

Лекарственная терапия при COVID-19

ВАРИАТИВНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
20 НОЯБРЯ 2020 г.



Всемирная организация
здравоохранения



Лекарственная терапия при COVID-19

ВАРИАТИВНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

20 НОЯБРЯ 2020 г.



Всемирная организация
здравоохранения

© Всемирная организация здравоохранения, 2020. 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/remdesivir/2020.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO/2019-nCov/remdesivir/2020.1)

Лекарственная терапия при COVID-19

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)

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: в настоящее время применяемая тактика разнообразна, что отражает значительную неопределенность положения дел. Для обоснования практических решений проводится большое количество различных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ). Данная версия вариативных рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) содержит новые сведения и рекомендательную информацию в отношении ремдесивира. Документ подготовлен по итогам выхода в свет предварительной публикации результатов исследования ВОЗ Solidarity 15 октября 2020 г. (1), в которых также были представлены результаты, касающиеся гидроксихлорохина и комбинации лопинавира и ритонавира. Ремдесивир все активнее применяют для лечения пациентов с COVID-19, находящихся на госпитализации, и данный препарат представляет значительный интерес для всех групп заинтересованных сторон.

Рекомендации: комиссией сделана условная рекомендация не применять терапию ремдесивиром для лечения больных, госпитализированных по поводу COVID-19, независимо от тяжести заболевания. Этот документ дополняет рекомендации, опубликованные в предыдущей версии: настоятельная рекомендация для назначения системных кортикостероидов для лечения пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, а также условная рекомендация не использовать системные кортикостероиды у пациентов с нетяжелым течением COVID-19.

Каким образом велась разработка этого рекомендательного документа: в ходе подготовки этих рекомендаций был реализован инновационный подход 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 актуальных рекомендаций в отношении лекарственных методов лечения COVID-19, которые основаны на результатах непрерывной работы по систематическому обзору и сетевому анализу (2), ВОЗ наладила партнерское взаимодействие с некоммерческой организацией "Magic Evidence Ecosystem Foundation" (MAGIC). Подготовка рекомендаций осуществлялась в соответствии со стандартами разработки высококачественных рекомендаций на основе методологии GRADE (градация качества анализа, разработки и оценки рекомендаций) и проводилась международной группой по разработке рекомендаций, представленной профильными экспертами, клиницистами, пациентами, специалистами по вопросам этики и методологами. Конфликта интересов не имелось ни у кого из членов комиссии.

Актуальные данные: в основу рекомендации, касающейся ремдесивира, были положены результаты систематического обзора и сетевого мета-анализа (СМА), в ходе которого были обобщены данные четырех рандомизированных испытаний, охватывающих в общей сложности 7333 пациента, госпитализированных в связи с COVID-19. По итогам обобщения фактических данных в соответствии с методологией GRADE, ремдесивир предположительно не оказывает влияние на показатель смертности (отношение шансов 0,90; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,70 – 1,12, величина абсолютного эффекта: сокращение количества летальных исходов на 10 случаев на 1000 пациентов, 95% ДИ в диапазоне от сокращения на 29 случаев до увеличения на 11 случаев на 1000 пациентов, низкая степень убедительности данных) и, вероятно, не оказывает влияние на другие важные исходы, которые были определены комиссией; убедительность данных от низкой до

крайне низкой. Согласно заключению комиссии, достоверность результатов, полученных в ходе сравнительного анализа смертности в подгруппах в зависимости от тяжести заболевания, в целом неудовлетворительна и не позволяет сделать рекомендации в отношении конкретных подгрупп.

Разъяснение рекомендаций: при анализе фактических сведений, которые легли в основу условной рекомендации не использовать ремдесивир у больных, госпитализированных по поводу COVID-19, комиссия особо выделила те данные, которые свидетельствуют об отсутствии влияния на смертность, потребность в механической вентиляции, время до клинического улучшения состояния пациентов и другие важные конечные результаты. Принимая во внимание низкую или крайне низкую убедительность доказательных данных, относящихся ко всем конечным результатам, комиссия 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. По мнению комиссии, значимость малых и недостаточно убедительных преимуществ от лечения препаратом на фоне вероятности ощутимого вреда низка. Кроме того, было учтено влияние обстоятельств на местах, таких как доступность ресурсов, приемлемость, равноправный доступ в различных странах и системах здравоохранения.

Справочная информация

На основании результатов исследования ВОЗ Solidarity (1) в данные рекомендации ВОЗ в отношении COVID-19 в настоящее время включена условная рекомендация не использовать ремдесивир. В дальнейшем будут выпущены рекомендации в отношении гидроксихлорохина и лопинавира. В первой версии вариативных рекомендаций ВОЗ ([опубликованы 2 сентября 2020 г.](#)) представлены рекомендации в отношении кортикостероидов.

Данные рекомендации носят вариативный характер, то есть они обновляются и дополняются новыми положениями, касающимися других видов лечения COVID-19. Таким образом, формат и структура данных рекомендаций, размещение, распространение и обновление которых происходит в приложении MAGICapp, обеспечивают для пользователей удобство работы и поиска и позволяют знакомиться с новыми аспектами, относящимися к действующим положениям рекомендательного документа, по мере поступления новых фактических сведений и рекомендаций.

Актуальная версия рекомендаций представлена на веб-сайте ВОЗ, а также на веб-сайте BMJ в разделе [Rapid Recommendations](#) наряду с обновляемыми данными СМА, которые являются важнейшим источником сведений для подготовки рекомендаций (2).

На момент опубликования документа (20 ноября 2020 г.) в приложении были размещены актуальные данные СМА, которые легли в основу данной рекомендации (одновременно с этим происходит рецензирование материала в BMJ); а также предварительная версия систематического обзора и мета-анализа сведений о нежелательных эффектах ремдесивира (3).

2. СОКРАЩЕНИЯ

АЛТ	аланинаминотрансфераза
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДИ	доверительный интервал
ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром
РКИ	рандомизированное контролируемое испытание
рСКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации
СМА	сетевой мета-анализ
СО	среднее отклонение
COVID-19	коронавирусная инфекция 2019 г.
GRADE	методология GRADE: система градации качества анализа, разработки и оценки рекомендаций
MAGIC	организация "Magic Evidence Ecosystem Foundation"
PICO	популяция, вмешательство, сравнение, исход

3. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

По данным глобальной информационной панели Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на 11 ноября 2020 г. свыше 50 миллионов человек во всем мире имеют диагноз COVID-19 (4). Пандемия унесла свыше 1,2 миллиона жизней, и во многих частях мира вновь наблюдаются всплески случаев заболевания. 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) руководящие указания.

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 2800 испытаний по проблеме COVID-19 (см. раздел, посвященный новым данным) (5). К их числу относятся крупные исследования, проходящие на базе национальных или международных платформ (например, Recovery, Solidarity и Discovery), в которые производится набор большого количества пациентов в различных странах и дизайн которых обеспечивает практическую ориентированность и гибкость (1, 6). В настоящее время в рамках данных исследований, проходящих на платформах, проводится изучение и последующее опубликование сведений в отношении таких лекарственных средств как ремдесивир, кортикостероиды, гидроксихлорохин, комбинация лопинавира и ритонавира, а также других средств лечения (например, плазма реконвалесцентов, иммуномодулирующие средства). Быстро обновляемые массивы этих данных необходимо правильно интерпретировать и применять для разработки действенных клинических рекомендаций для практикующих врачей, пациентов, правительств стран, министерств и руководителей здравоохранения.

3.1 Причины опубликования данной версии рекомендаций

Этот документ является второй версией вариативных рекомендаций ВОЗ и касается применения 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 (1). Ввиду малого количества сведений, полученных в предыдущих испытаниях, значение данных препаратов для клинической практики оставалось невыясненным. В исследовании ВОЗ Solidarity участвуют 11266 пациентов, которые рандомизированы по группам (2570 находятся в группе лечения ремдесивиром, 954 — в группе лечения гидроксихлорохином, 1411 — в группе лечения комбинацией лопинавира и ритонавира, 6331 получают стандартное лечение), что может изменить текущую практику (1).

Группа ВОЗ по подготовке Рекомендаций приступила к первоочередной разработке рекомендаций надлежащего качества в отношении ремдесивира и в ближайшее время планирует выпустить 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 (7, 8).

3.2 Кем составлены данные рекомендации?

Как указано в разделе «Методы», ВОЗ наладила работу постоянной группы по подготовке Рекомендаций, которую возглавляют руководитель клинического направления (д-р Майкл Джейкобс) и руководитель методического направления (д-р Брам Рохверг), и в состав которой вошли 28 профильных специалистов, 4 пациента-партнера, а также один специалист по этике. В целях обеспечения глобальной географической представленности, гендерного баланса и соответствующего технического и клинического опыта при формировании группы ВОЗ провела отбор кандидатов. Конфликта интересов не имелось ни у кого из членов комиссии. Благодаря богатому экспертному опыту организации MAGIC в области стандартов и методов проведения систематических обзоров, а также разработки рекомендаций, в том числе по системе GRADE, работе экспертов-методистов было оказано эффективное содействие; кроме того, организацией MAGIC были предложены новаторские процедуры ([BMJ Rapid Recommendations](#)) и платформы ([MAGICapp](#)) для разработки вариативных рекомендаций в удобном для пользователей формате. Эксперты-методисты 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 (9).

3.3 Как пользоваться этим рекомендательным документом?

Этот документ представляет собой текущие рекомендации ВОЗ. В них будут вноситься изменения и дополнения, касающиеся новых средств для лечения COVID-19, в том числе гидроксихлорохина и комбинации лопинавира и ритонавира (9). Размещение, распространение и обновление данных рекомендаций происходит в приложении [MAGICapp](#), а их формат и структура обеспечивают для пользователей удобство работы и поиска. 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.

Данные рекомендации размещены: на веб-сайте ВОЗ; в многоуровневых форматах в сети (через приложение MAGICapp), в формате PDF, а также на ресурсе [BMJ Rapid Recommendations](#) и в приложении [WHO Academy](#) (9). Цель размещения в онлайн-формате данных и инструментов, например инфографики, подготовленной BMJ, заключается в упрощении поиска и внедрении рекомендаций в практическую работу клинициста. Онлайн-формат 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).

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. Эти методы отвечают требованиям Пособия ВОЗ по разработке руководящих принципов, а также предварительно утвержденного протокола (предложение о планировании) Комитета ВОЗ по обзору руководящих принципов (https://www.who.int/publications/guidelines/guidelines_review_committee/en/).

Другие руководящие указания по теме

Данные рекомендации ВОЗ по лечению COVID-19 будут согласованы с руководящим документом [«Клиническое ведение случаев COVID-19: временные рекомендации»](#), который охватывает более широкий круг тем (10). Первая вышедшая в свет версия вариативных рекомендаций ВОЗ под названием [«Кортикостероиды при COVID-19»](#) получила широкое одобрение заинтересованных сторон и была распространена через [BMJ](#) и [MAGICapp](#).

Временные рамки

Одной из задач при подготовке данных рекомендаций являлось обеспечение их высокого качества и вариативного характера; возможности постоянного обновления и глобального распространения по мере поступления новых фактических сведений, которые требуют внесения изменений в рекомендации, касающиеся лечения COVID-19. Поставлена амбициозная задача по разработке и опубликованию рекомендаций ВОЗ в течение 1 месяца от момента появления результатов исследований, требующих выпуска обновленной версии, без ущерба для стандартов и методологии создания качественных рекомендаций ([Пособие ВОЗ по разработке руководящих принципов](#)).

В этом документе описан поэтапный подход к обеспечению более высокой эффективности и своевременности в процессе разработки и распространения качественных текущих рекомендаций. Для достижения этой цели было обеспечено одновременное выполнение ряда процессов.

Поэтапный подход

Этап 1: мониторинг, учет и объединение фактических данных

В рамках постоянного систематического обзора и СМА, проводимых силами опытных специалистов в области обработки информации, которые изучают все информационные источники, посвященные новым РКИ в сфере борьбы с COVID-19, непрерывно ведется комплексный ежедневный мониторинг всех новых РКИ. При появлении фактических данных, которые могут оказать влияние на практическую работу, как, например, в случае предварительной публикации данных исследования Solidarity, Руководящий комитет ВОЗ по терапевтическим средствам инициирует процесс разработки рекомендаций во взаимодействии с Комитетом по сотрудничеству в

интересах разработки рекомендаций (см. раздел «Выражение признательности»), подготовку на основе принципов PICO и создание резюме, посвященных изучаемому лечебному мероприятию.

Решение о разработке или обновлении какой-либо рекомендации основано на следующих критериях:

- 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; и
- актуальность для глобальной аудитории.

Этап 2: созыв совещания Группы по подготовке рекомендаций

Совещания ранее сформированной комиссии экспертов (см. раздел «Выражение признательности») созывались пять раз в течение двух недель. На первом совещании, которое состоялось 13 октября 2020 г., были рассмотрены основы методологии GRADE, в том числе составление вопросов по PICO и разделение на подгруппы, оценка достоверности доказательных данных, учет ценностных ориентиров и предпочтений пациентов, а также выбор приоритетных из числа важных для пациентов конечных результатов. На втором совещании, прошедшем 20 октября 2020 г., были окончательно определены приоритетные результаты, характеристики по PICO и перечень предварительно определенных подгрупп, наличие которых необходимо для вынесения рекомендаций по данному вопросу. В ходе третьего совещания, которое состоялось 23 октября 2020 г., была организована сессия вопросов и ответов с участием отдельных исследователей и специалистов по биостатистике: исследование Solidarity (д-ра Ана Мария Энао Рестрепо и Ричард Пето); исследование АСТТ-1 (д-ра Лори Додд и Джон Бигель); и исследование Recovery (д-ра Питер Хорби и Джонатан Эмберсон). На четвертом совещании 27 октября 2020 г. на рассмотрение комиссии Группы по подготовке рекомендаций было представлено резюме рекомендаций, в том числе рабочая версия аналитической сводки по предварительно определенным подгруппам и предварительные рекомендации. На дополнительном пятом заседании, прошедшем 5 ноября 2020 г., были изучены данные post hoc анализа в подгруппах и проведено окончательное рассмотрение формулировок ценностных ориентиров и предпочтений, а также рекомендаций.

Этап 3: объединение фактических данных

По запросу Руководящего комитета ВОЗ по терапевтическим средствам в координации с Комитетом по сотрудничеству в интересах разработки рекомендаций группа по проведению постоянного систематического обзора/СМА была приведена в состояние готовности для выполнения независимого систематического обзора в целях изучения преимуществ и отрицательных эффектов рассматриваемой меры. Группа по систематическому обзору является междисциплинарной и представлена специалистами в области систематического обзора, клиницистами, клиническими эпидемиологами, студентами магистратуры и специалистами в области биостатистики. Члены данной группы обладают опытом работы по методологии GRADE и оценке убедительности фактических данных, в частности, полученных в результате проведения СМА. В целях определения хода работы и изучения в первоочередном порядке конечных результатов и подгрупп, которые были выделены комиссией, в основу работы группы по проведению СМА были положены результаты двух совещаний Группы по подготовке рекомендаций. По результатам четвертого совещания группа по проведению СМА продолжила выполнение post hoc анализа в подгруппах на основе байесовского подхода и мета-регрессии. Данный вопрос обсуждался с комиссией на заключительном заседании.

Этап 4: окончательные рекомендации

На основе методологии GRADE была определена степень убедительности фактических данных, а также характер и сила рекомендаций. Для продолжения работы в случае невозможности достижения консенсуса были предусмотрены процедуры предварительного голосования, однако при подготовке данной рекомендации их использование не требовалось, так как среди членов комиссии был достигнут консенсус.

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);
- качество/убедительность фактических данных;
- ценностные ориентиры и предпочтения пациентов;

- ресурсная оснащенность и другие аспекты (включая соображения практической осуществимости, применимости, равноправия);
- наличие оценки эффекта и доверительного интервала, а также количественной характеристики достоверности фактических данных, касающихся каждого конечного результата, и их отражение в таблице результатов. При отсутствии такой информации резюме составляют в описательном виде;
- согласно методологии GRADE, рекомендации характеризуются по своей силе как условные или сильные. В случае несогласия членов комиссии с оценкой фактических сведений или силой рекомендаций, ВОЗ применяет процедуру голосования по установленной методике.

Этап 5: внешний и внутренний обзор: в дальнейшем обзор рекомендаций ВОЗ был выполнен предварительно сформированным коллективом внешних рецензентов (см. раздел «Выражение признательности») и одобрен Комитетом ВОЗ по обзору публикаций.

5. ФАКТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

В этом разделе описана информация, которую запросила и применяла при разработке рекомендаций в отношении ремдесивира Группа по подготовке рекомендаций.

Преимущества и отрицательные эффекты: относительное влияние применения ремдесивира на важные для пациентов конечные результаты

Комиссия Группы по подготовке Рекомендаций запросила актуальную версию текущего СМА всех РКИ, посвященных лекарственной терапии COVID-19 и затрагивающих важные клинические вопросы, которые отражены в рекомендациях. Члены Группы по подготовке Рекомендаций определили приоритеты конечных результатов (с точки зрения пациентов, по шкале от 1 [не важно] до 9 [крайне важно] (таблица 1). Вопросы для членов комиссии были подготовлены в формате PICO (см. профиль фактических данных в разделе рекомендаций).

Таблица 1. Оценка конечных результатов с точки зрения пациентов членами комиссии

Конечный результат	Среднее значение	СО	Интервал
Летальный исход через 28 дней	9,0	0,0	9-9
Потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких	8,4	0,8	7-9
Продолжительность искусственной вентиляции	7,7	1,0	5-9
Время до клинического улучшения состояния	7,2	1,5	4-9
Серьезные побочные явления, приводящие к отмене препарата	7,1	1,4	4-9
Время до исчезновения симптомов	6,6	1,5	3-9
Продолжительность оксигенации	6,6	1,3	5-9
Продолжительность госпитализации	6,4	1,3	3-8
Гепатит (повышение уровня «печеночных» ферментов)	5,3	1,8	2-9
Продолжительность вирусывыделения	4,9	2,4	2-9
Тошнота/рвота	4,5	1,7	2-9
Диарея	4,3	1,5	2-8

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

На основе 4 исследований с участием 7333 пациентов (1, 11-13), относительные оценки влияния на важные для пациентов результаты представлены в СМА (таблица 2). Примечание: ни в одном из указанных исследований не участвовали дети или подростки в возрасте младше 19 лет.

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

Испытание	N	Страна	Средний возраст (лет)	Тяжесть течения (согласно критериям ВОЗ)	% ИИВЛ (в исходный момент времени)	Лекарственные средства (дозировка и продолжительность)	Конечные результаты
Biegel (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 явления -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 -Время до клинического улучшения состояния -Продолжительность госпитализации -Искусственная вентиляция легких -Нежелательные явления
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 -Нежелательные явления -Элиминация вируса -Продолжительность госпитализации -Продолжительность искусственной вентиляции -Время до клинического улучшения состояния

Примечания: ИИВЛ – инвазивная искусственная вентиляция легких; в/в – внутривенное введение; N – количество пациентов; Н/с (не сообщается); С-м – симптом.

В случае, если не указано иное, критерии тяжести течения основаны на определениях ВОЗ: ^a тяжелое течение определяется как SpO₂ < 94% при дыхании атмосферным воздухом ИЛИ частота дыхательных движений > 24 /мин.; ^b тяжелое течение определяется при наличии потребности в кислородотерапии; ^c тяжелое течение определяется как SpO₂ < 94% при дыхании атмосферным воздухом.

*В анализ включено только исследование SIMPLE MODERATE, так как в исследовании SIMPLE SEVERE (14) не предусмотрены группы пациентов, получающих плацебо/лечение по стандартной схеме.

Анализ в подгруппах

Комиссия Группы 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-19 – подробнее см. анализ в подгруппах в пункте 7.1 раздела «Рекомендации»), 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 комиссия 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 комиссии группа СМА выполнила анализ в подгруппах в целях оценки модификации эффекта, которая, при наличии, 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, комиссия опиралась на заранее разработанный механизм, включающий инструмент ICEMAN (15).

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 рекомендации, были представлены расчетные величины абсолютного эффекта применения ремдесвира в сравнении со стандартом лечения по каждому из важных для пациентов конечных результатов, а также явно указана степень убедительности фактических данных по каждому конечному результату. При определении абсолютного эффекта лечения пользуются прогностическими данными (то есть оценка риска в исходный момент времени) в сочетании с относительными оценками эффектов (например, отношения рисков, отношение шансов), полученными по результатам СМА.

По мнению комиссии Группы по подготовке Рекомендаций, в контрольной группе исследования Solidarity (1), 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 механической вентиляции легких. Причиной выбора исследования ВОЗ Solidarity стало то, что его данные отражают общий прогноз для глобальной популяции – целевой группы рекомендаций. По мнению Группы по подготовке Рекомендаций, 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

Опубликованных сведений для проведения Группой полноценного систематического обзора о влиянии опыта либо ценностных ориентиров и предпочтений пациентов на решения о лечении недостаточно. В этой связи Группа по подготовке рекомендаций исходила из собственных представлений о том, какие аспекты будут иметь значение для принятия решений, касающихся лечения в будущем, хорошо информированными пациентами после тщательного анализа ими пользы, вреда и трудностей, связанных с лечением. В состав Группы по подготовке рекомендаций вошли четыре пациента-представителя с анамнезом перенесенного заболевания COVID-19.

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

- наиболее значимым исходом для пациентов является показатель смертности, за которым следуют показатели потребности в искусственной вентиляции легких и ее продолжительности, время до клинического улучшения состояния, а также нежелательные явления, связанные с лечебными мероприятиями;
- большинство пациентов склонны воздержаться от применения препаратов, влияние которых на перечисленные выше 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.

Тем не менее, Группа по подготовке рекомендаций согласилась с тем, что ценностные ориентиры и предпочтения, по-видимому, будут неодинаковыми. Ряд пациентов может быть склонен выбрать вариант лечения, который, согласно фактическим данным, может принести весомую пользу, особенно на фоне потенциально опасного для жизни заболевания. С другой стороны, некоторые пациенты могут согласиться на определенный вариант лечения только при наличии крайне высокой вероятности получения пользы. Группа по подготовке рекомендаций в первую очередь рассматривала проблему с точки зрения отдельного пациента, однако наряду с этим были учтены важные с точки зрения популяции аспекты: практическая осуществимость, приемлемость, равноправный доступ и ценовые соображения.

6. КАКОВА ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ ДАННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ?

Рекомендации в отношении лекарственных средств для лечения COVID-19 относятся к пациентам, госпитализированным по поводу COVID-19. В зависимости от тяжести течения COVID-19 рекомендации, касающиеся некоторых препаратов (например, кортикостероидов), могут отличаться. Группа по подготовке рекомендаций использовала определения тяжести заболевания ВОЗ, основанные на клинических показателях и позаимствованные из классификации тяжести COVID-19 ВОЗ (см. ниже) (10). Данные определения позволяют не учитывать возможность доступа к медицинской помощи при разделении пациентов на подгруппы. Инфографика отражает эти три группы, выделенные по признаку тяжести заболевания, а также основные характеристики для учета в практической работе.

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: устанавливается при наличии любого из следующих проявлений:

- насыщение крови кислородом $< 90\%$ при дыхании атмосферным воздухом;
- частота дыхательных движений $> 30/\text{мин.}$ у взрослых и детей старше 5 лет; $\geq 60/\text{мин.}$ у детей младше 2 месяцев;
- ≥ 50 у детей в возрасте 2–11 месяцев; и ≥ 40 у детей в возрасте 1–5 лет;
- признаки тяжелой дыхательной недостаточности (использование вспомогательной дыхательной мускулатуры, невозможность произнесения полных предложений; у детей — крайне выраженное втяжение нижней части грудной клетки, «кряхтящее» дыхание, центральный цианоз либо наличие других признаков, указывающих на опасное для жизни состояние).

Нетяжелое течение COVID-19: определяется как отсутствие каких-либо признаков тяжелого или крайне тяжелого течения COVID-19.

Внимание: комиссия подчеркивает, что пороговое значение насыщения крови кислородом 90% , применяемое для установления тяжелого течения COVID-19, выбрано произвольно, и при определении пациентов, нуждающихся в системной терапии кортикостероидами, к его интерпретации необходимо подходить с осторожностью. Например, принимая решение о том, является ли низкое насыщение крови кислородом признаком тяжести заболевания либо нормой для определенного пациента, страдающего хроническим заболеванием легких, клиницист должен опираться на собственное профессиональное суждение. Аналогичным образом, насыщение крови кислородом $> 90\text{--}94\%$ 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 комиссия рекомендует при наличии сомнений трактовать все спорные наблюдения в пользу более тяжелого течения заболевания.



Популяция

Данная рекомендация распространяется только на лиц со следующими характеристиками:



Пациенты с подтвержденным диагнозом COVID 19

Течение заболевания

Нетяжелое

Тяжелое

Крайне тяжелое

Отсутствие признаков тяжелого или крайне тяжелого течения заболевания

SpO₂ < 90% при дыхании атмосферным воздухом

ЧДД > 30 у взрослых

Повышение ЧДД у детей

Признаки тяжелой дыхательной недостаточности

Необходимо искусственное поддержание жизненных функций

Острый респираторный дистресс синдром

Сепсис

Септический шок

Воспроизведено из BMJ Rapid Recommendations (вопросы соблюдения авторских прав урегулированы организацией MAGIC).

7. РЕКОМЕНДАЦИИ В ОТНОШЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

7.1 Ремдесивир

Госпитализированные пациенты с COVID-19, независимо от тяжести заболевания

Условная рекомендация

Дополнение стандартной схемы лечения ремдесивиром не рекомендуется.

Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

Преимущества и вред

Вероятно, преимущества по сравнению с назначением только стандартной схемы отсутствуют либо они незначительны

Комиссией Группы 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 среди пациентов, находящихся в крайне тяжелом состоянии, а также вероятность сокращения смертности среди пациентов с нетяжелым и тяжелым течением заболевания. Комиссия 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 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.

Убедительность фактических данных

Низкая

Фактические данные получены по результатам систематического обзора и сетевого мета-анализа четырех РКИ; объединены данные о 7333 пациентах, которые были госпитализированы по поводу COVID-19 различной тяжести течения, а также сведения, касающиеся различий в ценностных ориентирах и предпочтениях. По мнению комиссии, убедительность данных о влиянии изучаемого лечебного воздействия на все важные для пациентов конечные результаты с точки зрения пользы и вреда была низкой, главным образом ввиду риска систематической ошибки и неоднозначности трактовки полученных данных (широкий доверительный интервал, не позволяющий исключить значимых положительных или отрицательных эффектов). В отношении показателей, характеризующих элиминацию вируса и возникновение делирия, убедительность данных была крайне низкой.

Предпочтения и ценностные ориентиры

Возможен существенный разброс или неубедительность полученных результатов

Исходя из согласованного перечня ценностных ориентиров и предпочтений (см. раздел «Фактические данные»), Группа по подготовке рекомендаций заключила, что, с учетом неубедительности фактических данных, касающихся влияния на смертность и другие приоритетные конечные результаты, большинство пациентов не будут склонны применять ремдесивир. Данное положение приобретает особую важность в случае, если, согласно фактическим данным, имеется незначительный положительный эффект на фоне риска серьезного вреда. Тем не менее, комиссия 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.

Необходимость в ресурсной оснащенности, практическая осуществимость, обеспечение равноправия и другие соображения

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 важных преимуществ такого средства, 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, комиссия особо выделила данные, которые свидетельствуют о возможном отсутствии влияния на смертность, потребность в механической вентиляции, время до разрешения симптомов заболевания и другие важные для пациентов конечные результаты, однако имеют низкую убедительность; комиссия 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, комиссия 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, комиссия пришла к выводу о необходимости первоочередного подтверждения эффективности препарата, что не обеспечивается имеющимися в данный момент фактическими сведениями. Комиссия 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

Комиссия 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) либо крайне тяжелым (ACTT-1, Wang) течением заболевания. 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. Комиссия 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 комиссии, 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. Комиссия 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.

Комиссия 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.

Практическая информация

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.

PICO

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

Вмешательство: ремдесивир + стандарт оказания помощи

Сравнение: стандарт оказания помощи

Исход Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Величина абсолютного эффекта		Убедительность фактических данных (Качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
		Стандарт оказания помощи	Ремдесивир		
Смертность	Отношение шансов: 0,90 (95% ДИ 0,70 - 1,12) Данные по 7333 пациентам, полученные в 4 исследованиях	106 на 1000	96 на 1000	Низкая Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки	Предположительно, ремдесивир не оказывает влияние на показатель смертности.
		Разница: сокращение на 10 случаев на 1000 (95% ДИ в диапазоне от сокращения на 29 случаев до увеличения 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	Предположительно, ремдесивир не оказывает влияние на потребность в искусственной вентиляции легких.
		Разница: сокращение на 10 случаев на 1000 (95% ДИ в диапазоне от сокращения на 23 случая до увеличения на 3 случая)			
Серьезные побочные явления, приводящие к отмене препарата	Отношение шансов: 1,00 (95% ДИ 0,37 - 3,83) Данные по 1894 пациентам, полученные в 3 исследованиях	15 на 1000	15 на 1000	Низкая В связи с существенной неоднозначностью трактовки	Вероятно, ремдесивир не оказывает влияние на серьезные побочные явления, приводящие к отмене препарата.
		Разница: сокращение на 0 случаев на 1000 (95% ДИ в диапазоне от сокращения на 9 случаев до увеличения на 40 случаев)			
Элиминация вируса 7 дней	Отношение шансов: 1,06 (95% ДИ 0,06 - 17,56) Данные по 196 пациентам, полученные в 1 исследовании	483 на 1000	498 на 1000	Крайне низкая В связи с существенной неоднозначностью трактовки	Влияние ремдесивира на элиминацию вируса не определено.
		Разница: увеличение на 15 случаев на 1000 (95% ДИ в диапазоне от сокращения на 430 случаев до увеличения на 460 случаев)			
Острое повреждение почек	Отношение шансов: 0,85 (95% ДИ 0,51 - 1,41) Данные по 1281 пациентам, полученные в 2 исследованиях	56 на 1000	48 на 1000	Низкая Ввиду косвенного характера данных и существенной неоднозначности их трактовки	Предположительно, ремдесивир не вносит вклад в острое повреждение почек.
		Разница: сокращение на 8 случаев на 1000 (95% ДИ в диапазоне от сокращения на 27 случаев до увеличения на 21 случай)			
Делирий	Отношение шансов: 1,22 (95% ДИ 0,48 - 3,11) Данные по 1048 пациентам, полученные в 1 исследовании	16 на 1000	19 на 1000	Крайне низкая Ввиду крайне косвенного характера данных и существенной неоднозначности их трактовки	Влияние ремдесивира на делирий не определено.
		Разница: увеличение на 3 случая на 1000 (95% ДИ в диапазоне от сокращения на 8 случаев до увеличения на 32 случая)			

Время до клинического улучшения состояния	Способ определения: шкала: меньшая продолжительность более предпочтительна Данные по 1882 пациентам, полученные в 3 исследованиях	11,0 Дня в среднем	9,0 Дня в среднем	Низкая Ввиду косвенного характера данных и существенной неоднозначности их трактовки	Предположительно, ремдесивир не оказывает влияние на время до клинического улучшения состояния.
		Разница: СО ниже на 2,0 (95% ДИ в диапазоне от сокращения на 4,2 дня до увеличения на 0,9 дней)			
Продолжительность госпитализации	Способ определения: шкала: меньшая продолжительность более предпочтительна Данные по 1882 пациентам, полученные в 3 исследованиях	12,8 Дня в среднем	12,3 Дня в среднем	Низкая Ввиду косвенного характера данных и существенной неоднозначности их трактовки	Предположительно, ремдесивир не оказывает влияние на продолжительность госпитализации.
		Разница: СО ниже на 0,5 (95% ДИ в диапазоне от сокращения на 3,3 дня до увеличения на 2,3 дня)			
Продолжительность искусственной вентиляции легких	Способ определения: шкала: меньшая продолжительность более предпочтительна Данные по 440 пациентам, полученные в 2 исследованиях	14,7 Дня в среднем	13,4 Дня в среднем	Низкая В связи с существенной неоднозначностью трактовки	Предположительно, ремдесивир не оказывает влияние на продолжительность искусственной вентиляции легких.
		Разница: СО ниже на 1,3 (95% ДИ в диапазоне от сокращения на 4,1 дня до увеличения на 1,5 дня)			

Источник: Siemieniuk et al., 2020 (2).

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, вызывающие неопределенность в отношении ремдесивира, которые были установлены Группой по подготовке рекомендаций и дополняют аналогичную информацию, касающуюся кортикостероидов и опубликованную в первой версии вариативных рекомендаций. Эти малоизученные вопросы могут быть положены в основу дальнейших исследований, т.е. в процесс поиска более актуальных и достоверных фактических данных для обоснования политических мер и практической работы. Кроме того, в документе представлены новые данные, которые продолжают поступать из многочисленных клинических исследований, посвященных борьбе с COVID-19.

Малоизученные вопросы и перспективы дальнейших исследований

Ремдесивир и его влияние на следующие показатели:

- важные показатели, представляющие интерес, особенно те, которые влияют на распределение ресурсов, например потребность в механической 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 переносимость симптомов заболевания;
- конечные результаты при назначении в сочетании с другими лекарственными средствами, включая, но не ограничиваясь кортикостероидами;
- влияние на вирусывыделение, элиминацию вируса и контагиозность пациентов.

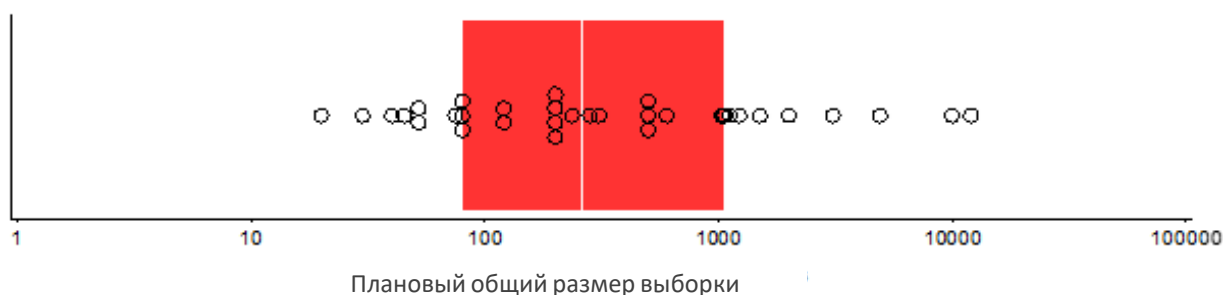
Новые фактические данные

Беспрецедентный объем запланированных и продолжающихся исследований, посвященных борьбе с COVID-19 – 2801 РКИ по состоянию на 1 ноября 2020 г.– свидетельствует о перспективе появления более актуальных и убедительных фактических данных для обоснования политических мер и практической работы (5). Обзор зарегистрированных, а также проходящих в настоящее время испытаний средств для лечения COVID-19 представлен [в разделе текущих систематических обзоров зарегистрированных клинических испытаний средств для лечения COVID-19 на веб-сайте Обсерватории данных по инфекционным болезням](#) (5), а также на веб-сайте ВОЗ (<https://www.covid-nma.com/dataviz/>).

Большинство этих исследований характеризуются небольшим масштабом и различным методологическим качеством, в то время как крупные исследования, проходящие на базе национальных или международных платформ (например, Recovery, Solidarity и Discovery), в большей степени позволяют получить надежную доказательную базу для обоснования возможных вариантов лечения (1). 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.

К настоящему моменту зарегистрировано 36 исследований по ремдесивиру, из которых завершено 6. Медианное значение (25-й, 75-й перцентили) планового размера выборки для данных исследований составляет 260 (80, 1062) (рисунок 1). Подробная информация о всех зарегистрированных исследованиях представлена в дополнительной таблице 1 [текущих рекомендаций ВОЗ в отношении средств для лечения COVID-19, которые опубликованы в журнале BMJ](#) (9).

Рисунок 1. Размер выборки для рандомизированных контролируемых клинических испытаний ремдесивира



АВТОРСТВО, ВКЛАД, ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Данные рекомендации были составлены в сотрудничестве с некоммерческой организацией "[Magic Evidence Ecosystem Foundation \(MAGIC\)](#)", которая оказывала методологическую поддержку по разработке и распространению рекомендаций в отношении использования лекарственных средств для лечения COVID-19. 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, 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.

Руководящий комитет ВОЗ по терапевтическим средствам

В состав комитета, который был утвержден Директором Департамента повышения уровня готовности стран и Главным научным сотрудником ВОЗ, входят представители различных департаментов, расположенных в штаб-квартире и региональных бюро ВОЗ. Секретариат ВОЗ проводит регулярные совещания для обсуждения срока очередного обновления рекомендаций на основе фактических данных, полученных от группы ВОЗ по оперативному обзору, а также из других источников, и выбирает членов **Группы по разработке рекомендаций** для составления вариативных 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); Недрет Эмироглу (Департамент повышения уровня готовности стран, Департамент по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения); Джон Гроув (Департамент обеспечения качества, норм и стандартов); Рок Хо Ким (Департамент обеспечения качества, норм и стандартов); Киори Кодама (Региональное бюро ВОЗ для стран Восточного Средиземноморья/Программа по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения); Гари Куниёси (Региональное бюро ВОЗ для стран Западной части Тихого океана/Программа по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения); Лоренцо Моха (Департамент политики и стандартов в области медицинской продукции); Олуфемиде Оладапо (Департамент по вопросам охраны сексуального и репродуктивного здоровья и научным исследованиям); Дина Пфайфер (Европейское региональное бюро ВОЗ/Программа по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения); Якобус Преллер (клиническая группа по реагированию на COVID-19); Прянка Релан (Департамент по вопросам комплексной медико-санитарной помощи/клиническая группа по реагированию на COVID-19); Людовик Ревей (Департамент по вопросам сбора данных и информации для здравоохранения, система урегулирования инцидентов в связи с COVID-19, Панамериканская организация здравоохранения); Сумия Сваминатан (Бюро руководителя по научной работе); Уилсон Уэр (Департамент по охране здоровья матерей, новорожденных, детей и подростков; Департамент по вопросам старения); Пушпа Виджезинге (руководитель направления ведения случаев заболевания, Региональное бюро для стран Юго-Восточной Азии). При поддержке следующих сотрудников по проекту: Жаклин Ли Эндт (Отдел готовности к оказанию медицинской помощи, Департамент по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения).

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 целях оперативной разработки и распространения рекомендаций ВОЗ: Томас Агорицас (MAGIC, Университетская больница Женевы); Джанет Диас (ВОЗ), 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), Пер Олаф Вандвик (MAGIC, Университет Осло).

Группа по подготовке рекомендаций

Вагди Амин (Министерство здравоохранения и народонаселения, Египет); Фредерик Бауш (Университетская больница Женевы, Швейцария); Эрлина Бурхан (Кафедра инфекционных заболеваний органов дыхания и респираторной медицины, медицинский факультет, Университет Индонезии); 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); Мадиха Хашими (Университет Зиауддина, Карачи, Пакистан); Манай Хела (Служба экстренной медицинской помощи, Тунис); 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 Сонгюнган, Медицинский центр "Samsung", Сеул, Республика Корея); Нيرانджан Киссун (Отделение педиатрии и экстренной медицины, Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Канада); Артур Квизера (Колледж медицинских наук Макерере, Кампала, Уганда); Имельда Махака (пациент, входящий в состав комиссии, Pangaеа Nаgае, Зимбабве); Грета Мино (Больница Альсвивар, 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); Рохит Сарин (Национальный институт туберкулеза и респираторных заболеваний, Нью-Дели, Индия); Майкл Шарланд (Университетская клиника Университета Св. Джорджа, NHS Foundation Trust, Лондон); Иньчжун Шень (Шанхайский клинический центр общественного здравоохранения, Фуданьский университет, Шанхай, Китай); Жоао Паулу Соуза (Университет Сан-Паулу, Бразилия); Шалини Шри Ранганатан (Университет Коломбо, Шри-Ланка); Себастьян Угарте (Медицинский факультет Университета Андреса Бельо, клиника "Indisa", Сантьяго, Чили); Сридхар Венкатапуам (Королевский колледж, Лондон); Дубула Вуйисека (пациент, входящий в состав комиссии, Университет Стелленбоша, Южная Африка); Ананда Вуевикрама (Министерство здравоохранения Шри-Ланки).

Руководитель методического направления: Брам Рохверг (Университет им. МакМастера, Канада).

Руководитель клинического направления: Майкл Джейкобс (Royal Free London NHS Foundation Trust).

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

Группа по проведению СМА: Арнав Агарвал, Томас Агорицас, Джессика Бартошко, Ромина Бригнарделло-Петерсен, Дерек Чу, Рейчел Кубан, Андреа Дарзи, Тахира Девджи, Бо Фан, Кармен Фан, Сигне Агнес Флотторп, Фарид Форуатан, Лонг Ге, Гордон Гайатт, Ми Хань, Диана Хилс-Анселл, Кимия Хонарманд, Ляньи Хоу, Сяорон Хоу, Куази Ибрагим, Ариэль Ицкович, Елена Кум, Франсуа Ламонтань, Цинь Лю, Марк Лоэб, Мора Маркуччи, Шелли Маклеод, Шархзад Мотаги, Сринивас Мерти, Рим Мустафа, Джон Нири, Гектор Пардо-Эрнандес, Анила Касим, Габриэль Рада, Ирбаз Бин Риаз, Брэм Рохверг, Бехнам Садегирад, Нигар Секерсиоглу, Лулу Шенг, Рид Семенюк, Ашвини Сриканта, Шарлотта Свитцер, Бритта Тендал, Лехана Табанае, Джордж Томлинсон, Тари Тернер, Пер Вандвик, Робин Вернуй, Андрес Витери-Гарсия, Йин Ван, Лян Яо, Чжикан Йе, Дина Зерааткар.

ВОЗ дополнительно выражает признательность исследователям, принявшим участие в сессии вопросов и ответов и предоставившим дополнительные данные в целях совершенствования аналитической работы:

АСТТ-1: Джон Бигель; Лори Додд (Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний, Бетесда).

SOLIDARITY: Сэр Ричард Пето (Совет по исследованиям в области медицины, Оксфордский университет); Ана Мария Энао Рестрепо (Сектор по вопросам готовности к чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения и принятия мер реагирования, ВОЗ).

RECOVERY: Джонатан Эмберсон; Питер Хорби (Оксфордский университет).

ВОЗ выражает особую признательность внешним рецензентам за ценные замечания: Ясин Араби (Университет медицинских наук Короля Сауда ибн Абдул-Азиза, Саудовская Аравия); Ричард Кождан (Альянс в поддержку международных медицинских действий); Бхаргавир Рао (Неправительственная организация «Врачи без границ»).

Главные редакторы: Д-р Майкл Джейкобс и д-р Брэм Рохверг (сопредседатели Группы по подготовке рекомендаций).

БИБЛИОГРАФИЯ

1. WHO SOLIDARITY Trial Consortium, Pan H, Peto R, Karim Q, Alejandria M, Henaio-Restrepo AM et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results. MedRxiv 2020.
2. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2020;370 m2980.
3. Izcovich A, Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, L Ge, Zeraatkar D, Kum E et al. Adverse effects of remdesivir, hydroxychloroquine, and lopinavir/ritonavir when used for COVID-19: systematic review and meta-analysis of randomized trials. [На рецензии] BMJ Open. 20 ноября 2020 г. Предварительная версия имеется по адресу: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.16.20232876v1> <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.16.20232876v1>
4. WHO. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Geneva: World Health Organization; 2020.
5. Maguire BJ, Guérin PJ. A living systematic review protocol for COVID-19 clinical trial registrations [версия 1; рецензирование: 2 одобрена]. Wellcome Open Res. 2020;5(60).
6. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - Preliminary report. NEJM. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
7. Rochwerg B, Agarwal A, Zeng L, Leo Y-S, Appiah JA, Agoritsas T et al. Remdesivir for severe covid-19: a clinical practice guideline. BMJ. 2020;370 m2924.

8. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2020.
9. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, Leo Y-S, Diaz J, Agarwal A et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020;370 m3379.
10. ВОЗ. Клиническое ведение случаев COVID-19: временные рекомендации. Женева: Всемирная организация здравоохранения: 2020 г.
11. Beigel JH, Tomashek LE, Dodd, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Final report. *NEJM*. 2020;383:1813-1826. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
12. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Viladomiu AS et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19. *JAMA*. 2020;324(11):1048–1057.
13. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395:1569–78.
14. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *NEJM* 2020; 383:1827-37.
15. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Hayward RA et al. Development of the Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. *CMAJ*. 2020;192(32):E901-E906.