

Лекарственная терапия при COVID-19

Вариативные рекомендации

24 сентября 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](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/).

WHO reference number: [WHO/2019-nCoV/therapeutics/2021.3](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/therapeutic-treatments)

Разделы

1. Резюме: что представляют собой данные вариативные рекомендации?.....	4
2. Список сокращений.....	7
3. Справочная информация.....	8
3.1 Причины опубликования данной версии рекомендаций.....	8
3.2 Кем составлены данные рекомендации?.....	8
3.3 Как получить доступ и пользоваться этим рекомендательным документом?.....	9
4. Методы: каким образом велась разработка этого рекомендательного документа.....	10
5. Актуальные данные.....	12
6. Какова целевая аудитория данных рекомендаций?.....	17
7. Рекомендации в отношении лекарственных средств.....	18
7.1 Комбинация казиривимаба и имдевимаба (нейтрализующие моноклональные антитела).....	18
7.2 Блокаторы рецепторов к IL-6 (опубликовано 6 июля 2021 г.).....	27
7.3 Ивермектин (опубликовано 31 марта 2021 г.).....	31
7.4 Гидроксихлорохин (опубликовано 17 декабря 2020 г.).....	39
7.5 Комбинация лопинавира и ритонавира (опубликовано 17 декабря 2020 г.).....	46
7.6 Ремдесивир (опубликовано 20 ноября 2020 г.).....	51
7.7 Системные кортикостероиды (опубликовано 2 сентября 2020 г.).....	57
8. Малоизученные вопросы, новые фактические данные и последующие научные исследования.....	67
9. Авторство, вклад, выражение признательности.....	69
Библиография.....	72

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 рекомендации в отношении комбинации нейтрализующих моноклональных антител (казиривимаб и имдевимаб), составленные на основании результатов четырех рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

Рекомендации. В данном обновлении экспертной группой сделана условная рекомендация применять комбинацию казиривимаба и имдевимаба для лечения нетяжелых случаев COVID-19 при наличии риска развития тяжелой формы заболевания: наиболее оптимальными кандидатами на использование данного вмешательства являются пациенты с наиболее высоким риском прогрессирования болезни. Кроме того, экспертная группа вынесла условную рекомендацию применять комбинацию казиривимаба и имдевимаба у пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19 при условии серонегативного статуса пациентов.

Ранее были вынесены в том числе следующие рекомендации:

- настоятельная рекомендация применять системные кортикостероиды у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19;
- настоятельная рекомендация применять блокаторы рецепторов к IL-6 (тоцилизумаб или сарилумаб) 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 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 профилактики [1] и лечения [2] COVID-19 ВОЗ наладила партнерское взаимодействие с некоммерческой организацией [MAGIC Evidence Ecosystem Foundation \(MAGIC\)](#). Кроме того, данные рекомендации основаны на результатах непрерывной работы по учету обновленных данных систематического обзора и сетевого

мета-анализа (ОДСМА) [5][6][7][8], и их публикация ведется журналом BMJ [3][4].

Актуальные данные. Рекомендации экспертной группы по применению комбинации казиривимаба и имдевимаба были подготовлены на основе ОДСМА, в котором были объединены результаты четырех РКИ с участием 4722 пациентов с нетяжелым течением заболевания [9][10], а также одного РКИ (RECOVERY) с участием 9785 пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19, в рамках которого был проведен важный анализ в подгруппах, направленный на оценку модификации эффекта в зависимости от серологического статуса пациентов (серопозитивный по сравнению с серонегативным) [11].

Анализ объединенных данных двух РКИ с участием 3432 пациентов показал, что вследствие крайне низкого исходного риска влияние рассматриваемого вмешательства на показатели смертности или потребности в искусственной вентиляции легких в группе пациентов с нетяжелым течением заболевания было незначительным или отсутствовало (средняя степень убедительности данных). Согласно данным по 4722 случаям нетяжелого течения заболевания, полученным в четырех РКИ,

применение комбинации казиривиламаба и имдевиламаба, вероятно, позволяет снизить потребность в госпитализации (средняя степень убедительности данных; отношение шансов [ОШ] 0,29; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,17–0,48; величина абсолютного эффекта с учетом уровня исходного риска пациентов, участвовавших в исследованиях: сокращение числа госпитализаций на 29 случаев на 1000 пациентов, 95% ДИ: в диапазоне от сокращения на 35 случаев до сокращения на 21 случай). Абсолютное преимущество применения данного средства терапии будет заметно выше у пациентов, имеющих наиболее высокий риск госпитализации, и значительно ниже у пациентов с низким риском (большинство пациентов с нетяжелым течением заболевания).

Применение комбинации казиривиламаба и имдевиламаба в общей популяции пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 может не оказывать влияния на уровень смертности (низкая степень убедительности данных; ОШ 0,94; 95% ДИ: 0,86–1,03; величина абсолютного эффекта: сокращение числа случаев смерти на 8 случаев на 1000 пациентов; 95% ДИ: в диапазоне от сокращения на 18 случаев до увеличения на 4 случая). Низкая степень убедительности данных связана с неоднозначностью трактовки данных и с высокой вероятностью наличия существенных различий в эффекте применения комбинации казиривиламаба и имдевиламаба у серопозитивных и у серонегативных пациентов, включенных в общую группу исследования. В указанной группе пациентов данные о влиянии вмешательства на потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и продолжительность госпитализации имели крайне низкую степень убедительности.

С другой стороны, достоверность эффектов, наблюдаемых в подгруппах, указывает на то, что применение комбинации казиривиламаба и имдевиламаба, вероятно, способствует снижению показателей смертности у серонегативных пациентов (средняя степень убедительности данных; ОР 0,85; 95% ДИ: 0,76–0,95; величина абсолютного эффекта при тяжелом течении заболевания: сокращение числа случаев смерти на 39 случаев на 1000 пациентов; 95% ДИ: в диапазоне от сокращения на 62 случая до сокращения на 13 случаев; величина абсолютного эффекта при крайне тяжелом течении: сокращение числа случаев смерти на 69 случаев на 1000 пациентов; 95% ДИ: в диапазоне от сокращения на 110 случаев до сокращения на 23 случая). В подгруппе серонегативных пациентов применение данного лечебного вмешательства, вероятно, приводит к снижению потребности в искусственной вентиляции легких (средняя степень убедительности данных; ОР 0,87; 95% ДИ: 0,77–0,98; величина абсолютного эффекта: сокращение числа пациентов, нуждающихся в ИВЛ, на 42 случая на 1000 пациентов; 95% ДИ: в диапазоне от сокращения на 74 случая до сокращения на 6 случаев). За исключением достоверных эффектов, наблюдаемых в указанных подгруппах, Группой по разработке рекомендаций не было найдено убедительных данных, подтверждающих наличие эффекта в подгруппах нетяжелых пациентов, выделенных на основании возраста или времени от момента начала заболевания, а также в подгруппах тяжелых и крайне тяжелых пациентов, выделенных на основании возраста, времени от момента начала заболевания и степени тяжести заболевания.

Разъяснение рекомендаций. При вынесении на основании фактических данных рекомендации использовать комбинацию казиривиламаба и имдевиламаба у пациентов с нетяжелым течением COVID-19 Группа по разработке рекомендаций признала ограниченную доступность данного препарата по отношению к размеру целевой группы пациентов, а также тот факт, что назначение данного вмешательства пациентам с низким риском принесет им очень незначительную пользу в плане снижения риска госпитализации. Поэтому условная рекомендация отражает мнение Группы по разработке рекомендаций о том, что применение данного препарата должно быть ограничено группой пациентов с высоким риском тяжелого течения. Несмотря на отсутствие общепринятого инструмента принятия решений, который позволил бы выявлять пациентов с высоким риском госпитализации, имеются данные о том, что к факторам, существенно повышающим риск, относятся отсутствие вакцинации, пожилой возраст, иммуносупрессия и наличие хронических заболеваний.

В случае пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением заболевания условная рекомендация в пользу применения комбинации казиривиламаба и имдевиламаба отражает вероятность того, что любые преимущества данного вида лечения будут наблюдаться только у серонегативных пациентов. Это подразумевает, что для определения показаний к назначению препарата в данной группе пациентов необходимо обеспечить быстрое установление серологического статуса пациента на момент появления признаков тяжелой или крайне тяжелой формы заболевания. В настоящее время доступен целый ряд относительно недорогих экспресс-тестов с адекватными диагностическими характеристиками, которые можно использовать для выявления серонегативных пациентов, имеющих наибольшие шансы получить пользу от применения комбинации казиривиламаба и имдевиламаба.

Справочная информация

В данном обновлении документа «Лекарственная терапия при COVID-19: вариативные рекомендации» экспертной группой вынесены две рекомендации по применению комбинированного препарата, содержащего нейтрализующие моноклональные антитела казирививмаб и имдевимаб: условная рекомендация в пользу применения данного препарата для лечения нетяжелых случаев заболевания (при наличии высокого риска развития тяжелых форм заболевания: наиболее оптимальными кандидатами на использование данного вмешательства являются пациенты с наиболее высоким риском тяжелого течения болезни); и условная рекомендация в пользу применения данного препарата для лечения тяжелых и крайне тяжелых случаев (при условии серонегативного статуса пациента).

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; и в [пятой версии](#), опубликованной 6 июля 2021 г., представлены рекомендации в отношении блокаторов рецепторов к IL-6 [2]. 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 MAGISapp, 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 [2] представлена на [веб-сайте ВОЗ](#), а также на веб-сайте журнала BMJ в разделе [Rapid Recommendations](#) [4] наряду с [обновляемыми данными сетевого мета-анализа](#) (ОДСМА) [5][7][6], которые являются важнейшим источником сведений для подготовки рекомендаций.

Указания с рекомендациями по профилактике COVID-19 опубликованы в качестве отдельного документа [3], и руководство ВОЗ «Клиническое ведение случаев COVID-19: вариативные рекомендации» также представлено в виде отдельной публикации [12].

2. Список сокращений

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

3. Справочная информация

По данным глобальной информационной панели Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на 2 сентября 2021 г. свыше 218 миллионов человек во всем мире имеют диагноз COVID-19 [13]. Пандемия унесла свыше 4,3 миллиона жизней [13]. В целом ряде стран с высоким уровнем дохода вакцинация оказывает существенное влияние на количество заболевших и показатели госпитализации, вместе с тем последствием ограничений глобального доступа к вакцинам является уязвимость многих групп населения [13][14]. 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 [15].

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 4200 испытаний по проблеме COVID-19 (см. раздел, посвященный новым данным) [16]. 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 [17][18][19][20]. 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 шестой и посвящена использованию комбинации казирививаба и имдевимаба у двух категорий пациентов: у пациентов с нетяжелой формой COVID-19 и у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением этого заболевания. Она подготовлена по результатам предварительно опубликованных данных четырех испытаний, которые проводились в рамках общего адаптивного рандомизированного мастер-протокола исследований в группе пациентов с нетяжелым течением заболевания, а также опубликованных данных исследования RECOVERY, посвященного вопросам ведения тяжелых и крайне тяжелых случаев заболевания [9][10][11].

Казиривимаб и имдевимаб представляют собой два отдельных нейтрализующих моноклональных антитела к вирусу SARS-CoV-2 и, таким образом, обладают механизмом действия, способным обеспечить положительный эффект при лечении заболевания COVID-19.

3.2 Кем составлены данные рекомендации?

Для подготовки рекомендаций, касающихся применения комбинации казирививаба и имдевимаба, ВОЗ созвала Группу по подготовке рекомендаций, в состав которой вошли 40 человек, в том числе 36 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. Технический отдел собрал и рассмотрел декларации интересов и установил, что 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 [4].

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 [22]. 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 [4].

Данные рекомендации доступны по следующим ссылкам:

- [на веб-сайте ВОЗ в формате PDF \[2\]](#)
- [в приложении MAGICapp в онлайнном многоуровневом формате](#)
- [в приложении WHO Academy](#)
- [в разделе «BMJ Rapid Recommendations» \[4\]](#)

Цель размещения в онлайнном формате данных и инструментов, например инфографики, заключается в упрощении поиска и внедрении рекомендаций в практическую работу клинициста. Онлайнный 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](#)) [22].

Дополнительные учебные модули и инструменты внедрения, предназначенные для работников здравоохранения, можно найти по следующим ссылкам:

- [Инструмент ВОЗ для прогнозирования потребностей в основных материалах и оборудовании для борьбы с COVID-19 \(COVID-ESFT\)](#)
- [Методическое пособие ВОЗ. Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции: версия, адаптированная для борьбы с COVID-19](#)
- [Открытая веб-платформа ВОЗ Openwho.org. Серия курсов по клиническому ведению заболеваний](#)
- [Приложение WHO Academy](#)

Кроме того, настоящие вариативные рекомендации ВОЗ используются для обоснования деятельности, осуществляемой в рамках [программы ВОЗ по предварительной квалификации лекарственных препаратов](#).

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 [2]. Методы приведены в соответствии с [Пособием ВОЗ по разработке руководящих принципов](#), а также с предварительно утвержденным протоколом (предложение о планировании) Комитета ВОЗ по разработке руководящих принципов [23].

Другие руководящие указания по теме

Данные вариативные 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 [12]. Первые пять версий этих вариативных рекомендаций ВОЗ под названием «[Лекарственная терапия при COVID-19](#)», в которых рассматривается применение кортикостероидов, ремдесивира, гидроксихлорохина, лопинавира и ритонавира, ивермектина, а также блокаторов рецепторов к IL-6, доступны на веб-сайте ВОЗ [2]. 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](#) [3].

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 [21]. Поставлена задача по разработке и опубликованию рекомендаций ВОЗ в течение шести недель 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)) [22][23].

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. Учет предварительно опубликованных данных, которые еще не прошли экспертную оценку, способствует быстрому обмену данными при чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, а включение таких данных в анализ способствует ускорению оценки средств для лекарственной терапии COVID-19 и их внедрению в клиническую практику. Методические рекомендации подлежат периодическому пересмотру, поскольку необходимо учитывать как фактические данные, прошедшие экспертную оценку за истекший период, так и новые данные. 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, касающейся применения комбинированного препарата казирививаба и имдевимаба, совещания ранее сформированной экспертной Группы по подготовке рекомендаций (см. раздел 9) созывались дважды. На первом совещании, состоявшемся 27 мая 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. После совещания члены Группы по подготовке рекомендаций заполнили разосланный по электронной почте опросник, призванный выяснить их мнение по поводу того, при какой величине снижения риска госпитализации пациенты с нетяжелой формой COVID-19 были бы склонны обращаться за получением лечения на основе комбинации казирививаба и имдевимаба. На втором заседании, которое прошло 29 июля 2021 г., Группа изучила аналитические данные, в частности данные по ранее определенным подгруппам, представленные в сводных таблицах результатов, и рассмотрела положение, в котором находятся пациенты, а также возможности практического осуществления данного вмешательства, после чего составила рекомендации для пациентов с нетяжелой формой COVID-19 и для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением болезни.

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 [5]. 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. Коллектив методологов выполнил оценку достоверности выделения подгрупп с применением инструмента ICEMAN [24].

Этап 4. Окончательные рекомендации

На основе методологии GRADE была определена степень убедительности фактических данных, а также характер и сила рекомендаций [25][26]. 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 учтены 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) [27];
- качество/убедительность фактических данных [25][28];
- ценностные ориентиры и предпочтения пациентов [29];
- ресурсная оснащенность и другие аспекты (включая соображения практической осуществимости, применимости, равноправия) [29];
- 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 [27];
- согласно методологии GRADE, рекомендации характеризуются по своей силе как условные или настоятельные. В случае несогласия членов Группы по подготовке рекомендаций с оценкой фактических сведений или силы рекомендаций ВОЗ применяет процедуру голосования по установленной методике [26][29].

Этап 5. Внешний и внутренний обзор

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

5. Актуальные данные

В этом разделе представлена информация, которую Группа по подготовке рекомендаций запросила и применяла при разработке рекомендаций в отношении применения казиривимаба и имдевимаба.

Механизм действия

Казиривимаб и имдевимаб представляют собой препараты двух полностью человеческих антител (REGN10933 и REGN10987). Механизм их действия весьма убедителен: они связываются со спайк-белком вируса SARS-CoV-2 [30] и уже доказали свою противовирусную активность в модельных испытаниях на макаках-резусах и переднеазиатских хомяках [31]. Данные о фармакокинетике препарата, полученные у пациентов с нетяжелым течением COVID-19, показывают, что внутривенное введение комбинации этих лекарственных средств в общей дозе 1200 мг (по 600 мг каждого антитела) или выше обеспечивает достижение и поддержание противовирусных концентраций обоих антител в течение как минимум 28 дней [10]. Кроме того, было установлено, что и подкожное введение препарата в общей дозе 1200 мг (по 600 мг каждого антитела), применявшееся в группе неинфицированных лиц с профилактической целью, позволяет достичь стабильного уровня противовирусных концентраций обоих антител [32]. Период полувыведения обоих антител составляет от 25 до 37 дней. В настоящее время отсутствуют сведения о фармакокинетике казиривимаба и имдевимаба у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, важность которых обусловлена сообщениями о снижении сывороточной концентрации других моноклональных антител на фоне системной воспалительной реакции организма и корреляции уровня антител с уровнем сывороточной концентрации альбумина и С-реактивного белка [33]. Согласно другим опубликованным данным, при комбинированном применении антител они сохраняют свою активность в отношении циркулирующих в настоящее время вариантов вируса, значимых для общественного здравоохранения [34].

Хотя механизм действия препарата на основе антител свидетельствует о высокой вероятности его эффективности, было предположено, что он может по-разному действовать на пациентов, в организме которых произошла выработка собственных антител к спайк-белку SARS-CoV-2 (далее – серопозитивные пациенты), и на тех, у кого такие антитела отсутствуют (далее – серонегативные пациенты). Согласно гипотезе, действие препарата может быть более выраженным у серонегативных лиц, еще не сформировавших эффективный гуморальный иммунный ответ, или же проявляться только у этой категории пациентов.

Преимущества и вред

Члены Группы по подготовке рекомендаций определили приоритеты конечных результатов (с точки зрения пациентов) по шкале от 9 [крайне важно] до 1 [не важно] в группе пациентов с нетяжелым течением COVID-19 и в группе пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (таблицы 1 и 2 ниже). 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].

Оценка риска в исходный момент времени

В резюме фактических данных, которые легли в основу рекомендаций документа, представлено сравнение прогнозируемого абсолютного эффекта от применения комбинации казиривимаба и имдевимаба со стандартом оказания помощи применительно ко всем важным для пациентов конечным результатам. При определении абсолютного эффекта лечения пользуются прогностическими данными (то есть оценка риска в исходный момент времени) в сочетании с относительными оценками эффектов (например, отношение рисков [ОР], ОШ), которые получены по результатам ОДСМА.

Ценностные ориентиры и предпочтения

Достаточного объема сведений для Группы по подготовке рекомендаций, содержащих основанное на фактических данных 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. Представления о ценностных ориентирах и предпочтениях пациентов были прежде всего основаны на личном опыте входивших в состав Группы пациентов, которые сами перенесли 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.

Пациенты с нетяжелым течением заболевания

Отбор и оценка значимости конечных результатов

Члены Группы по подготовке рекомендаций определили приоритеты конечных результатов с точки зрения пациентов с нетяжелым течением заболевания (таблица 1).

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

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

СО: стандартное отклонение.

Примечание: 7–9: крайне важно; 4–6: важно; 1–3: маловажно.

Резюме фактических данных

Резюме фактических данных было составлено на основе ОДСМА [7] четырех клинических испытаний с участием 4722 пациентов с нетяжелым течением заболевания [9][10]. Все исследования были зарегистрированы и доступны в форме препринта. Описание клинических испытаний представлено в [таблице 3](#).

Согласно полученным данным, применение комбинации казиривила и имдевила, вероятно, позволяет снизить риск госпитализации (средняя степень убедительности данных), то есть влияет на исход, который, по оценкам Группы по подготовке рекомендаций, имеет крайне важное значение для пациентов с нетяжелым течением COVID-19. Относительное снижение частоты госпитализации (ОШ 0,29; 95% ДИ: 0,17–0,48), рассчитываемое при использовании исходного показателя частоты госпитализации в трех исследованиях (4,2%), приводит к сокращению числа госпитализаций на 39 случаев на 1000 пациентов (95% ДИ: в диапазоне от сокращения на 35 случаев до сокращения на 21 случай). Степень убедительности фактических данных была понижена до среднего уровня в связи с вероятностью снижения эффективности препарата в отношении новых вариантов вируса SARS-CoV-2. Абсолютное преимущество данного вида лечения в плане сокращения риска госпитализации будет наибольшим для пациентов, имеющих наиболее высокий риск госпитализации, и меньшим для большинства населения с низким риском. Кроме того, применение комбинации казиривила и имдевила, вероятно, приводит к снижению продолжительности госпитализации, составляющему, по наиболее вероятным оценкам, от 9,6 до 8,2 дня (средняя разность [СР] на 1,4 дня меньше; 95% ДИ: от сокращения на 4,6 дня до увеличения на 1,8 дня; средняя степень убедительности данных). Применение препарата крайне редко сопровождается развитием аллергических реакций и серьезных побочных явлений.

Согласно объединенным данным четырех РКИ с участием 4722 пациентов, влияние комбинации казиривила и имдевила на показатели смертности было незначительным или отсутствовало (средняя степень убедительности данных). Группа по подготовке рекомендаций понизила степень убедительности данных ввиду их косвенного характера: абсолютный риск летального исхода в общей популяции участников исследования был очень низким

(2 случая на 1000 пациентов), при этом сохраняется возможность достижения небольшого, но значимого снижения смертности в группе пациентов с наиболее высоким риском госпитализации. Аналогичный вывод, основанный на анализе данных 3432 пациентов с очень низким исходным риском потребности в искусственной вентиляции легких – 4 случая на 1000 пациентов, был сделан и в отношении влияния препарата на потребность в искусственной вентиляции легких.

Анализ в подгруппах

Группой по подготовке рекомендаций не было найдено убедительных данных, подтверждающих наличие эффектов в подгруппах пациентов с нетяжелым течением COVID-19, выделенных по критерию возраста пациента или времени от момента начала заболевания.

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

При оценке исходного риска у пациентов с нетяжелым течением COVID-19 Группа по подготовке рекомендаций использовала медианное значение данного показателя в контрольной группе четырех РКИ, данные которых включались в анализ. Применительно к риску госпитализации – основному конечному результату, послужившему основанием для вынесения рекомендации в пользу применения комбинации казиривиламаба и имдевиламаба, – исходный риск составил 4,2% (42 случая на 1000 пациентов). Для того чтобы увеличить статистическую мощность исследования при выявлении возможных эффектов лечения, в указанные клинические испытания были набраны пациенты с повышенным риском госпитализации. Это означает, что исходный риск госпитализации, составлявший 4,2%, был заметно выше, чем для большинства пациентов с нетяжелой формой COVID-19. Кроме того, уровень риска пациентов колеблется в широких пределах, и абсолютное преимущество от применения данного вмешательства будет сильно зависеть от индивидуального риска.

Ценностные ориентиры и предпочтения

В случае пациентов с нетяжелым течением заболевания серьезную проблему представляет собой ограниченная доступность казиривиламаба и имдевиламаба по отношению к числу инфицированных лиц. Члены Группы по подготовке рекомендаций заполнили опросник, в котором высказали свое мнение относительно того, при какой величине снижения риска госпитализации пациенты с нетяжелой формой инфекции были бы склонны использовать комбинацию казиривиламаба и имдевиламаба. Соображения, высказанные группой экспертов, позволили предположить, что большинство пациентов с риском госпитализации, превышающим 10%, и, соответственно, снижением риска в абсолютном выражении примерно на 6%, предпочтут пройти лечение, в то время как большинство пациентов с риском ниже этого уровня будут склонны воздержаться от него. Таким образом, подавляющее большинство пациентов с риском, существенно превышающим 10%, предпочтут получить лечение, а подавляющее большинство пациентов с существенно более низким риском откажутся от него.

Пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением болезни

Отбор и оценка значимости конечных результатов

Члены Группы по подготовке рекомендаций определили приоритеты конечных результатов с точки зрения пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания (таблица 2).

Таблица 2. Оценка конечных результатов с точки зрения пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания 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: 7–9: крайне важно; 4–6: важно; 1–3: маловажно.

Резюме фактических данных

Резюме фактических данных было основано на СМА результатов одного крупного исследования (RECOVERY) с участием 9785 пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19, большинство из которых получали кортикостероиды [11]. Данное исследование было зарегистрировано и доступно в форме препринта. Описание исследования представлено в [таблице 3](#).

Если не учитывать серологический статус пациентов, то при анализе данных общей популяции пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 остается неопределенным, приводит ли применение комбинации казиривиламаба и имдевиламаба к значимому снижению смертности (ОШ 0,94; 95% ДИ: 0,86-1,03; величина абсолютного эффекта: сокращение числа случаев смерти на 8 случаев на 1000 пациентов; 95% ДИ: в диапазоне от сокращения на 18 случаев до увеличения

на 4 случая; низкая степень убедительности данных). Низкая степень убедительности данных связана с неоднозначностью трактовки и косвенным характером данных, а также с высокой вероятностью наличия существенных различий в эффекте применения комбинации казиривимаба и имдевимаба у серопозитивных и у серонегативных пациентов, включенных в общую группу исследования (см. ниже). Степень убедительности фактически данных в отношении показателей потребности в искусственной вентиляции легких и продолжительности госпитализации была оценена как очень низкая с учетом дополнительного риска систематической ошибки, которая могла иметь место на фоне отсутствия маскировки данных.

Анализ в подгруппах

Высокая достоверность эффектов, наблюдаемых в подгруппах, позволила заключить, что применение комбинации казиривимаба и имдевимаба, вероятно, позволяет снизить уровень смертности у серонегативных пациентов, но не у серопозитивных пациентов. На основании данных по 3153 пациентам, полученным в исследовании RECOVERY, прогнозируемое снижение относительного риска летального исхода у серонегативных пациентов, получавших комбинацию казиривимаба и имдевимаба, составило 0,85 (95% ДИ: 0,76–0,95; величина абсолютного эффекта: сокращение числа случаев смерти на 39 случаев на 1000 пациентов; 95% ДИ: в диапазоне от сокращения на 62 случая до сокращения на 13 случаев; средняя степень убедительности данных обусловлена неоднозначностью трактовки данных и косвенным характером данных ввиду возможной потери преимуществ данной терапии в случае появления в будущем новых вариантов вируса SARS-CoV-2). В подгруппе серонегативных пациентов применение данного препарата может приводить к снижению потребности в искусственной вентиляции легких (ОР 0,87; 95% ДИ: 0,77–0,98; величина абсолютного эффекта: сокращение числа пациентов, нуждающихся в ИВЛ, на 42 случая на 1000 пациентов; 95% ДИ: в диапазоне от сокращения на 74 случая до сокращения на 6 случаев; низкая степень убедительности данных ввиду высокой вероятности систематической ошибки, косвенного характера данных и неоднозначности их трактовки).

Степень достоверности эффекта, наблюдаемого в подгруппах, оценивалась с использованием инструмента ICEMAN [24]. В пользу достоверности эффекта, выявленного в подгруппах, свидетельствовали следующие важные факторы: наличие у исследователей априорной гипотезы в отношении направления эффекта в подгруппах; небольшое количество таких гипотез; фактические данные, основанные на сравнении подгрупп пациентов в каждом исследовании; предположение о существовании схожего эффекта в подгруппах в отношении потребности в искусственной вентиляции легких; значение p при проверке взаимодействия между переменными, составившее 0,001. На рисунке 1 изображена лесовидная диаграмма, на которой представлены точечная оценка и доверительный интервал показателя влияния изучаемого вмешательства на смертность среди серопозитивных и серонегативных пациентов, свидетельствующая о пользе применения вмешательства в группе серонегативных пациентов, точечная оценка, указывающая на отрицательный эффект изучаемого средства терапии у серопозитивных пациентов, и отсутствие перекрытия доверительных интервалов, что соответствует значению $p=0,001$, определенному в тесте взаимодействия [11].

Рисунок 1. Показатели смертности у серопозитивных и серонегативных пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

Исход, подгруппа	REGEN-COV	Стандарт оказания помощи	ОР (95% ДИ)
Летальный исход в течение 28 дней ($\chi^2_1 = 10,1; p=0,001$)			
Серонегативные	396/1633 (24%)	451/1520 (30%)	0,80 (0,70–0,91)
Серопозитивные	411/2636 (16%)	383/2636 (15%)	1,09 (0,95–1,26)
Статус неизвестен	137/570 (24%)	192/790 (24%)	0,98 (0,78–1,22)
Все участники	944/4839 (20%)	1026/4946 (21%)	0,94 (0,86–1,03)

ДИ – доверительный интервал, ОР – относительный риск.

Данные очень низкой степени убедительности указывают на возможность сокращения сроков госпитализации у серонегативных пациентов. Помимо зарегистрированных эффектов в подгруппах, выделенных по критерию серологического статуса, экспертной группой не было найдено убедительных данных, подтверждающих наличие эффекта в подгруппах пациентов различного возраста, с различной продолжительностью периода от начала заболевания или с различной тяжестью заболевания (при сравнении пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением болезни).

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

Для оценки важного показателя смертности в группе пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 был взят оценочный показатель исходного риска наступления летального исхода, равный 13% (130 случаев на 1000 пациентов). Как и в отношении других соответствующих рекомендаций, представленных в данном документе, величина исходного риска смертности заимствована из исследования SOLIDARITY для пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формами COVID-19 с внесением поправки на лечебный эффект применения кортикостероидов. По мнению членов Группы по подготовке рекомендаций, наиболее оптимальным источником фактических данных для оценки исходного риска смертности в группе серонегативных пациентов является контрольная группа исследования RECOVERY. Риск летального исхода у

серонегативных пациентов как с тяжелым (26%; 260 случаев на 1000 пациентов), так и с крайне тяжелым (46%; 460 случаев на 1000 пациентов) течением заболевания был значительно выше, чем в общей популяции. Таким образом, серонегативные пациенты представляют собой группу очень высокого риска, что объясняет существенное снижение абсолютного риска смертности в этой группе (3,9% при тяжелой форме и 6,9% при крайне тяжелой форме заболевания), несмотря на достаточно незначительное снижение относительного риска на 15%.

Ценностные ориентиры и предпочтения

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. В данном случае соображения практической осуществимости сыграли важную роль в вынесении рекомендации условного характера. Применительно к пациентам с тяжелой и крайне тяжелой формами заболевания существенные трудности создает как ограниченная доступность терапевтических средств, так и необходимость при определении тактики лечения проводить серологическое тестирование с целью выявления серонегативных пациентов.

6. Какова целевая аудитория данных рекомендаций?

Справочная информация

Рекомендации в отношении лекарственных средств для лечения COVID-19 относятся ко всем пациентам, страдающим COVID-19. Для некоторых подгрупп пациентов, например, выделенных по критерию тяжести течения COVID-19, рекомендации, касающиеся некоторых препаратов, 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) [12]. Данные определения позволяют не учитывать возможность доступа к медицинской помощи при разделении пациентов на подгруппы.

Определения ВОЗ тяжести течения заболевания

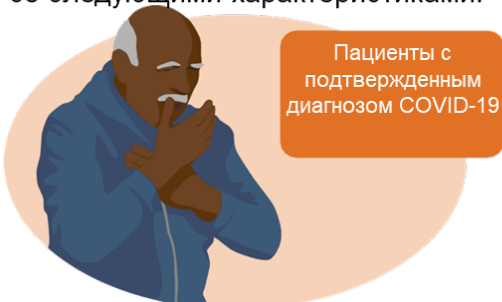
- **Крайне тяжелое течение COVID-19** – устанавливается на основании наличия критериев острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сепсиса, септического шока или других патологических состояний, которые, как правило, требуют проведения лечебных мероприятий по поддержанию жизненно важных функций 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;
 - у взрослых – признаки тяжелой дыхательной недостаточности (использование вспомогательной дыхательной мускулатуры, невозможность произнесения полных предложений, частота дыхательных движений > 30 в минуту), у детей – крайне выраженное втяжение нижней части грудной клетки, «кряхтящее» дыхание, центральный цианоз либо наличие других признаков, указывающих на опасное для жизни состояние (ребенок не берет грудь или не может пить, психическая заторможенность или снижение уровня сознания либо появление судорог) в сочетании с признаками пневмонии.
- **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 определении тяжести заболевания 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.

Популяция

Данная рекомендация распространяется только на лиц со следующими характеристиками:



Течение

Нетяжелое

Отсутствие признаков тяжелого или крайне тяжелого течения заболевания

Тяжелое

SpO₂ <90% при дыхании атмосферным воздухом

Признаки пневмонии

Признаки тяжелой дыхательной недостаточности

Крайне тяжелое

Необходимо искусственное поддержание жизненных функций

Острый респираторный дистресс-синдром

Сепсис

Септический шок

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

7. Рекомендации в отношении лекарственных средств

7.1 Комбинация казиривимаба и имдевимаба (нейтрализующие моноклональные антитела)

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

Условная рекомендация	Новая
<p>Применение комбинации казиривимаба и имдевимаба рекомендуется для пациентов с наиболее высоким риском госпитализации.</p>	
<ul style="list-style-type: none">• Хотя применение комбинации казиривимаба и имдевимаба позволяет существенно снизить относительный риск госпитализации, абсолютное преимущество будет незначительным или несущественным в абсолютном выражении для всех пациентов, не входящих в группу высокого риска, которой, следовательно, и должно быть ограничено применение данного вмешательства.• Экспертная группа определила, что риск госпитализации в связи с COVID-19, превышающий 10%, представляет собой пороговое значение, при котором большинство пациентов предпочтут получить лечение комбинированным препаратом казиривимаба и имдевимаба.• В отсутствие надежных инструментов для прогнозирования риска госпитализации при заражении COVID-19 следует опираться на типичные характеристики лиц, подверженных наиболее высокому риску, которые включают отсутствие вакцинации, пожилой возраст или наличие иммунодефицитных состояний и/или хронических заболеваний (например, сахарного диабета).	

Практические сведения

Режим дозирования и способ введения. В исследованиях с участием пациентов с нетяжелым течением COVID-19 комбинированный препарат на основе моноклональных антител применяли внутривенно в различных дозах с диапазоном общей дозы от 1200 до 8000 мг (от 600 до 4000 мг каждого антитела), при этом препарат продемонстрировал свою эффективность при всех режимах дозирования, включая самую низкую дозу, составившую 1200 мг общей дозы препарата (по 600 мг каждого антитела). В условиях ограниченного доступа и недостаточности ресурсов системам здравоохранения придется принимать решения в отношении того, какую дозу комбинации казиривимаба и имдевимаба и какой способ введения препарата (внутривенный или подкожный) они будут использовать. В подразделе, посвященном вопросам приемлемости и практической осуществимости (раздел «Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации») представлен ряд соображений, которые должны помочь определиться с выбором общей дозы препарата в возможном диапазоне от 1200 до 2400 мг.

Наблюдение. Хотя в имеющихся исследованиях не было получено убедительных доказательств того, что применение комбинации казиривимаба и имдевимаба вызывает аллергические реакции, такую возможность исключить нельзя. Препарат вводится путем внутривенной инфузии с использованием встроенного или присоединяемого к инфузионной системе стерильного фильтра с диаметром пор 0,2 мкм. После введения препарата пациенты должны находиться под медицинским наблюдением на предмет выявления признаков тяжелой анафилаксии.

Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

Преимущества и вред

Назначение комбинации казиривимаба и имдевимаба пациентам с нетяжелым течением заболевания, вероятно, позволяет снизить риск госпитализации и продолжительность проявления симптоматики. Маловероятно, что введение комбинации казиривимаба и имдевимаба может приводить к развитию серьезных побочных явлений, в частности аллергических реакций.

Убедительность фактических данных

Группа по подготовке рекомендаций понизила оценку степени убедительности фактических данных ввиду их косвенного характера, обусловленного главным образом отсутствием разработанного эмпирическим путем и валидированного метода прогнозирования риска, позволяющего определять риск госпитализации у отдельных пациентов. Кроме того, эксперты Группы посчитали, что возможность появления новых вариантов вируса, против которых терапия, возможно,

будет менее эффективна, также играет определенную роль в косвенности данных. Таким образом, Группа по подготовке рекомендаций понизила оценку степени убедительности фактических данных в отношении риска госпитализации и продолжительности проявления симптоматики до средней. Кроме того, Группа по подготовке рекомендаций понизила оценку степени убедительности фактических данных в отношении аллергических реакций до средней степени ввиду неоднозначности трактовки данных, но посчитала, что отсутствие сообщений о серьезных побочных явлениях в ходе наблюдений служит доказательством высокой степени убедительности данных.

Предпочтения и ценностные ориентиры

После рассмотрения данных с точки зрения согласованных ценностных ориентиров и предпочтений (см. раздел 5) члены Группы по подготовке рекомендаций пришли к выводу о том, что почти все надлежащим образом информированные пациенты, чей риск госпитализации, как правило, является низким, будут склонны отказаться от применения комбинации казиривиимаба и имдевиимаба и только пациенты из группы высокого риска (то есть непривитые, пожилые, с иммунодефицитными состояниями) предпочтут получить данное лечение.

Ресурсная оснащенность и другие аспекты

Приемлемость и практическая осуществимость

Группа по подготовке рекомендаций отметила низкую вероятность того, что лечение комбинацией казиривиимаба и имдевиимаба будет доступно всем лицам, которые, при наличии такой возможности, предпочли бы получить указанное лекарственное средство. Это положение еще раз подтверждает вынесенную рекомендацию, предписывающую назначать комбинацию казиривиимаба и имдевиимаба только пациентам с наиболее высоким риском госпитализации.

К основным трудностям практического осуществления относятся ограниченные объемы производства казиривиимаба и имдевиимаба, а также, применительно к амбулаторным пациентам, необходимость внутривенного введения. Вероятно, что в связи с данным требованием введение антител должно будет осуществляться в специализированных медицинских учреждениях, располагающих достаточным количеством препарата и персоналом, способным обеспечить безопасное и эффективное применение данного лечебного вмешательства. Таким образом, для того чтобы рассматриваемое вмешательство получило широкое применение, системы здравоохранения должны будут решить перечисленные проблемы.

Выбор дозы. Поскольку в разных исследованиях использовали разные дозы комбинированного препарата на основе моноклональных антител, системам здравоохранения нужно будет выбрать один из допустимых режимов дозирования, что можно сделать исходя из ценностей и предпочтений. Если приоритетная задача состоит в том, чтобы обеспечить данным средством лечения как можно большее число лиц, целесообразно использовать самую низкую эффективную дозу, применявшуюся в исследованиях с участием пациентов с нетяжелой формой заболевания, а именно 1200 мг общей дозы препарата (по 600 мг каждого антитела) [35]. Если же приоритетной задачей является обеспечение эффективности лечения у каждого пациента, которому был назначен данный препарат, а также минимизация риска возникновения резистентности, можно использовать более высокую общую дозу для внутривенного введения, составляющую 2400 мг (по 1200 мг каждого антитела).

Путь введения. Аналогичные соображения в отношении ценностных ориентиров и предпочтений возникают и при выборе между внутривенным введением, которое использовалось в четырех исследованиях, включенных в ОДСМА (в рамках общего адаптивного рандомизированного мастер-протокола клинических исследований) [10], и подкожным введением, использовавшимся в исследовании, где препарат вводили с профилактической целью [32]. При внутривенном введении максимальная концентрация препарата достигается быстрее, чем при подкожном; однако и в том, и в другом случае экспозиция будет выше прогнозируемого порогового уровня терапевтического воздействия. Если приоритетной задачей является обеспечение максимальной эффективности лечения у каждого пациента, которому был назначен препарат, тогда следует предпочесть внутривенное введение. Если же приоритетная задача состоит в том, чтобы с учетом практических трудностей, обусловленных необходимостью организации внутривенного введения препарата широкому кругу амбулаторных пациентов, обеспечить как можно большему числу пациентов возможность получить пользу от данного средства лечения, целесообразнее будет обеспечить доступность подкожного введения. При подкожном введении допустимо вводить только самую низкую общую дозу препарата, которая составляет 1200 мг (по 600 мг каждого антитела).

Обоснование

Рассмотренные в совокупности фактические данные, ценностные ориентиры и предпочтения, а также вопросы практического осуществления легли в основу условной рекомендации использовать комбинацию казиривиимаба и имдевиимаба только у пациентов с нетяжелым течением COVID-19, подвергающихся наиболее высокому риску госпитализации. Несмотря на наличие фактических данных средней степени убедительности, указывающих на существенное снижение относительного риска госпитализации, вероятно, что лишь меньшинство пациентов, относящихся к группе наиболее высокого риска, получат значимую пользу от применения данного вмешательства. В рамках оказания стандартного объема помощи пациентам с нетяжелым течением COVID-19 у врачей отсутствуют инструменты для

надежного выявления пациентов с наиболее высоким риском госпитализации. Сложность указанной клинической задачи в сочетании с ограниченной доступностью препарата и необходимостью парентерального введения для группы пациентов, обычно получающих лечение по месту жительства, создают ряд проблем в оказании помощи, которые предстоит решить системам здравоохранения.

Возможность применения

Поскольку во всех рассмотренных РКИ участвовали взрослые, применимость данной рекомендации к детям остается невыясненной. Вместе с тем Группа по подготовке рекомендаций не имела оснований предполагать, что ответ на лечение комбинацией казиривиламаба и имдевиламаба у детей будет отличаться. С другой стороны, риск госпитализации у детей, как правило, крайне низок, и Группа по подготовке рекомендаций пришла к выводу о том, что при отсутствии иммуносупрессии или другого значимого фактора риска детям не следует проводить данное вмешательство.

PICO (7.1.1)

Популяция: пациенты с нетяжелым течением COVID-19

Вмешательство: комбинация казиривиламаба и имдевиламаба

Сравнение: отсутствие лечения комбинацией казиривиламаба и имдевиламаба

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Величина абсолютного эффекта		Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
		Отсутствие лечения комбинацией казиривиламаба и имдевиламаба	Комбинация казиривиламаба и имдевиламаба		
Уровень смертности	Отношение шансов: 0,57 (95% ДИ: 0,26–1,2) Данные по 4722 пациентам, полученные в 4 исследованиях	2 на 1000	1 на 1000	Средняя Ввиду чрезвычайно косвенного характера данных ¹	Применение комбинации казиривиламаба и имдевиламаба не оказывает значимого влияния на показатели смертности.
Искусственная вентиляция легких	Отношение шансов: 0,22 (95% ДИ: 0,03–1,21) Данные по 3432 пациентам, полученные в 2 исследованиях	4 на 1000	1 на 1000	Средняя Ввиду чрезвычайно косвенного характера данных ²	Применение комбинации казиривиламаба и имдевиламаба, вероятно, не оказывает значимого влияния на потребность в искусственной вентиляции легких.
Госпитализация	Отношение шансов: 0,29 (95% ДИ: 0,17–0,48) Данные по 4722 пациентам, полученные в 4 исследованиях	42 на 1000	13 на 1000	Средняя Ввиду чрезвычайно косвенного характера данных ³	Применение комбинации казиривиламаба и имдевиламаба, вероятно, приводит к снижению риска госпитализации.
Аллергические реакции	(95% ДИ -) Данные по 15406 пациентам, полученные в 4 исследованиях	3 на 1000	9 на 1000	Средняя Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных ⁴	Применение комбинации казиривиламаба и имдевиламаба, вероятно, не приводит к значимому повышению частоты развития аллергических реакций.
Нежелательные явления,	(95% ДИ -)	2 на 1000	1 на 1000	Высокая	Применение комбинации

приводящие к отмене препарата	Данные по 5284 пациентам, полученные в 4 исследованиях	Разница: сокращение на 1 случай на 1000 (95% ДИ: сокращение на 2 случая – увеличение на 1 случай)		казиривимаба и имдевимаба не приводит к значимому повышению частоты развития нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата.	
Время до начала улучшения клинической симптоматики	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 3084 пациентам, полученные в 2 исследованиях	14 дня (среднее значение)	9,9 дня (среднее значение)	Средняя Ввиду чрезвычайно косвенного характера данных ⁵	Применение комбинации казиривимаба и имдевимаба, вероятно, приводит к сокращению продолжительности времени до появления клинического улучшения.
Продолжительность госпитализации (пациент не находится в стационаре в исходный момент времени)	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 111 пациентам, полученные в 2 исследованиях	9,6 дня (среднее значение)	8,2 дня (среднее значение)	Низкая Ввиду крайней неоднозначности трактовок данных ⁶	Применение комбинации казиривимаба и имдевимаба может не оказывать значимого влияния на продолжительность госпитализации.

- Неединообразие: незначительное. Косвенный характер данных: существенный.** Имеется существенный разброс в показателях исходного риска летального исхода между пациентами. Применение препарата REGN-COV2 может принести значительную пользу пациентам с повышенным риском летального исхода. **Неоднозначность трактовки данных: незначительная. Искажение публикации: незначительное.**
- Неединообразие: незначительное. Косвенный характер данных: существенный.** Имеется существенный разброс в показателях исходного риска потребности в искусственной вентиляции легких между пациентами. Применение препарата REGN-COV2 может принести значительную пользу пациентам с повышенным риском потребности в искусственной вентиляции легких. **Неоднозначность трактовки данных: незначительная. Искажение публикации: незначительное.**
- Неединообразие: незначительное. Косвенный характер данных: существенный.** Различия между популяцией, представляющей интерес для исследователей, и изученными популяциями: преобладающие штаммы вируса, циркулирующие в настоящее время, не совпадают с теми, которые циркулировали во время проведения исследований. **Неоднозначность трактовки данных: незначительная. Искажение публикации: незначительное.**
- Неединообразие: незначительное. Косвенный характер данных: незначительный. Неоднозначность трактовки данных: незначительная. Искажение публикации: незначительное.**
- Неединообразие: незначительное. Косвенный характер данных: существенный.** Различия между популяцией, представляющей интерес для исследователей, и изученными популяциями: преобладающие штаммы вируса, циркулирующие в настоящее время, не совпадают с теми, которые циркулировали во время проведения исследований. **Неоднозначность трактовки данных: незначительная. Искажение публикации: незначительное.**
- Неединообразие: незначительное. Косвенный характер данных: незначительный. Неоднозначность трактовки данных: крайняя. Искажение публикации: незначительное.**

Для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

Условная рекомендация

Новая

Применение комбинации казиривилама и имдевилама рекомендуется для пациентов с негативным серологическим статусом.

- Поскольку преимущества применения комбинации казиривилама и имдевилама наблюдались только у серонегативных пациентов, для надлежащего применения этой рекомендации врачам необходимо выявлять таких пациентов с помощью надежных тестов, доступных в месте оказания медицинской помощи (см. раздел, посвященный фактическим сведениям, лежащим в основе данного решения).
- Лечение комбинацией казиривилама и имдевилама проводится в дополнение к применяемому стандарту оказания помощи, который включает кортикостероиды и блокаторы рецепторов к IL-6.

Практические сведения

Режим дозирования и способ введения. В исследовании RECOVERY, в котором участвовали пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, комбинированный препарат на основе рассматриваемых моноклональных антител вводили внутривенно в общей дозе, равной 8000 мг (по 4000 мг каждого антитела), тогда как в четырех исследованиях с участием пациентов с нетяжелой формой заболевания (в рамках общего адаптивного рандомизированного мастер-протокола клинических исследований) общая доза препарата, также вводимого внутривенно, различалась и составляла от 1200 до 8000 мг. В условиях ограниченного доступа и недостаточности ресурсов системам здравоохранения придется принимать решения в отношении того, какую дозу казиривилама и имдевилама они будут использовать. В подразделе, посвященном вопросам приемлемости и практической осуществимости (раздел «Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации») представлен ряд соображений, которые должны помочь определиться с выбором общей дозы препарата в возможном диапазоне от 2400 до 8000 мг.

Диагностические исследования. Задача по выявлению лиц с серонегативным статусом среди пациентов с клиническими проявлениями тяжелого или крайне тяжелого течения COVID-19 требует использования серологических экспресс-тестов с адекватными диагностическими характеристиками. Системам здравоохранения необходимо будет внедрить такие тесты, как указано в разделе, посвященном вопросам приемлемости и практической осуществимости.

Наблюдение. Хотя в имеющихся исследованиях не было получено убедительных доказательств того, что применение комбинации казиривилама и имдевилама вызывает аллергические реакции, такую возможность исключить нельзя. Препарат вводится путем внутривенной инфузии с использованием встроенного или присоединяемого к инфузионной системе стерильного фильтра с диаметром пор 0,2 мкм. После введения препарата пациенты должны находиться под медицинским наблюдением на предмет выявления признаков аллергических реакций.

Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

Преимущества и вред

Применение комбинации казиривилама и имдевилама в общей популяции пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 может не оказывать влияния на уровень смертности, а их влияние на снижение потребности в искусственной вентиляции легких и сокращение сроков госпитализации остается крайне неопределенным.

С другой стороны, достоверность эффектов, наблюдаемых в подгруппах, свидетельствует о том, что применение комбинации казиривилама и имдевилама, вероятно, снижает показатели смертности у серонегативных пациентов, при этом величина абсолютного эффекта находится в диапазоне от сокращения числа случаев смерти на 39 случаев на 1000 пациентов (95% ДИ: в диапазоне от сокращения на 62 случая до сокращения на 13 случаев) при тяжелом течении заболевания до сокращения на 69 случаев на 1000 пациентов (95% ДИ: в диапазоне от сокращения на 110 случаев до сокращения на 23 случая) при крайне тяжелом течении. Кроме того, у серонегативных пациентов данное вмешательство, вероятно, снижает потребность в искусственной вентиляции легких (величина абсолютного эффекта: сокращение числа случаев перевода на искусственную вентиляцию легких на 42 случая на 1000 пациентов; 95% ДИ: в диапазоне от сокращения на 74 случая до сокращения на 6 случаев). За исключением достоверных эффектов, наблюдаемых в подгруппах при анализе по критерию серологического статуса, Группой по подготовке рекомендаций не было найдено убедительных данных, подтверждающих наличие эффектов в подгруппах нетяжелых пациентов, выделенных на основании возраста или времени от момента начала заболевания, а также в подгруппах тяжелых и крайне тяжелых пациентов, выделенных на основании возраста, времени от момента начала заболевания и степени тяжести заболевания.

Убедительность фактических данных

Данные по влиянию комбинации казиривилама и имдевилама на показатели смертности в группе пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 имели низкую степень убедительности в связи с неоднозначностью трактовки данных и высокой вероятностью наличия существенных различий в эффекте применения данного вмешательства у серопозитивных и у серонегативных пациентов, включенных в общую группу исследования. С учетом дополнительного риска систематической ошибки, данные о влиянии вмешательства на потребность в искусственной вентиляции легких и продолжительность госпитализации в указанной группе пациентов характеризовались крайне низкой степенью убедительности.

Степень убедительности фактических данных, касающихся влияния на показатели смертности в группе серонегативных пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, была оценена как средняя в связи с неоднозначностью трактовки данных (доверительный интервал накрывает такие небольшие величины эффекта, как 14 случаев на 1000, что некоторыми пациентами может восприниматься как несущественное сокращение случаев смерти) и косвенного характера данных (нельзя исключить появление вариантов вируса, против которых эффективность антител казиривилама и имдевилама будет ниже). Применительно к оценке влияния на потребность в искусственной вентиляции легких Группа по подготовке рекомендаций отметила дополнительный риск систематической ошибки, которая могла иметь место на фоне отсутствия маскировки данных, в связи с чем была установлена низкая степень убедительности фактических данных. Кроме того, Группа по подготовке рекомендаций выявила крайнюю неоднозначность трактовки данных, касающихся влияния на продолжительность госпитализации, в связи с чем им была присвоена очень низкая степень убедительности.

Предпочтения и ценностные ориентиры

После рассмотрения данных с точки зрения согласованных ценностных ориентиров и предпочтений (см. раздел 5) члены Группы по подготовке рекомендаций пришли к выводу о том, что большинство, если не все, надлежащим образом информированные пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, чей серологический статус является негативным, предпочитают получить лечение комбинацией казиривилама и имдевилама. Другие пациенты – с позитивным или неизвестным серологическим статусом – вероятно, будут склонны отказаться от данного вмешательства.

Ресурсы

Стоимость и доступность

С учетом высокой стоимости и ограниченной доступности комбинации казиривилама и имдевилама, а также трудностей, связанных с проведением серологического тестирования, препятствия для обеспечения доступа к этому препарату в странах с низким и средним уровнем дохода могут оказаться труднопреодолимыми. Таким образом, рекомендация экспертной группы применять данное вмешательство только у серонегативных пациентов 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 этому средству лечения. Каждая страна может сформулировать собственные рекомендации, принимая во внимание доступные ресурсы, и соответствующим образом определить варианты лечения.

Приемлемость и практическая осуществимость

Поставки комбинированного препарата казиривилама и имдевилама, вероятно, будут выполняться в ограниченном объеме, что приведет к проблемам с доступностью препарата и, возможно, вызовет необходимость нормировать его назначение. Кроме того, для обеспечения преимуществ данного вида лечения у пациентов с признаками тяжелого или крайне тяжелого течения COVID-19 потребуются определять серологический статус пациентов. Поэтому при внедрении данного вмешательства системам здравоохранения необходимо учитывать такие важнейшие факторы, как обеспечение доступности точных серологических экспресс-тестов, а также режим дозирования и способ введения препарата, которые они собираются использовать.

Серологические экспресс-тесты. В настоящее время имеются в наличии доступные по цене тест-системы, диагностические характеристики которых аналогичны характеристикам референтного метода диагностики, использовавшегося для выявления серонегативных пациентов в исследовании RECOVERY, а именно оксфордской тест-системы для проведения флуоресцентного иммуноферментного твердофазного анализа ELISA на сывороточные антитела класса IgG к спайк-белку SARS-CoV-2, с произвольным пороговым значением чувствительности, определяемым на основе панели положительных контрольных образцов. С указанной диагностической целью можно применять и некоторые тест-системы на основе латерального проточного иммуноанализа, которые позволяют получить результат за несколько минут [36][37][38]. Вместе с тем, системы здравоохранения должны привлечь к отбору и внедрению экспресс-теста или тест-системы специалистов, обладающих экспертными знаниями в данной предметной области, чтобы с их помощью выбрать те средства диагностики, которые наиболее применимы к их условиям.

Выбор дозы. В клиническом исследовании с участием пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания (RECOVERY) комбинацию казиривилама и имдевилама применяли в общей дозе 8000 мг (по 4000 мг каждого антитела);

в клинических исследованиях, включавших пациентов с нетяжелой формой заболевания, использовались общие дозы в диапазоне от 2400 до 8000 мг (по 1200–4000 мг каждого антитела), при этом в обоих случаях был достигнут сходный эффект в отношении снижения потребности в госпитализации. В исследовании с участием пациентов с нетяжелым течением COVID-19 были определены фармакокинетические профили казиривилаба и имдевилаба, применяемых в общих дозах от 1200 до 8000 мг (по 600–4000 мг каждого моноклонального антитела) [10]. Согласно полученным результатам, при введении препарата антител происходит быстрое достижение их целевых терапевтических концентраций в сыворотке крови, которые поддерживаются на данном уровне в течение 28 дней даже при использовании самой низкой общей дозы препарата, составляющей 2400 мг (по 1200 мг каждого антитела), хотя вместе с тем было отмечено значительное различие сывороточных концентраций препарата у разных пациентов. Поэтому можно сделать вывод о том, что использование доз ниже, чем те, которые применялись в исследовании RECOVERY (общая доза 8000 мг) для лечения пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания, может принести такую же пользу. С другой стороны, существует теоретическая, хотя и не проверенная опытными данными, возможность, что фармакокинетические различия, наблюдаемые у тяжелых и крайне тяжелых пациентов по сравнению с пациентами, имеющими нетяжелую форму заболевания, могут привести к снижению экспозиции препарата (см. раздел 5 «Механизм действия»). В таком случае вероятно повышение риска недостаточного терапевтического воздействия препарата у некоторых пациентов, что, в свою очередь, может увеличить риск неэффективности лечения и формирования вирусной резистентности.

В отсутствие клинических данных об эффективности лечения пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания при использовании доз ниже 8000 мг выбор дозы может определяться ценностными ориентирами и предпочтениями. Если приоритетной задачей является обеспечение эффективности лечения у каждого пациента, которому был назначен данный препарат, а также минимизация риска возникновения резистентности, можно использовать общую дозу для внутривенного введения, равную 8000 мг (по 4000 мг каждого антитела). Если же приоритетная задача состоит в том, чтобы с учетом ограниченной доступности и высокой стоимости препарата обеспечить как можно большему числу лиц возможность получить пользу от данного средства лечения, целесообразнее будет использовать более низкую общую дозу для внутривенного введения, равную 2400 мг (по 1200 мг каждого антитела).

В период дефицита лекарственных средств может быть необходима приоритизация использования комбинации казиривилаба и имдевилаба по механизму клинической сортировки. Сортировка может осуществляться по принципу приоритизации 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 комбинации казиривилаба и имдевилаба в группе серонегативных пациентов (ОШ 0,85 для показателя смертности), риск смертности в абсолютном выражении сокращается на 69 случаев на 1000 человек (95% ДИ в диапазоне от снижения на 110 случаев до снижения на 23 случая летального исхода) в группе лиц с крайне тяжелым течением инфекции и на 39 случаев на 1000 человек (95% ДИ в диапазоне от снижения на 62 случая до снижения на 13 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 комбинацией казиривилаба и имдевилаба у лиц с установленной полиорганной недостаточностью (для которых преимущества, по видимому, будут ниже).

Обоснование

В случае пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением заболевания условная рекомендация в пользу применения комбинации казиривилаба и имдевилаба отражает вероятность того, что любые преимущества данного вида лечения будут наблюдаться только у серонегативных пациентов. В исследовании RECOVERY, которое послужило источником всех фактических данных по пациентам с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания, серологический статус пациентов на исходном уровне оценивался в заранее запланированном, но ретроспективном анализе с использованием лабораторного исследования на антитела к спайк-белку вируса. Для того чтобы использовать результаты исследования в клинической практике, необходимо интегрировать оценку серологического статуса в процесс принятия клинических решений, *предшествующий* назначению лечения. Это подразумевает, что для определения показаний к назначению препарата в данной группе пациентов необходимо обеспечить быстрое установление серологического статуса пациента на момент появления признаков тяжелой или крайне тяжелой формы заболевания.

В настоящее время на рынке имеется целый ряд относительно недорогих экспресс-тестов с адекватными диагностическими характеристиками, которые следует шире использовать в медицинских учреждениях, где имеется возможность назначать пациентам из этой группы комбинацию казиривилаба и имдевилаба.

Возможность применения

Ни в одном из рассмотренных РКИ не участвовали дети, в этой связи применимость данной рекомендации к детям остается невыясненной. К счастью, у детей, заболевших COVID-19, инфекция практически никогда не протекает в крайне тяжелой форме. Если же болезнь все-таки приобретает крайне тяжелое течение и при этом ребенок имеет негативный серологический статус, возможно, что применение комбинации казиривила и имдевила у этой категории детей принесет пользу. Отсутствие соответствующих сведений не позволило Группе по подготовке рекомендаций разработать конкретные рекомендации для других особых групп населения, таких как беременные женщины.

PICO (7.1.2)

Популяция: пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и серонегативным статусом

Вмешательство: комбинация казиривила и имдевила

Сравнение: отсутствие лечения комбинацией казиривила и имдевила

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Величина абсолютного эффекта		Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
		Отсутствие лечения комбинацией казиривила и имдевила	Комбинация казиривила и имдевила		
Уровень смертности Тяжелое течение	Относительный риск: 0,85 (95% ДИ: 0,76–0,95) Данные по 2823 пациентам, полученные в одном исследовании	260 на 1000	221 на 1000	Средняя В связи с косвенным характером данных и неоднозначностью их трактовки ¹	Применение комбинации казиривила и имдевила, вероятно, приводит к снижению уровня смертности.
Разница: сокращение на 39 случаев на 1000 (95% ДИ: сокращение на 62 случая – сокращение на 13 случаев)					
Уровень смертности Крайне тяжелое течение	Относительный риск: 0,85 (95% ДИ: 0,76–0,95) Данные по 2823 пациентам, полученные в одном исследовании	460 на 1000	391 на 1000	Средняя В связи с косвенным характером данных и неоднозначностью их трактовки ²	Применение комбинации казиривила и имдевила, вероятно, приводит к снижению уровня смертности.
Разница: сокращение на 69 случаев на 1000 (95% ДИ: сокращение на 110 случаев – сокращение на 23 случая)					
Искусственная вентиляция легких	Относительный риск: 0,87 (95% ДИ: 0,77–0,98) Данные по 2410 пациентам, полученные в одном исследовании	320 на 1000	278 на 1000	Низкая В связи с риском систематической ошибки, косвенным характером данных и неоднозначностью их трактовки ³	Применение комбинации казиривила и имдевила может приводить к снижению потребности в искусственной вентиляции легких
Разница: сокращение на 42 случая на 1000 (95% ДИ: сокращение на 74 случая – сокращение на 6 случаев)					
Продолжительность госпитализации	Данные по 3153 пациентам, полученные в одном исследовании	Медиана продолжительности пребывания в стационаре на фоне применения комбинации казиривила и имдевила сократилась на 4 дня (13 дней по сравнению с 17 днями).		Очень низкая В связи с высокой вероятностью систематической ошибки, чрезвычайно косвенным характером данных и крайней неоднозначностью их трактовки ⁴	Влияние на сокращение сроков госпитализации остается крайне неопределенным.

- Неединообразие: незначительное. Косвенный характер данных: незначительный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Единственное исследование. **Искажение публикации: незначительное.**
- Неединообразие: незначительное. Косвенный характер данных: незначительный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Единственное исследование. **Искажение публикации: незначительное.**
- Риск систематической ошибки: существенный. Неединообразие: незначительное. Косвенный характер данных: незначительный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Искажение публикации: незначительное.
- Риск систематической ошибки: существенный. Неединообразие: незначительное. Косвенный характер данных: существенный. Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Искажение публикации: незначительное.

PICO (7.1.3)

Популяция: пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

Вмешательство: комбинация казиривимаба и имдевиимаба

Сравнение: отсутствие лечения комбинацией казиривимаба и имдевиимаба

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Величина абсолютного эффекта		Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
		Отсутствие лечения комбинацией казиривимаба и имдевиимаба	Комбинация казиривимаба и имдевиимаба		
Уровень смертности Тяжелое или крайне тяжелое течение	Отношение шансов: 0,94 (95% ДИ: 0,86–1,03) Данные по 9785 пациентам, полученные в одном исследовании	130 на 1000	122 на 1000	Низкая Ввиду чрезвычайно косвенного характера данных и неоднозначности их трактовки ¹	Применение комбинации казиривимаба и имдевиимаба, возможно, не оказывает значимого влияния на уровень смертности.
Разница: сокращение на 8 случаев на 1000 (95% ДИ: сокращение на 18 случаев – увеличение на 4 случая)					
Искусственная вентиляция легких	Отношение шансов: 0,95 (95% ДИ: 0,87–1,04) Данные по 6637 пациентам, полученные в одном исследовании	86 на 1000	82 на 1000	Очень низкая В связи с высокой вероятностью систематической ошибки, косвенным характером данных и неоднозначностью их трактовки ²	Влияние на снижение потребности в искусственной вентиляции легких остается крайне неопределенным.
Разница: сокращение на 4 случая на 1000 (95% ДИ: сокращение на 11 случаев – увеличение на 3 случая)					
Аллергические реакции	Данные по 15406 пациентам, полученные в 4 исследованиях	3 на 1000	9 на 1000	Средняя Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных ³	Применение комбинации казиривимаба и имдевиимаба, вероятно, не приводит к значимому повышению частоты развития аллергических реакций.
Разница: увеличение на 6 случаев на 1000 (95% ДИ: сокращение на 1 случай – увеличение на 29 случаев)					
Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата	Данные по 5284 пациентам, полученные в 4 исследованиях	2 на 1000	1 на 1000	Высокая	Применение комбинации казиривимаба и имдевиимаба не приводит к значимому повышению частоты развития нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата.
Разница: сокращение на 1 случай на 1000 (95% ДИ: сокращение на 2 случая – увеличение на 1 случай)					
Продолжительность госпитализации	Данные по 9785 пациентам, полученные в одном исследовании	В обеих группах пациентов была одинаковая медиана продолжительности госпитализации (10 дней).		Очень низкая В связи с высокой вероятностью систематической ошибки и крайней неоднозначностью трактовки данных ⁴	Влияние на сокращение сроков госпитализации остается крайне неопределенным.

1. Неоднородность: незначительная. Косвенный характер данных: существенный. Неоднозначность трактовки данных: существенная. Искажение публикации: незначительная.
2. Риск систематической ошибки: существенный. Неоднородность: незначительная. Косвенный характер данных: существенный. Неоднозначность трактовки данных: существенная. Искажение публикации: незначительная.
3. Неоднородность: незначительная. Косвенный характер данных: незначительный. Неоднозначность трактовки данных: существенная. Искажение публикации: незначительная.
4. Риск систематической ошибки: существенный. Неоднородность: незначительная. Косвенный характер данных: незначительный. Неоднозначность трактовки данных: крайняя. Искажение публикации: незначительная.

7.2 Блокаторы рецепторов к IL-6 (опубликовано 6 июля 2021 г.)

Справочная информация

Рекомендации в отношении блокаторов рецепторов к IL-6 (тоцилизумаб или сарилумаб) были опубликованы

6 июля 2021 г. в [пятой версии](#) вариативных рекомендаций ВОЗ, а также в разделе [Rapid Recommendations](#) журнала BMJ. В шестой версии документа (данное издание) изменений в рекомендации, касающиеся блокаторов рецепторов к IL-6, внесено не было. Резюме фактических данных, которые были запрошены для подготовки рекомендации, представлено в тексте раздела.

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 [2]; 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 согласно выраженности клинического ответа. Продолжительность одновременно 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. 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 [6][39][40].

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 [5]. Тем не менее, Группа по подготовке рекомендаций выразила ряд опасений, связанных с тем, что на фоне непродолжительных сроков катанестического 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 [24]. 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 средняя 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 блокаторами 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 [12]. 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 инвазивной искусственной вентиляции легких (ИИВЛ). Дополнительные данные исследования REMAP-CAP (см. раздел, посвященный актуальным фактическим данным) 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 обеспечением 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.

PICO (7.2.1)

Популяция: пациенты с COVID-19 (тяжелая и крайне тяжелая формы)

Вмешательство: ингибитор IL-6

Сравнение: стандарт оказания помощи

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Величина абсолютного эффекта		Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
		Стандарт оказания помощи	Ингибитор IL-6		
Смертность (пациенты с тяжелой и крайне тяжелой формой заболевания)	Отношение шансов: 0,86 (95% ДИ: 0,79–0,95) Данные по 10930 пациентам, полученные в 27 исследованиях ¹	130 на 1000	114 на 1000	Высокая	Ингибиторы IL-6 приводят к снижению смертности.
		Разница: сокращение на 16 случаев на 1000 (95% ДИ: сокращение на 24 случая – сокращение на 6 случаев)			
Искусственная вентиляция легких	Отношение шансов: 0,72 (95% ДИ: 0,57–0,9) Данные по 5686 пациентам, полученные в 9 исследованиях ²	86 на 1000	63 на 1000	Высокая	Ингибиторы IL-6 приводят к снижению потребности в искусственной вентиляции легких.
		Разница: сокращение на 23 случая на 1000 (95% ДИ: сокращение на 35 случаев – сокращение на 8 случаев)			
Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата	Отношение шансов: 0,5 (95% ДИ: 0,03–9,08) Данные по 815 пациентам, полученные в 2 исследованиях ³	9 на 1000	5 на 1000	Очень низкая Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и крайней неоднозначности трактовки ⁴	Влияние ингибиторов IL-6 на развитие нежелательных явлений, приводящих к отмене, не определено.
		Разница: сокращение на 4 случая на 1000 (95% ДИ: сокращение на 9 случаев – увеличение на 67 случаев)			
Бактериальные инфекции	Отношение шансов: 0,95 (95% ДИ: 0,72–1,29) Данные по 3548 пациентам, полученные в 18 исследованиях	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	14,7 дня (среднее значение) Разница: СР: ниже на 1,2 (95% ДИ: ниже на 2,3 – ниже на 0,1)	13,5 дня (среднее значение)	Низкая Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки ⁶	Ингибиторы IL-6 могут способствовать сокращению продолжительности искусственной вентиляции легких.
Продолжительность госпитализации	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 6665 пациентам, полученные в 9 исследованиях	12,8 дня (среднее значение) Разница: СР: ниже на 4,5 (95% ДИ: ниже на 6,7 – ниже на 2,3)	8,3 дня (среднее значение)	Низкая Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенной неединообразия ⁷	Ингибиторы IL-6 могут способствовать сокращению продолжительности госпитализации.

- Уровень для сравнения/группа сравнения:** первичное исследование (18). 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.
- Систематический обзор (6). Уровень для сравнения/группа сравнения:** первичное исследование (18). 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.
- Систематический обзор (6). 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. Справочные материалы (6).
- 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.
- 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.
- 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.
- Риск систематической ошибки: существенный.** Присвоен более низкий ранг в связи с наличием риска систематической ошибки из-за отсутствия маскировки данных. **Неединообразия: существенное.** Присвоен более низкий ранг в связи с различиями точечных оценок и отсутствием перекрытия доверительных интервалов.

7.3 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 [41]. 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 [42]. 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* [43][44][45]. 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 [46]. 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 [47][48][49][50][51]. 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 [52] и оказывает благотворное воздействие в мышинных моделях атопического дерматита и аллергической астмы [53][54]. 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 [55], 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 [46]. 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 и 44% были доступны в форме препринтов, а 31% были завершенными, но не опубликованными (см. таблицу характеристик исследований). Экспертной группой исключен ряд квази-РКИ (псевдорандомизированных исследований) [56][57][58][59].

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 возможно 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 с 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 [24].

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 (то есть 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 [18], 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, поскольку имеется опыт применения и изучения ивермектина у амбулаторных пациентов, то 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](#). Резюме фактических данных, которые были запрошены для подготовки рекомендации, представлено в тексте раздела.

В шестой версии документа (данное издание) изменений в рекомендации, касающиеся ивермектина, внесено не было. Экспертной группе известно, что с тех пор, как была вынесена предыдущая рекомендация, были опубликованы результаты ряда новых, относительно небольших исследований и что результаты одного из ключевых клинических испытаний были признаны недействительными ввиду опасений по поводу манипулирования данными [60][61]. Тем не менее, обновленное резюме фактических данных, составленное на основе ОДСМА, не противоречит вынесенной ранее рекомендации. Это обновленное резюме будет в полной мере учтено Группой по подготовке рекомендаций перед следующим пересмотром данного рекомендательного документа.

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.

Ресурсная оснащенность и другие аспекты

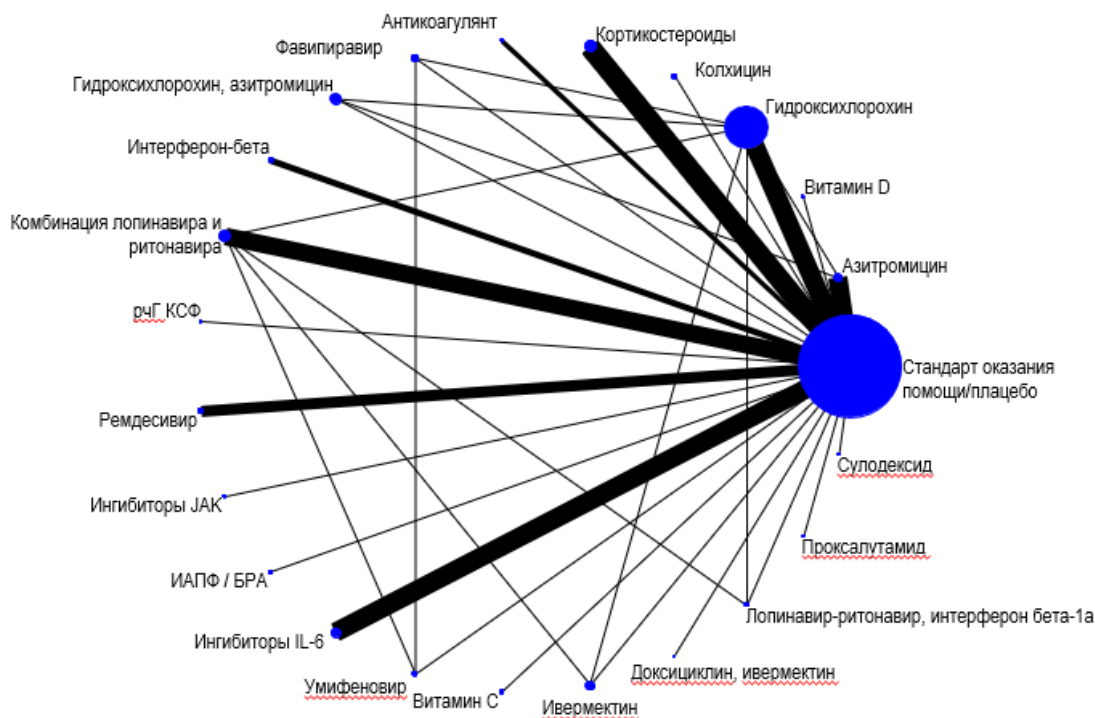
Ивермектин является сравнительно недорогим и широкодоступным средством, в том числе в странах с низким уровнем дохода. По мнению Группы по подготовке рекомендаций, низкая стоимость и широкая доступность не означают необходимости применения препарата, который характеризуется слабо подтвержденными преимуществами 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, эндемичных 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 частоты 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 исследование меньшего количества пациентов и меньшим количеством учтенных событий. На рисунке 2 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.

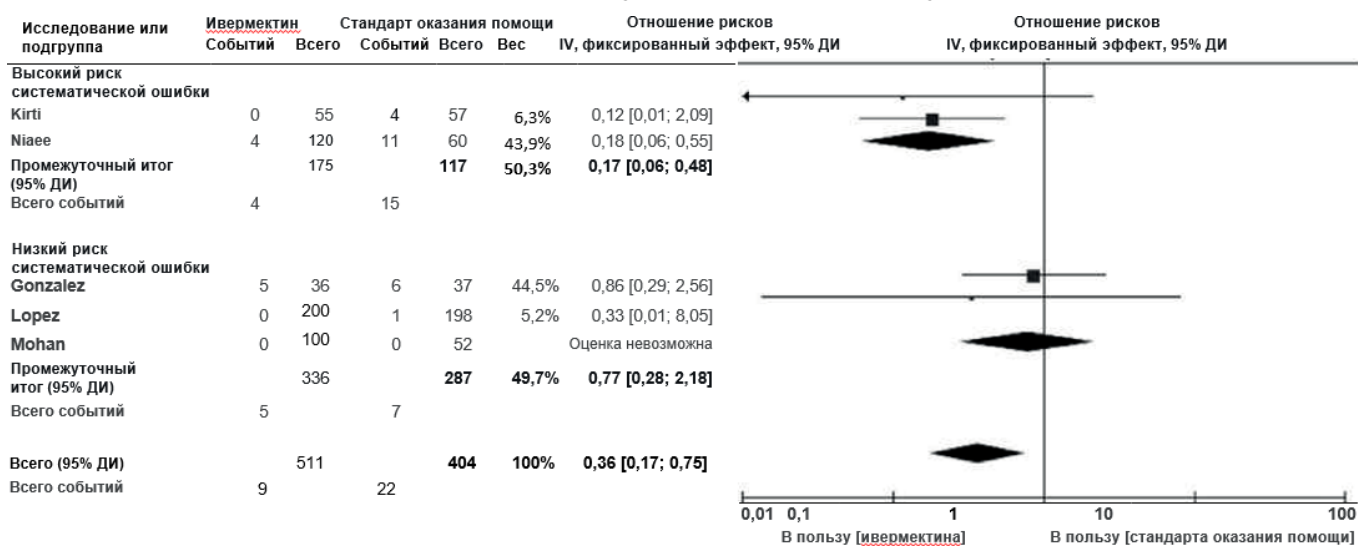
Рисунок 2. Сетевая диаграмма по данным сетевого мета-анализа, положенного в основу этого рекомендательного документа



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. Наличие 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 [62][63][64][65][66][67][68]. 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 [62][63] из пяти перечисленных РКИ отмечался риск систематической ошибки в связи с ненадлежащей маскировкой данных. Кроме того, набор и рандомизация пациентов в одно [62] 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. 3), 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 гидрохлорохином 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 [60] в связи с отсутствием подробного описания процедуры маскировки данных и рандомизации, а также отсутствия обнародованного протокола исследования (схема не представлена).

Рисунок 3. 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 [69]. 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 исследований 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).

PICO (7.3.2)

Популяция: пациенты с COVID-19 (любая тяжесть заболевания)

Вмешательство: ивермектин

Сравнение: стандарт оказания помощи

Резюме

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Величина абсолютного эффекта		Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
		Стандарт оказания помощи	Ивермектин		
Уровень смертности	Отношение шансов: 0,19 (95% ДИ: 0,09–0,36) Данные по 1419 пациентам, полученные в 7 исследованиях ¹	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	20 на 1000	10 на 1000	Очень низкая Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных и искажений публикации ³	Влияние ивермектина на вентиляцию легких не определено.
Элиминация вируса 7 дней	Отношение шансов: 1,62 (95% ДИ: 0,95–2,86) Данные по 625 пациентам, полученные в 6 исследованиях	500 на 1000	618 на 1000	Низкая Ввиду существенного неединиобразия и неоднозначности трактовки данных ⁴	Применение ивермектина может усиливать либо не оказывать эффекта на элиминацию вируса
Поступление в стационар (только амбулаторные)	Отношение шансов: 0,36 (95% ДИ: 0,08–1,48) Данные по 398 пациентам, полученные в одном исследовании	50 на 1000	18 на 1000	Очень низкая В связи с чрезвычайно высокой степенью неоднозначности трактовки данных ⁵	Влияние ивермектина на госпитализацию не определено.
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.
Время до клинического улучшения состояния	Единица измерения: день Шкала: предпочтительнее более низкий уровень Данные по 633 пациентам, полученные в 2 исследованиях	11,0 дня (среднее значение)	10,5 дня (среднее значение)	Низкая В связи с крайней неоднозначностью трактовки ⁷	Предположительно, ивермектин оказывает слабое влияние либо не оказывает влияние на время до клинического улучшения состояния.
		Разница: СР: ниже на 0,5 (95% ДИ: ниже на 1,7 – выше на 1,1)			

Продолжительность госпитализации	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 252 пациентам, полученные в 3 исследованиях	12,8 дня (среднее значение)	11,7 дня (среднее значение)	Очень низкая Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных, неоднородности и существенного риска систематической ошибки ⁸	Влияние ивермектина на продолжительность госпитализации не определено.
Время до элиминации вируса	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 559 пациентам, полученные в 4 исследованиях	7,3 дня (среднее значение)	5,7 дня (среднее значение)		
		Разница: СР: ниже на 1,1 (95% ДИ: ниже на 2,3 – выше на 0,1)		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: СР: ниже на 1,6 (95% ДИ: ниже на 4,1 – выше на 3,0)					

1. Систематический обзор (5). **Уровень для сравнения/группа сравнения:** контрольная группа исследования, по данным которого изучается вмешательство. По мнению членов Группы по подготовке рекомендаций, контрольная группа исследования SOLIDARITY отражает стандарт оказания помощи во всех странах, участвовавших в исследовании.
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. **Неоднородности: существенные.** Точечные оценки существенно различались; значимого перекрытия доверительных интервалов не наблюдалось. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал не покрывает эффекта.
5. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Как важные преимущества, так и вред попадают в доверительный интервал.
6. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал покрывает 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. **Неоднородности: существенные.** Несмотря на перекрытие доверительных интервалов, точечные оценки не согласованы. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительные интервалы не покрывают 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.

7.4 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 [18]. 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 [17][18].

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

(испытаний = 30, всего пациентов = 10 921)

Географический регион	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 Регион 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 \geq 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 [18], 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-19) 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 ($R^2 = 0,376$), 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 шестой версии документа (данное издание) 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.

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 спровоцировать 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 70 лет и старше) 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 конечных 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.

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.

PICO (7.4.1)

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	Величина абсолютного эффекта		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 10 859 пациентам, полученные в 29 исследованиях ¹	106 на 1000	116 на 1000	Средняя Ввиду пограничной вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки ²	По-видимому, применение гидроксихлорохина не приводит к сокращению показателя смертности.
Искусственная вентиляция легких	Отношение шансов: 1,2 (95% ДИ: 0,83–1,81) Данные по 6379 пациентам, полученные в 5 исследованиях	105 на 1000	123 на 1000	Средняя Ввиду пограничной вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки ³	По-видимому, применение гидроксихлорохина не приводит к снижению потребности в искусственной вентиляции легких.
Элиминация вируса 7 дней	Отношение шансов: 1,08 (95% ДИ: 0,25–4,78) Данные по 280 пациентам, полученные в 4 исследованиях ⁴	483 на 1000	502 на 1000	Очень низкая В связи с крайней неоднозначностью трактовки ⁵	Влияние гидроксихлорохина на элиминацию вируса практически невозможно определить.
Госпитализация	Отношение шансов: 0,39 (95% ДИ: 0,12–1,28) Данные по 465 пациентам, полученные в одном исследовании	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.
Кардиотоксичность	(95% ДИ –) Данные по 3287 пациентам, полученные в 7 исследованиях	46 на 1000	56 на 1000	Очень низкая Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных, вероятности систематической ошибки и косвенного характера сведений ⁷	Влияние гидроксихлорохина на развитие кардиотоксичности не определено.
Диарея	Отношение шансов: 1,95 (95% ДИ: 1,4–2,73) Данные по 979 пациентам, полученные в 6 исследованиях	149 на 1000	255 на 1000	Низкая Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных и риска систематической ошибки ⁸	Применение гидроксихлорохина может приводить к увеличению риска возникновения диареи.

Тошнота/рвота	Отношение шансов: 1,74 (95% ДИ: 1,26–2,41) Данные по 1429 пациентам, полученные в 7 исследованиях	99 на 1000	161 на 1000	Низкая Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных и высокого риска систематической ошибки ⁹	Применение гидроксихлорохина может приводить к увеличению риска возникновения тошноты и рвоты.
		Разница: увеличение на 62 случая на 1000 (95% ДИ: увеличение на 23 случая – увеличение на 110 случаев)			
Делирий	Отношение шансов: 1,59 (95% ДИ: 0,77–3,28) Данные по 423 пациентам, полученные в одном исследовании	62 на 1000	95 на 1000	Очень низкая Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных и их чрезвычайно косвенного характера ¹⁰	Влияние гидроксихлорохина на делирий не определено.
		Разница: увеличение на 33 случая на 1000 (95% ДИ: сокращение на 14 случаев – увеличение на 116 случаев)			
Время до клинического улучшения состояния	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 479 пациентам, полученные в 5 исследованиях	11,0 дня (среднее значение)	9,0 дня (среднее значение)	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.
		Разница: СР: ниже на 2,0 (95% ДИ: ниже на 4,0 – выше на 0,1)			
Продолжительность госпитализации	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 5534 пациентам, полученные в 5 исследованиях	12,8 дня (среднее значение)	12,9 дня (среднее значение)	Низкая Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных и высокого риска систематической ошибки ¹²	Применение гидроксихлорохина может не оказывать влияния на продолжительность госпитализации.
		Разница: СР: выше на 0,1 (95% ДИ: ниже на 1,9 – выше на 2,0)			
Время до элиминации вируса	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 440 пациентам, полученные в 5 исследованиях	9,7 дня (среднее значение)	10,6 дня (среднее значение)	Очень низкая Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и крайней неоднозначности трактовки ¹³	Влияние применения гидроксихлорохина на продолжительность времени до элиминации вируса не определено.
		Разница: СР: ниже на 0,7 (95% ДИ: ниже на 4,3 – выше на 4,8)			
Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата	Данные по 210 пациентам, полученные в 3 исследованиях	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 (5). **Уровень для сравнения/группа сравнения:** первичное исследование. 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. Применялась медианная частота событий для всех пациентов, которые были рандомизированы в группу стандартного лечения во всех рассмотренных исследованиях. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** контрольная группа исследования, по данным которого изучается вмешательство. Справочные материалы (5).
5. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Широкие доверительные интервалы.
6. **Косвенный характер данных: существенный. Неоднозначность трактовки данных: крайняя.**
7. **Риск систематической ошибки: существенный.** Проведение исследований без маскировки – различное определение кардиотоксичности. **Косвенный характер данных: существенный.** 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: существенный.** 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.**

7.5 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 [18]. 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 [17][18].

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 5).

Таблица 5. Резюме испытаний и их характеристик, которые легли в основу рекомендации, касающейся комбинации лопинавира и ритонавира

(испытаний = 7, всего пациентов = 7429)

Географический регион	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 пациента) 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 [18], 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 комбинации лопинавира и ритонавира 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 шестой версии документа (данное издание) изменений в рекомендации, касающиеся 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 очень 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 остро 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 [5]. 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 продолжительность 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 комбинированного 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.

PICO (7.5.1)

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	Величина абсолютного эффекта		Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
		Стандарт оказания помощи	Лопинавир/ритонавир		
Уровень смертности	Отношение шансов: 1,0 (95% ДИ: 0,82–1,2) Данные по 8061 пациенту, полученные в 4 исследованиях ¹	106 на 1000	106 на 1000	Средняя Ввиду пограничной вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки ²	Предположительно, применение комбинации лопинавира и ритонавира не оказывает влияния на показатель смертности.
Искусственная вентиляция легких	Относительный риск: 1,16 (95% ДИ: 0,98–1,36) Данные по 7579 пациентам, полученные в 3 исследованиях	105 на 1000	122 на 1000	Средняя 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.
Элиминация вируса	Отношение шансов: 0,35 (95% ДИ: 0,04–1,97) Данные по 171 пациенту, полученные в 2 исследованиях ⁴	483 на 1000	246 на 1000	Низкая В связи с крайней неоднозначностью трактовки ⁵	Влияние комбинации лопинавира и ритонавира на элиминацию вируса практически невозможно определить
Острое повреждение почек	Относительный риск (95% ДИ -) Данные по 259 пациентам, полученные в 2 исследованиях	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
Диарея	Отношение шансов: 4,28 (95% ДИ: 1,99–9,18) Данные по 370 пациентам, полученные в 4 исследованиях	67 на 1000	235 на 1000	Средняя В связи с высоким риском систематической ошибки и неоднозначностью трактовки данных; ранг повышен ввиду большой величины эффекта ⁷	Применение комбинации лопинавира и ритонавира может приводить к увеличению риска возникновения диареи.
Тошнота/рвота	Относительный риск (95% ДИ -) Данные по 370 пациентам, полученные в 4 исследованиях	17 на 1000	177 на 1000	Средняя Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки ⁸	Применение комбинации лопинавира и ритонавира может приводить к увеличению риска возникновения тошноты/рвоты.

Время до клинического улучшения состояния	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более высокий уровень Данные по 199 пациентам, полученные в одном исследовании	11,0 дня (среднее значение)	10,0 дня (среднее значение)	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.
Продолжительность госпитализации	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 5239 пациентам, полученные в 2 исследованиях	12,8 дня (среднее значение)	12,5 дня (среднее значение)		
		Разница: СР: ниже на 1,0 (95% ДИ: ниже на 4,1 – выше на 3,2)		Низкая Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки ¹⁰	Применение комбинации лопинавира и ритонавира может не оказывать влияния на продолжительность госпитализации.
		Разница: СР: ниже на 0,3 (95% ДИ: ниже на 3,0 – выше на 2,5)			

1. Систематический обзор. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** первичное исследование [18]. Исходные риски летального исхода и искусственной вентиляции легких были определены на основании исследования ВОЗ SOLIDARITY для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Справочные материалы [5].
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. **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. Справочные материалы [5].
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.

7.6 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 [18]. 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 [17][18].

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 [70][71].

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 [18][72][73][74], относительные оценки влияния на важные для пациентов результаты представлены в СМА (таблица 6). Примечание: ни в одном из указанных исследований не участвовали дети или подростки в возрасте младше 19 лет.

Таблица 6. Резюме испытаний и их характеристик, которые легли в основу рекомендации, касающейся ремдесивира

Исследование	n	Место проведения	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 - Продолжительность госпитализации - 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 - Продолжительность искусственной вентиляции - Нежелательные эффекты - Продолжительность госпитализации - 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 SpO₂ < 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 SpO₂ < 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 СМА 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 [24].

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 шестой 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 [5]. 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 очень 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 искусственной вентиляции легких, 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) [18] либо крайне тяжелым (ACTT-1) течением заболевания [74]. 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-регрессии, 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.

PICO (7.6.1)

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	Величина абсолютного эффекта		Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
		Стандарт оказания помощи	Ремдесивир		
Уровень смертности 28 дней	Отношение шансов: 0,9 (95% ДИ: 0,7–1,12) Данные по 7333 пациентам, полученные в 4 исследованиях ¹	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	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	15 на 1000	15 на 1000	Низкая В связи с крайней 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	483 на 1000	498 на 1000	Очень низкая В связи с крайней неоднозначностью трактовок ⁶	Влияние ремдесивира на элиминацию вируса не определено.
Острое повреждение почек	Отношение шансов: 0,85 (95% ДИ: 0,51–1,41) Данные по 1281 пациенту, полученные в 2 исследованиях	Разница: увеличение на 15 случаев на 1000 (95% ДИ: сокращение на 430 случаев – увеличение на 460 случаев)			
		56 на 1000	48 на 1000		
Делирий	Отношение шансов: 1,22 (95% ДИ: 0,48–3,11) Данные по 1048 пациентам, полученные в одном исследовании	16 на 1000	19 на 1000	Очень низкая Ввиду крайней неоднозначности трактовок данных и их чрезвычайно косвенного характера ⁸	Способность ремдесивира провоцировать развитие делирия либо препятствовать его появлению в настоящее время остается невыясненной.
Время до клинического улучшения состояния	Единица измерения: день Шкала: предпочтителен более низкий уровень Данные по 1882 пациентам, полученные в 3 исследованиях	11,0 дня	9,0 дня		
		Разница: СР: 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	12,8 дня	12,3 дня	Низкая Ввиду существенной неоднозначности трактовок данных и их чрезвычайно косвенного характера ¹⁰	Предположительно, ремдесивир оказывает слабое влияние либо не оказывает влияние на продолжительность госпитализации.
		Разница: СР: 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	14,7 дня	13,4 дня	Низкая В связи с крайней неоднозначностью трактовок ¹¹	Предположительно, ремдесивир оказывает слабое влияние либо не оказывает влияние на продолжительность вентиляции легких.
		Разница: СР: ниже на 1,3 (95% ДИ: снижение на 4,1 – увеличение на 1,5)			

1. Систематический обзор [5]. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** первичное исследование [18]. Исходные 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 трактовок данных: существенная.** 95% ДИ покрывает область минимально значимого различия (сокращение показателя смертности на 2%);
3. **Риск систематической ошибки: существенный. Неоднозначность трактовок данных: существенная.** Широкие доверительные интервалы.
4. Систематический обзор [5]. **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 трактовок данных: крайняя.** Широкие доверительные интервалы.
6. **Неоднозначность трактовок 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 трактовок 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: существенный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
10. **Косвенный характер данных: существенный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Широкие доверительные интервалы.
11. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Широкие доверительные интервалы.

7.7 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 [17]. 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 [5][75]. 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) [17]. 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) [76]; дексаметазон – 20 мг ежедневно на протяжении 5 дней, затем 10 мг ежедневно на протяжении 5 дней (два исследования, DEXA-COVID-19, CoDEX) [77][78]; 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) [79]; гидрокортизон – 200 мг ежедневно в течение 7 дней (одно исследование, REMAP-CAP) [19]; метилпреднизолон – 40 мг каждые 12 часов в течение 5 дней (одно исследование, Steroids-SARI) [80].

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 [76]. Данные еще одного исследования, вышедшие в свет 12 августа 2020 г. (MetCOVID) [81], 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 котором 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 [24], 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% [12]. 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 шестой 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) [18], а не изначально применявшееся когортное исследование ISARIC [82], 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 настоящей 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%.

Для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

Рекомендуется

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

Практические сведения

Способ введения. Системные кортикостероиды 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 сахарного 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

количественности 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 [83][84]. В целом эти данные характеризуются низкой степенью убедительности, тем не менее, они внушают определенный оптимизм и свидетельствуют о том, что прием кортикостероидов 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 сахарным 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 [85]. 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 [86].

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 небольшое 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.

PICO (7.7.1)

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

Обзор фактических сведений, относящихся к системным кортикостероидам

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 [24], 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 [17]. 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 [76], 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) [5]. 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).

Конечные результаты. 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	Величина абсолютного эффекта		Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
		Стандарт оказания помощи	Стероидные препараты		
Уровень смертности 28 дней	Относительный риск: 0,79 (95% ДИ: 0,7–0,9) Данные по 1703 пациентам, полученные в 7 исследованиях ¹ Период наблюдения 28 дней	160 на 1000	126 на 1000	Средняя 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 пациенту, полученные в 2 исследованиях Период наблюдения 28 дней	116 на 1000	86 на 1000	Средняя 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	48 на 1000	51 на 1000	Низкая Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных ⁴	Прием кортикостероидов 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	186 на 1000	188 на 1000	Низкая Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных ⁵	Прием кортикостероидов 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	286 на 1000	332 на 1000	Средняя Ввиду крайне косвенного характера данных ⁶	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	40 на 1000	66 на 1000	Средняя Ввиду крайне косвенного характера данных ⁷	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	69 на 1000	75 на 1000	Низкая Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных ⁸	Прием кортикостероидов 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	35 на 1000	28 на 1000	Низкая Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных ⁹	Прием кортикостероидов 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	13 дней	12 дней	Низкая Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки ¹⁰	Применение стероидных средств может приводить к существенному сокращению продолжительности госпитализации.
		Разница: нулевая величина снижения			

1. Систематический обзор [5]. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** первичное исследование [18]. Уточненная по состоянию на май 2021 г. оценочная величина исходного 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 скорректирована 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: существенный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
5. **Косвенный характер данных: существенный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
6. **Косвенный характер данных: существенный.**
7. **Косвенный характер данных: существенный.**
8. **Косвенный характер данных: существенный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
9. **Косвенный характер данных: существенный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
10. **Риск систематической ошибки: существенный.** Отсутствие маскировки данных. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал не покрывает область, соответствующую полезному эффекту.

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

Условная рекомендация не применять

Применение кортикостероидов не рекомендуется.

Практические сведения

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

Способ введения. Системные кортикостероиды 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). Целесообразно проведение мониторинга уровня глюкозы у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 независимо от анамнеза сахарного 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 колейности 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 стронгилодоза, 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 (то есть 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 [23][12].

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 кортикостероидами для приема внутрь). В случае ухудшения клинической картины у пациента с нетяжелым течением COVID-19 (то есть повышение частоты дыхательных движений, возникновение признаков дыхательной недостаточности или гипоксемии) необходимо назначение системной терапии кортикостероидами (см. первую рекомендацию в разделе 7.6).

PICO (7.7.2)

Популяция: пациенты с 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	Величина абсолютного эффекта		Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
		Стандарт оказания помощи	Стероидные препараты		
Уровень смертности 28 дней	Относительный риск: 1,22 (95% ДИ: 0,93–1,61) Данные по 1535 пациентам, полученные в одном исследовании ¹ Период наблюдения 28 дней	23 на 1000	28 на 1000	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 пациенту, полученные в 2 исследованиях Период наблюдения 28 дней	116 на 1000	86 на 1000	Средняя 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	48 на 1000	51 на 1000	Низкая Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных ⁵	Прием кортикостероидов 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	186 на 1000	188 на 1000	Низкая Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных ⁶	Прием кортикостероидов 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	286 на 1000	332 на 1000	Средняя 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	40 на 1000	66 на 1000	Средняя 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	69 на 1000	75 на 1000	Низкая Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных ⁹	Прием кортикостероидов 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	35 на 1000	28 на 1000	Низкая Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных ¹⁰	Прием кортикостероидов 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	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 [5]. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** первичное исследование [18]. 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. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** контрольная группа исследования, по данным которого изучается вмешательство. Справочные материалы [5].
5. **Косвенный характер данных: существенный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
6. **Косвенный характер данных: существенный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
7. **Косвенный характер данных: существенный.**
8. **Косвенный характер данных: существенный.**
9. **Косвенный характер данных: существенный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
10. **Косвенный характер данных: существенный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
11. **Риск систематической ошибки: существенный.** Отсутствие маскировки данных. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал не покрывает 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 комбинации казиривиламаба и имдевиламаба и вызывающие неопределенность, которые были выявлены Группой по подготовке рекомендаций и дополняют аналогичную информацию предыдущих версий вариативных рекомендаций в отношении ивермектина, кортикостероидов, ремдесивира, гидроксихлорохина, комбинации лопинавира и ритонавира, а также блокаторов рецепторов к IL-6. Эти малоизученные вопросы могут лечь в основу дальнейших исследований, то есть процесса поиска более актуальных и убедительных 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

Комбинация казиривиламаба и имдевиламаба

- четкие алгоритмы клинического прогнозирования, позволяющие определять индивидуальный риск госпитализации у пациентов с нетяжелой формой COVID-19 с целью наиболее точного выявления пациентов, которым рассматриваемое вмешательство принесет наибольшую пользу;
- режим дозирования и способ введения у пациентов с нетяжелым и тяжелым/крайне тяжелым течением COVID-19;
- эффективность и безопасность применения у детей и беременных женщин.

Блокаторы 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 – 4200 РКИ по состоянию на 1 сентября 2021 г., – свидетельствует о перспективе появления более актуальных и убедительных фактических данных для обоснования политических мер и практической работы [16]. 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 [16], 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 [17][18][19][20]. 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 прозрачности 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 [5].

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 подготовке 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); 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); Олуфемии 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, Программа по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения, Женева); Прянка Релан (клиническая группа по реагированию на COVID-19, Программа по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения, Женева); Людовик Ревей (Департамент по вопросам сбора данных и информации для здравоохранения, система регулирования 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, участвовавшая в разработке шестой версии документа. Список членов экспертной группы, участвовавших в разработке предыдущей версии документа, доступен по данной ссылке

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 Сонгюнван, Медицинский центр "Samsung", Сеул, Республика Корея); Ниранджан 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, Rangaea Nagare, 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); Саня Сабзвари (Университет Ага Хана, Карачи, Пакистан); Кришна Санджив (больница Сент-Джордж, Университет Лондона, Соединенное Королевство); 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); 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:

Гордон Гайатт (казиривимаб и имдевимаб), Брам Рохверг (блокаторы рецепторов к IL-6, ивермектин, ремдесивир и лопинавир-ритонавир), Рид Сименюк (гидроксихлорохин), Франсуа Ламонтань (кортикостероиды).

Руководитель клинического направления:

Майкл Джейкобс (казиривимаб и имдевимаб, блокаторы рецепторов к IL-6, ивермектин, ремдесивир, гидроксихлорохин и лопинавир-ритонавир), Йи Син Лео (кортикостероиды).

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, Чэнду, Китай; Университет им. МакМастера, Канада).

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 Форуатан (Университет им. МакМастера, Канада); Лонг Ге (Школа общественного здравоохранения, Университет Ланьчжоу, Ганьсу, Китай); Гордон Гайатт (Университет им. МакМастера, Канада); Ми Хань (Колледж медицины, Университет Чосон, Кванджу, Республика Корея); Диана Хилс-Андделл (Университет им. МакМастера, Канада); Кимия Хонарманд (медицинский факультет университета Западного Онтарио, 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; Авшини Сриканта (Университет им. МакМастера, Канада); Шарлотта Свитцер (Университет им. МакМастера, Канада); Бритта Тендал (Школа общественного здравоохранения и профилактической медицины, Университет Монаша, Мельбурн, Австралия); Лехана Табана (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) [5].

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) [40].

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 Бирази Кавальканти; Роос Колман; Стефани Де Байзер; Ленни Дерде; Пер Доминго; Шарифа Фариды 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; Никола Мерчанте; Нор Ариса Миснан; Шалини Мохан; Майкл Нивенс; Ярмо Окси; Хосе Перес-Молина; Реувен Пизов; Рафаэль Порчер; Симоне Постма; Рина Раджасуриар; Атихмалапет Раманан; Панкти Рейд; Авраам Рутгерс; Арансасу Санчо-Лопес; Тодд Сето; Сумати Шивалаласингам; 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, блокаторов рецепторов к IL-6 и моноклональных антител.

Выражаем особую благодарность профессору Крэгу Томпсону (Оксфордский университет) за его вклад в вопросы проведения диагностических исследований, актуальные для данного руководства.

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») и Пола Дейкин («Редженерон Фармасьютикалс, Инк.»).

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. WHO Living guideline: Drugs to prevent COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021.1; <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021-1>, по состоянию на 6 июля 2021 г.).
2. Лекарственная терапия при COVID-19: вариативные рекомендации. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021 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.).
3. Lamontagne F, Agoritsas T, Siemieniuk R, Rochweg B, Bartoszko J, Askie L, Macdonald H, Amin W, Bausch FJ, Burhan E, Cecconi M, Chanda D, Dat VQ, Du B, Geduld H, Gee P, Nerina H, Hashimi M, Hunt BJ, Kabra S, Kanda S, Kawano-Dourado L, Kim Y-J, Kissoon N, Kwizera A, Leo Y-S, Mahaka I, Manai H, Mino G, Nsutebu E, Pshenichnaya N, Qadir N, Ranganathan SS, Sabzwari S, Sarin R, Sharland M, Shen Y, Souza JP, Stegemann M, Ugarte S, Venkatapuram S, Vuyiseka D, Preller J, Brignardello-Petersen R, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, Owen A, Guyatt G, Lytvyn L, Diaz J, Vandvik PO, Jacobs M: A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19. *BMJ* 2021;372: n526
4. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, Leo Y-S, Diaz J, Agarwal A, Appiah JA, Arabi Y, Blumberg L, Calfee CS, Cao B, Cecconi M, Cooke G, Dunning J, Geduld H, Gee P, Manai H, Hui DS, Kanda S, Kawano-Dourado L, Kim Y-J, Kissoon N, Kwizera A, Laake JH, Machado FR, Qadir N, Sarin R, Shen Y, Zeng L, Brignardello-Petersen R, Lytvyn L, Siemieniuk R, Zeraatkar D, Bartoszko J, Ge L, Maguire B, Rochweg B, Guyatt G, Vandvik PO : A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020;370: m3379
5. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H, Rochweg B, Lamontagne F, Han MA, Kum E, Liu Q, Agarwal A, Agoritsas T, Alexander P, Chu DK, Couban R, Darzi A, Devji T, Fang BO, Fang C, Flottorp SA, Foroutan F, Heels-Ansdell D, Honarmand K, Hou L, Hou X, Ibrahim Q, Loeb M, Marcucci M, McLeod SL, Motaghi S, Murthy S, Mustafa RA, Neary JD, Qasim A, Rada G, Riaz IB, Sadeghirad B, Sekercioglu N, Sheng L, Switzer C, Tendal B, Thabane L, Tomlinson G, Turner T, Vandvik PO, Vernooij RW, Viteri-García A, Wang Y, Yao L, Ye Z, Guyatt GH, Brignardello-Petersen R : Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020;370: m2980
6. Zeraatkar D, Cusano E, Diaz Martinez JP, Qasim A, Mangala S, Kum E, Bartoszko J, Devji T, Rochweg B, Lamontagne F, Agoritsas T, Vandvik P, Guyatt G, Brignardello-Petersen R, Siemieniuk R : Tocilizumab and sarilumab alone or in combination with corticosteroids for COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *medRxiv* 2021 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.05.21259867v1>, по состоянию на 30 июня 2021 г.).
7. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Díaz Martinez JP, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, Izcovich A, Mangala S, Long GE, et al : Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* [готовится к выпуску]
8. Bartoszko JJ, Siemieniuk RAC, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, Ge L, Han MA, Sadeghirad B, Agarwal A, Agoritsas T, Chu DK, Couban R, Darzi AJ, Devji T, Ghadimi M, Honarmand K, Izcovich A, Khamis A, Lamontagne F, Loeb M, Marcucci M, McLeod SL, Motaghi S, Murthy S, Mustafa RA, Neary JD, Pardo-Hernandez H, Rada G, Rochweg B, Switzer C, Tendal B, Thabane L, Vandvik PO, Vernooij RWM, Viteri-García A, Wang Y, Yao L, Ye Z, Guyatt GH, Brignardello-Petersen R : Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2021;373 n949
9. [9] Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhoire R, Xiao J, Hooper AT, Hamilton JD, Musser BJ, Rofail D, Hussein M, Im J, Atmodjo DY, Perry C, Pan C, Mahmood A, Hosain R, Davis JD, Turner KC, Baum A, Kyratsous CA, Kim Y, Cook A, Kampman W, Roque-Guerrero L, Acloque G, Aazami H, Cannon K, Simón-Campos JA, Bocchini JA, Kowal B, DiCioccio T, Soo Y, Stahl N, Lipsich L, Braunstein N, Herman G, Yancopoulos GD, for the Trial Investigators : REGEN-COV Antibody Cocktail Clinical Outcomes Study in Covid-19 Outpatients. *medRxiv* (<http://medrxiv.org/content/early/2021/06/06/2021.05.19.21257469.abstract>, по состоянию на 1 августа 2021 г.).
10. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhoire R, Xiao J, Hooper AT, Hamilton JD, Musser BJ, Rofail D, Hussein M, Im J, Atmodjo DY, Perry C, Pan C, Mahmood A, Hosain R, Davis JD, Turner KC, Baum A, Kyratsous CA, Kim Y, Cook A, Kampman W, Roque-Guerrero L, Acloque G, Aazami H, Cannon K, Simón-Campos JA, Bocchini JA, Kowal B, DiCioccio T, Soo Y, Stahl N, Lipsich L, Braunstein N, Herman G, Yancopoulos GD, for the Trial Investigators : REGEN-COV Antibody Cocktail Clinical Outcomes Study in Covid-19 Outpatients. *medRxiv* (<http://medrxiv.org/content/early/2021/06/06/2021.05.19.21257469.abstract>, по состоянию на 1 августа 2021 г.).
11. RECOVERY Collaborative Group: Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.15.21258542v1>, по состоянию на 1 августа 2021 г.).
12. 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.).
13. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [онлайн база данных]. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://covid19.who.int>, по состоянию на 20 марта 2021 г.).
14. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations [онлайн ресурс]. Our World in Data; 2021 (<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>, по состоянию на 20 марта 2021 г.).
15. 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
16. Maguire BJ, Guérin PJ: A living systematic review protocol for COVID-19 clinical trial registrations. *Wellcome Open Res* 2020;5 60

17. RECOVERY Collaborative Group: Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - preliminary report. *New Eng J Med* 2020;384(8):693-704.
18. WHO SOLIDARITY Trial Consortium: Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial results. *New Eng J Med* 2021;384: 497-511.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.).
24. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Hayward RA, Gagnier J, Borenstein M, van der Heijden GJM, Dahabreh IJ, Sun X, Sauerbrei W, Walsh M, Ioannidis JPA, Thabane L, Guyatt GH: 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.
25. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-926.
26. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ: Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336(7652):1049-1051.
27. 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.
28. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH: GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):401-406.
29. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, Rind D, Montori VM, Brito JP, Norris S, Elbarbary M, Post P, Nasser M, Shukla V, Jaeschke R, Brozek J, Djulbegovic B, Guyatt G: GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013;66(7):726-735.
30. Hansen J, Baum A, Pascal KE, Russo V, Giordano S, Wloga E, Fulton BO, Yan Y, Koon K, Patel K, Chung KM, Hermann A, Ullman E, Cruz J, Rafique A, Huang T, Fairhurst J, Libertiny C, Malbec M, Lee W-Y, Welsh R, Farr G, Pennington S, Deshpande D, Cheng J, Watty A, Bouffard P, Babb R, Levenkova N, Chen C, Zhang B, Romero Hernandez A, Saotome K, Zhou YI, Franklin M, Sivapalasingam S, Lye DC, Weston S, Logue J, Haupt R, Frieman M, Chen G, Olson W, Murphy AJ, Stahl N, Yancopoulos GD, Kyratsous CA : Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. *Science (New York, N.Y.)* 2020;369(6506):1010-1014.
31. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, Ni M, Wei YI, Mohammadi K, Musser B, Atwal GS, Oyejide A, Goez-Gazi Y, Dutton J, Clemmons E, Staples HM, Bartley C, Klaffke B, Alfson K, Gazi M, Gonzalez O, Dick E, Carrion R, Pessaint L, Porto M, Cook A, Brown R, Ali V, Greenhouse J, Taylor T, Andersen H, Lewis MG, Stahl N, Murphy AJ, Yancopoulos GD, Kyratsous CA : REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science (New York, N.Y.)* 2020;370(6520):1110-1115.
32. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, Chan K-C, Musser BJ, Bar KJ: Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination in Early SARS-CoV-2 Infection. medRxiv (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.14.21258569v1>, по состоянию на 13 сентября 2021 г.).
33. Ryman JT, Meibohm B: Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology* 2017;6(9):576-588.
34. Casirivimab and imdevimab for injection. In: COVID-19 vaccines and treatments portal. Ottawa: Health Canada; 2021 (Product monograph; <https://covid-vaccine.canada.ca/info/pdf/casirivimab-imdevimab-pm-en.pdf>, по состоянию на 10 сентября 2021 г.).
35. United States Food and Drug Administration: Emergency use authorization (EUA) of REGEN-COV TM (casirivimab and imdevimab). (<https://www.fda.gov/media/145611/download>, по состоянию на 1 сентября 2021 г.).
36. Performance characteristics of five immunoassays for SARS-CoV-2: a head-to-head benchmark comparison. *The Lancet. Infectious diseases* 2020;20(12):1390-1400.
37. Peto T: COVID-19: Rapid antigen detection for SARS-CoV-2 by lateral flow assay: A national systematic evaluation of sensitivity and specificity for mass-testing. *EClinicalMedicine* 2021;36 100924
38. Moshe M, Daunt A, Flower B, Simmons B, Brown JC, Frise R, Penn R, Kugathasan R, Petersen C, Stockmann H, Ashby D, Riley S, Atchison C, Taylor GP, Satkunarajah S, Naar L, Klaber R, Badhan A, Rosadas C, Marchesin F, Fernandez N, Sureda-Vives M, Cheeseman H, O'Hara J, Shattock R, Fontana G, Pallett SJC, Rayment M, Jones R, Moore LSP, Ashrafian H, Cherapanov P, Tedder R, McClure M, Ward H, Darzi A, Elliott P, Cooke GS, Barclay WS, : SARS-CoV-2 lateral flow assays for possible use in national covid-19 seroprevalence surveys (React 2): diagnostic accuracy study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2021;372 n423

39. 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. 2021;
40. 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;326(6):499-518.
41. 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.).
42. Stromectol® (ivermectin). Package insert [online]. Netherlands: MSD BV, 2009 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050742s026lbl.pdf, по состоянию на 20 марта 2021 г.).
43. 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.
44. Arshad U, Pertinez H, Box H, Tatham L, Rajoli RKR, Curley P, Neary M, Sharp J, Liptrott NJ, Valentijn A, David C, Rannard SP, O'Neill PM, Aljayyousi G, Pennington SH, Ward SA, Hill A, Back DJ, Khoo SH, Bray PG, Biagini GA, Owen A: 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.
45. 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.
46. de Melo GD, Lazarini F, Larrous F, et al.: Anti-COVID-19 efficacy of ivermectin in the golden hamster. *bioRxiv* 2020;
47. Parvez MSA, Karim MA, Hasan M, Jaman J, Karim Z, Tahsin T, Hasan MN, Hosen MJ: 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.
48. 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
49. Arouche TDS, Martins AY, Ramalho TDC, Júnior RNC, Costa FLP, Filho TSDA, Neto AMJC: 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.
50. 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.
51. Lehrer S, Rheinstein PH: Ivermectin Docks to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-binding Domain Attached to ACE2. *In Vivo* 34(5):3023-3026.
52. Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, Wang X, Han C, Cui J, Deng X: Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res* 2008;57(11):524-529.
53. Ventre E, Rozières A, Lenief V, Albert F, Rossio P, Laoubi L, Dombrowicz D, Staels B, Ulmann L, Julia V, Jomard A, Hacini-Rachinel F, Nicolas J-F, Vocanson M: Topical ivermectin improves allergic skin inflammation. *Allergy* 2017;72(8):1212-1221.
54. Yan S, Ci X, Chen NA, Chen C, Li X, Chu X, Li J, Deng X: Anti-inflammatory effects of ivermectin in mouse model of allergic asthma. *Inflamm Res* 2011;60(6):589-596.
55. Krause RM, Buisson B, Bertrand S, Corringer PJ, Galzi JL, Changeux JP, Bertrand D: Ivermectin: a positive allosteric effector of the alpha7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Mol Pharmacol* 1998;53(2):283-294.
56. Okumuş N, Demirtürk N, Çetinkaya RA, Güner R, Avci IY, Orhan S, Konya P: Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. *BMC Infect Dis* 2021;21:411
57. 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.
58. 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;
59. 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.
60. Elgazzar A, Hany B, Youssef SA, et al.: Efficacy and Safety of Ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic. *Research Square* 2021;
61. Reardon S: Flawed ivermectin preprint highlights challenges of COVID drug studies. *Nature* 2021;596(7871):173-174.
62. 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;
63. Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, et al.: Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: a randomized multi-center clinical trial. *Research Square* 2021;
64. 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;
65. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, Díazgranados JA, Oñate JM, Chavarriaga H, Herrera S, Parra B, Libreros G, Jaramillo R, Avendaño AC, Toro DF, Torres M, Lesmes MC, Rios CA, Caicedo I: 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.

66. 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;
67. Abd-El Salam S, Noor RA, Badawi R, Khalaf M, Esmail ES, Soliman S, Abd El Ghafar MS, Elbahnasawy M, Moustafa EF, Hassany SM, Medhat MA, Ramadan HK-A, Eldeen MAS, Alborai M, Cordie A, Esmat G : Clinical study evaluating the efficacy of ivermectin in COVID-19 treatment: A randomized controlled study. *Journal of Medical Virology* 2021;93(10):5833-5838.
68. Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F, Campias C, Chaparro Campias E, Medina MF, Achinelli F, Guglielmo HA, Ojeda J, Farizano Salazar D, Andino G, Kawerin P, Dellamea S, Aquino AC, Flores V, Martemucci CN, Martinez SM, Segovia JE, Reynoso PI, Sosa NC, Robledo ME, Guarrochena JM, Vernengo MM, Ruiz Diaz N, Meza E, Aguirre MG : Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Infectious Diseases* 2021;21(1):635
69. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, Devereaux PJ, Montori VM, Freyschuss BO, Vist G, Jaeschke R, Williams JW, Murad MH, Sinclair D, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Whittington C, Thorlund K, Andrews J, Schünemann HJ : GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - imprecision. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64(12):1283-1293.
70. Rochwerg B, Agarwal A, Zeng L, Leo Y-S, Appiah JA, Agoritsas T, Bartoszko J, Brignardello-Petersen R, Ergon B, Ge L, Geduld H, Gershengorn HB, Manai H, Huang M, Lamontagne F, Kanda S, Kawano-Dourado L, Kurian L, Kwizera A, Murthy S, Qadir N, Siemieniuk R, Silvestre MA, Vandvik PO, Ye Z, Zeraatkar D, Guyatt G: Remdesivir for severe covid-19: a clinical practice guideline. *BMJ* 2020;370 m2924
71. 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 01 июля 2021 г.).
72. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh M-D, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC : Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *NEJM* 2020;383: 1813-1826.
73. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, Ogbuagu O, Malhotra P, Mullane KM, Castagna A, Chai LYA, Roestenberg M, Tsang OTY, Bernasconi E, Le Turnier P, Chang S-C, SenGupta D, Hyland RH, Osinusi AO, Cao H, Blair C, Wang H, Gaggar A, Brainard DM, McPhail MJ, Bhagani S, Ahn MY, Sanyal AJ, Huhn G, Marty FM: 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.
74. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu YI, Luo G, Wang KE, Lu Y, Li H, Wang S, Ruan S, Yang C, Mei C, Wang YI, Ding D, Wu F, Tang X, Ye X, Ye Y, Liu B, Yang J, Yin W, Wang A, Fan G, Zhou F, Liu Z, Gu X, Xu J, Shang L, Zhang YI, Cao L, Guo T, Wan Y, Qin H, Jiang Y, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Cao B, Wang C : Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395(10236):1569-1578.
75. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group: Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020;324(13):1330-1341.
76. 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.
77. Villar J: Efficacy of dexamethasone treatment for patients with ARDS caused by COVID-19 (DEXA-COVID19). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT04325061. См. по адресу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325061>.
78. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, Avezum A, Lopes RD, Bueno FR, Silva MVAO, Baldassare FP, Costa ELV, Moura RAB, Honorato MO, Costa AN, Damiani LP, Lisboa T, Kawano-Dourado L, Zampieri FG, Olivato GB, Rigby C, Amendola CP, Roepke RML, Freitas DHM, Forte DN, Freitas FGR, Fernandes CCF, Melro LMG, Junior GFS, Morais DC, Zung S, Machado FR, Azevedo LCP : 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.
79. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, François B, Aubron C, Ricard J-D, Ehrmann S, Jouan Y, Guillon A, Leclerc M, Coffre C, Bourgoin H, Lengellé C, Caille-Fénérol C, Tavernier E, Zohar S, Giraudeau B, Annane D, Le Gouge A: 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.
80. Glucocorticoid therapy for COVID-19 critically ill patients with severe acute respiratory failure (Steroids-SARI). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT04244591. См. по адресу: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04244591>.
81. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Safe IP, Borba MGS, Abreu-Netto RL, Maciel ABS, Neto JRS, Oliveira LB, Figueiredo EFG, Dinelly KMO, Rodrigues MGDA, Brito M, Mourão MPG, Pivoto João GA, Hajjar LA, Bassat Q, Romero GAS, Naveca FG, Vasconcelos HL, Tavares MDA, Brito-Sousa JD, Costa FTM, Nogueira ML, Baía-da-Silva D, Xavier MS, Monteiro WM, Lacerda MVG : 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.

82. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA, Read JM, Dondelinger F, Carson G, Merson L, Lee J, Plotkin D, Sigfrid L, Halpin S, Jackson C, Gamble C, Horby PW, Nguyen-Van-Tam JS, Ho A, Russell CD, Dunning J, Openshaw PJ, Baillie JK, Semple MG: 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
83. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochweg B, Yao L, Motaghi S, Couban RJ, Ghadimi M, Bala MM, Goma H, Fang F, Xiao Y, Guyatt GH: 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.
84. Rochweg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, Aragon F, Duan E, English S, Gossack-Keenan K, Alghuroba M, Szczeklik W, Menon K, Alhazzani W, Sevransky J, Vandvik PO, Annane D, Guyatt G : Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2018;46(9):1411-1420.
85. Всемирная организация здравоохранения. Вопросы и ответы: дексаметазон и COVID-19. 2020 г.
86. Persaud N, Jiang M, Shaikh R, Bali A, Oronsaye E, Woods H, Drozdal G, Rajakulasingam Y, Maraj D, Wadhawan S, Umali N, Wang RI, McCall M, Aronson JK, Plüddemann A, Moja L, Magrini N, Heneghan C: Comparison of essential medicines lists in 137 countries. *Bull World Health Org* 2019;97(6):394-404.