



М.В. Хайтович, Д.В. Турчак, В.В. Уліщенко, В.Ю. Рафальський
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Сучасні напрями оптимізації емпіричної антимікробної терапії негоспітальної пневмонії (огляд літератури)

Тяжка негоспітальна пневмонія (НП) залишається захворюванням, небезпечним для життя, зумовлює 78 % смертей, пов'язаних із інфекцією. Емпіричну антибіотикотерапію розпочинають до отримання результатів бактеріологічної діагностики. Різноманітність збудників часто утруднює вибір лікарського засобу для етіотропної емпіричної терапії. Ізоляти бактерій, відповідальних за виникнення НП, інколи демонструють високу стійкість до кількох антибіотиків, включаючи цефалоспорины та карбапенеми. Проаналізовано наукові публікації з бази PubMed за останніх 5 років з проблеми емпіричної антимікробної терапії НП.

У наш час емпірична терапія пневмонії визначається місцем зараження (в лікарні чи в інших умовах), але може бути зумовлена наявністю факторів ризику мультирезистентних патогенів, незалежно від місця зараження.

Раціональним підходом для прийняття рішення про призначення антибіотиків широкого спектра дії є використання моделей прогнозування ризиків на рівні пацієнта. Розроблені рекомендації емпіричної терапії НП із урахуванням індивідуальних факторів ризику мультирезистентної інфекції, їхнє застосування, за результатами оцінки 30-денної смертності, виявилось більш ефективним, ніж використання класифікації за місцем виникнення пневмонії.

Серед сучасних напрямів емпіричної антимікробної терапії негоспітальної пневмонії: застосування препаратів із вузьким спектром дії на основі використання алгоритму визначення ризику мультирезистентної інфекції, а також тесту на прокальцитонін; застосування алгоритму вибору альтернативного антимікробного засобу у випадку даних анамнезу щодо алергії на пеніциліни; скорочення загальної тривалості антимікробної терапії; широке впровадження програм адміністрування антимікробних препаратів у діяльність не лише стаціонарів, а й закладів охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу.

Ключові слова

Негоспітальна пневмонія, антимікробна терапія.

Епідеміологія

Негоспітальна пневмонія (НП) залишається поширеним захворюванням. Захворюваність на неї суттєво зростає з віком і вища у чоловіків [28]. В осіб віком понад 65 років частота госпіталізації з приводу НП становить 2,0 % [39]. Тяжка НП небезпечна для життя [28], вона є найчастішою причиною сепсису [30]. Спричиняє близько 78 % смертей, пов'язаних з інфекцією [24]. Серед госпіталізованих внутрішньолікарняна та 1-річна

смертність від НП становить відповідно 6,5 і 30,6 %, серед тих, хто лікувався у відділенні інтенсивної терапії — відповідно 17,0 та 47,0 %. З підвищеною смертністю від НП пов'язані цукровий діабет, онкологічні та неврологічні захворювання, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), застійна серцева недостатність [39].

Найчастішими збудниками НП є *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, віруси та

Legionella spp. [11]. Атипову пневмонію спричиняють *Mycoplasma pneumoniae* і *Chlamydia* [26].

До пандемії коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) бактеріальний збудник був ідентифікований в 11 % пацієнтів, вірусний збудник — у 23 %, відсутність мікроорганізму — у 62 % [39]. Якщо статус COVID-19 не підтверджений, то поширене захворювання дихальних шляхів часто спричинене такими інфекційними чинниками, як *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* або деякими респіраторними вірусами. Некротична пневмонія переважно спричинена пневмококом, стафілококом, клебсієлою або анаеробами, лобарна або сублобарна пневмонія — пневмококом або іншими збудниками на тлі локальних спалахів. Позитивний тест на COVID-19, який супроводжувався радіологічними патернами, вказував на коінфекцію одним із зазначених вище збудників [15]. Однак НП може бути спричинена і «допоміжними» патогенами, такими як *Pseudomonas aeruginosa* та *Enterobacteriales* [24]. Із мультирезистентних мікроорганізмів у пацієнтів із COVID-19 інфекцією частіше був метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus*, стійкий до карбапенему *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Candida auris* [14].

Точна частота НП, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa* у пацієнтів без імуносупресії, невідома, що не дає змоги обрати антимікробний препарат для емпіричної терапії [35]. *Klebsiella pneumoniae* є умовно-патогенним мікроорганізмом, який зазвичай пов'язаний із третиною грамнегативних госпітальних інфекцій, але також спричиняє значну кількість негоспітальних інфекцій (зокрема НП). В Азії бактеріємічна НП, спричинена *K. pneumoniae*, асоціюється з високим рівнем смертності [6]. Первинна тяжка НП, пов'язана з гіпервірулентною *K. pneumoniae*, частіше трапляється в чоловіків, особливо тих, хто тривалий час вживає алкоголь. Комп'ютерна томографія на ранній стадії захворювання у них здебільшого асоціювалася з великою легеневою консолидацією, яка поєднувалася з кавітацією, некрозом і плевральним випотом [41].

Стрімко зростає поширеність НП, спричинених стійкою до макролідів *M. pneumoniae*. Така НП характеризується постійною лихоманкою та/або відсутністю радіологічної регресії на тлі застосування макролідних антибіотиків. Може навіть відбуватися прогресування до тяжкої та ускладненої пневмонії [36]. Аналіз 252 177 амбулаторних звернень дітей із приводу НП показав, що монотерапію макролідами застосовували в 43,2 % із них, монотерапію антибіотиками вузького спектра дії — у 26,1 %, монотерапію анти-

біотиками широкого спектра — у 24,7 %. Надмірне використання макролідів може призвести до резистентності до них і, як наслідок, до збільшення кількості стійких до макролідів штамів *M. pneumoniae* [36]. Тому необхідно зменшити призначення антибіотиків широкого спектра дії та макролідів [21].

Різноманітність збудників часто утруднює вибір лікарського засобу для етіотропної емпіричної терапії. Ізоляти бактерій, відповідальних за виникнення НП, інколи демонструють високу стійкість до кількох антибіотиків, зокрема до цефалоспоринів та карбапенемів [2].

Проаналізовано наукові публікації з бази PubMed за останніх 5 років щодо сучасних підходів до емпіричної антимікробної терапії НП.

Стратегії емпіричної антимікробної терапії негоспітальної пневмонії

Як відомо, емпіричну антибіотикотерапію розпочинають до отримання результатів бактеріологічного дослідження. Нині емпірична терапія пневмонії залежить від місця зараження (в лікарні чи в інших умовах), але її вибір також може бути зумовлений наявністю чинників ризику мультирезистентних патогенів незалежно від місця зараження [25]. Негоспітальну пневмонію можна лікувати вдома [10]. Більшість пацієнтів із НП можуть належним чином лікуватись антибіотиками вузького спектра дії, але часто важко визначити, при лікуванні яких пацієнтів слід впливати на стійкі до антибіотиків збудники. Раціональним підходом до прийняття рішення про призначення антибіотиків широкого спектра дії є використання моделей прогнозування ризиків на рівні пацієнта (табл. 1) [12].

У пацієнтів із підтвердженою етіологією *Pseudomonas aeruginosa* в анамнезі частіше мали місце туберкульоз і ХОЗЛ/бронхоектази. В осіб із можливою етіологією *Pseudomonas aeruginosa* виявляють такі чинники ризику: перебування в будинку осіб похилого віку, вживання пероральних стероїдів, нервово-м'язова хвороба, низький індекс маси тіла, попередня госпіталізація, перенесена пневмонія, порушення життєво важливих функцій, гіпоальбумінемія або потреба в допомозі в повсякденній діяльності [35]. За даними багатофакторного логістичного регресійного аналізу 5 чинників ризику (похилий вік, гематокрит < 30 %, недоїдання, зневоднення та хронічне захворювання печінки), а також гіпотензія та невідповідна терапія тісно корелювали з 30-денною смертністю [25].

При підозрі, що НП спричинена *Pseudomonas aeruginosa*, використовують алгоритм із підрахунком балів ризику. Ураховують вік пацієнта

Таблиця 1. Рекомендації з емпіричної антимікробної терапії пацієнтів із негоспітальною пневмонією в амбулаторних умовах [34]

Чинники ризику з боку пацієнта	Оральний режим антибіотикотерапії
Відсутність коморбідності або чинників ризику метицилінрезистентного <i>Staphylococcus aureus</i> або <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Обрати один із зазначених агентів: <ul style="list-style-type: none"> • амоксицилін або • доксициклін або • азитроміцин або кларитроміцин
Коморбідність (хронічне захворювання серця, легень, нирок, печінки, цукровий діабет, алкоголізм, злоякісне захворювання, відсутність селезінки)	β-лактамний антибіотик (амоксицилін/клавуланат або цефуроксим) + <ul style="list-style-type: none"> • макролідний антибіотик (азитроміцин тощо) або доксициклін або (у випадку алергії на пеніциліни) • монотерапія респіраторним фторхінолоном (левофлоксацин або моксифлоксацин)

(0–2 бали), чоловічу стать (1 бал), попередній прийом антибіотиків (2 бали), ХОЗЛ або бронхоектатичну хворобу (2 бали), хронічну хворобу нирок (3 бали), перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, порушення свідомості (2 бали) і лихоманку (–1 бал). Оцінку ≥ 5 балів вважають високопрогностичною щодо наявності *Pseudomonas aeruginosa* [35].

Також слід урахувати, що рівень прокальцитоніну в сироватці крові в групі грамнегативних бактеріальних інфекцій значно вищий, ніж у групі грампозитивних бактеріальних інфекцій [40].

Застосування рекомендацій щодо емпіричної терапії НП з урахуванням індивідуальних чинників ризику мультирезистентної інфекції, за результатами оцінки 30-денної смертності, було ефективнішим, ніж використання класифікації за місцем виникнення пневмонії [25].

Емпірична терапія пацієнтів без чинників ризику мультирезистентної інфекції

При лікуванні амбулаторних пацієнтів без супутніх захворювань (див. табл. 1) рекомендовано використовувати амоксицилін, доксициклін або макролід (останній лише в регіонах, де резистентність пневмококів до макролідів становить < 25 %) [39].

Типові бактеріальні патогени добре реагують на β-лактамну антимікробну терапію, оскільки їхня клітинна стінка руйнується β-лактамами. Навпаки, більшість атипичних збудників не мають клітинної стінки, деякі є внутрішньоклітинними (наприклад, *Legionella*), інші — парацелюлярними (наприклад, *M. pneumoniae*). Відкладене ефективне антимікробне лікування НП, спричиненої *M. pneumoniae*, пов'язане з тривалим та/або тяжким перебігом захворювання [36]. Тому при сумніві щодо атипової пневмонії спочатку розглядають призначення β-лактамного препарату в комбінації з макролідним чи тетрацикліновим антибіотиком або лише фторхінолоном, щоб вплинути на збудник як бактеріальної, так і ати-

пової пневмонії [26]. Тетрацикліни (доксициклін або міноциклін) або фторхінолони є альтернативними методами лікування стійкої до макролідів *M. pneumoniae*. При середньотяжкій формі НП ефективність доксицикліну порівнянна з такою макролідів і фторхінолонів [7].

Для прийняття рішення про вибір антимікробного препарату при скарзі пацієнта на алергію на пеніциліни в анамнезі можна використати алгоритм (рисунок) [8].

Емпірична терапія пацієнтів із ризиком мультирезистентної інфекції

Пацієнтів слід лікувати від метицилінрезистентної інфекції *Staphylococcus aureus* (MRSA) або *Pseudomonas aeruginosa* лише за наявності чинників ризику для цих збудників [22, 39]. При нетяжких НП за відсутності доказів попереднього виділення *P. aeruginosa* рекомендують пероральний прийом амоксициліну з клавулановою кислотою, амбулаторним пацієнтам із супутніми захворюваннями та стаціонарним пацієнтам із нетяжкою пневмонією — комбінацію β-лактамів або цефалоспоринів третього покоління з макролідами або монотерапію респіраторними фторхінолонами. В останніх рекомендаціях [23] при лікуванні госпіталізованих пацієнтів із НП як емпіричну антибіотикотерапію пропонують використовувати комбінацію β-лактамів і макролідів (а не фторхінолонів).

Вибір емпіричної антибіотикотерапії при лікуванні тяжкої НП (табл. 2) залежить від багатьох чинників: національні та місцеві дані про чутливість до антимікробних препаратів і характеристики пацієнтів, зокрема їхні чинники ризику зараження інфекціями, спричиненими мультирезистентними збудниками [24].

Якщо попередньо виділено *P. aeruginosa*, то пропонують оральний левофлоксацин. Пероральний ципрофлоксацин є альтернативою пероральному левофлоксацину проти *P. aeruginosa*, але його залишають для патоген-спрямованої терапії



Рисунок. Вибір антимікробного препарату при скарзі пацієнта на алергію на пеніциліни в анамнезі

Таблиця 2. Рекомендації з емпіричної антимікробної терапії пацієнтів із негоспітальною пневмонією з підозрою на MRSA або *Pseudomonas aeruginosa* в стаціонарних умовах [34]

Класифікація пневмонії	Стандартний режим	Підозра на MRSA	Підозра на <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Нетяжка	Ампіцилін сульбактам або цефтріаксон + азитроміцин або доксициклін (краще) або монотерапія респіраторним фторхінолоном (левофлоксацин)	+ ванкоміцин або лінезолід	Замінити β-лактамний антибіотик (наприклад, використати піперацилін/тазобактам або цефепім, або цефтазидим, або імipенем, або меропенем, або азтреонам
Тяжка (септичний шок, дихальна недостатність тощо)	Ампіцилін сульбактам або цефтріаксон + азитроміцин або доксициклін (левофлоксацин)		

через нижчу антимікробну активність проти *S. pneumoniae*.

За результатами аналізу встановлено, що при НП із низьким ризиком мультирезистентної інфекції найпоширенішою помилкою при призначенні емпіричної терапії було надмірне використання цефтріаксону, а при НП високого ризику – недостатнє дозування цефтріаксону та відсутність охоплення атипичного спектра азитроміцином [18]. Згідно з результатами 27 рандомізованих контрольованих досліджень, кращими варіантами емпіричної терапії для одужання пацієнтів із НП було застосування цефтароліну та піперациліну, тоді як для зниження смерт-

ності – цефтріаксону з левофлоксацином, ертапенему й амікацину з кларитроміцином [27].

Важливе значення має дотримання зазначених стандартів лікування для зниження смертності, захворюваності та ускладнень, пов'язаних із НП, у пацієнтів з імунодефіцитом та осіб з ослабленим імунітетом [1].

На підставі аналізу результатів 32 досліджень (10 285 пацієнтів, які отримували лікування в закладах первинної медичної допомоги та відділенні інтенсивної терапії), в яких оцінювали антибіотикотерапію під контролем прокальцитоніну, розроблено консенсусні алгоритми для різних типів респіраторних інфекцій [32]. Однак

рішення про початок і припинення лікування антибіотиками має ґрунтуватися на оцінці стану пацієнта й тяжкості захворювання, а застосування прокальцитоніну не має затримувати емпіричне лікування в ситуаціях високого ризику [32].

У пацієнтів із підозрою на грип протягом сезону грипу доцільно використати як емпіричну терапію озельтамівір [23].

Нижчі добові дози перорального амоксициліну не поступаються вищим добовим дозам за даними спостереження протягом 4 тиж повторного лікування антибіотиками інфекції дихальних шляхів [3].

Тривалість антимікробної терапії

Тривалість лікування НП із використанням антимікробних препаратів залишається предметом дискусії. Рекомендується 14-денний курс антибіотиків при лікуванні пацієнтів із *P. aeruginosa*, тоді як коротший курс можна застосовувати для пацієнтів без *P. aeruginosa* [5].

Вважається, що антибактеріальна терапія при НП має тривати в середньому 5 днів. Продовжувати прийом антибіотика більше 5 днів слід з урахуванням валідованих показників клінічної стабільності (усунення відхилень життєво важливих показників, здатність їсти та поліпшення когнітивних функцій) [19].

У дорослих пацієнтів, госпіталізованих із НП, які відповідали клінічним критеріям стабільності, припинення лікування β-лактамами (амоксицилін перорально в дозі 1 г + клавуланат у дозі 125 мг тричі на добу) через 3 дні дало не гірший результат, ніж через 8 днів антибіотикотерапії [9]. Цей висновок зроблено за результатами подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження в 16 центрах у Франції. Середній вік пацієнтів становив 73,0 роки, 41 % учасників були жінками. У дослідження залучали пацієнтів, госпіталізованих із помірно тяжкою НП, які відповідали визначеним клінічним критеріям стабільності через 3 дні лікування β-лактамною терапією. Їх рандомізували на дві групи: продовження терапії β-лактамами або плацебо протягом 5 додаткових днів. На 15-й день одужання (апірексія, зникнення або поліпшення респіраторних симптомів, відсутність додаткового лікування антибіотиками з будь-якої причини) зареєстровано в 77 % учасників у групі плацебо та у 68 % у групі β-лактаму. Частота побічних ефектів була подібною в групах лікування (14 % у групі плацебо та 19 % у групі β-лактаму). Найчастішими побічними ефектами були розлади травлення, про які повідомили 11 % пацієнтів із групи плацебо та 19 % із групи β-лактаму [9].

Серед дітей із НП, виписаних із відділення невідкладної допомоги чи лікарні, 3-денна тривалість антимікробної терапії не поступалася за ефективністю 7-денній [4]. Для госпіталізованих дітей із неускладненою НП короткий (5-денний) курс антимікробної терапії не погіршував 30-денний результат лікування порівняно з тривалішими курсами [31]. Клінічне одужання через 14–21 день зареєстрували в 85,7 % дітей (середній вік — 2,6 року), які отримували лікування високою дозою амоксициліну протягом 5 днів, порівняно з 84,1 % у пацієнтів, які отримували 10-денний курс з використанням високої дози амоксициліну [29]. У дітей, які відповіли на початкове лікування НП 5-денна антибіотикотерапія була кращою, ніж 10-денна. Скорочення терміну антибіотикотерапії зумовило схожу клінічну відповідь та зменшило негативний побічний вплив антибіотиків і резистентність до них [38]. За результатами інших досліджень доведено, що 5-денний курс антибіотикотерапії не поступався 10-денному [16, 17, 20]. Хоча в дітей, які отримували лікування протягом 3 днів, дещо пізніше зник легкий кашель, ніж у тих, хто отримував лікування протягом 7 днів, з урахуванням переваг меншої тривалості лікування короткий курс перорального амоксициліну вважали кращою стратегією [17].

У разі неефективності емпіричної антимікробної терапії НП її замінюють на патоген-спрямовану терапію з урахуванням даних мікробіологічного дослідження.

Для припинення антимікробної терапії слід використовувати оцінку рівня прокальцитоніну в крові [32].

Адміністрування антимікробних препаратів

Останнім часом важливе значення мають програми адміністрування антимікробних препаратів (ААП), спрямовані на забезпечення практичних і керованих підходів до використання антибіотиків для запобігання зменшенню стійкості до них. Успіх цієї програми залежить від міждисциплінарної командної роботи, освіти медперсоналу та зворотного зв'язку [13]. Невід'ємну роль у лікуванні пацієнтів із пневмонією при реалізації програм ААП відіграють фармацевти. Зокрема співпраця фармацевтів із лікарями як у стаціонарі, так і в амбулаторних умовах сприяє тому, що пацієнти з НП отримують найоптимальнішу схему антимікробної терапії з урахуванням індивідуальних чинників пацієнта, тяжкості захворювання, анамнезу недавнього впливу антимікробних препаратів і ризику стійких до антимікробних препаратів збудників. Фармацевти також відіграють важливу роль у тому, щоб

рекомендувати деескалацію антимікробних схем і гарантувати, що пацієнти отримують відповідну тривалість терапії [34]. Доведено, що в пацієнтів, госпіталізованих із НП середнього ступеня тяжкості, використання програми ААП може безпечно зменшити використання антибіотиків широкого спектра дії. Так, з 1 листопада 2015 р. до 1 листопада 2017 р. було оцінено результати лікування 5683 пацієнтів, з них 4084 (2235 у контрольний період і 1849 у період втручання) залучені в аналіз. У середньому кількість днів антибіотикотерапії препаратами широкого спектра було зменшено з 6,5 дня у контрольний період до 4,8 дня у період застосування програми ААП без суттєвих змін загальної 90-денної смертності (у середньому 10,9 % у контрольний період і 10,8 % у період застосування програми ААП) [33]. В іншому дослідженні виявлено 112 епізодів НП. Використання заходів з ААП сприяло тому, що частка пацієнтів, які отримували β-лактами вузького спектра дії, зросла з 56,1 до 74,4 % ($p = 0,045$), а частка пацієнтів, які отримували антимікробну терапію широкого

спектра дії, зменшилася з 34,1 до 17,1 % ($p = 0,002$). Показники смертності та 30-денної повторної госпіталізації не змінилися. Кількість мікробіологічно підтверджених епізодів НП зросла з 33,7 до 56,2 % протягом періоду дослідження [37].

Висновки

Сучасними напрямками емпіричної антимікробної терапії негоспітальної пневмонії є:

- 1) застосування препаратів із вузьким спектром дії з використанням алгоритму визначення ризику мультирезистентної інфекції, а також тесту на прокальцитонін;
- 2) використання алгоритму вибору альтернативного антимікробного засобу у випадку скарг на алергію на пеніциліни у анамнезі;
- 3) зменшення загальної тривалості антимікробної терапії;
- 4) широке впровадження програм адміністрування антимікробних препаратів у діяльність закладів охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу, та стаціонарів.

Конфлікт інтересів немає.

Участь авторів: аналіз даних літературних джерел, структурування та узагальнення огляду літератури — М.В. Хайтович; збір реферативних даних з проблеми, підготовка ілюстрацій — Д.В. Турчак; збір реферативних даних з проблеми — В.В. Уліщенко, В.Ю. Рафальський.

Список літератури

1. Aliberti S, Dela Cruz CS, Amati F, Sotgiu G, Restrepo MI. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2021 Sep 4; 398(10303):906-19. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00630-9.
2. Alshammari MK, Alotaibi MA, AlOtaibi AS, et al. Prevalence and etiology of community- and hospital-acquired pneumonia in Saudi Arabia and their antimicrobial susceptibility patterns: a systematic review. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Sep 20;59(9):760. doi: 10.3390/medicina59040760.
3. Barratt S, Bielicki JA, Dunn D, et al. Amoxicillin duration and dose for community-acquired pneumonia in children: the CAP-IT factorial non-inferiority RCT. *Health Technol Assess*. 2021 Dec;25(60):1-98. doi: 10.3310/hta25600.
4. Bielicki JA, Stöhr W, Barratt S, et al. Effect of amoxicillin dose and treatment duration on the need for antibiotic re-treatment in children with community-acquired pneumonia The CAP-IT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Nov 2;326(17):1713-24. doi: 10.1001/jama.2021.17843.
5. Cavallazzi R, Ramirez JA. How and when to manage respiratory infections out of hospital. *Eur Respir Rev*. 2022 Mar 31; 31(163):220092. doi: 10.1183/16000617.0092-2022.
6. Chen IR, Lin SN, Wu XN, Chou SH, Wang FD, Lin YT. Clinical and microbiological characteristics of bacteremic pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Jun 23;12:903682. doi: 10.3389/fcimb.2022.903682.
7. Choi SH, Cesar A, Snow TAC, Saleem N, Arulkumaran N, Singer M. Efficacy of doxycycline for mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 18;76(4):683-91. doi: 10.1093/cid/ciac615.
8. Community Acquired Pneumonia (Adults) Clinical Guideline Version No.:2.0 CG267. Approval date: April 2021 11 p. www.sahealth.sa.gov.au.
9. Dinh A, Ropers J, Duran C, et al. Discontinuing β-lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomized, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2021 Mar 27;397(10280):1195-203. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00313-5.
10. Fabra DS, Buil AG, Courchoud IT, et al. Antimicrobial management in community-acquired pneumonia in hospital at home: Is there room for improvement? *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021 Jun-Jul;39(6):271-75. doi: 10.1016/j.eimce.2021.04.005.
11. Ferrer M, Traverso C, Cilloniz C, et al. Severe community-acquired pneumonia: characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients. *PLoS One*. 2018 Jan 17;13(1):e0191721. doi: 10.1371/journal.pone.0191721.
12. Gil R, Webb BJ. Strategies for prediction of drug-resistant pneumonia and empiric antibiotic selection in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2020 May;26(3):249-59. doi: 10.1097/MCP.0000000000000670.
13. Johnson I, Banks V. Antibiotic stewardship in critical care. *BJA Education*. 2017;17(4):111-6. doi: 10.1093/bjaed/mkw059.
14. Kariyawasam RM, Julien DA, Jelinski DC, et al. Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019–June 2021). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022;11(1):45. doi: 10.1186/s13756-022-01085-z.
15. Ketai L, Febbo J, Busby HK, Sheehan EB. Community-acquired pneumonia: postpandemic, not post-COVID-19. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022 Dec;43(6):924-35. doi: 10.1055/s-0042-1755186.
16. Korppi M. Antibiotic therapy in children with community-acquired pneumonia. *Acta Paediatr*. 2021 Dec;110(12):3246-50. doi: 10.1111/apa.16030.
17. Kuitunen I, Jäskeläinen J, Korppi M, Renko M. Antibiotic

- treatment duration for community-acquired pneumonia in out-patient children in high-income countries – a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2023 Feb 1;76(3):e1123. doi: 10.1093/cid/ciac374
18. Lawless R, Vickers M, Alawami M, et al. Antimicrobial prescribing and outcomes of community-acquired pneumonia in Australian hospitalized patients: a cross-sectional study. *J Int Med Res.* 2021 Nov;49(11):1-11. doi: 10.1177/03000605211058366.
 19. Lee RA, Centor RM, Humphrey LL, et al. Appropriate use of short-course antibiotics in common infections: best practice advice from the American college of physicians. *Ann Intern Med.* 2021 Jun;174(6):822-27. doi: 10.7326/M20-7355.
 20. Li Q, Zhou Q, Florez ID, et al. Short-course vs long-course antibiotic therapy for children with nonsevere community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2022 Dec 1;176(12):1199-207. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.4123.
 21. Lipsett SC, Hall M, Ambroggio L, et al. Antibiotic choice and clinical outcomes in ambulatory children with community-acquired pneumonia. *J Pediatr.* 2021 Feb;229:207-15.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.10.005.
 22. Martin-Loeches I, Garduno A, Povoia P, Nseir S. Choosing antibiotic therapy for severe community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2022 Apr 1;35(2):133-9. doi: 10.1097/QCO.0000000000000819.
 23. Martin-Loeches I, Torres A. New Guidelines for Severe Community-Acquired Pneumonia. *Curr Opin Pulm Med.* 2021 May 1;27(3):210-5. doi: 10.1097/MCP.0000000000000760.
 24. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2023 Jan 26;61(2):2200735. doi: 10.1183/13993003.00735-2022.
 25. Maruyama T, Fujisawa T, Ishida T, et al. A therapeutic strategy for all pneumonia patients: a 3-year prospective multicenter cohort study using risk factors for multidrug-resistant pathogens to select initial empiric therapy. *Clin Infect Dis.* 2019 Mar 19;68(7):1080-8. doi: 10.1093/cid/ciy631.
 26. Miyashita N. Atypical pneumonia: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Respir Investig.* 2022 Jan;60(1):56-67. doi: 10.1016/j.resinv.2021.09.009.
 27. Montes-Andujar L, Tinoco E, Baez-Pravia O, et al. Empiric antibiotics for community-acquired pneumonia in adult patients: a systematic review and a network meta-analysis. *Thorax.* 2021 Oct;76(10):1020-31. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-214054.
 28. Niederman MS, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir Rev.* 2022 Mar 31;31(163):220123. doi: 10.1183/16000617.0123-2022.
 29. Pernica JM, Harman S, Kam AJ, et al. Short-course antimicrobial therapy for pediatric community-acquired pneumonia: The SAFER Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2021 May 1;175(5):475-82. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.6735.
 30. Póvoa P, Nseir S, Salluh J. Severe community-acquired pneumonia: in search of the guiding star. *Intensive Care Med.* 2023;49:656-8. doi: 10.1007/s00134-023-07063-2.
 31. Same GL, Amoah J, Hsu AJ, et al. The association of antibiotic duration with successful treatment of community-acquired pneumonia in children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021 Mar;10(March):267-73. doi: 10.1093/jpids/piaa055.
 32. Schuetz P, Bolliger B, Merker M, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M. Procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms for different types of acute respiratory infections based on previous trials. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018 Jul;16(7):555-64. doi: 10.1080/14787210.2018.1496331.
 33. Schweitzer VA, van Heijl I, Boersma WG, et al. Narrow-spectrum antibiotics for community-acquired pneumonia in Dutch adults (CAP-PACT): a cross-sectional, stepped-wedge, cluster-randomised, non-inferiority, antimicrobial stewardship intervention trial. *Lancet Infect Dis.* 2022 Feb;22(2):274-83. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00255-3.
 34. Sucher A, Knutsen S, Falor C, Mahin T. Updated Clinical Practice Guidelines for Community-Acquired Pneumonia. *US Pharm.* 2020;45(4):16-20. <https://www.uspharmacist.com/article/updated-clinical-practice-guidelines-for-community-acquired-pneumonia>.
 35. Torres A, Niederman MS. Too much or too little empiric treatment for *Pseudomonas aeruginosa* in community-acquired pneumonia? *Ann Am Thorac Soc.* 2021 Sep;18(9):1456-8. doi: 10.1513/AnnalsATS.202107-762ED.
 36. Tsai TA, Tsai CK, Kuo KC, Yu HR. Rational stepwise approach for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021 Aug;54(4):557-65. doi: 10.1016/j.jmii.2020.10.002.
 37. Waagsbø B, Tranung M, Damás JK, Heggelund L. Antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia during stewardship efforts and a coronavirus pandemic: an observational study. *BMC Pulm Med.* 2022;22(1):379. doi: 10.1186/s12890-022-02178-6.
 38. Williams DJ, Creech CB, Walter EB, et al. Short- vs standard-course outpatient antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in children. *JAMA Pediatr.* 2022 Mar;176(3):1-9. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.5547.
 39. Womack J, Kropa J. Community-acquired pneumonia in adults: rapid evidence review. *Am Fam Physician.* 2022 Jun 1;105(6):625-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35704808>.
 40. Zhang Y, La M, Sun J, et al. Diagnostic value and prognostic significance of procalcitonin combined with C-reactive protein in patients with bacterial bloodstream infection. *Comput Math Methods Med.* 2022;2022:6989229. doi: 10.1155/2022/6989229. eCollection 2022.
 41. Zhou C-W, Zhu M-C, Zhang Q, Bao L-M, Lin H-P, Shang-guan Z-X. Clinical and imaging characteristics of primary severe community-acquired pneumonia caused by hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Lab.* 2022 Jul 1;68(7). doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.210737.

M.V. Khaitovych, D.V. Turchak, V.V. Ulishchenko, V.Yu. Rafalskyi
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Modern Directions of Optimization of Empirical Antimicrobial Therapy of Community-Acquired Pneumonia (Review)

Severe community-acquired pneumonia (CAP) remains a life-threatening disease, causing 78 % of infection-related deaths and is the most common cause of sepsis. Empirical antibiotic therapy is started before the results of bacteriological diagnosis are available. The diversity of pathogens often makes it difficult to choose a drug for etiotropic empirical therapy. Isolates of bacteria responsible for CAP sometimes show high resistance to several antibiotics, including cephalosporins and carbapenems. We analyzed scientific publications from the PubMed database for the last 5 years on the problem of empirical antimicrobial therapy of CAP.

Currently, empirical therapy for pneumonia is determined by the site of infection (hospital or other settings), but may be conditioned by the presence of risk factors for multidrug-resistant pathogens, regardless of the site of infection.

A rational approach to making decisions about prescribing broad-spectrum antibiotics is to use risk prediction models at the patient level. Recommendations for empirical therapy of CAP have been developed, taking into account individual risk factors for multidrug-resistant infection, and their use, according to the results of 30-day mortality, has proven to be more effective than the use of classification by site of pneumonia.

Among the current directions of empirical antimicrobial therapy of CAP are use of drugs with a narrow spectrum of action based on the use of an algorithm for determining the risk of multidrug-resistant infection, as well as a procalcitonin test; use of an algorithm for choosing an alternative antimicrobial agent in case of a history of penicillin allergy; reduction of the total duration of antimicrobial therapy; widespread introduction of antimicrobial stewardship programs in the activities of not only hospitals but also primary care facilities.

Keywords: community-acquired pneumonia, antimicrobial therapy.

Контактна інформація / Corresponding author

Хайтович Микола Валентинович, д. мед. н., проф., зав. кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації
<https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>
E-mail: nik3061@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 05.01.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 07.02.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Хайтович МВ, Турчак ДВ, Уліщенко ВВ, Рафальський ВЮ. Сучасні напрями оптимізації емпіричної антимікробної терапії негоспітальної пневмонії (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1:95-102. doi: 10.30978/TB2024-1-95.
- Khaitovych MV, Turchak DV, Ulishchenko VV, Rafalskyi VYu. [Modern Directions of Optimization of Empirical Antimicrobial Therapy of Community-Acquired Pneumonia (Review)]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;1:95-102. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-95>. Ukrainian.