 2020;20(2):17–8.
21. Zavala-Flores E, Salcedo-Matienzo J. Pre-hospitalary medication in COVID-19 patients from a public hospital in Lima-Peru. *Acta Médica Peru*. 2020; 37(3):393–5.
22. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis* 2020; 20(1):1–7.
23. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, Brower C, Røttingen J-A, Klugman K, et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet*. 2016; 387(10014):168–75.
24. Afshinnekoo E, Bhattacharya C, Burguete-García A, Castro-Nallar E, Deng Y, Desnues C, et al. COVID-19 drug practices risk antimicrobial resistance evolution.. *The Lancet Microbe*. 2021; 135–6.
25. Sterenczak KA, Barrantes I, Stahnke T, Stachs O, Fuellen G, Undre N. Co-infections: testing macrolides for added benefit in patients with COVID-19. *The Lancet Microbe*. 2020; 1(8).
26. Cox MJ, Loman N, Bogaert D, O’Grady J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *The Lancet Microbe*. 2020; 1(1).
27. Georgiev K, Kirilov B, Georgieva M. Pharmacological Features of Drugs with Potential Activity Against COVID-19. *Sci Pulmonol*. 2020;(1):11–9.
28. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020;182(4):812-827.
29. Vetter P, Kaiser L, Calmy A, Agoritsas T, Huttner A. Dexamethasone and remdesivir: finding method in the COVID-19 madness. *The Lancet Microbe*. 2020;1(8).
30. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. 2020.
31. Tuccori M, Convertino I, Ferraro S, Cappello E, Valdiserra G, Focosi D, et al. The Impact of the COVID-19 “Infodemic” on Drug-Utilization Behaviors: Implications for Pharmacovigilance. *Drug Saf* 2020;43(8):699–709.
32. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.
33. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425–34.
34. Baron SA, Devaux C, Colson P, Raoult D, Rolain JM. Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105944.
35. Ghosh S, Bormman C, Zafer MM. Antimicrobial Resistance Threats in the emerging COVID-19 pandemic: Where do we stand? *J Infect Public Health*. 2021;14(5):555–60.
36. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don’t neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(7):808.
37. Antimicrobial resistance in the age of COVID-19. *Nat Microbiol*. 2020;5(6):779–779.
38. Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan 1;27(1):61–6.

✉ **Адрес за кореспонденция:**  
Маг. фарм. Стефан Балкански, доктор  
e-mail: stefan.balkanski@bphu.bg  
Тел: 0888 820 004

ORCID: 0000-0002-3193-7918