



ONLINE SPECIAL ARTICLE

2024 Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia

Фокусное обновление 2024 года: Рекомендации по применению кортикостероидов при сепсисе, остром респираторном дистресс-синдроме и внебольничных пневмониях

Перевод Ветровой А.В.



Фокусное обновление 2024 года: Рекомендации по применению кортикостероидов при сепсисе, остром респираторном дистресс-синдроме и внебольничных пневмониях

Dipayan Chaudhuri, MD, MSc, FRCPC; Andrea M. Nei, PharmD, FCCM; Bram Rochweg, MD, MSc, FRCPC, FCCM; Robert A Balk, MD, MCCM; Karim Asehnoune, MD; Rhonda Cadena, MD, FNCS, FCCM; Joseph A. Carcillo, MD; Ricardo Correa, MD; Katherine Drover, BHSc; Annette M. Esper, MD, MSc; Hayley B. Gershengorn, MD, ATSF, FCCM; Naomi E. Hammond, RN, BN, MN, MPH, PhD; Namita Jayaprakash, MB, MD, BCh, BAO; Kusum Menon, MD, MSc; Lama Nazer, PharmD, FCCM; Tyler Pitre, MD; Zaffer A. Qasim, MD; James A. Russell, MD; Ariel P. Santos, MD, MPH, FCCM; Aarti Sarwal, MD, FCCM, FAAN, FNCS, RPNI; Joanna Spencer-Segal, MD, PhD; Nejla Tilouche, MD25 Djillali Annane, MD, PhD (Chair); Stephen M. Pastores, MD, MACP, FCCP, FCCM (Chair)

Copyright © 2024 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved.

DOI: 10.1097/CCM.0000000000006172

ОБОСНОВАНИЕ: Появились новые данные, изучающие применение кортикостероидов при сепсисе, остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) и внебольничной пневмонии (ВП), что требует целенаправленного обновления руководства 2017 года по недостаточности применения кортикостероидов в терапии критических заболеваний.

ЦЕЛИ: Разработать научно обоснованные рекомендации по применению кортикостероидов у госпитализированных взрослых и детей с сепсисом, ОРДС и ВП.

СОСТАВ ЭКСПЕРТНОЙ ГРУППЫ: В состав экспертной группы из 22 человек входили представители различных областей медицины,



включая взрослых и детских реаниматологов, пульмонологов, эндокринологов, медсестер, фармацевтов и клиницистов-методистов, имеющих опыт разработки научно обоснованных рекомендаций по клинической практике. Мы придерживались политики Общества медицины критических состояний в отношении конфликта интересов на всех этапах разработки руководства, включая отбор рабочей группы и голосование.

МЕТОДЫ: После разработки пяти целенаправленных вопросов о популяции, вмешательстве, контроле и исходах (PICO) мы провели систематические обзоры, чтобы определить наилучшие доступные фактические данные по каждому вопросу. Мы оценили достоверность фактических данных, используя подход к оценке, разработке и обобщению рекомендаций, и сформулировали рекомендации, используя систему "доказательства для принятия решения".

РЕЗУЛЬТАТЫ: В ответ на пять PICO комиссия выпустила четыре рекомендации, касающиеся применения кортикостероидов у пациентов с сепсисом, ОРДС и ВП. Они включали условную рекомендацию назначать кортикостероиды пациентам с септическим шоком и тяжелобольным пациентам с ОРДС в критическом состоянии, а также настоятельную рекомендацию по применению у госпитализированных пациентов с тяжелой формой ВП. Комиссия также рекомендовала не назначать кортикостероиды в высоких дозах/на короткий срок при септическом шоке. В ответ на заключительный вывод относительно типа молекулы кортикостероида при ОРДС, группа экспертов не смогла предоставить конкретные рекомендации, касающиеся молекулы кортикостероида, дозы и продолжительности терапии, основанные на имеющихся в настоящее время фактических данных.

ВЫВОДЫ: Группа экспертов представила обновленные рекомендации, основанные на фактических данных, для информирования



клиницистов, пациентов и других заинтересованных сторон об использовании кортикостероидов при сепсисе, ОРДС и ВП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Острый респираторный дистресс-синдром; Оценка рекомендаций, разработка и обоснование; внебольничная пневмония; кортикостероиды; развитие критических состояний; реакция на дозу; глюкокортикостероиды; классификация рекомендаций по оценке; руководящие принципы; минералокортикоиды; сепсис; септический шок.

Нарушение регуляции воспалительной реакции часто встречается у остро больных пациентов, нуждающихся в госпитализации. Предполагается, что кортикостероиды полезны благодаря своим широким противовоспалительным механизмам. В 2008 году многопрофильная целевая группа международных экспертов в области медицины интенсивной терапии и эндокринологии из числа членов Общества медицины критических состояний (SCCM) и Европейское общество интенсивной терапии ввело термин кортикостероидной недостаточности, связанной с критическим заболеванием (CIRCI) (1). CIRCI - это состояние системного воспаления с сопутствующим нарушением регуляции гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковой системы, измененным метаболизмом кортизола и резистентностью тканей к глюкокортикоидам (2). В 2017 году эта целевая группа представила обновленные руководящие принципы, выпустив рекомендации по диагностике цирроза и лечению восьми клинических состояний (3, 4). Поскольку были опубликованы новые исследования, изучающие применение кортикостероидов у острых больных, существует необходимость в обновлении рекомендаций с учетом последних данных, особенно для наиболее распространенных состояний.



Учитывая эту необходимость, SCCM вновь созвал группу международных экспертов, чтобы представить обновленные рекомендации, основанные на фактических данных, касающихся использования кортикостероидов при ведении остро больных пациентов, нуждающихся в госпитализации. Группа стремилась дать рекомендации как взрослым, так и педиатрическим пациентам, в зависимости от обстоятельств, на основе имеющихся фактических данных. Обновленное руководство было сосредоточено на сепсисе, остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) и внебольничной пневмонии (ВП), которые были отнесены к наиболее распространенным диагнозам, при которых рассматриваются кортикостероиды и те, по которым имеются достаточные новые данные, подтверждающие необходимость повторной оценки. Предыдущие рекомендации руководства, связанные с определением и диагностикой CIRCI, не рассматривались в этом обновлении.

МЕТОДОЛОГИЯ

Сфера охвата и состав экспертной группы

SCCM назначил председателей (S.P., D.A.) и сопредседателей (R.B., A.N.), которые вместе с двумя клиницистами-методистами (D.C., B.R.) и членами методологической группы (T.P., K.D.) из группы разработки и оценки руководящих принципов интенсивной терапии сотрудничали с составом из 22 экспертов по кортикостероидам и критическим состояниям, обновляют предыдущие рекомендации SCCM/ESICM CIRCI 2017 (4) (Дополнительный цифровой контент 1, <http://links.lww.com/CCM/H475>). Двое из 22 членов комиссии были эндокринологами, рекомендованными Эндокринным обществом. В состав комиссии входили 20 членов с правом решающего голоса.

Члены методологической группы (D.C., B.R., T.P., K.D.) участвовали в абстрагировании и анализе данных и присутствовали на дискуссиях в группах, но не участвовали в составе группы в голосовании по рекомендациям. Мы разработали руководство, используя классификацию рекомендаций, оценку, разработку и методологию оценки (GRADE) (5).



Для этого целенаправленного обновления финансовая, логистическая и материальная поддержка была оказана исключительно SCCM. Ни один из авторов или методистов не получил прямой финансовой поддержки для разработки этого руководства.

Политика в отношении конфликта интересов

Мы собрали все финансовые и интеллектуальные данные от членов комиссии в соответствии со стандартом работы Американского колледжа интенсивной терапии и SCCM Процедуры, которые были рассмотрены и управлялись SCCM (Дополнительный цифровой контент 2, <http://links.lww.com/CCM/H475>). Руководитель и участник дискуссионной группы (D.A.) раскрыл академические конфликты интересов. Он участвовал в обсуждении кортикостероидов при сепсисе, но воздержался от голосования по окончательным рекомендациям, касающимся кортикостероидов при сепсисе и септическом шоке.

Разработка вопросов и расстановка приоритетов

После первоначальных обсуждений мы определили пять значимых вопросов: пациенты, вмешательство, сравнительный анализ, результаты (PICO), которые связаны с использованием кортикостероидов при критических состояниях (таблица 1, Дополнительный цифровой контент 3, <http://links.lww.com/CCM/H475>). Эти вопросы PICO были в значительной степени заимствованы и слегка изменены из вопросов PICO руководства 2017 года. Группа также составила список результатов, которые были расставлены по приоритетам на основе предполагаемой важности для пациента (дополнительный Цифровой контент 4, <http://links.lww.com/CCM/H475>) (6). К сожалению, из-за ограниченности данных, представленных в включенных исследованиях, мы не смогли включить все результаты, полученные группой экспертов (список приоритетных результатов смотрите в резюме фактических данных в дополнении, Цифровой контент 9, <http://links.lww.com/CCM/H475>).



ТАБЛИЦА 1.

Вопросы о населении, вмешательстве, контроле и результатах

Население	Вмешательство	Контроль	Результаты
Следует ли назначать кортикостероиды госпитализированным пациентам с сепсисом?			
Все взрослые и педиатрические пациенты с сепсисом	Кортикостероиды	Плацебо или отсутствие кортикостероидов	Дополнительный цифровой контент 4 (http://links.lww.com/CCM/H475)
Если пациентам с сепсисом назначают кортикостероиды, следует ли использовать высокую дозу/короткий курс лечения или низкую дозу/длительный курс лечения?			
Все взрослые и педиатрические пациенты с сепсисом	Кортикостероиды	Низкая доза/длительный срок действия	Дополнительный цифровой контент 4 (http://links.lww.com/CCM/H475)
Следует ли применять кортикостероиды по сравнению с отсутствием кортикостероидов у пациентов с ОРДС?			
Все взрослые и педиатрические пациенты с ОРДС	Кортикостероиды	Плацебо или отсутствие кортикостероидов	Дополнительный цифровой контент 4 (http://links.lww.com/CCM/H475)
Следует ли применять метилпреднизолон вместо других кортикостероидов у пациентов с ОРДС?			
Все взрослые и педиатрические пациенты с ОРДС	Метилпреднизолон	Дексаметазон, гидрокортизон	Дополнительный цифровой контент 4 (http://links.lww.com/CCM/H475)
Следует ли назначать кортикостероиды госпитализированным пациентам с ВП?			
Все взрослые и педиатрические пациенты с ВП	Кортикостероиды	Плацебо или отсутствие кортикостероидов	Дополнительный цифровой контент 4 (http://links.lww.com/CCM/H475)

Систематический обзор и мета-анализ

Работая с медицинским библиотекарем, мы провели систематический обзор литературы, чтобы выявить исследования, относящиеся к каждому из пяти вопросов PICO (Дополнительный Цифровой контент 5, <http://links.lww.com/CCM/H475>). Четыре из пяти вопросов PICO (те, которые связаны с ОРДС и сепсисом) были недавно систематизированы



соавторами данного руководства и, таким образом, требовали только обновленного поиска (7, 8). Используя Covidence (программное обеспечение для систематического управления рецензированием), команда рецензентов (D.C., T.P., K.D.) проверила названия и тезисы, а затем полнотекстовые рукописи независимо друг от друга и в двух экземплярах. Мы выполнили извлечение данных и оценку риска предвзятости отдельно и в двух экземплярах для каждого включенного исследования в соответствии со стандартной методологией систематического обзора (дополнение Цифровой контент 6, <http://links.lww.com/CCM/H475>). Мы использовали Revman, v.5.3 (программное обеспечение для объединенного анализа) в моделях взвешивания дисперсий и случайных эффектов. Мы выполнили оценку достоверности доказательств для каждого вопроса и результата с использованием методологии GRADE (5) и сгенерировали профили доказательств с помощью GRADEPro (www.gradepro.org, Дополнительный цифровой контент 7, <http://links.lww.com/CCM/H475>). Мы использовали инструмент для оценки достоверности анализа модификации эффекта (ICEMAN) инструмент для определения достоверности любых эффектов подгруппы (9).

Формулировка рекомендаций

Мы разработали рекомендации, используя систему GRADE (10), которая учитывает достоверность фактических данных, баланс между желательными и нежелательными эффектами (положительными эффектами и отрицательными эффектами), ценности и предпочтения пациентов, использование ресурсов, справедливость в отношении здоровья, приемлемость и осуществимость. Мы обозначили рекомендации как сильные (используя формулировку “мы рекомендуем”) или условные (используя формулировку “мы предлагаем”). В таблице 2 описаны последствия силы рекомендации. После анализа данных и группового обсуждения в ходе обсуждения группа решила не давать конкретной рекомендации, связанной с вопросами РСО, которые касались молекул кортикостероидов при ОРДС. Подробная информация о дискуссиях группы представлена в обосновании ниже.



ТАБЛИЦА 2.

Оценка ранжирования рекомендаций, разработки и обобщение классификации сильных сторон рекомендаций и их последствий

	Убедительная рекомендация “Мы рекомендуем...”	Условная рекомендация “Мы предлагаем...”
Последствия для...	Желательные эффекты вмешательства явно перевешивают нежелательные эффекты или явно не перевешивают.	Компромиссы менее очевидны либо из-за низкого качества фактических данных, либо потому, что фактические данные свидетельствуют о том, что желательные и нежелательные эффекты тесно сбалансированы.
...пациентов	Большинство людей в такой ситуации предпочли бы рекомендуемый курс действий, и лишь небольшая часть - нет.	Большинство людей в такой ситуации предпочли бы предложенный курс действий, но многие этого не сделали бы
...клиницистов	Большинство людей должны получить рекомендуемый курс действий. Соблюдение этой рекомендации в соответствии с руководством может быть использовано в качестве критерия качества или показателя эффективности. Формальные вспомогательные средства для принятия решений, скорее всего, не понадобятся, чтобы помочь людям принимать решения, соответствующие их ценностям и предпочтениям.	Различные варианты, вероятно, будут подходящими для разных пациентов, и терапия должна быть адаптирована к индивидуальным обстоятельствам пациента. Эти обстоятельства могут включать ценности и предпочтения пациента или его семьи
...разработчиков	Рекомендация может быть принята в качестве политики в большинстве ситуаций, в том числе для использования в качестве показателей эффективности.	Разработка политики потребует серьезных обсуждений и участия многих заинтересованных сторон. Политика также, скорее всего, будет варьироваться в зависимости от региона. Показатели эффективности должны быть сосредоточены на том факте, что было проведено надлежащее обсуждение вариантов управления.



Процесс голосования

Члены комиссии рассмотрели и одобрили все рекомендации и обоснования путем официального голосования через Интернет. Ожидалось, что члены экспертной группы, которые не смогли присоединиться к телеконференциям из-за разницы часовых поясов, просмотрят записи телеконференций и предоставят возможность ввода данных в электронном виде. Мы определили консенсус как 80% согласия по крайней мере среди 75% членов экспертной группы (Дополнительный цифровой контент 8, <http://links.lww.com/CCM/H475>).

РЕКОМЕНДАЦИИ

Группа экспертов выработала четыре рекомендации, которые обобщены в таблице 3. Рекомендации группы касаются взрослых пациентов. Мы не смогли дать конкретные рекомендации для педиатрической популяции из-за ограниченности доступных исследований.

ТАБЛИЦА 3.

Краткое изложение рекомендаций*

Рекомендации 2024	Сила рекомендаций, качество фактических данных	Сравнение с рекомендациями 2017 года
Сепсис и септический шок		
1А. Мы “предлагаем” назначать кортикостероиды взрослым пациентам с септическим шоком	Условная рекомендация, доказательства с низкой степенью достоверности	Мы не рекомендуем назначать кортикостероиды взрослым пациентам с сепсисом без шока (условная рекомендация, умеренное качество доказательств).
1В. Мы “не рекомендуем” назначать кортикостероиды в высоких дозах/короткого действия (> 400 мг/сут в эквиваленте гидрокортизона в течение менее 3 дней) взрослым пациентам с септическим шоком (строгая рекомендация, низкая достоверность)	Убедительная рекомендация, умеренные доказательства достоверности	Мы предлагаем использовать кортикостероиды у пациентов с септическим шоком, которые не реагируют на введение жидкости, и вазопрессорную терапию в умеренных или высоких дозах (условная рекомендация, низкое качество доказательств).



Острый респираторный дистресс-синдром		
2А. Мы “предлагаем” назначать кортикостероиды взрослым госпитализированным пациентам с острым респираторным дистресс-синдромом	Условная рекомендация, доказательства умеренной достоверности	Мы предлагаем использовать кортикостероиды у пациентов с ранним острым респираторным дистресс-синдромом средней и тяжелой степени тяжести ($P_{aO_2}/F_{iO_2} < 200$ и в течение 14 дней после начала) (условная рекомендация, умеренное качество доказательств).
Внебольничная бактериальная пневмония		
3А. Мы “рекомендуем” назначать кортикостероиды взрослым пациентам, госпитализированным с тяжелой бактериальной внебольничной пневмонией	Убедительная рекомендация, умеренные доказательства достоверности	Мы предлагаем использовать кортикостероиды у пациентов с ранним острым респираторным дистресс-синдромом средней и тяжелой степени тяжести ($P_{aO_2}/F_{iO_2} < 200$ и в течение 14 дней после начала) (условная рекомендация, умеренное качество доказательств).
3В. Мы не даем “никаких рекомендаций” по назначению кортикостероидов взрослым пациентам, госпитализированным с менее тяжелой бактериальной внебольничной пневмонией	Нет рекомендаций	Мы предлагаем использовать кортикостероиды в течение 5-7 дней в суточной дозе < 400 мг гидрокортизона внутривенно или эквивалента у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией (условная рекомендация, умеренное качество доказательств).

**Примечание: Мы не даем рекомендаций по применению кортикостероидов у педиатрических пациентов с сепсисом и септическим шоком, острым респираторным дистресс-синдромом и внебольничной пневмонией.*



Кортикостероиды при сепсисе и септическом шоке

Рекомендации.

1А) Мы “рекомендуем” назначать кортикостероиды взрослым пациентам с септическим шоком (условная рекомендация, низкая достоверность).

1В) Мы “не рекомендуем” назначать кортикостероиды в высоких дозах/короткого действия (эквивалент гидрокортизона > 400 мг/сут в течение < 3 дней) взрослым пациентам с септическим шоком (строгая рекомендация, умеренная уверенность).

Замечание. Мы не даем рекомендаций по применению кортикостероидов у педиатрических пациентов с сепсисом.

Обоснование.

Краткое изложение фактических данных. В общей сложности в 46 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) (11-56) кортикостероиды сравнивались с плацебо или стандартной терапией у пациентов с сепсисом или септическим шоком. В целом, в семи исследованиях участвовали пациенты с сепсисом (21, 24, 33, 48, 50, 51, 53), в пяти были пациенты с ВП и сепсисом (14, 28, 35, 38, 46), в других четырех были пациенты с ОРДС и сепсисом (22, 26, 32, 44), а в остальных были пациенты с септическим шоком. В шести исследованиях были обследованы педиатрические пациенты (16, 17, 29, 37, 47, 54), в одном исследовании участвовали как взрослые, так и дети (15), в то время как в остальных участвовали только взрослые. Испытания различались по типу используемых кортикостероидов, дозировке и продолжительности терапии. Смотрите Дополнительный цифровой контент 9А (<http://links.lww.com/CCM/H475>) для GRADE профиля доказательности и характеристики включенных исследований.

Применение кортикостероидов может снизить госпитальную/отдаленную смертность (с 60 дней до 1 года) (относительный риск [ОР] 0,94; 95% ДИ, 0,89–1,00, низкая достоверность) и, вероятно, снижает время нахождения в ОРИТ/краткосрочную смертность (14-30 дней) (ОР 0,93; 95% ДИ, 0,88–0,98, умеренная



достоверность) у пациентов с сепсисом или септическим шоком. Анализ подгрупп, основанный на типе кортикостероидов, продолжительности терапии или дозировке кортикостероидов, не продемонстрировал каких-либо достоверных эффектов в подгруппах. Анализ подгрупп, сравнивающий сепсис и септический шок, не выявил взаимодействия в отношении краткосрочной смертности (значение p для взаимодействия в подгруппах =0,08). Кортикостероиды могут уменьшить количество дней пребывания в ОРИТ (средняя разница [MD] на 0,60 d меньше; 95% ДИ, от 1,48 d меньше до 0,27 d больше, низкая достоверность) и продолжительность пребывания в больнице (MD на 0,74 d меньше; 95% ДИ, от 2,06 d меньше до 0,57 d больше, низкая достоверность). Применение кортикостероидов может усилить нервно-мышечную слабость (ОР 1,21; 95% ДИ 1,01–1,45, низкая достоверность), вероятно, усиливают гипернатриемию (ОР 1,64; 95% ДИ 1,32–2,03, умеренная достоверность) и гипергликемию (ОР 1,13; 95% ДИ, 1,08–1,18, умеренная достоверность) и может снижать нервно-психические эффекты (ОР 0,58; 95% ДИ 0,33–1,03, низкая достоверность). Существует неопределенное влияние на желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) (очень низкая достоверность), суперинфекцию (очень низкая достоверность), инсульт (очень низкая достоверность) и инфаркт миокарда (очень низкая достоверность). Применение кортикостероидов приводит к более высокой частоте купирования шока (ОР 1,24; 95% ДИ 1,11–1,38, высокая достоверность) и снижению органной дисфункции (ОР на 1,41 балла ниже балла оценки последовательной органной недостаточности; 95% ДИ, от 0,96 балла ниже до 1,87 балла ниже, высокая достоверность) через 7 дней.

От доказательств к рекомендации. Комиссия пришла к выводу, что кортикостероиды оказывают желательный эффект от небольшого до умеренного, особенно у пациентов с септическим шоком. Хотя масштабы воздействия на краткосрочную и долгосрочную смертность были не такими значительными, как при ВП или ОРДС, снижение органной дисфункции и купирование шока имеют важные последствия с точки зрения ресурсов больницы. Кроме того, учитывая высокую распространенность и смертность от септического шока во всем мире (57,



58), даже меньший относительный эффект может привести к значительным абсолютным последствиям. Ожидается, что нежелательные эффекты будут незначительными. Побочные эффекты, такие как нервно-мышечная слабость, гипернатриемия и гипергликемия, определялись по-разному в разных исследованиях, и, таким образом, их истинное воздействие на пациентов неясно, особенно в долгосрочной перспективе. Однако, учитывая важность нервно-мышечной слабости как результата, ориентированного на пациента, даже небольшое увеличение этого результата может быть важным. Группа также отметила, что кортикостероиды, по-видимому, защищают от нервно-психических эффектов. Хотя есть некоторый сигнал к тому, чтобы отказаться от применения кортикостероидов при психических расстройствах (59-61), необходимы дальнейшие исследования. В целом, группа экспертов пришла к выводу, что баланс эффектов, вероятно, благоприятствует применению кортикостероидов у пациентов с септическим шоком, что обусловлено желательными эффектами от малого до умеренного и неопределенностью нежелательных эффектов.

Одно исследование (62) показало, что гидрокортизон при септическом шоке не оказывает влияния на долгосрочные затраты или экономическую эффективность, основываясь на данных исследования ADRENAL (49). Однако в этом исследовании использовались данные только одного из 46 РКИ, в которых участвовали пациенты с септическим шоком в Новой Зеландии. Известно, что кортикостероиды недороги, и если их применение приведет к снижению потребности в поддержке органов и сокращению продолжительности пребывания в стационаре, это станет важным фактором снижения затрат на здравоохранение при сепсисе. Комиссия сочла, что использование кортикостероидов осуществимо и приемлемо для медицинских работников.

Особые указания. Руководство SCCM/ESICM 2017 г. рекомендует применение кортикостероидов у пациентов с септическим шоком, которые не реагируют на введение жидкости и вазопрессорную терапию в умеренных и высоких дозах (4). Эта комиссия решила, что имеющиеся данные свидетельствуют о пользе кортикостероидов у пациентов с



септическим шоком, нуждающихся в вазопрессорах, независимо от дозы (12, 49, 63). Анализ подгрупп, учитывающий современные исследования по сравнению с более ранними исследованиями, в которых использовалось более 400 мг эквивалента гидрокортизона в день в течение менее 3 дней, не подтверждает использование такого высокого уровня кортизола и кратковременный режим с учетом риска побочных эффектов, тем самым обосновывая рекомендацию комиссии против этих режимов. Рекомендации по применению кортикостероидов при сепсисе имеют неопределенную применимость к детям, поскольку было доступно ограниченное количество исследований, оценивающих эту популяцию. Хотя комиссия не вынесла конкретных рекомендаций относительно применения кортикостероидов при сепсисе без шока, если у пациентов наблюдается сепсис и тяжелая форма ВП или сепсис с ОРДС, мы рекомендуем назначать кортикостероиды в соответствии с соответствующими рекомендациями. Основываясь на имеющихся данных, комиссия не рекомендовала конкретный прием кортикостероидов или режим дозирования. Наиболее распространенными дозами, используемыми в исследованиях, оценивающих пациентов с септическим шоком, являются внутривенное введение гидрокортизона по 200-300 мг/сут разделенными дозами или в виде непрерывной инфузии в течение 5-7 дней, с уменьшением дозы или без нее (Таблица 4; и дополнительный цифровой контент 9А, <http://links.lww.com/CCM/H475>). Некоторые исследования включали флудрокортизон в дозе 50 мкг энтерально ежедневно в дополнение к гидрокортизону. Мета-анализ РКИ на уровне пациентов (63) показал, что применение низких доз гидрокортизона у взрослых пациентов при септическом шоке это свидетельствует о повышении смертности в регионах, где сочетали флудрокортизон с гидрокортизоном, по сравнению с одним только гидрокортизоном. Достоверность результатов, полученных в подгруппах, неясна, и наш анализ не выявил различий, основанных на эффективности минералокортикоидов, таким образом, не было дано никаких конкретных рекомендаций по применению флудрокортизона.



Кортикостероиды при остром респираторном дистресс-синдроме

Рекомендации.

2А) Мы “предлагаем” назначать кортикостероиды взрослым критически больным пациентам с ОРДС (условная рекомендация, умеренная достоверность).

Замечание. Мы не даем рекомендаций по применению кортикостероидов у педиатрических пациентов с ОРДС.

Обоснование.

Краткое изложение фактических данных. Восемнадцать РКИ (22, 26, 32, 44, 64, 65, 69-76) сравнивали кортикостероиды с плацебо или стандартным лечением у взрослых госпитализированных пациентов с ОРДС. Двенадцать (67%) РКИ включали пациентов с Американско-Европейской консенсусной конференцией или Берлинской конференции критериев ОРДС (22, 26, 32, 44, 64, 65, 69, 72-76), и шесть (33%) включали пациентов с COVID-19 (70, 71, 75). Исследования различались по типу используемых кортикостероидов, времени начала приема кортикостероидов, дозировке и продолжительности терапии. Смотрите дополнительный цифровой контент 9В (<http://links.lww.com/CCM/H475>) для получения информации о степени доказательности и характеристиках включенных исследований.

Применение кортикостероидов, вероятно, снижает 28-дневную смертность (ОР 0,82; 95% ДИ 0,72–0,95, умеренная достоверность) у пациентов в критическом состоянии с ОРДС. Анализ подгрупп, основанный на статусе COVID-19, типе кортикостероидов, дозировке и времени начала приема, не продемонстрировал каких-либо достоверных эффектов в подгруппах. Пациенты, получавшие более длительный курс кортикостероидов (> 7 дней), имели более высокие показатели выживаемости, чем те, кто получал более короткий курс (7 дней или менее) (значение p для взаимодействия подгрупп = 0,04, умеренная достоверность). Применение кортикостероидов может привести к сокращению количества дней искусственной вентиляции легких (низкая достоверность) и более короткий срок пребывания в стационаре (низкая достоверность). Не было определенного влияния на продолжительность



пребывания в отделении интенсивной терапии (очень низкая достоверность), нервно-мышечную слабость (очень низкая достоверность) и ЖКК (низкая достоверность) при приеме кортикостероидов. Вероятно, наблюдалось усиление гипергликемии (ОР 1,11; 95% ДИ 1,01–1,23, умеренная достоверность).

Доказательства для рекомендации. Комиссия решила, что кортикостероиды оказывают умеренный желательный эффект, обусловленный, главным образом, доказательствами умеренной достоверности того, что кортикостероиды снижают смертность, и доказательствами низкой достоверности того, что они сокращают продолжительность пребывания в больнице и продолжительность искусственной вентиляции легких. Сохраняющаяся неопределенность была обусловлена тем фактом, что несколько небольших положительных исследований внесли большой вклад в общий положительный эффект кортикостероидов, отсутствием данных о долгосрочных результатах и тем, что у половины включенных пациентов был COVID-19 с ОРДС. Нежелательные эффекты кратковременного приема кортикостероидов остаются в значительной степени неизвестными и нуждаются в дальнейшем изучении. Хотя кортикостероиды, вероятно, усиливают гипергликемию, в разных исследованиях она определялась по-разному, ее можно контролировать в краткосрочной перспективе с помощью фармакологического вмешательства, а долгосрочные последствия гипергликемии неопределенны. Кроме того, остается неясным влияние на желудочно-кишечные кровотечения, нервно-мышечную слабость, вторичные инфекции и нервно-психические эффекты. В целом, группа экспертов пришла к выводу, что баланс благоприятных и неблагоприятных эффектов, вероятно, благоприятствует использованию кортикостероидов при ОРДС.

Исследований, изучающих экономическую эффективность кортикостероидов при ОРДС, не проводилось. Комиссия пришла к выводу, что может быть достигнута краткосрочная экономия средств, учитывая сокращение продолжительности искусственной вентиляции легких, но возможны и долгосрочные затраты, учитывая потенциальное



усиление нервно-мышечной слабости и других нежелательных эффектов кортикостероидов. Группа экспертов сочла, что применение кортикостероидов было бы осуществимым и приемлемым для медицинских работников.

Особые указания. Как и в случае с сепсисом, рекомендации по применению кортикостероидов при ОРДС нельзя распространить на детей, поскольку в этой популяции не было доступных РКИ. В рекомендациях SCCM/ESICM 2017 года ранее рекомендовалось назначать метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг/сут в течение 14 дней после постановки диагноза ОРДС средней и тяжелой степени (соотношение P_{aO_2}/F_{iO_2} составляет <200) (4). Эта комиссия, основываясь на объединенных оценках, которые также включали пациентов с ОРДС, вызванными COVID-19, решила исключить из последней рекомендации классификатор, основанный на соотношении P_{aO_2}/F_{iO_2} . В дальнейшем, обновленный анализ не продемонстрировал дифференциального эффекта, основанного на сроках приема кортикостероидов, их типе или дозировке в зависимости от возраста, в том числе при прямых сравнениях между пациентами (77, 78). Учитывая отсутствие эффектов в подгруппах, не было дано конкретных рекомендаций по молекулам кортикостероидов (метилпреднизолон или другие). Способ введения (прерывистый или непрерывный) был включен в наш режим дозирования кортикостероидов (таблица 4), но конкретно не рассматривался в дальнейшем из-за небольшого размера выборки пациентов, получавших непрерывные вмешательства. Комиссия признала, что стратегии многократного дозирования приемлемы, а конкретный выбор лучше оставить на усмотрение врача и по другим соображениям до получения дополнительных данных. Режимы дозирования варьируются от от 40 мг/сут до 2 мг/кг/сут внутривенно, эквивалентно метилпреднизолону, с общей продолжительностью от 7 до 30 дней. Метилпреднизолон, дексаметазон и гидрокортизон с флудрокортизоном или без него являются наиболее распространенными молекулами кортикостероидов, включенными в РКИ. Общие схемы дозирования, используемые в РКИ, приведены в таблице 4, а полный список схем приема кортикостероидов



приведен в дополнительном цифровом контенте 9В (<http://links.lww.com/CCM/H475>).

ТАБЛИЦА 4.

Режимы дозирования кортикостероидов*

Болезненное состояние	Распространенные схемы приема кортикостероидов
Септический шок	Гидрокортизон 200 мг внутривенно в день (непрерывная инфузия или разделенная каждые 6 часов) с флудрокортизоном или без 50 мкг энтерально ежедневно в течение 7 дней или до выписки из отделения интенсивной терапии
ОРДС	Ранний ОРДС (в течение 24 часов) Дексаметазон по 20 мг внутривенно ежедневно в течение 5 дней, затем по 10 мг внутривенно ежедневно в течение 5 дней до экстубации (64)
	Ранний ОРДС (в течение 72 часов) (65) Метилпреднизолон 1 мг/кг внутривенно болюсно, затем • Дни 1-14: непрерывная инфузия 1 мг/кг/сут • Дни 15-21: 0,5мг/кг/сут • Дни 22-25: 0,25мг/кг/сут • Дни 26-28: 0,125мг/кг/сут • Если экстубация проводилась между 1-м и 15-м днями, то переходите к 15-му дню режима
	Неразрешимый ОРДС (7-21 день) (26) Метилпреднизолон 2 мг/кг внутривенно болюсно, затем • Дни 1-14: 2 мг/кг/сут разделяют каждые 6 часов • Дни 15-21: 1 мг/кг/сут • Дни 22-28: 0,5мг/кг/сут • Дни 29-30: 0,25мг/кг/сут • 31-32-й дни: 0,125мг/кг/сут • Если экстубация проведена до 14-го дня, то переходите к 15-му дню медикаментозной терапии по схеме
Тяжелая внебольничная бактериальная пневмония	Гидрокортизон 200 мг внутривенно однократно, затем внутривенная инфузия 10 мг/час в течение 7 дней (14, 66)
	Гидрокортизон по 200 мг внутривенно ежедневно (в течение 4 или 8 дней в зависимости от клинического улучшения), затем уменьшают дозу (в общей сложности на 8 или 14 дней) (67) • Прием гидрокортизона прекращается при выписке из отделения интенсивной терапии
	Метилпреднизолон 0,5 мг/кг внутривенно каждые 12 часов в течение 7 дней (в течение 36 часов после госпитализации, С-



	реактивный белок >150 мг/л) (46)
	Метилпреднизолон 40 мг внутривенно болюсно, затем <ul style="list-style-type: none">• Дни 1-7: 40 мг/сут• Дни 8-14: 20 мг/сут• Дни 15-17: 12 мг/сут• 18-20-й дни: 4 мг/сут• Вводится путем непрерывной инфузии в отделении интенсивной терапии, затем заменяется двумя разделенными дозами, внутривенно или энтерально, после выписки из отделения интенсивной терапии (68)

**Продолжительность варьируется; схемы, используемые в крупнейших и последних рандомизированных исследованиях (12, 49).*

Полный список схем приема кортикостероидов, включенных в исследования, доступен в дополнительном цифровом контенте 9 (<http://links.lww.com/CCM/H475>)

Кортикостероиды при внебольничных пневмониях

Рекомендации.

3А) Мы “рекомендуем” назначать кортикостероиды взрослым пациентам, госпитализированным с тяжелой бактериальной ВП (строгая рекомендация, умеренная уверенность).

3В) Мы “не даем рекомендаций” по назначению кортикостероидов взрослым пациентам, госпитализированным с менее тяжелой бактериальной ВП.

Замечание. Мы не даем рекомендаций по применению кортикостероидов у педиатрических пациентов с ВП.

Обоснование.

Краткое изложение доказательств. В восемнадцати РКИ у госпитализированных взрослых сравнивались кортикостероиды с отсутствием кортикостероидов у пациентов с подозрением или вероятной бактериальной ВП, включая тяжелое и менее тяжелое заболевание (79). По тяжести состояния ВП классифицировалась как тяжелая, если у 50% или более участников была тяжелая пневмония (индекс тяжести пневмонии 4 или 5, азот мочевины, CURB-65 \geq 3 баллов, спутанность сознания,



оксигенация, показатели дыхания и артериального давления ≥ 22 , мультилобарная рентгенография грудной клетки, альбумин, частота дыхания, тахикардия, показатели артериального рН ≥ 4) или если большинство пациентов были госпитализированы в отделение интенсивной терапии во время рандомизации или потребовалась внутривенная непрерывная вазопрессорная терапия (дополнительный цифровой контент 9С, <http://links.lww.com/CCM/H475>). В целом, 10 исследований были классифицированы как тяжелое заболевание (14, 35, 46, 66-68, 80-83) и 8 исследований как менее тяжелое заболевание (38, 84-90), а данные внутри исследуемой подгруппы были получены из двух исследований, посвященных тяжести заболевания (38, 88).

У пациентов с тяжелой формой ВП кортикостероиды, вероятно, снижают госпитальную смертность (ОР 0,62; 95% ДИ 0,45-0,85; умеренная достоверность), эффект, не наблюдаемый при менее выраженной ВП (ОР 1,08; 95% ДИ 0,83-1,42; низкая достоверность) (взаимодействие в подгруппах основано на серьезности, $p = 0,01$, умеренная достоверность, оцененная с помощью инструмента ICEMAN). Также наблюдалось влияние подгруппы на смертность, основанное на молекуле кортикостероида (взаимодействие подгруппы, основанное на кортикостероиде, $p < 0,001$, умеренная/низкая достоверность, оцененная с помощью инструмента ICEMAN).

У всех госпитализированных пациентов с ВП (тяжелой и менее тяжелой степени) кортикостероиды, вероятно, снижают потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких (умеренная степень достоверности) и могут сократить продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии (низкая степень достоверности) и пребывания в больнице (низкая степень достоверности). Что касается исходов, отличных от смертности, то не было выявлено эффекта подгруппы, основанного на достоверности или молекуле кортикостероидов.

У всех пациентов, госпитализированных с ВП, кортикостероиды, вероятно, повышают риск гипергликемии (умеренная достоверность), могут усиливать вторичные инфекции (низкая достоверность), но



оказывают неопределенное влияние на кровотечение из желудочно-кишечного тракта (низкая достоверность). Смотрите дополнительную цифровую информацию Содержание 9С (<http://links.lww.com/CCM/H475>) для получения подробной информации.

Доказательства для рекомендации. Участники группы пришли к общему согласию в отношении достоверного эффекта подгруппы, демонстрирующего значительный желаемый лечебный эффект применения кортикостероидов у пациентов с тяжелыми ВП с меньшей величиной пользы при менее серьезном ВП. Учитывая этот эффект для подгрупп, комиссия решила дать отдельные рекомендации для тяжелой и нетяжелой ВП. Ожидается, что нежелательные эффекты будут незначительными в зависимости от тяжести заболевания. Несмотря на то, что гипергликемия усиливалась при приеме кортикостероидов, из-за различных определений в разных исследованиях влияние этого, как исход, ориентированный на пациента, неясен. Несмотря на увеличение числа вторичных инфекций, комиссия была заверена в отсутствии негативного влияния на клинические исходы, такие как дни без искусственной вентиляции легких или продолжительность пребывания в стационаре. Как и в случае с предыдущими рекомендациями, комиссия признала определенную степень неопределенности, которая все еще существует из-за отсутствия систематической оценки побочных эффектов и риска усиления побочных эффектов, не наблюдаемых в РКИ. В целом, группа пришла к выводу, что баланс полезных и нежелательных эффектов благоприятствует назначению кортикостероидов у пациентов с более тяжелой формой ВП, но было неизвестно у пациентов с менее тяжелой формой ВП. Это суждение также частично было продиктовано недавней публикацией "Внебольничная пневмония: оценка Исследование кортикостероидов" (CAPe COD), крупнейшее РКИ по данной теме, в котором приняли участие примерно 35% пациентов подгруппы с тяжелой формой ВП и было продемонстрировано значительное снижение смертности при применении кортикостероидов (67). Кортикостероиды недороги и широко доступны, что, возможно, могло бы улучшить справедливость по сравнению с более дорогостоящими вмешательствами.



Следует отметить, что 2 из 18 РКИ, включенных в наш анализ, были проведены в странах с низким и средним уровнем дохода (35, 66).

Отсутствуют данные, подтверждающие экономическую эффективность системных кортикостероидов при ВП. Одно исследование предполагает экономию средств, связанную с назначением кортикостероидов, и более выраженную пользу у пациентов с тяжелой формой ВП (91). Общее применение кортикостероидов было сочтено приемлемым и выполнимым.

Определения тяжелой ВП и использование показателей стратификации риска варьируются в разных РКИ и остаются областью исследования (определение тяжести исследования для мета-анализа включено в Дополнительный цифровой контент 9С, <http://links.lww.com/CCM/H475>). В таблице 5 приведены примеры из доступных оценок стратификации риска или критериев, используемых в РКИ. Хотя комиссия рассмотрела условную рекомендацию отказаться от кортикостероидов при менее тяжелых заболеваниях, в конечном итоге мы не пришли к единому мнению по этому вопросу, учитывая, что некоторые конечные точки предполагали преимущества, хотя и меньшего масштаба и с более субъективными исходами. В дальнейшем срочно необходимы РКИ, оценивающие роль кортикостероидов у пациентов с менее тяжелой ВП.

ТАБЛИЦА 5.

Определения тяжелой внебольничной пневмонии

Источник	Определение
Американское торакальное общество/Общество инфекционных заболеваний Критерии Америки 2007* (92)	Либо один основной критерий, либо три или более второстепенных критерия: Основные критерии • Септический шок с необходимостью применения вазопрессоров • Дыхательная недостаточность, требующая искусственной вентиляции легких Второстепенные критерии • Частота дыхания более 30 вдохов/мин**



	<ul style="list-style-type: none">• Соотношение $P_{aO_2}/F_{iO_2} \leq 250^{***}$• Мультилобарные инфильтраты• Спутанность сознания/ дезориентация• Уремия (уровень азота мочевины в крови ≥ 20 мг/дл)• Лейкопения (количество лейкоцитов < 4000 клеток/мкл)• Тромбоцитопения (количество тромбоцитов $< 100\,000$/мкл)• Гипотермия (температура тела $< 36^\circ\text{C}$)• Артериальная гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии
Внебольничная пневмония: оценка эффективности кортикостероидов (CAPE COD) (67)	Один из четырех критериев: <ul style="list-style-type: none">• Начало искусственной вентиляции легких (инвазивной или неинвазивной) при положительном уровне давления в конце выдоха не менее 5 см воды• Введение кислорода через высокопоточную назальную канюлю с соотношением $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 300$, при $F_{iO_2} \geq 50\%$• Маска без дыхания с оценкой $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 300$, согласно заранее указанным таблицам• Оценка индекса тяжести состояния легких > 130 (группа V) Для включения в исследование требовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии
Показатели стратификации риска	<ul style="list-style-type: none">• Индекс тяжести пневмонии IV или V группы (93)• Спутанность сознания, содержание азота мочевины, частота дыхания, ФД, CURB-65 ≥ 3 баллов (94)• Спутанность сознания, насыщение кислородом, показатели дыхания и артериального давления ≥ 2 баллов (95)• Систолическое артериальное давление, мультилобарная рентгенография грудной клетки, содержание альбумина, частота дыхания, тахикардия, спутанность сознания, насыщение кислородом, показатель pH в артерии, ≥ 3 баллов (96)

**В исследованиях использовались предыдущие версии критериев ATS, модифицированные Ewig et al (97).*

***Потребность в неинвазивной вентиляции легких может быть заменена частотой дыхания ≥ 30 в минуту или соотношением $P_{aO_2}/F_{iO_2} \leq 250$*

****Только в результате инфекционного заражения.*



Особые соображения. Как и в случае с сепсисом и ОРДС, комиссия не смогла сделать никаких заявлений об использовании кортикостероидов при ВП у детей из-за отсутствия РКИ по этой теме. Рекомендация по бактериальной ВП не требует микробиологического подтверждения, а скорее относится к пациентам с высоким клиническим подозрением на бактериальную пневмонию, получающим эмпирическое лечение антибиотиками. Кроме того, во всем мире ВП имеет различную микробиологию, поэтому неясно, можно ли распространить эффекты кортикостероидов на другие этиологии ВП.

В руководстве SCCM/ESICM за 2017 год рекомендованы кортикостероиды в течение 5-7 дней в суточной дозе < 400 мг гидрокортизона внутривенно или эквивалента. Имеющиеся данные не продемонстрировали дифференцированного эффекта, основанного на продолжительности приема кортикостероидов, и показали возможное влияние подгрупп на смертность в зависимости от молекулы кортикостероида; однако этот анализ включал как тяжелую, так и нетяжелую ВП. В обновленной рекомендации признается, что при тяжелой форме приемлемы стратегии многократного дозирования и, вероятно, данная терапия зависит от мнения врача в ожидании дополнительных данных. Типичные дозы варьируются от 40 до 80 мг/сут метилпреднизолона и его эквивалентов внутривенно продолжительностью 5-7 дней, при этом одно исследование включало пролонгирование в течение 20 дней, а другое, основанное на клинических критериях, длилось 8 или 14 дней (фактическая медиана [межквартильный диапазон] продолжительности 5 (68) дней). Примеры режимов дозирования при тяжелой форме ВП, используемых в РКИ, приведены в таблице 3, а полный список режимов включен в Дополнительный цифровой контент 9С (<http://links.lww.com/CCM/H475>).

ПРОГРАММА ИССЛЕДОВАНИЙ

- Назначение кортикостероидов при септическом шоке, ОРДС и ВП у детей.
- Применение кортикостероидов у пациентов с хирургическим сепсисом без шока, поскольку эта подгруппа была недостаточно изучена во



включенных РКИ, и теоретический вред для этой популяции существует в отношении заживления ран и наложения анастомозов.

- Применение кортикостероидов у пациентов с неврологическими проблемами и сепсисом дало противоречивые данные о вреде или пользе в этой популяции.
- Роль кортикостероидов у госпитализированных пациентов с менее тяжелой ВП.
- Использование точной медицины, включая фенотипы и генотипы пациентов, которые, скорее всего, выиграют от введения кортикостероидов при сепсисе и септическом шоке, ОРДС и ВП.
- Оценка специфических для пациента факторов, влияющих на продолжительность применения кортикостероидов при сепсисе и септическом шоке, ОРДС и др.
- Экономическая эффективность кортикостероидов в различных системах здравоохранения.
- Мнения пациента/семьи, и их участие в применении кортикостероидов при критических состояниях, особенно при определении исходов, важных для пациента.
- Необходимо оценить оптимальную дозу и продолжительность лечения при сепсисе, ВП и ОРДС в целом и у различных групп пациентов в критическом состоянии.
- Долгосрочные и краткосрочные последствия применения кортикостероидов, такие как нервно-мышечная слабость, нервно-психические эффекты и вторичные инфекции.
- Использование кортикостероидов для профилактики нервно-психических заболеваний у пациентов в критическом состоянии с сепсисом, ВП и ОРДС.
- Развитие понимания основного механизма действия кортикостероидов при критических заболеваниях.

БЛАГОДАРНОСТИ

1. Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada.



2. Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, Hamilton, ON, Canada.
3. Department of Pharmacy, Mayo Clinic Hospital—Rochester, Rochester, MN.
4. Department of Internal Medicine, Rush University Medical Center, Chicago, IL.
5. Department of Anesthesiology, CHU Nantes, Université de Nantes, Pôle Anesthésie-Réanimation, Service d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale, Hôtel Dieu, Nantes, France.
6. Department of Internal Medicine, Wake Forest School of Medicine, Atrium Health, Carolinas Medical Center, Charlotte, NC.
7. Department of Critical Care Medicine, University of Pittsburgh, School of Medicine, Pittsburgh, PA.
8. Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Endocrine and Metabolism Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH.
9. McMaster University, Hamilton, ON, Canada.
10. Division of Pulmonary, Allergy, Critical Care and Sleep Medicine, Emory University, Atlanta, GA.
11. Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, University of Miami Miller School of Medicine; Miami, FL.
12. Division of Critical Care Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY.
13. Malcolm Fisher Department of Intensive Care Medicine, Critical Care Program, The George Institute for Global Health, UNSW Sydney, Newtown, NSW, Australia.
14. Malcolm Fisher Department of Intensive Care, Royal North Shore Hospital, St Leonards, NSW, Australia.
15. Department of Emergency Medicine, Henry Ford Hospital, Detroit, MI.
16. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Henry Ford Hospital, Detroit, MI.
17. Division of Pediatric Critical Care, University of Ottawa and Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute, Ottawa, ON, Canada.
18. Department of Pediatrics, University of Ottawa and Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute, Ottawa, ON, Canada.
19. King Hussein Cancer Center Department of Pharmacy, Amman, Jordan.



20. Department of Emergency Medicine and Critical Care Medicine, University of Pennsylvania Health System, Philadelphia, PA.
21. Division of Critical Care, Department of Medicine, Centre for Heart Lung Innovation St. Paul's Hospital University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada.
22. Department of Surgery, Texas Tech University Health Sciences Center, Lubbock, TX.
23. Department of Neurology [Neurocritical Care], Atrium Wake Forest School of Medicine, Winston Salem, NC.
24. Department of Internal Medicine and Michigan Neuroscience Institute, University of Michigan, Ann Arbor, MI.
25. Intensive Care Unit, Service de Réanimation Polyvalente, Hôpital de Gonesse, Gonesse, France.
26. Department of Intensive Care, Raymond Poincaré Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Garches, France.
27. School of Medicine Simone Veil, University of Versailles Saint Quentin, University Paris-Saclay, Versailles, France.
28. IHU Prometheus Fédération Hospitalo-Universitaire SEPSIS, University Paris-Saclay, INSERM, Garches, France.
29. Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Critical Care Center, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY.

Для этой статьи доступен дополнительный цифровой контент. Прямые ссылки на URL-адреса указаны в печатном тексте и представлены в HTML- и PDF-версиях этой статьи на веб-сайте журнала (<http://journals.lww.com/ccmjournal>).

Комиссия выражает признательность административному персоналу Общества медицины интенсивной терапии (SCCM), г-же Джули Хайэм, Вишакхе Кумар, доктору медицинских наук, MBA, и г-же Харияли Патель, Мэри Джейн Рид, доктору медицинских наук, FCCM, и Сандре М. Свободе, RN, FCCM, представителям Американского колледжа медицины интенсивной терапии за их поддержку это направляющая линия. Мы также благодарим библиотечные службы Больницы Святого Иосифа в



Гамильтоне, Центр образования и инноваций и г-жу Карин Дирнесс (директор библиотечных служб) за их вклад в процесс систематического обзора.

Американский колледж медицины интенсивной терапии (АССМ), который награждает людей за их достижения и вклад в мультидисциплинарную медицину интенсивной терапии, является консультативным органом Общества медицины интенсивной терапии, обладающим признанным опытом в практике интенсивной терапии. АССМ разработала административные рекомендации и параметры клинической практики для врачей интенсивной терапии. Новые рекомендации и практика параметры постоянно разрабатываются, а текущие систематически пересматриваются. Библиотечные услуги, систематический обзор и анализ данных рекомендаций были предоставлены по контракту Группой разработки и оценки рекомендаций по интенсивной терапии Университета Макмастер, Канада. Методисты выступали в качестве членов экспертной группы, специализирующейся в этой области.

Список других организаций-спонсоров: Эндокринное общество.

Финансирование этих руководств было предоставлено исключительно Обществом медицины критических состояний.

Доктор Балк получил финансирование от Dompe Pharmaceuticals, Merck и BioMerieux. Учреждение доктора Сарвала получает финансирование от Biogen, Bard, Novartis, CVR Global, LungPacer, Национального института по проблемам старения (R01 AG066910-01), Shaltout и Butterfly. Доктор Гершенгорн сообщила, что она была членом консультативного совета Gilead Sciences. Доктор Менон получала финансирование от Канадских институтов медицинских исследований. Доктор Джаяпракаш рассказала, что она была главным исследователем в спонсируемых испытаниях через Abbott Laboratories и Bio Cognitive. Доктор Джаяпракаш рассказала, что она была главным исследователем в спонсируемых испытаниях через Abbott Laboratories и Bio Cognitive. Рассел сообщает о патентах, принадлежащих Университету Британской Колумбии (UBC), которые связаны с использованием ингибитора(ов) PCSK9 при сепсисе и связанных



с использованием вазопрессина при септическом шоке, и патенте, принадлежащем Феррингу, на использование селепрессина при септическом шоке. Доктор Рассел является изобретателем этих патентов. Доктор Рассел был основателем, директором и акционером Суон Therapeutics и является акционером Molecular You Corp. Доктор Рассел больше не занимается активным консультированием в какой-либо отрасли. Доктор Рассел сообщает, что за последние 3 года получал гонорары за консультации от: 1) SIB Therapeutics LLC (разрабатывает лекарства от сепсиса). 2) Ferring Pharmaceuticals (производит вазопрессин и разрабатывает селепрессин). 3) Доктор Рассел был финансируемым членом Совета по мониторингу данных и безопасности спонсируемого Национальными институтами здравоохранения исследования плазмы при COVID-19 (PASS-IT-ON) (2020-2021). 4) PAR Pharma (продает готовые пакетики вазопрессина). Д-р. Рассел сообщает, что получил грант от Grifols, инициированный исследователем (озаглавленный “Является ли НВР механизмом эффективности альбумина при септическом шоке у человека?”), который был предоставлен UBC и администрировался им. Доктор Рассел был научным консультантом без финансирования и членом Целевой группы правительства Канады по терапии COVID-19 (июнь 2020-2021). Доктор Асехнун получил финансирование от LFB и Edwards Lifesciences Baxter. Доктор Спенсер-Сигал получил финансирование от Camurus AB, Chiasma и Recordati Rare Diseases. Доктор Эспер получил финансирование от Honeywell. Доктор Спенсер-Сигал получил финансирование от Camurus AB, Chiasma и Recordati Rare Diseases. Аннан принимал участие в исследованиях, связанных с этим руководством, в частности в многочисленных рандомизированных контрольных исследованиях, изучающих применение кортикостероидов при сепсисе. Он участвовал в обсуждении кортикостероидов при сепсисе, но воздержался от голосования по окончательным рекомендациям, касающимся кортикостероидов при сепсисе и септическом шоке. Доктор Менон финансируется за счет гранта Канадского института исследований в области здравоохранения на исследование стресс-гидрокортизона при



септическом шоке у детей. Остальные авторы сообщили, что у них нет потенциального конфликта интересов.

Доктор Чаудхури и доктор Ней внесли равный вклад в качестве соавторов. За информацией, касающейся этой статьи, обращайтесь по электронной почте: pastores@mskcc.org; djillali.annane@aphp.fr

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ССЫЛКИ

1. Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al; American College of Critical Care Medicine: Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008; 36:1937–1949
2. Annane D, Pastores SM, Arlt W, et al: Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): A narrative review from a Multispecialty Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Intensive Care Med* 2017; 43:1781–1792
3. Pastores SM, Annane D, Rochweg B; Corticosteroid Guideline Task Force of SCCM and ESICM: Guidelines for the diagnosis and management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (part II): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med* 2018; 46:146–148
4. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, et al: Guidelines for the diagnosis and management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (part I). *Crit Care Med* 2017; 45:2078–2088
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al: GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336
6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al: GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011; 64:395–400
7. Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A, et al: Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2021; 47:521–537



8. Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, et al: Corticosteroids in sepsis: An updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2018; 46:1411–1420
9. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, et al: Development of the instrument to assess the credibility of effect modification analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and metaanalyses. *CMAJ* 2020; 192:E901–E906
10. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al: GRADE guidelines: 14 Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013; 66:719–725
11. Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862–871
12. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al; CRICSTRIGGERSEP Network: Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med* 2018; 378:809–818
13. Cicarelli DD, Vieira JE, Benseñor FEM: Early dexamethasone treatment for septic shock patients: A prospective randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J* 2007; 125:237–241
14. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, et al: Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: A preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:242–248
15. Bennett IL, Finland M, Hamburger M, et al: The effectiveness of hydrocortisone in the management of severe infections: A double-blind study. *JAMA J Am Med Assoc* 1963; 183:462–465
16. De Graaf H, Ramakrishnan KA, Pappachan J, et al: Evaluation of corticosteroid replacement therapy in children with severe septic shock—a randomised intervention trial. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15(4_suppl):141
17. El-Nawawy A, Khater D, Omar H, et al: Evaluation of early corticosteroid therapy in management of pediatric septic shock in pediatric intensive care patients: A randomized clinical study. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36:155–159
18. Gordon AC, Mason AJ, Perkins GD, et al: The interaction of vasopressin and corticosteroids in septic shock: A pilot randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2014; 42:1325–1333



19. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al; VANISH Investigators: Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: The VANISH randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316:509–518
20. Hu B, Li JG, Liang H, et al: The effect of low-dose hydrocortisone on requirement of norepinephrine and lactate clearance in patients with refractory septic shock. *Chin Crit Care Med* 2009; 21:529–531
21. Keh D, Trips E, Marx G, et al; SepNet–Critical Care Trials Group: Effect of hydrocortisone on development of shock among patients with severe sepsis the HYPRESS randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316:1775–1785
22. Ling L, Jia L, Ying-zi H, et al: The effect of stress dose glucocorticoid on patients with acute respiratory distress syndrome combined with critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2012; 51:599–603
23. Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, et al: Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: A randomized controlled trial. *CMAJ* 2010; 182:1971–1977
24. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, et al: Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:62–68
25. Lv Q, Gu X, Chen Q, et al: Early initiation of low-dose hydrocortisone treatment for septic shock in adults: A randomized clinical trial. *Am J Emerg Med* 2017; 35:1810–1814
26. Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al: Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: Results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007; 131:954–963
27. Meduri GU, Golden E, Umberger R: Prospective double-blind randomized clinical trial on the effects of low-dose hydrocortisone infusion in patients with severe sepsis. *Chest* 2009; 136:Supplement 45S
28. Meijvis SCA, Hardeman H, Remmelts HHF, et al: Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377:2023–2030



29. Menon K, McNally D, O’Hearn K, et al; Canadian Critical Care Trials Group: A randomized controlled trial of corticosteroids in pediatric septic shock: A pilot feasibility study. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18:505–512
30. Mirea L, Ungureanu R, Pavelescu D, et al: Continuous administration of corticosteroids in septic shock can reduce risk of hypernatremia. *Crit Care* 2014; 18:S86
31. Oppert M, Schindler R, Husung C, et al: Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:2457–2464
32. Abdelsalam Rezk N, Mohamed Ibrahim A: Effects of methyl prednisolone in early ARDS. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2013; 62:167–172
33. Rinaldi S, Adembri C, Grechi S, et al: Low-dose hydrocortisone during severe sepsis: Effects on microalbuminuria. *Crit Care Med* 2006; 34:2334–2339
34. Agarwal M, Dhar M, Agarwal D, et al: Early initiation of lowdose hydrocortisone therapy for septic shock in geriatric patients: A randomized control trial. *J Assoc Physicians India* 2022; 70:11–12
35. Sabry NA, Omar EE-D: Corticosteroids and ICU course of community acquired pneumonia in Egyptian settings. *Pharmacol Pharm* 2011; 02:73–81
36. Schumer W: Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976; 184:333–341
37. Slusher T, Gbadero D, Howard C, et al: Randomized, placebocontrolled, double blinded trial of dexamethasone in African children with sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:579–583
38. Snijders D, Daniels JMA, De Graaff CS, et al: Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: A randomized double-blinded clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:975–982
39. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al; CORTICUS Study Group: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:111–124
40. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, et al: The effects of highdose corticosteroids in patients with septic shock, a prospective, controlled study. *N Engl J Med* 1984; 311:1137–1143



41. Talebi Doluee M, Salehi M, Mahmoudi Gharaee A, et al: The effect of physiologic dose of intravenous hydrocortisone in patients with refractory septic shock: A randomized control trial. *J Emerg Pract Trauma* 2018; 4:29–33
42. Tandan S, Guleria R, Gupta N: Low dose steroids and adrenocortical insufficiency in septic shock: A double-blind randomized controlled trial from India. In: *Proceedings of the American Thoracic Society Meeting*. New York, 2005, A24
43. Tongyoo S, Permpikul C: Effect of low dose corticosteroid in septic shock resuscitation: Subgroup analysis result of a randomized controlled trial. *Intensive Care Med Exp* 2018; 6:P4
44. Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W, et al: Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: Results of a randomized controlled trial. *Crit Care* 2016; 20:1–11
45. Birudaraju D, Hamal S, Tayek JA: Solumedrol treatment for severe sepsis in humans with a blunted adrenocorticotrophic hormone-cortisol response: A prospective randomized double-blind placebo-controlled pilot clinical trial. *J Intensive Care Med* 2022; 37:693–697
46. Torres A, Sibila O, Ferrer M, et al: Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313:677–686
47. Valoor HT, Singhi S, Jayashree M: Low-dose hydrocortisone in pediatric septic shock: An exploratory study in a third world setting. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:121–125
48. Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group: Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317:659–665
49. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al; ADRENAL Trial Investigators and the Australian–New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2018; 378:797–808
50. Yildiz O, Döganay M, Aygen B, et al: Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. *Crit Care* 2002; 6:251–259



51. Yildiz O, Tanriverdi F, Simsek S, et al: The effects of moderate dose steroid therapy in sepsis: A placebo-controlled, randomized study. *J Res Med Sci* 2011; 16:1410–1421
52. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26:645–650
53. Bone RC, Fisher C, Clemmer TP, et al: A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:653–658
54. Branco RG, Amoretti CF, Garcia PCR, et al: Corticosteroid replacement in sepsis induces lymphopenia: Results of a randomized controlled trial. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15:p 12
55. Briegel J, Forst H, Haller M, et al: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27:723–732
56. Chawla K, Kupfer Y, Goldman I, et al: Hydrocortisone reverses refractory septic shock. *Crit Care Med* 1999; 27(1S):33A
57. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al: Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020; 395:200–211
58. Rhee C, Jones TM, Hamad Y, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Prevention Epicenters Program: Prevalence, underlying causes, and preventability of sepsis-associated mortality in US acute care hospitals. *JAMA Netw Open* 2019; 2:e187571–e187571
59. Hill AR, Spencer-Segal JL: Glucocorticoids and the brain after critical illness. *Endocrinology (United States)* 2021; 162:bqaa242
60. Schelling G, Stoll C, Kapfhammer HP, et al: The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in survivors. *Crit Care Med* 1999; 27:2678–2683
61. Schelling G, Briegel J, Roozendaal B, et al: The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder in survivors. *Biol Psychiatry* 2001; 50:978–985



62. Thompson KJ, Young PJ, Venkatesh B, et al: Long-term costs and cost-effectiveness of adjunctive corticosteroids for patients with septic shock in New Zealand. *Aust Crit Care* 2022; 35:241–250
63. Pirracchio R, Annane D, Waschka AK, et al: Patient-level meta-analysis of low-dose hydrocortisone in adults with septic shock. *NEJM Evid* 2023; 2:1–12
64. Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al; dexamethasone in ARDS network: Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8:267–276
65. Meduri GU, Headley AS, Golden E, et al: Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:159–165
66. Nafae RM, Ragab MI, Amany FM, et al: Adjuvant role of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2013; 62:439–445
67. Dequin P-F, Meziani F, Quenot J-P, et al; CRICS-TriGGERSep Network: Hydrocortisone in severe community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2023; 388:1931–1941
68. Meduri GU, Shih MC, Bridges L, et al; ESCAPE Study Group: Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2022; 48:1009–1023
69. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354:1671–1684
70. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al: Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): A randomised, double-blind, phase IIb, placebocontrolled trial. *Clin Infect Dis* 2021; 72:e373–e381
71. The RECOVERY Collaborative Group: Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med* 2021; 384:693–704
72. Annane D, Sébille V, Bellissant E; Ger-Inf-05 Study Group: Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006; 34:22–30



73. Song Z-F, Ying L-J: Effect of glucocorticoid on extravascular lung water in the patients with acute respiratory distress syndrome. *Chin J Crit Care Med* 2016; 36:443–447
74. Zhou M: Application value of glucocorticoids in comprehensive treatment of acute respiratory distress syndrome caused by severe community-acquired pneumonia. *Clin Med Eng* 2015; 22:57–58
75. Sterne JAC, Murthy S, 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 metaanalysis. *JAMA* 2020; 324:1330–1341
76. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al: Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324:1307–1316
77. Russell L, Uhre KR, et al; Group TCS 2 T: Effect of 12mg vs 6mg of Dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with COVID-19 and severe hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. *JAMA* 2021; 326:1807–1817
78. Bouadma L, Mekontso-Dessap A, Burdet C, et al; COVIDICUS Study Group: High-dose dexamethasone and oxygen support strategies in intensive care unit patients with severe COVID-19 Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The COVIDICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2022; 182:906–916
79. Pitre T, Abdali D, Chaudhuri D, et al: Corticosteroids in community-acquired bacterial pneumonia: A systematic review, pairwise and dose-response meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2023; 38:2593–2606
80. Li G, Gu C, Zhang S, et al: Value of glucocorticoid steroids in the treatment of patients with severe community-acquired pneumonia complicated with septic shock. *Chin Crit Care Med* 2016; 28:780–784
81. El-Ghamrawy A, Shokeir M, Esmat A: Effects of low-dose hydrocortisone in ICU patients with severe community-acquired pneumonia. *Egypt J Chest* 2006; 55:91–99



82. Fernández-Serrano S, Dorca J, Garcia-Vidal C, et al: Effect of corticosteroids on the clinical course of community-acquired pneumonia: A randomized controlled trial. *Crit Care* 2011; 15:R96
83. Marik P, Kraus P, Sribante J, et al: Hydrocortisone and tumor necrosis factor in severe community-acquired pneumonia A randomized controlled study. *Chest* 1993; 104:389–392
84. Lloyd M, Karahalios A, Janus E, et al; Improving EvidenceBased Treatment Gaps and Outcomes in CommunityAcquired Pneumonia (IMPROVE-GAP) Implementation Team at Western Health: Effectiveness of a bundled intervention including adjunctive corticosteroids on outcomes of hospitalized patients with community-acquired pneumonia: A steppedwedge randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2019; 179:1052–1060
85. Mikami K, Suzuki M, Kitagawa H, et al: Efficacy of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Lung* 2007; 185:249–255
86. Hardeman H, Grutters JC, Van De Garde MW, et al: Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377:2023–2053
87. Wittermans E, Vestjens SMT, Spoorenberg SMC, et al; Santeon-CAP Study Group: Adjunctive treatment with oral dexamethasone in non-ICU patients hospitalised with community-acquired pneumonia: A randomised clinical trial. *Eur Respir J* 2021; 58:2002535
88. Mchardy VU, Schonell ME: Ampicillin dosage and use of prednisolone in treatment of pneumonia: Co-operative controlled trial. *Br Med J* 1972; 4:569–573
89. Blum CA, Nigro N, Briel M, et al: Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385:1511–1518
90. Wagner HN, Bennett IL, Lasagna L, et al: The effect of hydrocortisone upon the course of pneumococcal pneumonia treated with penicillin. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1956; 98:197–215



91. Pliakos EE, Andreatos N, Tansarli GS, et al: The costeffectiveness of corticosteroids for the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 2019; 155:787–794
92. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al; Infectious Diseases Society of America: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44:S27–S72
93. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al: A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336:243–250
94. Lim WS, Van Der Eerden MM, Laing R, et al: Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: An international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58:377–382
95. Buising KL, Thursky KA, Black JF, et al: Identifying severe community-acquired pneumonia in the emergency department: A simple clinical prediction tool. *Emerg Med Australas* 2007; 19:418–426
96. Charles P, Wolfe R, Whitby M, et al: SMART-COP: A tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47:375–384
97. Ewig S, Ruiz M, Mensa J, et al: Severe Community-Acquired Pneumonia Assessment of Severity Criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1102–1108