

УДК 616.24-002-02:616-022.6-085:615.035.1

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.4.19>

## ФАРМАКОЛОГІЧНА ДОПОМОГА ХВОРИМ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ, СПРИЧИНЕНУ COVID-19

**Марущак Марія Іванівна,**  
доктор медичних наук, професор,  
декан факультету іноземних студентів  
Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського  
ORCID: 0000-0001-6754-0026

**Криса Олена Василівна,**  
магістрант кафедри функціональної і лабораторної діагностики  
Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського  
ORCID: 0009-0008-9845-9886

**Мялюк Оксана Петрівна,**  
кандидат біологічних наук,  
завідувач кафедри фундаментальних дисциплін  
КЗВО «Рівненська медична академія»  
ORCID: 0000-0002-5090-6607

**Демянчук Михайло Ростиславович,**  
доктор медичних наук,  
професор кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики  
КЗВО «Рівненська медична академія»  
ORCID: 0000-0001-9822-5897

**Захарко Наталя Володимирівна,**  
кандидат фармацевтичних наук,  
доцент кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін  
КЗВО «Рівненська медична академія»  
ORCID: 0000-0003-1925-8485

*Мета нашого огляду – оцінити вплив різних лікарських препаратів на лікування негоспітальної пневмонії, зумовленої SARS-CoV2, за допомогою оновлених клінічних випробувань, проаналізувавши сучасні наукові джерела інформації з такої тематики. Серед основних груп препаратів лідерами лікування негоспітальної пневмонії, зумовленої SARS-CoV2, є противірусні, антибактеріальні і гормональні лікарські засоби. Амбулаторним хворим без супутніх захворювань, якщо резистентність пневмококів до макролідів перевищує 25%, варіанти лікування часто включають β-лактами, такі як амоксицилін плюс азитроміцин або доксициклін, що застосовуються окремо. Для пацієнтів із супутніми патологіями можна застосовувати комбіновану терапію β-лактамом і макролідами або доксицикліном, або монотерапію «респіраторними» фторхінолонами. Стаціонарним пацієнтам з нетяжким перебігом хвороби початкове лікування зазвичай полягає в комбінації β-лактаму, наприклад цефтріаксону з макролідом або монотерапії «респіраторними» фторхінолонами. У разі підтвердженої НП, яка спричинена COVID-19, пацієнтам з низькою сатурацією рекомендується дексаметазон у дозі 6 мг внутрішньовенно або перорально або його еквівалентна доза в інших формах кортикостероїдів протягом 10 днів або до виписки з лікарні, оскільки це знижує смертність. Збільшення користі від препарату було відзначено зі зростанням тяжкості перебігу захворювання. Ремдесивір 200 мг внутрішньовенно одноразово, потім 100 мг щодня протягом 4 днів скорочує час одужання та може використовуватися окремо для тих, хто має меншу потребу в кисні та не потребує штучної вентиляції легень. Дексаметазон також можна комбінувати з ремдесивіром. Однак важливо розуміти, що рішення щодо особливостей лікування негоспітальної пневмонії в умовах COVID-19 має прийматися в індивідуальному порядку. Лікар повинен враховувати клінічні, епідеміологічні та діагностичні параметри, пов'язані з кожним пацієнтом, і бути готовим переоцінити та змінити терапію, якщо необхідно, на основі клінічного перебігу та результатів діагностичного тестування.*

**Ключові слова:** негоспітальна пневмонія, SARS-CoV2, COVID-19, антимікробна терапія, кортикостероїди, противірусні засоби.

**Mariya Marushchak, Olena Krysa, Oksana Mialiuk, Myhajlo Demyanchuk, Nataliia Zakharko.**  
**Pharmacological assistance for patients with community-acquired pneumonia caused by COVID-19**

*The aim of our review was to assess the impact of various drugs on the treatment of community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV2 using updated clinical trials, and analyzing current scientific sources of information on this topic. Among the main groups of drugs, antiviral, antibacterial, and hormonal drugs are the leaders in the treatment of community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV2. In outpatients without comorbidities, if pneumococcal resistance to macrolides exceeds 25%, treatment options often include  $\beta$ -lactams such as amoxicillin plus azithromycin or doxycycline used alone. For patients with concomitant pathologies, combined therapy with  $\beta$ -lactam and macrolides or doxycycline, or monotherapy with "respiratory" fluoroquinolones, can be used. In patients with a mild course of the disease, the initial treatment usually consists of a combination of a  $\beta$ -lactam, for example, ceftriaxone with a macrolide, or monotherapy with "respiratory" fluoroquinolones. For confirmed NP due to COVID-19, dexamethasone 6 mg IV or oral or its equivalent dose of other forms of corticosteroids for 10 days or until hospital discharge is recommended in patients with low saturation because it reduces mortality. An increase in the benefit of the drug was noted with increasing severity of the course of the disease. Remdesivir 200 mg IV as a single dose, then 100 mg daily for 4 days, shortens recovery time and can be used alone for those with lower oxygen needs and who do not require mechanical ventilation. Dexamethasone can also be combined with remdesivir. However, it is important to understand that decisions regarding the specifics of treatment for community-acquired pneumonia in the context of COVID-19 should be made on an individual basis. The physician must consider the clinical, epidemiological, and diagnostic parameters associated with each patient and be prepared to reassess and modify therapy, if necessary, based on the clinical course and results of diagnostic testing.*

**Key words:** community-acquired pneumonia, SARS-CoV2, COVID-19, antimicrobial therapy, corticosteroids, antiviral agents.

**Вступ.** За період пандемії накопичено великий досвід лікарів із багатьох країн щодо перебігу коронавірусних пневмоній, їх ускладнень та причин смерті хворих [1]. Відповідно до «Діагностики та лікування пневмонії, спричиненої SARS-CoV2» (оновленої до версії 6), яка видана Національною комісією охорони здоров'я Китайської Народної Республіки, а також через відсутність специфічної противірусної терапії проти SARS-CoV2 поточне лікування в основному зосереджене на симптоматичній і респіраторній підтримці [2]. Оскільки зараз немає чітких протоколів лікування пневмоній, викликаних новим коронавірусом, тому часто лікарі доповнюють відомі схеми лікування вірусно-бактеріальних пневмоній препаратами, які ще не мають достатньої доказової бази для терапії саме пневмоній, але які можуть бути корисні завдяки своїм уже відомим механізмам фармакологічної дії на певні ланки патогенезу COVID-19 [3]. Пандемія нової коронавірусної інфекції, що розвивається внаслідок інфікування вірусом SARS-CoV2 та важким проявом якої є гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), зумовила глобальну кризу, що є найбільшим за останні 100 років викликом для всесвітньої системи охорони здоров'я. Приблизно у 15–20% пацієнтів, особливо в осіб похилого віку та у тих, хто страждає на серйозні супутні захворювання, перебіг хвороби є тяжким, а ризик смерті становить 4% [4].

На сьогодні проміжний хазяїн SARS-CoV2 все ще невідомий, і ефективні профілактичні або терапевтичні засоби для лікування хворих на негоспітальну пневмонію, ініційовану COVID-19,

недоступні [5]. Деякі терапевтичні агенти використовуються не за призначенням, окремо або в комбінації, але нам потрібні перевірені експериментальні дані, щоб досягти золотого стандарту терапевтичного режиму з високою ефективністю та низьким побічним ефектом.

Тому **мета** цього огляду – оцінити вплив різних лікарських препаратів на лікування негоспітальної пневмонії, зумовленої SARS-CoV2, за допомогою оновлених клінічних випробувань.

**Матеріали та методи:** аналіз сучасних наукових джерел інформації згідно із зазначеною тематикою.

**Результати.** Стрімка ескалація пандемії коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) безпрецедентним чином привернула увагу до діагностики та лікування пацієнтів з гострими респіраторними захворюваннями. Незважаючи на те, що більшість пошкоджень легень пацієнтів, як вважають, провокуються вірусом, усе ж занепокоєння щодо бактеріальної супутньої інфекції також інформує про неоднозначні підходи до лікування пацієнтів із пневмонією, пов'язаною із COVID-19 [6].

Негоспітальна пневмонія (НП) діагностується у пацієнтів з ознаками та симптомами респіраторної інфекції (кашель, виділення мокротиння та лихоманка) і рентгенографічними ознаками ураження легень. Більшість випадків спричинені відносно невеликою кількістю збудників, але нещодавно SARS-CoV2 був доданий до списку «звичайних підозрюваних». Тобто причиною НП є низка бактерій і вірусів, але з появою кон'югованої пневмококової вакцини віруси стають усе більш значимими в етіології хвороби [7].

Незважаючи на цю тенденцію, настанова щодо лікування пацієнтів з негоспітальною пневмонією, видана Американським торакальним товариством і Товариством інфекціоністів США, продовжує наголошувати на негайній антибактеріальній медикаментозній терапії для всіх з діагнозом НП. Антибактеріальна терапія посідає важливе місце в рекомендаціях НП, оскільки до пандемії COVID-19 бактеріальні причини НП були пов'язані з найвищою смертністю, а емпірична антибактеріальна терапія доведена як ефективна і та, що рятує життя.

На жаль, класичні мікробіологічні діагностичні тести на НП, посіви мокротиння та крові здебільшого не дозволяють виявити остаточного патогена [8], і хоча ідентифікація конкретного мікроорганізму може допомогти звузити рішення щодо лікування, затримка в отриманні результату призводить до потреби в базовій фармакотерапії, яка є активною проти звичайних бактеріальних агентів.

Нещодавні дослідження показали, що виявлення ураження легень на знімках грудної клітки у пацієнтів із підтвердженим COVID-19 є поширеним явищем, включаючи часткову консолідацію, матове помутніння та ретикулярні інфільтрати [9]. За оцінками однієї серії дослідів, 59% госпіталізованих пацієнтів мають аномалії на первинній рентгенографії грудної клітки, що відповідає пневмонії, а 86% мають аномалії на комп'ютерній томографії грудної клітки [10]. Швидше за все неперевірена гіпотеза полягає в тому, що більшість із цих пацієнтів із рентгенографічними відхиленнями мають ізольовану інфекцію SARS-CoV2 із респіраторним синдромом у легенях без будь-якого додаткового збудника. Однак нещодавня серія клінічних випадків показала, що серологічні докази коінфекції бактеріальними збудниками (включаючи хламідії) не є рідкістю серед летальних випадків пневмонії, яка спричинена COVID-19 [11]. Нині доступні сучасні канадські дані, що описують антимікробну активність для найпоширеніших бактеріальних збудників НП [12]. Амоксицилін, амоксицилін-клавуланат, цефтріаксон і цефтобіпрол, лефамулін і «респіраторні» фторхінолони (левофлоксацин і моксифлоксацин) активні проти 98–100% штамів *S. pneumoniae*. Чутливість до цефуроксиму та доксицикліну становить приблизно 94% та 85% відповідно, тоді як чутливість до макролідів становить лише приблизно 78%. З нечутливих до макролідів *S. pneumoniae* дві третини демонструють низький рівень резис-

тентності (мінімальна інгібуюча концентрація [МІК] = 1–8 мкг/мл), тоді як одна третина демонструє високий рівень (МІК  $\geq$ 16 мкг/мл). Щодо метицилінрезистентного *S. aureus* цефтобіпрол, доксициклін і лефамулін демонструють найвищу чутливість ( $\geq$ 94%), тоді як макроліди (крім чутливості до *M. pneumoniae* ~85%), доксициклін, лефамулін і «респіраторні» фторхінолони продовжують підтримувати відмінну активність проти атипичних респіраторних патогенів (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*) [13].

У Канаді рішення про місце надання медичної допомоги у разі НП зазвичай базується на загальному клінічному враженні, а не на конкретних правилах прогнозування. Критерії CURB-65 або індекс тяжкості пневмонії, як правило, застосовуються лише тоді, коли важко прийняти рішення щодо місця надання медичної допомоги або якщо доступних лікарняних ліжок не досить. Після прийняття рішення розглядаються особливості антимікробної терапії. Практично в усіх таких ситуаціях лікар спочатку не знає, з яким конкретним патогеном має справу, і тому початкові схеми лікування, як правило, розроблені таким чином, щоб забезпечити емпіричне охоплення як типових, так і атипичних збудників. Розглядаючи лікування НП в умовах COVID-19, потрібно розуміти лікування «традиційної» НП проти пневмонії, викликаной COVID-19.

Лікування НП у Канаді загалом дуже подібне до лікування у Сполучених Штатах, і рекомендації обох країн це відображають [14]. Дані ATS/IDSA підтверджують багато попередніх рекомендацій, але не підтримують монотерапію макролідами в амбулаторних умовах, якщо резистентність пневмококів до макролідів перевищує 25% [6]. Однак, виходячи з досліджень канадськими вченими (*S. pneumoniae* 78% чутливий до макролідів), монотерапія макролідами все ще є варіантом у більш легких випадках.

Водночас рекомендації щодо лікування НП, спричиненої COVID-19, зі США і Канади дають інформацію про типи антибіотиків, які слід використовувати, директиви, пов'язані з конкретними окремими випадками, не надаються. Тому лікарям важливо розглядати кожного пацієнта індивідуально та вирішувати, чи показане лікування чи ні, виходячи з таких факторів, як тяжкість, місце надання допомоги, супутня патологія та ризик антимікробної резистентності. За своїм визначенням НП – це синдром із сумісним анамнезом і «новим» інфільтратом на рентгенограмі грудної клітки.

Амбулаторних хворих зазвичай поділяють на пацієнтів без супутніх захворювань або факторів ризику резистентності до антимікробних препаратів і пацієнтів із супутніми захворюваннями з такими факторами ризику або без них. Якщо резистентність пневмококів до макролідів перевищує 25%, варіанти лікування часто включають β-лактами, такі як амоксицилін плюс азитроміцин або доксициклін, що застосовуються окремо. Для пацієнтів у групі супутньої патології можна застосовувати комбіновану терапію β-лактамом і макролідами або доксицикліном, або монотерапію «респіраторними» фторхінолонами. У випадках аспіраційної пневмонії лікарі часто включають антианаеробне «прикриття», незважаючи на нещодавні дані, які вказують на те, що загалом таку фармакотерапію застосовують у випадках некротичної пневмонії або абсцесу легень [14]. Залежно від госпіталізації у звичайне пульмонологічне відділення чи у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) лікування буде різним. Однак в обох ситуаціях початкова терапія залежить від того, чи є у пацієнта ризик зараження більш стійкими бактеріями (*P aeruginosa*). Для неважких випадків

початкове лікування зазвичай полягає в комбінації β-лактаму, наприклад цефтріаксону з макролідом або монотерапії «респіраторними» фторхінолонами (рис. 1).

Деескалація у вигляді звуження спектра лікування або припинення антибіотикотерапії повинна ґрунтуватися на лабораторних даних, якщо такі є, та клінічній оцінці. Якщо ідентифіковано конкретний патоген, лікування може бути звужено, щоб забезпечити «точкову» дію препаратів, і заодно знизити побічні прояви. На сьогодні існує низка підтверджень, які описують коротшу тривалість лікування, наприклад 5–7 днів, якщо випадки не ускладнені та «відповідають» на лікування [15]. На жаль, терапія часто призначається протягом більш тривалого періоду часу, незважаючи на відсутність даних на підтримку такої практики. Нещодавнє дослідження, в якому порівнювали ефективність призначення антибіотикотерапії протягом 7–8 днів і 5–7 днів, не показало суттєвих відмінностей у лікуванні серед дорослих і дітей з різноманітними інфекціями, включаючи НП, спричинену COVID-19 [16]. Контрольні рентгенограми грудної клітки зазви-

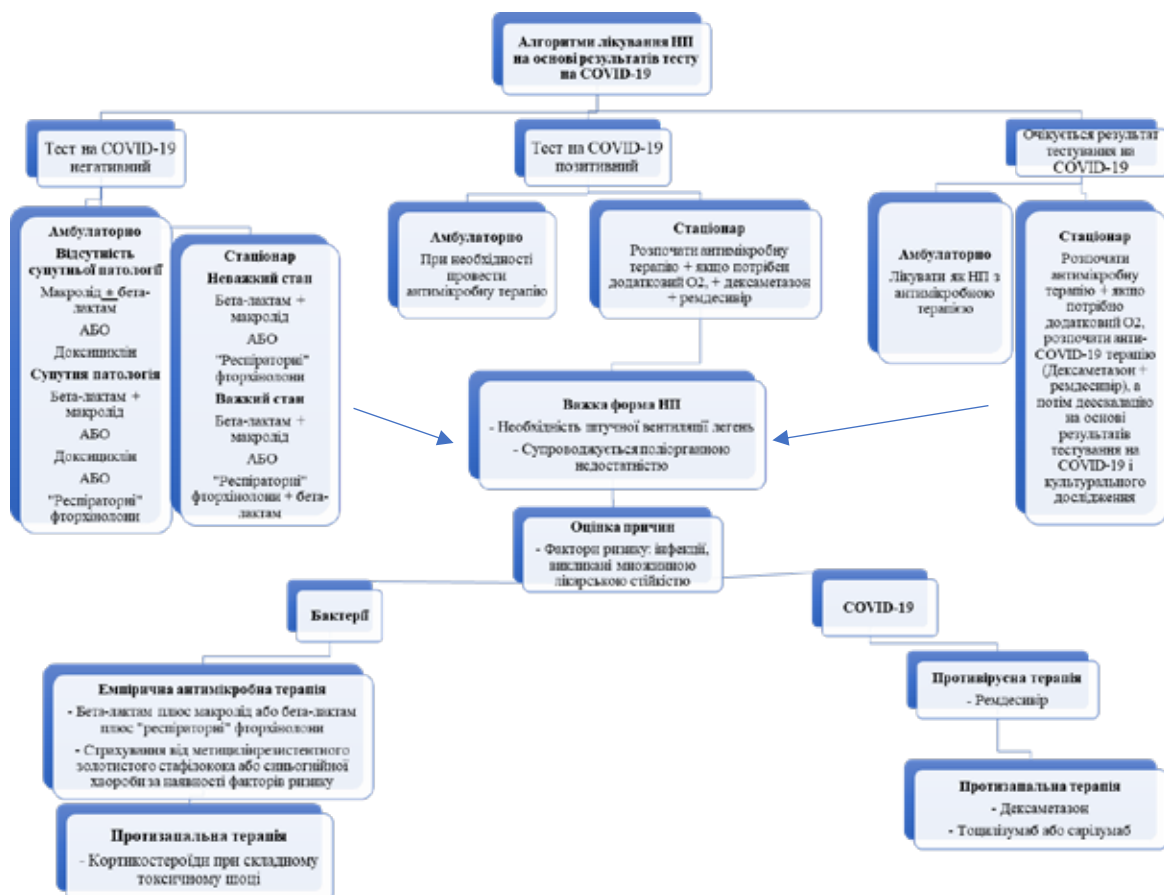


Рис. 1. Алгоритми лікування НП на основі результатів тесту на COVID-19

чай роблять, але часто занадто рано, оскільки може знадобитися до 8–12 тижнів для вирішення проблеми. На жаль, даних про корисність рентгенографії небагато. Згідно з рекомендаціями американських лікарів щодо НП, яка спричинена COVID-19, подальше обстеження грудної клітки не є необхідним, якщо симптоми НП зникли через 5–7 днів.

Лікування відомих випадків COVID-19 залежить від стану пацієнта. Пацієнти можуть бути безсимптомними (легкий стан) або з вираженою симптоматикою, і остання група включає пацієнтів із НП (середній, важкий або критичний стан). Безсимптомні випадки та випадки середнього ступеня тяжкості можна лікувати амбулаторно. Безсимптомна інфекція не потребує лікування, тоді як окремі випадки помірного ступеня тяжкості, серед яких НП, можуть отримувати моноклональні антитіла, щоб запобігти госпіталізації. Раніше було встановлено, що бамланівімаб у дозі 700 мг внутрішньовенно протягом 10 днів після появи симптомів знижує вірусне навантаження, але тепер він вважається неефективним проти варіантів SARS-CoV-2 (бета та гамма) [17; 18]. Проте касирівімаб (1200 мг) плюс імдевімаб (1200 мг) у вигляді однієї комбінованої інфузії або окремо сотровімаб (500 мг внутрішньовенно) у вигляді одноразової інфузії нещодавно були рекомендовані ВООЗ та забезпечують ефективне лікування в поєднанні з антимікробною терапією НП, яка спричинена COVID-19 [19; 20]. У Сполучених Штатах надано дозвіл на екстрене використання касирівімабу (600 мг) / імдевімабу (600 мг) як внутрішньовенно, так і підшкірно [21]. Дослідження продемонструвало однакову ефективність для схем дозування 1200 мг і 600 мг. Два інші засоби, які, як повідомляється, мають терапевтичний ефект під час амбулаторного застосування, це антидепресант флувоксамін та інгаляційний будесонід. Останній у дозі 800 мкг двічі на день протягом 14 днів продемонстрував зменшення потреби в невідкладних візитах до лікаря, а також зменшення часу для одужання в 2 окремих рандомізованих клінічних дослідженнях [22; 23]. Жоден із цих лікарських засобів не має ліцензії на таке використання в Україні.

У 2020 році Merck і Pfizer опублікували інформацію про проміжні дослідження їхніх препаратів молнупіравір та паксловід відповідно. Перший є аналогом нуклеозидів, а другий – інгібітором протеаз. Паксловід дають разом з ритонавіром, який уповільнює його розпад, тим самим, імовірно, посилюючи його дію. У рандомізованих

сліпих контрольованих дослідженнях виявилось, що обидва препарати знижують ризик госпіталізації та смерті порівняно з плацебо у пацієнтів із легкою та помірною формою COVID-19, а також уповільнюють або взагалі нівелюють (у 54%) виникнення НП як ускладнення коронавірусної інфекції. На цей момент монументальний отримав схвалення у Великобританії. Нині жоден із препаратів не схвалений у Сполучених Штатах, Канаді та Україні.

У разі підтвердженої НП, яка спричинена COVID-19, пацієнтам, як правило, потрібен додатковий кисень для підтримки сатурації на рівні >94% [24], їм рекомендується дексаметазон у дозі 6 мг внутрішньовенно або перорально або його еквівалентна доза в інших формах кортикостероїдів протягом 10 днів або до виписки з лікарні (залежно від того, що настане раніше), оскільки це знижує смертність у цих пацієнтів [25; 26]. Ремдесивір 200 мг внутрішньовенно одноразово, потім 100 мг щодня протягом 4 днів може скоротити час одужання та може використовуватися окремо для тих, хто має меншу потребу в кисні та не потребує штучної вентиляції легень (ШВЛ) [27]. Дексаметазон також можна комбінувати з ремдесивіром. Повну терапевтичну антикоагулянтну терапію на основі факторів ризику та потенційної користі слід розглядати у пацієнтів із захворюванням середнього та тяжкого ступеня, які не потребують ШВЛ [28].

Для лікування важкої пневмонії, викликані COVID-19, ремдесивір є єдиним схваленим протівірусним препаратом, але є суперечливі докази щодо його корисності. Національні інститути охорони здоров'я пропонують використовувати його у госпіталізованих пацієнтів, яким потрібен кисень як стандартний, так і з високим потоком, але не для тих, хто потребує інвазивної механічної вентиляції (ІМВ) [29]. Однак Всесвітня організація охорони здоров'я має умовну рекомендацію проти його використання госпіталізованим пацієнтам, наголошуючи на відсутності переконливих доказів ефективності [30].

Запальна реакція у разі НП може призвести до ГРДС, септичного шоку та поліорганної недостатності. З'являється все більше доказів того, що ефективність протизапальної терапії тяжкої НП залежить від збудника і є неоднозначною, а найкраще вивченими препаратами залишаються кортикостероїди. Численні мета-аналізи дають суперечливі висновки, і в останніх дослідженнях таким пацієнтам рекомендовано не давати кортикостероїди регулярно, якщо немає

інших показань або якщо є ризик виникнення рефрактерного шоку [31].

Хоча протизапальна терапія є дуже важливою для пневмонії, ініційованої COVID-19, є декілька доказів того, що кортикостероїди можуть бути шкідливими для «грипозної» пневмонії [32]. Проте реального затвердженого алгоритму фармакотерапії для клініцистів у разі пневмоній, спричинених COVID-19 і грипом, немає. Тому, враховуючи підвищену смертність від COVID-19 і слабкі докази шкоди для терапії «грипозної» пневмонії, застосування стероїдів залишається логічно доцільним. Стандартним лікуванням має бути дексаметазон 6 мг/добу; збільшення користі від препарату було відзначено зі збільшенням тяжкості захворювання [25]. Повідомлялося, що тоцилізумаб і сарілумаб, обидва антагоністи рецепторів інтерлейкіну-6, знижують смертність від НП, ініційованої COVID-19, із дисфункцією органів у ВІТ, тому їх слід застосовувати з дексаметазоном. Тоцилізумаб у цьому випадку використовується як препарат першого вибору, а сарі-

лумаб як альтернатива [33]. Інші протизапальні засоби у разі важкої форми COVID-19, який ініціював НП, включають барицитиніб (інгібітор янус-кінази), який у поєднанні з ремдесивіром спричиняв значно швидше одужання порівняно з ремдесивіром окремо у пацієнтів, які отримували кисень [34]. Однак барицитиніб не отримав схвалення Міністерства охорони здоров'я України як монотерапія COVID-19.

**Висновки.** Згідно з опрацьованими джерелами наукової інформації, лідером серед лікарських препаратів для лікування негоспітальної пневмонії, зумовленої SARS-CoV2, залишаються проти-вірусна, антибактеріальна і гормональна терапії. Однак важливо розуміти, що рішення щодо особливостей лікування НП в умовах COVID-19 має прийматися в індивідуальному порядку. Лікар повинен враховувати клінічні, епідеміологічні та діагностичні параметри, пов'язані з кожним пацієнтом, і бути готовим переоцінити та змінити терапію, якщо необхідно, на основі клінічного перебігу та результатів діагностичного тестування.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Wu C., Liu Y., Yang Y., et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta pharmaceutica Sinica*. 2020. В. № 10(5). P. 766–788. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>.
2. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV (version 6). 2020.
3. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020. № 579 (7798). P. 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
4. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R., et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. 2020. DOI: 10.1101/2020.02.07.937862.
5. Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *J Med Virol*. 2020. № 92(5). P. 479–490.
6. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., 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. № 200. P. e45–e67.
7. Jain S., Self W.H., Wunderink R.G., et al. CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med*. 2015. № 373. P. 415–427. DOI: 10.1056/NEJMoa1500245.
8. Lidman C., Burman L.G., Lagergren A., et al. Limited value of routine microbiological diagnostics in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis*. 2002. № 34. P. 873–879.
9. Ye Z., Zhang Y., Wang Y., et al. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020. DOI: 10.1007/s00330-020-06801-0.
10. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. № 382. P. 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
11. Du Y., Tu L., Zhu P., et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. DOI: 10.1164/rccm.202003-0543OC.
12. Zhanel G.G., Adam H.J., Baxter M.R., et al. 42 936 pathogens from Canadian hospitals: 10 years of results (2007–2016) from the CANWARD surveillance study. 2007–2016. *J Antimicrob Chemother*. 2019. № 74. P. 5–21.
13. Karlowsky J.A., Adam H.J., Golden A.R., et al. Antimicrobial susceptibility testing of invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* from Canadian patients: the SAVE study, 2011–2015. *J Antimicrob Chemother*. 2018. № 73. P. 5–11.
14. Mandell L.A., Niederman M. S. Aspiration pneumonia. *N Engl J Med*. 2019. № 380. P. 651–663.
15. Wald-Dickler N., Spellberg B. Short-course antibiotic therapy-replacing constantine units with “shorter is better”. *Clin Infect Dis*. 2019. № 69. P. 1476–1479.
16. Fernandez-Lazaro C.I., Brown K.A., Langford B.J., et al. Late-career physicians prescribe longer courses of antibiotics. *Clin Infect Dis*. 2019. № 69. P. 1467–1475.
17. Chen P., Nirula A., Heller B., et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021. № 384. P. 229–237.

18. Chen R.E., Zhang X., Case J.B., et al. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies. *Nat Med.* 2021. № 27. P. 717–726.
19. Razonable R.R., Pawlowski C., O'Horo J.C., et al. Casirivimab-imdevimab is associated with reduced rates of hospitalization among high-risk patients with mild-moderate coronavirus disease-19. *E Clinical Medicine.* 2021. № 40. P. 101102.
20. Gupta A., Gonzalez-Rojas Y., Juarez E., et al. Early COVID-19 treatment with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med.* 2021. № 385. P. 1941–1950.
21. Weinreich D.M., Sivapalasingam S., Norton T., et al. REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021. № 385. P. e81.
22. Yu L.M., Bafadhel M., Dorward J., et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet* (London, England). 2021. № 398(10303). P. 843–855. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01744-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01744-X).
23. Ramakrishnan S., Nicolau D.V. Jr., Langford B., et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021. № 9. P. 763–772.
24. Damaria M., Zaeh S., Niedermeyer S., et al. Prone positioning in nonintubated patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020. № 202. P. 604–606.
25. Horby P., Lim W.S., Emerson J.R., et al. The Recovery Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021. № 384. P. 693–704.
26. Sterne J.A.C., Murthy S., Diaz J.V., et al. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA.* 2020. № 324. P. 1330–1341.
27. Spinner C.D., Gottlieb R.L., Criner G.J., et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19. *JAMA.* 2020. № 324. P. 1048–1057.
28. ATTACC, ACTIV-4a and REMAP-CAP Investigators. et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with COVID-19. *N. Engl. J Med.* 2021. № 385. P. 790–802.
29. National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines. Remdesivir. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/remdesivir/> (дата звернення: 03.03 2021).
30. Siemieniuk R., Rochwerg B., Agoritsas T., et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ.* 2020. № 370. P. m3379.
31. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017. № 45. P. 486–552.
32. Ni Y.N., Chen G., Sun J., Liang B.M., Liang Z.A. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019. № 23. P. 99.
33. Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F., et al. REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021. № 384. P. 1491–502.
34. Kalil A.C., Patterson T.F., Mehta A.K., et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J Med.* 2021. № 384. P. 7950807.

#### REFERENCES

1. Wu, C., Liu, Y., Yang, Y., Zhang, P., Zhong, W., Wang, Y., Wang, Q., Xu, Y., Li, M., Li, X., Zheng, M., Chen, L., & Li, H. (2020). Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta pharmaceutica Sinica. B, 10*(5), 766–788. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>.
2. National Health Commission of the People's Republic of China. (2020). Diagnosis and Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV (version 6).
3. Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.L., Chen, H.D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R.D., Liu, M.Q., Chen, Y., Shen, X.R., Wang, X., Zheng, X.S., ... Shi, Z.L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature, 579*(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
4. Gorbalenya, A.E., Baker, S.C., Baric, R., Groot, R.Jd., Drosten, C., ... Gulyaeva, A.A. (2020). Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. DOI: 10.1101/2020.02.07.937862.
5. Zhang, L., & Liu, Y. (2020). Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *Journal of medical virology, 92*(5), 479–490. <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>.
6. Metlay, J.P., Waterer, G.W., Long, A.C., Anzueto, A., Brozek, J., Crothers, K., Cooley, L.A., Dean, N.C., Fine, M.J., Flanders, S.A., Griffin, M.R., Metersky, M.L., Musher, D.M., Restrepo, M.I., & Whitney, C.G. (2019). 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. *American journal of respiratory and critical care medicine, 200*(7), e45–e67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>.
7. Jain, S., Self, W.H., Wunderink, R.G., Fakhran, S., Balk, R., Bramley, A.M., Reed, C., Grijalva, C.G., Anderson, E.J., Courtney, D.M., Chappell, J.D., Qi, C., Hart, E.M., Carroll, F., Trabue, C., Donnelly, H.K., Williams, D.J., Zhu, Y., Arnold, S.R., Ampofo, K., ... CDC EPIC Study Team (2015). Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *The New England journal of medicine, 373*(5), 415–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500245>.

8. Lidman, C., Burman, L.G., Lagergren, A., & Ortvist, A. (2002). Limited value of routine microbiological diagnostics in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 34(12), 873–879. <https://doi.org/10.1080/0036554021000026967>.
9. Ye, Z., Zhang, Y., Wang, Y., Huang, Z., & Song, B. (2020). Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *European radiology*, 30(8), 4381–4389. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0>.
10. Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., Liang, W.H., Ou, C.Q., He, J.X., Liu, L., Shan, H., Lei, C.L., Hui, D.S.C., Du, B., Li, L.J., Zeng, G., Yuen, K.Y., Chen, R. C., Tang, C.L., Wang, T., Chen, P.Y., Xiang, J., Li, S.Y., ... China Medical Treatment Expert Group for COVID-19 (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
11. Du, Y., Tu, L., Zhu, P., Mu, M., Wang, R., Yang, P., Wang, X., Hu, C., Ping, R., Hu, P., Li, T., Cao, F., Chang, C., Hu, Q., Jin, Y., & Xu, G. (2020). Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 201(11), 1372–1379. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0543OC>.
12. Zhanel, G.G., Adam, H.J., Baxter, M.R., Fuller, J., Nichol, K.A., Denisuk, A.J., Golden, A.R., Hink, R., Lagacé-Wiens, P.R.S., Walkty, A., Mulvey, M.R., Schweizer, F., Bay, D., Hoban, D.J., Karlowsky, J.A., & Canadian Antimicrobial Resistance Alliance (CARA) and CANWARD (2019). 42936 pathogens from Canadian hospitals: 10 years of results (2007–16) from the CANWARD surveillance study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 74(Suppl 4), iv5–iv21. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz283>.
13. Karlowsky, J.A., Adam, H.J., Golden, A.R., Baxter, M.R., Nichol, K.A., Martin, I., Demczuk, W., Mulvey, M.R., Gilmour, M.W., Hoban, D.J., Zhanel, G.G., & Canadian Antimicrobial Resistance Alliance (CARA) (2018). Antimicrobial susceptibility testing of invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* from Canadian patients: the SAVE study, 2011–15. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 73(suppl\_7), vii5–vii11. <https://doi.org/10.1093/jac/dky156>.
14. Mandell, L.A., & Niederman, M.S. (2019). Aspiration Pneumonia. *The New England journal of medicine*, 380(7), 651–663. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1714562>.
15. Wald-Dickler, N., & Spellberg, B. (2019). Short-course Antibiotic Therapy-Replacing Constantine Units With “Shorter Is Better”. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 69(9), 1476–1479. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1134>.
16. Fernandez-Lazaro, C.I., Brown, K.A., Langford, B.J., Daneman, N., Garber, G., & Schwartz, K.L. (2019). Late-career Physicians Prescribe Longer Courses of Antibiotics. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 69(9), 1467–1475. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1130>.
17. Chen, P., Nirula, A., Heller, B., Gottlieb, R.L., Boscia, J., Morris, J., Huhn, G., Cardona, J., Mocherla, B., Stosor, V., Shawa, I., Adams, A.C., Van Naarden, J., Custer, K.L., Shen, L., Durante, M., Oakley, G., Schade, A.E., Sabo, J., Patel, D.R., ... BLAZE-1 Investigators (2021). SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 384(3), 229–237. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029849>.
18. Chen, R.E., Zhang, X., Case, J.B., Winkler, E.S., Liu, Y., VanBlargan, L.A., Liu, J., Errico, J.M., Xie, X., Suryadevara, N., Gilchuk, P., Zost, S.J., Tahan, S., Droit, L., Turner, J.S., Kim, W., Schmitz, A.J., Thapa, M., Wang, D., Boon, A.C.M., ... Diamond, M.S. (2021). Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies. *Nature medicine*, 27(4), 717–726. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01294-w>.
19. Razonable, R.R., Pawlowski, C., O’Horo, J.C., Arndt, L.L., Arndt, R., Bierle, D.M., Borgen, M.D., Hanson, S.N., Hedin, M.C., Lenehan, P., Puranik, A., Seville, M.T., Speicher, L.L., Tulledge-Scheitel, S.M., Venkatakrishnan, A.J., Wilker, C.G., Badley, A.D., & Ganesh, R. (2021). Casirivimab-Imdevimab treatment is associated with reduced rates of hospitalization among high-risk patients with mild to moderate coronavirus disease-19. *E Clinical Medicine*, 40, 101102. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101102>.
20. Gupta, A., Gonzalez-Rojas, Y., Juarez, E., Crespo Casal, M., Moya, J., Falci, D.R., Sarkis, E., Solis, J., Zheng, H., Scott, N., Cathcart, A.L., Hebner, C.M., Sager, J., Mogalian, E., Tipple, C., Peppercorn, A., Alexander, E., Pang, P.S., Free, A., Brinson, C., ... COMET-ICE Investigators (2021). Early Treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *The New England journal of medicine*, 385(21), 1941–1950. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107934>.
21. Weinreich, D.M., Sivapalasingam, S., Norton, T., Ali, S., Gao, H., Bhore, R., Xiao, J., Hooper, A.T., Hamilton, J.D., Musser, B.J., Rofail, D., Hussein, M., Im, J., Atmodjo, D.Y., Perry, C., Pan, C., Mahmood, A., Hosain, R., Davis, J.D., Turner, K.C., ... Trial Investigators (2021). REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 385(23), e81. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108163>.
22. Yu, L.M., Bafadhel, M., Dorward, J., Hayward, G., Saville, B.R., Gbinigie, O., Van Hecke, O., Ogburn, E., Evans, P.H., Thomas, N.P.B., Patel, M.G., Richards, D., Berry, N., Detry, M.A., Saunders, C., Fitzgerald, M., Harris, V., Shanyinde, M., de Lusignan, S., Andersson, M.I., ... PRINCIPLE Trial Collaborative Group (2021). Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet (London, England)*, 398(10303), 843–855. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01744-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01744-X).
23. Ramakrishnan, S., Nicolau, D.V., Jr, Langford, B., Mahdi, M., Jeffers, H., Mwasuku, C., Krassowska, K., Fox, R., Binnian, I., Glover, V., Bright, S., Butler, C., Cane, J.L., Halner, A., Matthews, P.C., Donnelly, L.E., Simpson, J.L., Baker, J.R., Fadai, N.T., Peterson, S., ... Bafadhel, M. (2021). Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet. Respiratory medicine*, 9(7), 763–772. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0).



24. Damarla, M., Zaeh, S., Niedermeyer, S., Merck, S., Niranjan-Azadi, A., Broderick, B., & Punjabi, N. (2020). Prone Positioning of Nonintubated Patients with COVID-19. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 202(4), 604–606. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1331LE>.
25. RECOVERY Collaborative Group, Horby, P., Lim, W.S., Emberson, J.R., Mafham, M., Bell, J.L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L.C., Faust, S. N., Jaki, T., ... Landray, M.J. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *The New England journal of medicine*, 384(8), 693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
26. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne, J.A.C., Murthy, S., Diaz, J.V., Slutsky, A.S., Villar, J., Angus, D.C., Annane, D., Azevedo, L.C.P., Berwanger, O., Cavalcanti, A.B., Dequin, P.F., Du, B., Emberson, J., Fisher, D., Giraudeau, B., Gordon, A.C., Granholm, A., Green, C., Haynes, R., ... Marshall, J.C. (2020). Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*, 324(13), 1330–1341. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>.
27. Spinner, C.D., Gottlieb, R.L., Criner, G.J., Arribas López, J.R., Cattelan, A.M., Soriano Viladomiu, A., Ogbuagu, O., Malhotra, P., Mullane, K.M., Castagna, A., Chai, L.Y.A., Roestenber, M., Tsang, O.T.Y., Bernasconi, E., Le Turnier, P., Chang, S.C., SenGupta, D., Hyland, R.H., Osinusi, A.O., Cao, H., ... GS-US-540-5774 Investigators (2020). Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 324(11), 1048–1057. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16349>.
28. ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators, Lawler, P.R., Goligher, E.C., Berger, J.S., Neal, M.D., McVerry, B.J., Nicolau, J.C., Gong, M.N., Carrier, M., Rosenson, R.S., Reynolds, H.R., Turgeon, A.F., Escobedo, J., Huang, D.T., Bradbury, C.A., Houston, B.L., Kornblith, L.Z., Kumar, A., ... Zarychanski, R. (2021). Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 385(9), 790–802. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105911>.
29. National Institutes of Health. (2020). COVID-19 treatment guidelines. Remdesivir. Retrieved from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/remdesivir/> (Last accessed: 3 March 2021).
30. Agarwal, A., Hunt, B., Stegemann, M., Rochweg, B., Lamontagne, F., Siemieniuk, R.A., Agoritsas, T., Askie, L., Lytvyn, L., Leo, Y.S., Macdonald, H., Zeng, L., Alhadyan, A., Muna, A., Amin, W., da Silva, A.R.A., Aryal, D., Barragan, F.A.J., Bausch, F.J., Burhan, E., ... Vandvik, P.O. (2020). A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ (Clinical research ed.)*, 370, m3379. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>.
31. Rhodes, A., Evans, L.E., Alhazzani, W., Levy, M.M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J.E., Sprung, C.L., Nunnally, M.E., Rochweg, B., Rubenfeld, G.D., Angus, D.C., Annane, D., Beale, R.J., Bellinghan, G.J., Bernard, G.R., Chiche, J.D., Coopersmith, C., De Backer, D.P., ... Dellinger, R.P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical care medicine*, 45(3), 486–552. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>.
32. Ni, Y.N., Chen, G., Sun, J., Liang, B.M., & Liang, Z.A. (2019). The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*, 23(1), 99. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2395-8>.
33. REMAP-CAP Investigators, Gordon, A.C., Mouncey, P.R., Al-Beidh, F., Rowan, K.M., Nichol, A.D., Arabi, Y.M., Annane, D., Beane, A., van Bentum-Puijk, W., Berry, L.R., Bhimani, Z., Bonten, M.J.M., Bradbury, C. A., Brunkhorst, F.M., Buzgau, A., Cheng, A.C., Detry, M.A., Duffy, E.J., Estcourt, L.J., ... Derde, L.P.G. (2021). Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 384(16), 1491–1502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433>.
34. Kalil, A.C., Patterson, T.F., Mehta, A.K., Tomashek, K.M., Wolfe, C.R., Ghazaryan, V., Marconi, V.C., Ruiz-Palacios, G.M., Hsieh, L., Kline, S., Tapson, V., Iovine, N.M., Jain, M.K., Sweeney, D.A., El Sahly, H.M., Branche, A.R., Regalado Pineda, J., Lye, D.C., Sandkovsky, U., Luetkemeyer, A.F., ... ACTT-2 Study Group Members (2021). Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19. *The New England journal of medicine*, 384(9), 795–807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>.