

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Visuomenėje įgytos pneumonijos gydymo veiksmingumo vertinimas
Evaluation of Treatment Efficacy in Community-acquired Pneumonia

Ignas Ulozas, VI kursas, 17 grupė

Klinikinės medicinos institutas
Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Darbo vadovė

Lekt. Giedrė Cincilevičiūtė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Klinikos vadovas

Prof. (HP) dr. Edvardas Danila

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-20

Studento elektroninio pašto adresas: ignas.ulozas@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS.....	3
SANTRAUKA.....	4
SUMMARY	4
ĮVADAS	5
DARBO METODIKA	6
VISUOMENĖJE ĮGYTOS PNEUMONIJOS ETIOLOGIJA	6
VISUOMENĖJE ĮGYTOS PNEUMONIJOS DIAGNOSTIKA	8
LIGONIO, SERGANČIO VISUOMENĖJE ĮGYTA PNEUMONIJA, BŪKLĖS VERTINIMAS	9
VISUOMENĖJE ĮGYTOS PNEUMONIJOS GYDYMAS	12
VISUOMENĖJE ĮGYTOS PNEUMONIJOS GYDYMO VEIKSMINGUMO VERTINIMAS .	14
IŠVADOS	18
LITERATŪROS SARAŠAS	19

SANTRUMPOS

VIP – visuomenėje įgyta pneumonija

JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos

CRB – C reaktyvusis baltymas

PCT – procalcitoninas

CURB – skalė, kurioje vertinama sąmonė, šlapalas, kvėpavimo dažnis, kraujo spaudimas

CURB65 – skalė, kurioje vertinama sąmonė, šlapalo koncentracija, kvėpavimo dažnis, kraujo spaudimas, amžius (> 65 metai)

PaO₂ – arterinio kraujo parcialinis deguonies slėgis

FiO₂ – įkvepiamo oro deguonies koncentracija

PaCO₂ – arterinio kraujo parcialinis anglies dioksido slėgis

SpO₂ – arterinio kraujo išotininimas deguonimi

MRSA – meticilinui rezistentiškas *S. aureus*

PSI – pneumonijos sunkumo vertinimo skalė

SANTRAUKA

Visuomenėje įgyta pneumonija yra plaučių infekcinė liga, kuri apima parenchimą ir pasireiškia pacientui, nebuvusiam sveikatos priežiūros įstaigoje artimiausiu metu. Dažniausias sukėlėjas – *Streptococcus pneumoniae*. Remiantis Lietuvos nacionalinėmis gydymo gairėmis – amoksicilinas yra pirmo pasirinkimo vaistas, nes dauguma padermių yra jautrios β -laktaminiams antibiotikams. Visuotinai priimtų gydymo efektyvumo vertinimo kriterijų nėra. Svarbu stebėti klinikinių simptomų, pneumonijos ir jos komplikacijų, bei gretutinių ligų eigą. Klinikinio stabilumo vertinimas išlieka svarbiausias veiksnys sėkmingai gydymo eigai užtikrinti. Paskyrus gydymą, pirmiausiai jo efektyvumą nurodo pasiektas klinikinis stabilumas. Pagal poreikį monitoruojami kraujo uždegiminiai rodikliai, kurie dažniau nurodo komplikacijų riziką. Svarbiausias instrumentinės diagnostikos ir ligos dinamikos stebėjimo metodas – krūtinės ląstos rentgenograma, tačiau radiologinis pagerėjimas stebimas gerokai vėliau nei klinikinis. Didelę svarbą turi ir ultragarsinis tyrimas, kuriuo galima aptikti ankstyvas ligos komplikacijas, vertinti jų dinamiką.

RAKTINIAI ŽODŽIAI: Visuomenėje įgyta pneumonija; gydymo efektyvumas; klinikinis stabilumas;

SUMMARY

Community acquired pneumonia is an infectious disease, which affects the parenchyma, and it occurs for a patient, which has not been in a hospital setting recently. The most common pathogen is *Streptococcus pneumoniae*. Based on the Lithuanian national treatment guidelines for community acquired pneumonia – amoxicillin is the most prescribed treatment option, because most pathogens are susceptible to β -lactam group antibiotics. There are no globally accepted criteria for evaluating the efficacy of treatment. Monitoring the progression of clinical symptoms, pneumonia and its complications, along with comorbidities, remains the most important aspects. Clinical stability ensures a successful treatment course. During treatment, reaching clinical stability demonstrates treatment efficacy. Additionally, if needed, blood markers are used for the evaluation of possible complications. Chest X-ray remains the most prominent tool for the

assessment of the disease, however, clinical symptoms improvement is noticed first. Chest ultrasound is on the rise, because it can easily detect early potential complications and assess the progression of community acquired pneumonia.

KEYWORDS: Community acquired pneumonia; treatment efficacy; clinical stability

IVADAS

Visuomenėje įgyta pneumonija (VĮP) yra ūminė plaučių infekcija, kuri apima plaučių parenchimą bei pasireiškia asmeniui, nebuvusiam sveikatos apžiūros įstaigoje pastaruoju metu ar neturėjusiam kontakto su sveikatos apsaugos įstaigoje dirbančiu personalu. Šios ligos simptomų spektras gali būti labai platus: nuo besimptomės formos iki nekrotizuojančios ar kelias plaučių skiltis apimančios ligos komplikuotos septiniu šoku. (1) VĮP rizikos veiksniai: vyresnis amžius, rūkymas, aplinkos poveikis, funkcinis neįgalumas, bronchinė astma, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, imunosupresinių vaistų vartojimas bei skrandžio rūgštingumą mažinančių preparatų vartojimas. (2) Statistiškai dažniausiai pasitaikantys bakterinės VĮP sukėlėjai: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ir *S. aureus*. (3)

VĮP yra viena iš pirmaujančių letaliai pasibaigti galinčių infekcinių ligų. Dėl šios ligos sveikatos apsaugos sistemos visame pasaulyje jaučia dideles pasekmes, nepaisant vis tobulėjančios diagnostikos metodų, prevencinių vakcinų bei atsirandančių naujų vaistų. (4) Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis 4 dažniausia mirties priežastis 2019 metais visame pasaulyje buvo VĮP. Taip pat ji buvo pirmoji dažniausia mirties priežastis užkrečiamų ligų grupėje. (5) Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) hospitalizacijos atveju gydymo kaina vyresnių nei 65 metų pacientų siekdavo vidutiniškai 7166 JAV dolerių, jaunesnių – 6042 JAV dolerių. (6) Danijoje vieno lovodienio kaina, gydant VĮP, vidutiniškai siekė 995€. (7) 2005 metais buvo daugiau nei 60,000 mirties atvejų JAV vyresniems nei 15 metų asmenis, o hospitalizacijos santykis siekė 1667 atvejus 100,000 gyventojų. Iš jų nuo 10% iki 20% atsidurdavo intensyvios terapijos skyriuje. (8)

Didžioji dalis VĮP atvejų yra gydoma empiriškai. Tinkamas antibiotiko pasirinkimas tampa vis sunkesne užduotimi dėl vis didėjančio bakterijų atsparumo antibiotikams bei patogenų skirtumų, esančių tarp skirtingų šalių bei regionų. (9) Siekiant užtikrinti sėkmingą gydymo eigą privalomas tinkamas, individualus, apgalvotas medikamento parinkimas bei laiku paskirtas

teisingas gydymas. Paskyrus gydymą – svarbu vertinti paciento būklės stabilumą. Tokiu būdu užtikrinamas efektyvus gydymo procesas, išvengiama komplikacijų, mažėja mirties tikimybė bei taupomi gydymo kaštai. Šio darbo tikslas – apžvelgti viešai publikuotą literatūrą bei, remiantis ja, įvertinti bakterinės etiologijos visuomenėje įgytos pneumonijos diagnostiką, ligos sunkumo vertinimo metodiką, gydymo būdus, bei gydymo efektyvumo bei paciento būklės stabilumo kriterijus.

DARBO METODIKA

Šiame darbe yra apžvelgiami publikuoti moksliniai straipsniai apie visuomenėje įgytą pneumoniją, jos diagnostikos ir gydymo ypatumus. Apžvalga atlikta naudojantis „PubMed“ ir „Google Scholar“ duomenų bazėmis. Naudojantis raktažodžiais „visuomenėje įgyta pneumonija“, „visuomenėje įgytos pneumonijos gydymo gairės“, „visuomenėje įgytos pneumonijos ekonominė įtaka“, „visuomenėje įgytos pneumonijos epidemiologija“, „visuomenėje įgytos pneumonijos rizikos veiksniai“, „visuomenėje įgyta pneumonija ir antibiotikų atsparumas“, „visuomenėje įgytos pneumonijos gydymo efektyvumas“ buvo atrinkti ir analizuoti įvairūs moksliniai straipsniai. Pagrindiniai kriterijai, pagal kuriuos buvo atlikta analizė, buvo tokie:

- Surasti informaciją apie bakterinės kilmės VĮP diagnostiką, gydymą, vartojamų medikamentų spektrą;
- Surasti dažniausius galimus ligos sukėlėjus;
- Surasti dažniausiai skiriamus medikamentus VĮP gydyti, atsižvelgiant į ligos sukėlėją ir galimą atsparumą vaistiniam preparatui;
- Informacijos šaltiniams nebuvo taikomas publikavimo datos kriterijus.
- Informacijos rinkimo periodas – nuo 2022-04-01 iki 2022-05-18.

VISUOMENĖJE ĮGYTOS PNEUMONIJOS ETIOLOGIJA

Dažniausi bakterinės VĮP sukėlėjai yra *S. pneumoniae* (49,6%), *H. influenzae* (13,8%), *S. aureus* (9,1%) ir *Enterobacteriaceae spp.* (4,8%). (10) Žmogaus organizme yra 6 pagrindiniai apsauginiai mechanizmai apsiginti nuo VĮP patogenų: aerodinaminė filtracija, kosulio refleksas, mukociliarinis transportas, fagocitinių ląstelių funkcija, imunologinės funkcijos, kvėpavimo takų

sekreto išsivalymas. Šių sistemų veiklos sutrikimas daro įtaką VĮP epidemiologijai, rizikos veiksniams bei ligos baigtims. (10) Europos klinikinės mikrobiologijos ir užkrečiamųjų ligų organizacija 2011 metais išleistose „Apatinių kvėpavimo takų infekcijų rekomendacijose“ išskiria šiuos bakterinės kilmės VĮP sukėlėjus: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*. Tarp viduląstelių sukėlėjų labiausiai paplitęs *M. pneumoniae*, mažiau paplitę *Legionella spp.*, *Chlamydia spp.*, kurie sukelia iki 30 proc. VĮP atvejų. (11)

Prina ir kt. 2015 metais atliktame tyrime buvo pateiktos išvados, kad iš 1784 pacientų dažniausias ligos sukėlėjas buvo *S. pneumoniae*, atrastas pas 44% pacientų, *L. pneumophila* – 8%, *H. influenzae* – 6%, *M. pneumoniae* – 4,8%, *C. pneumoniae* – 4,3%, *P. aeruginosa* – 4%, *Enterobacteriaceae spp.* – 3%, *S. aureus* – 3%, *Coxiella burnetii* – 2,4%. (12) *S. pneumoniae* išlieka dažniausiai VĮP pacientams aptinkama bakterija visose galimose gydymo vietose (ambulatoriniai pacientai, hospitalizuoti pacientai ir pacientai, esantys reanimacijos-intensyvios terapijos skyriuje). *S. pneumoniae* rezistentiškumas tam tikriems antibakteriniams vaistams išlieka labai skirtingas tarp šalių. Pastebima tendencija, jog *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* ir *L. pneumophila* sukeltų ligos atvejų daugėja. (4)

Atsižvelgiant į rizikos veiksnius, galima susiaurinti potencialių VĮP sukėlėjų ratą. Lentelė Nr. 1 iliustruoja rizikos veiksnių sąsają su dažniausiais ligos sukėlėjais.

Rizikos veiksnys	Potencialūs ligos sukėlėjai
Alkoholizmas	Anaerobinė burnos flora, <i>K. pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Aspiracija	Anaerobinė burnos flora
Bioterrorizmas	<i>B. anthracis</i> , <i>F. tularensis</i> , <i>Y. pestis</i>
Lėtinė obstrukcinė plaučių liga ar rūkymas	<i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>P. aeruginosa</i> ar kitos gram-neigiamos lazdelės, <i>S. pneumoniae</i>
Gyvulininkystė	<i>C. burnetii</i>
ŽIV infekcija	Ankstyva: <i>H. influenzae</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. pneumoniae</i> . Vėlyva: <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Cryptococcus spp.</i> , <i>H. capsulatum</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Nocardia sp.</i> , <i>P. jiroveci</i>

Atostogos viešbutyje ar kruiziniam laivui	<i>Legionella spp.</i>
Intraveninių narkotikų vartojimas	<i>M. tuberculosis, S. aureus (įskaitant MRSA), S. pneumoniae</i>

Lentelė Nr. 1 Ryšys tarp įtariamo ligos sukėlėjo ir rizikos veiksnio. (13)

VISUOMENĖJE ĮGYTOS PNEUMONIJOS DIAGNOSTIKA

Teisinga klinikinė ligos diagnozė yra svarbi skiriant tinkamą bei efektyvų gydymą. Klinikiniai diagnostiniai kriterijai, įtariant VĮP:

- Ligos pradžia nesusijusi su klinicine aplinka, pasireiškę būnant visuomenėje.
- Simptomai, būdingi VĮP: naujai pasireiškęs kosulys arba paūmėjimas jau egzistuojančių kvėpavimo sistemos simptomų, tokių kaip kosulys, krūtinės skausmas, oro trūkumas, atsikosėjimas krauju, karščiavimas.
- Krūtinės rentgenogramoje matomi nauji infiltratai, skilčių bei segmentų susiliejimai, intersticiniai pakitimai, skysčio atsiradimas pleuros ertmėje. (14)

VĮP etiologiją patvirtinti tik iš anamnezės ir apžiūros negalime, tačiau kai kurie klinikiniai požymiai yra labiau būdingi tam tikriems sukėlėjams:

- *S. pneumoniae* yra būdinga staigi pradžia, febrilus karščiavimas, krūtinės skausmas. (15)
- Esant *Legionella spp.* infekcijai gali pasireikšti gastrointestiniai simptomai (vėmimas, viduriavimas), neurologinė simptomatika. Laboratoriniuose tyrimuose stebimi biocheminiai pakitimai – hiponatremija, hipofosfatemija. (15,16)
- *C. pneumoniae* būdingas kelias dienas trunkantis ligos prodromas ir galvos skausmas. Taip pat ligos eiga gali prasidėti nuo faringito, balso užkimimo. Šiam pasibaigus – atsirasti būdingesni VĮP simptomai: karščiavimas, kosulys. (15,17)
- *C. burnetii* manoma, kad sukelia febrilų karščiavimą bei sausą kosulį. Taip pat gali pasireikšti raumenų ar galvos skausmas. (15,18)

Krūtinės rentgenograma išlieka vienas svarbiausių instrumentinių tyrimų diagnozuojant VĮP ir jis atliekamas vienas iš pirmųjų, įtariant VĮP. Tam tikriems mikroorganizmams yra būdingi specifiniai radiologiniai bruožai, pvz. *S. aureus* būdingos irimo ertmės. (19,20) Krūtinės ląstos ultragarsinis tyrimas, kaip alternatyvus diagnostinis metodas, turi didelį jautrumą (94%) ir specifiškumą (96%) diagnozuojant VĮP. Jis turi tam tikrų pranašumų, lyginant su krūtinės rentgenograma – galima atlikti nėsčiosioms, prie paciento lovos, atliekamas greitai ir neskleidžia jonizuojančios radiacijos. Tačiau šis įrankis diagnozuojant VĮP reikalauja specifinių žinių ir gebėjimų iš specialistų, taip pat patikimesnių įrodymų apie jo naudą iš didesnio masto tyrimų. (21) Trečiasis VĮP diagnostikos metodas yra krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija. Tai labai tikslus, tačiau didelę jonizuojančią radiaciją skleidžiantis metodas, todėl nėra dažnai atliekamas. Šiuo diagnostikos būdu tiriami pacientai, kuriems pritaikius kitus tyrimo metodus diagnozė išlieka neaiški. (22) Apibendrinant, galima teigti, kad krūtinės ląstos rentgenograma išlieka svarbiausia instrumentine VĮP diagnostikos priemone.

Šiuo metu nėra jokių specifinių biocheminių tyrimų ar biocheminių tyrimų kombinacijų, galinčių tiksliai patvirtinti VĮP etiologiją. Dažniausiai tiriami ir vertinami yra C-reaktyvusis baltymas (CRB) ir prokalцитoninas (PCT) tačiau jų vaidmuo yra svarbesnis prognozuojant ligos eigą. (23)

LIGONIO, SERGANČIO VISUOMENĖJE ĮGYTA PNEUMONIJA, BŪKLĖS VERTINIMAS

Diagnozavus VĮP svarbu įvertinti ligos sunkumą. Tai padeda prognozuoti paciento ligos eigą, komplikacijų bei mirties riziką. CURB ligos sunkumo skalė („Confusion“, „Urea“, „Respiratory rate“, „Blood pressure“) vertinama nuo 0 iki 4 balų, duodant po vieną balą kiekvienam iš esamų kriterijų:

- Samonės sutrikimas
- Šlapalo koncentracija >7 mmol/l
- Kvėpavimo dažnis ≥ 30 kartų per minutę
- Diastolinis kraujo spaudimas ≤ 60 mmHg ar sistolinis kraujo spaudimas < 90 mmHg

0-1 balas – maža mirštamumo tikimybė (1,5%), rekomendacija ambulatoriniam gydymui, 2 balai – vidutinė mirštamumo tikimybė (9,2%), rekomendacija hospitalizacijai, 3 ir daugiau balų – aukšta

mirties tikimybė (22%), rekomenduojama hospitalizacija, jeigu reikia – į reanimacijos-intensyvios terapijos skyrių. (24,25) Atnaujinta CURB65 skalė prideda dar vieną papildomą kriterijų – amžius daugiau nei 65 metai, jis vertinimas 1 balu. Skalė nuo 0 iki 5 balų vertinama taip pat. (25)

Alternatyva CURB/CURB65 skalei vertinant paciento būklę, komplikacijų riziką bei mirštamumo tikimybę – PSI (**P**neumonia **S**everity **I**ndex) skalė. Vertinama 20 skirtingų kriterijų, kurie išskirstyti į 4 skirtingas kategorijas (lentelė Nr. 2).

Kriterijus	Balai
<i>Demografiniai rodikliai</i>	
Amžius	Amžius metais
Lytis	Vyras – 0 balų, moteris – -10 balų
Slaugos namų gyventojas	+10 balų
<i>Ligos</i>	
Onkologinės ligos	+30
Kepenų ligos	+20
Širdies nepakankamumas	+10
Smegenų kraujagyslių liga	+10
Inkstų ligos	+10
<i>Klinikinis ištyrimas</i>	
Sąmonės sutrikimai	+20
Kvėpavimo dažnis > 30k./min.	+20
Sistolinis AKS < 90 mmHg	+20
Temperatūra < 35° C ar ≥ 40° C	+15
Pulsas > 125 k./min.	+10
<i>Tyrimų duomenys</i>	
Kraujo pH < 7,35	+30
Šlapalas > 11 mmol/l	+20
Na < 130 mmol/l	+20
Hematokritas < 30%	+10
Gliukozė > 13,9 mmol/l	+10

PaO ₂ < 60 mmHg ar SaO ₂ < 90 %	+10
Skystis pleuros ertmėje	+10

Lentelė Nr. 2 Pneumonijos sunkumo skalės vertinimas

Lentelės balų suma vertinama taip: mažiau nei 50 – I komplikacijų bei mirštamumo rizikos kategorija, tarp 50 ir 70 – II kategorija, tarp 71 – 90 – III kategorija, 91 – 130 – IV kategorija, > 130 – V kategorija. I-III kategorijos pacientai vertinami kaip mažos mirties rizikos, IV – V – kaip didelės mirties rizikos. (26) Rekomendacijos: I-II kategorija – gydyti ambulatoriškai, III – IV – hospitalizacija, V – hospitalizacija reanimacijos-intensyvios terapijos skyriuje. (27)

Šių tyrimų trūkumai – CURB/CURB65 skalėje nėra vertinamos gretutinės ligos, todėl šių pacientų mirštamumo tikimybė gali būti didesnė, nei yra pateikiama rezultate. PSI skalėje – nėra įtrauktos plaučių ligos, jaunesni pacientai be gretutinių ligų gali būti įtraukti į žemesnės rizikos kategoriją ir negauti jiems tinkamo gydymo. (28) Taip pat yra teigiama, kad PSI skalė yra patikimesnė vertinant poreikį hospitalizacijai reanimacijos-intensyvios terapijos skyriuje, o CURB/CURB65 – vertinant mirštamumo tikimybę. (28)

JAV infekcinių ligų draugija su krūtinės chirurgų draugija VĮP gydymo gairėse nurodė didžiuosius ir mažuosius kriterijus suaugusiems pacientams, padedančius greitai įvertinti labai sunkią būklę. Didieji kriterijai:

- Septinis šokas
- Kvėpavimo funkcijos sutrikimas reikalaujantis mechaninės plaučių ventiliacijos.

Mažieji kriterijai:

- Sąmonės sutrikimas
- Kvėpavimo dažnis > 30 kartų per minutę
- Šlapalo koncentracija kraujyje > 7 mmol/l
- Leukopenija, pasireiškusi dėl infekcijos
- Trombocitopenija
- Hipotermija
- Hipotenzija
- PaO₂/FiO₂ < 250

- Daugiaskilteliniai infiltratai

Esant bent 1 didžiajam kriterijui ar bent 3 mažiesiems kriterijams diagnozuojama sunki VĮP, būtina neatidėliotina pagalba. (19,29)

Nair ir kt. apibendrina ir pateikė veiksnius, kurie predisponuoja sunkios eigos VĮP (lentelė Nr. 3)

Su pacientu susiję veiksniai	Patogenai specifiniai veiksniai	Su ligos sunkumu susiję veiksniai	Su ligos eiga susiję veiksniai
Amžius >65 metai	Vaistams atsparus <i>S. pneumoniae</i>	Leukopenija/Leukocitozė	Nepakankama antibiotikoterapija
Gretutinės ligos	<i>P. aeruginosa</i>	Trombocitų skaičius $\leq 10^5/\text{mm}^3$ arba $\geq 4 \times 10^5/\text{mm}^3$	Atidėtas gydymas reanimacijos-intensyvios terapijos skyriuje
Karščiavimo nebuvimas	Meticilinui atsparus <i>S. aureus</i>	$\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mmHg}$ arba $> 45 \text{ mmHg}$	Atidėta dirbtinė plaučių ventiliacija
Kvėpavimo dažnis >30 kartų per minutę	<i>Enterobacteriaceae</i> spp. turinti β -laktamazių	Daugiaskiltinė pneumonija	
Genetinė predispozicija		Bakteriemiija	
		Šokas, $\text{pH} < 7,35$, hipoalbuminemiija, padidėjęs šlapalas $\geq 7 \text{ mmol/l}$	

Lentelė Nr. 3 Rizikos veiksniai, predisponuojantys sunkios eigos VĮP. (30)

VISUOMENĖJE ĮGYTOS PNEUMONIJOS GYDYMAS

Pradedant gydyti VĮP yra svarbus pirminis empirinio vaisto pasirinkimas. Netinkamas pradinio vaisto pasirinkimas siejamas su prailginta gydymo trukme, ilgesniu hospitalizacijos laiku,

didesne gydymo kaina bei išaugusia mirštamumo tikimybe. Potencialaus patogeno įtarimas, atsižvelgiant į epidemiologinę situaciją, yra sėkmingo vaisto pasirinko ir, kartu, efektyvaus gydymo garantas. (31)

Remiantis VĮP gydymo rekomendacijomis Lietuvoje, pirminiam bakterinės etiologijos VĮP gydymui turėtų būti skiriami β -laktaminius antibiotikai. Lietuvoje dauguma *S. pneumoniae* padermių yra jautrios gydymui standartinėmis β -laktaminių antibiotikų dozėmis, todėl daugumai standartinis gydymas yra amoksicilinas 1g 4 kartus per parą. (27) Gydymas turėtų būti skiriamas kuo anksčiau, iškart diagnozavus ligą, nes tai padidina išgyvenamumo ir sumažina hospitalizacijos tikimybę. Kaip alternatyvūs vaistai (netoleruojant arba esant patvirtintai alergijai beta laktaminiams antibiotikams) gali būti skiriamas klaritromicinas (makrolidų grupė) 500mg 2k./d p/os arba doksiciklinas (tetraciklinų grupė) pirma dozė 200mg, vėliau – po 100mg 1k./d p/os. Jei yra įtariama, jog sukėlėjas yra *H. influenzae* – skiriamas aminopenicilinas su beta laktamazių inhibitoriumi (pvz. amoksicilinas su klavulano r.). *M. pneumoniae* arba *C. pneumoniae* sukeltą VĮP rekomenduojama gydyti klaritromicinu arba azitromicinu. (11)

Norvegijoje, pirmo pasirinkimo vaistas ambulatoriškai gydant nekomplikuotą VĮP yra Penicilinas G/V. Jo skyrimas yra asocijuojamas su mažesne remisijos tikimybe per 30 dienų, lyginant su kitais antibiotikais. (32) Vidutinė empiriškai skiriamo penicilino G/V monoterapijos gydymo trukmė yra 10 dienų. Lyginant su platesnio spektro antibiotikais, Penicilino G/V monoterapijos grupėje mirštamumas nebuvo statistiškai reikšmingai didesnis. (33) Tačiau yra įrodymų, jog amoksicilinas yra veiksmingesnis vaistas. Ispanijoje atlikto tyrimo metu buvo išsiaiškinta, jog amoksicilinas yra 28,6% pranašesnis prieš peniciliną V, vertinant kriterijus, kaip karščiavimo nebuvimas, bendros savijautos pagerėjimas bei kosulio išnykimas 14 dieną po paskirto gydymo. (34)

Tansarli ir kt. atliktame tyrime yra teigiama, kad rekomenduojama gydymo trukmė nėra aiškiai apibrėžta. Gydymo trukmė ambulatoriniams pacientams, trunkanti 6 ir mažiau dienų gali būti tokia pati efektyvi, kaip ir trunkanti 7 ar daugiau dienų. Trumpesnė gydymo trukmė taip pat rodė statistiškai reikšmingai mažesnę pacientų mirštamumą bei pašalinių reiškinių dažnį. Atsižvelgiant į teigiamą klinikinę dinamiką, 5 – 6 dienų antibiotikų gydymo kursas yra pakankamas gydant VĮP. (35) Prieš nutraukiant gydymą, privaloma kiekvieną atvejį vertinti individualiai. Nekomplikuotų atvejų atsakas į gydymą gali būti labai greitas (vidutiniškai 3

dienos), o sunkesnių atvejų gali pasireikšti vėliau (vidutiniškai nuo 14 iki 21 dienos). Kol neatsiras patikimesnių rodiklių vertinant gydymo efektyvumą, gydymo trukmė bus individuali kiekvienam pacientui. (36)

Pacientams, esantiems reanimacijos-intensyvios terapijos skyriuje, rekomenduojamas kombinuotas gydymas, įtraukiant β -laktامينius antibiotikus, makrolidus arba fluorochinolonus. Jeigu galima aspiracija rekomenduojama skirti ampiciliną su sulbaktamu, monoterapija nėra rekomenduojama. Įtariant *P. aeruginosa* etiologiją – skirtini anti-pseudomoniniai vaistai, tokie kaip piperacilinas su tazobaktamu, cefepimas, ceftazidimas, meropenemas ar imipenemas kartu su fluorochinolonais arba aminoglikozidais. Įtariant MRSA – vankomicinas arba linezolidas. (37) MRSA vis dažniau pasitaiko ir tarp įprastinių, ambulatoriškai gydomų VĮP atvejų. Tokiu atveju įprastinio β -laktaminės grupės antibiotiko gali nepakakti sėkmingam gydymo rezultatui pasiekti. (38) Labiau veiksmingas, gydant bet kokios kilmės MRSA, yra linezolidas. (39) Svarbu paminėti, jog pasiekus stabilią paciento būklę ir esant *S. pneumoniae* etiologijai, yra saugu pakeisti antibiotikų skyrimo formą – iš intraveninių į vartojamus *per os*. Klinikinės baigtys tokiu atveju nesikeičia. (40)

VISUOMENĖJE ĮGYTOS PNEUMONIJOS GYDymo VEIKSMINGUMO VERTINIMAS

Bakterinės etiologijos VĮP eiga priklauso nuo trijų veiksnių: žmogaus organizmo (funkcinės būklės, imuninės sistemos bei gretutinių ligų), infekcijos sukėlėjo savybių (virulentiškumo ir jautrumo antibiotikams), antibiotiko (paskyrimo laiko, dozės). (27) Klinikinė eiga pirmomis 7 hospitalizacijos dienomis gali būti charakterizuojama kaip klinikinis pagerėjimas, klinikinis pablogėjimas ar nekintanti VĮP. Klinikinis pagerėjimas gali būti skirstomas į ankstyvą (dažniausiai 3 – 4 hospitalizacijos diena) arba vėlyvą (dažniausiai 7 hospitalizacijos dieną). Klinikinis pablogėjimas taip pat gali būti skirstomas į ankstyvą pablogėjimą (pirmomis 3 hospitalizacijos dienomis) arba vėlyvą (vidutiniškai 7 hospitalizacijos dieną). Jeigu stebint paciento klinikinę būklę 7 dieną nėra pastebima jokios ligos eigos dinamikos – pacientas gali būti priskiriamas prie nekintančios VĮP grupės. (41)

Visuotiniai priimtų VĮP gydymo eigos vertinimo kriterijų ar specifinių rodiklių nėra, todėl būklės stebėjimas bei ligos dinamikos stebėjimas yra pagrindiniai gydymo efektyvumo vertinimo

kriterijai. Į šį vertinimą svarbu įtraukti ne tik pačios VĮP stebėjimą bei jos komplikacijų eigą, bet ir galimą gretutinių ligų paūmėjimą. (27) Paskyrus gydymą paciento gydymo veiksmingumą galima vertinti atsižvelgiant į keletą skirtingų kriterijų: klinikinius simptomus, tokius kaip sąmonės būklė, karščiavimas, kosulys (intensyvumas bei dažnis), skreplių iškosėjimas, krūtinės skausmas, oro trūkumas, nuovargis, apetito stoka bei šių simptomų dinamiką bei kvėpavimo sistemos rodiklių dinamiką, atsižvelgiant į deguonies saturaciją ir kvėpavimo dažnį – tai gali rodyti ligos progresą ar regresą. Taip pat, informacijos apie gydymo veiksmingumą gali suteikti laboratorinių rodiklių - CRB, PCT, trombocitų, leukocitų kiekio bei kraujo dujų tyrimo – dinamikos stebėjimas paskyrus gydymą. Teigiama ligos dinamika dažniausiai reikš visų šių klinikinių simptomų nykimą bei laboratorinių rodiklių sugrįžimą į normos ribas ir rodys paskirto gydymo efektyvumą. (41)

Jones ir kt. atliktas tyrimas teigia, jog vertinant ligos dinamiką pasitelkiant PCT rodiklį, patikimumo slenkstis siekia tik iki 1µg/l. Didesnės vertės nebėra patikimas rodiklis, vertinant ligos eigą. Taip pat šie autoriai pastebi, kad PCT lygio stebėjimas yra naudingas siekiant sumažinti skiriamų antibiotikų trukmę. Jų rekomendacija – vertinti PCT lygį tik tokiu atveju, jeigu gydymo kursas viršija rekomenduojamą trukmę (virš 7 dienų). (42)

Lietuvoje atliktame tyrime buvo pastebėta, kad CRB ir leukocitų verčių dinamika hospitalizacijos metu ir 2-3 dieną po hospitalizacijos statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp pacientų, kuriems pasireiškė VĮP komplikacijos lyginant su pacientų grupe, kuriems komplikacijos nepasireiškė. Vis dėlto, buvo pastebėta, jog šios vertės buvo didesnės komplikuotos VĮP pacientų grupėje, vertinant 4 ar vėlesnę gydymo dieną. Autorių išvada – gydymo efektyvumo vertinimas neturėtų būti paremtas tik CRB dinamika, nes jis turi predikcinę vertę tik komplikuotos VĮP vėlesnėse gydymo stadijose (nuo 4 dienos). (43)

2016 metais atliktame tyrime buvo pastebėta, kad trombocitų kiekio vertinimas gali turėti įtakos prognozuojant ligos eigą. Trombocitozė pradiniuose tyrimuose yra asocijuojama su blogesnėmis VĮP baigtimis (didesniu mirštamumu, didesne komplikacijų rizika bei ilgesne gydymo trukme), lyginant su pacientų grupe, kurioje trombocitų skaičius buvo normalus. (44)

Gydymo efektyvumo vertinimui svarbūs ir radiologiniai tyrimai. Stebint ligos dinamiką gali būti naudinga ne tik tiesinė bei šoninė krūtinės ląstos rentgenograma, bet ir ultragarsinis tyrimas bei krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija. Ultragarsinis tyrimas yra saugus ir apšvitos

nesukeliantis tyrimo metodas, kurį galima atlikti prie paciento lovos. Šiuo metodu galima stebėti pažeidimus periferinėse plaučių dalyse bei įtarti VĮP komplikacijas – empiemą ar plaučių abscesą. Šio metodo trūkumas – pradėjus gydymą ir stebint paciento būklę pakitimai periferinėse plaučių dalyse išnyksta greičiau, tačiau pažeidimai centrinėse dalyse gali išlikti. Todėl dinamikos stebėjimui labiau tinkama yra krūtinės ląstos rentgenograma. (22,45) Krūtinės ląstos tomografija yra tiksliausias tyrimas VĮP diagnozei ir būklės stebėjimui, tačiau nėra pirmo pasirinkimo metodas dėl didelės radiacijos dozės, mažesnio prieinamumo (lyginant su kitais radiologiniais tyrimais) bei didesnės kainos. (22) Apibendrinant, galima teigti, jog visi išvardinti vaizdiniai tyrimai gali būti panaudojami paciento būklei vertinti, kai ši prastėja. Rentgenograma padeda aptikti naujus ar padidėjusius pažeidimus plaučiuose, ultragarsinis tyrimas – ankstyvas VĮP komplikacijas, o negalint įvertinti būklės kitimo anksčiau išvardintais metodais, galima atlikti krūtinės kompiuterinę tomografiją. Paciento būklei gerėjant labiau tikslinga vertinti klinikinius simptomus ir kraujo uždegiminius rodiklius, nes jie normalizuojasi greičiau nei pakitimai radiologiniuose tyrimuose. (22)

Klinikinės būklės stabilumas yra pirmasis tikslas siekiant ligonio pasveikimo. Paciento būklė yra laikoma stabili, kai jo temperatūra, širdies susitraukimų dažnis, kvėpavimo dažnis, sistolinis kraujo spaudimas, kraujo deguonies saturacija, apetitas bei kognityvinės funkcijos išlieka stabilios 24 valandas. Stabilumo kriterijai:

- Temperatūra 37,8 °C ar mažiau
- Širdies susitraukimų dažnis 100 kartų per minutę ar mažiau
- Sistolinis kraujo spaudimas >90 mmHg
- Kvėpavimo dažnis 24 kartai per minutę ar mažiau (46)
- SpO₂ arba PaO₂ ne mažiau 90% arba ne mažiau 60 mmHg kvėpuojant kambario oru
- Samonės būklė normali
- CRB arba PCT – mažėjantys (27)

Halm ir kt. pastebėjo, kad klinikinį stabilumą pasiekti lengvos eigos (PSI I-III kategorija) VĮP vidutiniškai užtrunka apie 3-7 dienas, sunkesniais atvejais (PSI IV-V kategorija) – ilgiau. Šie autoriai taip pat įvardino, jog pasiekus stabilią klinikinę paciento būklę tarp visų PSI kategorijų, komplikacijų rizika siekė vos 1%. Taip pat teigiama, kad pasiekus klinikinį stabilumą intraveninių antibiotikų pakeitimas geriamaisiais yra saugus, efektyvus ir gali sutrumpinti hospitalizacijos

trukmę, o pacientas gali būti išrašomas ambulatoriniam gydymui. (47) Stabilumo kriterijų neužtikrinimas prieš išrašant pacientą namo gali lemti prastas ligos baigtis. Jeigu išrašymo iš ligoninės metu vienas iš stabilumo kriterijų neatitinka normų – būtinas intensyvus stebėjimas bei edukacija apie įspėjamuosius simptomus, kuriuos pajutus privaloma nedelsiant kreiptis į gydymo įstaigą. Pacientams, turintiems 2 ir daugiau stabilumo kriterijų neatitikimų – reikalinga pastovi medicininė priežiūra, gydymo tęsimas ir išrašymas iš ligoninės yra kontraindikuotinas. (46)

Leophonte ir kt. atliko dvigubai aklą randomizuotą tyrimą, kurio metu lygino *S. pneumoniae* sukeltos VĮP gydymo gemifloksacinu (skiriant 320mg 7d. 1k/d.) ir amoksicilinu su klavulano r. (skiriant 1g/125mg 10d. 3k./d) efektyvumą. Pagrindiniai kriterijai, pagal kuriuos buvo vertinama ligos dinamika: klinikinis, bakteriologinis bei radiologinis atsakas. Rodikliai buvo vertinami užbaigus gydymą (12 - 14 dieną) bei patikrinimo metu praėjus 24 – 30d. nuo gydymo baigimo. Į tyrimą buvo įtraukiami tik tie pacientai, kuriems krūtinės ląstos rentgenogramoje buvo stebimi pakitimai, būdingi VĮP: nauji ar didėjantys infiltratai, konsolidacija arba skysčio kaupimasis pleuros ertmėje. Vertinant gydymo efektyvumą pagal radiologinius kriterijus buvo galimos 4 baigtys: būklė pagerėjusi (radiologiniai VĮP pakitimai išnykę arba sumažėję), būklė nepakitusi (radiologiniai VĮP požymiai nesiskiria lyginant su buvusiais gydymo pradžioje), būklė pablogėjusi (radiologiniai VĮP požymiai progresavo arba atsirado naujų). Radiologinių simptomų regresas, kartu su neigiamu bakteriologinio tyrimo rezultatu bei klinikinių simptomų sumažėjimu, buvo laikomas gydymo sėkme. Tokių rezultatų pavyko pasiekti 90,4% pacientų, gydytų gemifloksacinu bei 87,6% amoksicilinu su klavulano r. patikrinimo po 24 – 30d. metu. Gydymo išėitys tarp skirtų vaistų statistiškai reikšmingai nesiskyrė. (48)

Vidal ir kt. savo atliktame tyrime teigia, jog ankstyvas klinikinės būklės blogėjimas (per pirmąsias 72 valandas) dažniausiai pasireiškia dėl nepakankamo imuninio atsako į patogeną. Tai gali paskatinti tokie rizikos veiksniai, kaip: kepenų ligos, daugiaskiltiniai infiltratai pradinėje rentgenogramoje, skystis pleuros ertmėje, *Legionella spp.* sukelta infekcija, gram neigiamų patogenų sukelta pneumonija, leukopenija, netinkamai paskirtas gydymas. Ankstyvas klinikinės eigos blogėjimas yra siejamas su didesne mirštamumo tikimybe. To išvengti gali padėti racionalus antibiotikų skyrimas, pagrįstas naujausiais tyrimais bei gairėmis. (49)

Sunkios eigos VĮP tikimybę padidina nepakankama paskirto vaisto dozė, netinkamai parinktas antibiotikas arba tam tikri etiologiniai faktoriai, kaip makrolidams atspari *S. pneumoniae*.

(50) Tokiu atveju gali būti reikalingas gydymas reanimacijos-intensyvios terapijos skyriuje. VĮP gydymo efektyvumo vertinimas hospitalizavus pacientą į šį skyrių yra vertinamas, atsižvelgiant į etiologinių faktorių ir klinikinius stabilumo kriterijus:

1. Nėra karščiavimo 24h.
2. Leukocitų kiekio sumažėjimas >10% (arba normalus leukocitų kiekis)
3. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ santykio pagerėjimas > 20% (arba $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ santykis > 250)
4. Sistolinis kraujo spaudimas > 90 mmHg (51)

Šie kriterijai yra vertinami kiekvieną dieną pirmąsias dvi savaites nuo diagnozės patvirtinimo. Klinikinis stabilumas yra patvirtinamas, kai pasiekiami visi 4 šie kriterijai. Mirties tikimybė buvo didesnė grupėje, kurioje pacientai šių kriterijų atitikimo nepasiekdavo per 14 gydymo dienų. (51) Taip pat, tokie faktoriai, kaip vyresnis amžius (> 70 metų), septinis šokas, poreikis dirbtinei plaučių ventiliacijai, abiejų plaučių pažeidimas bei *P. aeruginosa* etiologija yra siejami su fatalia baigtimi. (52)

IŠVADOS

Visuomenėje įgyta pneumonija yra itin pavojinga liga, visame pasaulyje pirmaujanti pagal mirčių skaičių infekcinių ligų tarpe. Pagrindinės įžvalgos iš literatūros apžvalgos:

- Visuotinai priimtų gydymo efektyvumo vertinimo kriterijų nėra. Svarbiausia – stebėti klinikinių simptomų, pneumonijos ir jos komplikacijų, bei gretutinių ligų eigą.
- Paskyrus gydymą jo efektyvumą nurodo pasiektas klinikinis stabilumas. Pagal poreikį monitoruojami kraujo uždegiminiai rodikliai, kurie dažniau nurodo komplikacijų riziką.
- Svarbiausias instrumentinės diagnostikos ir ligos dinamikos stebėjimo metodas – krūtinės ląstos rentgenograma. Ultragarsinis tyrimo metu galima aptikti ankstyvas ligos komplikacijas bei vertinti jų dinamiką.
- Ligos sunkumo vertinimo skalės yra labai svarbios vertinant ligos prognozę ir galimą ligos išėitį.
- VĮP gydymas skiriamas remiantis nacionalinėmis VĮP gydymo gairėmis.
- Dažniausias VĮP sukėlėjas – *S. pneumoniae*.

LITERATŪROS SARAŠAS

1. Rider AC, Frazee BW. Community-Acquired Pneumonia. *Emerg Med Clin North Am.* 2018 Nov;36(4):665–83.
2. Almirall J, Serra-Prat M, Bolívar I, Balasso V. Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review of Observational Studies. *Respiration.* 2017;94(3):299–311.
3. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med.* 2015 Jul 30;373(5):415–27.
4. Ferreira-Coimbra J, Sarda C, Rello J. Burden of Community-Acquired Pneumonia and Unmet Clinical Needs. *Adv Ther.* 2020 Apr;37(4):1302–18.
5. The top 10 causes of death [Internet]. [cited 2022 May 13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
6. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, Kumar A, Popovian R. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther.* 1998 Aug;20(4):820–37.
7. Rozenbaum MH, Mangen MJJ, Huijts SM, van der Werf TS, Postma MJ. Incidence, direct costs and duration of hospitalization of patients hospitalized with community acquired pneumonia: A nationwide retrospective claims database analysis. *Vaccine.* 2015 Jun 22;33(28):3193–9.
8. File TM, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med.* 2010 Mar;122(2):130–41.
9. Sharma R, Sandrock CE, Meehan J, Theriault N. Community-Acquired Bacterial Pneumonia-Changing Epidemiology, Resistance Patterns, and Newer Antibiotics: Spotlight on Delafloxacin. *Clin Drug Investig.* 2020 Oct;40(10):947–60.

10. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Etiology of Community-Acquired Pneumonia. *Clin Chest Med*. 2005 Mar;26(1):47–55.
11. Kavaliauskaitė R, Puskunigytė E, Urbonas G. Visuomenėje įgytos pneumonijos gydymo rekomendacijų apžvalga = Review of community acquired pneumonia treatment guidelines. 2016 [cited 2022 May 10]; Available from: <https://www.lsmuni.lt/cris/handle/20.500.12512/17106>
12. Prina E, Ranzani OT, Polverino E, Cillóniz C, Ferrer M, Fernandez L, et al. Risk Factors Associated with Potentially Antibiotic-Resistant Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Feb;12(2):153–60.
13. Kaysin A, Viera AJ. Community-Acquired Pneumonia in Adults: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2016 Nov 1;94(9):698–706.
14. Cao B, Huang Y, She DY, Cheng QJ, Fan H, Tian XL, et al. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in adults: 2016 clinical practice guidelines by the Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association. *Clin Respir J*. 2018 Apr;12(4):1320–60.
15. Patterson CM, Loebinger MR. Community acquired pneumonia: assessment and treatment. *Clin Med Lond Engl*. 2012 Jun;12(3):283–6.
16. Chahin A, Opal SM. Severe Pneumonia Caused by *Legionella pneumophila*. *Infect Dis Clin North Am*. 2017 Mar;31(1):111–21.
17. Kuo CC, Jackson LA, Campbell LA, Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). *Clin Microbiol Rev*. 1995 Oct;8(4):451–61.
18. Marrie TJ. *Coxiella burnetii* (Q fever) pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1995 Dec;21 Suppl 3:S253-264.
19. Modi AR, Kovacs CS. Community-acquired pneumonia: Strategies for triage and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2020 Mar;87(3):145–51.

20. Franquet T. Imaging of Community-acquired Pneumonia. *J Thorac Imaging*. 2018 Sep;33(5):282–94.
21. Chavez MA, Shams N, Ellington LE, Naithani N, Gilman RH, Steinhoff MC, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2014;15(1):50.
22. Reissig A, Copetti R. Lung Ultrasound in Community-Acquired Pneumonia and in Interstitial Lung Diseases. *Respiration*. 2014;87(3):179–89.
23. Savvateeva EN, Rubina AY, Gryadunov DA. Biomarkers of Community-Acquired Pneumonia: A Key to Disease Diagnosis and Management. *BioMed Res Int*. 2019 Apr 30;2019:1701276.
24. Lim W, van der Eerden MM, Laing R, Boersma W, Karalus N, Town G, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003 May;58(5):377–82.
25. Grief SN, Loza JK. Guidelines for the Evaluation and Treatment of Pneumonia. *Prim Care*. 2018 Sep;45(3):485–503.
26. Yang Y, Xu F, Shi L yun, Diao R, Cheng Y sheng, Chen X yuan, et al. Efficacy and significance of various scores for pneumonia severity in the management of patients with community-acquired pneumonia in China. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Feb;125(4):639–45.
27. Sakalauskas R, Malakauskas K, Zablockis R, Vitkauskienė A, Ambrazaitienė R, Bagdonas A, et al. Suaugusiųjų pneumonijos diagnostika ir gydymas. :58.
28. Patil P, Tyagi A, Waghmare M, Srivastava AK, Waran M. A comparative study of PSI and CURB-65 scoring systems in predicting ICU admissions and mortality in cases of community-acquired pneumonia. *Int J Med Res Rev*. 2020 Jun 18;8(3):240–6.
29. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice

Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 1;200(7):e45–67.

30. Nair GB, Niederman MS. Updates on community acquired pneumonia management in the ICU. *Pharmacol Ther*. 2021 Jan;217:107663.
31. Eshwara VK, Mukhopadhyay C, Rello J. Community-acquired bacterial pneumonia in adults: An update. *Indian J Med Res*. 2020 Apr;151(4):287–302.
32. Høgli JU, Garcia BH, Svendsen K, Skogen V, Småbrekke L. Empirical prescribing of penicillin G/V reduces risk of readmission of hospitalized patients with community-acquired pneumonia in Norway: a retrospective observational study. *BMC Pulm Med*. 2020 Jun 15;20:169.
33. Egelund GB, Jensen AV, Andersen SB, Petersen PT, Lindhardt BØ, von Plessen C, et al. Penicillin treatment for patients with Community-Acquired Pneumonia in Denmark: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2017 Apr 20;17(1):66.
34. Llor C, Pérez A, Carandell E, García-Sangenís A, Rezola J, Llorente M, et al. Efficacy of high doses of penicillin versus amoxicillin in the treatment of uncomplicated community acquired pneumonia in adults. A non-inferiority controlled clinical trial. *Aten Primaria*. 2019 Jan;51(1):32–9.
35. Tansarli GS, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short-Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Aug 27;62(9):e00635-18.
36. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009 Oct;64 Suppl 3:iii1-55.
37. Regunath H, Oba Y. Community-Acquired Pneumonia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 May 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430749/>

38. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA*. 2003 Dec 10;290(22):2976–84.
39. Kato H, Hagihara M, Asai N, Shibata Y, Koizumi Y, Yamagishi Y, et al. Meta-analysis of vancomycin versus linezolid in pneumonia with proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021 Mar;24:98–105.
40. Ramirez JA, Bordon J. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic community-acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Arch Intern Med*. 2001 Mar 26;161(6):848–50.
41. Aliberti S, Chalmers JD, Pletz MW. Community-Acquired Pneumonia: European Respiratory Monograph. European Respiratory Society; 2014. 306 p.
42. Jones B, Waterer G. Advances in community-acquired pneumonia. *Ther Adv Infect Dis*. 2020 Nov 6;7:2049936120969607.
43. Cincilevičiūtė G, Averjanovaitė V, Mereškevičienė R, Pliatkienė G, Zablockis R, Danila E. Risk factors for complicated community-acquired pneumonia course in patients treated with β -lactam monotherapy. *Adv Respir Med*. 2021;89(4):359–68.
44. Garin N, Felix G, Chuard C, Genné D, Carballo S, Hugli O, et al. Predictors and Implications of Early Clinical Stability in Patients Hospitalized for Moderately Severe Community-Acquired Pneumonia. *PLOS ONE*. 2016 Jun 15;11(6):e0157350.
45. Reissig A, Copetti R, Mathis G, Mempel C, Schuler A, Zechner P, et al. Lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia: a prospective, multicenter, diagnostic accuracy study. *Chest*. 2012 Oct;142(4):965–72.
46. Halm EA, Fine MJ, Kapoor WN, Singer DE, Marrie TJ, Siu AL. Instability on Hospital Discharge and the Risk of Adverse Outcomes in Patients With Pneumonia. *Arch Intern Med*. 2002 Jun 10;162(11):1278–84.

47. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, et al. Time to Clinical Stability in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia Implications for Practice Guidelines. *JAMA*. 1998 May 13;279(18):1452–7.
48. Léophonte P, File T, Feldman C. Gemifloxacin once daily for 7 days compared to amoxicillin/clavulanic acid thrice daily for 10 days for the treatment of community-acquired pneumonia of suspected pneumococcal origin. *Respir Med*. 2004 Aug 1;98(8):708–20.
49. Garcia-Vidal C, Carratalà J. Early and late treatment failure in community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009 Apr;30(2):154–60.
50. Iannini PB, Paladino JA, Lavin B, Singer ME, Schentag JJ. A case series of macrolide treatment failures in community acquired pneumonia. *J Chemother Florence Italy*. 2007 Oct;19(5):536–45.
51. Peyrani P, Wiemken TJ, Zervos MJ, Kett DH, File Jr. TM, Stein GE, et al. Time to clinical stability in patients with ventilator-associated pneumonia due to Methicillin-resistant staphylococcus aureus treated with Linezolid versus Vancomycin: results from the IMPAC-HAP study. *J Respir Infect [Internet]*. 2017 Jan 30 [cited 2022 May 18];1(1). Available from: <http://ir.library.louisville.edu/jri/vol1/iss1/4/>
52. Almirall J, Mesalles E, Klamburg J, Parra O, Agudo A. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest*. 1995 Feb;107(2):511–6.