

Т. О. Перцева, Т. В. Кіреєва, К. О. Белослудцева, Н. Н. Петрик
ОБҐРУНТУВАННЯ ТРИВАЛОСТІ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ
НА ТЯЖКІ НЕГОСПІТАЛЬНІ ПНЕВМОНІЇ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

ОБОСНОВАНИЕ СРОКОВ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ
ПНЕВМОНЕЙ

Т. А. Перцева, Т. В. Киреева, К. О. Белослудцева, Н. Н. Петрик

Резюме

Вопросы оптимальных сроков антибиотикотерапии (АБТ) больных негоспитальной пневмонией (НП) тяжелого течения все еще остаются окончательно нерешенными. Зарубежные исследования демонстрируют, что длительность терапии больных с тяжелой инфекцией нижних дыхательных путей значительно уменьшается, если проводить индивидуальный мониторинг сывороточного уровня прокальцитонина (ПКТ).

Цель работы — обоснование длительности АБТ у больных НП тяжелого течения с учетом мониторинга индивидуального сывороточного уровня маркера системного воспаления ПКТ по сравнению с традиционными схемами ведения больных путем ретроспективного анализа клинических показателей в двух однородных подгруппах больных.

Результаты. Выявлено, что тяжесть больных НП IV категории обусловлена сочетанием острой дыхательной недостаточности и синдромом системного воспалительного ответа, что подтверждается значительным повышением уровней маркеров системного воспаления — ПКТ и С-реактивного протеина (СРП). Дополнительными показателями для оценки состояния больного НП тяжелого течения является балльная оценка состояния по шкале SMRT-CO и определение сывороточного уровня ПКТ.

Заключение. При положительной клинической и рентгенологической динамике, а также наличии 1–2 остаточных симптомов у больных НП тяжелого течения, критерием к отмене АБТ является существенное (почти в 2 раза) снижение индивидуального сывороточного уровня ПКТ, что позволяет значительно сократить срок АБТ и обеспечить клиническое и экономическое преимущество без потери эффективности лечения. Учитывая, что сывороточный уровень СРП нормализуется очень медленно, мониторинг его не может служить критерием к отмене АБТ.

Ключевые слова: пневмония, тяжелое течение, сроки антибактериальной терапии, прокальцитонин..

Укр. пульмонолог. журнал. 2013, № 3, С. 68–72.

Перцева Тетяна Олексіївна
 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
 Завідувачка кафедри факультетської терапії та ендокринології
 Член-кор. НАМН України, д. мед. н., професор
 9, вул. Дзержинського,
 м. Дніпропетровськ, 49044, Україна
 Тел.: 38 056 713-52-57, dsma@dsma.dp.ua

VALIDATION OF ANTIBACTERIAL THERAPY DURATION IN
PATIENTS WITH SEVERE COMMUNITY-ACQUIRED
PNEUMONIA

T. O. Pertseva, T. V. Kyreeva, K. O. Bielosludtceva, N. N. Petryk

Abstract

Questions about the optimal terming of antibiotic therapy (ABT) in patients with severe community acquired pneumonia (CAP) are not completely resolved. Overseas studies suggested that the duration of therapy in patients with severe lower respiratory tract infection could be significantly reduced in cases of serum procalcitonin (PCT) level individual monitoring.

The aim of this study was to validate the duration of ABT in patients with severe CAP under PCT monitoring and compare it with conventional regimens of treatment using retrospective analysis of clinical endpoints in two homogeneous subgroups of patients.

Results. Severity of condition of category 4 CAP patients was determined by combination of acute respiratory distress syndrome and systemic inflammatory response, which was confirmed by significant increase of systemic inflammation markers (PCT and C-reactive protein (CRP)). Additional indicators for the assessment of patients with CAP were the severity score, assessed by SMRT-CO scale, and serum level of PCT.

Conclusion. Along with clinical (1-2 residual clinical symptoms could still be present) and radiological improvement a 2-fold reduction of patient's serum PCT level could be a stopping criterion for ABT. This approach would significantly shorten the duration of therapy and gain both clinical and economic profit without any loss of effectiveness. Considering slow regression of CRP serum concentration, this parameter is not suitable for making a decision about the end of ABT.

Key words: pneumonia, severe course, timing of antibiotic therapy, procalcitonin.

Ukr. Pulmonol. J. 2013; 3: 68 –72.

Tetiana O. Pertseva
 Dnipropetrovsk state medical academy MOH of Ukraine
 Chief of faculty therapy and endocrinology chair
 Corresponding member of NAMS of Ukraine, professor
 9, Dzerzhynskogo str., Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
 Tel.: 38056 713-52-57
 dsma@dsma.dp.ua

Проблема раціональної антибіотикотерапії (АБТ) хворих на негоспітальні пневмонії (НП) належить до числа найбільш актуальних в сучасній пульмонології. Незважаючи на наявність потужного арсеналу антибіотиків, вибір оптимальної АБТ (зокрема, лікарського засобу, дози і форми препарату, схеми і тривалості лікування для конкретного пацієнта з НП) є складним завданням [2].

Той факт, що пацієнтам із НП тяжкого перебігу, госпіталізованим у відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) (IV група хворих на НП), слід невідкладно призначити АБТ, оскільки затримка з призначенням антибіотика навіть на 4 години достовірно підвищує летальність таких пацієнтів, вже не викликає сумніву [4, 6]. Проте питання щодо оптимальної тривалості АБТ хворих залишається предметом обговорення й до теперішнього часу [7].

© Перцева Т. О., Кіреєва Т. В., Белослудцева К. О., Петрик Н. Н., 2013

Загально визнано, що АБТ у хворих на НП нетяжкого перебігу може бути завершена після досягнення стійкої нормалізації температури тіла протягом 3–5 днів при позитивній динаміці інших симптомів і відсутності ознак клінічної нестабільності [4]. У таких випадках тривалість лікування складає, як правило, 7–10 днів [5]. За даними виконаних в останні роки міжнародних рандомізованих досліджень ефективність та безпечність застосування АБТ короткими курсами (протягом 3–5 днів) не відрізняються від ефективності та безпечності при прийомі препаратів традиційно більш тривалими курсами (протягом 7–10 днів) [10, 12]. Традиційно при виборі тривалості курсу АБТ хворих на НП враховується етіологічний чинник. Так, рекомендується лікувати мікоплазменну або хламідійну пневмонію протягом 10–14 днів, стафілококову або зумовлену грамнегативними ентеробактеріями — протягом 14–24 днів, легіонельозну — протягом 21 дня [5]. Якщо збудник не ідентифіковано, критеріями тривалості АБТ хворих на НП тяжкого перебігу стають динаміка клінічних ознак та відсутність формування ускладнень: зниження температури тіла до 37,5°C і нижче, зникнення симптомів інтоксикації, ознак дихальної недостатності та гнійного харкотиння, нормалізація або зниження кількості лейкоцитів в периферичній крові до $10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофільних гранулоцитів — менше 80 %, юних форм — менше 6 % при відсутності негативної динаміки за даними рентгенологічного дослідження.

Орієнтування на окремі клініко-рентгенологічні або лабораторні показники захворювання не є доцільним. Слід пам'ятати, що мета АБТ зводиться, насамперед, до ерадикації збудника або пригнічення його подальшого розмноження, а запальна реакція легеневої тканини регресує повільніше і не потребує пролонгації АБТ у тому випадку, коли клінічна симптоматика регресувала, а рентгенологічно залишаються незначущі зміни [1].

Крім того, зарубіжні дослідники останнього часу схиляються не до уніфікування оптимальних строків АБТ при тяжкій НП, а до їх індивідуалізації. Численні моно- і мульти-центрові рандомізовані контрольовані дослідження демонструють, що тривалість терапії значно зменшується, якщо враховувати результати індивідуального моніторингу сироваткового рівня прокальцитоніну (ПКТ). Рекомендується завершувати АБТ при зниженні рівня ПКТ на 80–90 % від максимально зафіксованого його значення у конкретного пацієнта або при його значенні нижче за 0,1 нг/мл [8,14].

Враховуючи те, що ПКТ синтезується тільки під дією токсинів бактеріальних агентів, а рівень його дуже швидко знижується при повній ерадикації бактеріальних чинників, моніторинг індивідуального рівня ПКТ на сьогодні є обґрунтованим. Так, доведено, що у хворих з тяжкою інфекцією нижніх дихальних шляхів (ІНДШ) ПКТ-стратегія дозволяє знизити кількість днів антибактеріальної терапії з традиційних 8–14 днів до 3–7 днів, що скорочує ризик розвитку антибіотикорезистентності. Завдяки високому рівню доказовості ПКТ-стратегії, що відображена майже у 2000 наукових публікаціях та у 14 рандомізованих контрольованих дослідженнях, вона була рекомендована до застосування експертами Американського Торакального Товариства (American Thoracic Society (ATS)) та Європейського Респіраторного Товариства

(European Respiratory Society (ERS)) при лікуванні хворих на ІНДШ, НП нетяжкого та тяжкого перебігу [9, 15]. На рис. 1 представлені результати шести рандомізованих досліджень (Procalcitonin Guided Antibiotic Use in Acute Respiratory Tract Infections (PARTI), Procalcitonin Protocol to Shorten the Antibiotic Therapy in Febrile Neutropenia (1-PCT), Procalcitonin Guided Antibiotic Therapy and Hospitalisation in Patients With Lower Respiratory Tract Infections (proHOSP), Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia (proCAP), Procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (proCOLD), Procalcitonin for Triage of Patients with Respiratory Tract Symptoms (proRESP)), що відображують зменшення тривалості АБТ у хворих на ІНДШ при використанні в якості критерію до відміни АБТ рівня ПКТ у порівнянні з традиційними схемами АБТ [11].

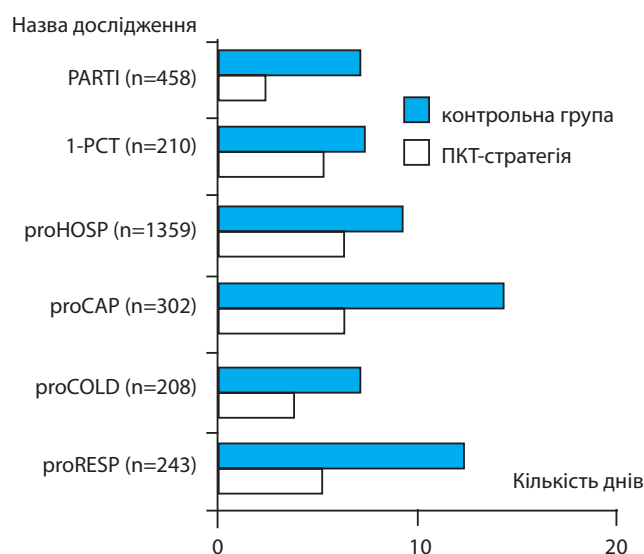


Рис 1. Тривалість АБТ (дні) за ПКТ-стратегією та за традиційною схемою (контрольна група) при ІНДШ.

В нашій країні дані про ефективність використання ПКТ-стратегії у хворих на НП тяжкого перебігу відсутні.

Таким чином, питання щодо оптимальних строків АБТ хворих на НП тяжкого перебігу все ще залишаються остаточно невирішеними. У зв'язку з цим метою проведеного нами дослідження було обґрунтувати тривалість антибіотикотерапії у хворих на НП тяжкого перебігу з урахуванням моніторингу сироваткового рівня такого маркера системного запалення як ПКТ.

Матеріали та методи досліджень

У дослідження було включено 40 хворих з верифікованим діагнозом НП тяжкого перебігу (середній вік — $57,1 \pm 3,1$ років, чоловіків — 30 (75 %), жінок — 10 (25 %)). Формулювання клінічного діагнозу проводилось згідно з національними рекомендаціями [4].

Проводились аналіз об'єктивних даних, оцінка результатів загальноклінічних методів досліджень (загального аналізу крові, харкотиння, даних рентгенограм органів грудної порожнини), ідентифікація бактеріальних збудників, визначення сироваткового рівня ПКТ.

Виразність задишки оцінювалась за запропонованою нами 5-бальною шкалою: 0 балів — відсутність задишки, 1 бал — легка задишка, 2 бали — помірна, 3 бали — виражена, 4 бали — дуже виражена задишка та необхідність у зв'язку з цим у респіраторній підтримці.

Виразність кашлю оцінювалась за запропонованою нами 5-бальною шкалою: 0 балів — кашель відсутній; 1 бал — кашель невиразний, рідкий; 2 бали — кашель виразний, частий; 3 бали — кашель дуже виразний, частий; 4 бали — кашель дуже виразний, майже постійний.

Для комплексної оцінки тяжкості стану та визначення ризику щодо потреби в респіраторній підтримці та вазопресорах була використана бальна оцінка даних за шкалою SMRT-CO, згідно з якою дуже низький ризик відповідав 0 балам, низький ризик — 1 балу, середній ризик — 2 балам, високий ризик — 3 балам, дуже високий — 4 та більше [13].

Ідентифікація етіологічного збудника проводилась шляхом мікробіологічного аналізу харкотиння хворих та експрес-діагностики респіраторних патогенів у харкотинні за допомогою мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції.

Виразність системного запалення оцінювалась шляхом визначення сироваткового рівня ПКТ високочутливим методом імунохімічної електрохемілюмінесценції за допомогою тест-систем «Elecsys PCT» («B.R.A.H.M.S», Німеччина) з використанням імунохімічного електрохемілюмінесцентного аналізатора «Cobas E411» («RocheDiagnostics GmbH», Німеччина), а також сироваткового рівня С-реактивного протеїну (СРП) імунотурбодиметричним методом. Для цього проводився забір венозної крові в першу добу стаціонарного лікування до призначення АБТ (етап 1), на 3–5 добу АБТ (етап 2), на 8–10 добу АБТ (етап 3), на 14–20 добу АБТ (етап 4) лише у хворих, яким проводилось більш тривале лікування. Оцінка результатів проводилась відносно встановлених норм [10].

Усі хворі дали письмову згоду на проведення досліджень.

Статистична обробка отриманих результатів досліджень проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані у пакетах програм EXCEL-2003 (№ 74017-641-9475201-57075) та STATISTICA 6.0 (№ 31415926535897) [3].

Результати та їх обговорення

При надходженні до ВРІТ (етап 1) усі хворі мали одну або декілька клінічних ознак тяжкої НП в сукупності з рентгенологічними ознаками двобічних інфільтративних змін у легенях. На цьому етапі після верифікації діагнозу оцінювались результати лабораторних даних, проводився забір крові для визначення вихідного рівня ПКТ та призначалась комбінована парентеральна АБТ згідно з національними рекомендаціями: «захищений» амінопеніцилін (амоксцилін/клавуланова кислота або ампіцилін/сульбактам) або цефалоспорин III покоління (цефтриаксон) у поєднанні з макролідом; у якості альтернативної терапії використовувалась комбінація фторхінолону III або IV покоління із «захищеним» амінопеніциліном або цефалоспорином III покоління [3].

На етапі 1 хворі мали виражену задишку ((3,8±0,1)

бали в цілому по групі), виражений та частий кашель ((2,7±0,1) балів); середня температура тіла склала (38,1±0,1)°C, частота дихальних рухів (ЧДР) — (3±0,7) за хвилину. За результатами бальної оцінки шкали SMRT-CO хворі мали високий ризик потреби у респіраторній підтримці та вазопресорах — (5,1±0,2) балів. Дані загального аналізу крові вказували на наявність вираженої запальної реакції: лейкоцитоз (11,03×10⁹/л) з паличкоядерним зсувом — (25,4±2,1) %, що супроводжувався значно прискореною швидкістю осідання еритроцитів — (41,2±2,6) мм/г.

Значно підвищеними були і сироваткові рівні маркерів запалення. Рівень ПКТ на цьому етапі склав (17,8 ± 4,22) нг/мл, що значущо перевищувало загальноприйнятну норму (до 0,1 нг/мл) (p<0,001 за U-критерієм Манна-Уїтні). Привернуло увагу те, що у 10 хворих (40 %) цей показник був вищим за норму більш як у 100 разів.

Сироватковий рівень СРП на етапі 1 значущо відрізнявся від нормальних величин та склав (251,6±20,88) мг/л (у нормі — до 10 мг/л) (p<0,001 за U-критерієм Манна-Уїтні), що перевищував прийнятну норму більш ніж у 25 разів.

Мікробіологічне дослідження було проведено у 17 хворих з продуктивним кашлем, у 10 випадках агент вдалося виділити. У 5 хворих був ідентифікований пневмокок, у 2 — синьогнійна паличка, у 2 — мікст-інфекція (*Streptococcus spp.*+*Neisseria meningitides* та *Streptococcus spp.*+*Neisseria meningitides*+*Staphylococcus aureus*).

На етапі 2 було виявлено, що стан 38 (94,7 %) хворих значно покращився. У них зменшилась виразність кашлю та задишки, знизилась ЧДР та температура тіла, знизився лейкоцитоз та зменшилась кількість паличкоядерних нейтрофілів, знизилась сироваткові рівні ПКТ та СРП. У 2 хворих спостерігалась відсутність позитивних клінічних змін на фоні погіршення лабораторних показників та підвищення рівня ПКТ. Враховуючи, що у одного хворого за результатами мікробіологічного дослідження харкотиння був ідентифікований *Staphylococcus aureus*, чутливий лише до моксифлоксацину, призначену емпіричну АБТ (комбінацію цефтриаксону та азитроміцину), було замінено на комбінацію моксифлоксацину та тієнаму. У другого хворого за результатами мікробіологічного дослідження харкотиння було ідентифіковано *Pseudomonas aeruginosa*; враховуючи відсутність клінічного ефекту на призначену емпірично АБТ (комбінацію цефтриаксону та левофлоксацину), що не призвела до покращення клінічного стану, її було замінено на терапію препаратами, що мають максимальну активність по відношенню до *Pseudomonas aeruginosa* (комбінацію іміпенему з цефепімом).

На етапі 3 стан усіх хворих ще більш покращився, хоча у них і виявлялись ті чи інші симптоми захворювання: послаблення легеневого звуку, невиразні одно- або двобічні хрипи, дещо підвищена температура тіла (максимально до 37,2°C), клінічно незначущі зміни запального характеру у загальному аналізі крові, дещо збільшений сироватковий рівень СРП. При цьому, сироватковий рівень ПКТ у всіх хворих знизився більш як на 85 % (мінімум — на 89,2 %, максимум — на 99,95 %) від індивідуальних рівнів на етапі 1 та досяг нормальних значень. Медіани, квартилі та викиди

сироваткового рівня ПКТ хворих на етапі 3 порівняно з етапом 1 представлені на рис. 2.

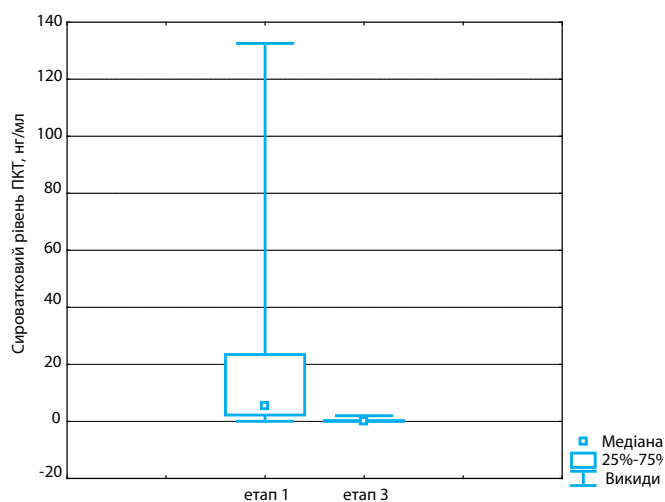


Рис. 2. Сироваткові рівні ПКТ у хворих на НП тяжкого перебігу.

Не дивлячись на те, що за клінічними ознаками, рентгенологічними даними та сироватковим рівнем ПКТ (з урахуванням Міжнародних рекомендацій щодо припинення АБТ при зниженні рівня ПКТ на 80–90 % від максимального зафіксованого його значення у конкретного пацієнта або при його значенні нижче за 0,1 нг/мл) усі хворі могли б бути переведеними до загальнотерапевтичного відділення для подальшого відновлювального лікування з відміною АБТ, проте частина лікарів традиційно уникала припинення хворими етіотропного лікування, враховуючи тяжкість захворювання та наявність залишкових ознак пневмонії.

Таким чином, на етапі 3 сформувалось 2 підгрупи хворих: 1 підгрупа — 17 (42,5 %) осіб, яким АБТ була припинена на 8–10 добу лікування, та 2 підгрупа — 23 (57,5 %) особи, яким АБТ традиційно була продовжена.

Після закінчення хворими повних курсів лікування нами був проведений ретроспективний аналіз клінічних показників у підгрупах хворих, враховуючи їх дані як на етапі 1, так і на етапі 3. Було визначено, що загалом підгрупи були однорідними за віком, статтю, виразністю клінічних ознак, потребою в респіраторній підтримці та вазопресорах за шкалою SMRT-CO та рівнем ПКТ (табл. 1, 2).

Після відміни АБТ за хворими підгрупи 1 проводилось щоденне спостереження з аналізом об'єктивних даних. У жодному випадку не відбулось погіршення клінічної симптоматики. На етапі 4 виявилось, що у 2 хворих на 1–2 добу після відміни АБТ спостерігалось короткочасне підвищення температури тіла до 37,5°C, проте індивідуальний рівень ПКТ у цих пацієнтів продовжував знижуватись. Такі клініко-лабораторні дані дозволяють не поновлювати АБТ хворим підгрупи 1. Тривалість АБТ у цих хворих склала (8,8±1,9) днів ($p < 0,05$ за U-критерієм Манна-Уїтні порівняно з підгрупою 2).

У всіх хворих підгрупи 2 також спостерігалось вилікування, проте термін АБТ склав (14,6 ± 1,0) днів, а у трьох осіб досяг 21, 23 та 25 днів.

Таблиця 1
Характеристика обстежених хворих у підгрупах за клінічними даними на етапах 1 та 3

Показник	Підгрупи обстежених			
	1 (n=17)		2 (n=23)	
	етап 1	етап 3	етап 1	етап 3
Середній вік, роки	61,3 ± 4,2		53,6 ± 4,3	
Чоловіків (%)	10 (58,8 %)		20 (86,9 %)	
Жінок (%)	7 (41,2 %)		3 (13,1 %)	
Задихи (бали)	3,7±0,2	1,7±0,2	3,8±0,2*	1,6±0,3*
Кашель (бали)	2,7±0,2	1,2±0,2	2,7±0,2*	1,34±0,2*
ЧДР (за хвилину)	26,8±1,2	18,5±0,3	26,0±0,8*	18,4±0,3*
Температура тіла, °C	37,8±0,1	36,8±0,1	38,3±0,2*	36,8±0,1*
Потреба в респіраторній підтримці та вазопресорах за шкалою SMRT-CO (бали)	5,06±0,4		5,04±0,4*	

Примітки: * – $p_{1,2} > 0,05$ за U-критерієм Манна-Уїтні; 1, 2 – підгрупи обстежених.

Таблиця 2
Характеристика обстежених хворих у підгрупах за сироватковими рівнями ПКТ та СРП на етапах 1 та 3

Показник	Норма	Підгрупи обстежених			
		2 (n=17)		1 (n=23)	
		етап 1	етап 3	етап 1	етап 3
сироватковий рівень СРП, мг/л	<10	188,5±31,2*	40,0±9,1*	293,7±25,1*	68,8±21,8**^
сироватковий рівень ПКТ, нг/мл	<0,1	20,1±6,8*	0,25±0,1	13,3±3,9**^	0,23±0,1^

Примітки: * – $p_{1,2-n} < 0,05$ за U-критерієм Манна-Уїтні; ^ – $p_{1-2} > 0,05$ за U-критерієм Манна-Уїтні; 1, 2 – підгрупи обстежених; n – нормальні величини.

Слід зазначити, що сироватковий рівень СРП у обох підгрупах перевищував нормальні значення не тільки на етапі 1, але і на етапах 3 та 4. Не дивлячись на те, що рівень СРП мав чітку тенденцію до зниження на усіх етапах лікування, проте він так і не досяг норми у більшості (36 (90 %)) хворих.

Висновки

1. Тяжкість хворих на НП IV категорії обумовлена поєднанням гострої дихальної недостатності та синдромом системної запальної відповіді, що підтверджується значним підвищенням рівнів маркерів системного запалення (ПКТ та СРП).

2. Додатковими показниками для оцінки стану хворого на НП тяжкого перебігу є бальна оцінка стану за шкалою SMRT-CO та визначення сироваткового рівня ПКТ.

3. За наявності позитивної клінічної та рентгенологічної динаміки, а також наявності 1–2 залишкових симптомів у хворих на НП тяжкого перебігу критерієм до відміни АБТ є суттєве (майже у 2 рази) зниження індивідуального сироваткового рівня ПКТ, що дозволяє значно скоротити строк АБТ та забезпечити клінічну й економічну перевагу без втрати ефективності лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дворецкий, Л. И. Ошибки в антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике [Текст] / Л. И. Дворецкий, С. В. Яковлев // Лечащий врач. — 2003. — № 8. — С. 5–8.
2. Куценко, М. А. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии, требующей госпитализации: возможности использования внутривенной формы азитромицина [Текст] / М. А. Куценко, А. Г. Чучалин // РМЖ. — 2012. — № 26. — С. 2–7.
3. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Exel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2000. — 320 с. — ISBN 966-7632-16-4. МедиаСфера, 2002. — 312 с.
4. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія» [Текст] : Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. — Київ, 2007. — 146 с.
5. Феценко, Ю. І. Сучасні принципи діагностики та лікування негоспітальних пневмоній [Текст] / Ю. І. Феценко, О. Я. Дзюблик, О. О. Мухін // Мистецтво лікування. — 2003. — № 5. — С. 12–18.
6. Феценко, Ю. І. Антибактеріальна терапія хворих на негоспітальну пневмонію в стаціонарних умовах [Текст] / Ю. І. Феценко, О. Я. Дзюблик // Укр. пульмонол. журн. — 2006. — № 2. — С. 3–5.
7. Чучалин, А. Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике [Текст] / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников // Consilium medicum. — Т. 5, № 4. — 2003. — С.16–19.
8. Christ-Crain, M. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial [Text] / M. Christ-Crain, D. Jaccard-Stolz, R. Bingisser // Lancet. — 2004. — Vol. 363. — P. 600–607.
9. Dellinger, R. P. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America [Text] / R. P. Dellinger et al. // Critical Care Medicine. — 2008. — Vol. 36 (1). — P. 296–327.
10. Dimopoulos, G. Short-versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis [Text] / G. Dimopoulos, D. K. Matthaiou, D. E. Karageorgopoulos // Drugs. — 2008. — Vol. 68 (13). — P. 1841–1854.
11. Expert, P. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy / P. Expert, P. Schuetz, W. Albrich [Text] // Review of Anti-infective Therapy. — 2010. — Vol. 8. — P. 575–587.
12. Li, J. Z. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis [Text] / J. Z. Li, L. G. Winston, D. H. Moore // American Journal of Medicine. — 2007. — Vol. 120 (9). — P. 783–790.
13. Patrick, G. P. SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired Pneumonia / G. P. Patrick, R. Wolfe, M. Whitby [Text] // Clinical Infectious Diseases. — 2008. — Vol. 47 (3). — P. 375–384.
14. Schuetz, P. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy [Text] / P. Schuetz et al. // Expert Review of Anti-infective Therapy Journal. — 2010. — Vol. 8. — P. 575–587.
15. Woodhead, M. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections — jointly written by the European Respiratory Society and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [Text] / M. Woodhead et al. // Clinical Microbiology and Infection. — 2011. — Vol. 17. — P. 2–24.

REFERENCES

1. Dvoretzkiy LI, Yakovlev SV. *Oshibki v antibakterialnoy terapii infektsii dykhatelnykh putey v ambulatornoй praktike* (Mistakes in the antibacterial therapy of respiratory tract infections in ambulatory practice). *Lechashchiy vrach*. 2003;No 8:5-8.
2. Kutsenko MA, Chuchalin AG. *Antibakterialnaya terapiya vnebolnichnoy pnevmonii, trebuyushchey hospitalizatsii: vozmozhnosti ispolzovaniya vnutrivennoy formy azitromitsina* (Antibiotic therapy of community-acquired pneumonia requiring hospitalization: the possibility of using the intravenous form of azithromycin). *RMZH*. 2012;No 26:2-7.
3. Lapach SN, Gubenko AV, Babich PN. *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniyem Exel* (Statistical methods using Exel in biomedical studies). K: Morion, 2000. 320 p. ISBN 966-7632-16-4. MediaSfera, 2002. 312 p.
4. *Ministerstvo okhorony zdorovya Ukrainy. Pro zatverdzhennya klinichnykh protokoliv nadannya medychnoy dopomogi za spetsialnistyu "Pulmonologiya". Nakaz № 128 vid 19.03.2007. Kyiv: Veles. 2007;146 s.* (Ministry of health of Ukraine. Approval of clinical protocols for provision of medical care. Decree # 128 dated 19.03.2007).
5. Feshchenko Yul, Dziublyk OYa, Mukhin OO. *Suchasni pryntsyipy diagnostyky ta likuvannya negospitalnykh pnevmoniy* (Modern principles of diagnosis and treatment of community acquired pneumonia). *Mystetstvo likuvannya*. 2003;No 5:12-18.
6. Feshchenko Yul, Dziublyk OYa. *Antybakterialna pnevmoniya khvorykh na negospitalnu pnevmoniyu v statsionarnykh umovakh* (Antimicrobial therapy of patients with community acquired pneumonia in hospital). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2006; No 2:3-5.
7. Chuchalin AG, Sinopalnikov AI. *Vnebolnichnaya pnevmoniya u vzroslykh: prakticheskoye posobiye po diagnostike, lecheniyu i profilaktike* (Community-acquired pneumonia in adults: a practical guidance for the diagnosis, treatment and prevention). *Consilium medicum*. 2003;5(4):16-19.
8. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004;363:600–607.
9. Dellinger RP, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Critical Care Medicine*. 2008;36(1):296–327.
10. Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE. Short-versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs*. 2008;68(13):1841–1854.
11. Expert P, Schuetz P, Albrich W. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Review of Anti-infective Therapy*. 2010;8:575–587.
12. Li JZ, Winston LG, Moore DH. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *American Journal of Medicine*. 2007;120(9):783–790.
13. Patrick GP, Wolfe R, Whitby M. SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47(3):375–384.
14. Schuetz P, et al. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Review of Anti-infective Therapy Journal*. 2010;8:575–587.
15. Woodhead M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections — jointly written by the European Respiratory Society and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17:2–24.