

СЪВРЕМЕННИ ПРЕПОРЪКИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ТЕЖКА ПРИДОБИТА В ОБЩЕСТВОТО ПНЕВМОНИЯ



г-р Димитър
Манойлов,
г-р Васил Шишков,
доц. г-р Милена
Енчева, гм

Клиника по
пневмология и
фтизиатрия,
Военномедицинска
академия, гр. София

ТЕЖКАТА ПРИДОБИТА В ОБЩЕСТВОТО ПНЕВМОНИЯ Е ИНФЕКЦИЯ НА БЕЛИТЕ ДРОБОВЕ, която се характеризира със значителен риск от неблагоприятен изход и консумиране на здравни и икономически ресурси. В част от случаите причинителите са резистентни микроорганизми, представляващи сериозно съвременно терапевтично предизвикателство. Своевременното приложение на най-ефективните антибиотични режими и допълнителни мерки е ключов фактор за благоприятен изход. През 2023 г. е публикуван първият международен документ с официални препоръки специално насочени към проблемите при лечението и мониторирането на пациенти с тежка придобита в обществото пневмония.

Ключови думи:
тежка придобита
в обществото
пневмония,
причинители,
антибиотично
лечение,
биомаркери

През последните десетилетия смъртността от придобита в обществото пневмония (ПОП) е значително спаднала^[1]. Въпреки това около 40% от пациентите се нуждаят от хоспитализация, а от лечение в интензивно отделение

около 5%. При пациентите с тежка ПОП обаче леталитетът се запазва висок, като при тези с нужда от механична вентилация дори достига до 38%^[2]. Това е и причината европейските държавства по респираторна медицина, интензивни грижи, клинична микробиология и инфекциозни болести (ERS, ESICM, ESCMID), както и Латиноамериканската торакална асоциация (ALAT) тази година да публикуват първото международно ръководство с препоръки за лечение на тежка ПОП. Фокусът на този документ е да даде практически насоки за най-ефективните стратегии за диагностично и терапевтично поведение на пациентите с тежка ПОП, като е насочен основно към специалистите по респираторна медицина и работещите в интензивни отделения. В ръководството не се включва проблематиката при имunosупресирани пациенти с HIV и CD4 лимфоцити под 200, трансплантирани, лекувани с кортикостероиди или химиотерапия и с хематологични неоплазии^[1]. Настоящата статия има за цел да характеризира тежката ПОП и да представи накратко акцентите от това наскоро

издадено ръководство.

Тежката ПОП се дефинира чрез познатите критерии:

- Поне един голям критерий: нужда от механична вентилация или вазопресорна поддръжка поради септичен шок или
- Поне три малки критерия: дихателна честота ≥ 30 вдишвания/мин; $PaO_2/FiO_2 \leq 250$ mmHg; инфилтрати в повече от един лоб; нарушение в съзнанието – объркване или дезориентация; левкоцити < 4000 клетки/ mm^3 ; тромбоцити < 100000 / mm^3 ; телесна температура $< 36^\circ C$; хипотензия, изискваща агресивна ресусцитация с течности, но непокриваща критериите за шок.

За оценка на тежестта на пневмонията се използват познатите скорове CURB-65 и Pneumonia Severity Index (PSI). Пациенти с PSI скор I или II, както и с CURB-65 = 0 (или CURB-65 = 1, ако едната точка е за възраст над 65 години), могат да се лекуват амбулаторно. При пациенти с по-висок прогностичен скор е препоръчително да се хоспитализират. При

болните с ранни белези за сепсис, бързо прогресиращо заболяване или с предполагаем агресивен патоген е препоръчителна хоспитализацията с цел осигуряване на мониториране на лечението^[3]. Клинично тежката ПОП се представя с характерните за пневмония симптоми – фебрилитет, кашлица със/без експекторация, гръдна болка, диспнея, като при хора в напреднала възраст е възможно и промяна в съзнанието. От лабораторните показатели са налични данни за възпаление – левкоцитоза с олевяване, покачване на С-реактивния протеин, скорост на утаяване на еритроцитите и прокалцитонин. Първоначалната изява може да е с клиничната картина на сепсис – хипотония, нарушение в съзнанието, тромбозитопения, както и белези за органна дисфункция – бъбречна недостатъчност или чернодробна дисфункция. За поставяне на диагноза не е достатъчна констелацията от симптоми и параклиника, нужно е и образно потвърждение на наличието на белодробен инфилтрат с рентгенография или компютърна томография^[3].

Със стандартните микробиологични техники етиологичен причинител може да се установи само при половината от случаите. Според различните проучвания патогените при тежка ПОП варират (Табл. 1), но най-честият изолиран причинител е *Streptococcus pneumoniae*. Други бактерии с вариабилна честота са метицилин резистентен *Staphylococcus aureus* (MRSA), продуциращи широкоспектърни бета лактамази или карбапенем резистентни представители от сем. *Enterobacteriaceae*. *Legionella pneumophila* е също чест причинител на тежка ПОП^[2]. Трябва да се вземе в съображение по-високата

таблица 1

ЕТИОЛОГИЧЕН ПРИЧИНИТЕЛ СПОРЕД 12-ГОДИШНО ПРОСПЕКТИВНО ПРОУЧВАНЕ, ПРОВЕДЕНО В HOSPITAL CLINIC OF BARCELONA С 664 ПАЦИЕНТИ, ПОКРИВАЩИ КРИТЕРИИТЕ ЗА ТЕЖКА ПНЕВМОНИЯ*

Изолиран причинител	Честота (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	55.5
С бактеремия	11
<i>Legionella pneumophila</i>	5.5
Респираторни вируси	17.5
Атипични бактерии	5
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1.5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2
<i>Coxiella burnetti</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	6
<i>Escherichia coli</i>	3.5
Други <i>Streptococcus sp.</i>	1.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1
Други микроорганизми	7
Големикробни инфекции	19

*Причинител е изолиран само при 51% от пациентите^[2]

вероятност за MRSA причинител при емпиен, некротизираща пневмония, имуносупресия, наличие на скорошна грипоподобна инфекция, както и при пациенти, приемали антибиотик последните 3 месеца (особено интравенозно). Инфекцията с *Pseudomonas aeruginosa* е характерна при пациенти със структурни белодробни болести, скорошна хоспитализация или имуносупресия^[3]. Рутинните микробиологични изследвания при пациентите с тежка ПОП включват хемокултура, оцветяване по Грам и културелно изследване на храчка, изследване на уринарен антиген за *S. pneumoniae*,

PCR за *L. pneumophila* и SARS-CoV2, като уринарният антигенен тест за *L. pneumophila* е алтернатива на PCR^[3]. С навлизането на молекулярните техники в микробиологичната диагностика, вируси като грип и респираторен синцитиален вирус се доказват като по-чест причинител на тежка ПОП, отколкото се е смятало в миналото. Възможни са и коинфекции между вирусен и бактериален причинител, като при грип е честа бактериалната суперинфекция^[2]. Въпреки края на коронавирусната пандемия, SARS-CoV-2 все още е причина за единични случаи на тежка ПОП.

таблица 2

BIOFIRE® FILMARRAY® PNEUMONIA PLUS PANEL НА BIOMERIEUX – PCR ПАНЕЛ ЗА МОЛЕКУЛЯРНА ДИАГНОСТИКА НА РЕСПИРАТОРНИ ПАТОГЕНИ*

Бактериални причинители	Гени, свързани с резистентност
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex</i> • <i>Enterobacter cloacae</i> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Klebsiella aerogenes</i> • <i>Klebsiella oxytoca</i> • <i>Klebsiella pneumoniae group</i> • <i>Moraxella catarrhalis</i> • <i>Proteus spp.</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Serratia marcescens</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Streptococcus agalactiae</i> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Streptococcus pyogenes</i> 	<p>Широкоспектърни бета лактамази (extended spectrum beta lactamases – ESBL): CTX-M</p> <p>Карбапенемази: KPC NDM Oxa48-like VIM IMP</p> <p>Метицилинова резистентност: mecA/mecC and MREJ</p>
Атипични бактерии (количествен анализ)	Вируси
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Legionella pneumophila</i> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • <i>Chlamydia pneumoniae</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza A • Influenza B • Adenovirus • Coronavirus • Parainfluenza virus • Respiratory Syncytial virus • Human Rhinovirus/Enterovirus • Human Metapneumovirus • Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)

* Панелът позволява едновременно тестване за 27 патогена и 7 гена за антибиотична резистентност. Резултатите са готови след около един час⁽⁴⁾

ВЪПРОС 1

При наличие на тежка ПОП необходимо ли е да се приложат допълнително бързите микробиологични тестове към стандартно използваните досега при изследване на пробите от кръв или трахеобронхиално дърво?

Препоръчва се изпращане на храчка или ендотрахеален аспират за ком-

плексно PCR тестване за вирусни и/или бактериални причинители, когато се обмисля добавянето на нестандартни за тежка ПОП антибиотици⁽¹⁾. Създадени са PCR платформи, които позволяват едновременно тестване за бактериални и вирусни причинители, както и за наличие на гени, свързани с резистентност (Табл. 2).

При тежката ПОП е важно установяването на вирусни патогени, за които има етиологично лечение – грип и SARS-CoV2. Откриването на вирусен причинител при липса на бактериален такъв позволява геескалация на антибиотичната терапия. Най-голямото предимство на молекулярната диагностика при тежка ПОП е установяване на гени за антибиотична резистентност – MRSA, мултирезистентни *Pseudomonas*, както и широкоспектърни бета лактамази и карбапенем резистентни ентеробактерии. Трябва да се има предвид, че молекулярната диагностика е изключително чувствителна, и получените резултати могат да представляват колонизация, а не инфекция. Ето защо негативен PCR резултат може да се използва за отхвърляне на гаген патоген и геескалация на ненужна широкоспектърна антибиотична терапия. До момента проведените изследвания показват, че PCR платформите имат отлична чувствителност и добро съвпадение на резултатите спрямо стандартните микробиологични изследвания⁽²⁾.

Препоръчва се изпращане на храчка или ендотрахеален аспират за комплексно PCR тестване за вирусни и/или бактериални причинители, когато се обмисля добавянето на нестандартни за тежка ПОП антибиотици (условна препоръка, ниско ниво на доказателство).

ВЪПРОС 2

Използването на точкови системи за предсказване на риска от лекарствено резистентни патогени води ли до по-адекватна терапия и по-добър изход по отношение смъртност, терапевтичен неуспех, продължителност на

антибиотичното лечение и на престой в интензивно отделение (ИО)?

Няколко проучвания установяват повтарящи се рискови фактори за наличие на лекарственорезистентна флора (DRP), които могат да се групират в 4 категории – патогени, придобити вследствие от медицински грижи; персистираща колонизация при структурни белодробни болести, имunosупресия или предшестваща инфекция с DRP; селективен антибиотичен натиск, предизвикващ резистентност; фактори от страна на пациента, променящи физиологията (неврологични или когнитивни заболявания, потискане на стомашната киселинност). Посочените рискови фактори са обединени в точкови системи, някои от които добре валидирани. Като цяло, те се характеризират с висока чувствителност и ниска специфичност и имат висока негативна предиктивна стойност над 90%. Изборът на антибиотично лечение спрямо мястото на придобиване на инфекцията – общество, здравни грижи извън болница, болница или интензивно отделение при неинтубирани пациенти, не винаги е достатъчно информативно относно причинителя, ако не се съобразяват индивидуалните рискови фактори. Рисковите фактори за DRP са дефинирани по следния начин:

- антибиотично лечение през последните 180 дни;
- пърформънс статус ≥ 3 ;
- хоспитализация за над 48 часа в последните 90 дни;
- поява ≥ 5 дни от хоспитализация;
- хемодиализа;
- имunosупресия.

Пациентите с 0-1 рискови фактори са счестени за такива с нисък риск

от DRP и лекувани стандартно с β -лактам и макролид, докато тези с два или повече рискови фактори са с висок риск и са били лекувани като за вътреболнична пневмония с комбиниран режим от два или три медикамента, включващ антипсевдомонасен β -лактам плюс хинолон или аминокгликозид плюс евентуално добавен линезолид или ванкомицин^[4]. Незапочването на адекватно антибиотично лечение при пациенти със сепсис или септичен шок се свързва с повишен риск от неблагоприятен изход. От друга страна, при липса на рискови фактори за DRP ненужната употреба на широкоспектърни антибиотици е свързана с повишена честота на инфекция с *Clostridium difficile*, удължен болничен престой, по-висока цена на лечението, повишена смъртност и е условие за развитието на лекарствена резистентност.

Препоръчва се използването на интензивирани в точкови или компютърни системи рискови фактори, съобразно локалните епидемиологични данни и такива за предшестваща колонизация като насока за избор на начално емпирично лечение при пациенти с тежка ПОП (условна препоръка, умерено качество на данните)^[11].

ВЪПРОС 3

Макролид или флуорохинолон да се използва като част от комбинираната начална емпирична терапия при тежка ПОП с цел понижаване на смъртността и риска от терапевтичен неуспех?

Данните, които са използвани в документа, са извлечени от 17 релевантни наблюдателни проучвания, тъй като до момента липсват публикувани резултати от рандомизи-

рани студии, сравняващи директно макролид с флуорохинолон, добавени към β -лактам. Първичните крайни цели, избрани от експертите за сравнение, са обща и 30-дневна смъртност, а вторичните са свързани с показатели за тежест на протичане и използване на ресурси (нужда от механична вентилация, продължителност на болничен престой и др.)^[11].

Препоръчва се добавяне на макролид с продължителност на курса 3-5 дни, а не на флуорохинолон към β -лактама при стартиране на емпирично лечение на хоспитализирани пациенти с тежка ПОП (условна препоръка с много ниско ниво на доказателство)^[11].

ВЪПРОС 4

При пациенти с тежка ПОП може ли да се използва серумният прокалцитонин (PCT) като маркер за продължителността на антибиотичното лечение и подобряване на резултатите спрямо стандартното поведение, което не се определя от серийното проследяване на биомаркери?

Повечето данни за употребата на биомаркери, като инструмент за скъсяване на продължителността на антибиотичното лечение, са извлечени от публикации, касаещи всички ПОП и почти липсват за тежка ПОП в частност. В най-голямото от проведените проучвания, с включени 1575 пациенти с тежка ПОП и хоспитализирани в ИО, се установява, че средната продължителност на антибиотичното лечение в контролната група е 9.3 дни и само 7.5 дни при използване на PCT като маркер за продължаване на лечението ($p=0.001$), като смъртността е била статистически значимо по-ниска в

групата, използваща PCT като маркер ($p=0.01$)^[5]. Друг екип, изследващ пациенти с тежка ПОП със сепсис и септичен шок, установява, че използването на PCT в този случай скъсява приема на антибиотик от 10.5 на 5.5 дни, без разлика по отношение на смъртността^[6]. Ползата от по-късите терапевтични режими е безспорна и по отношение намаляване риска от резистентност и нежелани реакции, понижаване на цената. Повишено внимание при използване на PCT е необходимо в случаите на ПОП с бактериемия, причинени от *S. aureus*, при които не се препоръчва скъсяване продължителността на терапията, независимо от стойностите му. Възможно е стойността на PCT да не се повиши при вторична бактериална суперинфекция при първична вирусна ПОП. Освен това при пациенти с благоприятен клиничен ход и стандартен терапевтичен режим от 5-7 дни, той дава малко допълнителна информация.

Препоръчва се добавянето на PCT към стандартната клинична оценка с цел редуция продължителността на антибиотичното приложение. При клинично стабилни пациенти с вече проведен 5-7-дневен антибиотичен курс, добавянето на PCT за преценка на поведението има малка стойност (условна препоръка, ниско ниво на доказателство).

ВЪПРОС 5

Да се добави ли оселтамивир към стандартното лечение при пациенти с тежка ПОП и доказана грипна инфекция?

Основните данни по този проблем са извлечени от метаанализи на обсервационни проучвания, предимно

по времето на пандемията с H1N1 през 2009 г. Един от тях, с включени над 29 000 хоспитализирани пациенти от целия свят с ПОП и грип, установява, че приложението на невраминидазни инхибитори редуцира смъртността (OR 0.81; 95% CI 0.70-0.93; $p=0.0024$) независимо от времето на включването му спрямо началото на симптомите. Ранното започване на лечение (до 48 час от старта на симптомите) е свързано с по-благоприятен изход спрямо по-късното започване на лечение (OR 0.48; 95% CI 0.41-0.56; $p<0.0001$). Рискът от смърт нараства с всеки изминал ден на отлагане на старта на противовирусното лечение^[7]. Липсват рандомизирани проучвания за приложението на противовирусно лечение при вече хоспитализирани в ИО и такива на механична вентилация и препоръките се базират на екстраполирани резултати от обсервационни проучвания. Някои нови противовирусни препарати е възможно да имат по-добър ефект от оселтамивир, но с оглед наличния по-широк набор от данни, настоящото ръководство се фокусира върху цитираната молекула^[1].

Препоръчва се добавянето на оселтамивир към терапията при пациенти с тежка ПОП и грип, доказан с PCR (условна препоръка, много ниско ниво на доказателство). При липса на PCR се препоръчва емпирично добавяне на оселтамивир при наличие на епидемия (условна препоръка, много ниско ниво на доказателство).

ВЪПРОС 6

Наблюдават ли се по-добри резултати при пациенти с тежка ПОП и рисков фактори за аспирация, ако се проведе риск-базиран терапевтичен режим

В сравнение със стандартната терапия?

Повечето стандартни схеми включват β -лактам с беталактамазен инхибитор, карбапенем или моксифлоксацин, които имат и известен антианаеробен ефект като част от техния широк спектър. Стандартните режими би трябвало да дискриминират пациентите според риска от DRP (*Въпрос 2*).

Все пак в един обзор се препоръчва при пациенти с лош орален статус, потенциален източник на анаеробна инфекция и тежка ПОП, да се включат медикаменти като ампицилин/сулбактам, амоксицилин/клавуланова киселина, моксифлоксацин или карбапенем. За разлика от по-добрата чувствителност на анаеробите към клиндамицин при белодробен абсцес, при ПОП подобна закономерност не е установена^[1].

Препоръчва се стандартна терапия за ПОП, а не специфично лечение, насочено към анаеробни микроорганизми (стандарт, без ниво на препоръка).

ВЪПРОС 7

Добавянето на кортикостероид (КС) към антибиотичното лечение при специфични групи пациенти с тежка ПОП подобрява ли изхода от болестта?

Метаанализ, базиран на пет рандомизирани проучвания с включване на КС при тежка ПОП установява редица ползи по отношение на смъртност, развитие на шок, септичен шок, продължителност на механичната вентилация, брой пациенти, достигащи до механична вентилация и късен неуспех от лечението.

В метаанализ на 10 по-стари проуч-

вания с общо 655 с тежка ПОП и рамена с КС (основно хидрокортизон) и плацебо се установяват благоприятни ефекти на КС по отношение на обща смъртност, нива на CRP на ден 8, случаи на септичен шок и необходимост от механична вентилация, като по отношение на безопасност не са наблюдавани разлики^[8].

Препоръчва се приложението на кортикостероид (метилпреднизолон в доза 0.5 mg/kg тегло двукратно дневно за 5 дни) при пациент с тежка ПОП и прояви на шок (условна препоръка, ниско качество на доказателство). Тази препоръка не е валидна за вирусна ПОП (грип, SARS, MERS) при пациенти с неконтролиран диабет и такива на предшествашо кортикостероидно лечение.

ВЪПРОС 8

При хипоксемични пациенти с тежка ПОП да се използват ли първоначално неинвазивна вентилация (НИВ) или високодебитна назална кислородна терапия (HFNO) вместо стандартната кислородотерапия с цел избягване на интубация и редукция на смъртността?

Благоприятните физиологични ефекти на високодебитния кислород са добре изяснени. Особено полезно в контекста на тежка ПОП е възможността да се подаде висока кислородна фракция при ниско позитивно налягане в дихателните пътища, позволяващо леко положително крайно експираторно налягане и “изчистване” на анатомичното мъртво пространство. Подсържането на спонтанно дишане понякога е свързано със самоувреждане на белите дробове поради интензивните инспираторни усилия. HFNO е демонстрирал

предимство пред конвенционална терапия и НИВ с маска в едно проучване сред пациенти с остра хипоксемична ДН и $pO_2/FiO_2 \leq 200$ (част от тях с ПОП) по отношение намаляване честотата на интубация. Съвременни физиологични данни при пациенти с по-тежко увреждане ($pO_2/FiO_2 \leq 150$) сочат, че приложение на НИВ с шлем е с по-добър ефект от HFNO по отношение редукция на респираторното усилие и понижаване на транспулмоналното налягане^[9]. При пациенти с хипоксемия и влошаващо се съотношение pO_2/FiO_2 , без повишено дихателно усилие, се препоръчва HFNO (както при повечето пациенти със SARS-CoV2), докато при такива с хиповентилация или повишена работа на дихателната система НИВ е с приоритет^[11].

Препоръчва се при пациенти с тежка ПОП и остра хипоксемична ДН, които не са показани за незабавна интубация, да се използва HFNO вместо стандартно кислородоподаване (условна препоръка, много ниско ниво на доказателство). НИВ може да бъде допълнителна възможност при пациенти с персистираща хипоксемия, които нямат индикации за незабавна интубация (условна препоръка, ниско ниво на доказателство).

Заключение

Наскоро публикуваното ръководство е първото, третиращо широк кръг от проблеми, свързани с лечението и мониторирането на пациенти с тежка ПОП. За голяма част от обсъдените въпроси липсват данни с високо качество от рангомизирани контролирани проучвания, най-вече поради естеството и клиничната тежест на третирания проблем и популация и провеждане-

то на такива в бъдеще с подходящ дизайн е една от препоръките на авторите. Основните насоки в документа са подобряване на качеството и скоростта на микробиологичната диагностика, идентификация и своевременно адекватно лечение на пациентите с риск от DRP, използването на биомаркери като инструмент за ръководене продължителността на антибиотична терапия и акцент върху някои допълнителни терапевтични възможности особено в полето на напредващите технологии за лечение на острата ДН при ПОП. ■

Книгопис:

1. Martin-Loeches I., Torres A., Nagavci B. et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*, 2023; 49: 615–632. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07033-8>
2. Niederman MS, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir Rev* 2022; 31: 220123 [DOI: 10.1183/16000617.0123-2022].
3. Steel H, Cockeran R, Anderson R et al. Overview of Community-Acquired Pneumonia and the Role of Inflammatory Mechanisms in the Immunopathogenesis of Severe Pneumococcal Disease. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation Volume 2013, Article ID 490346*. doi: 10.1155/2013/490346
4. Maruyama T, Fujisawa T, Ishida T et al. A therapeutic strategy for all pneumonia patients: a 3-year prospective multicenter cohort study using risk factors for multidrug-resistant pathogens to select initial empiric therapy. *Clin Infect Dis* 2022, 68:1080–1088.
5. Rodríguez AH, Avilés-Jurado FX, Díaz E et al. Procalcitonin (PCT) levels for ruling-out bacterial coinfection in ICU patients with influenza: a CHAID decision-tree analysis. *J Infect* 2016, 72:143–151.
6. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016, 16:819–827.
7. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2014, 2:395–404.
8. Jiang S, Liu T, Hu Y et al. Efficacy and safety of glucocorticoids in the treatment of severe community-acquired pneumonia. *Medicine* 2019, 98:e16239. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016239>.
9. Grieco DL, Menga LS, Raggi V et al. Physiological comparison of high-flow nasal cannula and helmet noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020; 201:303–312.