Лекарственная терапия при COVID-19

Вариативные рекомендации

6 июля 2021 г.

Всемирная организация здравоохранения

© Всемирная организация здравоохранения, 2021. Некоторые права защищены. Данная работа распространяется на условиях лицензии CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

WHO reference number: WHO/2019-nCoV/therapeutics/2020.1

Разделы

1. Резюме: что представляют собой данные вариативные рекомендации? 4
2. Список сокращений 6
3. Справочная информация 7
3.1 Причины опубликования данной версии рекомендаций 7
3.2 Кем составлены данные рекомендации? 7
3.3 Как получить доступ и пользоваться этим рекомендательным документом? 8
4. Методы: каким образом велась разработка этого рекомендательного документа 9
5. Актуальные данные 11
6. Какова целевая аудитория данных рекомендаций? 13
7. Рекомендации в отношении лекарственных средств 15
7.1 Блокаторы рецепторов к IL-6 15
7.2 Ивермектин (опубликовано 31 марта 2021 г.) 19
7.3 Гидроксихлорохин (опубликовано 17 декабря 2020 г.) 27
7.4 Комбинация лопинавира и ритонавира (опубликовано 17 декабря 2020 г.) 34
7.5 Ремдесивир (опубликовано 20 ноября 2020 г.) 39
7.6 Системные кортикостероиды (опубликовано 2 сентября 2020 г.) 45
8. Малоизученные вопросы, новые фактические данные и последующие научные исследования 55
9. Авторство, вклад, выражение признательности 57
Библиография 60

1. Резюме: что представляют собой данные вариативные рекомендации?

Клиническая проблема. Какова роль лекарственных средств в лечении пациентов с COVID-19?

Целевая аудитория. К целевой аудитории относятся клиницисты и лица, принимающие решения в области здравоохранения.

Практика, принятая в настоящее время. Доказательная база в отношении средств лечения COVID-19 быстро расширяется, и уже имеются средства с подтвержденной эффективностью. Для обоснования практических решений проводится большое количество рандомизированных испытаний ряда препаратов. В этой версии вариативных рекомендаций ВОЗ содержатся новые сведения, а также рекомендация в отношении блокаторов рецепторов к интерлейкину (IL)-6, включая как тоцилизумаб, так и сарилумаб *[1][2][3]*. Данная рекомендация сделана по итогом опубликования данных исследований RECOVERY и REMAP-CAP, в которых изучались блокаторы рецепторов к IL-6 с точки зрения их эффективности в лечении COVID-19.

Рекомендации. В данном обновлении экспертной группой сделана настоятельная рекомендация применять блокаторы рецепторов к IL-6 (тоцилизумаб или сарилумаб) у пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19.

Ранее были вынесены в том числе следующие рекомендации:

- настоятельная рекомендация применять системные кортикостероиды у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19;
- условная рекомендация не применять системные кортикостероиды у пациентов с нетяжелым течением COVID-19;
- условная рекомендация не применять ремдесивир у госпитализированных пациентов с COVID-19;
- настоятельная рекомендация не применять гидроксихлорохин у пациентов с COVID-19 любой степени тяжести;
- настоятельная рекомендация не применять комбинацию лопинавира и ритонавира у пациентов с COVID-19 любой степени тяжести;
- рекомендация не применять ивермектин у пациентов с COVID-19 любой степени тяжести за исключением случаев клинических испытаний.

Каким образом велась разработка этого рекомендательного документа. Подготовка рекомендаций осуществлялась в соответствии со стандартами разработки высококачественных рекомендаций на основе методологии GRADE (градация качества анализа, разработки и оценки рекомендаций) и проводилась международной группой по разработке рекомендаций, представленной профильными экспертами, клиницистами, пациентами, специалистами по вопросам этики и методологами. Ни у кого из членов экспертной группы или других участников процесса создания рекомендаций не было установлено конфликта интересов. В ходе подготовки этих рекомендаций был реализован инновационный подход Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), применение которого обусловлено назревшей необходимостью глобального сотрудничества в целях распространения вариативных рекомендаций высокого качества в отношении борьбы с COVID-19, которые могут быть использованы во всех странах мира для разработки мер политики и практических методов. В целях получения методологической помощи, а также разработки и распространения вариативных рекомендаций в отношении лекарственных методов лечения и профилактики COVID-19*[4]* ВОЗ наладила партнерское взаимодействие с некоммерческой организацией MAGIC Evidence Ecosystem Foundation (MAGIC). Кроме того, данные рекомендации основаны на результатах непрерывной работы по систематическому обзору и сетевому мета-анализу (СМА) *[7][8]*, и их публикация ведется журналом BMJ *[6]*. С тем чтобы оперативно получить дополнительные сведения и обосновать процесс разработки рекомендаций, ВОЗ установила партнерские взаимоотношения с учеными в целях выполнения проспективного мета-анализа (ПМА) рандомизированных исследований терапии COVID-19 блокаторами рецепторов к IL-6*[9]*.

Актуальные данные. Рекомендации экспертной группы в отношении блокаторов рецепторов к IL-6 (включая как тоцилизумаб, так и сарилумаб) были подготовлены на основе обобщения результатов постоянного систематического обзора и СМА, в котором объединены данные 30 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) с участием 10 618 человек *[8]*, а также ПМА, в котором объединены данные 27 РКИ с участием 10 930 человек *[9]*, в обоих случаях из числа пациентов стационаров с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19. Применение блокаторов рецепторов к IL-6 приводит к снижению смертности (высокая степень убедительности данных, 27 исследований, 10 930 пациентов; отношение шансов [ОШ]: 0,86, 95% ДИ: 0,79–0,95; величина абсолютного эффекта: сокращение смертности на 16 случаев на 1000 пациентов, 95% ДИ в диапазоне от сокращения на 24 случая до сокращения на 6 случаев) и потребности в инвазивной искусственной вентиляции легких (ИИВЛ) (высокая степень убедительности данных, 9 исследований, 5686 пациентов; ОШ 0,72, 95% ДИ: 0,57-0,90; величина абсолютного эффекта: снижение потребности в ИИВЛ в 23 случаях на 1000 пациентов, 95% ДИ: в диапазоне от снижения в 35 случаях до снижения в 8 случаях). Блокаторы рецепторов к IL-6 могут способствовать сокращению продолжительности искусственной вентиляции легких (низкая степень убедительности данных, 10 исследований, 1189 пациентов; средняя разность [СР]: сокращение на 1,2 дня, 95% ДИ: в диапазоне от сокращения на 2,3 дня до сокращения на 0,1 дня), а также продолжительности госпитализации (низкая степень

убедительности данных, 9 исследований, 6665 пациентов; СР: сокращение на 4,5 дня, 95% ДИ: в диапазоне от сокращения на 6,7 дня до сокращения на 2,3 дня).

Лечение с использованием блокаторов рецепторов к IL-6 может не приводить к повышению частоты вторичных бактериальных инфекций (низкая степень убедительности, 18 исследований, 3548 пациентов; ОШ 0,95, 95% ДИ: 0,72–1,29; величина абсолютного эффекта: сокращение на 5 случаев на 1000 пациентов, 95% ДИ: в диапазоне от сокращения на 26 случаев до увеличения на 26 случаев). Группа по подготовке рекомендаций отметила, что большинство исследований, положенных в основу данной рекомендации, проведены в странах с высоким уровнем дохода, в которых фоновый уровень инфекционной заболеваемости отличается от многих других районов мира, в связи с чем обобщаемость этих сведений вызывает вопросы. Влияние на серьезные побочные явления не могло быть достоверно установлено (крайне низкая степень убедительности данных ввиду вероятности высокого риска систематической ошибки и крайней неоднозначности трактовки сведений о скудном количестве событий, а также широких ДИ в объединенных оценках).

Влияния на показатель смертности либо другие изучаемые показатели в подгруппах на основе тяжести заболевания выявлено не было (крайне тяжелое течение заболевания в сравнении с тяжелым течением). Возможности проведения сравнений внутри отдельных исследований по критериям уровня маркеров воспаления или возраста не имелось. По данным анализа в подгруппах по критерию применения стероидов в исходный момент времени были выявлены большие преимущества использования блокаторов рецепторов к IL-6 у пациентов, получавших стероиды, в отличие от пациентов, которые их не получали (p=0,026), что не только подчеркивает возможность применения блокаторов рецепторов к IL-6 на фоне приема стероидов, но и положительный синергизм этих препаратов. Настоятельная рекомендация о применении стероидов у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в настоящее время находится в силе, в связи с чем формальная оценка достоверности этих аналитических сведений, полученных в подгруппах, не выполнялась, так как вынесение отдельной рекомендации на уровне подгруппы пациентов, не получающих кортикостероиды, не имело бы оснований.

В ходе сравнения тоцилизумаба и сарилумаба на основании ПМА данных за эффект в подгруппах получено не было, хотя сведения в отношении тоцилизумаба характеризовались большим охватом и, следовательно, большей точностью.
В дополнение к указанным данным в подгруппах Группа по подготовке рекомендаций рассмотрела результаты прямого сравнения, выполненного в ходе исследования REMAP-CAP, которое не показало различий между тоцилизумабом и сарилумабом в популяции пациентов, получающих кортикостероиды. Наконец, сравнительная оценка в рамках СМА комбинаций «тоцилизумаб+стероиды» и «сарилумаб+стероиды», в которой учитывались как прямые, так и косвенные данные, позволила получить данные средней степени убедительности об отсутствии различий в эффекте данных препаратов.

Разъяснение рекомендаций. При вынесении на основании фактических данных рекомендации использовать блокаторы рецепторов к IL-6 (тоцилизумаб или сарилумаб) при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19, экспертная группа подчеркнула высокую достоверность сведений об улучшении выживаемости и снижении потребности в ИИВЛ. Степень убедительности данных о потенциальном вреде этого лечения, которые получены на основании указанных сведений, является низкой или крайне низкой. Принимая во внимание представленные сведения, экспертная группа приняла решение о достаточном объеме сведений для вынесения настоятельной рекомендации в пользу использования тоцилизумаба или сарилумаба. По мнению экспертной группы, надлежащим образом информированные пациенты в большинстве случаев предпочтут выбор препарата, улучшающего выживаемость, несмотря на некоторую неопределенность в отношении связанных с ним нежелательных явлений. Экспертная группа признала наличие важных проблем, связанных с ресурсами и доступом к блокаторам рецепторов к IL-6.

Справочная информация

В данном обновлении документа Лекарственная терапия при COVID-19: вариативные рекомендации экспертной группой сделана настоятельная рекомендация применять блокаторы рецепторов к IL-6 (тоцилизумаб или сарилумаб) у пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19. Обновленное издание рекомендаций было подготовлено в ответ на публикацию результатов исследований RECOVERY *[1]* и REMAP-CAP *[2]*. Рекомендации были окончательно доработаны после поступления в ВОЗ новых данных исследования REMAP-CAP (1020 пациентов, рандомизированных в группы прямого сравнения тоцилизумаба и сарилумаба) *[3]*.

В этом разделе представлено краткое резюме рекомендаций. В первой версии вариативных рекомендаций ВОЗ, опубликованных 2 сентября 2020 г., представлены указания в отношении кортикостероидов; во второй версии от 20 ноября 2020 г. представлены рекомендации в отношении ремдесивира; в третьей версии, которая была опубликована 17 декабря 2020 г., содержатся рекомендации в отношении гидроксихлорохина и комбинации лопинавира и ритонавира; в четвертой версии, опубликованной 31 марта 2021 г., содержатся рекомендации, касающиеся ивермектина *[4]*. В данное обновление не вошли изменения, относящиеся к рекомендациям по какому-либо из этих препаратов.

В эту версию вариативных рекомендаций войдут указания в отношении других средств лечения COVID-19 и обновления существующих рекомендаций. Таким образом, формат и структура данных рекомендаций, размещение, распространение и обновление которых происходит в приложении MAGICapp, обеспечивают для пользователей удобство работы и поиска и позволяют знакомиться с новыми аспектами, относящимися к действующим положениям рекомендательного документа, по мере поступления новых фактических сведений и рекомендаций.

Актуальная версия рекомендаций *[4]* представлена на веб-сайте ВОЗ, а также на веб-сайте журнала BMJ в разделе Rapid Recommendations *[6]* наряду с обновляемыми данными сетевого мета-анализа (ОДСМА) *[7]*, которые являются важнейшим источником сведений для подготовки рекомендаций. Рекомендации, касающиеся блокаторов рецепторов к IL-6, представлены в специальном обновлении ОДСМА *[8]*, тогда как результаты вспомогательного ПМА и наиболее актуальные данные исследования REMAP-CAP опубликованы в журнале JAMA *[3][9]*.

Указания с рекомендациями по профилактике COVID-19 опубликованы в качестве отдельного документа *[10]*.

2. Список сокращений

АЛТ	аланинаминотрансфераза
ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром
CAP	внебольничная пневмония
ДИ	доверительный интервал
COVID-19	коронавирусная инфекция 2019 г.
DOI	декларация интересов
рСКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации
GDG	Группа по подготовке Рекомендаций
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
GRADE	методология GRADE: система градации качества анализа, разработки и оценки рекомендаций
GRC	Комитет по обзору руководящих принципов
IL-6	интерлейкин-6
ОДСМА	обновленные данные сетевого мета-анализа
MAGIC	организация "Magic Evidence Ecosystem Foundation"
CP	средняя разность
СМА	сетевой мета-анализ
OIS	оптимальный объем информации
ОШ	отношение шансов
PICO	популяция, вмешательство, сравнение, исход
ПМА	проспективный мета-анализ
РКИ	рандомизированное контролируемое клиническое испытание
OP	относительный риск / отношение рисков
SAE	серьезное побочное явление
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения

3. Справочная информация

По данным глобальной информационной панели Всемирной организации здравоохранения по состоянию на 1 июля 2021 г. свыше 182 миллионов человек во всем мире имеют диагноз COVID-19 *[11]*. Пандемия унесла свыше 3,9 миллиона жизней *[11]*, и хотя в некоторых частях мира достигнуто снижение заболеваемости, в других районах вновь наблюдаются всплески случаев заболевания. В небольшом ряде стран вакцинация начинает оказывать существенное влияние на количество заболевших и показатели госпитализации, вместе с тем последствием ограничений глобального доступа к вакцинам является уязвимость многих групп населения *[11][12]*. По-прежнему сохраняется неопределенность в отношении длительности защиты и эффективности существующих вакцин против новых вариантов вируса SARS-CoV-2 даже у вакцинированных лиц.

С учетом вышеизложенного, потребность в нахождении более эффективных вариантов лечения COVID-19 остается актуальной. В ходе пандемии COVID-19 и на фоне взрывного роста как исследований, так и недостоверной информации, стало очевидным, что для получения корректных выводов на основе поступающих данных, а также для разработки четких клинических рекомендаций необходимы достоверные, доступные и регулярно обновляемые вариативные рекомендации *[13]*.

В данных руководящих указаниях учтены сведения, поступающие из РКИ в отношении существующих и новых методов лекарственного лечения COVID-19. К настоящему моменту зарегистрировано или проводится свыше 3800 испытаний по проблеме COVID-19 (см. раздел, посвященный новым данным) *[14]*. К их числу относятся крупные исследования, проходящие на национальных или международных платформах (например, RECOVERY, WHO SOLIDARITY, REMAP-CAP и ACTIV), в которые ведется набор большого количества пациентов в различных странах и дизайн которых обеспечивает практическую ориентированность и гибкость *[15][16][17][18]*. В настоящее время в рамках данных исследований, проходящих на платформах, проводится изучение и последующее опубликование сведений в отношении целого ряда вмешательств, включая использование противовирусных моноклональных антител и иммуномодуляторов. Быстро обновляемые массивы этих данных необходимо правильно интерпретировать и применять для разработки действенных клинических рекомендаций для практикующих врачей и лиц, принимающих решения в области здравоохранения

3.1 Причины опубликования данной версии рекомендаций

Данная версия вариативных рекомендаций ВОЗ является пятой и посвящена использованию блокаторов рецепторов к IL-6 (тоцилизумаб и сарилумаб) у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Она подготовлена по результатам опубликованных данных РКИ RECOVERY и REMAP-CAP, в которых блокаторы рецепторов к IL-6 рассматриваются как возможное средство лечения COVID-19 и демонстрируют преимущества данного класса препаратов *[1][2]*. На момент подготовки документа в окончательной версии в ВОЗ поступили сведения об итогах прямого сравнения тоцилизумаба и сарилумаба в исследовании REMAP-CAP *[3]*.

Блокаторы рецепторов к IL-6 используются при лечении аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит. Принимая во внимание наличие воспалительного каскада, а также возможную роль сигналинга, опосредованного IL-6, в патогенезе тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19, блокаторы рецепторов к IL-6 могут служить практически применимым средством лечения.

3.2 Кем составлены данные рекомендации?

Для подготовки рекомендаций, касающихся блокаторов рецепторов к IL-6, ВОЗ созвала международную Группу по подготовке рекомендаций, в состав которой вошли 34 человека, в том числе 28 профильных экспертов (клиницисты, методологи, ученые) и 4 пациента, которые перенесли COVID-19. Ход обсуждений Группы по подготовке рекомендаций определяли руководитель методического направления (экспертные знания в области методологии) и руководитель клинического направления (экспертные знания в предметной области).

В целях обеспечения глобальной географической представленности, гендерного баланса и соответствующего технического и клинического опыта при формировании группы ВОЗ провела отбор кандидатов. Конфликта интересов не имелось ни у кого из членов Группы. В ходе заседания участники получили формы декларации интересов, кроме того, Секретариат ВОЗ разъяснил процедуру декларирования интересов, и членам Группы была предоставлена возможность заявить о любых других интересах, не отраженных в форме. В ходе проведения поиска в сети Интернет конфликта интересов также выявлено не было. Благодаря богатому экспертному опыту организации MAGIC Evidence Ecosystem Foundation в области стандартов и методов проведения систематических обзоров, а также разработки рекомендаций, в том числе по системе GRADE, работе экспертов-методологов было оказано эффективное содействие. Эти эксперты оказали содействие в обосновании каждой из рекомендаций. Кроме того, организацией MAGIC были предложены новаторские процедуры (BMJ Rapid Recommendations) и платформы (MAGICapp) для разработки вариативных рекомендаций в удобном для пользователей формате. Эксперты-методологи не принимали участия в составлении формулировок рекомендаций. Одновременно с этой деятельностью организация MAGIC проводила работу по совместной с BMJ координации выпуска вариативных рекомендаций ВОЗ в формате научной публикации *[6]*.

3.3 Как получить доступ и пользоваться этим рекомендательным документом?

В этом документе представлены текущие рекомендации ВОЗ. Данные рекомендации носят вариативный характер, то есть они обновляются и дополняются новыми положениями, касающимися других видов лечения COVID-19.

Размещение, распространение и обновление данных рекомендаций происходит в приложении MAGICapp, а их формат и структура обеспечивают для пользователей удобство работы и поиска *[19]*. Реализована функция постоянного обновления информации, относящейся к действующим положениям, которая позволяет знакомиться с новыми данными наряду с актуальными рекомендациями. В разделе 4 описаны основные методологические аспекты процедуры составления вариативных рекомендаций. Кроме того, группа методологической поддержки, действующая в координации с Комитетом по сотрудничеству в интересах разработки рекомендаций (см. раздел 9), провела совместную с BMJ деятельность по разработке формы, информационной составляющей и координации одновременной научной публикации вариативных рекомендаций ВОЗ *[6]*.

Данные рекомендации доступны по следующим ссылкам:

- на веб-сайте ВОЗ в формате PDF *[4]*;
- в приложении MAGICapp в онлайновом многоуровневом формате;
- в приложении WHO Academy;
- в разделе "BMJ Rapid Recommendations" *[6]*.

Цель размещения в онлайновом формате данных и инструментов, например инфографики, заключается в упрощении поиска и внедрении рекомендаций в практическую работу клинициста. Онлайновый многоуровневый формат данных разработан для упрощения поиска рекомендаций пользователями и дальнейшего изучения доказательной базы и других сведений, относящихся к практическому применению рекомендаций, включая инструменты для совместного принятия решений (содействие коллегиальному принятию решений) *[19]*.

4. Методы: каким образом велась разработка этого рекомендательного документа

Данный документ, содержащий текущие рекомендации, был составлен в соответствии со стандартами и методами подготовки качественных рекомендаций, а также с применением инновационных процессов эффективного обновления рекомендаций *[4]*. Методы приведены в соответствие с Пособием ВОЗ по разработке руководящих принципов, а также с предварительно утвержденным протоколом (предложение о планировании) Комитета ВОЗ по разработке руководящих принципов *[20]*.

Другие руководящие указания по теме

Данные рекомендации ВОЗ по лечению COVID-19 согласованы с более комплексным руководящим документом «Клиническое ведение случаев COVID-19: вариативные рекомендации», который охватывает более широкий круг тем и регулярно обновляется *[21]*. Первые четыре версии этих вариативных рекомендаций ВОЗ под названием «Лекарственная терапия при COVID-19», в которых рассматривается применение кортикостероидов, ремдесивира, гидроксихлорохина, лопинавира и ритонавира, а также ивермектина, доступны на веб-сайте ВОЗ *[4]*. Рекомендации, касающиеся лекарственных средств для профилактики (не лечения) COVID-19, представлены в отдельном документе: " WHO Living guideline: Drugs to prevent COVID-19" (Лекарственные средства для профилактики COVID-19: вариативные рекомендации), который доступен на веб-сайте ВОЗ и в журнале BMJ *[10]*.

Временные рамки

Данные рекомендации носят вариативный характер; по мере поступления новых фактических сведений, которые требуют внесения изменений, ведется их постоянное обновление и распространение в глобальном масштабе *[22]*. Поставлена задача по разработке и опубликованию рекомендаций ВОЗ в течение одного месяца от момента обнародования результатов исследований, требующих выпуска обновленной версии, без ущерба для стандартов и методологии создания качественных рекомендаций (“WHO Handbook for Guideline Development” (Пособие ВОЗ по разработке руководящих принципов)) *[19][20]*.

Поэтапный подход

В этом разделе представлен подход на основе одновременно разворачивающихся процессов для повышения эффективности и своевременности разработки и распространения вариативных рекомендаций высокого качества.

Этап 1. Мониторинг, учет и объединение фактических данных

В рамках постоянного систематического обзора и СМА, проводимых силами опытных специалистов в области обработки информации, которые изучают все информационные источники, посвященные новым РКИ в сфере борьбы с COVID-19, непрерывно ведется комплексный ежедневный мониторинг всех новых РКИ. При появлении фактических данных, которые могут оказать влияние на практическую работу или привлекают внимание мировой общественности, Руководящий комитет ВОЗ по терапевтическим средствам инициирует процесс разработки рекомендаций. Решение о разработке или обновлении какой-либо рекомендации основано на следующих критериях (любой из них может инициировать разработку рекомендаций):

- вероятность того, что данная рекомендация приведет к изменению практики работы;
- достаточный объем сведений о лечебном мероприятии, полученных в РКИ, для обоснования качественных доказательных данных систематического обзора;
- актуальность для глобальной аудитории.

Этап 2. Созыв совещания Группы по подготовке рекомендаций

Для рассмотрения тематики блокаторов рецепторов к IL-6 совещания ранее сформированной экспертной Группы по разработке рекомендаций (см. раздел 9) созывались трижды. На первом совещании, состоявшемся 4 февраля 2021 г., были рассмотрены основы методологии GRADE, включая формулировку вопросов по PICO (популяция, вмешательство, сравнение, исход) и исследуемые подгруппы, а также приоритизация важных для пациентов результатов. На этом совещании Группа провела окончательное рассмотрение показателей PICO и состав ранее определенных подгрупп для исследования, а также выполнила обзор резюме фактических данных и анализ в ранее определенных подгруппах. После совещания члены Группы по подготовке рекомендаций провели определение приоритетов результатов в формате взаимодействия по электронной почте. На втором заседании, которое прошло 29 апреля 2021 г., Группа изучила аналитические данные, полученные в ранее определенных подгруппах, рассмотрела положение, в котором находятся пациенты, а также конкретные обстоятельства в странах и системах здравоохранения, и составила проект рекомендаций. На третьем совещании, которое состоялось 3 июня 2021 г., членам Группы были представлены обновленные резюме

фактических сведений, в том числе самые актуальные данные исследования REMAP-CAP, и на основании полного консенсуса подготовлен текст итоговой рекомендации в отношении блокаторов рецепторов к IL-6.

Этап 3. Объединение фактических данных

По запросу Руководящего комитета ВОЗ по терапевтическим средствам группа по проведению постоянного систематического обзора / СМА провела независимый систематический обзор в целях изучения преимуществ и отрицательных эффектов рассматриваемого вмешательства *[7].* В состав группы по систематическому обзору вошли специалисты в области систематического обзора, клиницисты, клинические эпидемиологи и биостатистики. Члены данной группы обладают опытом работы по методологии GRADE и оценке убедительности фактических данных, в частности, полученных в результате проведения СМА. Группа по проведению СМА была проинформирована о результатах первоначального совещания Группы по подготовке рекомендаций и уделила особое внимание исходам и подгруппам, которым Группа отдала приоритет.

В ходе подготовки рекомендаций, касающихся блокаторов рецепторов к IL-6, Группа по подготовке рекомендаций также изучила данные ПМА, проведенного при поддержке ВОЗ, которые включали некоторые данные по сарилумабу не опубликованные ранее и впоследствии включенные в СМА *[9]*. Исследователи, выполнявшие ПМА, провели тщательную оценку риска систематической ошибки в рассмотренных испытаниях с применением инструмента Cochrane 2.0 для обоснования степени убедительности данных по методологии GRADE. Данный ПМА использовался для обобщения оценочных данных по смертности.

Руководство разработкой гипотез для анализа в целях проведения анализа в подгруппах по критериям возраста, применения блокаторов рецепторов к IL-6 (тоцилизумаб или сарилумаб), тяжести заболевания (тяжелое или крайне тяжелое течение COVID-19), а также применения стероидов в исходный момент времени осуществлял профессор Эндрю Оуэн (см. раздел 9). Оценка достоверности выделения подгрупп проводилась коллективом методологов с применением инструмента ICEMAN *[23]*.

Этап 4. Окончательные рекомендации

На основе методологии GRADE была определена степень убедительности фактических данных, а также характер и сила рекомендаций *[24][25]*. Для продолжения работы Группы по подготовке рекомендаций в случае невозможности достижения консенсуса были предусмотрены процедуры голосования *a priori*, однако при подготовке данной рекомендации они не потребовались.

При формулировке транспарентных и качественных рекомендаций были учены следующие важные факторы:

- данные об абсолютных преимуществах и отрицательных эффектах, связанных с каждым из важных для пациентов конечных результатов, полученные на основе структурированных сводок фактических данных (например, сводная таблица результатов наблюдений, подготовленная по методологии GRADE) *[26]*;
- качество / убедительность фактических данных *[24][27]*;
- ценностные ориентиры и предпочтения пациентов *[28]*;
- ресурсная оснащенность и другие аспекты (включая соображения практической осуществимости, применимости, равноправия) *[28]*;
- расчетная величина эффекта и доверительные интервалы для каждого исхода с указанием соответствующей степени убедительности в соответствии с таблицами резюме наблюдений. При отсутствии таких данных Группа по подготовке рекомендаций рассматривает резюме в описательном виде *[26]*;
- согласно методологии GRADE, рекомендации характеризуются по своей силе как условные или сильные. В случае несогласия членов Группы по подготовке рекомендаций с оценкой фактических сведений или силы рекомендаций ВОЗ применяет процедуру голосования по установленной методике *[25][28]*.

Этап 5. Внешний и внутренний обзор.

Обзор рекомендаций ВОЗ был выполнен ранее сформированным коллективом внешних рецензентов (см. раздел 9) и одобрен Комитетом ВОЗ по обзору публикаций.

5. Актуальные данные

В этом разделе представлена информация, которую запросила и применяла при разработке рекомендаций в отношении блокаторов рецепторов к IL-6 Группа по подготовке рекомендаций. В дополнение к публикациям результатов исследований RECOVERY и REMAP-CAP от февраля 2021 г.*[1][2]* к 1 июня 2021 г. в ВОЗ поступили данные нового исследования с участием 1020 пациентов, рандомизированных в группы прямого сравнения тоцилизумаба и сарилумаба в исследовании REMAP-CAP. Эти новые фактические данные, обобщенные посредством ОДСМА и ПМА *[7][8][9]*, позволили снизить уровень неопределенности в отношении возможных различий эффекта блокаторов рецепторов к IL-6 (см. раздел 7.1).

Механизм действия

IL-6 является цитокином с плейотропным эффектом, ответственным за активацию и регуляцию иммунного ответа на инфекцию. Отмечена взаимосвязь повышения концентрации IL-6 с возникновением тяжелых последствий COVID-19, включая дыхательную недостаточность и летальный исход, хотя роль IL-6 в патогенезе заболевания неясна.

Тоцилизумаб и сарилумаб являются препаратами моноклональных антител, которые одобрены для использования при ревматоидном артрите. Они являются антагонистами мембраносвязанных и растворимых форм рецептора к IL-6 (IL-6R/sIL-6R). Тоцилизумаб разрешен для внутривенного введения при ревматоидном артрите, тогда как сарилумаб — для подкожного введения, хотя для лечения COVID-19 изучалось внутривенное применение обоих препаратов. На основании исследований, посвященных ревматоидному артриту *[29]*, полагают, что при COVID-19 оба препарата в изученных дозах позволят обеспечить крайне высокое связывание с рецепторами. В настоящее время ингибиторы IL-6 перепрофилируют с точки зрения их показаний, но не основного механизма, обусловливающего фармацевтические эффекты. Эффективность при COVID-19 зависит от важности сигнального пути, опосредованного IL-6, в патофизиологическом каскаде заболевания, нежели достижением целевой концентрации препарата при введении в используемых дозах.

Преимущества и вред

Члены Группы по подготовке рекомендаций определили приоритеты конечных результатов (с точки зрения пациентов, по шкале от 1 [не важно] до 9 [крайне важно]. Результаты определения приоритетов членами Группы (таблица 1). Вопросы для членов Группы были подготовлены в формате PICO (см. профиль фактических данных в разделе рекомендаций). Конечные результаты, упорядоченные по приоритетности, использовались для обновления ОДСМА *[7][8]*.

Таблица 1. Оценка конечных результатов с точки зрения пациентов членами Группы по подготовке рекомендаций

Конечный результат	Среднее значение	СО	Интервал
Летальный исход	9,0	0	9
Потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких	8,2	0,9	6-9
Продолжительность инвазивной искусственной вентиляции легких	7,6	0,9	6-9
Качество жизни	6,9	1,3	5-9
Продолжительность госпитализации	6,7	1,2	4-9
Серьезные побочные явления (например, побочные явления, приводящие к отмене препарата)	6,7	1,8	3-9
Время до исчезновения симптомов	6,5	1,6	4-9
Новая инфекция, не вызванная вирусом SARS-CoV-2	6,4	1,8	3-9
Продолжительность оксигенации	6,3	1,3	4-9
Время до элиминации вируса	4,7	2,3	1-9

СО: стандартное отклонение

Примечание. 1: не важно, 9: крайне важно.

Резюме фактических данных

При составлении резюме фактических данных выполнялся СМА *[8]* 30 исследований с участием 10 618 пациентов, на основании которого получены относительные оценки влияния на важные для пациентов результаты за исключением показателя смертности, данные о котором получены из ПМА *[9]*. Все исследования, включенные в СМА, были зарегистрированными, и в них принимали участие пациенты с тяжелой или крайне тяжелой формой заболевания, связанного с COVID-19 (таблица характеристик испытаний доступна по запросу). Тридцать семь процентов этих исследований были опубликованы в рецензируемых журналах, 3% были доступны в форме препринта, и 60% были завершенными, но не опубликованными *[8]*. Резюме фактических данных по смертности было основано на ПМА данных 27 исследований с участием 10 930 человек *[9]*. Данные ПМА использовались в отношении показателя смертности, так как они включали дополнительные неопубликованные сведения по этому конечному результату. Группа по подготовке рекомендаций отметила, что стандартный порядок оказания помощи, вероятно, отличается в различных центрах и районах, а также изменяется с течением времени. Тем не менее, принимая во внимание поступление всех данных из РКИ, необходимо обеспечить сбалансированность между группами пациентов, рандомизированных в группу исследуемого препарата или лечения по стандарту, по критерию назначения сопутствующих видов лечения, которые относятся к стандарту оказания помощи.

Согласно объединенным данным, применение блокаторов рецепторов к IL-6 приводит к снижению смертности (высокая степень убедительности данных, 27 исследований, 10 930 пациентов; отношение шансов [ОШ]: 0,86, 95% ДИ: 0,79–0,95; величина абсолютного эффекта: сокращение смертности на 16 случаев на 1000 пациентов, 95% ДИ в диапазоне от сокращения на 24 случая до сокращения на 6 случаев) *[9]* и потребности в инвазивной искусственной вентиляции легких (ИИВЛ) (высокая степень убедительности данных, 9 исследований, 5686 пациентов; ОШ 0,72, 95% ДИ: 0,57-0,90; величина абсолютного эффекта: снижение потребности в ИИВЛ в 23 случаях на 1000 пациентов, 95% ДИ: в диапазоне от снижения в 35 случаях до снижения в 8 случаях) *[8]*. Блокаторы рецепторов к IL-6 могут способствовать сокращению как продолжительности искусственной вентиляции легких (низкая степень убедительности данных, 10 исследований, 1189 пациентов; средняя разность [СР]: сокращение на 1,2 дня, 95% ДИ: в диапазоне от сокращения на 2,3 дня до сокращения на 0,1 дня), так и госпитализации (низкая степень убедительности данных, 9 исследований, 6665 пациентов; СР: сокращение на 4,5 дня, 95% ДИ: в диапазоне от сокращения на 6,7 дня до сокращения на 2,3 дня) *[8]*.

Лечение с использованием блокаторов рецепторов к IL-6 может не приводить к повышению частоты вторичных бактериальных инфекций (низкая степень убедительности, 18 исследований, 3548 пациентов; ОШ 0,95, 95% ДИ: 0,72–1,29; величина абсолютного эффекта: сокращение на 5 случаев на 1000 пациентов, 95% ДИ: в диапазоне от сокращения на 26 случаев до увеличения на 26 случаев). Влияние на серьезные побочные явления не могло быть достоверно установлено (крайне низкая степень убедительности данных) ввиду вероятности высокого риска систематической ошибки и крайней неоднозначности трактовки сведений о скудном количестве событий, а также в связи с широкими доверительными интервалами в ряде случаев *[8]*.

Анализ в подгруппах

Во всех рассмотренных исследованиях применение блокаторов рецепторов к IL-6 оценивалось исключительно у взрослых, нуждавшихся в госпитализации, с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19. Группа по подготовке рекомендаций запросила выполнение анализа в подгруппах по критериям возраста (моложе 70 лет и старше 70 лет), тяжести течения заболевания (тяжелое или крайне тяжелое), уровня воспалительных маркеров и факта использования кортикостероидов в исходный момент времени в разбивке по следующим конечным результатам: смертность, потребность в искусственной вентиляции и ее продолжительность, продолжительность госпитализации, а также риски серьезных побочных явлений и бактериальных инфекций.

На основании анализа в подгруппах Группа по подготовке рекомендаций пришла к выводу об отсутствии эффекта в подгруппах по критерию тяжести заболевания применительно к любому из заранее определенных конечных результатов. Группа по подготовке рекомендаций рассмотрела данные анализа в подгруппах во всех охваченных исследованиях по критерию использования системных кортикостероидов, определив смертность как искомый конечный результат. Аналитические данные указывают на то, что относительные эффекты блокаторов рецепторов к IL-6 были различными в зависимости от применения системных кортикостероидов в исходный момент времени. Важно заметить, что с точки зрения снижения смертности применение стероидов не исключает и даже усиливает положительный эффект блокаторов рецепторов к IL-6. В силу указанных ниже обстоятельств, Группа по подготовке рекомендаций не проводила формальную оценку достоверности этих аналитических сведений в подгруппах.

При сравнении тоцилизумаба и сарилумаба на основе ПМА данных за эффект в подгруппах получено не было *[9]*. Вместе с тем, объем данных по сравнению комбинации «тоцилизумаб+стероиды» с приемом только стероидов (ОШ 0,77, 95% ДИ 0,68–0,87) превышает (и, следовательно, обеспечивает большую точность) объем данных по сравнению комбинации «сарилумаб+стероиды» с приемом только стероидов (ОШ 0,92, 95% ДИ 0,61–1,38). В дополнение к этим данным в подгруппах Группа по подготовке рекомендаций рассмотрела результаты прямого сравнения, выполненного в ходе исследования REMAP-CAP, которое не показало различий между тоцилизумабом и сарилумабом в популяции пациентов, получающих кортикостероиды (величина показателя смертности: 36,5% в группе лечения тоцилизумабом и 33,9% в группе лечения сарилумабом). Наконец, сравнительная оценка в рамках СМА комбинаций «тоцилизумаб+стероиды» и «сарилумаб+стероиды», в которой учитывались как прямые, так и косвенные данные, позволила получить данные средней степени убедительности об отсутствии различий в эффекте данных препаратов (ОШ 1,07, 95% ДИ 0,86–1,34) *[7][8]*.

Оценка риска в исходный момент времени (прогноз в отношении пациентов с COVID-19): сведения, лежащие в основе расчета величины абсолютного эффекта

В резюме фактических данных, которые легли в основу рекомендаций документа, было представлено сравнение прогнозируемого абсолютного эффекта блокаторов рецепторов к IL-6 со стандартом оказания помощи применительно ко всем важным для пациентов конечным результатам. При определении абсолютного эффекта лечения пользуются прогностическими данными (т.е. оценка риска в исходный момент времени) в сочетании с относительными оценками эффектов (например, отношение рисков [ОР], ОШ), которые получены по результатам постоянных СМА и ПМА.

По мнению Группы по подготовке рекомендаций, контрольная группа исследования ВОЗ SOLIDARITY *[16]*, представленная пациентами из разных стран и регионов мира, в наибольшей степени подходит для оценки риска в исходный момент времени, характеризующего показатели смертности и потребности в искусственной вентиляции легких у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Причиной выбора исследования ВОЗ SOLIDARITY стало то, что его данные отражают общий прогноз для глобальной популяции — целевой группы рекомендаций. По мнению Группы по подготовке рекомендаций, применение для оценки других конечных результатов средних, либо медианных величин, вычисленных применительно ко всем пациентам, рандомизированным в группу стандартного лечения во всех исследованиях, позволит обеспечить наивысшую точность оценки риска в исходный момент времени.

В настоящее время применение системных кортикостероидов является стандартом лечения пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формами COVID-19 (см. настоятельную рекомендацию ВОЗ от сентября 2020 г.) *[4]*. Таким образом, оценки риска на основе резюме фактических данных по блокаторам рецепторов к IL-6 были скорректированы с учетом влияния лечения кортикостероидами на смертность и потребность в искусственной вентиляции легких. Это позволило обновить резюме фактических сведений по кортикостероидам и воспользоваться исследованием SOLIDARITY *[16]* в качестве источника данных вместо изначально применявшегося когортного исследования из Соединенного Королевства, которое легло в основу первоначальной (и существенно более высокой) оценки риска смертности в исходный момент времени *[30]*.

Ценностные ориентиры и предпочтения

Достаточного объема сведений для Группы по подготовке рекомендаций, содержащих достоверное описание опыта, либо ценностных ориентиров и предпочтений пациентов в отношении решения о лекарственной терапии COVID-19 не имелось. В этой связи Группа по подготовке рекомендаций исходила из собственных представлений о том, какие аспекты будут иметь значение для хорошо информированных пациентов после тщательного анализа пользы, вреда и трудностей, связанных с лечением. В состав Группы по подготовке рекомендаций вошли четыре пациента-партнера с анамнезом перенесенного заболевания COVID-19.

Группа по подготовке рекомендаций согласилась с тем, что для хорошо информированных пациентов являются характерными следующие ценностные ориентиры и предпочтения.

- Большинство пациентов склонны воздержаться от применения препаратов, влияние которых на важные для пациента исходы, по имеющимся фактическим данным, не установлено. Данное положение приобретает особую важность в случае, если, согласно фактическим данным, имеется незначительный терапевтический эффект на фоне риска серьезного вреда.
- С другой стороны, на фоне весомых преимуществ и большей определенности в отношении как пользы, так и риска, большее количество пациентов предпочтет выбрать лечебное мероприятие.

Группа по подготовке рекомендаций в первую очередь рассматривала проблему с точки зрения отдельного пациента, однако наряду с этим были учтены важные с точки зрения популяции аспекты: практическая осуществимость, приемлемость, равноправный доступ и ценовые соображения.

6. Какова целевая аудитория данных рекомендаций?

Справочная информация

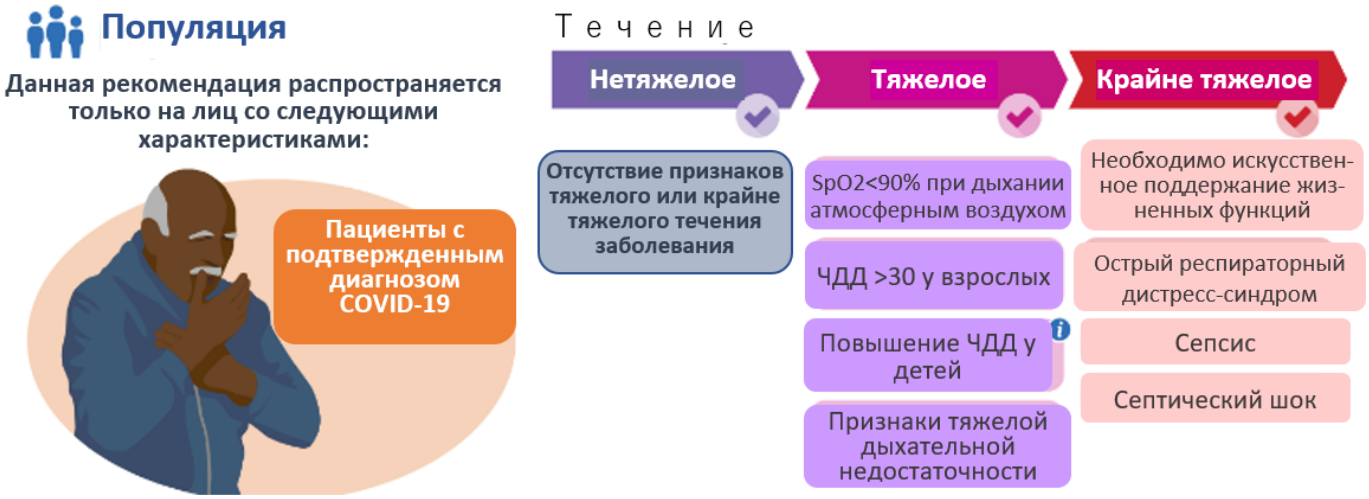
Рекомендации в отношении лекарственных средств для лечения COVID-19 относятся ко всем пациентам, страдающим COVID-19. В зависимости от тяжести течения COVID-19 рекомендации, касающиеся некоторых препаратов (например, кортикостероидов), могут отличаться. Группа по подготовке рекомендаций использовала определения тяжести заболевания ВОЗ, основанные на клинических показателях и позаимствованные из классификации тяжести COVID-19 ВОЗ (см. ниже) *[21]*. Данные определения позволяют не учитывать возможность доступа к медицинской помощи при разделении пациентов на подгруппы.

Определения ВОЗ тяжести течения заболевания

- **Крайне тяжелое течение COVID-19** — устанавливается на основании наличия критериев острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сепсиса, септического шока или других патологических состояний, которые, как правило, требуют проведения лечебных мероприятий по поддержанию жизненно важных функций организма, например, искусственной вентиляции легких (инвазивной или неинвазивной) либо введения вазопрессоров.
- **Тяжелое течение COVID-19** — определяется наличием любого из следующих критериев:
  - насыщение крови кислородом < 90% при дыхании атмосферным воздухом;
  - частота дыхательных движений > 30 в минуту у взрослых и детей в возрасте старше 5 лет; ≥ 60 в минуту у детей в возрасте до 2 месяцев; ≥ 50 у детей в возрасте 2–11 месяцев; и ≥ 40 у детей в возрасте 1–5 лет;
  - признаки тяжелой дыхательной недостаточности (использование вспомогательной дыхательной мускулатуры, невозможность произнесения полных предложений; у детей — крайне выраженное втяжение нижней части грудной клетки, «кряхтящее» дыхание, центральный цианоз либо наличие других признаков, указывающих на опасное для жизни состояние).
- **Нетяжелое течение COVID-19** — определяется как отсутствие каких-либо признаков тяжелого или крайне тяжелого течения COVID-19.

Внимание: Группа по подготовке рекомендаций подчеркивает, что пороговое значение насыщения крови кислородом 90%, применяемое для установления тяжелого течения COVID-19, выбрано произвольно, и при выявлении пациентов, нуждающихся в системной терапии кортикостероидами, к его интерпретации необходимо подходить с осторожностью. Например, принимая решение о том, является ли низкое насыщение крови кислородом признаком тяжести заболевания либо нормой для определенного пациента, страдающего хроническим заболеванием легких, клиницист должен опираться на собственное профессиональное суждение. Аналогичным образом, насыщение крови кислородом в диапазоне 90–94% при дыхании атмосферным воздухом может являться признаком патологии (у пациента со здоровыми легкими) и служить ранним признаком тяжелого течения заболевания в случае, если состояние пациента ухудшается. В общем случае Группа рекомендует при наличии сомнений трактовать все спорные наблюдения в пользу более тяжелого течения заболевания.

Инфографика демонстрирует эти три группы, выделенные по признаку тяжести заболевания, а также основные характеристики для учета в практической работе.



Инфографика: совместное производство BMJ и MAGIC; дизайн: Will Stahl-Timmins (см. BMJ Rapid Recommendations).

7. Рекомендации в отношении лекарственных средств

7.1 Блокаторы рецепторов к IL-6

Рекомендуется

Применение блокаторов к IL-6 (тоцилизумаб или сарилумаб) рекомендуется для пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19.

Ранее была вынесена настоятельная рекомендация применять кортикостероиды у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 *[4]*; в настоящее время у пациентов, отвечающих данным критериям тяжести, рекомендовано применять как кортикостероиды, так и блокаторы рецепторов к IL-6.

Практические сведения

Способ введения. При лечении пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19 блокаторы рецепторов к IL-6 вводят внутривенно; подкожное введение в этом случае не используется. Терапия блокаторами рецепторов к IL-6 должна проводиться в сочетании с системными кортикостероидами для перорального либо внутривенного применения с учетом их высокой биодоступности, а также риска нарушений всасывания при дисфункции кишечника на фоне крайне тяжелого течения инфекции.

Продолжительность. Тоцилизумаб или сарилумаб вводят внутривенно в полной дозе, как правило на протяжении одного часа. Следующая доза может вводиться в период от 12 до 48 часов после первой; в крупных клинических испытаниях данный интервал отличался, так как лечащие врачи выбирали его на собственное усмотрение сообразно выраженности клинического ответа. Продолжительность одномоментно назначаемого курса кортикостероидов обычно составляет до 10 дней, однако может варьировать в диапазоне от 5 до 14 дней.

Дозировка. Тоцилизумаб вводят в дозе 8 мг на килограмм фактической массы тела, но не более 800 мг. Сарилумаб, как правило, вводят в дозе 400 мг, аналогично дозировке, которая использовалась в исследовании REMAP-CAP *[3]*. Коррекция дозы любого из препаратов для пациентов с нарушением функции почек в настоящее время не предусмотрена.

Наблюдение. До начала лечения необходимо выполнение стандартного анализа крови с определением количества нейтрофилов, тромбоцитов, уровня трансаминаз и общего билирубина. Необходимо проводить мониторинг всех пациентов на предмет признаков и симптомов инфекции, принимая во внимание повышенный риск ее возникновения на фоне дополнительной к создаваемой системными кортикостероидами иммуносупрессии. Пациенты, получающие продолжительное лечение блокаторами рецепторов к IL-6, затронуты риском активного туберкулезного процесса, инвазивных микозов или оппортунистических инфекций. Необходимо тщательно оценивать риски и пользу данной терапии у пациентов с любой активно протекающей тяжелой инфекцией помимо COVID-19; тоцилизумаб следует применять с осторожностью у пациентов с анамнезом рецидивирующих или хронических инфекций либо с сопутствующими расстройствами здоровья, которые могут предрасполагать к возникновению инфекции.

Временные рамки. Терапию блокаторами рецепторов к IL-6 необходимо начинать одновременно с системными кортикостероидами; конкретное время в течение госпитализации или конкретный период заболевания для начала терапии не определен. Вместе с тем, в рассмотренных клинических испытаниях терапию блокаторами рецепторов к IL-6 начинали на ранних этапах госпитализации, в связи с чем клиницисты могут рассмотреть возможность применения этого подхода. См. раздел, посвященный ресурсам, равноправию и правам человека.

Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

Преимущества и вред

Согласно фактическим данным высокой степени убедительности, применение блокаторов рецепторов к IL-6 способствует снижению показателей смертности и потребности в искусственной вентиляции легких. Кроме того, согласно данным низкой степени убедительности, их применение может способствовать снижению продолжительности пребывания на искусственной вентиляции легких, а также сокращению сроков госпитализации *[8][9]*.

Определенность фактических данных, касающихся риска возникновения серьезных побочных явлений, недостаточна. По данным низкой степени убедительности, риск развития бактериальных инфекций в условиях иммуносупрессивной терапии блокаторами рецепторов к IL-6 может быть сопоставимым с таковым при стандартном лечении *[7]*. Тем не менее, Группа по подготовке рекомендаций выразила ряд опасений, связанных с тем, что на фоне непродолжительных сроков катамнестического наблюдения в большинстве исследований, а также трудности точной регистрации нежелательных явлений, таких как бактериальные инфекции или микозы, риски лечения блокаторами рецепторов к IL-6 могут быть недостаточно полно отражены в резюме фактических данных. Кроме того, испытания блокаторов рецепторов к IL-6, которые легли в основу данной рекомендации, преимущественно проводились в странах с высоким уровнем дохода, в которых риск возникновения некоторых инфекционных осложнений может быть меньше, чем в других районах мира, в связи с чем обобщаемость данных о неблагоприятных явлениях вызывает сомнения. Не имеется сведений о сравнении риска вреда по критерию получения пациентами одной либо двух доз блокаторов рецепторов к IL-6.

При анализе в подгруппах по критериям применявшегося блокатора рецепторов к IL-6 (сарилумаб или тоцилизумаб) либо тяжести заболевания (тяжелое или крайне тяжелое) модификации эффекта выявлено не было, в связи с чем данная рекомендация действует в отношении всех взрослых пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19 *[23]*. Ввиду недостаточного объема данных проведение анализа в подгруппах по критериям повышения уровня маркеров воспаления, а также возраста не было возможным (см. раздел 5). По данным анализа, в подгруппах по критерию применения стероидов в исходный момент времени были выявлены большие преимущества использования блокаторов рецепторов к IL-6 у пациентов, получавших стероиды, в отличие от пациентов, которые их не получали (p=0,026), что не только подчеркивает возможность применения блокаторов рецепторов к IL-6 на фоне приема стероидов, но и положительный синергизм этих препаратов. Настоятельная рекомендация о применении стероидов у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в настоящее время находится в силе, в связи с чем формальная оценка достоверности этих аналитических сведений, полученных в подгруппах, не выполнялась, так как вынесение отдельной рекомендации на уровне подгруппы пациентов, не получающих кортикостероиды, не имело бы оснований.

Убедительность фактических данных

Степень убедительности фактических данных в отношении показателей смертности и потребности в искусственной вентиляции легких была оценена как высокая. Степень убедительности фактических данных в отношении продолжительности искусственной вентиляции легких была оценена как низкая ввиду серьезного риска систематической ошибки, которая могла иметь место на фоне отсутствия маскировки данных в рассмотренных исследованиях, а также неоднозначности трактовки данных, так как величина нижней границы доверительного интервала указывает на отсутствие эффекта. Степень убедительности фактических данных в отношении продолжительности госпитализации была оценена как низкая ввиду серьезного риска систематической ошибки, которая могла иметь место на фоне отсутствия маскировки данных в рассмотренных исследованиях, а также неединообразия данных, вызванного различиями точечных оценок и отсутствием перекрытия доверительных интервалов.

Убедительность данных, касающихся серьезных побочных явлений, была оценена как крайне низкая ввиду отсутствия маскировки данных и ошибок сбора данных, а также крайней неоднозначности трактовки данных в связи с избыточной шириной доверительных интервалов, которая не позволяет исключить важных преимуществ либо вреда; убедительность данных, касающихся риска бактериальных инфекций или микозов, оценена как низкая в силу похожих соображений, касающихся высокой вероятности риска систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки данных.

Степень убедительности фактических данных, полученных при сравнении влияния тоцилизумаба и сарилумаба на показатель смертности, была оценена как умеренная ввиду определенной неоднозначности трактовки данных.

Предпочтения и ценностные ориентиры

После рассмотрения данных с точки зрения согласованных ценностных ориентиров и предпочтений (см. раздел 5) большинство членов Группы по подготовке рекомендаций пришло к выводу о том, что почти все надлежащим образом информированные пациенты предпочтут лечение блокаторам рецепторов к IL-6. Члены группы предположили, что преимущество применения блокаторов рецепторов к IL-6, связанное со снижением смертности, является крайне важным для пациентов, несмотря на крайне низкую степень убедительности данных, которые касаются серьезных побочных явлений. Группа по подготовке рекомендаций предположила, что различия ценностных ориентиров и предпочтений разных пациентов в отношении данного вмешательства будут незначительными.

Ресурсная оснащенность и другие аспекты

Последствия для ресурсной оснащенности, обеспечения равноправия и соблюдения прав человека

Группа по подготовке рекомендаций отметила, что по сравнению с некоторыми другими вариантами-кандидатами для лечения COVID-19 блокаторы рецепторов к IL-6 отличаются большей стоимостью, и в рекомендации не учтена ценовая эффективность. В настоящее время доступ к этим препаратам во многих странах мира затруднен, и в отсутствие согласованных усилий данное положение дел, вероятно, сохранится, особенно в слабо обеспеченных ресурсами районах. Таким образом, данная настоятельная рекомендация в отношении блокаторов рецепторов к IL-6 может обострить неравенство в области здравоохранения. С другой стороны, принимая во внимание доказанные преимущества для пациентов, она должна обеспечить стимул для задействования всех возможных механизмов улучшения глобального доступа к этим средствам лечения. Каждая страна может сформулировать собственные рекомендации, принимая во внимание доступные ресурсы, и соответствующим образом определить варианты лечения.

В период дефицита лекарственных средств может быть необходима приоритизация использования блокаторов рецепторов к IL-6 по механизму клинической сортировки *[21]*. Во многих странах предложены механизмы сортировки для использования этих средств лечения. Они охватывают приоритизацию пациентов, затронутых наивысшим риском смертности в исходный момент времени (например, лица с крайне тяжелым течением инфекции по сравнению с лицами с тяжелым течением), для которых абсолютное преимущество данного лечения является наибольшим. Например, несмотря на убедительность относительного эффекта применения блокаторов рецепторов к IL-6 (ОШ 0,86 для показателя смертности), риск смертности в абсолютном выражении сокращается на 31 случай на 1000 человек (95% ДИ в диапазоне от снижения на 11 до снижения на 47 случаев летального исхода) в группе лиц с крайне тяжелым течением инфекции и на 13 случаев на 1000 человек (95% ДИ в диапазоне от снижения на 5 до снижения на 19 случаев летального исхода) в группе лиц с тяжелым течением инфекции.

Другие предложения, касающиеся приоритизации, однако непосредственно не обоснованные фактическими данными, включают закрепление приоритета за пациентами с активно ухудшающейся динамикой заболевания и отказ от терапии блокаторами рецепторов к IL-6 у лиц с установленной полиорганной недостаточностью (для которых преимущества, по-видимому, будут ниже).

Приемлемость и практическая осуществимость

Так как блокаторы рецепторов к IL-6 необходимо вводить внутривенно, данное средство лечения следует в первую очередь использовать у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, которым необходима госпитализация. Блокаторы рецепторов к IL-6 сравнительно просты в использовании и требуют однократного или, в крайнем случае, двукратного введения.

Обоснование

При вынесении на основании фактических сведений настоятельной рекомендации использовать блокаторы рецепторов к IL-6 (тоцилизумаб или сарилумаб) у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 Группа по подготовке рекомендаций подчеркнула высокий уровень убедительности данных об улучшении выживаемости и снижении потребности в ИИВЛ. Дополнительные данные исследования REMAP-CAP (см. раздел, посвященный актуальным фактическим данным) *[3]* позволили прийти к более убедительным выводам относительно эквивалентности тоцилизумаба и сарилумаба.

Группа по подготовке рекомендаций признала неопределенность сведений, касающихся серьезных побочных явлений и бактериальных инфекций, однако пришла к выводу о том, что наличие данных за преимущества в отношении двух наиболее важных для пациентов исходов позволяет вынести настоятельную рекомендацию. К числу важных соображений относятся аспекты, связанные со стоимостью и обеспечению доступности, и Группа признала, что данная рекомендация может усугубить неравенство в вопросах здоровья. Группа надеется, что эта рекомендация создаст стимул для решения

указанных проблем и обеспечения доступности в различных регионах и странах. Группа предположила, что значимых различий ценностных ориентиров и предпочтений пациентов выявлено не будет, а другие ситуационные факторы не повлияют на рекомендацию (см. раздел, посвященный фактическим сведениям, лежащим в основе данного решения).

Анализ в подгруппах

Группа по подготовке рекомендаций не выявила данных за эффекты в подгруппах пациентов с различной тяжестью заболевания (тяжелая или крайне тяжелая форма), либо получающих конкретный препарат группы блокаторов рецепторов к IL-6 (тоцилизумаб или сарилумаб).

Объем данных для оценки эффекта в подгруппах по критериям уровня воспалительных маркеров или возраста был недостаточным. Хотя Группа по подготовке рекомендаций изучила данные сравнительного анализа в подгруппах пациентов, получавших и не получавших кортикостероиды в исходный момент времени, было решено, что вынесение рекомендаций по блокаторам рецепторов к IL-6 в подгруппах лиц, не получающих кортикостероиды, нецелесообразно, так как все пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 должны получать кортикостероиды (см. ниже текст предыдущей настоятельной рекомендации). Принимая во внимание указанные обстоятельства, Группа приняла решение о том, что данная рекомендация применима как к тоцилизумабу, так и сарилумабу и относится ко всем взрослым пациентам с COVID-19 тяжелого или крайне тяжелого течения.

Возможность применения

Ни в одном из рассмотренных РКИ не участвовали дети, в этой связи применимость данной рекомендации к детям остается невыясненной. Вместе с тем, Группа по подготовке рекомендаций не имела оснований предполагать, что ответ на лечение блокаторами рецепторов к IL-6 у детей будет отличаться. Это в значительной степени относится к тоцилизумабу, который безопасно применяется у детей по ряду показаний, включая полиартикулярный вариант ювенильного ревматоидного артрита, системный дебют ювенильного хронического артрита и синдром высвобождения цитокинов, индуцированный Т-клетками с химерным антигенным рецептором. Сарилумаб не одобрен для применения в педиатрии, в связи с чем предпочтительным препаратом группы блокаторов рецепторов к IL-6 в этой популяции может стать тоцилизумаб. Кроме того, Группа по подготовке рекомендаций признала, что во многих случаях дети поступают в лечебные учреждения с острыми респираторными заболеваниями, вызванными другими патогенами; в связи с этим даже при получении положительного результата тестирования затруднена диагностика тяжелой формы COVID-19 и, следовательно, выявление лиц, которые могут получить пользу от использования блокаторов рецепторов к IL-6. Подобные соображения относятся и к беременным женщинам: не имеется данных, непосредственно характеризующих данную популяцию, с другой стороны, не имеется оснований предполагать иной ответ на лечение по сравнению с остальными взрослыми пациентами. Тем не менее данный препарат способен проникать через плацентарный барьер, и хотя последствия временной иммуносупрессии плода не выяснены, необходимо соотносить их с потенциальной пользой для матери.

Клиническая проблема / PICO

Популяция: пациенты с COVID-19 (тяжелая и крайне тяжелая формы)
Вмешательство: ингибитор IL-6
Сравнение: стандарт оказания помощи

Исход Период времени	**Результаты исследования и количественные показатели**	**Сравнение** стандарт оказания помощи	**Вмешательство** ингибитор IL-6	**Убедительность фактических данных** (качество фактических данных)	**Резюме в текстовом формате**
Смертность (пациенты с тяжелой и крайне тяжелой формой заболевания)	Отношение шансов: 0,86 (95% ДИ: 0,79–0,95) Данные по 10 930 пациентам, полученные в 27 исследованиях[1]. (рандомизированные контролируемые)	**130** на 1000	**114** на 1000 Разница: **сокращение на 16 случаев на 1000** (95% ДИ: сокращение на 24 случая – сокращение на 6 случаев)	**Высокая**	Ингибиторы IL-6 приводят к снижению смертности.
Искусственная вентиляция легких	Отношение шансов: 0,72 (95% ДИ: 0,57–0,9) Данные по 5686 пациентам, полученные в 9 исследованиях[2]. (рандомизированные контролируемые)	**86** на 1000	**63** на 1000 Разница: **сокращение на 23 случая на 1000** (95% ДИ: сокращение на 35 случаев – сокращение на 8 случаев)	**Высокая**	Ингибиторы IL-6 приводят к снижению потребности в искусственной вентиляции легких.
Нежелательные явления,	Отношение шансов: 0,5 (95% ДИ: 0,03–9,08)	**9** на 1000	**5** на 1000	**Очень низкая**	Влияние ингибиторов IL-6 на развитие нежелательных явлений,

приводящие к отмене препарата	Данные по 815 пациентам, полученные в 2 исследованиях[3]. (рандомизированные контролируемые)	Разница: **сокращение на 4 случая на 1000** (ДИ 95%: сокращение на 9 случаев – увеличение на 67 случаев)		Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и крайней неоднозначности трактовки[4].	приводящих к отмене, не определено.
Бактериальные инфекции	Отношение шансов: 0,95 (95% ДИ: 0,72–1,29) Данные по 3548 пациентам, полученные в 18 исследованиях[3]. (рандомизированные контролируемые)	**101** на 1000	**96** на 1000	**Низкая** Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки[5].	Применение ингибиторов IL-6 может не приводить к увеличению частоты вторичных бактериальных инфекций.
		Разница: **сокращение на 5 случаев на 1000** (95% ДИ: сокращение на 26 случаев – увеличение на 26 случаев)			
Продолжительность искусственной вентиляции легких	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 1189 пациентам, полученные в 10 исследованиях[3]. (рандомизированные контролируемые)	**14,7** дня	**13,5** дня	**Низкая** Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки[6].	Ингибиторы IL-6 могут способствовать сокращению продолжительности искусственной вентиляции легких.
		Разница: **СО ниже на 1,2** (95% ДИ: ниже на 2,3 – ниже на 0,1)			
Продолжительность госпитализации	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 6665 пациентам, полученные в 9 исследованиях[3]. (рандомизированные контролируемые)	**12,8** дня	**8,3** дня	**Низкая** Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенного неединообразия[7].	Ингибиторы IL-6 могут способствовать сокращению продолжительности госпитализации.
		Разница: **СО ниже на 4,5** (95% ДИ: ниже на 6,7 – ниже на 2,3)			

1. Систематический обзор [9]. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** первичное исследование [*16*]. Величины исходного риска смертности и искусственной вентиляции легких получены из исследования ВОЗ SOLIDARITY для пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формами COVID-19, сделаны поправки на применение кортикостероидов в рамках стандарта оказания помощи (16% исходный риск x ОР 0,79 для кортикостероидов = 13%). По мнению членов Группы по подготовке рекомендаций, контрольная группа исследования SOLIDARITY, проводившегося в большом ряде стран и географических районов, в целом служит наиболее актуальным источником фактических данных для оценки исходного риска смертности и искусственной вентиляции легких у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формами COVID-19.
2. Систематический обзор [8]. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** первичное исследование [*16*]. Величины исходного риска смертности и искусственной вентиляции легких получены из исследования ВОЗ SOLIDARITY для пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формами COVID-19, сделаны поправки на применение кортикостероидов в рамках стандарта оказания помощи (16% исходный риск x ОР 0,79 для кортикостероидов = 13%). По мнению членов Группы по подготовке рекомендаций, контрольная группа исследования SOLIDARITY, проводившегося в большом ряде стран и географических районов, в целом служит наиболее актуальным источником фактических данных для оценки исходного риска смертности и искусственной вентиляции легких у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формами COVID-19.
3. Систематический обзор [8]. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** контрольная группа исследования, по данным которого изучается вмешательство. Применялась медианная частота событий для всех пациентов, которые были рандомизированы в группу стандартного лечения во всех рассмотренных исследованиях.
4. **Риск систематической ошибки: существенный.** Присвоен более низкий ранг в связи с наличием риска систематической ошибки из-за отсутствия маскировки данных и ошибки сбора данных. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Присвоен более низкий ранг в связи с чрезмерной шириной доверительных интервалов, которые накрывают нулевое значение.
5. **Риск систематической ошибки: существенный.** Присвоен более низкий ранг в связи с наличием риска систематической ошибки из-за отсутствия маскировки данных и ошибки сбора данных. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Присвоен более низкий ранг в связи с шириной доверительных интервалов, которые накрывают нулевое значение.
6. **Риск систематической ошибки: существенный.** Присвоен более низкий ранг в связи с наличием риска систематической ошибки из-за отсутствия маскировки данных. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Присвоен более низкий ранг, так как нижняя граница доверительного интервала близка к нулевому значению.
7. **Риск систематической ошибки: существенный.** Присвоен более низкий ранг в связи с наличием риска систематической ошибки из-за отсутствия маскировки данных. **Неединообразие: существенное.** Присвоен более низкий ранг в связи с различиями точечных оценок и отсутствием перекрытия доверительных интервалов.

7.2 Ивермектин (опубликовано 31 марта 2021 г.)

В четвертой версии вариативных рекомендаций ВОЗ было описано применение ивермектина у пациентов с COVID-19. Документ был подготовлен в связи с возросшим интересом международной общественности к ивермектину как потенциальному средству лечения. Хотя в настоящее время изучается применение ивермектина в целях профилактики, в рекомендациях данное средство рассмотрено исключительно в контексте лечения COVID-19.

Ивермектин является сравнительно недорогим и доступным средством, и в ряде стран имеется опыт его широкого применения для лечения COVID-19; в других странах звучат призывы к более активному принятию этого опыта *[31]*. В связи с интересом международной общественности Группа ВОЗ по подготовке рекомендаций подготовила рекомендации в отношении использования ивермектина для лечения COVID-19.

Механизм действия

Ивермектин является противопаразитарным средством, которое нарушает функционирование нервов и мышц гельминтов посредством связывания с глутамат-зависимыми хлоридными каналами *[32]*. На основании лабораторных экспериментов ряд исследователей предположил, что ивермектин может оказывать прямое противовирусное действие в отношении вируса SARS-CoV-2. Вместе с тем, при использовании препарата у человека в дозах, рекомендованных при COVID-19, маловероятно достижение концентрации, необходимой для ингибирования вируса в условиях in vitro *[33][34][35]*.
При изучении инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, на модели переднеазиатских хомяков, влияния ивермектина на уровень определяемой РНК вируса SARS-CoV-2 выявлено не было *[36]*. Возможный механизм действия по-прежнему не выяснен: обсуждаются различные мишени либо на основе аналогии с другими вирусами, жизненный цикл которых существенно отличается, либо, как в случае с несколькими сотнями других кандидатов, на основании симуляционных моделей, которые указывают на возможность молекулярного докинга с целым рядом вирусных мишеней, включая спайк-белок, а также белки RdRp и 3CLpro *[37][38][39][40][41]*. Прямых доказательств в пользу какого-либо механизма противовирусного действия в отношении вируса SARS-CoV-2 в настоящее время не имеется.

По предположению ряда авторов, преимущественно на основании исследований применения препарата по другим показаниям, ивермектин оказывает иммуномодулирующее действие, однако его механизм также не выяснен. Архивные данные свидетельствуют о том, что ивермектин улучшает выживаемость мышей при введении липополисахарида в летальной дозе *[42]* и оказывает благотворное воздействие в мышиных моделях атопического дерматита и аллергической астмы *[43][44]*. Одна из гипотез в отношении инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, указывает на возможность иммуномодулирующего действия, опосредованного аллостерической модуляцией никотинового ацетилхолинового рецептора альфа-7 (косвенно, путем модификации эффекта лигандов рецептора). Хотя данный эффект был продемонстрирован исследователями in vitro, применявшиеся в эксперименте концентрации превышали необходимые для противовирусного действия *[45]*, и, следовательно, они крайне трудно достижимы у человека. В модели инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у переднеазиатских хомяков применение ивермектина приводило к определенным изменениям фенотипа иммунного ответа в ткани легких, который согласуется с аллостерической модуляцией никотинового ацетилхолинового рецептора альфа-7 *[36]*. Вместе с тем, применение ивермектина не препятствовало снижению массы тела, что являлось важным показателем патологического процесса в данной модели, а также не определялась концентрация препарата в целях дальнейшей экстраполяции для определения у человека. Учитывая изложенные обстоятельства, сохраняется существенная неопределенность в отношении практически значимого иммуномодулирующего или противовоспалительного действия ивермектина.

Преимущества и вред

Члены Группы по подготовке Рекомендаций определили приоритеты конечных результатов с точки зрения пациентов (по шкале от 1 [не важно] до 9 [крайне важно]). Приоритеты конечных результатов определялись как с позиций стационарных (аналогично ингибиторам IL-6), так и амбулаторных пациентов (таблица 1). Вопросы для членов группы были подготовлены в формате PICO (см. профиль фактических данных в разделе рекомендаций). Конечные результаты, упорядоченные по приоритетности, использовались для обновления ОДСМА.

Резюме фактических данных

При составлении резюме фактических данных выполнялся СМА 16 исследований с участием 2407 пациентов, на основании которого получены относительные оценки влияния на важные для пациентов результаты. В 75% рассмотренных исследований изучались пациенты с нетяжелым течением заболевания, и в 25% — как с тяжелым, так и нетяжелым. В ряде рассмотренных исследований не сообщалось об исходах, представлявших интерес для экспертной группы. Двадцать пять процентов этих исследований были опубликованы в рецензируемых журналах, 44% были доступны в форме препринтов, и 31% были завершенными, но не опубликованными (см. таблицу характеристик исследований). Экспертной группой исключен ряд квази-РКИ (псевдорандомизированных исследований) *[46][47][48][49]*.

Анализ в подгруппах

Группа по проведению СМА выполнила анализ в подгруппах, результатом которого может стать вынесение различных рекомендаций в разбивке по подгруппам. На основании имеющихся данных выполнение анализа в подгруппах было возможным только по критерию дозировки ивермектина и в разбивке по следующим исходам: смертность, искусственная вентиляция легких, госпитализация, нежелательные явления, приводящие к отмене препарата. Анализ дозировки ивермектина в подгруппах был проведен на основании прямого сравнения ивермектина со стандартом оказания помощи. Для целей этого анализа использовалась мета-регрессия в целях оценки эффекта кумулятивной дозы в качестве непрерывной переменной с дополнительным включением ковариаты, характеризующей режимы терапии с введением одной, либо нескольких доз. В основу этого подхода была положена информация от специалистов в области фармакологии (под руководством профессора Эндрю Оуэна), который выполнил фармакокинетическое симуляционное моделирование для различных доз, применявшихся в исследованиях, и установил, что при отдельном рассмотрении исследований со введением одной дозы и нескольких доз целесообразно ожидать корреляции кумулятивной дозы ивермектина с основными фармакокинетическими параметрами. Необходимо заметить, что в рассмотренных исследованиях фармакокинетика ивермектина не изучалась непосредственно, и принятый в данной публикации подход основан на симуляционном

моделировании и, по возможности, валидации наблюдений с использованием опубликованных сведений о фармакокинетике у человека. Для оценки достоверности результатов исследования, полученных в подгруппах, экспертная группа опиралась на заранее разработанный механизм, включающий инструмент ICEMAN *[23]*.

Группа по подготовке рекомендаций запросила выполнение анализа в подгруппах на основе критериев возраста (дети, лица молодого возраста, лица старшего возраста [70 лет и старше]); тяжести течения заболевания (нетяжелое течение, тяжелое течение, крайне тяжелое течение COVID-19); времени, прошедшего с момента появления симптомов и использования других лекарственных препаратов. Вместе с тем, малый объем данных внутри отдельных исследований не позволял выполнить какой-либо из указанных видов анализа в подгруппах по заранее определенному протоколу. Группа отметила, что стандартный порядок оказания помощи, вероятно, отличается в различных центрах и районах, а также изменяется с течением времени. Тем не менее, принимая во внимание поступление всех данных из РКИ, необходимо обеспечить сбалансированность между группами пациентов, рандомизированных в группу исследуемого препарата или лечения по стандарту, в части назначения сопутствующих видов лечения, относящихся к стандарту оказания помощи.

Оценка риска в исходный момент времени (прогноз в отношении пациентов с COVID-19): сведения, лежащие в основе расчета величины абсолютного эффекта. В резюме фактических данных, которые легли в основу рекомендаций документа, было представлено сравнение прогнозируемого абсолютного эффекта ивермектина со стандартом оказания помощи применительно ко всем важным для пациентов конечным результатам. При определении абсолютного эффекта лечения пользуются прогностическими данными (т.е. оценка риска в исходный момент времени) в сочетании с относительными оценками эффектов (например, ОР, ОШ), полученными по результатам СМА.

По мнению Группы по подготовке Рекомендаций, в контрольной группе исследования SOLIDARITY *[16]*, представленной пациентами из разных стран и регионов мира, получены фактические сведения, которые в наибольшей степени подходят для оценки риска в исходный момент времени, характеризующего показатели смертности и потребности в искусственной вентиляции легких. Причиной выбора исследования ВОЗ SOLIDARITY стало то, что его данные отражают общий прогноз для глобальной популяции — целевой группы рекомендаций. Вместе с тем, в исследовании SOLIDARITY принимают участие только госпитализированные пациенты с COVID-19. Так, имеется опыт применения и изучения ивермектина у амбулаторных пациентов, для оценки уровня риска в исходный момент времени, характеризующего указанные исходы, экспертная группа выбрала медианное значение риска в группах стандарта оказания помощи. Принимая решение о назначении любого препарата, обладающего убедительным эффектом, конкретным пациентам в конкретных обстоятельствах и опираясь на фактические данные, клиницисты должны принять во внимание риски летального исхода и потребности в искусственной вентиляции легких, которыми затронут пациент. По мнению Группы по подготовке Рекомендаций, с учетом дизайна остальных исследований, применение для оценки других конечных результатов средних, либо медианных величин, вычисленных применительно ко всем пациентам, рандомизированным в группу стандартного лечения во всех исследованиях, позволит обеспечить наивысшую точность оценки риска в исходный момент времени.

Ценностные ориентиры и предпочтения

Достаточного объема сведений для Группы по подготовке рекомендаций, содержащих достоверное описание опыта либо ценностных ориентиров и предпочтений пациентов в отношении решения о лекарственной терапии COVID-19 не имелось. В этой связи Группа по подготовке рекомендаций исходила из собственных представлений о том, какие аспекты будут иметь значение для хорошо информированных пациентов после тщательного анализа пользы, вреда и трудностей, связанных с лечением. В состав Группы по подготовке рекомендаций вошли четыре пациента-партнера с анамнезом перенесенного заболевания COVID-19.

Группа по подготовке рекомендаций согласилась с тем, что для хорошо информированных пациентов являются характерными следующие ценностные ориентиры и предпочтения.

- Большинство пациентов склонны воздержаться от применения препаратов, влияние которых на важные для пациента исходы, по имеющимся фактическим данным, не установлено. Данное положение приобретает особую важность в случае, если, согласно фактическим данным, имеется незначительный терапевтический эффект на фоне риска серьезного вреда.
- С другой стороны, на фоне весомых преимуществ и большей определенности в отношении как пользы, так и риска, большее количество пациентов предпочтет выбрать лечебное мероприятие.
- Группа по подготовке рекомендаций в первую очередь рассматривала проблему с точки зрения отдельного пациента, однако наряду с этим были учтены важные с точки зрения популяции аспекты: практическая осуществимость, приемлемость, равноправный доступ и ценовые соображения.

Справочная информация

Рекомендации в отношении ивермектина были опубликованы 31 марта 2021 г. в четвертой версии вариативных рекомендаций ВОЗ, а также в журнале BMJ в разделе "Rapid Recommendations". В пятой версии документа (данное издание) изменений в рекомендации, касающиеся ивермектина, внесено не было. Резюме фактических данных, которые были запрошены для обоснования рекомендации, представлено в тексте раздела.

Только в условиях проведения исследований

Авторы не рекомендуют применение ивермектина у пациентов с COVID-19 за исключением случаев клинических испытаний.

Примечание: данная рекомендация относится к пациентам с любой тяжестью заболевания и любой продолжительностью проявления симптоматики.

Рекомендация использовать препарат в условиях клинических испытаний целесообразна в случае, если на фоне фактических данных крайне низкой степени убедительности планируется проведение научных изысканий, обладающих большим потенциалом для уточнения эффектов искомого вмешательства при разумных издержках.

Практические сведения

Группой сделана рекомендация не применять ивермектин для лечения пациентов с COVID-19 вне клинических испытаний, в связи с чем разработка практических соображений по использованию этого препарата мало актуальна.

Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

Преимущества и вред

Влияние применения ивермектина на показатели смертности, искусственной вентиляции легких, госпитализации, продолжительности госпитализации и элиминации вируса остается неясным ввиду крайне низкой степени убедительности данных в отношении каждого из этих исходов. Влияние применения ивермектина на время до клинического улучшения состояния может быть слабым или отсутствовать (низкая степень убедительности данных). Применение ивермектина может повышать риск серьезных побочных явлений, приводящих к отмене препарата (низкая степень убедительности данных).

При анализе в подгруппах данных за модификацию эффекта в зависимости от дозы получено не было. Ввиду недостаточного объема данных проведение анализа в подгруппах по критериям возраста пациентов или тяжести заболевания не было возможным (см. текст соответствующего раздела). Таким образом, во всех подгруппах ожидается сходство эффектов. Данная рекомендация относится к пациентам с любой тяжестью заболевания и любой продолжительностью проявления симптоматики.

Убедительность фактических данных

По мнению Группы по подготовке рекомендаций, фактические сведения в отношении большинства важных исходов, включая смертность, потребность в искусственной вентиляции легких, потребность в госпитализации, продолжительность госпитализации и элиминации вируса, характеризовались крайне низкой степенью убедительности. Степень убедительности фактических данных была оценена как крайне низкая в первую очередь ввиду крайней неоднозначности трактовки сведений о большинстве исходов: доверительные интервалы для сводных данных были широкими и/или было зарегистрировано крайне малое количество событий. Кроме того, серьезную обеспокоенность вызывал риск систематической ошибки для некоторых исходов, особенно отсутствие маскировки данных, отсутствие предварительной регистрации исследования и отсутствие учета исходов в одном из исследований: в нем не сообщалось

о потребности в искусственной вентиляции легких, несмотря на указание данного параметра в протоколе (искаженная публикация).

Подробные сведения представлены в разделе, посвященном обоснованию данной рекомендации. Степень убедительности данных в отношении других исходов, включая серьезные побочные явления и время до клинического улучшения состояния, была оценена как низкая.

Предпочтения и ценностные ориентиры

Опираясь на согласованный перечень ценностных ориентиров и предпочтений (см. раздел 5), Группа по подготовке Рекомендаций предположила, что, с учетом крайне высокой неопределенности фактических данных в отношении показателей смертности, потребности в искусственной вентиляции легких, потребности в госпитализации и других значимых исходах, представляющих интерес, а также на фоне возможного вреда, например побочных явлений, связанных с лечением, практически все надлежащим образом информированные пациенты будут склонны получать ивермектин только в условиях рандомизированного исследования. По мнению экспертной группы, различия ценностных ориентиров и предпочтений, касающихся данного вмешательства, у разных пациентов будут незначительными.

Ресурсы

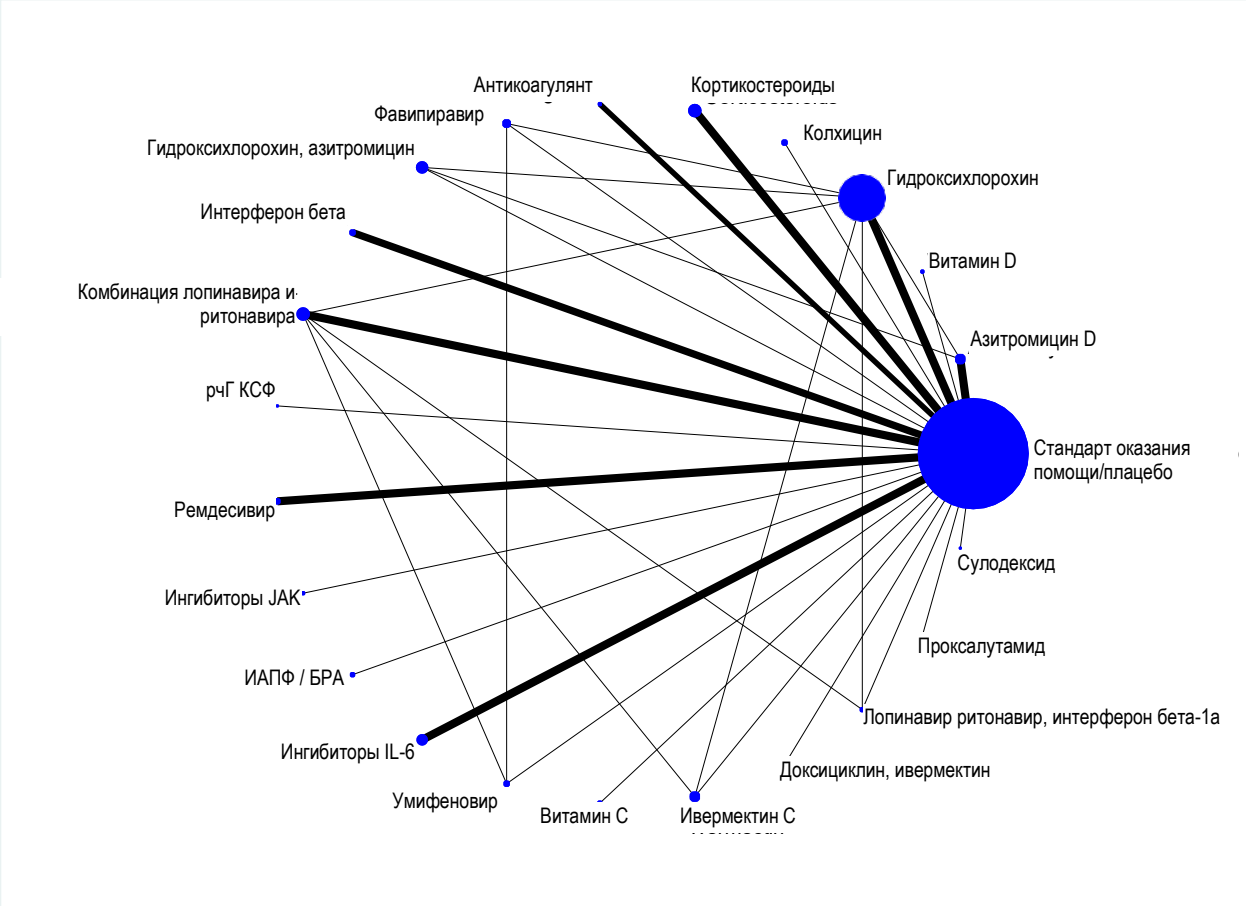
Ивермектин является сравнительно недорогим и широко доступным средством, в том числе в странах с низким уровнем дохода. По мнению Группы по подготовке рекомендаций, низкая стоимость и широкая доступность не означают необходимости применения препарата, который характеризуется слабо подтвержденными преимуществами и вероятностью вреда. Хотя стоимость в пересчете на одного пациента может быть невысокой, Группа по подготовке рекомендаций выразила обеспокоенность в связи с риском отвлечения усилий и ресурсов от мероприятий, которые с высокой вероятностью могут принести пользу, таких как применение кортикостероидов для лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19 и другие меры поддерживающего ухода. Кроме того, использование ивермектина для лечения COVID-19 может привести к снижению его доступности в сферах, для которых он разработан, и дефициту, особенно в программах по контролю и ликвидации гельминтозов. Необходимо также принять во внимание наличие у пациента эндемичных инфекционных заболеваний, течение которых может усугубиться на фоне приема кортикостероидов. В районах, эндемических по стронгилоидозу, допускается эмпирическое назначение ивермектина на усмотрение лечащего врача пациентам, которые получают лечение стероидами по поводу COVID-19, хотя такое назначение не будет связано собственно с COVID-19.

Обоснование

При вынесении на основании фактических данных рекомендации использовать ивермектин у пациентов с COVID-19 исключительно в условиях клинического испытания, Группа по подготовке рекомендаций подчеркнула существенную неопределенность данных в отношении большинства важных исходов, таких как смертность и потребность в искусственной вентиляции легких. Кроме того, группой отмечено наличие фактических данных, указывающих на возможные отрицательные эффекты лечения, которые проявляются повышением часты нежелательных явлений. Группа по подготовке рекомендаций исходила из предположения о том, что среди пациентов не будет выявлено существенных различий ценностных ориентиров и предпочтений. Экспертная группа также подчеркнула важность конкретных обстоятельств, таких как наличие ресурсов, доступность, практическая осуществимость и влияние на справедливость в вопросах здоровья.

По сравнению с другими препаратами, оценка которых проводилась в рамках вариативных рекомендаций ВОЗ «Лекарственная терапия при COVID-19», в настоящее время в отношении ивермектина имеется существенно меньше данных из РКИ. Кроме того, существующие данные по ивермектину характеризуются существенно меньшей степенью убедительности, в том числе в связи с набором в исследования меньшего количества пациентов и меньшим количеством учтенных событий. На рисунке 1 представлена сетевая диаграмма, полученная в отношении смертности, по данным ОДСМА для данных руководящих указаний. Размер узлов на карте (круги голубого цвета) коррелирует с количеством пациентов, рандомизированных в группу соответствующего вмешательства во всех рассмотренных исследованиях; очевидно, что размер узла для ивермектина существенно меньше, чем для других вмешательств, рассмотренных в рекомендательных документах ВОЗ, например для стероидов, гидроксихлорохина и комбинации лопинавира и ритонавира. Толщина линии, соединяющей два вмешательства, коррелирует с количеством пациентов и количеством событий в рамках конкретного сравнения во всех исследованиях; толщина линии, связывающей ивермектин со стандартом оказания помощи, а также с препаратами сравнения – комбинацией лопинавира и ритонавира и гидроксихлорохином – существенно меньше, чем для препаратов, рассмотренных ранее в этом рекомендательном документе.

Рисунок 1. Сетевая диаграмма по данным сетевого мета-анализа, положенного в основу этого рекомендательного документа

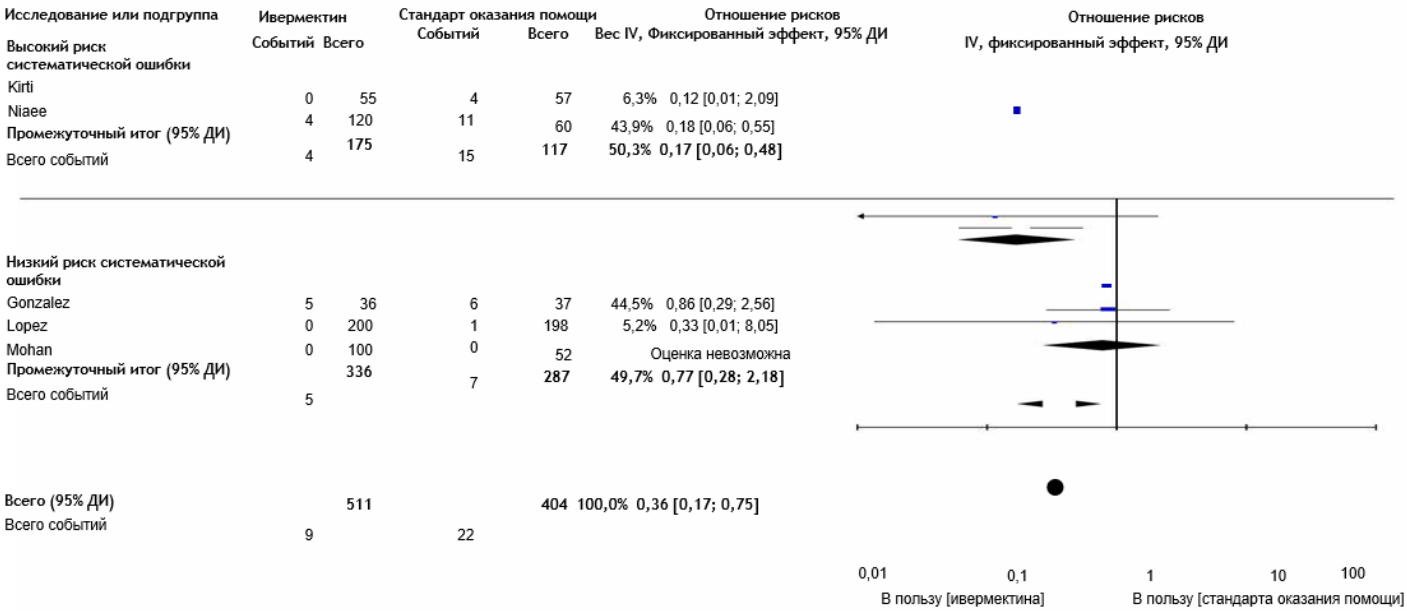


Препараты, для которых в рамках этого документа уже были подготовлены рекомендации, включают кортикостероиды, ремдесивир, гидроксихлорохин и лопинавир в сочетании с ритонавиром.

Высокая степень неопределенности

Убедительность оценки эффектов ивермектина в отношении основных исходов, представляющих интерес, включая смертность, крайне низка, в связи с чем влияние ивермектина на эти исходы остается неопределенным. Наличию неопределенности способствуют две группы факторов: существенный риск систематической ошибки, а также существенная неоднозначность трактовки данных. Хотя для подготовки резюме рекомендаций по данному препарату использовались сведения 16 РКИ, только в пяти из них имело место непосредственное сравнение ивермектина со стандартом оказания помощи и проводился учет смертности *[50][51][52][53][54]*. Необходимо заметить, что в соответствии с принятой методологией, группа по проведению ОДСМА исключила из рассмотрения псевдорандомизированные исследования, а также любые РКИ, в которых методики рандомизации не использовались в явном виде. В двух *[50][51]* из пяти перечисленных РКИ отмечался риск систематической ошибки в связи с ненадлежащей маскировкой данных. Кроме того, набор и рандомизация пациентов в одно *[50]* из этих двух исследований были начаты до обнародования протокола, что дополнительно способствует повышению риска систематической ошибки. Примером потенциального влияния риска систематической ошибки служит анализ смертности в подгруппах на основе риска систематической ошибки в исследовании. Как показано на лесовидной диаграмме (рис. 2), совокупная оценка всех пяти РКИ, в которых непосредственно сравнивалось применение ивермектина со стандартом оказания помощи, указывает на снижение смертности на фоне приема ивермектина, однако данный эффект будет неявным при учете исключительно тех исследований, в которых риск систематической ошибки низок (на их долю в общей сложности приходится порядка двух третьих фактических данных). В свете этого наблюдения степень неопределенности в отношении истинного влияния ивермектина на показатель смертности еще более повышается. Аналогичное явление наблюдается не только в случае прямых, но и косвенных данных сравнения ивермектина со стандартом оказания помощи (сравнения с гидроксихлорохином и комбинацией лопинавира и ритонавира). Косвенные данные, указывающие на снижение показателя смертности на фоне приема ивермектина практически, полностью основаны на одном исследовании, в котором весьма высок риск систематической ошибки *[55]* в связи с отсутствием подробного описания процедуры маскировки данных и рандомизации, а также отсутствия обнародованного протокола исследования (схема не представлена).

Рисунок 2. Лесовидная диаграмма, отражающая результаты прямого сравнения ивермектина со стандартом оказания помощи по критерию смертности в подгруппах в разбивке по риску систематической ошибки



IV: обратная дисперсия.

Помимо риска систематической ошибки, при определении смертности также имеется обеспокоенность относительно неоднозначности трактовки данных. Согласно методологии GRADE, неопределенность оценивают на основе доверительного интервала, а также ориентировочного объема информации (количество событий) при наличии подходящих сведений для подготовки обоснованных решений *[56]*. В данном случае, несмотря на величину доверительных интервалов, которые указывают на преимущество ивермектина, объем информации был крайне малым. Основой для определения смертности (не принимая во внимание все рассмотренные выше аспекты риска систематической ошибки) служат 9 летальных исходов в группе 511 пациентов, рандомизированных в группу ивермектина (1,76%) и 22 летальных исхода в группе 404 пациентов, рандомизированных в группу стандарта оказания помощи (5,45%). Данное количество событий крайне мало для обоснования выводов и существенно отличается от оптимального объема информации. Выполнение теоретического расчета, в котором три события (летальных исхода) переносят из рандомизированной группы стандарта оказания помощи в рандомизированную группу ивермектина, приводит к исчезновению статистической значимости, что указывает на возможное появление результатов исключительно в силу случайности. Кроме того, фактические данные, лежащие в основе данного сравнения, поступили из ряда небольших исследований, что увеличивает риск невыявленной несбалансированности групп исследования. Принимая во внимание высокую вероятность случайных факторов в полученных наблюдениях, экспертная группа предположила, что имеется крайняя неоднозначность трактовки данных, которая в еще большей степени снижает их убедительность.

Невзирая на то, что точечные оценки и доверительные интервалы указывают на возможную пользу применения ивермектина, фактические сведения в отношении смертности были охарактеризованы как обладающие крайне низкой степенью убедительности в связи с сочетанием высокого риска систематической ошибки и крайней неоднозначности трактовки данных. Таким образом, группа пришла к выводу о том, что влияние ивермектина на показатель смертности является неопределенным. При рассмотрении других важных исходов, включая искусственную вентиляцию легких, госпитализацию и длительность госпитализации, были приняты во внимание аналогичные соображения и получены выводы о крайне низкой степени убедительности данных, относящихся к этим исходам.

Анализ в подгруппах

Анализ в подгруппах проведен только по критерию эффекта различных дозировок ивермектина; признаков эффекта в подгруппах комиссией не выявлено (см. текст раздела). Ввиду отсутствия сравнений внутри отдельных следований группа не имела возможности проведения анализа по критерию возраста или тяжести заболевания. Таким образом, рекомендаций в подгруппах для данного лекарственного средства не предложено. Иными словами, рекомендация не применять ивермектин за исключением случаев клинических испытаний применима для лиц с различной тяжестью заболевания и различных возрастов и касается всех режимов дозирования ивермектина.

Возможность применения

Ни в одном из рассмотренных РКИ не участвовали дети до 15 лет, в этой связи применимость данной рекомендации к детям остается невыясненной. Тем не менее, экспертная группа не имела оснований предполагать, что ответ на лечение ивермектином у детей будет отличаться. Подобные соображения относятся и к беременным женщинам: не имеется данных, непосредственно характеризующих данную популяцию, с другой стороны, не имеется оснований предполагать иной ответ на лечение по сравнению с остальными взрослыми пациентами.

Малоизученные вопросы

Перечень актуальных малоизученных вопросов представлен в конце документа (раздел 8).

Клиническая проблема / PICO

Популяция: пациенты с COVID-19 (любая тяжесть заболевания)
Вмешательство: ивермектин
Сравнение: стандарт оказания помощи

Конечный результат Временные рамки	**Результаты исследования и количественные показатели**	**Сравнение** стандарт оказания помощи	**Вмешательство** ивермектин	**Убедительность фактических данных** (качество фактических данных)	**Резюме в текстовом формате**
Уровень смертности	Отношение шансов: 0,19 (95% ДИ: 0,09–0,36) Данные по 1419 пациентам, полученные в 7 исследованиях[1]. (рандомизированные контролируемые)	**70** на 1000	**14** на 1000	**Очень низкая** Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и крайней неоднозначности трактовки[2].	Влияние ивермектина на смертность не определено.
		Разница: **сокращение на 56 случаев на 1000** (95% ДИ: сокращение на 63 случая – сокращение на 44 случая)			
Искусственная вентиляция легких	Отношение шансов: 0,51 (95% ДИ: 0,12–1,77) Данные по 687 пациентам, полученные в 5 исследованиях[1]. (рандомизированные контролируемые)	**20** на 1000	**10** на 1000	**Очень низкая** Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных и искажений публикации[3].	Влияние ивермектина на вентиляцию легких не определено.
		Разница: **сокращение на 10 случаев на 1000** (95% ДИ: сокращение на 18 случаев – увеличение на 15 случаев)			
Элиминация вируса 7 дней	Отношение шансов: 1,62 (95% ДИ: 0,95–2,86) Данные по 625 пациентам, полученные в 6 исследованиях[1]. (рандомизированные контролируемые)	**500** на 1000	**618** на 1000	**Низкая** Ввиду существенного неединообразия и неоднозначности трактовки данных[4].	Применение ивермектина может усиливать либо не оказывать эффекта на элиминацию вируса.
		Разница: **увеличение на 118 случаев на 1000** (95% ДИ: сокращение на 13 случаев – увеличение на 241 случай)			
Поступление в стационар (только амбулаторные)	Отношение шансов: 0,36 (95% ДИ: 0,08–1,48) Данные по 398 пациентам, полученные в 1 исследованиях[1]. (рандомизированные контролируемые)	**50** на 1000	**18** на 1000	**Очень низкая** В связи с чрезвычайно высокой степенью неоднозначности трактовки данных[5].	Влияние ивермектина на госпитализацию не определено.
		Разница: **сокращение на 32 случая на 1000** (95% ДИ: сокращение на 47 случаев – увеличение на 23 случая)			
Серьезные побочные явления	Отношение шансов: 3,07 (95% ДИ: 0,77–12,09) Данные по 584 пациентам, полученные в 3 исследованиях	**9** на 1000	**27** на 1000	**Низкая** В связи с существенной неоднозначностью трактовки[6].	Применение ивермектина может повышать риск развития серьезных побочных явлений, приводящих к отмене препарата.
		Разница: **увеличение на 18 случаев на 1000** (95% ДИ: сокращение на 2 случая – увеличение на 89 случаев)			
Время до клинического улучшения состояния	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 633 пациентам, полученные в 2 исследованиях	**11,0** дня	**10,5** дня	**Низкая** В связи с существенной неоднозначностью трактовки[7].	Предположительно, ивермектин оказывает слабое влияние либо не оказывает влияние на время до клинического улучшения состояния.
		Разница: **СО: сокращение на 0,5** (95% ДИ: сокращение на 1,7 случаев – увеличение на 1,1 случай)			
Продолжительность госпитализации	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень	**12,8** дня	**11,7** дня	**Очень низкая** Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных	Влияние ивермектина на продолжительность

	Данные по 252 пациентам, полученные в 3 исследованиях[1]. (рандомизированные контролируемые)	Разница: **СО: сокращение на 1,1** (95% ДИ: сокращение на 2,3 случая – увеличение на 0,1 случая)		и существенного риска систематической ошибки[8].	госпитализации не определено.
Время до элиминации вируса	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 559 пациентам, полученные в 4 исследованиях[1]. (рандомизированные контролируемые)	**7,3** дня	**5,7** дня	**Очень низкая** Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных и высокого риска систематической ошибки[9].	Характер эффекта применения ивермектина (положительный или отрицательный) на время до элиминации вируса не может быть достоверно установлен.
		Разница: **СО: сокращение на 1,6** (95% ДИ: сокращение на 4,1 случая – увеличение на 3,0 случая)			

1. Систематический обзор [7]. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** контрольная группа исследования, по данным которого изучается вмешательство. Так, имеется опыт применения и изучения ивермектина у амбулаторных пациентов, в качестве источника информации для оценки уровней риска смертности и искусственной вентиляции легких в исходный момент времени экспертная группа отдала предпочтение медианному значению риска в группах стандарта оказания помощи рассмотренных исследований, нежели исследованию ВОЗ SOLIDARITY.
2. **Риск систематической ошибки: существенный.** Крупное исследование, на основе которого в значительной степени была подготовлена оценка эффекта, строилось на малых исследованиях без маскировки данных. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Совокупное количество событий было крайне малым.
3. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Крайне низкое количество событий и попадание как важных преимуществ, так и вреда в доверительный интервал. **Искажение публикации: существенное.**
4. **Неединообразие: существенное.** Точечные оценки существенно различались; значимого перекрытия доверительных интервалов не наблюдалось. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал не накрывает эффекта.
5. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Как важные преимущества, так и вред попадают в доверительный интервал.
6. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Доверительный интервал накрывает область минимальных различий, а также отсутствия различий.
7. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.**
8. **Риск систематической ошибки: существенный.** Результат получен на основании одного исследования без маскировки данных; **Неединообразие: существенное.** Несмотря на перекрытие доверительных интервалов, точечные оценки не согласованы. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительные интервалы не накрывают области различий.
9. **Риск систематической ошибки: существенный.** Имеются основания предполагать риск систематической ошибки. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Как важные преимущества, так и серьезный вред попадают в доверительный интервал.

7.3 Гидроксихлорохин (опубликовано 17 декабря 2020 г.)

В третьей версии вариативных рекомендаций ВОЗ было рассмотрено применение гидроксихлорохина (и комбинации лопинавира и ритонавира) у пациентов с COVID-19. Документ подготовлен в связи с выходом в свет предварительной версии публикации о результатах исследования ВОЗ SOLIDARITY 15 октября 2020 г., в которой описаны результаты лечения ремдесивиром, гидроксихлорохином и комбинацией лопинавира и ритонавира пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 *[16]*. Ввиду малого количества сведений, полученных в предыдущих испытаниях, значение данных препаратов для клинической практики оставалось невыясненным. В исследовании ВОЗ SOLIDARITY имеются данные по 11 266 пациентам, которые были рандомизированы по группам (2570 — в группу лечения ремдесивиром, 954 — в группу лечения гидроксихлорохином, 1411 — в группу лечения комбинацией лопинавира и ритонавира, 6331 — в группу стандартного лечения), и его результаты могут повлиять на сложившуюся практику *[15][16]*.

Фактические данные

При составлении резюме фактических данных по гидроксихлорохину выполнялся СМА 30 исследований с участием 10 921 пациентов, на основании которого получены относительные оценки влияния на важные для пациентов результаты (таблица 2). В пяти исследованиях (всего 414 участников) ряд пациентов был рандомизирован в группу лечения хлорохином.

Таблица 2. Резюме испытаний и их характеристик, которые легли в основу рекомендации, касающейся гидроксихлорохина

(испытаний = 30, всего пациентов = 10 921)

Географический район	Регион стран Америки Регион Юго-Восточной Азии Регион Западной части Тихого океана Европейский регион Регион Восточного Средиземноморья	Регион стран Америки (12 испытаний, 2358 пациентов) Регион Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана (7 испытаний, 731 пациент) Европейский регион (10 испытаний, 7638 пациентов) Регион Восточного Средиземноморья (1 испытание, 194 пациента)
Течение заболевания[a]	Нетяжелое Тяжелое Крайне тяжелое	Легкое / умеренное (10 испытаний, 2436 пациентов) Тяжелое (1 испытание, 479 пациентов) Крайне тяжелое (0 испытаний, 0 пациентов)
Пациенты, которые в исходный момент времени находились на искусственной вентиляции легких[b]	Среднее арифметическое (диапазон), %	3,23 (0-16,8)
Возраст[c]	Среднее арифметическое (диапазон средних значений), лет	50,8 (32,9-77)
Пол[d]	Среднее арифметическое (диапазон средних значений), % женщин	46,9 (30-71)
Нагрузочная доза, день 1[e]	Среднее арифметическое (диапазон средних значений), мг	1010 (800-1600)
Общая кумулятивная доза[f]	Среднее арифметическое (диапазон), мг	4000 (2000-11 200)
Продолжительность лечения[g]	Медианное значение (диапазон), дней	7 (4-16)
Вид помощи	n (%) стационарная n (%) амбулаторная	Стационар: 9549 (87,4) Амбулаторно: 1372 (12,6)
Количество участников в испытании	Медианное значение (диапазон)	364 (2-4716)
Одновременное применение кортикостероидов[h]	Среднее арифметическое (диапазон, по данным исследований, в которых проводился учет этого показателя), %	12,61 (8-19,5)

Примечания:

[a] В данных о 19 испытаниях не указана тяжесть заболевания пациентов.

[b] В данных о 19 испытаниях не указана доля лиц, находившихся на искусственной вентиляции легких в начальный момент времени.

[c] На основе 15 исследований с участием 8006 пациентов. В других 15 испытаниях: в данных об одном испытании не указан возраст пациентов; в данных о других 14 испытаниях указан возраст пациентов ≥ 12, 18 или 40.

[d] В данных о 14 испытаниях не указан пол пациентов.

[e] В 10 испытаниях нагрузочная доза не применялась.

[f] В одном испытании продолжительность курса лечения варьировала.

[g] В одном испытании продолжительность курса лечения варьировала.

[h] В данных о 23 испытаниях не имеется сведений об одновременном применении кортикостероидов.

Риск в исходный момент времени

При определении абсолютного эффекта лечения пользуются прогностическими данными (т.е. оценка риска в исходный момент времени) в сочетании с относительными оценками эффектов (например, ОР, ОШ), полученными по результатам СМА.

По мнению Группы по подготовке Рекомендаций, в контрольной группе исследования SOLIDARITY *(16)*, представленной пациентами из разных стран и регионов мира, получены фактические сведения, которые в наибольшей степени подходят для оценки риска в исходный момент времени, характеризующего показатели смертности и потребности в искусственной вентиляции легких. Причиной выбора исследования ВОЗ SOLIDARITY стало то, что его данные отражают общий прогноз для глобальной популяции – целевой группы рекомендаций. Применяя фактические данные к конкретным случаям заболевания пациентов и к различным обстоятельствам, следует учитывать имеющийся в данной ситуации риск летального исхода или перевода пациента на искусственную вентиляцию легких. По мнению Группы по подготовке рекомендаций, с учетом дизайна остальных исследований, применение для оценки других конечных результатов средних либо медианных величин, вычисленных применительно ко всем пациентам, рандомизированным в группу стандартного лечения во всех исследованиях, позволит обеспечить наивысшую точность оценки риска в исходный момент времени.

Анализ в подгруппах

В ходе оценки данных по гидроксихлорохину Группа по подготовке рекомендаций запросила проведение анализа в подгруппах на основании возраста (сравнение групп детей, лиц молодого возраста [например, до 70 лет] и пожилых [например, от 70 лет и старше]), тяжести заболевания (нетяжелое, тяжелое, крайне тяжелое течение COVID) и одновременного применения азитромицина.

Кроме того, экспертная группа запросила выполнение анализа в подгруппах пациентов, выделенных по критерию лечения гидроксихлорохином в высокой и низкой дозировке. Ввиду использования в ходе испытаний различных нагрузочных и поддерживающих доз, а также разной длительности лечения выделение категорий по критерию дозировки гидроксихлорохина не было возможным. В этой связи при содействии специалиста в области фармакологии (профессор Эндрю Оуэн) была составлена модель зависимости расчетной концентрации препарата в сыворотке крови от времени. Согласно гипотезе, при достижении высоких значений минимальной концентрации препарата в начале периода лечения (например, концентрация на третий день) эффект может быть выше, чем при достижении низких значений минимальной концентрации. Кроме того, согласно гипотезе, более высокие концентрации препарата в сыворотке (например, пиковая концентрация в заключительный день лечения) могут создавать, в отличие от более низких концентраций, повышенный риск возникновения нежелательных эффектов. В рамках полученной фармакокинетической модели наблюдалась высокая степень корреляции кумулятивной дозы со всеми показателями сывороточной концентрации препарата на третий, а также в заключительный день лечения, в связи с чем принято решение использовать кумулятивную дозу в качестве основного аналитического показателя. Минимальная концентрация препарата на третий день в наименьшей степени коррелировала с общей кумулятивной дозой ($R2 = 0,376$), в связи с чем был выполнен анализ чувствительности в подгруппах с использованием расчетной величины минимальной концентрации препарата на третий день в качестве критерия эффективности.

Справочная информация

Рекомендации в отношении гидроксихлорохина были опубликованы 17 декабря 2020 г. в третьей версии вариативных рекомендаций ВОЗ, а также в разделе Rapid Recommendations журнала BMJ. В пятой версии документа изменений в рекомендации, касающиеся гидроксихлорохина, внесено не было. Резюме фактических данных, которые были запрошены для подготовки рекомендации в связи с опубликованием результатов исследования ВОЗ SOLIDARITY, представлено в тексте раздела.

Применение не рекомендуется

Применение гидроксихлорохина или хлорохина для лечения COVID-19 не рекомендуется.

Примечание: данная рекомендация относится к пациентам с любой тяжестью заболевания и любой продолжительностью проявления симптоматики.

Практические сведения

Группа по подготовке рекомендаций вынесла настоятельную рекомендацию не применять гидроксихлорохин или хлорохин для лечения пациентов с COVID-19. Прием гидроксихлорохина может препятствовать назначению других важных препаратов, которые также приводят к удлинению интервала QT, например, азитромицина и фторхинолонов. Одновременное назначение препаратов, приводящих к удлинению интервала QT, должно производиться с осторожностью.

Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

Преимущества и вред

Вероятно, применение гидроксихлорохина и хлорохина не приводит к снижению показателя смертности или потребности в искусственной вентиляции легких и может не приводить к сокращению сроков госпитализации. Фактические данные не позволяют исключить вероятность более высокого риска летального исхода или перевода пациента на искусственную вентиляцию легких на фоне применения гидроксихлорохина. Влияние на другие, менее важные конечные результаты, в том числе продолжительность периода до исчезновения симптомов, необходимость госпитализации или продолжительность искусственной вентиляции легких, остается неопределенным.

Применение гидроксихлорохина может повышать риск возникновения диареи и тошноты или рвоты, что согласуется с наблюдениями, которые получены у пациентов, принимающих препарат по другим показаниям. Диарея и рвота могут повышать риск развития гиповолемии, гипотонии и острого повреждения почек, особенно в условиях ограниченности ресурсов здравоохранения. Способность гидроксихлорохина повышать риск развития кардиотоксичности, в том числе провоцировать жизнеугрожающие аритмии, а также степень такого влияния в настоящее время окончательно не установлены.

По данным анализа в подгруппах, модификации эффекта в зависимости от тяжести заболевания (сравнение лиц с крайне тяжелым и тяжелым/нетяжелым течением заболевания либо с нетяжелым и крайне тяжелым/тяжелым течением заболевания) или возраста (сравнение лиц в возрасте до 70 лет с лицами в возрасте старше 70 лет) не наблюдалось. Кроме того, величина кумулятивной дозы и расчетная величина минимальной концентрации в сыворотке крови на третий день лечения не приводили к модификации эффекта в отношении любого из конченых результатов. Таким образом, во всех подгруппах ожидается сходство эффектов.

Кроме того, был выполнен обзор фактических данных, касающихся сравнительного применения гидроксихлорохина в сочетании с азитромицином и отдельно гидроксихлорохина. Фактических данных о способности азитромицина приводить к модификации эффекта гидроксихлорохина в отношении какого-либо конечного результата выявлено не было (крайне низкая степень убедительности).

Убедительность фактических данных

Экспертная группа расценила степень убедительности фактических данных, относящихся к важным показателям смертности и потребности в искусственной вентиляции легких, как среднюю. Недостатками являются отсутствие маскировки данных в самых крупных исследованиях, а также неоднозначность трактовки данных. Например, достоверный интервал значений обобщенного показателя эффекта не позволяет исключить вероятность крайне малого сокращения смертности. Качество фактических данных, касающихся возникновения диареи и тошноты/рвоты, расценено как низкое в связи с отсутствием маскировки данных во многих исследованиях, а также по причине того, что общее число пациентов, участвовавших в исследованиях, на основании которых получены эти данные, ниже оптимального, обеспечивающего информативность (тем не менее, достоверный интервал для обоих конечных результатов полностью лежит в области, соответствующей вреду).

Убедительность фактических данных, касающихся всех других конечных результатов, колеблется в диапазоне от низкой до очень низкой. Основными недостатками этих данных являются неоднозначность их трактовки (достоверные интервалы перекрывают как область, соответствующую важным преимуществам, так и область, соответствующую серьезному вреду), а также риск систематической ошибки (отсутствие маскировки данных).

Предпочтения и ценностные ориентиры

Опираясь на согласованный перечень ценностных ориентиров и предпочтений (см. выше раздел, посвященный фактическим сведениям), Группа по подготовке рекомендаций предположила, что, с учетом информации о вероятном отсутствии влияния гидроксихлорохина на показатель смертности или потребность в искусственной вентиляции легких при одновременном наличии риска возникновения нежелательных явлений, в том числе диареи и тошноты и рвоты, практически все надлежащим образом информированные пациенты откажутся от применения гидроксихлорохина.
По мнению экспертной группы, различия ценностных ориентиров и предпочтений, касающихся данного вмешательства, у разных пациентов будут незначительными.

Ресурсная оснащенность и другие аспекты

В сравнении с другими препаратами, применяемыми для лечения COVID-19, гидроксихлорохин и хлорохин являются сравнительно недорогими средствами, которые в настоящее время широко доступны, в том числе в условиях низкого уровня дохода. Тем не менее, экспертная группа считает, что почти все пациенты предпочтут воздержаться от применения гидроксихлорохина или хлорохина, так как вред, связанный с их использованием, превосходит преимущества. Хотя стоимость в пересчете на одного пациента может быть невысокой, Группа по подготовке рекомендаций выразила обеспокоенность в связи с риском отвлечения усилий и ресурсов от мероприятий, которые с высокой вероятностью могут принести пользу, таких как применение кортикостероидов для лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19 и другие меры поддерживающего ухода.

Обоснование

При вынесении настоятельной рекомендации не использовать гидроксихлорохин или хлорохин для лечения пациентов с COVID-19 экспертная группа указала на наличие фактических данных средней степени убедительности, свидетельствующих о возможном отсутствии сокращения смертности или снижения потребности в искусственной вентиляции легких на фоне приема этих средств. Кроме того, экспертной группой отмечено наличие фактических данных, указывающих на возможные отрицательные эффекты лечения, которые проявляются частой тошнотой и диареей. Экспертная группа предположила, что значимых различий ценностных ориентиров и предпочтений пациентов, а также других ситуационных факторов, например, наличие ресурсов, доступность, практическая осуществимость и равноправие в области здравоохранения, выявлено не будет (см. раздел, посвященный фактическим сведениям, лежащим в основе данного решения).

Анализ в подгруппах

Экспертной группой не было выявлено фактических данных, которые бы свидетельствовали о различном эффекте в подгруппах пациентов с различной тяжестью заболевания, подгруппах взрослых и пожилых, а также в подгруппах, получающих препарат в различной дозировке, в связи с чем рекомендаций для подгрупп по применению данного препарата сделано не было. Иными словами, данная настоятельная рекомендация применима к пациентам с различной тяжестью заболевания, к лицам из различных возрастных групп, к лицам, получающим гидроксихлорохин в любых дозировках и по любой схеме.

В указанные исследования были включены пациенты из различных стран мира, с различной тяжестью заболевания, а также получающие лечение в различных условиях (амбулаторно либо в стационаре). Несмотря на то, что в указанных исследованиях не было выявлено дополнительного эффекта в подгруппах лиц с различными сроками появления симптомов заболевания, набор во многие из исследований проводился на ранних стадиях заболевания. Таким образом, по мнению Группы по подготовке рекомендаций, фактические данные применимы ко всем пациентам с COVID-19.

Возможность применения

Отдельные группы населения

Ни в одном из рассмотренных РКИ не участвовали дети, в этой связи применимость данной рекомендации к детям остается невыясненной. Тем не менее, экспертная группа не имела оснований предполагать, что ответ на лечение гидроксихлорохином у детей будет отличаться. Подобные соображения относятся и к беременным женщинам: не имеется данных, непосредственно характеризующих данную популяцию, с другой стороны, не имеется оснований предполагать иной ответ на лечение по сравнению с остальными взрослыми пациентами. Гидроксихлорохин проникает через плацентарный барьер и, как полагают, может приводить к поражению сетчатки у новорожденных. Хотя имеется опыт применения гидроксихлорохина у беременных женщин, страдающих системными аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, они, в силу большего числа причин, чем у других пациентов, могут отказываться от применения гидроксихлорохина при COVID-19.

Применение в сочетании с азитромицином

В ходе СМА не было выявлено фактических данных о способности азитромицина приводить к модификации эффекта гидроксихлорохина в отношении какого-либо конечного результата. В исследованиях не было получено данных, которые бы указывали на способность азитромицина усиливать полезные эффекты гидроксихлорохина, в связи с чем рекомендация не применять гидроксихлорохин или хлорохин не зависит от одновременного приема пациентами азитромицина.

Малоизученные вопросы

Перечень актуальных малоизученных вопросов представлен в конце документа (раздел 8). Группа по разработке рекомендаций сочла маловероятной возможность выявления в ходе дальнейших исследований подгруппы пациентов, которые могут получить пользу от приема гидроксихлорохина или хлорохина.

Клиническая проблема / PICO

Популяция: пациенты с COVID-19 (любая тяжесть заболевания)
Вмешательство: гидроксихлорохин + стандарт оказания помощи
Сравнение: стандарт оказания помощи

Конечный результат Временные рамки	**Результаты исследования и количественные показатели**	**Сравнение**	**Вмешательство**	**Убедительность фактических данных** (качество фактических данных)	**Резюме в текстовом формате**
		стандарт оказания помощи	гидроксихлорохин		
Уровень смертности	Отношение шансов: 1,11 (95% ДИ: 0,95–1,31) Данные по 10859 пациентам, полученные в 29 исследованиях[1]. (рандомизированные контролируемые)	**106** на 1000	**116** на 1000	**Умеренная** Ввиду пограничной вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки[2].	По-видимому, применение гидроксихлорохина не приводит к сокращению показателя смертности.
		Разница: **увеличение на 10 случаев на 1000** (95% ДИ: сокращение на 5 случаев – увеличение на 28 случаев)			
Искусственная вентиляция легких	Отношение шансов: 1,2 (95% ДИ: 0,83–1,81) Данные по 6379 пациентам, полученные в 5 исследованиях[1.] (рандомизированные контролируемые)	**105** на 1000	**123** на 1000	**Умеренная** Ввиду пограничной вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки[3].	По-видимому, применение гидроксихлорохина не приводит к снижению потребности в искусственной вентиляции легких.
		Разница: **увеличение на 18 случаев на 1000** (95% ДИ: сокращение на 16 случаев – увеличение на 70 случаев)			
Элиминация вируса 7 дней	Отношение шансов: 1,08 (95% ДИ: 0,25–4,78) Данные по 280 пациентам, полученные в 4 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**483** на 1000	**502** на 1000	**Очень низкая** В связи с существенной неоднозначностью трактовки[5].	Влияние гидроксихлорохина на элиминацию вируса практически невозможно определить.
		Разница: **увеличение на 19 случаев на 1000** (95% ДИ: сокращение на 294 случая – увеличение на 334 случая)			
Госпитализация	Отношение шансов: 0,39 (95% ДИ: 0,12–1,28) Данные по 465 пациентам, полученные в одном исследовании[4]. (рандомизированное контролируемое)	**47** на 1000	**19** на 1000	**Очень низкая** Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных и их чрезвычайно косвенного характера[6].	Влияние гидроксихлорохина на потребность в госпитализации не определено.
		Разница: **сокращение на 28 случаев на 1000** (95% ДИ: сокращение на 41 случай – увеличение на 12 случаев)			
Кардиотоксичность	(95% ДИ: –) Данные по 3287 пациентам, полученные в 7 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**46** на 1000	**56** на 1000	**Очень низкая** Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных, высокой вероятности систематической ошибки и косвенного характера сведений[7].	Влияние гидроксихлорохина на развитие кардиотоксичности не определено.
		Разница: **увеличение на 10 случаев на 1000** (95% ДИ: увеличение на 0 случаев – увеличение на 30 случаев)			
Диарея	Отношение шансов: 1,95 (95% ДИ: 1,4–2,73) Данные по 979 пациентам, полученные в 6 исследованиях[4.] (рандомизированные контролируемые)	**149** на 1000	**255** на 1000	**Низкая** Ввиду неоднозначности трактовки данных и риска систематической ошибки[8].	Применение гидроксихлорохина может приводить к увеличению риска возникновения диареи.
		Разница: **увеличение на 106 случаев на 1000** (95%ДИ: увеличение на 48 случаев – увеличение на 174 случая)			

Тошнота/рвота	Отношение шансов: 1,74 (95% ДИ: 1,26–2,41) Данные по 1429 пациентам, полученные в 7 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**99** на 1000 **161** на 1000 Разница: **увеличение на 62 случая на 1000** (95%ДИ: увеличение на 23 случая – увеличение на 110 случаев)	**Низкая** Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных и высокого риска систематической ошибки[9].	Применение гидроксихлорохина может приводить к увеличению риска возникновения тошноты и рвоты.
Делирий	Отношение шансов: 1,59 (95% ДИ: 0,77–3,28) Данные по 423 пациентам, полученные в одном исследовании[4]. (рандомизированное контролируемое)	**62** на 1000 **95** на 1000 Разница: **увеличение на 33 случая на 1000** (95% ДИ: сокращение на 14 случаев – увеличение на 116 случаев)	**Очень низкая** Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных и их чрезвычайно косвенного характера[10].	Влияние гидроксихлорохина на делирий не определено.
Время до клинического улучшения состояния	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 479 пациентам, полученные в 5 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**11,0** дня **9,0** дня Разница: **СО: сокращение на 2,0** (95% ДИ: сокращение на 4,0 случая – увеличение на 0,1 случая)	**Очень низкая** Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных, высокой вероятности систематической ошибки и косвенного характера сведений[11].	Влияние приема гидроксихлорохина на время до клинического улучшения состояния пациентов не определено.
Продолжительность госпитализации	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 5534 пациентам, полученные в 5 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**12,8** дня **12,9** дня Разница: **СО: увеличение на 0,1** (95% ДИ: сокращение на 1,9 случая – увеличение на 2.0 случая)	**Низкая** Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных и высокого риска систематической ошибки[12].	Применение гидроксихлорохина может не оказывать влияния на продолжительность госпитализации.
Время до элиминации вируса	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 440 пациентам, полученные в 5 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**9,7** дня **10,6** дня Разница: **СО: сокращение на 0,7** (95% ДИ: сокращение на 4,3 случая – увеличение на 4,8 случая)	**Очень низкая** Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и крайней неоднозначности трактовки[13].	Влияние применения гидроксихлорохина на продолжительность времени до элиминации вируса не определено.
Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата	Данные по 210 пациентам, полученные в 3 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	В связи с развитием нежелательных эффектов два из 108 пациентов, рандомизированных в группу лечения гидроксихлорохином, прекратили прием препарата. Прекращение приема препарата не было зарегистрировано ни у одного из 102 пациентов, находящихся в группе плацебо/стандартного лечения.	**Очень низкая** В связи с чрезвычайно высокой степенью неоднозначности трактовки данных[14].	Влияние гидроксихлорохина на развитие нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата, не определено.

1. Систематический обзор [7]. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** первичное исследование [*16*]. Риски летального исхода и искусственной вентиляции легких были определены на основании исследования ВОЗ SOLIDARITY для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.
2. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** 95% ДИ накрывает область минимально значимого различия (сокращение показателя смертности на 2%).
3. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Широкие доверительные интервалы.
4. Систематический обзор [7]. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** контрольная группа исследования, по данным которого изучается вмешательство. Применялась медианная частота событий для всех пациентов, которые были рандомизированы в группу стандартного лечения во всех рассмотренных исследованиях.
5. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Широкие доверительные интервалы.
6. **Косвенный характер данных: чрезвычайно. Неоднозначность трактовки данных: крайняя.**
7. **Риск систематической ошибки: существенный.** Проведение исследований без маскировки – различное определение кардиотоксичности. **Косвенный характер данных: чрезвычайно.** Определение выраженной кардиотоксичности происходило в исследованиях различным образом. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
8. **Риск систематической ошибки: существенный.** Выраженный эффект согласуется с некоторыми косвенными данными, что смягчает остроту проблемы. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Не удовлетворены требования в отношении оптимального объема информации. **Повышение ранга: существенная величина эффекта.**
9. **Риск систематической ошибки: существенный.** Выраженный эффект согласуется с некоторыми косвенными данными, что смягчает остроту проблемы. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Не удовлетворены требования в отношении оптимального объема информации. **Повышение ранга: существенная величина эффекта.**
10. **Косвенный характер данных: существенная.** Наступление данного исхода учитывали не во всех случаях, не было представлено определения делирия. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.**
11. **Риск систематической ошибки: существенный. Косвенный характер данных: существенный.** Различные определения клинического улучшения. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
12. **Риск систематической ошибки: существенный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Широкие доверительные интервалы.
13. **Риск систематической ошибки: существенный. Неоднозначность трактовки данных: крайняя.**
14. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.**

7.4 Комбинация лопинавира и ритонавира (опубликовано 17 декабря 2020 г.)

В третьей версии вариативных рекомендаций ВОЗ было рассмотрено применение комбинации лопинавира и ритонавира (а также гидроксихлорохина, см. выше) у пациентов с COVID-19. Документ подготовлен в связи с выходом в свет предварительной версии публикации о результатах исследования ВОЗ SOLIDARITY 15 октября 2020 г., в которой описаны результаты лечения ремдесивиром, гидроксихлорохином и комбинацией лопинавира и ритонавира пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 *[16]*. Ввиду малого количества сведений, полученных в предыдущих испытаниях, значение данных препаратов для клинической практики оставалось невыясненным. В исследовании ВОЗ SOLIDARITY имеются данные по 11 266 пациентам, которые были рандомизированы по группам (2570 — в группу лечения ремдесивиром, 954 — в группу лечения гидроксихлорохином, 1411 — в группу лечения комбинацией лопинавира и ритонавира, 6331 — в группу стандартного лечения), и его результаты могут повлиять на сложившуюся практику *[15][16]*.

Фактические данные

Резюме фактических данных для комбинации лопинавира и ритонавира составлено на основании 7 исследований с участием 7429 пациентов. Примечание: ни в одном из указанных исследований не участвовали дети или подростки в возрасте младше 19 лет (таблица 3).

Таблица 3. Резюме испытаний и их характеристик, которые легли в основу рекомендации, касающейся комбинации лопинавира и ритонавира

(испытаний = 7, всего пациентов = 7429)

Географический район	Регион стран Америки Регион Юго-Восточной Азии Регион Западной части Тихого океана Европейский регион Регион Восточного Средиземноморья	Регион стран Америки (0 испытаний, 0 пациентов) Регион Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана (5 испытаний, 535 пациентов) Европейский регион (2 испытания, 6894 пациентов) Ближний Восток (0 испытаний, 0 пациентов)
Течение заболевания[a]	Нетяжелое Тяжелое Крайне тяжелое	Легкое / умеренное (4 испытания, 336 пациентов) Тяжелое (1 испытание, 199 пациентов) Крайне тяжелое (0 испытаний, 0 пациентов)
Пациенты, которые в исходный момент времени находились на искусственной вентиляции легких[b]	Среднее арифметическое (диапазон), %	7,3 (0-16,1)
Возраст[c]	Среднее арифметическое (диапазон средних значений), лет	52,6 (42,5-66,2)
Пол	Среднее арифметическое (диапазон средних значений), % женщин	48,7 (38,9-61,7)
Нагрузочная доза, день 1[d]	Среднее арифметическое (диапазон средних значений), мг	Н/у
Общая кумулятивная доза (лопинавир/ритонавир)[e]	Среднее арифметическое (диапазон), мг	11 200/2800 (8000-11 200/2000-2800)
Продолжительность лечения[f]	Медианное значение (диапазон), дней	14 (10-14)
Вид помощи	n (%) стационарная n (%) амбулаторная	Стационар: 7429 (100) Амбулаторно: 0 (0)
Количество участников в испытании	Медианное значение (диапазон)	101 (60-5040)
Одновременное применение кортикостероидов[g]	Среднее арифметическое (диапазон, по данным исследований, в которых проводился учет этого показателя), %	17,1 (0-32,3)

Н/у: не указано

Примечания:

[a] В данных о 2 испытаниях не указана тяжесть заболевания пациентов.

[b] В данных о 3 испытаниях не указана доля лиц, находившихся на искусственной вентиляции легких в начальный момент времени.

[c] В данных о 2 испытаниях не указан возраст пациентов.

[d] Не имеется данных о применении нагрузочной дозы в каком-либо из исследований.

[e] В данных об одном испытании не указана кумулятивная доза; в данных о 2 испытаниях указан только диапазон для продолжительности курса лечения.

[f] В данных об одном испытании не указана продолжительность курса лечения; в данных о 2 испытаниях указан диапазон для продолжительности курса лечения.

[g] В данных о 2 испытаниях не имеется сведений об одновременном применении кортикостероидов.

Риск в исходный момент времени

При определении абсолютного эффекта лечения пользуются прогностическими данными (т.е. оценка риска в исходный момент времени) в сочетании с относительными оценками эффектов (например, ОР, ОШ), полученными по результатам СМА.

По мнению Группы по подготовке Рекомендаций, в контрольной группе исследования SOLIDARITY *[16]*, представленной пациентами из разных стран и регионов мира, получены фактические сведения, которые в наибольшей степени подходят для оценки риска в исходный момент времени, характеризующего показатели смертности и потребности в искусственной вентиляции легких. Причиной выбора исследования ВОЗ SOLIDARITY стало то, что его данные отражают общий прогноз для глобальной популяции — целевой группы рекомендаций. Применяя фактические данные к конкретным случаям заболевания пациентов и к различным обстоятельствам, следует учитывать имеющийся в данной ситуации риск летального исхода или перевода пациента на искусственную вентиляцию легких. По мнению Группы по подготовке рекомендаций, с учетом дизайна остальных исследований, применение для оценки других конечных результатов средних, либо медианных величин, вычисленных применительно ко всем пациентам, рандомизированным в группу стандартного лечения во всех исследованиях, позволит обеспечить наивысшую точность оценки риска в исходный момент времени.

Анализ в подгруппах

Группа по подготовке Рекомендаций запросила проведение анализа в подгруппах на основании возраста (сравнение групп детей и взрослых [например, до 70 лет], а также пожилых [например, от 70 лет или старше]) и тяжести заболевания (нетяжелое, тяжелое, крайне тяжелое течение COVID-19). Группа по подготовке Рекомендаций рассмотрела другие потенциально важные подгруппы пациентов, в том числе выделяемые по критериям длительности периода от появления симптомов заболевания до начала лечения, а также лекарственных назначений, однако пришла к выводу о том, что без доступа к сведениям о конкретных участниках и/или более подробных сведений о конкретных испытаниях анализ этой информации невозможен.

Справочная информация

Рекомендации в отношении комбинации лопинавира и ритонавира были опубликованы 17 декабря 2020 г. в третьей версии вариативных рекомендаций ВОЗ, а также в разделе Rapid Recommendations журнала BMJ. В пятой версии документа (данное издание) изменений в рекомендации, касающиеся комбинации лопинавира и ритонавира, внесено не было. Резюме фактических данных, которые были запрошены для подготовки рекомендации в связи с опубликованием результатов исследования ВОЗ SOLIDARITY, представлено в тексте раздела.

Применение не рекомендуется

Применение комбинации лопинавира и ритонавира для лечения COVID-19 не рекомендуется.

Примечание: данная рекомендация относится к пациентам с любой тяжестью заболевания и любой продолжительностью проявления симптоматики.

Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

Преимущества и вред

Группой по разработке рекомендаций не было найдено убедительных данных, подтверждающих способность комбинации лопинавира и ритонавира приводить к улучшению показателей, которые представляют важность для пациентов, например, к сокращению смертности, потребности в искусственной вентиляции легких, времени до клинического улучшения состояния и другим. В части показателей смертности и потребности в искусственной вентиляции легких указанное решение основано на фактических данных средней степени убедительности; в части остальных конечных результатов — на данных низкой или крайне низкой степени убедительности.

Имеются данные, которые с низкой степенью убедительности указывают на то, что применение комбинации лопинавира и ритонавира может приводить к увеличению риска возникновения диареи, а также тошноты и рвоты, что согласуется с косвенными данными о применении данной комбинации у пациентов с ВИЧ. Диарея и рвота могут повышать риск развития гиповолемии, гипотонии и острого повреждения почек, особенно в условиях ограниченности ресурсов здравоохранения. Определенность эффекта препарата в отношении элиминации вируса и возникновения острого повреждения почек была низкой.

По данным анализа в подгруппах, модификации эффекта в зависимости от тяжести заболевания (сравнение лиц с крайне тяжелым и тяжелым/нетяжелым течением заболевания либо с нетяжелым и крайне тяжелым/тяжелым течением заболевания) или возраста (сравнение лиц в возрасте до 70 лет с лицами в возрасте 70 лет и старше) не наблюдалось. В связи с отсутствием данных, свидетельствующих о статистическом эффекте в подгруппах, формальная оценка при помощи инструмента ICEMAN не проводилась.

Убедительность фактических данных

Фактические данные получены по итогам систематического обзора и СМА семи РКИ, в которых отражены данные в общей сложности о 7429 пациентах, госпитализированных по поводу COVID-19 различной тяжести, а также различные данные о конечных результатах, представляющих интерес для экспертной группы по подготовке рекомендаций *[7]*. По мнению экспертной группы, степень убедительности данных в отношении показателя смертности, а также потребности в искусственной вентиляции легких была средней, в отношении диареи, тошноты и длительности госпитализации — низкой, а в отношении влияния препарата на элиминацию вируса, острое повреждение почек и времени до клинического улучшения состояния пациентов — крайне низкой. В связи с риском систематической ошибки и неоднозначностью трактовки данных (широкие доверительные интервалы, не позволяющие исключить как важных преимуществ, так и вреда) экспертная группа снизила свою оценку влияния препарата на возможность достижения большинства конечных результатов.

Предпочтения и ценностные ориентиры

Опираясь на согласованный перечень ценностных ориентиров и предпочтений (см. выше раздел, посвященный фактическим сведениям), Группа по подготовке рекомендаций предположила, что, с учетом информации о вероятном отсутствии влияния комбинации лопинавира и ритонавира на показатель смертности или потребность в искусственной вентиляции легких при одновременном наличии риска возникновения нежелательных явлений, в том числе диареи, а также тошноты и рвоты, практически все надлежащим образом информированные пациенты откажутся от применения этой комбинации. По мнению экспертной группы, различия ценностных ориентиров и предпочтений, касающихся данного вмешательства, у разных пациентов будут незначительными.

Ресурсная оснащенность и другие аспекты

Хотя стоимость комибнированного препарата лопинавира и ритонавира ниже по сравнению с другими изучаемыми препаратами для лечения COVID-19, и он, как правило, доступен в большинстве лечебно-профилактических учреждений, Группа по подготовке Рекомендаций выразила обеспокоенность в связи с издержками альтернативных возможностей и подчеркнула необходимость продолжения работы и дальнейшего направления ресурсов на имеющиеся оптимальные схемы поддерживающего лечения или применение кортикостероидов у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Обоснование

При вынесении на основании фактических данных настоятельной рекомендации не использовать комбинацию лопинавира и ритонавира для лечения пациентов с COVID-19 экспертная группа указала на наличие фактических данных средней степени убедительности, свидетельствующих о возможном отсутствии сокращения смертности или снижения потребности в искусственной вентиляции легких на фоне приема этих средств. Кроме того, экспертной группой отмечено наличие фактических данных, указывающих на возможные отрицательные эффекты лечения, которые проявляются частой тошнотой и диареей. Экспертная группа предположила, что различия ценностных ориентиров и предпочтений пациентов, а также другие ситуационные факторы, например, наличие ресурсов, доступность, практическая осуществимость и равноправие в области здравоохранения, не будут значимыми и не приведут к изменению рекомендации (см. раздел, посвященный фактическим сведениям, лежащим в основе данного решения).

Анализ в подгруппах

Экспертной группой не было выявлено фактических данных, которые бы свидетельствовали о различном эффекте в подгруппах пациентов с различной тяжестью заболевания, подгруппах взрослых и пожилых, в связи с чем рекомендаций для подгрупп по применению данного препарата сделано не было. Несмотря на то, что в указанных исследованиях не было выявлено дополнительного эффекта в подгруппах лиц с различными сроками появления симптомов заболевания, набор во многие из исследований проводился на ранних стадиях заболевания. Настоятельная рекомендация применима к пациентам с различной тяжестью заболевания и к лицам из различных возрастных групп.

Возможность применения

Ни в одном из рассмотренных РКИ не участвовали дети, в этой связи применимость данной рекомендации к детям остается невыясненной. Тем не менее, экспертная группа не имела оснований предполагать, что ответ на лечение комбинацией лопинавира и ритонавира у детей будет отличаться. Подобные соображения относятся и к беременным женщинам: не имеется данных, непосредственно характеризующих данную популяцию, с другой стороны, не имеется оснований предполагать иной ответ на лечение по сравнению с остальными взрослыми пациентами. Как правило, у пациентов, получающих комбинацию лопинавира и ритонавира в связи с ВИЧ-инфекцией, данный курс продолжают на фоне лечения COVID-19.

Малоизученные вопросы

Перечень актуальных малоизученных вопросов представлен в конце документа (раздел 8). Группа по разработке рекомендаций сочла маловероятной возможность выявления в ходе дальнейших исследований подгруппы пациентов, которые могут получить пользу от приема комбинации лопинавира и ритонавира.

Другие соображения

Применение комбинации лопинавира и ритонавира у пациентов, имеющих недиагностированную ВИЧ-инфекцию либо не получающих лечение по поводу ВИЧ-инфекции, может спровоцировать развитие устойчивости вируса к важным противовирусным препаратам. Масштабное применение комбинации лопинавира и ритонавира для лечения COVID-19 может привести к дефициту препаратов для лиц, живущих с ВИЧ.

Клиническая проблема / PICO

Популяция: пациенты с COVID-19 (любая тяжесть заболевания)
Вмешательство: комбинация лопинавира и ритонавира
Сравнение: стандарт оказания помощи

Конечный результат Временные рамки	**Результаты исследования и количественные показатели**	**Сравнение** стандарт оказания помощи	**Вмешательство** лопинавир/ ритонавир	**Убедительность фактических данных** (качество фактических данных)	**Резюме в текстовом формате**
Уровень смертности	Отношение шансов: 1,0 (95% ДИ: 0,82–1,2) Данные по 8061 пациентам, полученные в 4 исследованиях[1]. (рандомизированные контролируемые)	**106** на 1000	**106** на 1000	**Умеренная** Ввиду пограничной вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки[2].	Предположительно, применение комбинации лопинавира и ритонавира не оказывает влияния на показатель смертности.
		Разница: **сокращение на 0 случаев на 1000** (95% ДИ: сокращение на 17 случаев – увеличение на 19 случаев)			
Искусственная вентиляция легких	Относительный риск: 1,16 (95% ДИ: 0,98–1,36) Данные по 7579 пациентам, полученные в 3 исследованиях[1]. (рандомизированные контролируемые)	**105** на 1000	**122** на 1000	**Умеренная** Ввиду пограничной вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки[3].	По-видимому, применение комбинации лопинавира и ритонавира не приводит к снижению потребности в искусственной вентиляции легких.
		Разница: **увеличение на 17 случаев на 1000** (95% ДИ: сокращение на 2 случая – увеличение на 38 случаев)			
Элиминация вируса	Отношение шансов: 0,35 (95% ДИ: 0,04–1,97) Данные по 171 пациентам, полученные в 2 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**483** на 1000	**246** на 1000	**Низкая** В связи с существенной неоднозначностью трактовки[5].	Влияние комбинации лопинавира и ритонавира на элиминацию вируса практически невозможно определить.
		Разница: **сокращение на 237 случаев на 1000** (95% ДИ сокращение на 447 случаев – увеличение на 165 случаев)			
Острое повреждение почек	Относительный риск: (95% ДИ: –) Данные по 259 пациентам, полученные в 2 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**45** на 1000	**25** на 1000	**Очень низкая** Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и крайней неоднозначности трактовки[6].	Влияние комбинации лопинавира и ритонавира на возникновение острого повреждения почек практически невозможно определить.
		Разница: **сокращение на 20 случаев на 1000** (95% ДИ: сокращение на 70 случаев – увеличение на 20 случаев)			
Диарея	Отношение шансов: 4,28 (95% ДИ: 1,99–9,18) Данные по 370 пациентам, полученные в 4 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**67** на 1000	**235** на 1000	**Умеренная** В связи с высоким риском систематической ошибки и неоднозначностью трактовки данных; ранг повышен ввиду большой величины эффекта.	Применение комбинации лопинавира и ритонавира может приводить к увеличению риска возникновения диареи.
		Разница: **увеличение на 168 случаев на 1000** (95% ДИ увеличение на 58 случаев – увеличение на 330 случаев)			
Тошнота/рвота	Относительный риск: (95% ДИ: –) Данные по 370 пациентам, полученные в 4 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**17** на 1000	**177** на 1000	**Умеренная** Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки[8].	Применение комбинации лопинавира и ритонавира может приводить к увеличению риска возникновения тошноты/рвоты.
		Разница: **увеличение на 160 случаев на 1000** (95% ДИ увеличение на 100 случаев – увеличение на 210 случаев)			
Время до клинического улучшения состояния	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 199 пациентам, полученные в одном исследовании[4]. (рандомизированное контролируемое)	**11** дней	**10,0** дня	**Очень низкая** Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и крайней неоднозначности трактовки[9].	Влияние применения комбинации лопинавира и ритонавира на время до клинического улучшения состояния пациентов не определено.
		Разница: **СО: сокращение на 1,0** (95% ДИ сокращение на 4,1 случая – увеличение на 3,2 случая)			
Продолжительность госпитализации	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 5239 пациентам, полученные в 2 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**12,8** дня	**12,5** дня	**Низкая** Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки[10].	Применение комбинации лопинавира и ритонавира может не оказывать влияния на продолжительность госпитализации.
		Разница: **СО ниже на 0,3** (95% ДИ снижение на 3,0 – увеличение на 2,5)			

1. Систематический обзор [7]. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** первичное исследование [16]. Риски летального исхода и искусственной вентиляции легких были определены на основании исследования ВОЗ SOLIDARITY для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.
2. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** 95% ДИ накрывает область минимально значимого различия (сокращение показателя смертности на 2%).
3. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Широкие доверительные интервалы.
4. Систематический обзор [7]. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** контрольная группа исследования, по данным которого изучается вмешательство. Применялась медианная частота событий для всех пациентов, которые были рандомизированы в группу стандартного лечения во всех рассмотренных исследованиях.
5. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Широкие доверительные интервалы.
6. **Риск систематической ошибки: существенный. Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Широкие доверительные интервалы.
7. **Риск систематической ошибки: существенный.** Выраженный эффект согласуется с некоторыми косвенными данными, что смягчает остроту проблемы. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Небольшое количество пациентов и событий. **Повышение ранга: существенная величина эффекта.**
8. **Риск систематической ошибки: существенный.** Выраженный эффект согласуется с некоторыми косвенными данными, что смягчает остроту проблемы. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Небольшое количество пациентов и событий. **Повышение ранга: существенная величина эффекта.**
9. **Риск систематической ошибки: существенный. Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Широкие доверительные интервалы, небольшое количество пациентов.
10. **Риск систематической ошибки: существенный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Широкие доверительные интервалы.

7.5 Ремдесивир (опубликовано 20 ноября 2020 г.)

Во второй версии вариативных рекомендаций ВОЗ было описано применение ремдесивира у пациентов с COVID-19. Документ подготовлен в связи с выходом в свет предварительной версии публикации о результатах исследования ВОЗ SOLIDARITY 15 октября 2020 г., в которой описаны результаты лечения ремдесивиром, гидроксихлорохином и комбинацией лопинавира и ритонавира пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 *[16]*. Ввиду малого количества сведений, полученных в предыдущих испытаниях, значение данных препаратов для клинической практики оставалось невыясненным. В исследовании ВОЗ SOLIDARITY имеются данные по 11 266 пациентам, которые были рандомизированы по группам (2570 – в группу лечения ремдесивиром, 954 – в группу лечения гидроксихлорохином, 1411 – в группу лечения комбинацией лопинавира и ритонавира, 6331 – в группу стандартного лечения), и его результаты могут повлиять на сложившуюся практику *[15][16]*.

В первую очередь Группа ВОЗ по подготовке рекомендаций разработала рекомендации надлежащего качества в отношении ремдесивира, а в третьей версии документа, представила рекомендации, касающиеся гидроксихлорохина, а также комбинации лопинавира и ритонавира. Ремдесивир – это новое средство, которое относится к монофосфорамидатам, аналогам аденозина, и является пролекарством; оно метаболизируется до активного трифосфата, способного ингибировать синтез вирусной РНК. Показана противовирусная активность ремдесивира in vitro и in vivo в отношении ряда вирусов, в том числе вируса SARS-CoV-2. Ремдесивир широко применяется во многих странах, и, в соответствии с рядом клинических рекомендаций, его следует применять у пациентов с тяжелой или крайне тяжелой формой COVID-19 *[57][58]*.

Фактические данные
Группа по подготовке рекомендаций запросила актуальную версию текущего СМА всех РКИ, посвященных лекарственной терапии COVID-19 и затрагивающих важные клинические вопросы, которые отражены в рекомендациях. Ранжирование конечных результатов в порядке важности, выбор параметров для оценки риска в исходный момент времени, а также соображения, касающиеся ценностных ориентиров и предпочтений, сходны с указанными в разделе 5.

На основе 4 исследований с участием 7333 пациентов *[16][59][60][61]*, относительные оценки влияния на важные для пациентов результаты представлены в СМА (таблица 4). Примечание: ни в одном из указанных исследований не участвовали дети или подростки в возрасте младше 19 лет.

Таблица 4. Резюме испытаний и их характеристик, которые легли в основу рекомендации, касающейся ремдесивира

Исследование	n	Страна	Средний возраст (лет)	Тяжесть течения (%, согласно критериям ВОЗ)	% ИИВЛ (в начальный момент времени)	Лекарственные средства (дозировка и продолжительность)	Исходы
Beigel (ACTT-1)	1063	Соединенные Штаты Америки, Европа, Азия	58,9	Нетяжелое (11,3) Тяжелое[a] (88,7)	44,1	Ремдесивир в/в (100 мг/день в течение 10 дней)	- Смертность - Нежелательные эффекты - Время до клинического улучшения состояния
Spinner (SIMPLE MODERATE)*	596	Соединенные Штаты Америки, Европа, Азия	56-58	Нетяжелое (100)	0	Ремдесивир в/в (200 мг в 1-й день, затем 100 мг на протяжении 4 дней или 9 дней)	- Смертность - Искусственная вентиляция легких - Нежелательные эффекты - Продолжитель-ность госпитали-зации - Время до клинического улучшения состояния
Pan (SOLIDARITY)	5451	В глобальном масштабе	<50: 35% 50-70: 47% >70: 18 %	Нетяжелое (24) Тяжелое[b] (67) Крайне тяжелое (9)	8,9	Ремдесивир в/в (200 мг в 1-й день, затем 100 мг со 2 по 10-й день)	- Смертность - Искусственная вентиляция легких
Wang	237	Китай	65	Тяжелое[c] (100)	16,1	Ремдесивир в/в (100 мг/день в течение 10 дней)	- Смертность - Искусственная вентиляция легких - Продолжитель-ность искусствен-ной вентиляции - Нежелательные эффекты - Продолжитель-ность госпитали-зации - Время до клинического улучшения состояния - Элиминация вируса

ИИВЛ: инвазивная искусственная вентиляция легких; В/в: внутривенно; n: количество.

Примечания:

за исключением случаев, в которых указано иное, критерии тяжести основаны на определениях ВОЗ:

a: тяжелое течение устанавливали при SpO_2 < 94% на фоне дыхания атмосферным воздухом ИЛИ частоте дыхания > 24 в минуту.

b: тяжелое течение устанавливали при наличии потребности в кислородотерапии.

c: тяжелое течение устанавливали при SpO_2 < 94% на фоне дыхания атмосферным воздухом.

*В анализ включено только исследование SIMPLE MODERATE, так как в исследовании SIMPLE SEVERE не предусмотрены группы пациентов, получавших плацебо/лечение по стандартной схеме.

Анализ в подгруппах

Группа по подготовке рекомендаций запросила проведение анализа в подгруппах на основании возраста (сравнение групп детей, взрослых и лиц пожилого возраста), тяжести течения заболевания (нетяжелое, тяжелое и крайне тяжелое течение COVID), а также продолжительности лечения ремдесивиром (5 дней либо более 5 дней). Группа по подготовке рекомендаций рассмотрела другие потенциально важные подгруппы пациентов, в том числе в период от появления симптомов заболевания до начала лечения, а также назначавшиеся лекарственные препараты (особенно кортикостероиды), однако пришла к выводу о том, что без доступа к сведениям о конкретных участниках проведение данного анализа невозможно. В отношении данного пункта экспертная группа отметила, что стандарт оказания помощи, вероятно, отличается в различных центрах и районах, а также изменяется с течением времени. Тем не менее, принимая во внимание поступление всех данных из РКИ, необходимо обеспечить сбалансированность между группами пациентов, рандомизированных в группу исследуемого препарата или лечения по стандарту, в части назначения сопутствующих видов лечения, относящихся к стандарту оказания помощи.

После запроса от экспертной группы, группа CMA выполнила анализ в подгруппах в целях оценки модификации эффекта, которая, в случае ее наличия, может требовать вынесения различных рекомендаций для отдельных подгрупп. По данным испытаний, которые были рассмотрены, выполнение анализа в подгруппах было возможно только по параметрам оценки тяжести заболевания и влияния на смертность. Этот анализ в подгруппах выполняли с использованием частотного подхода к случайным эффектам на основании трех определений ВОЗ тяжести течения заболевания. Кроме того, выполнялся байесовский post hoc анализ, в том числе мета-регрессионный, в котором испытание рассматривалось как источник случайного эффекта. Такой подход позволяет более точно учесть различия, имеющиеся внутри исследования, однако позволяет одновременно сравнивать только две подгруппы. Для оценки достоверности результатов исследования, полученных в подгруппах, экспертная группа опиралась на заранее разработанный механизм, включающий инструмент ICEMAN *[23]*.

Справочная информация

Рекомендации в отношении ремдесивира были опубликованы 20 ноября 2020 г. во второй версии вариативных рекомендаций ВОЗ, а также в разделе Rapid Recommendations журнала BMJ. В пятой версии документа (данное издание) изменений в рекомендации, касающиеся ремдесивира, внесено не было. Резюме фактических данных, которые были запрошены для подготовки рекомендации в связи с опубликованием результатов исследования ВОЗ SOLIDARITY, представлено в тексте раздела.

Условная рекомендация не применять

Дополнение стандартной схемы лечения ремдесивиром не рекомендуется.

Практические сведения

Группа по подготовке рекомендаций вынесла условную рекомендацию не применять ремдесивир для лечения пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. При рассмотрении вопроса о возможности назначения ремдесивира необходимо принять во внимание, что применение данного препарата противопоказано у лиц с нарушением функции печени (уровень АЛТ более чем в 5 раз превышает норму в исходный момент времени) или почек (рСКФ < 30 мл/мин.). В настоящее время существуют только формы для внутривенного введения, а доступность препарата невысока.

Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

Преимущества и вред

Группой по разработке рекомендаций не было найдено убедительных данных, подтверждающих способность ремдесивира приводить к улучшению показателей, которые представляют важность для пациентов, например, к сокращению смертности, потребности в искусственной вентиляции легких, времени до клинического улучшения состояния и другим. С другой стороны, низкая убедительность данных, относящихся к этим конечным результатам, особенно смертности, не позволяет опровергнуть эффективность ремдесивира; напротив, имеющихся сведений недостаточно для подтверждения способности препарата улучшать важные для пациентов показатели.

В исследованиях не было выявлено данных, подтверждающих наличие серьезных побочных явлений. Тем не менее, необходим дальнейший фармаконадзор, так как о серьезных побочных явлениях обычно не сообщается, а редкие события, даже происходящие в рамках крупных РКИ, не всегда регистрируют.

По данным анализа, в подгруппах была продемонстрирована вероятность повышения смертности на фоне лечения ремдесивиром пациентов в крайне тяжелом состоянии, а также вероятность сокращения смертности в группах нетяжелого и тяжелого течения заболевания. Экспертная группа пришла к выводу о том, что убедительность данного эффекта в подгруппах (по оценке, с использованием инструмента ICEMAN) в целом недостаточна для вынесения рекомендаций, касающихся подгрупп. Кроме того, принятию этого решения способствовали наличие риска систематической ошибки и неоднозначность трактовки данных, в связи с чем степень убедительности данных, касающихся пользы и отрицательных эффектов приема ремдесивира, оценена как низкая.

Убедительность фактических данных — Низкая

Фактические данные получены по итогам систематического обзора и СМА четырех РКИ, в которых отражены данные в общей сложности о 7333 пациентах, госпитализированных по поводу COVID-19 различной тяжести, а также различные данные о конечных результатах, представляющих интерес для экспертной группы по подготовке рекомендаций *[7]*.
По мнению экспертной группы, убедительность данных о влиянии изучаемого лечебного воздействия на все важные для пациентов конечные результаты с точки зрения пользы и вреда была низкой, главным образом ввиду риска систематической ошибки и неоднозначности трактовки полученных данных (широкий доверительный интервал, не позволяющий исключить значимых положительных или отрицательных эффектов). В отношении показателей, характеризующих элиминацию вируса и возникновение делирия, убедительность данных была крайне низкой.

Предпочтения и ценностные ориентиры — Возможен существенный разброс или неубедительность полученных результатов

Исходя из согласованного перечня ценностных ориентиров и предпочтений (см. раздел «Фактические данные»), Группа по подготовке рекомендаций заключила, что, с учетом неубедительности фактических данных, касающихся влияния на смертность и другие приоритетные конечные результаты, большинство пациентов не будут склонны применять ремдесивир. Данное положение приобретает особую важность в случае, если, согласно фактическим данным, имеется незначительный положительный эффект на фоне риска серьезного вреда. Тем не менее, экспертная группа согласилась с тем, что в системе ценностных ориентиров и предпочтений могут существовать различия, и ряд пациентов и клиницистов могут быть склонны выбрать лечение ремдесивиром при наличии фактических данных, которые не исключают возможности положительного эффекта.

Ресурсная оснащенность и другие аспекты — Актуальные или возможные проблемы не рассмотрены

Как правило, при появлении нового средства лечения необходимы более убедительные, по сравнению с имеющимися на данный момент в отношении ремдесивира, доказательные данные в пользу его важных преимуществ, кроме того, по возможности предпочтительно наличие анализа экономической эффективности. В отсутствие этих сведений Группа по подготовке рекомендаций выразила обеспокоенность в связи с издержками альтернативных возможностей и подчеркнула необходимость продолжения работы и дальнейшего направления ресурсов на имеющиеся оптимальные схемы поддерживающего лечения или применение кортикостероидов у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Было отмечено, что в настоящее время существует только форма ремдесивира для внутривенного введения, а доступность этого средства в глобальном масштабе ограничена.

Обоснование

При анализе фактических сведений, которые легли в основу условной рекомендации не использовать ремдесивир у больных, госпитализированных по поводу COVID-19, экспертная группа особо выделила данные, которые свидетельствуют о возможном отсутствии влияния на смертность, потребность в механической вентиляции, время до разрешения симптомов заболевания и другие важные для пациентов конечные результаты, однако имеют низкую убедительность; экспертная группа также отметила вероятность существенных различий ценностных ориентиров и предпочтений пациентов, а также других факторов, зависящих от конкретных обстоятельств, таких как обеспеченность ресурсами, доступность, практическая осуществимость и равноправный доступ к услугам здравоохранения (см. краткое изложение данных фактов в разделе «Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации»).

Принимая во внимание низкую убедительность доказательных данных, относящихся к этим конечным результатам, экспертная группа пришла к выводу о том, что фактические данные не позволяют опровергнуть преимущества ремдесивира; однако в настоящее время не имеется фактических данных или актуальных сведений, которые подтверждают способность данного препарата приводить к улучшению важных для пациентов конечных результатов. Принимая во внимание связанные с назначением ремдесивира аспекты стоимости и ресурсной оснащенности и в то же время учитывая обязательный подход к любому новому лекарственному средству, экспертная группа пришла к выводу о необходимости первоочередного подтверждения эффективности препарата, что не обеспечивается имеющимися в данный момент фактическими сведениями. Экспертная группа отметила, что в настоящее время, по крайней мере в рамках рассмотренных исследований, не имеется фактических данных, указывающих на более высокий риск серьезных побочных явлений у пациентов, получающих ремдесивир. Для подтверждения этого вывода необходим дальнейший фармаконадзор, так как о серьезных побочных явлениях обычно не сообщается, а редкие события, даже происходящие в рамках крупных РКИ, не всегда регистрируют.

Анализ в подгруппах

Экспертная группа тщательно проанализировала данные, указывающие на возможный эффект в подгруппах пациентов с различной тяжестью заболевания, выражающийся в вероятном повышении показателя смертности пациентов с крайне тяжелым течением заболевания и вероятном сокращении показателя смертности пациентов с нетяжелым или тяжелым течением заболевания. Для целей данного анализа крайне тяжелое течение определялось как состояние, при котором необходима инвазивная или неинвазивная вентиляция легких; тяжелое течение — как состояние, требующее оксигенации (но не соответствующее критериям крайне тяжелого течения), нетяжелое течение — как любая другая форма, не относящаяся к перечисленным. Группа пациентов, которым была необходима высокопоточная оксигенация через носовые канюли, была немногочисленной и относилась к категории больных с тяжелым (SOLIDARITY) *[16]* либо крайне тяжелым (ACTT-1) течением заболевания *[61]*. В ходе анализа проводились сравнения между подгруппами пациентов с различной тяжестью заболевания, которые участвовали в каждом исследовании, в связи с чем исследование SIMPLE-MODERATE не было включено в проводимый анализ подгрупп, так как в нем участвовали только пациенты с нетяжелым течением COVID-19. Экспертная группа изучила результаты, которые были получены как в ходе применения частотного подхода к случайным эффектам, так и байесовского post hoc анализа с применением мета-регресии, в котором испытание рассматривалось как источник случайного эффекта.

Согласно заключению экспертной группы, достоверность результатов, полученных в ходе сравнительного анализа смертности в подгруппах в зависимости от тяжести заболевания, неудовлетворительна и не позволяет сделать рекомендации в отношении конкретных подгрупп. К важным факторам, оказавшим влияние на данное решение, относились отсутствие у исследователей, проводивших испытания, априорных гипотез в отношении направления эффекта в подгруппах, недостаточный объем или отсутствие заблаговременно полученных сведений, позволяющих выделить подгруппы, а также относительная произвольность определения пороговых значений для исследования конкретных подгрупп. Кроме того, принятию этого решения способствовало наличие риска систематической ошибки и неоднозначность трактовки данных, в связи с чем степень убедительности данных, касающихся пользы и отрицательных эффектов приема ремдесивира, оценена как низкая. Экспертная группа подчеркнула, что, несмотря на условную рекомендацию не применять ремдесивир, она поддерживает дальнейший набор пациентов в РКИ, посвященные изучению ремдесивира, особенно в целях получения более убедительных фактических данных в конкретных подгруппах пациентов.

Экспертная группа заблаговременно запросила аналитические данные, касающиеся других важных подгрупп пациентов, включая детей и лиц пожилого возраста, однако данных, отражающих особенности этих подгрупп, не имелось. Дети не участвовали ни в одном из рассмотренных РКИ; информация о пожилых пациентах, принимавших участие в исследовании, не учитывалась отдельно. Кроме того, отсутствуют сведения в отношении фармакокинетики, а также безопасности применения ремдесивира у детей. В этой связи применимость данной рекомендации в популяции детей остается невыясненной.

Клиническая проблема / PICO

Популяция: пациенты с COVID-19 (любая тяжесть заболевания)
Вмешательство: ремдесивир + стандарт оказания помощи
Сравнение: стандарт оказания помощи

Конечный результат Временные рамки	**Результаты исследования и количественные показатели**	**Сравнение** стандарт оказания помощи	**Вмешательство** ремдесивир	**Убедительность фактических данных** (качество фактических данных)	**Резюме в текстовом формате**
Уровень смертности 28 дней	Отношение шансов: 0,9 (95% ДИ: 0,7–1,12) Данные по 7333 пациентам, полученные в 4 исследованиях[1] (рандомизированные контролируемые)	**106** на 1000	**96** на 1000	**Низкая** Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки[2].	Предположительно, ремдесивир оказывает слабое влияние либо не оказывает влияние на показатель смертности.
		Разница: **сокращение на 10 случаев на 1000** (95% ДИ: сокращение на 29 случаев – увеличение на 11 случаев)			
Искусственная вентиляция легких	Отношение шансов: 0,89 (95% ДИ: 0,76–1,03) Данные по 6549 пациентам, полученные в 4 исследованиях[1] (рандомизированные контролируемые)	**105** на 1000	**95** на 1000	**Низкая** Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки[3].	Предположительно, ремдесивир оказывает слабое влияние либо не оказывает влияние на потребность в искусственной вентиляции легких.
		Разница: **сокращение на 10 случаев на 1000** (95% ДИ сокращение на 23 случая – увеличение на 3 случая)			
Серьезные побочные явления, приводящие к отмене препарата	Отношение шансов: 1,0 (95% ДИ: 0,37–3,83) Данные по 1894 пациентам, полученные в 3 исследованиях[4] (рандомизированные контролируемые)	**15** на 1000	**15** на 1000	**Низкая** В связи с существенной неоднозначностью трактовки[5].	Вероятно, ремдесивир оказывает слабое влияние либо не оказывает влияние на серьезные побочные явления, приводящие к отмене препарата.
		Разница: **сокращение на 0 случаев на 1000** (95% ДИ: сокращение на 9 случаев – увеличение на 40 случаев)			
Элиминация вируса 7 дней	Отношение шансов: 1,06 (95% ДИ: 0,06–17,56) Данные по 196 пациентам, полученные в одном исследовании[4] (рандомизированное контролируемое)	**483** на 1000	**498** на 1000	**Очень низкая** В связи с существенной неоднозначностью трактовки[6].	Влияние ремдесивира на элиминацию вируса не определено.
		Разница: **увеличение на 15 случаев на 1000** (95% ДИ: сокращение на 430 случаев – увеличение на 460 случаев)			
Острое повреждение почек	Отношение шансов: 0,85 (95% ДИ: 0,51–1,41) Данные по 1281 пациентам, полученные в 2 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**56** на 1000	**48** на 1000	**Низкая** Ввиду косвенного характера данных и существенной неоднозначности их трактовки[7].	Предположительно, ремдесивир оказывает слабое влияние или не оказывает влияние на острое повреждение почек.
		Разница: **сокращение на 8 случаев на 1000** (95% ДИ: сокращение на 27 случаев – увеличение на 21 случай)			
Делирий	Отношение шансов: 1,22 (95% ДИ: 0,48–3,11) Данные по 1048 пациентам, полученные в 1 исследовании[4]. (рандомизированные контролируемые)	**16** на 1000	**19** на 1000	**Очень низкая** Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных и их чрезвычайно косвенного характера[8].	Способность ремдесивира провоцировать развитие делирия либо препятствовать его появлению в настоящее время остается невыясненной.
		Разница: **увеличение на 3 случая на 1000** (95% ДИ сокращение на 8 случаев – увеличение на 32 случая)			
Время до клинического улучшения состояния	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 1882 пациентам, полученные в 3 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**11,0** дней	**9,0** дней	**Низкая** Ввиду косвенного характера данных и существенной неоднозначности их трактовки[9].	Предположительно, ремдесивир оказывает слабое влияние, либо не оказывает влияние на время до клинического улучшения состояния.
		Разница: **СО ниже на 2,0** (95% ДИ снижение на 4,2 – увеличение на 0,9)			
Продолжительность госпитализации	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 1882 пациентам, полученные в 3 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**12,8** дней	**12,3** дней	**Низкая** Ввиду косвенного характера данных и существенной неоднозначности их трактовки[10].	Предположительно, ремдесивир оказывает слабое влияние либо не оказывает влияние на продолжительность госпитализации.
		Разница: **СО ниже на 0,5** (95% ДИ снижение на 3,3 – увеличение на 2,3)			

Продолжительность искусственной вентиляции легких	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 440 пациентам, полученные в 2 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**14,7** дней	**13,4** дней Разница: **СО ниже на 1,3** (95% ДИ снижение на 4,1 – увеличение на 1,5)	**Низкая** В связи с существенной неоднозначностью трактовки[11].	Предположительно, ремдесивир оказывает слабое влияние либо не оказывает влияние на продолжительность вентиляции легких.

1. Систематический обзор [7]. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** первичное исследование [16]. Риски летального исхода и искусственной вентиляции легких были определены на основании исследования ВОЗ SOLIDARITY для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.
2. **Риск систематической ошибки: существенный.** Два исследования отнесены экспертной группой к категории исследований с высоким риском систематической ошибки, так как отклонение от намеченного вмешательства во время их проведения вызвано достоверно или предположительно высоким риском систематической ошибки. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** 95% ДИ накрывает область минимально значимого различия (сокращение показателя смертности на 2%).
3. **Риск систематической ошибки: существенный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Широкие доверительные интервалы.
4. Систематический обзор [7]. **Уровень для сравнения / группа сравнения**: контрольная группа для выполнения сравнения в рамках изучения вмешательства. Применялась медианная частота событий для всех пациентов, которые были рандомизированы в группу стандартного лечения во всех рассмотренных исследованиях.
5. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Широкие доверительные интервалы.
6. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Широкие доверительные интервалы.
7. **Косвенный характер данных: существенный.** Одним из критериев оценки в исследованиях служили изменения уровня креатинина в сыворотке крови, а не важные для пациентов конечные результаты, например острое повреждение почек. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Широкие 95% достоверные интервалы.
8. **Косвенный характер данных: существенный.** Искомые и регистрируемые конечные результаты различаются (например, краткосрочные, суррогатные, не представляющие важность для пациентов). **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.**
9. **Косвенный характер данных: чрезвычайно. Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
10. **Косвенный характер данных: чрезвычайно. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Широкие доверительные интервалы.
11. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Широкие доверительные интервалы.

7.6 Системные кортикостероиды (опубликовано 2 сентября 2020 г.)

Работа над этим рекомендательным документом началась 22 июня 2020 г. после публикации предварительных данных исследования RECOVERY , которые к настоящему моменту имеют статус рецензированной публикации *[15]*. Кортикостероиды входят в примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств, они легко доступны во всем мире по невысокой цене и представляют интерес для всех групп заинтересованных сторон. В ходе работы группа по подготовке рекомендательного документа рассмотрела данные двух мета-анализов, в которых были объединены результаты восьми рандомизированных исследований (7184 участника) применения системных кортикостероидов для лечения COVID-19*[7][62]*. Кроме того, в основу обсуждения группы легли опубликованные данные двух других мета-анализов, в которых были объединены данные о безопасности применения системных кортикостероидов в популяциях пациентов, отличных от изучаемой, но соответствующих ей по важным параметрам.

Семнадцатого июля 2020 г. экспертная группа рассмотрела фактические данные, полученные в ходе восьми РКИ (7184 пациента), в которых сравнивалось применение системных кортикостероидов и стандартное лечение COVID-19. В самом масштабном из семи исследований, RECOVERY, изучалось влияние применения дексаметазона в дозировке 6 мг один раз в день (прием внутрь либо внутривенное введение) на протяжении не более 10 дней у 6425 госпитализированных пациентов в Соединенном Королевстве (2104 были рандомизированы в группу лечения дексаметазоном и 4321 — в группу стандартного лечения), а данные о смертности были представлены в разбивке по подгруппам (тяжелое и нетяжелое течение) *[15]*. К моменту рандомизации 16% пациентов получали респираторную поддержку методом инвазивной вентиляции легких либо находились на экстракорпоральной мембранной оксигенации; 60% находились на оксигенации (с применением неинвазивной вентиляции или без нее); 24% не получали какого-либо из этих видов помощи.

Данные семи других менее масштабных исследований охватывали 63 случая пациентов, которые не находились в крайне тяжелом состоянии, и порядка 700 пациентов, находившихся в крайне тяжелом состоянии (в разных исследованиях определение крайне тяжелого течения заболевания отличалось). Набор в последнее исследование проходил до 9 июня 2020 г., и около четырех пятых пациентов находились на инвазивной вентиляции легких; порядка половины были рандомизированы в группу лечения кортикостероидами и половина – в группу, не получавшую кортикостероидов. Имели место следующие схемы лечения кортикостероидами: метилпреднизолон – 40 мг каждые 12 часов на протяжении 3 дней, затем 20 мг каждые 12 часов на протяжении 3 дней (GLUCOCOVID) *[63]*; дексаметазон – 20 мг ежедневно на протяжении 5 дней, затем 10 мг ежедневно на протяжении 5 дней (два исследования, DEXA-COVID, CoDEX)*[64][65]*; гидрокортизон – 200 мг ежедневно в течение 4 – 7 дней, затем 100 мг ежедневно в течение 2 – 4 дней, затем 50 мг ежедневно на протяжении 2 – 3 дней (одно исследование, CAPE-COVID) *[66]*; гидрокортизон – 200 мг ежедневно в течение 7 дней (одно исследование, REMAP-CAP) *[17]*; метилпреднизолон – 40 мг, каждые 12 часов в течение 5 дней (одно исследование, Steroids-SARI) *[67]*.

Семь исследований проходили в пределах одной страны (Бразилия, Китай, Дания, Франция, Испания), а исследование REMAP-CAP проводилось в международном масштабе (набор в исследование проходил в 14 странах Европы, Австралии, Канаде, Новой Зеландии, Саудовской Аравии и Соединенном Королевстве). Смертность на 28-й день после рандомизации регистрировали во всех исследованиях за исключением двух, в одном из которых этот показатель регистрировали по состоянию на 21-й день и в другом — на 30-й. В одном из исследований (GLUCOCOVID, n=63) данные о смертности не были представлены в разбивке по подгруппам, в связи с чем экспертная группа приняла к рассмотрению только данные этого исследования, относящиеся к исходам искусственной вентиляции легких *[63]*. Данные еще одного исследования, вышедшие в свет 12 августа 2020 г. (MetCOVID)*[68]*, в котором была проведена рандомизация госпитализированных пациентов с подозрением на заражение вирусом SARS-CoV-2, были включены в опубликованные материалы проспективного мета-анализа в качестве дополнения, так как исследование было зарегистрировано после выполнения поиска в регистрах клинических испытаний. В дополнении было показано, что включение этих сведений улучшает согласованность данных и не оказывает существенного влияния на результаты исследования.

Влияние на показатель смертности в подгруппах

Во всех исследованиях проводилась оценка системного применения кортикостероидов только у пациентов с крайне тяжелым течением заболевания за исключением исследования RECOVERY, в которое производился набор госпитализированных пациентов с COVID-19. Экспертная группа рассмотрела результаты анализа данных исследования RECOVERY, полученных в подгруппах, в соответствии с которыми относительная эффективность системного применения кортикостероидов изменялась в зависимости от вида респираторной поддержки, которую получали пациенты на момент рандомизации. Исходя из одобренных экспертным сообществом критериев достоверности эффектов, наблюдаемых в подгруппах *[23]*, экспертная группа заключила, что достоверность наблюдаемого в подгруппах эффекта была достаточной для вынесения отдельных рекомендаций в отношении случаев тяжелого и нетяжелого течения COVID-19.

Тем не менее, признавая, что доступ к услугам здравоохранения во время пандемии может существенно различаться в разные периоды времени и в различных странах, экспертная группа приняла решение не рассматривать доступ к медицинским услугам (таким как госпитализация и дыхательная поддержка) в качестве критерия для определения популяции пациентов, на которую распространяется действие рекомендаций. Таким образом, экспертная группа связала модификацию эффекта, наблюдавшуюся в исследовании RECOVERY, с тяжестью заболевания.

Кроме того, комиссия признала факт использования различных определений для характеристики тяжести заболевания и применения мер респираторной поддержки. В клинических рекомендациях ВОЗ в отношении COVID-19, опубликованных 27 мая 2020 г. (версия 3), тяжесть заболевания COVID-19 определяется в зависимости от клинических показателей, однако в целях обеспечения единообразия с предыдущими рекомендациями ВОЗ пороговое значение насыщения крови кислородом изменено с 94% до 90% *[21]*. Критерии тяжести ВОЗ и три группы, выделенные по признаку тяжести заболевания, в отношении которых применимы рекомендации, представлены в разделе 6.

Справочная информация

Представленные ниже рекомендации в отношении использования кортикостероидов были впервые опубликованы в вариативных рекомендациях ВОЗ 2 сентября 2020 г., а также в журнале BMJ (BMJ Rapid Recommendations) 5 сентября 2020 г., где также были представлены ссылки на MAGICapp. Подробная информация (например, состав группы по подготовке рекомендаций) и фактические данные, положенные экспертной группой в основу данных рекомендаций, представлены в материале на веб-сайте ВОЗ.

Хотя рекомендации остаются неизменными, резюме фактических данных в отношении кортикостероидов у пациентов с COVID-19 было обновлено перед выходом в свет данной пятой версии вариативных рекомендаций. В настоящее время основой для определения величины показателя смертности в исходный момент времени служит исследование ВОЗ SOLIDARITY (так же как и для других препаратов, указанных в данных рекомендациях) *[16]*, а не изначально применявшееся когортное исследование ISARIC *[30]*, в котором риск смертности в глобальном масштабе, по-видимому, завышен. Кроме того, необходимость данного обновления объясняется потребностью в определении величины исходного риска смертности в резюме фактических данных, служащих для обоснования настоятельной рекомендации использовать ингибиторы IL-6 в целях лечения пациентов с тяжелой формой COVID-19 наряду со стандартом оказания помощи, назначение кортикостероидов в рамках которого обеспечивает относительное снижение смертности на 21%.

Рекомендуется	Обновленные фактические данные, рекомендация оставлена без изменений

Использование системных кортикостероидов рекомендуется и является более предпочтительным по сравнению с их неиспользованием

Практические сведения

Способ введения Системные кориткостероиды могут назначаться как для приема внутрь, так и для внутривенного введения. Необходимо заметить, что, несмотря на чрезвычайно высокую биодоступность дексаметазона (то есть концентрации в плазме крови после приема внутрь или внутривенного введения сопоставимы), у пациентов с крайне тяжелым течением заболевания ввиду нарушения функции кишечника всасывание питательных веществ или лекарственных средств может быть нарушено. Таким образом, при подозрении на дисфункцию кишечника у пациента клиницист может рассмотреть возможность внутривенного, а не перорального введения кортикостероидов.

Продолжительность Большинство пациентов получали дексаметазон в дозировке 6 мг в день на протяжении 10 дней, тем не менее, общая продолжительность схем лечения в семи рассмотренных исследованиях находилась в диапазоне от 5 до 14 дней, и на момент выписки из стационара оно, как правило, завершалось (то есть фактическая продолжительность лечения могла быть меньше, чем указанная в протоколах).

Дозировка Использование дексаметазона в лекарственной форме для приема один раз в день может способствовать более тщательному соблюдению режима лечения. Дексаметазон в дозировке 6 мг эквивалентен (по глюкокортикоидному действию) 150 мг гидрокортизона (например, 50 мг каждые 8 часов), 40 мг преднизона или 32 мг метилпреднизолона (например, 8 мг каждые 6 часов или 16 мг каждые 12 часов).

Наблюдение Целесообразно проведение мониторинга уровня глюкозы у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 независимо от анамнеза диабета.

Временные рамки Вопрос продолжительности лечения от момента дебюта симптомов стал для группы дискуссионным. В исследовании RECOVERY сообщается о результатах анализа данных в подгруппах, согласно которому начало лечения через 7 и более дней после возникновения симптомов заболевания может быть более предпочтительным, чем лечение в период до 7 дней от момента появления симптомов. Данные post hoc анализа в подгруппах, проведенного в рамках проспективного мета-анализа, не подтвердили эту гипотезу. По мнению ряда членов экспертной группы, переход к системному лечению кортикостероидами после развития иммунной реакции на репликацию вируса представляется оправданным, тем не менее, многие отметили, что момент дебюта симптомов зачастую невозможно достоверно установить на практике, а признаки тяжести заболевания нередко проявляются достаточно поздно (то есть свидетельствуют о колинейности тяжести заболевания и его продолжительности). Экспертная группа пришла к выводу о том, что имеющиеся фактические данные свидетельствуют о необходимости склоняться в пользу применения кортикостероидов при лечении пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19 (даже в том случае, если от момента появления симптомов прошло менее 7 дней) и склоняться в пользу отказа от применения кортикостероидов при лечении пациентов, не имеющих тяжелой формы заболевания (даже в том случае, если от момента появления симптомов прошло более 7 дней).

Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

Преимущества и вред	Существенные преимущества рекомендуемой альтернативы

По мнению членов экспертной группы, проголосовавших за вынесение условной рекомендации, информация о потенциальном вреде, связанном с системным применением кортикостероидов для лечения COVID-19, в соответствующих исследованиях представлена недостаточно. В период между двумя заседаниями экспертной группы таблица резюме наблюдений была дополнена косвенными данными, относящимися к потенциальным отрицательным эффектам системной терапии стероидами и полученными в исследованиях сепсиса, ОРДС, а также внебольничной пневмонии*[69][70]*. В целом эти данные характеризуются низкой степенью убедительности, тем не менее, они внушают определенный оптимизм и свидетельствуют о том, что прием кориткостероидов не был связан с дополнительным риском нежелательных явлений, за исключением возможного увеличения частоты гипергликемии (средняя степень убедительности данных, величина абсолютного эффекта: увеличение частоты на 46 случаев на 1000 пациентов, 95% ДИ в диапазоне от увеличения на 23 случая до увеличения на 72 случая) и гипернатриемии (средняя степень убедительности данных, увеличение частоты на 26 случаев на 1000 пациентов, 95% ДИ в диапазоне от увеличения на 13 случаев до увеличения на 41 случай). Кроме того, члены экспертной группы отметили, что с учетом ожидаемого влияния приема кортикостероидов на смертность большинство пациентов не будут склонны отказываться от данного

лечебного мероприятия с целью избежать неблагоприятных явлений, которые, как полагают, имеют меньшую значимость для большинства пациентов, чем летальный исход.

В отличие от новых средств, предлагаемых для лечения COVID-19, кортикостероиды для системного применения хорошо знакомы клиницистам по практической работе, и члены экспертной группы выразили уверенность в их общем профиле безопасности. Кроме того, члены экспертной группы выразили уверенность в том, что клиницистам, применяющим данный рекомендательный документ, будут известны другие возможные побочные эффекты и противопоказания для системной терапии кортикостероидами, которые могут различаться в зависимости от географической локализации и определяться эндемичной микрофлорой. Тем не менее, клиницисты должны с осторожностью подходить к применению кортикостероидов у пациентов с диабетом или ослабленным иммунитетом.

Помимо этого, экспертная группа вынесла данную рекомендацию на основании фактических данных средней степени убедительности в отношении сокращения 28-дневной смертности на 8,7% у пациентов с крайне тяжелым и на 6,7% у пациентов с тяжелым течением COVID-19, не находившихся в крайне тяжелом состоянии соответственно. В пятой версии данных вариативных рекомендаций оценочная величина риска в исходный момент времени была уточнена на основании данных исследования ВОЗ SOLIDARITY, которое, как представляется, является наилучшим источником прогностических данных в странах, столкнувшихся с пандемией COVID-19. В целом отмечается сокращение 28-дневной смертности на 3,3% в группе пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19; степень убедительности данных по-прежнему считается средней, комиссия полагает, что данные свидетельствуют об очевидных преимуществах для пациентов и не влекут необходимости изменения рекомендаций.

Предпочтения и ценностные ориентиры — Ожидается отсутствие существенных различий

Экспертная группа изучила поставленные перед ней вопросы с точки зрения ценностных ориентиров и предпочтений пациентов, однако в свете того, что пандемия ложится тяжким бременем на системы здравоохранения во всем мире, также уделила значительное внимание ресурсной обеспеченности и равноправному доступу. Работа строилась в предположении о том, что решающее значение для пациентов имеет сокращение смертности в связи с приемом кортикостероидов, а также о том, что не следует ожидать различия предпочтений, в том числе существенного, в отношении возможных вариантов лечения при тяжелом течении COVID-19.

Ресурсная оснащенность и другие аспекты — Применение рекомендуемой альтернативы не сопряжено с серьезными трудностями

Необходимость в ресурсной оснащенности, практическая осуществимость, обеспечение равноправия и соблюдения прав человека

При составлении этого рекомендательного документа экспертной группой рассмотрение изучаемых проблем происходило с точки зрения пациента, однако не меньшее внимание было уделено распределению ресурсов. При таком подходе в центре внимания находились издержки альтернативных возможностей, связанные со значительным масштабом оказания помощи в связи с COVID-19. В отличие от других изучаемых лекарственных средств для лечения COVID-19, которые, как правило, дороги, зачастую не лицензированы, труднодоступны и требуют наличия современной медицинской инфраструктуры, кортикостероиды для системного применения недороги, просты в применении и доступны во всем мире *[71]*. Дексаметазон и преднизолон – одни из самых часто встречающихся препаратов в национальных перечнях основных лекарственных средств; они включены в такие перечни в 95% стран мира. Дексаметазон был впервые включен ВОЗ в перечень основных лекарственных средств в 1977 г., а преднизолон – спустя еще 2 года *[72]*.

Таким образом, применение системных кортикостероидов относится к сравнительно небольшому числу вмешательств по поводу COVID-19, которые могут содействовать обеспечению более справедливого и равноправного доступа к здравоохранению. Сила данной рекомендации определяется перечисленными соображениями.

Приемлемость

Принимая во внимание простоту применения, относительно короткую продолжительность курса системной терапии кортикостероидами, а также в целом удовлетворительный профиль безопасности кортикостероидов для системного применения при их использовании в течение 7 – 10 дней, экспертная группа пришла к заключению о том, что степень приемлемости данного мероприятия высока.

Обоснование

Данная рекомендация была сделана после того, как на голосование был вынесен вопрос о степени убедительности рекомендации в пользу системного применения кортикостероидов. Из 23 членов экспертной группы, имеющих право голоса, 19 (83%) проголосовали в пользу настоятельной рекомендации и 4 (17%) — в пользу условной рекомендации. Ниже кратко изложено обоснование осторожной позиции, которой придерживались четверо членов экспертной группы и которую разделяли некоторые другие члены, проголосовавшие за вынесение настоятельной рекомендации.

Возможность применения

По мнению членов экспертной группы, проголосовавших за вынесение условной рекомендации, многие пациенты, которые могли удовлетворить критериям включения в исследование RECOVERY, не были допущены лечащими врачами к участию в испытании эффектов кортикостероидов, и вынесение настоятельной рекомендации, по их мнению, невозможно в отсутствие подробной характеристики исключенных пациентов. По мнению других членов экспертной группы, такая доля пациентов, исключенных из исследования, представляет собой норму для испытаний в условиях реальной клинической практики, а основной причиной для отказа в участии в исследовании (хотя сбор подробных сведений о причинах исключения не проводился), по-видимому, явилась опасность отмены кортикостероидов у пациентов, имеющих явные показания для их назначения (подтверждено в неформальной беседе с ведущим исследователем испытания RECOVERY). Члены экспертной группы отметили, что для курса лечения кортикостероидами продолжительностью 7–10 дней имеется крайне не большое число абсолютных противопоказаний, рекомендации ориентированы на среднестатистическую популяцию пациентов, и, очевидно, в случае, если лечащий врач считает, что данное лечебное мероприятие противопоказано для конкретного пациента, соответствующие рекомендации не должны применяться даже при их настоятельном характере.

Кроме того, экспертная группа пришла к выводу, что действие данной рекомендации распространяется на пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, независимо от их нахождения на стационарном лечении. Экспертная группа исходила из предположения о том, что пациенты, относящиеся к данной группе, будут проходить лечение на базе стационара и получать респираторную поддержку в виде оксигенации либо инвазивной или неинвазивной вентиляции легких при доступности этих видов помощи. Руководствуясь при вынесении настоятельной рекомендации положениями методологии GRADE, экспертная группа исходила из допущения о том, что после полноценного информирования все или почти все пациенты с тяжелым течением COVID-19 согласятся получать лечение кортикостероидами для системного применения. Очевидно, данное лечебное мероприятие может быть противопоказано для отдельных пациентов даже при наличии настоятельной рекомендации. Абсолютные противопоказания для проведения курса системной терапии кортикостероидами продолжительностью 7–10 дней встречаются редко. Выявляя возможные противопоказания, клиницист должен определить, лишают ли они пациента возможности получить лечение, которое может спасти жизнь.

Применимость данной рекомендации недостаточно ясна в случае популяций, которые были слабо представлены в рассмотренных исследованиях, например, среди детей, лиц с туберкулезом и ослабленным иммунитетом. Тем не менее, клиницисты также должны выяснить, существует ли риск лишить пациента лечения, которое может спасти жизнь. С другой стороны, экспертная группа пришла к убедительному выводу о том, что данная рекомендация должна распространяться на некоторые категории пациентов, не включенные в исследование, например, пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, которые не госпитализированы или не получают оксигенотерапию в связи с ограничениями ресурсного характера.

Данная рекомендация не распространяется на следующие случаи применения кортикостероидов: чрескожное или ингаляционное введение, схемы лечения высокими дозами или долгосрочного лечения либо профилактический прием.

Клиническая проблема / PICO

Популяция: пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (уточненная величина риска в исходный момент времени)
Вмешательство: стероидные препараты
Сравнение: стандарт оказания помощи

Резюме

<u>Обзор фактических сведений, относящихся к системным кортикостероидам</u>

В рамках шести исследований применение системных кортикостероидов оценивали только у пациентов с крайне тяжелым течением заболевания; в исследовании RECOVERY, в которое выполнялся набор госпитализированных пациентов с COVID-19, учет смертности проводили в подгруппах, в менее масштабном исследовании GLUCOCOVID, в которое также производился набор госпитализированных больных, такого учета не выполнялось. Экспертная группа рассмотрела результаты анализа данных исследования RECOVERY, полученных в подгруппах, в соответствии с которыми

относительная эффективность системного применения кортикостероидов изменялась в зависимости от вида респираторной поддержки, которую получали пациенты на момент рандомизации. Исходя из одобренных экспертным сообществом критериев достоверности эффектов, наблюдаемых в подгруппах *[23]*, экспертная группа заключила, что достоверность наблюдаемого в подгруппах эффекта была достаточной для вынесения отдельных рекомендаций в отношении случаев тяжелого и нетяжелого течения COVID-19.

Популяция. Представлены данные, полученные в семи исследованиях по 1703 пациентам с крайне тяжелым течением заболевания. В самом масштабном из семи исследований, RECOVERY, выполнена рандомизация 6425 госпитализированных пациентов в Соединенном Королевстве (2104 были рандомизированы в группу лечения дексаметазоном и 4321 — в группу стандартного лечения). К моменту рандомизации 16% пациентов получали респираторную поддержку методом инвазивной вентиляции легких либо находились на экстракорпоральной мембранной оксигенации; 60% находились на оксигенации (с применением неинвазивной вентиляции или без нее); 24% не получали какого-либо из этих видов помощи *[15]*. По данным о смертности, полученным в шести других менее масштабных исследованиях, которые охватывали порядка 700 пациентов с крайне тяжелым течением заболевания (определения крайне тяжелого течения различались в исследованиях) и набор в которые проходил до 9 июня 2020 г., порядка четырех пятых находились на инвазивной вентиляции легких; около половины были рандомизированы в группу лечения кортикостероидами, половина была рандомизирована в группу, не получавшую лечения кортикостероидами. Разбивка данных о пациентах с тяжелым и нетяжелым течением COVID-19 по соответствующим подгруппам была доступна только в исследовании RECOVERY (3883 пациента с тяжелым и 1535 пациентов с нетяжелым течением COVID-19). В одном из исследований (GLUCOVID, n=63) данные о смертности не были представлены в разбивке по подгруппам тяжелого и нетяжелого течения COVID-19 *[63]*, в связи с чем экспертная группа приняла к рассмотрению только данные этого исследования, относящиеся к исходам искусственной вентиляции легких.

Вмешательства. В исследовании RECOVERY изучалось влияние применения дексаметазона в дозировке 6 мг один раз в день (прием внутрь либо внутривенное введение) на протяжении не более 10 дней. Имели место другие схемы лечения кортикостероидами: дексаметазон 20 мг ежедневно на протяжении 5 дней, затем 10 мг ежедневно на протяжении 5 дней (два исследования, DEXA-COVID, CoDEX) ; гидрокортизон 200 мг ежедневно в течение 4–7 дней, затем 100 мг ежедневно в течение 2–4 дней, затем 50 мг ежедневно на протяжении 2–3 дней (одно исследование, CAPE-COVID) ; гидрокортизон 200 мг ежедневно в течение 7 дней (одно исследование, REMAP-CAP) ; метилпреднизолон 40 мг, каждые 12 часов в течение 5 дней (одно исследование, Steroids-SARI); и метилпреднизолон 40 мг, каждые 12 часов на протяжении 3 дней, затем 20 мг каждые 12 часов на протяжении 3 дней (одно исследование, GLUCOCOVID) *[7]*. Семь исследований проходили в пределах одной страны (Бразилия, Китай, Дания, Франция, Испания), тогда как исследование REMAP-CAP проводилось в международном масштабе (набор в исследование проходил в 14 странах Европы, Австралии, Канаде, Новой Зеландии, Саудовской Аравии и Соединенном Королевстве).

Исходы. Смертность на 28-й день после рандомизации регистрировали во всех исследованиях за исключением двух, в одном из которых этот показатель регистрировали по состоянию на 21-й день и в другом — на 30-й.

Конечный результат Временные рамки	**Результаты исследования и количественные показатели**	**Сравнение** стандарт оказания помощи	**Вмешательство** стероидные препараты	**Убедительность фактических данных** (качество фактических данных)	**Резюме в текстовом формате**
Уровень смертности 28 дней	Относительный риск: 0,79 (95% ДИ: 0,7–0,9) Данные по 1703 пациентам, полученные в 7 исследованиях[1]. (рандомизированные контролируемые)	**160** на 1000	**126** на 1000 Разница: **сокращение на 34 случая на 1000** (95% ДИ сокращение на 48 случаев – сокращение на 16 случаев)	**Умеренная** Ввиду высокой вероятности систематической ошибки[2].	Применение системных кортикостероидов, по-видимому, сокращает риск 28-дневной смертности, вызванной COVID-19, у пациентов с крайне тяжелым течением заболевания.
Потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких 28 дней	Относительный риск: 0,74 (95% ДИ: 0,59–0,93) Данные по 5481 пациентам, полученные в 2 исследованиях[1]. (рандомизированные контролируемые)	**116** на 1000	**86** на 1000 Разница: **сокращение на 30 случаев на 1000** (95% ДИ: сокращение на 48 случаев – сокращение на 8 случаев)	**Умеренная** Ввиду высокой вероятности систематической ошибки[3].	Применение системных кортикостероидов, по-видимому, снижает потребность в искусственной вентиляции легких.
Желудочно-кишечное кровотечение	Относительный риск: 1,06 (95% ДИ: 0,85–1,33) Данные по 5403 пациентам, полученные в 30 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**48** на 1000	**51** на 1000 Разница: **увеличение на 3 случая на 1000** (95% ДИ сокращение на 7 случаев – увеличение на 16 случаев)	**Низкая** Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных[5].	Прием кориткостероидов может не приводить к увеличению риска желудочно-кишечных кровотечений.

Случаи суперинфекции	Относительный риск: 1,01 (95% ДИ: 0,9–1,13) Данные по 6027 пациентам, полученные в 32 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**186** на 1000	**188** на 1000	**Низкая** Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных[6].	Прием кориткостероидов может не приводить к увеличению риска суперинфекции.
		Разница: **увеличение на 2 случая на 1000** (95% ДИ сокращение на 19 случаев – увеличение на 24 случая)			
Гипергликемия	Относительный риск: 1,16 (95% ДИ: 1,08–1,25) Данные по 8938 пациентам, полученные в 24 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**286** на 1000	**332** на 1000	**Умеренная** Ввиду крайне косвенного характера данных[7].	По-видимому, кортикостероиды приводят к повышению риска гипергликемии.
		Разница: **увеличение на 46 случаев на 1000** (95% ДИ увеличение на 23 случая – увеличение на 72 случая)			
Гипернатриемия	Относительный риск: 1,64 (95% ДИ: 1,32–2,03) Данные по 5015 пациентам, полученные в 6 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**40** на 1000	**66** на 1000	**Умеренная** Ввиду крайне косвенного характера данных.[8]	По-видимому, кортикостероиды приводят к повышению риска гипернатриемии
		Разница: **увеличение на 26 случаев на 1000** (95% ДИ увеличение на 13 случаев – увеличение на 41 случай)			
Нейромышечные расстройства, проявляющиеся слабостью	Относительный риск: 1,09 (95% ДИ: 0,86–1,39) Данные по 6358 пациентам, полученные в 8 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**69** на 1000	**75** на 1000	**Низкая** Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных[9].	Прием кориткостероидов может не приводить к увеличению риска нейромышечных расстройств, проявляющихся слабостью.
		Разница: **увеличение на 6 случаев на 1000** (95% ДИ сокращение на 10 случаев – увеличение на 27 случаев)			
Психоневротические состояния	Относительный риск: 0,81 (95% ДИ: 0,41–1,63) Данные по 1813 пациентам, полученные в 7 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**35** на 1000	**28** на 1000	**Низкая** Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных[10].	Прием кориткостероидов может не приводить к увеличению риска развития психоневротических состояний.
		Разница: **сокращение на 7 случаев на 1000** (95% ДИ сокращение на 21 случай – увеличение на 22 случая)			
Продолжительность госпитализации	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 6425 пациентам, полученные в одном исследовании[4]. (рандомизированное контролируемое)	**13** дней	**12** дней	**Низкая** Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки[11].	Применение стероидных средств может приводить к существенному сокращению продолжительности госпитализации.
		Разница: **нулевая величина снижения**			

1. Систематический обзор [7]. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** первичное исследование [16]. Уточненная по состоянию на май 2021 г. оценочная величина риска смертности: по данным исследования ВОЗ SOLIDARITY (считается наилучшим источником), 28-дневная смертность у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания составляет 14,6%. Данная оценочная величина скорригирована на 50% получавших кортикостероиды в рамках стандарта оказания помощи в исследовании SOLIDARITY.
2. **Риск систематической ошибки: существенный.** Отсутствие маскировки данных.
3. **Риск систематической ошибки: существенный.** Отсутствие маскировки данных.
4. **Косвенный характер данных: чрезвычайно. Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
5. **Косвенный характер данных: чрезвычайно. Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
6. **Косвенный характер данных: чрезвычайно.**
7. **Косвенный характер данных: чрезвычайно.**
8. **Косвенный характер данных: чрезвычайно. Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
9. **Косвенный характер данных: чрезвычайно. Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
10. **Риск систематической ошибки: существенный.** Отсутствие маскировки данных. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал не накрывает область, соответствующую полезному эффекту

Для пациентов с нетяжелым течением COVID-19 (отсутствие критериев тяжелой или крайне тяжелой инфекции).

Условная рекомендация не применять	Обновленные фактические данные, рекомендация оставлена без изменений
Применение кортикостероидов не рекомендуется.	

Практические сведения

В случае, если рассматривается применение кориткостероидов, невзирая на условную рекомендацию не применять кортикостероиды у пациентов с нетяжелым течением COVID-19, следует принять во внимание следующую практические сведения.

Способ введения. Системные кориткостероиды могут назначаться как для приема внутрь, так и для внутривенного введения. Необходимо заметить, что, несмотря на чрезвычайно высокую биодоступность дексаметазона (т.е. концентрации в плазме крови после приема внутрь или внутривенного введения сопоставимы), у пациентов с крайне тяжелым течением заболевания ввиду нарушения функции кишечника всасывание питательных веществ или лекарственных средств может быть нарушено. Таким образом, при подозрении на дисфункцию кишечника у пациента клиницист может рассмотреть возможность внутривенного, а не перорального введения кортикостероидов.

Продолжительность. Большинство пациентов получали дексаметазон в дозировке 6 мг в день на протяжении 10 дней, тем не менее, общая продолжительность схем лечения в семи рассмотренных исследованиях находилась в диапазоне от 5 до 14 дней, и на момент выписки из стационара оно, как правило, завершалось (т.е. фактическая продолжительность лечения могла быть меньше, чем указанная в протоколах).

Дозировка. Использование дексаметазона в лекарственной форме для приема один раз в день может способствовать более тщательному соблюдению режима лечения. Дексаметазон в дозировке 6 мг эквивалентен (по глюкокортикоидному действию) 150 мг гидрокортизона (например, 50 мг каждые 8 часов), 40 мг преднизона или 32 мг метилпреднизолона (например, 8 мг каждые 6 часов или 16 мг каждые 12 часов). Целесообразно проведение мониторинга уровня глюкозы у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 независимо от анамнеза диабета.

Временные рамки. Вопрос продолжительности лечения от момента дебюта симптомов стал для группы дискуссионным. В исследовании RECOVERY сообщается о результатах анализа данных в подгруппах, согласно которому начало лечения через 7 и более дней после возникновения симптомов заболевания может быть более предпочтительным, чем лечение в период до 7 дней от появления симптомов. Данные post hoc анализа в подгруппах, проведенного в рамках проспективного мета-анализа, не подтвердили эту гипотезу. По мнению ряда членов экспертной группы, переход к системному лечению кортикостероидами после развития иммунной реакции на репликацию вируса представляется оправданным, тем не менее, многие отметили, что момент дебюта симптомов зачастую невозможно достоверно установить на практике, а признаки тяжести заболевания нередко проявляются достаточно поздно (т.е. свидетельствуют о колинейности тяжести заболевания и его продолжительности). Экспертная группа пришла к выводу о том, что имеющиеся фактические данные свидетельствуют о необходимости склоняться в пользу применения кортикостероидов при лечении пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19 (даже в том случае, если от момента появления симптомов прошло менее 7 дней) и склоняться в пользу отказа от применения кортикостероидов при лечении пациентов, не имеющих тяжелой формы заболевания (даже в том случае, если от момента появления симптомов прошло более 7 дней).

Необходимо также принять во внимание наличие у пациента эндемичных инфекционных заболеваний, течение которых может усугубиться на фоне приема кортикостероидов. Например, при использовании стероидов в районах с эндемичным распространением стронгилоидоза, необходимо принять во внимание риск активизации возбудителя Strongyloides stercoralis на фоне приема кортикостероидов в целях лечения, диагностики или эмпирической терапии.

Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

Преимущества и вред

Рекомендация вынесена экспертной группой на основании фактических данных с низкой степенью убедительности, свидетельствующих о возможном увеличении 28-дневной смертности на 3,9% среди пациентов с COVID-19, которые не находятся в крайне тяжелом состоянии. Степень убедительности фактических данных для данной подгруппы была снижена в связи с существенной неоднозначностью трактовки (т.е. фактические сведения не позволяют исключить сокращения смертности), а также вероятностью систематической ошибки из-за отсутствия маскировки данных.
При вынесении условной рекомендации против произвольного применения системных кортикостероидов экспертная группа исходила из предположения о том, что большинство полноценно информированных лиц с нетяжелым течением заболевания будут склонны отказаться от системной терапии кортикостероидами, и в то же время значительная часть пациентов может склоняться к обсуждению этого варианта терапии с лечащими врачами *[20][21]*.

Примечание. В случае, если у беременной женщины имеется риск преждевременных родов на сроке беременности от 24 до 34 недель, ВОЗ рекомендует назначение лечения кортикостероидами в дородовом периоде при условии отсутствия признаков материнской инфекции и доступности надлежащей акушерской и неонатальной помощи.
Тем не менее, при наличии у пациентки COVID-19 легкого или среднетяжелого течения, клинические преимущества, связанные с антенатальным применением кортикостероидов, могут превосходить вероятный риск вреда для матери.

В этом случае в целях достижения информированного решения необходимо обсудить соотношение пользы и вреда для женщины и недоношенного младенца с самой пациенткой, так как оно может определяться клиническим состоянием женщины, ее собственными предпочтениями и пожеланиями членов семьи, а также доступностью ресурсов здравоохранения.

Предпочтения и ценностные ориентиры

Слабая или условная рекомендация сделана в связи с возможными различиями ценностных ориентиров и предпочтений пациентов. По мнению экспертной группы, большинство лиц с нетяжелым течением заболевания будут склонны отказаться от применения системных кортикостероидов. Тем не менее, многие пациенты могут предпочесть данное вмешательство после консультации с лечащим врачом.

Ресурсная оснащенность и другие аспекты

Необходимость в ресурсной оснащенности, практическая осуществимость, обеспечение равноправия и соблюдения прав человека

Кроме того, экспертная группа пришла к выводу о том, что в интересах гарантированного доступа пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 к системным кортикостероидам следует избегать назначения этого вмешательства тем пациентам, которым, исходя из имеющихся в настоящее время фактических сведений, оно может не принести пользы.

Обоснование

Данная рекомендация была вынесена на основании консенсусного решения.

Возможность применения

Действие данной рекомендации распространяется на пациентов с нетяжелым течением заболевания, независимо от их нахождения на стационарном лечении. Экспертная группа отметила, что для пациентов с нетяжелым течением COVID-19, как правило, не требуется экстренная госпитализация или респираторная поддержка, тем не менее, в ряде стран данные пациенты могут подлежать госпитализации исключительно в целях изоляции, и в этом случае не следует назначать лечение кортикостероидами для системного применения. Комиссия пришла к выводу о том, что лечение кортикостероидами для системного применения не следует отменять в случае, если оно было назначено пациентам ранее по другим причинам (например, пациенты с хронической обструктивной болезнью легких или другими заболеваниями аутоиммунной природы не должны прекращать курс лечения системными кориткостероидами для приема внутрь). В случае ухудшения клинической картины у пациента с нетяжелым течением COVID-19 (т.е. повышение частоты дыхательных движений, возникновение признаков дыхательной недостаточности или гипоксемии) необходимо назначение системной терапии кортикостероидами (см. первую рекомендацию в разделе 7.6).

Клиническая проблема / PICO

Популяция: пациенты нетяжелым течением COVID-19
Вмешательство: стероидные препараты
Сравнение: стандарт оказания помощи

Резюме

Обзор фактических сведений, относящихся к системным кортикостероидам

См. Резюме профиля данных для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

Конечный результат Временные рамки	**Результаты исследования и количественные показатели**	**Сравнение** стандарт оказания помощи	**Вмешательство** стероидные препараты	**Убедительность фактических данных** (качество фактических данных)	**Резюме в текстовом формате**
Уровень смертности 28 дней	Относительный риск: 1,22 (95% ДИ: 0,93–1,61) Данные по 1535 пациентам, полученные в одном исследовании[1]. (рандомизированное контролируемое)	**23** на 1000	**28** на 1000 Разница: **увеличение на 5 случаев на 1000** (95% ДИ сокращение на 2 случая – увеличение на 14 случаев)	**Низкая** Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки[2].	Применение системных кортикостероидов может приводить к увеличению риска 28-дневной смертности у пациентов с нетяжелым течением COVID-19.
Потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких 28 дней	Относительный риск: 0,74 (95% ДИ: 0,59–0,93) Данные по 5481 пациентам, полученные в двух исследованиях[2]. (рандомизированные контролируемые)	**116** на 1000	**86** на 1000 Разница: **сокращение на 30 случаев на 1000** (95% ДИ: сокращение на 48 случаев – сокращение на 8 случаев)	**Умеренная** Ввиду высокой вероятности систематической ошибки[3].	Применение системных кортикостероидов, по-видимому, снижает потребность в искусственной вентиляции легких.
Желудочно-кишечное кровотечение	Относительный риск: 1,06 (95% ДИ: 0,85–1,33) Данные по 5403 пациентам, полученные в 30 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**48** на 1000	**51** на 1000 Разница: **увеличение на 3 случая на 1000** (95% ДИ сокращение на 7 случаев – увеличение на 16 случаев)	**Низкая** Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных[5].	Прием коритостероидов может не приводить к увеличению риска желудочно-кишечных кровотечений.
Случаи суперинфекции	Относительный риск: 1,01 (95% ДИ: 0,9–1,13) Данные по 6027 пациентам, полученные в 32 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**186** на 1000	**188** на 1000 Разница: **увеличение на 2 случая на 1000** (95% ДИ сокращение на 19 случаев – увеличение на 24 случая)	**Низкая** Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных[6].	Прием коритостероидов может не приводить к увеличению риска суперинфекции.
Гипергликемия	Относительный риск: 1,16 (95% ДИ: 1,08–1,25) Данные по 8938 пациентам, полученные в 24 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**286** на 1000	**332** на 1000 Разница: **увеличение на 46 случаев на 1000** (95% ДИ увеличение на 23 случая – увеличение на 72 случая)	**Умеренная** Ввиду крайне косвенного характера данных[7].	По-видимому, кортикостероиды приводят к повышению риска гипергликемии.
Гипернатриемия	Относительный риск: 1,64 (95% ДИ: 1,32–2,03) Данные по 5015 пациентам, полученные в 6 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**40** на 1000	**66** на 1000 Разница: **увеличение на 26 случаев на 1000** (95% ДИ увеличение на 13 случаев – увеличение на 41 случай)	**Умеренная** Ввиду крайне косвенного характера данных[8].	По-видимому, кортикостероиды приводят к повышению риска гипернатриемии.
Нейромышечные расстройства, проявляющиеся слабостью	Относительный риск: 1,09 (95% ДИ: 0,86–1,39) Данные по 6358 пациентам, полученные в 8 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**69** на 1000	**75** на 1000 Разница: **увеличение на 6 случаев на 1000** (95% ДИ сокращение на 10 случаев – увеличение на 27 случаев)	**Низкая** Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных[9].	Прием коритостероидов может не приводить к увеличению риска нейромышечных расстройств, проявляющихся слабостью.
Психоневротические состояния	Относительный риск: 0,81 (95% ДИ: 0,41–1,63) Данные по 1813 пациентам, полученные в 7 исследованиях[4]. (рандомизированные контролируемые)	**35** на 1000	**28** на 1000 Разница: **сокращение на 7 случаев на 1000** (95% ДИ сокращение на 21 случай – увеличение на 22 случая)	**Низкая** Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных[10].	Прием коритостероидов может не приводить к увеличению риска развития психоневротических состояний.
Продолжительность госпитализации	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 6425 пациентам, полученные в одном исследовании[4]. (рандомизированное контролируемое)	**13** дней	**12** дней Разница: **нулевая величина снижения**	**Низкая** Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки[11].	Применение стероидных средств может приводить к существенному сокращению продолжительности госпитализации.

1. Систематический обзор [7]. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** первичное исследование [16]. Данные о смертности в исходный момент времени и искусственной вентиляции легких получены из контрольной группы исследования ВОЗ SOLIDATIRY.
2. **Риск систематической ошибки: существенный.** Отсутствие маскировки данных. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
3. **Риск систематической ошибки: существенный.** Отсутствие маскировки данных.
4. Систематический обзор [7]. **Уровень для сравнения / группа сравнения**: контрольная группа для выполнения сравнения в рамках изучения вмешательства.
5. **Косвенный характер данных: чрезвычайно. Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
6. **Косвенный характер данных: чрезвычайно. Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
7. **Косвенный характер данных: чрезвычайно.**
8. **Косвенный характер данных: чрезвычайно.**
9. **Косвенный характер данных: чрезвычайно. Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
10. **Косвенный характер данных: чрезвычайно. Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
11. **Риск систематической ошибки: существенный.** Отсутствие маскировки данных. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал не накрывает область, соответствующую полезному эффекту

8. МАЛОИЗУЧЕННЫЕ ВОПРОСЫ, НОВЫЕ ФАКТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ И ПОСЛЕДУЮЩИЕ НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рекомендации по лекарственным средствам для лечения COVID-19 отражают сохраняющуюся неопределенность в отношении влияния лечения на все важные для пациентов исходы. Кроме того, необходимы более качественные фактические сведения в отношении прогноза, а также ценностных ориентиров и предпочтений пациентов с COVID-19. В этом документе представлены основные аспекты, касающиеся блокаторов рецепторов к IL-6 и вызывающие неопределенность, которые были выявлены Группой по подготовке рекомендаций и дополняют аналогичную информацию предыдущих версий вариативных рекомендаций в отношении ивермектина, кортикостероидов, ремдесивира, гидроксихлорохина и комбинации лопинавира и ритонавира. Эти малоизученные вопросы могут лечь в основу дальнейших исследований, т.е. процесса поиска более актуальных и достоверных фактических данных для обоснования политических мер и практической работы. Кроме того, в документе представлены новые данные, которые продолжают поступать из многочисленных клинических исследований, посвященных борьбе против COVID-19.

Малоизученные вопросы и перспективы дальнейших исследований

Блокаторов рецепторов к IL-6 (несмотря на наличие настоятельной рекомендации сохраняется ряд вопросов):

- показатель смертности в долгосрочной перспективе, а также функциональные исходы у лиц, перенесших COVID-19;
- данные о безопасности с точки зрения внутрибольничной инфекции;
- данные о детях, беременных и лицах с ослабленным иммунитетом;
- пациенты с нетяжелым течением COVID-19
- иммунитет, а также риск последующего заражения, что может повлиять на риск смерти в 28-дневный период;
- исходы в зависимости от дозировки блокатора рецепторов к IL-6 и оптимального времени для начала курса.

Ивермектин

Принимая во внимание крайне низкую степень убедительности оценок, касающихся большинства важных исходов, которые представляют интерес, Группа по подготовке рекомендаций пришла к выводу о том, что для вынесения дальнейших рекомендаций в отношении клинического использования необходимы дополнительные высококачественные клинические исследования данного препарата. В том числе имеется в виду проведение РКИ как в группах стационарных и амбулаторных пациентов, так и пациентов с различной тяжестью заболевания, получающих лечение ивермектином по различным схемам. В центре внимания данных исследований должны находиться важные для пациентов исходы, такие как смертность, качество жизни, потребность в госпитализации, потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких и время до клинического или симптоматического улучшения. Кроме того, будет важно дать более полную характеристику возможных вредных последствий применения ивермектина у пациентов с COVID-19

Гидроксихлорохин

Группа по подготовке рекомендаций полагает, что, несмотря на остающиеся малоизученные вопросы, единообразные результаты клинических испытаний у пациентов с различной тяжестью и локализацией патологического процесса не дают оснований ожидать выявления при дальнейших исследованиях подгруппы пациентов, у которых применение гидроксихлорохина может положительно повлиять на важнейшие исходы (смертность, потребность в искусственной вентиляции легких).

Комбинация лопинавира и ритонавира

Группа по подготовке рекомендаций полагает, что, несмотря на остающиеся малоизученные вопросы, единообразные результаты клинических испытаний у пациентов с различной тяжестью и локализацией патологического процесса не дают оснований ожидать выявления при дальнейших исследованиях подгруппы пациентов, у которых применение комбинации лопинавира и ритонавира может положительно повлиять на важнейшие исходы (смертность, потребность в искусственной вентиляции легких).

Ремдесивир и влияние на следующие показатели:

- важные показатели, представляющие интерес, особенно те, которые влияют на распределение ресурсов, например, потребность в искусственной вентиляции легких, продолжительность искусственной вентиляции легких и продолжительность госпитализации;
- разделение на конкретные подгруппы, например, по признаку различного течения заболевания, времени (в днях) от момента начала заболевания, по принадлежности к категории детей, лиц пожилого возраста, беременных женщин, а также по продолжительности лечения;
- долгосрочный эффект, например, смертность или качество жизни в более продолжительной перспективе;
- безопасность в долгосрочной перспективе и редкие, но значимые побочные эффекты;
- конечные результаты, наблюдаемые пациентами, например тяжесть симптомов заболевания;
- конечные результаты при назначении в сочетании с другими лекарственными средствами, включая, но не ограничиваясь, кортикостероидами;
- влияние на вирусовыделение, элиминацию вируса и контагиозность пациентов.

Кортикостероиды и влияние на следующие показатели:

- показатель смертности в долгосрочной перспективе, а также функциональные исходы у лиц, перенесших COVID-19;
- пациенты с нетяжелым течением COVID-19 (то есть наличие пневмонии без гипоксемии);
- исходы лечения при одномоментном назначении дополнительных препаратов против COVID-19, например новых иммуномодуляторов; особую важность приобретает изучение лекарственного взаимодействия этих средств с кортикостероидами для системного применения; необходимо проведение сравнительных исследований системной терапии кортикостероидами с терапией каждым из средств для лечения тяжелой и крайне тяжелой формы COVID-19, которые проходят испытания в настоящее время (включая ремдесивир), либо сравнение комбинации этих средств и кортикостероидов для системного применения с монотерапией кортикостероидами для системного применения;
- иммунитет, а также риск последующего заражения, что может повлиять на риск смерти в 28-дневный период;
- исходы лечения в зависимости от лекарственной формы стероидного препарата, дозировки и оптимального времени для начала курса.

Новые фактические данные

Беспрецедентный объем запланированных и продолжающихся исследований, посвященных борьбе с COVID-19 – 3300 РКИ по состоянию на 1 июля 2021 г.,– свидетельствует о перспективе появления более актуальных и убедительных фактических данных для обоснования политических мер и практической работы *[14]*. Обзор зарегистрированных, а также проходящих в настоящее время испытаний средств для лечения и профилактики COVID-19 представлен в разделе текущих систематических обзоров зарегистрированных клинических испытаний средств для лечения COVID-19 на веб-сайте Обсерватории данных по инфекционным болезням, в постоянном систематическом обзоре зарегистрированных клинических испытаний средств против COVID-19 *[14]*, а также на веб-сайте ВОЗ и других информационных ресурсов, например инициативы COVID-NMA.

Большинство этих исследований характеризуются небольшим масштабом и различным методологическим качеством, в то время как крупные исследования, проходящие на национальных или международных платформах (например, RECOVERY, SOLIDARITY и DISCOVERY), в большей степени позволяют получить надежную доказательную базу для обоснования возможных вариантов лечения *[15][16][17][18]*. Кроме того, в подобных исследованиях существует возможность адаптации дизайна, стратегии набора участников и выбора исследуемых воздействий на основе новых наблюдений, примеры которых были представлены выше в разделе, посвященном малоизученным вопросам.

9. АВТОРСТВО, ВКЛАД, ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

АВТОРСТВО, ВКЛАД, ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

ВОЗ выражает признательность всем участникам за совместные усилия, направленные на ускорение, повышение эффективности, обеспечение надежности и транспарентности данной деятельности, включая всемерную поддержку в натуральной форме со стороны организации "Magic Evidence Ecosystem Foundation" (MAGIC), действующей в партнерстве с BMJ в области разработки и распространения данных вариативных рекомендаций, касающихся лекарственного лечения COVID-19, которые основаны на сведениях постоянного систематического обзора и сетевого анализа, проводимого исследователями Университета им. МакМастера в Канаде *[7]*, и проспективного парного мета-анализа, проводимого исследователями проекта ВОЗ REACT *[9]*.

Руководящий комитет ВОЗ по терапевтическим средствам

В состав комитета, который был утвержден Директором Департамента повышения уровня готовности стран и Главным научным сотрудником ВОЗ, входят представители различных департаментов, расположенных в штаб-квартире и региональных бюро ВОЗ. Секретариат ВОЗ проводит регулярные совещания для обсуждения срока очередного обновления рекомендаций на основе фактических данных, полученных от группы ВОЗ по оперативному обзору, а также из других источников, и выбирает членов **Группы по разработке рекомендаций** для составления текущих рекомендаций.

Джанет Диас (руководитель клинической группы по реагированию на COVID-19, Программа по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения, Женева); Джон Аппиа (руководитель направления ведения случаев заболевания, Региональное бюро ВОЗ для стран Африки); Лиза Аски (Департамент обеспечения качества, норм и стандартов); Сильвия Бертаньолио (Департамент по инфекционным и неинфекционным заболеваниям/клиническая группа по реагированию на COVID-19); Софи Харриет Деннис (направление профилактики инфекций и инфекционного контроля, а также клинического ведения случаев заболевания); Натан Форд (Департамент по ВИЧ/СПИДу и Глобальная программа по гепатиту); Киори Кодама (Региональное бюро ВОЗ для стран Восточного Средиземноморья/Программа по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения); Марта Ладо Кастро-Риал (клиническая группа по реагированию на COVID-19, Программа по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения, Женева); Лоренцо Моха (Департамент политики и стандартов в области медицинской продукции); Олуфеми Оладапо (Департамент по вопросам охраны сексуального и репродуктивного здоровья и научным исследованиям); Дина Пфайфер (Европейское региональное бюро ВОЗ/Программа по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения); Якобус Преллер (клиническая группа по реагированию на COVID-19); Прянка Релан (Департамент по вопросам комплексной медико-санитарной помощи/клиническая группа по реагированию на COVID-19); Людовик Ревей (Департамент по вопросам сбора данных и информации для здравоохранения, система урегулирования инцидентов в связи с COVID-19, Панамериканская организация здравоохранения); Васихаран Сатиямурти (Департамент по исследованиям в области здравоохранения, Отдел по научной работе); Арахна Сиахванг (клиническая группа по реагированию на COVID-19, Программа по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения, Женева); Энтони Соломон (Департамент по борьбе с забытыми тропическими болезнями); Хуан Сориано Ортис (клиническая группа по реагированию на COVID-19, Программа по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения, Женева); Пушпа Виджезинге (руководитель направления ведения случаев заболевания, Региональное бюро для стран Юго-Восточной Азии). При поддержке следующих сотрудников по проекту: Анни Колин (клиническая группа по реагированию на COVID-19, Программа по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения, Женева).

Решения о разработке рекомендаций и созыв заседаний Группы по подготовке рекомендаций находится полностью в сфере компетенции Руководящего комитета ВОЗ по терапевтическим средствам.

ВОЗ выражает признательность **Комитету по сотрудничеству в интересах разработки рекомендаций** за координацию взаимодействия ВОЗ и организации MAGIC в интересах оперативной разработки и распространения рекомендаций ВОЗ: Томас Агорицас (MAGIC, Университетская больница Женевы); Джанет Диас (Всемирная организация здравоохранения), Фиона Годли (British Medical Journal); Гордон Гайатт (Университет им. МакМастера, Канада); Навджойт Лэдер (British Medical Journal); Франсуа Ламонтань (Университет Шербрука, Канада); Сринивас Мерти (Университет Британской Колумбии, Канада); Брам Рохверг (Университет им. МакМастера, Канада), Арахна Сиахванг (Всемирная организация здравоохранения); Пер Олаф Вандвик (MAGIC, Университет Осло).

Группа по подготовке рекомендаций

Вагди Амин (Министерство здравоохранения и народонаселения, Египет); Фредерик Бауш (Университетская больница Женевы, Швейцария); Эрлина Бурхан (Кафедра инфекционных заболеваний органов дыхания и респираторной медицины, медицинский факультет, Университет Индонезии); Каролин Калфи (Калифорнийский университет, Сан-Франциско); Маурицио Чеккони (Научно-исследовательский госпиталь "Humanitas", Милан, Италия); Дункан Чанда (Центр инфекционных болезней взрослых, Университетская клиническая больница, Лусака, Замбия); Ву Кок Дат (Отделение инфекционных болезней, Ханойский медицинский университет, Вьетнам); Дю Бинь (Больница при медицинском колледже Пекинского союза, Пекин, Китай); Хейке Гедулд (Отделение экстренной медицины, Университет Стелленбоша, Южная Африка); Патрик Ги (пациент, входящий в состав комиссии, Соединенные Штаты Америки); Нерина Харли (Королевская больница

Мельбурна, больница Эпворта, Мельбурн, Австралия); Мадиха Хашими (Университет Зиауддина, Карачи, Пакистан); Манай Хела (Служба экстренной медицинской помощи, Тунис); Беверли Хант (Больница Гая и Св.Томаса, NHS Foundation Trust, Лондон); Сушил Кумар Кабра (Всеиндийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия); Сима Канда (пациент, входящий в состав комиссии, Онтарио, Канада); Летиция Кавано-Дурадо (Научно-исследовательский институт, больница Кюрасау, Сан-Паулу, Бразилия); Яе-Джин Ким (Медицинский факультет университета Сонгюнгван, Медицинский центр "Samsung", Сеул, Республика Корея); Нирандженан Киссун (Отделение педиатрии и экстренной медицины, Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Канада); Артур Квизера (Колледж медицинских наук Макерере, Кампала, Уганда); Йи Син Лео (Национальный центр инфекционных заболеваний, Сингапур); Имельда Махака (пациент, входящий в состав комиссии, Pangaea Harare, Зимбабве); Грета Мино (Больница Альсивар, Гуаякиль, Эквадор); Эммануэль Нсутебу (Медицинский город Шейха Шахбут, Абу-Даби); Наталья Пшеничная (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия); Нида Кадир (Кафедра пульмонологии и медицины критических состояний, Школа медицины Дэвида Геффена, Университет Калифорнии, Лос-Анджелес, Соединенные Штаты Америки); Сания Сабзвари (Университет Ага Хана, Карачи, Пакистан); Рохит Сарин (Национальный институт туберкулеза и респираторных заболеваний, Нью-Дели, Индия); Иньчжун Шень (Шанхайский клинический центр общественного здравоохранения, Фуданьский университет, Шанхай, Китай); Шалини Шри Ранганатан (Университет Коломбо, Шри-Ланка); Жоао Паулу Соуза (Университет Сан-Паулу, Бразилия); Мириам Штегеман (университетская клиника «Шарите», Берлин, Германия); Анн де Штуттер (Гентский университет, Бельгия); Себастьян Угарте (Медицинский факультет Университета Андреса Бельо, клиника "Indisa", Сантьяго, Чили); Сридхар Венкатапурам (Королевский колледж, Лондон); Дубула Вуйисека (пациент, входящий в состав комиссии, Университет Стелленбоша, Южная Африка); Ананда Виевиккрама (Министерство здравоохранения Шри-Ланки).

Руководители методического направления:

Брам Рохверг и Рид Семенюк (Университет им. МакМастера, Канада), Франсуа Ламонтань (Шербрукский университет, Канада).

Руководитель клинического направления:

Майкл Джейкобс (Royal Free London NHS Foundation Trust).

Эксперты-методологи:

Арнав Агарвал (Университет Торонто, Канада); Томас Агорицас (Университетская больница Женевы Швейцария); Ромина Бригнарделло-Петерсен (Университет им. МакМастера, Канада); Гордон Гайатт (Университет им. МакМастера, Канада); Джордж Томлинсон (University Health Network, Торонто, Канада); Пер Олав Вандвик (MAGIC, Университет Осло, Норвегия), Линан Цзэн (2-я университетская больница Западного Китая, Сычуаньский университет; Университет им. МакМастера).

Группа по проведению постоянного систематического обзора/СМА:

Арнав Агарвал (Университет Торонто, Канада); Томас Агорицас (организация "MAGIC", Университетская больница Женевы Швейцария); Джессика Бартошко (Университет им. МакМастера, Канада); Ромина Бригнарделло-Петерсен; Дерек К. Чу (Университет им. МакМастера, Канада); Рейчел Кубан (Университет им. МакМастера, Канада); Андреа Дарзи (Университет им. МакМастера, Канада); Тахира Девджи (Университет им. МакМастера, Канада); Бо Фан (Чунцинский медицинский университет, Чунцин, Китай); Кармен Фанг (William Osler Health Network, Торонто, Канада); Сигне Агнес Флотторп (Институт общественного здравоохранения, Университет Осло, Норвегия); Фарид Форутан (Университет им. МакМастера, Канада); Лонг Ге (Школа общественного здравоохранения, Университет Ланьчжоу, Ганьсу, Китай); Гордон Гайятт (Университет им. МакМастера, Канада); Ми Хань (Колледж медицины, Университет Чосон, Кванджу, Республика Корея); Диана Хилс-Ансделл (Университет им. МакМастера, Канада); Кимия Хонарманд (медицинский факультет университета Уэстерн, Лондон, Канада); Лянъин Хоу (Школа общественного здравоохранения, Университет Ланьчжоу, Ганьсу, Китай); Сяорон Хоу (Чунцинский медицинский университет, Чунцин, Китай); Куази Ибрагим (Университет им. МакМастера, Канада); Ариэль Ицкович (сотрудник больницы Hospital Alemán, Буэнос-Айрес, Аргентина); Елена Кум (Университет им. МакМастера, Канада); Франсуа Ламонтань, Цинь Лю (Школа общественного здравоохранения и управления, Чунцинский медицинский университет, Чунцин, Китай); Марк Лоэб (Университет им. МакМастера, Канада); Мора Маркуччи (Университет им. МакМастера, Канада); Шелли Л. Маклеод (Институт экстренной медицины имени Шварца и Рейзмана, Sinai Health, Торонто, Канада); Шархзад Мотаги, (Университет им. МакМастера, Канада); Сринивас Мерти; Рим Мустафа (Университет им. МакМастера, Канада); Джон Ди Нири (Университет им. МакМастера, Канада); Гектор Пардо-Хернандес (Иберо-американский Кокрановский центр, Биомедицинский научно-исследовательский институт Сант-Пау [IIB Sant Pau], Барселона, Испания); Анила Касим (Университет им. МакМастера, Канада); Габриэль Рада (фонд “Epistemonikos Foundation”, Сантьяго, Чили); Ирбаз бин Риас (Отделение гематологии и онкологии, Клиника Мейо в Рочестере, Рочестер, Соединенные Штаты Америки); Брам Рохверг (Университет им. МакМастера, Канада), Бехнам Садегирад (Университет им. МакМастера, Канада); Нигар Секерсиоглу (Университет им. МакМастера, Канада); Лулу Шенг (Школа общественного здравоохранения и управления, Чунцинский медицинский университет, Чунцин, Китай); Рид Семенюк; Ашвини Сриканта (Университет им. МакМастера, Канада); Шарлотта Свитцер (Университет им. МакМастера, Канада); Бритта Тендал (Школа общественного здравоохранения и профилактической медицины, Университет Монаша, Мельбурн, Австралия); Лехана Табане (Университет им. МакМастера, Канада); Джордж Томлинсон; Тари Тернер (Школа общественного здравоохранения

и профилактической медицины, Университет Монаша, Мельбурн, Австралия); Пер Олав Вандвик (организация "MAGIC", Университет Осло, Норвегия), Робин Вернуий (кафедра нефрологии и изучения гипертонии, Университетский медицинский центр Утрехта, Нидерланды); Андрес Витери-Гарсия (фонд "Epistemonikos Foundation", Сантьяго, Чили); Йин Ван (Университет им. МакМастера, Канада); Лян Яо (Университет им. МакМастера, Канада); Чжикан Йе (Университет им. МакМастера, Канада); Дина Зерааткар (Университет им. МакМастера, Канада)*[7]*.

Выражаем особую благодарность членам Рабочей группы ВОЗ по оперативной оценке фактических сведений в отношении лечения COVID-19 (REACT) за подготовленную публикацию: Association of Administration of Interleukin-6 Antagonists with Mortality and Other Outcomes Among Hospitalized Patients With COVID-19: A Prospective Meta-Analysis (Взаимосвязь применения антагонистов интерлейкина-6 со смертностью и другими исходами у пациентов, госпитализированных с COVID-19: проспективный мета-анализ)*[5]*.

Ману Шанкар-Хари; Клэр Вейл; Питер Дж. Годольфин; Дэвид Фишер; Джулиан Хиггинс; Франческа Спига; Елена Савович; Джейн Тирни; Нор Ариса Миснан; Габриэль Барон; Джули Бенбеништи; Линдси Берри; Никлас Броман; Александр Биази Кавальканти; Роос Колман; Стефани Де Байзер; Ленни Дерде; Пер Доминго; Шарифа Фарида Сайед Омар; Ана Фернандес-Крус; Тийс Феут; Фелипе Гарсия; Росарио Гарсия-Викунья; Исидоро Гонсалес-Альваро; Энтони Гордон; Ричард Хейнс; Оливье Эрмин; Питер Хорби; Нора Хорик; Кулдип Кумар; Барт Ламбрехт; Мартин Ландрей; Лорна Леал; Дэвид Ледерер; Элизабет Лоренци; Ксавье Мариетт; Николя Мерчанте; Нор Ариса Миснан; Шалини Мохан; Майкл Нивенс; Ярмо Окси; Хосе Перес-Молина; Реувен Пизов; Рафаэль Порчер; Симоне Постма; Рина Раджасуриар; Атхималаипет Раманан; Панкти Рейд; Авраам Рутгерс; Арансасу Санчо-Лопес; Тодд Сето; Сумати Шивапаласингам; Арвиндер Сингх Соин; Натали Стаплин; Джон Стоун; Гарт Стробен; Йонас Санден-Каллберг; Джулиан Торре-Сиснерос; Ларри Цай; Хуберт ван Хогстратен; Том ван Меертен; Вивиан Кордейро Вейга; Питер Вестервил; Сринивас Мерти; Джанет Диас; Джон Маршалл; Джонатан Стерн.

Выражаем особую признательность профессору Эндрю Оуэну (Кафедра молекулярной и клинической фармакологии, университет Ливерпуля) за вклад в фармакокинетический анализ ивермектина.

ВОЗ выражает особую признательность внешним рецензентам за ценные замечания:

Аула Аббара (организация «Врачи без границ»); Ясин Араби (Университет медицинских наук короля Сауда ибн Абдул-Азиза, Саудовская Аравия); Марсио да Фонсека (организация «Врачи без границ»); Ричард Коджан (Альянс в поддержку международных медицинских действий); Сашвин Сингх (организация «Врачи без границ»); Каролина Нанкларес (организация «Врачи без границ»).

На основании представленных в ВОЗ форм декларации интересов конфликта интересов у внешних рецензентов выявлено не было.

Инфографика

Выражаем особую признательность журналу BMJ за подготовку инфографики для данного рекомендательного документа.

Финансовая помощь

Адресной финансовой помощи для подготовки данного рекомендательного документа не выделялось; организация "MAGIC" оказала безвозмездную помощь и поддержку ВОЗ в условиях пандемии COVID-19.

Библиография

1. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021;397(10285):1637-1645. Pubmed Journal
2. The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. New Eng J Med 2021;384(16):1491-1502. Pubmed Journal
3. The REMAP-CAP Investigators. Effectiveness of tocilizumab, sarilumab, and anakinra for critically ill patients with COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 immune modulation therapy domain randomized clinical trial. medRxiv 2021. Journal
4. Лекарственная терапия при COVID-19: вариативные рекомендации. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020 г.; (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336729/WHO-2019-nCov-remdesivir-2020.1-rus.pdf, по состоянию на 6 июля 2021 г.). Веб-сайт
5. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group : Anti-interleukin-6 therapies for hospitalized patients with COVID-19: a protocol for a prospective meta-analysis of randomized trials. (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-PMA_protocols-anti-IL-6-2021.1, по состоянию на 1 июля 2021 г.).
6. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, Leo Y-S, Diaz J, Agarwal A, et. Al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020;370: m3379. Pubmed Journal
7. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2020;370: m2980. Pubmed Journal
8. Zeraatkar D, Cusano E, Diaz Martinez JP, Qasim A, Mangala S, Kum E, et al. Tocilizumab and sarilumab alone or in combination with corticosteroids for COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. 2021;
9. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies [REACT] Working Group : Association of administration of interleukin-6 antagonists with mortality and other outcomes among hospitalized patients with COVID-19: a prospective meta-analysis. JAMA 2021. Website
10. Lamontagne F, Agoritsas T, Siemieniuk R, Rochwerg B, Bartoszko J, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19. BMJ 2021;372: n526. Pubmed Journal
11. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [онлайновая база данных]. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/332779, по состоянию на 20 марта 2021 г.). Website
12. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations [онлайновый ресурс]. Our World in Data; 2021 (https://ourworldindata.org/covid-vaccinations, по состоянию на 20 марта 2021 г.). Website
13. Naci H, Kesselheim AS, Røttingen JA, Salanti G, Vandvik PO, Cipriani A. Producing and using timely comparative evidence on drugs: lessons from clinical trials for COVID-19. BMJ 2020;371: m3869. Pubmed Journal
14. Maguire BJ, Guérin PJ. A living systematic review protocol for COVID-19 clinical trial registrations. Wellcome Open Res 2020;5 60. Pubmed Journal
15. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - preliminary report. New Eng J Med 2020;384(8):693-704. Pubmed Journal
16. WHO SOLIDARITY Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial results. New Eng J Med 2021;384: 497-511. Pubmed Journal
17. The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators : Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. JAMA 2020;324(14):1317-1329. Pubmed Journal
18. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group : A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with COVID-19. New Eng J Med 2021;384(10):905-914. Pubmed Journal
19. Vandvik PO, Brandt L, Alonso-Coello P, Treweek S, Akl EA, Kristiansen A, Fog-Heen A, Agoritsas T, Montori VM, Guyatt G. Creating clinical practice guidelines we can trust, use, and share: a new era is imminent. Chest 2013;144(2):381-389. Pubmed Journal
20. Handbook for guideline development. Geneva: World Health Organization; 2008 (https://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf?ua=1, по состоянию на 18 февраля 2021 г.).
21. Клиническое ведение случаев COVID-19: вариативные рекомендации. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021 г. (WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1; https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882, по состоянию на 20 марта 2021 г.). Веб-сайт
22. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der Wees P. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. Ann Int Med 2012;156(7):525-531. Pubmed Journal

23. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Hayward RA, et al. Development of the Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. CMAJ 2020;192(32):E901-E906. Pubmed Journal

24. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924-926. Pubmed Journal

25. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008;336(7652):1049-1051. Pubmed Journal

26. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011;64(4):383-394. Pubmed Journal

27. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011;64(4):401-406. Pubmed Journal

28. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol 2013;66(7):726-735. Pubmed Journal

29. Xu C, Nolain P, Lu Q, Paccaly A, Iglesias-Rodriguez M, St John G, et al. Sarilumab and tocilizumab receptor occupancy (RO), and effects on C-reactive protein (CRP) levels, in patients with rheumatoid arthritis (RA). Ann Rheum Dis 2019;78: 719-720. Pubmed Website

30. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ 2020;369: m1985. Pubmed Journal

31. The BIRD recommendations on the use of ivermectin on COVID-19. 2021. (https://b3d2650e-e929-4448-a527-4eeb59304c7f.filesusr.com/ugd/593c4f_1324461135c749dab73ed7c71e47d316.pdf, по состоянию на 29 марта 2021 г.). Website

32. Stromectol® (ivermectin). Листок-вкладыш к препарату [онлайн]. Netherlands: MSD BV, 2009 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050742s026lbl.pdf, по состоянию на 20 марта 2021 г.). Website

33. Jermain B, Hanafin PO, Cao Y, Lifschitz A, Lanusse C, Rao GG. Development of a minimal physiologically-based pharmacokinetic model to simulate lung exposure in humans following oral administration of ivermectin for COVID-19 drug repurposing. J Pharm Sci 2020;109(12):3574-3578. Pubmed Journal

34. Arshad U, Pertinez H, Box H, Tatham L, Rajoli RKR, Curley P, et al. Prioritization of anti-SARS-Cov-2 drug repurposing opportunities based on plasma and target site concentrations derived from their established human pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther 2020;108(4):775-790. Pubmed Journal

35. Peña-Silva R, Duffull SB, Steer AC, Jaramillo-Rincon SX, Gwee A, Zhu X. Pharmacokinetic considerations on the repurposing of ivermectin for treatment of COVID-19. Br J Clin Pharmacol 2021;87(3):1589-1590. Pubmed Journal

36. de Melo GD, Lazarini F, Larrous F, Feige L, Kergoat L, Marchio A, et al. Anti-COVID-19 efficacy of ivermectin in the golden hamster. bioRxiv 2020. Journal Website

37. Parvez MSA, Karim MA, Hasan M, Jaman J, Karim Z, Tahsin T, et al. Prediction of potential inhibitors for RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2 using comprehensive drug repurposing and molecular docking approach. Int J Biol Macromol 2020;163 1787-1797. Pubmed Journal

38. Mody V, Ho J, Wills S, Mawri A, Lawson L, Ebert MCCJC, Fortin GM, Rayalam S, Taval S. Identification of 3-chymotrypsin like protease (3CLPro) inhibitors as potential anti-SARS-CoV-2 agents. Commun Biol 2021;4(1):93. Pubmed Journal

39. Arouche TDS, Martins AY, Ramalho TDC, Júnior RNC, Costa FLP, Filho TSDA, et al.. Molecular Docking of Azithromycin, Ritonavir, Lopinavir, Oseltamivir, Ivermectin and Heparin Interacting with Coronavirus Disease 2019 Main and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 3C-Like Proteases. J Nanosci Nanotechnol 2021;21(4):2075-2089. Pubmed Journal

40. Kalhor H, Sadeghi S, Abolhasani H, Kalhor R, Rahimi H. Repurposing of the approved small molecule drugs in order to inhibit SARS-CoV-2 S protein and human ACE2 interaction through virtual screening approaches. J Biomol Struct Dyn 2020; 1-16. Pubmed Journal

41. Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin Docks to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-binding Domain Attached to ACE2. In Vivo 34(5):3023-3026. Pubmed Journal

42. Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. Inflamm Res 2008;57(11):524-529. Pubmed Journal

43. Ventre E, Rozières A, Lenief V, Albert F, Rossio P, Laoubi L, et al. Topical ivermectin improves allergic skin inflammation. Allergy 2017;72(8):1212-1221. Pubmed Journal

44. Yan S, Ci X, Chen NA, Chen C, Li X, Chu X, et al. Anti-inflammatory effects of ivermectin in mouse model of allergic asthma. Inflamm Res 2011;60(6):589-596. Pubmed Journal
45. Krause RM, Buisson B, Bertrand S, Corringer PJ, Galzi JL, Changeux JP, et al. Ivermectin: a positive allosteric effector of the alpha7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor. Mol Pharmacol 1998;53(2):283-294. Pubmed
46. Okumuş N, Demirtürk N, Çetinkaya RA, Güner R, Avci IY, Orhan S, et al. Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. BMC Infect Dis 2021;21 411. Journal
47. Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, Haque WMMU. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study. IMC J Med Sci 2020;14(2):11-18. Journal
48. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulamir AS. Controlled randomized clinical trial on using ivermectin with doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. medRxiv 2020. Journal Website
49. Mohiuddin Chowdhury ATM, Shahbaz M, Karim MR, Islam J, Dan G, He S. A comparative study on ivermectin-doxycycline and hydroxychloroquine-azithromycin therapy on COVID-19 patients. EJMO 2021;5(1):63-70. Journal
50. Kirti R, Roy R, Pattadar C, et al. Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19 – a double blind randomized placebo-controlled trial. medRxiv 2021. Journal Website
51. Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, Allami A, Javadi A, Karampour A, et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: a randomized multi-center clinical trial. Research Square 2021. Journal Website
52. Mohan A, Tiwari P, Suri T, et al. Ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV): a randomized, placebo-controlled trial. Research Square 2021. Journal Website
53. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2021;325(14):1426-1435. Journal Website
54. Gonzalez JLB, González Gámez M, Enciso EAM, et al. Efficacy and safety of ivermectin and hydroxychloroquine in patients with severe COVID-19. A randomized controlled trial. medRxiv 2021. Journal Website
55. Elgazzar A, Hany B, Youssef SA, et al. Efficacy and Safety of Ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic. Research Square 2021. Journal Website
56. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - imprecision. Journal of clinical epidemiology 2011;64(12):1283-1293. Pubmed. Pubmed Journal
57. Rochwerg B, Agarwal A, Zeng L, Leo Y-S, Appiah JA, Agoritsas T, et al. Remdesivir for severe covid-19: a clinical practice guideline. BMJ 2020;370 m2924. Pubmed Journal
58. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health; 2020 (https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/, по состоянию на 1 июля 2021 г.). Website
59. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. NEJM 2020;383: 1813-1826. Pubmed Journal
60. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020;324(11):1048-1057. Pubmed Journal
61. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020;395(10236):1569-1578. Pubmed Journal
62. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT)Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality am ong critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. JAMA 2020;324(13):1330-1341. Pubmed Journal
63. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J, García-Ibarbia C. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). Wien Klin Wochenschr 2021;133(7-8):303-311.
64. Villar J. Efficacy of dexamethasone treatment for patients with ARDS caused by COVID-19 (DEXA-COVID19). ClinicalTrials.gov [Интернет]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT04325061. Имеется по адресу: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325061. Website
65. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, 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(13):1307-1316. Pubmed Journal
66. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020;324(13):1298-1306. Pubmed Journal

67. Glucocorticoid therapy for COVID-19 critically ill patients with severe acute respiratory failure (Steroids-SARI). ClinicalTrials.gov [Интернет]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT04244591. Имеется по адресу: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04244591.

68. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis 2020;72(9):e373-e381. Pubmed Journal

69. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochwerg B, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2020;192(27):E756-E767. Pubmed Journal

70. Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragon F, et al. Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2018;46(9):1411-1420. Pubmed Journal

71. Всемирная организация здравоохранения. Вопросы и ответы: дексаметазон и COVID-19 2020. Веб-сайт

72. Persaud N, Jiang M, Shaikh R, Bali A, Oronsaye E, Woods H, et al. Comparison of essential medicines lists in 137 countries. Bull World Health Org 2019;97(6):394-404. Pubmed Journal