

# Лекарственная терапия при COVID-19

ВАРИАТИВНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

13 января 2023 г.



Всемирная организация  
здравоохранения



## © Всемирная организация здравоохранения, 2023

Некоторые права защищены. Настоящая публикация распространяется на условиях лицензии Creative Commons 3.0 IGO «С указанием авторства – Некоммерческая – Распространение на тех же условиях» (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.ru>).

Лицензией допускается копирование, распространение и адаптация публикации в некоммерческих целях с указанием библиографической ссылки согласно нижеприведенному образцу. Никакое использование публикации не означает одобрения ВОЗ какой-либо организации, товара или услуги. Использование логотипа ВОЗ не допускается. Распространение адаптированных вариантов публикации допускается на условиях указанной или эквивалентной лицензии Creative Commons. При переводе публикации на другие языки приводятся библиографическая ссылка согласно нижеприведенному образцу и следующая оговорка: «Настоящий перевод не был выполнен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). ВОЗ не несет ответственности за содержание или точность перевода. Аутентичным подлинным текстом является оригинальное издание на английском языке».

Урегулирование споров, связанных с условиями лицензии, производится в соответствии с согласительным регламентом Всемирной организации интеллектуальной собственности (<http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/>).

**Образец библиографической ссылки:** Лекарственная терапия при COVID-19: вариативные рекомендации, 13 января 2023 г. [Therapeutics and COVID-19: living guideline, 13 January 2023]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2023 (WHO/2019-nCoV/therapeutics/2023.1). Лицензия: [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](#).

**Данные каталогизации перед публикацией (CIP).** Данные CIP доступны по ссылке <http://apps.who.int/iris>.

**Приобретение, авторские права и лицензирование.** По вопросам приобретения публикаций ВОЗ см. <https://www.who.int/publications/book-orders>. По вопросам оформления заявок на коммерческое использование и направления запросов, касающихся права пользования и лицензирования, см. <https://www.who.int/ru/copyright>.

**Материалы третьих сторон.** Пользователь, желающий использовать в своих целях содержащиеся в настоящей публикации материалы, принадлежащие третьим сторонам, например таблицы, рисунки или изображения, должен установить, требуется ли для этого разрешение обладателя авторского права, и при необходимости получить такое разрешение. Ответственность за нарушение прав на содержащиеся в публикации материалы третьих сторон несет пользователь.

**Оговорки общего характера.** Используемые в настоящей публикации обозначения и приводимые в ней материалы не означают выражения мнения ВОЗ относительно правового статуса любой страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации границ. Штрихпунктирные линии на картах обозначают приблизительные границы, которые могут быть не полностью согласованы.

Упоминания определенных компаний или продукции определенных производителей не означают, что они одобрены или рекомендованы ВОЗ в отличие от других аналогичных компаний или продукции, не названных в тексте. Названия патентованных изделий, исключая ошибки и пропуски в тексте, выделяются начальными прописными буквами.

ВОЗ принял все разумные меры для проверки точности информации, содержащейся в настоящей публикации. Однако данные материалы публикуются без каких-либо прямых или косвенных гарантий. Ответственность за интерпретацию и использование материалов несет пользователь. ВОЗ не несет никакой ответственности за ущерб, связанный с использованием материалов.

Контактные данные:

Сеть ВОЗ по клинической оценке и реагированию на новые инфекционные заболевания

[EDCARN@who.int](mailto:EDCARN@who.int)

ВОЗ продолжает внимательно следить за ситуацией на предмет любых изменений, которые могут повлиять на эти временные рекомендации. В случае возникновения таких изменений ВОЗ выпустит следующую обновленную версию. В противном случае срок действия настоящих временных рекомендаций истекает через 2 года после даты публикации.

## Разделы

1. Резюме рекомендаций.....	4
2. Список сокращений.....	6
3. Введение .....	7
4. Причины опубликования данной версии рекомендаций и перспективы на будущее .....	8
5. Разъяснение и применение определений ВОЗ, касающихся тяжести течения заболевания .....	9
6. Рекомендации в отношении лекарственных средств .....	10
6.1 Обзор лекарственных средств, рекомендаций и основных вопросов для рассмотрения в ходе их применения .....	10
6.2 Комбинация нирматрелвира и ритонавира (обновлено 13 января 2023 г.) .....	12
6.2.1 Механизм действия .....	26
6.3 Ремдесивир (обновлено 16 сентября 2022 г.) .....	27
6.3.1 Механизм действия .....	44
6.4 Ингибиторы янус-киназ (обновлено 16 сентября 2022 г.) .....	45
6.4.1 Механизм действия .....	55
6.5 Сотовимаб (обновлено 13 января 2023 г.) .....	56
6.5.1 Механизм действия .....	58
6.6 Комбинация казиривимаба и имдевимаба (обновлено 13 января 2023 г.).....	60
6.6.1 Механизм действия .....	62
6.7 Флувоксамин (опубликовано 14 июля 2022 г.).....	63
6.7.1 Механизм действия .....	69
6.8 Колхицин (опубликовано 14 июля 2022 г.) .....	70
6.8.1 Механизм действия .....	73
6.9 Молнутиравир (опубликовано 3 марта 2022 г.) .....	74
6.9.1 Механизм действия .....	80
6.10 Плазма реконвалесцентов (опубликовано 7 декабря 2021 г.).....	83
6.10.1 Механизм действия .....	91
6.11 Блокаторы рецепторов к IL-6 (опубликовано 6 июля 2021 г.).....	93
6.11.1 Механизм действия .....	102
6.12 Ивермектин (опубликовано 31 марта 2021 г.).....	103
6.13 Гидроксихлорохин (опубликовано 17 декабря 2020 г.) .....	110
6.14 Комбинация лопинавира и ритонавира (опубликовано 17 декабря 2020 г.) .....	116
6.15 Системные кортикоステроиды (опубликовано 2 сентября 2020 г.) .....	120
7. Методы: каким образом велась разработка этого рекомендательного документа .....	130
8. Как получить доступ и пользоваться этим рекомендательным документом? .....	135
9. Малоизученные вопросы, новые фактические данные и последующие научные исследования .....	138
10. Авторство, вклад, выражение признательности .....	142
Библиография .....	150

## 1. Резюме рекомендаций

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

**Описание ситуации.** Доказательная база в отношении средств лечения COVID-19 быстро расширяется, и в настоящее время проводится либо уже завершено большое количество рандомизированных клинических исследований (РКИ). Кроме того, актуальность лекарственных средств определяется появлением новых вариантов (например, «омикрон») и подвариантов вируса SARS-CoV-2. Сила и характер рекомендаций, представленных в этом обновленном издании, оставлены без изменений. Обновления в тексте этого издания касаются комбинации нирматрелвира и ритонавира, применение которых в настоящее время допускается для беременных и кормящих женщин с нетяжелым течением COVID-19, и содержат дополнительные сведения в пользу настоятельной рекомендации не применять препараты нейтрализующих моноклональных антител сотровимаба и комбинации казиривимаба и имдевимаба, учитывая снижение нейтрализующей активности в условиях *in vitro*.

**Ранее сделанные рекомендации без изменений относительно предыдущей версии.**

Рекомендовано для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19:

- [настоятельная рекомендация](#) в пользу применения системных кортикоステроидов;
- [настоятельная рекомендация](#) в пользу применения блокаторов рецепторов к IL-6 (тоцилизумаб или сарилумаб);
- [настоятельная рекомендация](#) в пользу применения ингибитора JAK барицитиниба;
- в отношении одновременного назначения блокаторов рецепторов к IL-6 (тоцилизумаба или сарилумаба) и ингибитора JAK барицитиниба в настоящее время [допускается комбинированное использование](#) этих препаратов в дополнение к кортикостероидам у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19;
- [условная рекомендация](#) в пользу применения ремдесивира у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Рекомендовано для пациентов с нетяжелым течением COVID-19, относящихся к группе наивысшего риска госпитализации:

- [настоятельная рекомендация](#) в пользу применения комбинации нирматрелвира и ритонавира; кроме того, допускается применение у беременных и кормящих женщин (обновленное издание от 13 января 2023 г. с учетом новых сведений, сила и характер рекомендации оставлены без изменений);
- [условная рекомендация](#) в пользу применения молнунипавира;
- [условная рекомендация](#) в пользу применения ремдесивира.

Не рекомендовано для пациентов с нетяжелым течением COVID-19:

- [условная рекомендация](#) не применять системные кортикостероиды;
- [настоятельная рекомендация](#) не использовать плазму доноров-реконвалесцентов;
- [рекомендация](#) не применять флуоксамин за исключением случаев клинических испытаний;
- [настоятельная рекомендация](#) не применять колхицин.

Не рекомендовано для пациентов с нетяжелым течением COVID-19, относящихся к группе низкого риска госпитализации:

- [условная рекомендация](#) не применять комбинацию нирматрелвира и ритонавира.

Не рекомендуется для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19:

- [рекомендация](#) не применять плазму реконвалесцентов за исключением случаев клинических испытаний;
- [условная рекомендация](#) не применять ингибиторы JAK руксолитиниб и тофасцитиниб;
- [условная рекомендация](#) не применять ремдесивир у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19.

Не рекомендуется независимо от степени тяжести заболевания COVID-19:

- [настоятельная рекомендация](#) не применять сотровимаб и комбинацию казиривимаба и имдевимаба;
- [настоятельная рекомендация](#) не применять гидроксихлорохин;
- [настоятельная рекомендация](#) не применять комбинацию лопинавира и ритонавира;
- [рекомендация](#) не применять ивермектин за исключением случаев клинических испытаний.

**Сведения о настоящих рекомендациях.** Данные вариативные рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) содержат новые фактические данные для регулярного обновления рекомендаций, касающихся лекарственной терапии при COVID-19. Как правило, группа по разработке руководящих принципов (ГРР) проводит оценку лекарственного средства в тех случаях, когда, по мнению ВОЗ, накопленный объем фактических данных достаточен для вынесения рекомендации. Хотя при подготовке рекомендаций ГРР в первую очередь рассматривает проблему с точки зрения отдельного пациента, ею также учитываются вопросы ресурсной оснащенности, приемлемости, практической осуществимости, обеспечения равноправного доступа к услугам здравоохранения и соблюдения прав человека. Данный рекомендательный документ был составлен в соответствии со стандартами и методами подготовки качественных рекомендаций. Он основан на результатах непрерывной работы по учету обновляемых данных сетевого мета-анализа (ОДСМА) [1]/[2]/[3].

**Обновления и доступ к рекомендациям.** Настоящий документ представляет собой тринадцатую версию (двенадцатое обновленное издание) вариативных рекомендаций. Он заменяет ранее опубликованные версии, в том числе предыдущую версию от 16 сентября 2022 г. Как текущая, так и предыдущие версии рекомендаций размещены на [веб-сайте ВОЗ](#) [4], [на веб-сайте журнала BMJ](#) [5], а также в приложении MAGICapp (в онлайновом формате и в формате PDF для читателей с ограниченным доступом к сети Интернет). Формат и структура данных рекомендаций, размещение, распространение и обновление которых происходит на базе онлайновой платформы (MAGICapp), обеспечивают для пользователей удобство работы и поиска и позволяют знакомиться с новыми аспектами, относящимися к актуальным положениям рекомендательного документа, по мере поступления новых фактических сведений и рекомендаций. Кроме того, данный формат должен содействовать адаптации рекомендаций, которую ВОЗ настоятельно рекомендует проводить для обеспечения согласованности с ситуацией в системе здравоохранения конкретной страны в интересах максимальной эффективности рекомендаций.

Эти вариативные рекомендации ВОЗ по лечению COVID-19 согласованы с более комплексным руководящим документом «[Клиническое ведение случаев COVID-19](#)» [6]. Рекомендации в отношении лекарственных средств для профилактики (не лечения) COVID-19, основанные на ОДСМА [9], представлены в качестве отдельного документа на [веб-сайте ВОЗ](#) [7] и в [журнале BMJ](#) [8].

## 2. Список сокращений

CAP	внебольничная пневмония
COVID-19	коронавирусная инфекция 2019 г.
DOI	декларация интересов
EUA	одобрение для использования в условиях чрезвычайных ситуаций
FDA	Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами США
GRADE	методология GRADE: система градации качества анализа, разработки и оценки рекомендаций
GRC	Комитет по обзору руководящих принципов
IL-6	интерлейкин-6
JAK	янус-киназа
MAGIC	организация "Magic Evidence Ecosystem Foundation"
OIS	оптимальный объем информации
PICO	популяция, вмешательство, сравнение, исход
SAE	серьезное побочное явление
TACO	циркуляторная перегрузка, вызванная трансфузией (ТАСО-синдром)
TRALI	острое посттрансфузионное повреждение легких (TRALI-синдром)
АЛТ	аланинаминотрансфераза
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГРР	группа по разработке руководящих принципов
ДИ	доверительный интервал
ЖК	желудочно-кишечный
ИИВЛ	инвазивная искусственная вентиляция легких
ОДСМА	обновленные данные сетевого мета-анализа
ООН	Организация Объединенных Наций
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
СИОЗС	селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СНСД	страны с низким и средним уровнем дохода
СР	средняя разность

### 3. Введение

#### Справочная информация

По состоянию на декабрь 2022 г. во всем мире было зарегистрировано свыше 642 миллионов подтвержденных случаев COVID-19 [10]. Пандемия унесла свыше 6,62 миллиона жизней [10]. В целом ряде стран с высоким уровнем дохода вакцинация существенным образом влияет на показатели госпитализации и смертности, вместе с тем последствием ограничений глобального доступа к вакцинам является уязвимость многих групп населения [10][11]. По-прежнему сохраняется неопределенность в отношении длительности защиты и эффективности существующих вакцин (а также эффективности существующих вариантов лечения COVID-19) против новых вариантов и подвариантов 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 стремительного роста как исследовательской активности, так и появления 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 [12].

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 5000 испытаний по проблеме COVID-19 (см. раздел 9, посвященный новым данным) [13]. К их числу относятся крупные исследования, проходящие на национальных или международных платформах (например, ACCT, 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 [14][15][16][17]. 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 [13], [а также на веб-сайте ВОЗ](#).

Ряд ОДСМА, относящихся к этому рекомендательному документу, содержит данные новых исследований и обеспечивает возможность анализа сравнительной эффективности широкого спектра средств лечения COVID-19. Кроме того, для обоснования данных вариативных рекомендаций использованы дополнительные фактические сведения, относящиеся к безопасности, прогнозу, а также ценностным ориентирам и предпочтениям пациентов в отношении средств лечения COVID-19. По актуальным данным текущего систематического обзора 232 предиктивных моделей риска у пациентов, госпитализированных с COVID-19, было выявлено два перспективных инструмента прогнозирования риска для обоснования рекомендаций, содержащихся в одиннадцатой версии документа; к ним относятся диагностическая модель Jehi, а также модель смертности 4C (подробнее см. раздел 6.1) [18].

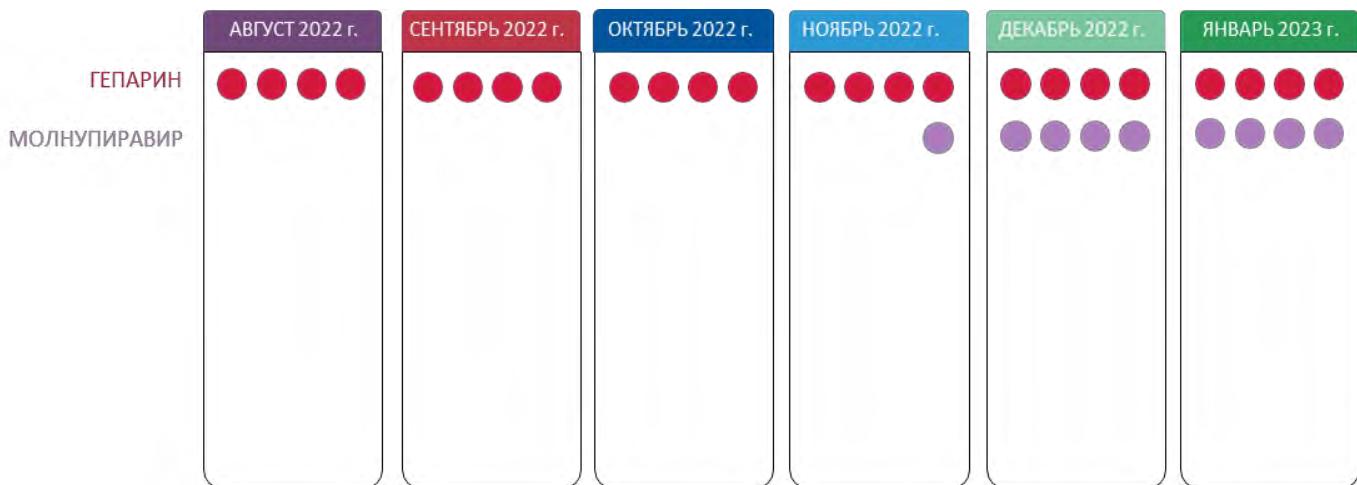
## 4. Причины опубликования данной версии рекомендаций и перспективы на будущее

Настоящая тринадцатая версия вариативных рекомендаций ВОЗ была подготовлена по следующим причинам:

- доступность данных в отношении серьезных неблагоприятных проявлений на фоне применения комбинации нирматрелвира и ритонавира у беременных или кормящих женщин;
- доступность дополнительных фактических сведений по итогам высококачественных экспериментальных лабораторных исследований нейтрализации, в ходе которых изучалось воздействие препаратов моноклональных антител сотровимаба и комбинации казиривимаба и имдевимаба на циркулирующие варианты штамма «омикрон».

На рисунке 1 представлены другие изучаемые лекарственные средства, подлежащие оценке в рамках подготовки вариативных рекомендаций ВОЗ, сведения о которых также размещены на [портале ВОЗ](#) [4]. Каждой точке соответствует одна неделя. При принятии решения о том, какие лекарственные средства следует охватить в рекомендациях, ВОЗ учитывает разнообразные факторы, в том числе объем имеющейся доказательной базы для обоснования рекомендаций, а также определяет вероятность и сроки появления дополнительных фактических данных. В составе ВОЗ действует постоянный Руководящий комитет (см. раздел 10), ведающий вопросами оценки новых лекарственных средств и обновления существующих рекомендаций.

**Рисунок 1. Средства для лечения COVID-19, находящиеся на стадии оценки по состоянию на 13 января 2023 г.**



## 5. Разъяснение и применение определений ВОЗ, касающихся тяжести течения заболевания

### Справочная информация

Действие данных рекомендаций распространяется на всех пациентов с COVID-19. Рекомендации могут отличаться в зависимости от тяжести течения COVID-19 в соответствии с определениями ВОЗ тяжести заболевания (см. ниже) [6]. Эти определения позволяют не учитывать возможность доступа к медицинской помощи при разделении пациентов на подгруппы.

#### Определения ВОЗ тяжести течения COVID-19

- **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;
  - признаки пневмонии;
  - признаки тяжелой дыхательной недостаточности (у взрослых — 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, в том числе ребенок не берет грудь или не может пить, наблюдается психическая заторможенность, появление судорог или снижение уровня сознания).
- **Нетяжелое течение COVID-19** — определяется как отсутствие каких-либо признаков тяжелого или крайне тяжелого течения COVID-19.

**Внимание.** Группа по разработке рекомендаций подчеркивает, что пороговое значение насыщения крови кислородом 90%, применяемое для установления тяжелого течения COVID-19, выбрано произвольно, и при выявлении пациентов, нуждающихся в системной терапии кортикоステроидами, 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 клиническое состояние пациента ухудшается. В общем случае группа рекомендует при наличии сомнений трактовать все спорные наблюдения в пользу более тяжелого течения заболевания.

**Инфографика** иллюстрирует 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:



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

## 6. Рекомендации в отношении лекарственных средств

### 6.1 Обзор лекарственных средств, рекомендаций и основных вопросов для рассмотрения в ходе их применения

#### Справочная информация

Обновлено

Инфографика отражает резюме рекомендаций ВОЗ в разбивке по критериям тяжести заболевания. Кроме того, при практическом применении рекомендаций клиницисты должны принимать в расчет важные аспекты, перечисленные ниже.

#### Выбор предпочтительного лекарственного средства

Как для пациентов с нетяжелой формой COVID-19, так и для пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой инфекции доступен ряд вариантов лечения. Выбор определяется доступностью препаратов, путем их введения (например, ремдесивир и моноклональные антитела вводят внутривенно), совместным применением других лекарственных средств, длительностью лечения, а также продолжительностью времени, прошедшего от момента появления симптомов до начала лечения. Ряд средств используется в комбинациях (например, как в случае тяжелого или крайне тяжелого течения COVID-19), тогда как другие применяются в качестве альтернативы. Рекомендованные комбинации лекарственных средств основаны на прямых сравнениях в ходе исследований, доказавших дополнительные преимущества, например комбинация ингибитора JAK барицитиниба и блокаторов рецепторов к интерлейкину-6 с системными кортикостероидами у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

Для обоснования предпочтительного использования того или иного препарата со сходным механизмом действия в отсутствие прямых сравнений различных вариантов лечения в исследованиях применялись косвенные сравнения по данным ОДСМА (см. раздел 7 «Методы»). Польза и вред, связанные с применением альтернативных вариантов лечения, разъяснены в [интерактивном инструменте содействия принятию решений](#), который также может быть использован при совместном принятии решений, касающихся пациентов с нетяжелым течением COVID-19, затронутых наивысшим риском госпитализации.

#### Выявление пациентов с нетяжелым течением COVID-19, затронутых наивысшим риском госпитализации

Ряд рекомендаций в отношении использования лекарственных средств применим только к лицам, затронутым наивысшим риском госпитализации, так как при назначении этого вида лечения всем пациентам с нетяжелым течением COVID-19 преимущества будут несущественными (в абсолютном выражении). Экспертная группа определила, что риск госпитализации в связи с COVID-19, превышающий 10%, представляет собой пороговое значение, при котором большинство людей с нетяжелым течением заболевания предпочтет назначение терапии (см. раздел 7).

Достоверное выявление лиц, затронутых наивысшим риском, представляет трудности ввиду различия характеристик эволюции вируса и охвата вакцинацией против COVID-19 в глобальном масштабе, что делает необходимой валидацию моделей в условиях на местах. В ходе текущего систематического обзора 232 предиктивных моделей риска COVID-19 в период до распространения варианта «омикрон» было выявлено два перспективных инструмента прогнозирования риска [18]. Оба инструмента содержат указания на то, что к типовым характеристикам лиц, затронутых наивысшим риском, относятся пожилой возраст, иммуносупрессия и/или наличие хронических заболеваний, тогда как дополнительным фактором риска является отсутствие вакцинации против COVID-19.

## Справочная информация

 Популяция

Данная рекомендация относится только к пациентам со следующими характеристиками:


 Вмешательства

## Течение

## Нетяжелое

## Тяжелое

## Крайне тяжелое

Отсутствие признаков тяжелого или крайне тяжелого течения заболевания

Насыщение крови кислородом <90% при дыхании атмосферным воздухом  
Признаки пневмонии  
Признаки угнетения дыхания

Необходимо искусственное поддержание жизненных функций  
Острый респираторный дистресс-синдром  
Сепсис  
Септический шок

 Настоятельные рекомендации в пользу применения

Для лиц, затронутых наивысшим риском госпитализации

 Слабые или условные рекомендации в пользу применения

Для сопоставления и выбора вариантов лечения необходимо применение интерактивного инструмента комплексного сравнения



 Слабые или условные рекомендации не применять

обновлено

## Нетяжелое

Допускается назначение комбинации нирматрелвира и ритонавира беременным кормящим женщинам в рамках процесса совместного принятия решений

## М

Необходима реализация мер смягчения вреда для минимизации возможных отрицательных последствий

Ремдесивир

Кортикоステроиды

Блокаторы рецепторов к IL-6

Барицитиниб

Допускается комбинирование всех трех препаратов

## Кортикостероиды

## Руксолитиниб и тофасцитиниб

Применение следует рассматривать только при недоступности как барицитиниба, так и блокаторов рецепторов к IL-6

## Ивермектин

Только в условиях проведения исследований

## Флувоксамин

Только в условиях проведения исследований

## Плазма реконвалесцентов

Только в условиях проведения исследований

Ремдесивир

## Плазма реконвалесцентов

## Колхицин

По новым данным, эффективность нейтрализации в условиях *in vitro* циркулирующих в настоящее время вариантов и подвариантов вируса SARS-CoV-2 снижена.

## Гидроксихлорохин

Инавира и ритонавира

Комбинация казиривимаба и имдевимаба

обновлено

Сотровимаб

 Настоятельная рекомендация не использовать

## 6.2 Комбинация нирматрелвира и ритонавира (обновлено 13 января 2023 г.)

### Справочная информация

Ранее в [десятой версии](#) вариативных рекомендаций ВОЗ от 22 апреля 2022 г., а также в разделе [Rapid Recommendations](#) журнала BMJ была сделана настоятельная рекомендация в пользу применения комбинации нирматрелвира и ритонавира у пациентов с нетяжелым течением COVID-19, затронутых наивысшим риском госпитализации, и условная рекомендация против применения этих средств для лечения пациентов, затронутых низким риском госпитализации. В основу рекомендации были положены данные двух доступных в тот период РКИ [1]. Так как во всех рассмотренных РКИ участвовали взрослые пациенты за исключением беременных, применимость этой рекомендации к детям, кормящим и беременным женщинам остается невыясненной.

В настоящее тринадцатое издание внесена обновленная рекомендация, касающаяся применения комбинации нирматрелвира и ритонавира у кормящих и беременных женщин с нетяжелым течением заболевания, на основании данных, преимущественно полученных из базы данных ВОЗ [VigiBase | UMC](#). Хотя не зарегистрировано случаев серьезных побочных явлений у матери или младенца на фоне применения комбинации нирматрелвира и ритонавира беременными или кормящими женщинами, сохраняется неопределенность в отношении знаменателя, к которому относится данное предположение об отсутствии нежелательных явлений. Таким образом, принимая во внимание возможные преимущества и сохраняющуюся неопределенность в отношении нежелательных явлений, в обновленной рекомендации было отражено согласованное мнение ГРР о том, что применение или отказ от применения комбинации нирматрелвира и ритонавира у беременных или кормящих женщин с нетяжелым течением COVID-19 должен основываться на полноценном информированном принятии решения в процессе взаимодействия матери со службами здравоохранения.

### Для пациентов с нетяжелым течением COVID-19, затронутых наивысшим риском госпитализации

#### Настоятельная рекомендация в пользу применения

Рекомендуется лечение с использованием комбинации нирматрелвира и ритонавира (*настоятельная рекомендация в пользу применения*).

- Информация для содействия выявлению пациентов, затронутых наивысшим риском, содержится в разделе 6.1.
- Доступен ряд вариантов лечения: см. [инструмент содействия принятию решений](#), в котором представлены сведения о пользе и вреде применения комбинации нирматрелвира и ритонавира, молнутириавира и ремдесивира.
- Группа по разработке руководящих принципов пришла к выводу о том, что комбинация нирматрелвира и ритонавира является наилучшим вариантом лечения, так как данные средства, вероятно, обладают большей эффективностью в отношении профилактики госпитализации по сравнению с альтернативами, обладают меньшим количеством эффектов, вызывающих беспокойство, по сравнению с молнутириавиром и более удобны при приеме по сравнению с ремдесивиром или антителами, требующими внутривенного введения.
- Клиницистам надлежит проанализировать перечень всех лекарственных назначений и не применять комбинацию нирматрелвира и ритонавира у пациентов, затронутых риском опасных лекарственных взаимодействий (примечание: во взаимодействие с комбинацией нирматрелвира и ритонавира вступают многие лекарственные средства).
- В основу назначения комбинации нирматрелвира и ритонавира должен бытьложен процесс совместного принятия полностью информированного решения с учетом возможных преимуществ и сохраняющейся неопределенности в части возможных нежелательных явлений.
- Применение комбинации нирматрелвира и ритонавира должно начинаться как можно раньше от момента появления симптомов, в идеальном случае в течение 5 дней.

## Практические сведения

**Пути введения, дозировка и продолжительность применения.** Дополнительные соображения изложены в трех резюме практических вопросов ([комбинация нирматрелвира и ритонавира при COVID-19, прием комбинации нирматрелвира и ритонавира при COVID-19, безопасность и мониторинг пациентов, получающих комбинацию нирматрелвира и ритонавира для лечения COVID-19](#) – только на английском языке). Ниже кратко обобщены основные положения.

- По данным масштабных исследований, которые были положены в основу этой рекомендации и в которых изучалась схема лечения, рекомендуется применение комбинации нирматрелвира и ритонавира в следующей дозировке: 300 мг (две таблетки по 150 мг) нирматрелвира и 100 мг ритонавира каждые 12 часов ежедневно в течение 5 дней.
- При почечной недостаточности (СКФ 30–59 мл/мин) сниженная дозировка должна составлять: 150 мг нирматрелвира и 100 мг ритонавира каждые 12 часов ежедневно в течение 5 дней.
- Применение препарата на фоне заболевания необходимо начинать как можно раньше. В исследованиях, которые были рассмотрены, применение комбинации нирматрелвира и ритонавира начинали в течение 5 дней от дебюта заболевания.

Клиницист должен тщательно оценить возможные лекарственные взаимодействия у любого пациента, которому планируется назначение комбинации нирматрелвира и ритонавира. Для этого может быть использован [инструмент проверки лекарственных взаимодействий](#), разработанный университетом Ливерпуля [19].

## Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

### Преимущества и вред

Для пациентов группы наивысшего риска, у которых на фоне применения комбинации нирматрелвира и ритонавира возможно существенное снижение вероятности госпитализации, преимущества очевидно превосходят вред, в связи с чем может быть сделана настоятельная рекомендация в пользу применения препарата.

У пациентов с нетяжелым течением COVID-19 применение комбинации нирматрелвира и ритонавира, возможно, приводит к снижению частоты госпитализации (средняя степень убедительности данных). Применение препарата, вероятно, оказывает слабое либо нулевое влияние на показатель смертности (низкая степень убедительности данных). Данных о времени до исчезновения симптомов или искусственной вентиляции легких не имеется.

Назначение терапии не влечет за собой повышения вероятности нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата (высокая степень убедительности данных), хотя диарея и дисгевзия (утрата вкусовых ощущений) в группе лечения комбинацией нирматрелвира и ритонавира наблюдались чаще, чем в группе плацебо.

Группа по разработке руководящих принципов признала недостаток сведений, относящихся к развитию резистентности, и для обоснования рекомендаций необходим существенно больший объем данных.

### Убедительность фактических данных

В основу резюме фактических данных по комбинации нирматрелвира и ритонавира было положено два включенных в ОДСМА исследования (EPIC-SR и EPIC-HR) с участием 3100 пациентов [1]/[20]/[21].

Степень убедительности фактических данных была оценена следующим образом: средняя в отношении сокращения сроков госпитализации (оценка снижена ввиду неоднозначности трактовки данных и риска систематической ошибки); низкая в отношении смертности (оценка снижена ввиду существенной неоднозначности трактовки данных и их косвенного характера); высокая в отношении нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата. Оценка убедительности фактических данных, касающихся диареи и дисгевзии, не проводилась.

Группа по разработке руководящих принципов понизила оценку степени убедительности фактических данных ввиду их косвенного характера, обусловленного, главным образом, ограниченной доступностью разработанного эмпирическим путем метода прогнозирования риска, позволяющего определять риск госпитализации у отдельных пациентов [22].

## Ценостные ориентиры и предпочтения

После рассмотрения данных с точки зрения согласованных ценностных ориентиров и предпочтений (см. раздел 7) члены группы по разработке руководящих принципов пришли к выводу о том, что почти все надлежащим образом информированные пациенты с крайне высоким риском госпитализации предпочтут получить лечение комбинацией нирматрелвира и ритонавира.

## Ресурсная оснащенность и другие аспекты

### Приемлемость и практическая осуществимость

По-видимому, лечение комбинацией нирматрелвира и ритонавира не будет доступно всем лицам, которые при наличии такой возможности предпочли бы получить данное лечение. Этот факт подчеркивает необходимость создания запасов комбинированного препарата нирматрелвира и ритонавира для лиц, находящихся в группе крайне высокого риска.

Стоимость и доступность препарата в странах с низким и средним уровнем дохода (СНСД) может представлять существенные препятствия. Доступ к услугам, в том числе диагностическому тестированию и лечению, в первые пять дней от момента появления симптомов нередко бывает затруднен для лиц, находящихся в неблагоприятном социально-экономическом положении, что, в свою очередь, ограничивает доступность вмешательств. Таким образом, выполнение вмешательства у пациентов с крайне высоким риском может обострять неравенство в области здравоохранения. В масштабе стран важно интегрировать схему маршрутизации лиц с COVID-19 в механизм обслуживания пациентов с нетяжелым течением COVID-19 (то есть в систему первичной медико-санитарной помощи или общинные учреждения).

Данные рекомендации должны обеспечить стимул для задействования всех возможных механизмов улучшения глобального доступа к этому средству лечения. В целях обеспечения доступности ВОЗ провела преквалификацию воспроизведенных версий молнуриавира и одной воспроизведенной версии комбинированного препарата нирматрелвира и ритонавира. Кроме того, ведется анализ дополнительных возможностей применения обоих продуктов. Партнерские структуры Организации Объединенных Наций (ООН) закупают данную продукцию и обеспечивают ее доступность в СНСД. ВОЗ и партнерские структуры ООН содействуют работе механизмов распределения и закупки в странах, с тем чтобы обеспечить доступность и интеграцию данных лекарственных средств в национальные цепочки поставок. Каждая страна может сформулировать собственные рекомендации, принимая во внимание доступные ресурсы, и соответствующим образом определить варианты лечения.

**Доступ к диагностическим средствам для выявления вируса SARS-CoV-2.** Так как в данной рекомендации подчеркнута необходимость проведения лечения комбинацией нирматрелвира и ритонавира в идеальном случае в течение 5 дней с момента появления симптомов, важнейшее значение для практической работы имеют расширение доступа и обеспечение надлежащего использования диагностических тестов. В этой связи для улучшения доступа к лекарственным средствам, особенно тем, которые применимы в ранний период заболевания, необходимы наличие и использование надежных и своевременных диагностических тестов на инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2. Совершенствование ранней диагностики в общинных учреждениях и учреждениях первичного звена здравоохранения может быть достигнуто благодаря надлежащему использованию диагностических экспресс-тестов, например [тестов на определение антигенов](#). Вместе с тем системы здравоохранения должны накопить опыт выбора и практического использования экспресс-тестов, которые наиболее применимы к условиям на местах.

## Обоснование

Настоятельная рекомендация в пользу применения препарата у лиц, затронутых крайне высоким риском госпитализации, основана на фактических данных средней степени убедительности о значительном снижении относительного риска госпитализации и данных высокой степени убедительности об отсутствии нежелательных эффектов, приводящих в отмене препарата. По-видимому, у данных лиц может быть достигнуто важное снижение абсолютного риска госпитализации по сравнению с пациентами, которые не получают комбинацию нирматрелвира и ритонавира.

### Альтернативы, а также комбинированные средства лечения

Ранее ГРР вынесла условную рекомендацию в отношении молнуриавира (см. раздел 6.9) и ремдесивира (см. раздел 6.3) для групп с нетяжелым течением заболевания, которые затронуты наивысшим риском. При косвенном сравнении в группах крайне высокого и наивысшего риска было установлено, что прием комбинации нирматрелвира и ритонавира может способствовать большему сокращению продолжительности госпитализации, чем прием молнуриавира (низкая

степень убедительности); вместе с тем такие различия были минимальными или нулевыми при сравнении с приемом ремдесивира (низкая степень убедительности). В отсутствие данных о прямом сравнении, а также в связи с низкой степенью убедительности косвенных сравнений группа по разработке руководящих принципов предпочла не выносить сравнительные рекомендации в отношении различных препаратов; и вместо этого сделано указание на то, что комбинация нирматрелвира и ритонавира может быть более предпочтительной в связи с большей эффективностью, чем стандарт оказания помощи (средняя степень убедительности), а окончательный выбор, вероятно, может определяться практическими соображениями, такими как простота введения и профили риска.

Фактических данных в пользу комбинированного использования других противовирусных препаратов не имеется, в связи с чем данный подход группой не рекомендован.

## Возможность применения

Так как беременность является фактором риска тяжелого или крайне тяжелого течения заболевания у лиц с нетяжелым течением COVID-19, беременные женщины могут рассмотреть возможность использования средств, снижающих риск прогрессирования заболевания [6]. Одним из возможных вариантов является применение комбинации нирматрелвира и ритонавира, комбинированного средства, которое ВОЗ активно рекомендует при нетяжелой форме заболевания для пациентов, затронутых наивысшим риском госпитализации.

Вместе с тем, как и в случае с другими лекарственными средствами, не прошедшими официальные испытания при беременности, применение комбинации нирматрелвира и ритонавира ставит ряд вопросов в отношении нежелательных явлений как для матери, так и для плода. Дополнительные сведения для решения проблемы нежелательных явлений могут быть получены на основе сводной базы данных ВОЗ *VigiBase*, в которой собраны неопубликованные отчеты из различных стран мира о возможных побочных реакциях на лекарственные средства, в данном случае – на комбинацию нирматрелвира и ритонавира у беременных женщин.

До настоящего времени не поступало сведений о развитии серьезных неблагоприятных реакций у матери или ребенка на фоне назначения комбинации нирматрелвира и ритонавира беременным или кормящим женщинам. Эти сведения внушают оптимизм, однако вместе с тем сохраняется неопределенность в отношении знаменателя, к которому относится данное предположение об отсутствии нежелательных явлений. На фоне значительного количества экспонированных женщин отсутствие нежелательных явлений может дать основания для оптимизма, тогда как при их небольшой численности – нет. Точное отнесение текущей ситуации к одному из двух сценариев представляется затруднительным.

При подготовке рекомендации в отношении использования комбинации нирматрелвира и ритонавира при беременности ГРР проанализировала возможные преимущества (не имеется оснований предполагать меньшую эффективность этого препарата у беременных женщин по сравнению с другими лицами) и неопределенность в части нежелательных явлений. ГРР полагает, что решение об использовании или неиспользовании комбинации нирматрелвира и ритонавира у беременной или кормящей женщины с нетяжелым течением COVID-19 должно быть выработано в ходе совместного и всестороннего обсуждения между матерью и поставщиком услуг здравоохранения.

## Клиническая проблема/вопрос PICO

**Популяция:** пациенты с нетяжелым течением COVID-19

**Вмешательство:** комбинация нирматрелвира и ритонавира

**Сравнение:** отсутствие комбинации нирматрелвира и ритонавира

## Резюме

В основу ОДСМА по комбинации нирматрелвира и ритонавира были положены данные двух РКИ (EPIC-SR и HR) с участием 3100 пациентов с нетяжелым течением заболевания в амбулаторных условиях. Оба РКИ были зарегистрированы; одно из них было опубликовано в рецензируемом журнале [21]. Ни в одном из включенных исследований не участвовали дети или беременные женщины. Характеристики данных РКИ показаны в [таблице](#).

В сводной таблице результатов наблюдений, составленной в соответствии с методологией GRADE, указаны относительные и абсолютные эффекты применения комбинации нирматрелвира и ритонавира по сравнению со стандартом оказания помощи для пациентов с нетяжелым течением COVID-19 в разбивке по конечным результатам, представляющим интерес, с указанием соответствующей степени убедительности данных на основании ОДСМА [3].

Возможность выполнения планового анализа в подгруппах была ограничена доступностью данных, хотя наряду с этим в подгруппах не было выявлено достоверных эффектов, связанных с серологическим статусом и возрастом (набор детей не проводился). Так как все пациенты были невакцинированными, а рандомизация проведена в течение 5 дней от момента появления симптомов, и дополнительных лечебных мероприятий не осуществлялось, проведение указанных видов анализа в подгруппах было невозможным.

## Новые фактические данные, относящиеся к беременным и кормящим женщинам

В сентябре 2022 г. группа ВОЗ по фармаконадзору провела поиск в базе данных ВОЗ [VigiBase | UMC](#) в целях выявления отчетов о безопасности применения комбинированного препарата нирматрелвира и ритонавира у отдельных больных. Задача этой базы данных состоит в обеспечении оперативного выявления ранних признаков не описанных проблем в сфере безопасного использования лекарственных средств. В базе данных VigiBase содержится более 32 миллионов анонимизированных отчетов о предполагаемых побочных явлениях, вызванных применением лекарственных средств и вакцин. Найденные отчеты о безопасности поступили только из Соединенных Штатов Америки, и в одном из них был описан случай самопроизвольного абортов. Вместе с тем, причинной связи, подтверждающей возникновение данного исхода в связи с использованием комбинации нирматрелвира и ритонавира, выявлено не было, и отсутствовала важная информация. В четырех отчетах были описаны нарушения лактации, что указывает на необходимость последующего наблюдения для определения значимости этого феномена.

Альтернативными источниками для информационного поиска стали база данных PubMed и Система раннего предупреждения. Система раннего предупреждения – это платформа с поддержкой машинного обучения и искусственного интеллекта, используемая группой ВОЗ по фармаконадзору для поддержания таких функций как обеспечение готовности к опасностям и выявление значимых феноменов. Хотя поиск в этой системе осложняется выраженным информационным шумом, тем не менее удается выявить нежелательные явления при условии подтверждения. После выравнивания данных о проблемах в связи с применением комбинированного препарата нирматрелвира и ритонавира у беременных или кормящих женщин эксперты пришли к выводу о невозможности убедительного заключения в отношении какого-либо неблагоприятного явления или значимого феномена.

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение	Вмешательство	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b> 28 дней	Отношение шансов: 0,04 (95% ДИ: 0–0,67) На основании данных по 3100 пациентам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	6 на 1000	0 на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду существенной неоднозначности трактовки и косвенного характера данных <sup>1</sup>	Применение комбинации нирматрелвира и ритонавира вероятно оказывает слабое влияние на показатель смертности
<b>Искусственная вентиляция легких</b>				Нет данных	Влияние комбинации нирматрелвира и ритонавира не определено
<b>Госпитализация</b> Риск в исследованиях	Отношение шансов: 0,15 (95% ДИ: 0,06–0,38) На основании данных по 3078 пациентам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	35 на 1000	5 на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>2</sup>	Применение комбинации нирматрелвира и ритонавира предположительно способствует сокращению сроков госпитализации
<b>Госпитализация</b> Крайне высокий риск	Отношение шансов: 0,15 (95% ДИ: 0,06–0,38) На основании данных по 3078 пациентам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	60 на 1000	9 на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>3</sup>	Применение комбинации нирматрелвира и ритонавира предположительно способствует сокращению сроков госпитализации

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение	Вмешательство	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
Госпитализация Наивысший риск	Отношение шансов: 0,15 (95% ДИ: 0,06–0,38) На основании данных по 3078 пациентам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	100 на 1000	16 на 1000	Разница: меньше на 84 на 1000 (95% ДИ: меньше на 93 – меньше на 59)	<b>Средняя</b> Ввиду вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>4</sup>  Применение комбинации нирматрелвира и ритонавира предположительно способствует сокращению сроков госпитализации
Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата	Отношение шансов: 0,48 (95% ДИ: 0,29–0,8) На основании данных по 2246 пациентам в 1 исследовании (рандомизированный контроль)	0 на 1000	0 на 1000	Разница: меньше на 0 на 1000 (95% ДИ: меньше на 0 – меньше на 0)	<b>Высокая</b>  На фоне приема комбинации нирматрелвира и ритонавира наблюдается минимальный или нулевой риск развития нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата
Время до исчезновения симптомов				Нет данных	Влияние комбинации нирматрелвира и ритонавира не определено

- Косвенный характер данных: существенный.** Ряд пациентов, вероятно, затронут существенно более высоким риском летального исхода. Применение комбинации нирматрелвира и ритонавира предположительно приводит к снижению смертности у этих пациентов. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Общее количество событий составило всего 12 (все в группе плацебо); имеются данные всего одного исследования.
- Риск систематической ошибки: существенный.** Сроки завершения исследования были чрезвычайно короткими для определения преимуществ. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Общий размер выборки не отвечает критерию оптимального объема информации.
- Риск систематической ошибки: существенный.** Сроки завершения исследования были чрезвычайно короткими для определения преимуществ. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Общий размер выборки не отвечает критерию оптимального объема информации.
- Риск систематической ошибки: существенный.** Сроки завершения исследования были чрезвычайно короткими для определения преимуществ. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Общий размер выборки не отвечает критерию оптимального объема информации.

## Клиническая проблема/вопрос PICO

**Популяция:** пациенты с нетяжелым течением COVID-19

**Вмешательство:** комбинация нирматрелвира и ритонавира

**Сравнение:** молнурировир

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Величина абсолютного эффекта молнурировир      комбинация нирматрелвира и ритонавира	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b> 28 дней	Отношение шансов: 0,0 (95% ДИ: 0,0–0,29)	<b>0</b> на 1000 <b>0</b> на 1000  Разница: <b>меньше на 0 на 1000</b> (95% ДИ: меньше на 0 – меньше на 0)	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>1</sup>	Предположительно, влияние на показатель смертности минимально или отсутствует
<b>Искусственная вентиляция легких</b>				Влияние комбинации нирматрелвира и ритонавира не определено
<b>Госпитализация</b> Риск в исследованиях	Отношение шансов: 0,29 (95% ДИ: 0,1–0,88)	<b>19</b> на 1000 <b>6</b> на 1000  Разница: <b>меньше на 13 на 1000</b> (95% ДИ: меньше на 17 – меньше на 2)	<b>Низкая</b> Ввиду риска систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>2</sup>	Применение комбинации нирматрелвира и ритонавира вероятно способствует сокращению госпитализации на более продолжительные сроки, чем применение молнурировира
<b>Госпитализация</b> Наивысший риск	Отношение шансов: 0,29 (95% ДИ: 0,1–0,88)	<b>57</b> на 1000 <b>17</b> на 1000  Разница: <b>меньше на 40 на 1000</b> (95% ДИ: меньше на 51 – меньше на 6)	<b>Низкая</b> Ввиду риска систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>3</sup>	Применение комбинации нирматрелвира и ритонавира вероятно способствует сокращению госпитализации на более продолжительные сроки, чем применение молнурировира
<b>Госпитализация</b> Крайне высокий риск	Отношение шансов: 0,29 (95% ДИ: 0,1–0,88)	<b>33</b> на 1000 <b>17</b> на 1000  Разница: <b>меньше на 40 на 1000</b> (95% ДИ: меньше на 51 – меньше на 6)	<b>Низкая</b> Ввиду риска систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>4</sup>	Применение комбинации нирматрелвира и ритонавира вероятно способствует сокращению госпитализации на более продолжительные сроки, чем применение молнурировира
<b>Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата</b>		<b>0</b> на 1000 <b>0</b> на 1000  Разница: <b>меньше на 0 на 1000</b> (95% ДИ: меньше на 0 – меньше на 0)	<b>Высокая</b>	Различия по критерию риска нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата, минимальны или не выявлены
<b>Время до исчезновения симптомов</b>			Нет данных	Влияние нирматрелвира/ритонавира не определено

- Косвенный характер данных: существенный.** Ряд пациентов, вероятно, затронут существенно более высоким риском летального исхода. У данных пациентов может иметь место важное различие в показателях смертности.
- Риск систематической ошибки: существенный.** Сроки завершения исследования комбинации нирматрелвира и ритонавира были чрезвычайно сжатыми для определения преимуществ. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Общий размер выборки не отвечает критерию оптимального объема информации.

3. **Риск систематической ошибки: существенный.** Сроки завершения исследования комбинации нирматрелвира и ритонавира были чрезвычайно сжатыми для определения преимуществ. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Общий размер выборки не отвечает критерию оптимального объема информации.
4. **Риск систематической ошибки: существенный.** Сроки завершения исследования комбинации нирматрелвира и ритонавира были чрезвычайно сжатыми для определения преимуществ. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Общий размер выборки не отвечает критерию оптимального объема информации.

## Клиническая проблема/вопрос PICO

**Популяция:** пациенты с нетяжелым течением COVID-19

**Вмешательство:** ремдесивир

**Сравнение:** комбинация нирматрелвира и ритонавира

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение комбинация нирматрелвира и ритонавира	Вмешательство ремдесивир	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b> 28 дней		<b>0</b> на 1000	<b>3,0</b> на 1000	<b>Крайне низкая</b> В связи с высокой вероятностью систематической ошибки, косвенным характером данных и неоднозначностью их трактовки <sup>1</sup>	Влияние на смертность не определено
<b>Искусственная вентиляция легких</b>				Нет данных	Влияние на потребность в искусственной вентиляции легких остается неопределенным
<b>Госпитализация</b> Риск в исследованиях	Отношение шансов: 1,64 (95% ДИ: 0,33–7,57) (рандомизированный контроль)	<b>6</b> на 1000	<b>9</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>2</sup>	Вероятно, различия в госпитализации минимальны или отсутствуют
<b>Госпитализация</b> Крайне высокий риск	Отношение шансов: 1,64 (95% ДИ: 0,33–7,57) (рандомизированный контроль)	<b>9</b> на 1000	<b>15</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>3</sup>	Вероятно, различия в госпитализации минимальны или отсутствуют
<b>Госпитализация</b> Наивысший риск	Отношение шансов: 1,64 (95% ДИ: 0,33–7,57) (рандомизированный контроль)	<b>16</b> на 1000	<b>26</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>4</sup>	Вероятно, различия в госпитализации минимальны или отсутствуют
<b>Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата</b>		<b>0</b> на 1000	<b>9</b> на 1000	<b>Крайне низкая</b> Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных, высокой вероятности систематической ошибки, крайне косвенного характера данных и крайне высокого риска систематической ошибки <sup>5</sup>	Влияние на развитие нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата, не определено
<b>Время до исчезновения симптомов</b>				Нет данных	Влияние комбинации нирматрелвира и ритонавира не определено

1. **Риск систематической ошибки: существенный. Косвенный характер данных: существенный.** Ряд пациентов, вероятно, затронут существенно более высоким риском летального исхода. У данных пациентов может иметь место важное различие в показателях смертности. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Небольшое количество событий: всего 50 событий в сравнении ремдесивир — контроль и 11 событий в сравнении молнурировир — контроль.

2. **Риск систематической ошибки: существенный.** Сроки завершения исследования EPIC-HR, в котором сравнивали комбинацию нирматрелвира и ритонавира, были чрезвычайно сжатыми для определения преимуществ. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал накрывает как область отсутствия преимуществ, так и существенного вреда.
3. **Риск систематической ошибки: существенный.** Сроки завершения исследования EPIC-HR, в котором сравнивали комбинацию нирматрелвира и ритонавира, были чрезвычайно сжатыми для определения преимуществ. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал накрывает как область отсутствия преимуществ, так и существенного вреда.
4. **Риск систематической ошибки: существенный.** Сроки завершения исследования EPIC-HR, в котором сравнивали комбинацию нирматрелвира и ритонавира, были чрезвычайно сжатыми для определения преимуществ. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал накрывает как область отсутствия преимуществ, так и существенного вреда.
5. **Риск систематической ошибки: крайне высокий. Косвенный характер данных: существенный. Неоднозначность трактовки данных: крайняя.**

## Для пациентов с нетяжелым течением COVID-19, затронутых низким риском госпитализации

Условная рекомендация не применять

Обновлено

Рекомендуется не применять комбинацию нирматрелвира и ритонавира (*условная рекомендация не применять*).

- Согласно оценке группы по разработке руководящих принципов, применение комбинации нирматрелвира и ритонавира будет рассматриваться крайне малым количеством пациентов, затронутых низким риском.
- В исследованиях противовирусных препаратов участвовали пациенты с определенными факторами риска госпитализации, в связи с чем исходный риск составлял 3%, и данная величина была применена группой при подготовке рекомендации. По-видимому, риск госпитализации в общей популяции будет ниже.
- Клиницистам не следует рассматривать применение комбинации нирматрелвира и ритонавира у лиц, у которых могут иметь место опасные лекарственные взаимодействия (примечание: многие препараты вступают во взаимодействие с комбинацией нирматрелвира и ритонавира).
- В основу назначения комбинированного препарата нирматрелвира и ритонавира должен быть положен процесс совместного принятия полностью информированного решения с учетом возможных преимуществ и сохраняющейся неопределенности в части возможных нежелательных явлений.

## Практические сведения

**Пути введения, дозировка и продолжительность применения.** Дополнительные соображения изложены в трех резюме практических вопросов ([nirmatrelvir-ritonavir for COVID-19, administration of nirmatrelvir-ritonavir for COVID-19, safety and monitoring for patients receiving nirmatrelvir-ritonavir for COVID-19](#) для лечения COVID-19 — только на английском языке).

Клиницист должен тщательно оценить возможные лекарственные взаимодействия у любого пациента, которому планируется назначение комбинации нирматрелвира и ритонавира. Для этого может быть использован [инструмент проверки лекарственных взаимодействий](#), разработанный университетом Ливерпуля [19].

## Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

### Преимущества и вред

У пациентов с нетяжелой формой COVID-19 применение комбинации нирматрелвира и ритонавира предположительно приводит к снижению сроков госпитализации. Вместе с тем абсолютная польза для пациентов группы низкого риска крайне мала и, по-видимому, не будет представлять важность для большинства пациентов. Предположительно, комбинация нирматрелвира и ритонавира оказывает слабое влияние либо не оказывает влияния на показатель смертности. Крайне значимыми для пациентов из группы низкого риска госпитализации является отсутствие опубликованных данных о времени до исчезновения симптомов. Вместе с тем в исследовании EPIC-SR сообщается о весьма схожем конечном результате: время до момента сохранения легкой симптоматики заболевания на протяжении 4 дней подряд либо полного исчезновения симптомов. При проведении анализа по данному критерию медианная продолжительность времени составила 13 (95% ДИ: от 12 до 15) дней в группе лечения комбинацией нирматрелвира и ритонавира и 13 (95% ДИ: от 11 до 14) дней в группе плацебо ( $p=0,47$ ). Назначение терапии не влечет за собой повышения вероятности нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата, хотя диарея и дисгевзия в группе лечения комбинацией нирматрелвира и ритонавира наблюдались чаще, чем в группе плацебо.

## Убедительность фактических данных

В основу резюме фактических данных по комбинации нирматрелвира и ритонавира было положено два включенных в ОДСМА исследования (EPIC-SR и EPIC-HR) с участием 3100 пациентов [1]/[20]/[21].

Степень убедительности фактических данных была оценена следующим образом: средняя в отношении сокращения сроков госпитализации (оценка снижена ввиду существенной неоднозначности трактовки данных и риска систематической ошибки); низкая в отношении смертности (оценка снижена ввиду существенной неоднозначности трактовки данных и их косвенного характера); высокая в отношении нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата. Оценка убедительности фактических данных, касающихся диареи и дисгевзии, не проводилась.

## Ценостные ориентиры и предпочтения

Группа полагает, что большинство пациентов группы низкого риска предпочтет воздержаться от применения препаратов, влияние которых на важные для пациента исходы, по имеющимся фактическим данным, не установлено. Данное соображение особенно касается такого показателя как сокращение периода проявления симптомов, в отношении которого не имеется непосредственных данных в пользу комбинации нирматрелвира и ритонавира.

## Ресурсная оснащенность и другие аспекты

По-видимому, лечение комбинацией нирматрелвира и ритонавира не будет доступно всем лицам, которые при наличии такой возможности предпочли бы получить данное лечение. Данный факт подчеркивает необходимость создания запасов комбинированного препарата нирматрелвира и ритонавира для лиц, находящихся в группе наивысшего риска.

## Обоснование

Большинство пациентов, заразившихся COVID-19, затронуты крайне низким риском госпитализации (менее 1%) и крайне низким риском летального исхода. Преимущества комбинации нирматрелвира и ритонавира будут для них минимальными. Группа предположила, что для большинства таких пациентов применение препаратов не будет представлять интереса в силу малой пользы. Таким образом, применение комбинации нирматрелвира и ритонавира будет расценено большинством пациентов как целесообразное лишь на фоне определенного порогового уровня риска, что, в свою очередь, означает наличие одного или нескольких факторов риска. Это в особенности касается районов с низким уровнем дохода, в которых перспективность применения комбинации нирматрелвира и ритонавира менее очевидна в свете ресурсных ограничений и аспектов практической осуществимости.

Вместе с тем группа по разработке руководящих принципов признает, что значительное количество пациентов может отдавать предпочтение даже незначительному сокращению риска госпитализации, и, следовательно, данная группа лиц будет склонна согласиться с использованием комбинации нирматрелвира и ритонавира; таким образом, вместо настоятельной сделана условная рекомендация.

## Клиническая проблема/вопрос PICO

**Популяция:** пациенты с нетяжелым течением COVID-19

**Вмешательство:** комбинация нирматрелвира и ритонавира

**Сравнение:** отсутствие комбинации нирматрелвира и ритонавира

## Резюме

В основу ОДСМА по комбинации нирматрелвира и ритонавира были положены данные двух РКИ (EPIC-SR и HR) с участием 3100 пациентов с нетяжелым течением заболевания в амбулаторных условиях. Оба РКИ были зарегистрированы; одно из них было опубликовано в рецензируемом журнале [21]. Ни в одном из включенных исследований не участвовали дети или беременные женщины. Характеристики данных РКИ показаны в [таблице](#).

В сводной таблице результатов наблюдений, составленной в соответствии с методологией GRADE, указаны относительные и абсолютные эффекты применения комбинации нирматрелвира и ритонавира по сравнению со стандартом оказания помощи для пациентов с нетяжелым течением COVID-19 в разбивке по конечным результатам, представляющим интерес, с указанием соответствующей степени убедительности данных на основании ОДСМА [3].

Возможность выполнения планового анализа в подгруппах была ограничена доступностью данных, хотя наряду с этим в подгруппах не было выявлено достоверных эффектов, связанных с серологическим статусом и возрастом (набор детей не проводился). Так как все пациенты были невакцинированными, а рандомизация проведена в течение 5 дней от момента появления симптомов и дополнительных лечебных мероприятий не осуществлялось, проведение указанных видов анализа в подгруппах было невозможным.

### **Новые фактические данные, относящиеся к беременным и кормящим женщинам**

В сентябре 2022 г. группа ВОЗ по фармаконадзору провела поиск в базе данных ВОЗ [VigiBase | UMC](#) в целях выявления отчетов о безопасности применения комбинированного препарата нирматрелвира и ритонавира у отдельных больных. Задача этой базы данных состоит в обеспечении оперативного выявления ранних признаков не описанных проблем в сфере безопасного использования лекарственных средств. В базе данных VigiBase содержится более 32 миллионов анонимизированных отчетов о предполагаемых побочных явлениях, вызванных применением лекарственных средств и вакцин. Найденные отчеты о безопасности поступили только из Соединенных Штатов Америки, и в одном из них был описан случай самопроизвольного абортов. Вместе с тем, причинной связи, подтверждающей возникновение данного исхода в связи с использованием комбинации нирматрелвира и ритонавира, выявлено не было, и отсутствовала важная информация. В четырех отчетах были описаны нарушения лактации, что указывает на необходимость последующего наблюдения для определения значимости этого феномена.

Альтернативными источниками для информационного поиска стали база данных PubMed и Система раннего предупреждения. Система раннего предупреждения – это платформа с поддержкой машинного обучения и искусственного интеллекта, используемая группой ВОЗ по фармаконадзору для поддержания таких функций как обеспечение готовности к опасностям и выявление значимых феноменов. Хотя поиск в этой системе осложняется выраженным информационным шумом, тем не менее удается выявить нежелательные явления при условии подтверждения. После выравнивания данных о проблемах в связи с применением комбинированного препарата нирматрелвира и ритонавира у беременных или кормящих женщин эксперты пришли к выводу о невозможности убедительного заключения в отношении какого-либо неблагоприятного явления или значимого феномена.

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение отсутствие комбинации нирматрелвира и ритонавира	Вмешательство комбинация нирматрелвира и ритонавира	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b> 28 дней	Отношение шансов: 0,04 (95% ДИ: 0,0–0,67) На основании данных по 3100 пациентам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>6</b> на 1000	<b>0</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду существенной неоднозначности трактовки и косвенного характера данных <sup>1</sup>	Применение комбинации нирматрелвира и ритонавира вероятно оказывает слабое влияние на показатель смертности
<b>Искусственная вентиляция легких</b>				Нет данных	Влияние комбинации нирматрелвира и ритонавира не определено
<b>Госпитализация</b> Риск в исследованиях	Отношение шансов: 0,15 (95% ДИ: 0,06–0,38) На основании данных по 3078 пациентам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>35</b> на 1000	<b>5</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>2</sup>	Применение комбинации нирматрелвира и ритонавира предположительно способствует сокращению сроков госпитализации
<b>Госпитализация</b> Крайне высокий риск	Отношение шансов: 0,15 (95% ДИ: 0,06–0,38) На основании данных по 3078 пациентам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>60</b> на 1000	<b>9</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>3</sup>	Применение комбинации нирматрелвира и ритонавира предположительно способствует сокращению сроков госпитализации

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение отсутствие комбинации нирматрелвира и ритонавира	Вмешательство комбинация нирматрелвира и ритонавира	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Госпитализация</b> Наивысший риск	Отношение шансов: 0,15 (95% ДИ: 0,06–0,38) На основании данных по 3078 пациентам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>100</b> на 1000	<b>16</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>4</sup>	Применение комбинации нирматрелвира и ритонавира предположительно способствует сокращению сроков госпитализации
<b>Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата</b>	Отношение шансов: 0,48 (95% ДИ: 0,29–0,8) На основании данных по 2246 пациентам в 1 исследовании (рандомизированный контроль)	<b>0</b> на 1000	<b>0</b> на 1000	<b>Высокая</b>	На фоне приема комбинации нирматрелвира и ритонавира наблюдается минимальный или нулевой риск развития нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата
<b>Время до исчезновения симптомов</b>				Нет данных	Влияние комбинации нирматрелвира и ритонавира не определено

- Косвенный характер данных: существенный.** Ряд пациентов, вероятно, затронут существенно более высоким риском летального исхода. Применение комбинации нирматрелвира и ритонавира предположительно приводит к снижению смертности у этих пациентов. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Общее количество событий составило всего 12 (все в группе плацебо); имеются данные всего одного исследования.
- Риск систематической ошибки: существенный.** Сроки завершения исследования были чрезвычайно короткими для определения преимуществ. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Общий размер выборки не отвечает критерию оптимального объема информации.
- Риск систематической ошибки: существенный.** Сроки завершения исследования были чрезвычайно короткими для определения преимуществ. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Общий размер выборки не отвечает критерию оптимального объема информации.
- Риск систематической ошибки: существенный.** Сроки завершения исследования были чрезвычайно короткими для определения преимуществ. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Общий размер выборки не отвечает критерию оптимального объема информации.

### Клиническая проблема/вопрос PICO

**Популяция:** пациенты с нетяжелым течением COVID-19

**Вмешательство:** комбинация нирматрелвира и ритонавира

**Сравнение:** молнуриавир

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение молнуриавир	Вмешательство комбинация нирматрелвира и ритонавира	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b> 28 дней	Отношение шансов: 0 (95% ДИ: 0–0,29)	<b>0</b> на 1000	<b>0</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>1</sup>	Предположительно, влияние на показатель смертности минимально или отсутствует
<b>Искусственная вентиляция легких</b>				Нет данных	Влияние комбинации нирматрелвира и ритонавира не определено

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение молнурипавир	Вмешательство нирматрелвира и ритонавира	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Госпитализация</b> Риск в исследованиях	Отношение шансов: 0,29 (95% ДИ: 0,1–0,88)	<b>19</b> на 1000	<b>6</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду риска систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>2</sup>	Применение комбинации нирматрелвира и ритонавира вероятно способствует сокращению госпитализации на более продолжительные сроки, чем применение молнурипавира
<b>Госпитализация</b> Наивысший риск	Отношение шансов: 0,29 (95% ДИ: 0,1–0,88)	<b>57</b> на 1000	<b>17</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду риска систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>3</sup>	Применение комбинации нирматрелвира и ритонавира вероятно способствует сокращению госпитализации на более продолжительные сроки, чем применение молнурипавира
<b>Госпитализация</b> Крайне высокий риск	Отношение шансов: 0,29 (95% ДИ: 0,1–0,88)	<b>33</b> на 1000	<b>17</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду риска систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>4</sup>	Применение комбинации нирматрелвира и ритонавира вероятно способствует сокращению госпитализации на более продолжительные сроки, чем применение молнурипавира
<b>Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата</b>		<b>0</b> на 1000	<b>0</b> на 1000	<b>Высокая</b>	Различия по критерию риска нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата, минимальны или не выявлены
<b>Время до исчезновения симптомов</b>				Нет данных	Влияние нирматрелвира/ритонавира не определено

- Косвенный характер данных: существенный.** Ряд пациентов, вероятно, затронут существенно более высоким риском летального исхода. У данных пациентов может иметь место важное различие в показателях смертности.
- Риск систематической ошибки: существенный.** Сроки завершения исследования комбинации нирматрелвира и ритонавира были чрезвычайно сжатыми для определения преимуществ. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Общий размер выборки не отвечает критерию оптимального объема информации.
- Риск систематической ошибки: существенный.** Сроки завершения исследования комбинации нирматрелвира и ритонавира были чрезвычайно сжатыми для определения преимуществ. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Общий размер выборки не отвечает критерию оптимального объема информации.
- Риск систематической ошибки: существенный.** Сроки завершения исследования комбинации нирматрелвира и ритонавира были чрезвычайно сжатыми для определения преимуществ. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Общий размер выборки не отвечает критерию оптимального объема информации.

## Клиническая проблема/вопрос PICO

**Популяция:** пациенты с нетяжелым течением COVID-19

**Вмешательство:** ремдесивир

**Сравнение:** комбинация нирматрелвира и ритонавира

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение комбинация нирматрелвира и ритонавира	Вмешательство ремдесивир	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
Смертность 28 дней		0 на 1000	3,0 на 1000	<b>Крайне низкая</b> В связи с высокой вероятностью систематической ошибки, косвенным характером данных и неоднозначностью их трактовки <sup>1</sup>	Влияние на смертность не определено
Искусственная вентиляция легких		Разница: <b>больше на 3 на 1000</b> (95% ДИ: больше на 2 – больше на 5)		Нет данных	Влияние на потребность в искусственной вентиляции легких остается неопределенным
Госпитализация Риск в исследованиях	Отношение шансов: 1,64 (95% ДИ: 0,33–7,57) (рандомизированный контроль)	6 на 1000	9 на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>2</sup>	Вероятно, различия в госпитализации минимальны или отсутствуют
Госпитализация Крайне высокий риск	Отношение шансов: 1,64 (95% ДИ: 0,33–7,57) (рандомизированный контроль)	9 на 1000	15 на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>3</sup>	Вероятно, различия в госпитализации минимальны или отсутствуют
Госпитализация Наивысший риск	Отношение шансов: 1,64 (95% ДИ: 0,33–7,57) (рандомизированный контроль)	16 на 1000	26 на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>4</sup>	Вероятно, различия в госпитализации минимальны или отсутствуют
Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата		0 на 1000	9 на 1000	<b>Крайне низкая</b> Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных, высокой вероятности систематической ошибки, крайне косвенного характера данных и крайне высокого риска систематической ошибки <sup>5</sup>	Влияние на развитие нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата, не определено
Время до исчезновения симптомов				Нет данных	Влияние комбинации нирматрелвира и ритонавира не определено

- Риск систематической ошибки: существенный. Косвенный характер данных: существенный.** Ряд пациентов, вероятно, затронут существенно более высоким риском летального исхода. У данных пациентов может иметь место важное различие в показателях смертности. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Небольшое количество событий: всего 50 событий в сравнении ремдесивир – контроль и 11 событий в сравнении молнурировир – контроль.
- Риск систематической ошибки: существенный.** Сроки завершения исследования EPIC-HR, в котором сравнивали комбинацию нирматрелвира и ритонавира, были чрезвычайно скатыми для определения преимуществ. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
- Доверительный интервал накрывает как область отсутствия преимуществ, так и существенного вреда.
- Риск систематической ошибки: существенный.** Сроки завершения исследования EPIC-HR, в котором сравнивали комбинацию нирматрелвира и ритонавира, были чрезвычайно скатыми для определения преимуществ. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
- Доверительный интервал накрывает как область отсутствия преимуществ, так и существенного вреда.

6. **Риск систематической ошибки: существенный.** Сроки завершения исследования EPIC-HR, в котором сравнивали комбинацию нирматрелвира и ритонавира, были чрезвычайно сжатыми для определения преимуществ. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
7. Доверительный интервал накрывает как область отсутствия преимуществ, так и существенного вреда.
8. **Риск систематической ошибки: крайне высокий. Косвенный характер данных: существенный. Неоднозначность трактовки данных: крайняя.**

### 6.2.1 Механизм действия

Нирматрелвир ингибитирует протеазу вируса SARS-CoV-2 (3CLpro), тем самым предупреждая расщепление вирусного полипротеина, который необходим для функционирования вирусных белков [23]. Ингибирование протеазы не позволяет вирусу реплицироваться. Нирматрелвир вводят совместно с ритонавиром, ингибитором протеаз ВИЧ, который в данной ситуации применяется для улучшения фармакокинетики нирматрелвира и самостоятельно не оказывает непосредственного противовирусного действия [24]. Таким образом, данная комбинация должна рассматриваться как противовирусная монотерапия. Нирматрелвир был разработан как средство для приема внутрь, являющееся аналогом пролекарства с внутривенным путем введения (луфотрелвир; PF-07304814). Данный препарат создавался для лечения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV, и впоследствии был перепрофилирован для лечения инфекции SARS-CoV-2.

Показана противовирусная активность нирматрелвира в отношении вируса SARS-CoV-2 в дифференцированных нормальных клетках эпителия бронхов человека с EC<sub>50</sub> на уровне 0,06 микромоль и EC<sub>90</sub> на уровне 0,18 микромоль [24]. После введения комбинации нирматрелвира и ритонавира здоровым добровольцам в дозировке 300/100 мг максимальная концентрация нирматрелвира в плазме составила 2210 нг/мл, период полувыведения составил 6 часов, тогда как фармакокинетические параметры равновесного состояния достигались на второй день [25] (значение параметра EC<sub>90</sub> на уровне 0,18 микромоль соответствует примерно 90 нг/мл). При использовании высоких доз (300 мг/кг) нирматрелвира без фармакокинетического усилителя наблюдалась активность в отношении вируса SARS-CoV-2, адаптированного к мышам, вместе с тем максимальные концентрации были выше, чем достигавшиеся у человека при введении дозы 300/100 мг здоровым добровольцам [24]. Кроме того, эффективность высоких доз (250 мг/кг) нирматрелвира без фармакокинетического усилителя наблюдалась у переднеазиатских хомяков, зараженных вирусом SARS-CoV-2, однако сведений о фармакокинетике у данного вида животных не имеется [26]. Исходя из генетической последовательности варианта «омикрон», молекулярных основ для утраты активности не имеется. Нирматрелвир сохраняет активность в отношении всех линий вируса SARS-CoV-2, изученных в условиях *in vitro* [27][28] к настоящему моменту, однако данных *in vivo* в настоящее время не имеется.

Для оценки скорости возникновения резистентности к нирматрелвиру необходим существенно больший объем данных. Одиночные аминокислотные замены в последовательности протеазы могут привести к 23,6–39-кратному снижению активности нирматрелвира [25]. На фоне давления естественного отбора в условиях *in vitro* вирус гепатита мышей (используемый в качестве суррогата бетакоронавируса) приобрел ряд мутаций, которые приводили к 4–91-кратному снижению активности нирматрелвира [25]. В контексте клинических испытаний описаны две аминокислотные замены, одна из которых не влияла на активность нирматрелвира.

Ритонавир влияет на метаболизм и выведение других препаратов и обусловливает многочисленные лекарственные взаимодействия, что требует повышенного внимания. Небольшая продолжительность терапии при COVID-19, вероятно, позволяет лучше контролировать лекарственные взаимодействия, чем лечение ВИЧ, вместе с тем режим применения два раза в сутки означает, что пациент получает вдвое большую дозировку ритонавира, чем в большинстве современных схем антиретровирусной терапии. Кроме того, влияние ритонавира на метаболизм может продолжаться в течение нескольких дней после окончания приема. [Инструмент проверки лекарственных взаимодействий, разработанный университетом Ливерпуля](#), может стать ценным средством для контроля взаимодействия других препаратов с комбинацией нирматрелвира и ритонавира [19].

## 6.3 Ремдесивир (обновлено 16 сентября 2022 г.)

### Справочная информация

Двадцатого ноября 2020 г. была сделана первоначальная условная рекомендация, согласно которой использование ремдесивира не рекомендовалось пациентам с COVID-19 независимо от тяжести заболевания. Основой для данной рекомендации стали четыре доступных в то время РКИ с участием 7333 человек, госпитализированных в связи с COVID-19. В десятой версии документа была сделана новая рекомендация в пользу применения ремдесивира у пациентов с нетяжелым течением заболевания. В связи с выходом в свет новых исследований, в которых содержатся убедительные сведения об эффекте в подгруппах и умеренном преимуществе этого препарата для пациентов с тяжелым течением COVID-19, а также об отсутствии аналогичного преимущества при крайне тяжелом течении COVID-19, в двенадцатой версии документа сделаны обновленные рекомендации, касающиеся пациентов с тяжелым, но не крайне тяжелым течением COVID-19.

### Для пациентов с нетяжелым течением COVID-19, затронутых наивысшим риском госпитализации

#### Условная рекомендация в пользу применения

Рекомендуется лечение с использованием ремдесивира (*условная рекомендация в пользу применения*).

- Информация для содействия выявлению пациентов, затронутых наивысшим риском госпитализации, содержится в разделе 6.1.
- Доступен ряд вариантов лечения: см. [инструмент содействия принятию решений](#), в котором представлены сведения о пользе и вреде применения комбинации нирматрелвира и ритонавира, молнуниравира и ремдесивира.
- Группа по разработке руководящих принципов пришла к выводу о том, что комбинация нирматрелвира и ритонавира является наилучшим вариантом лечения, так как данные средства, вероятно, обладают большей эффективностью в отношении профилактики госпитализации по сравнению с альтернативами, обладают меньшим количеством эффектов, вызывающих обеспокоенность, по сравнению с молнуниравиром и более удобны при приеме по сравнению с ремдесивиром, требующим трехдневного курса лечения с внутривенным введением.
- Применение ремдесивира должно начинаться как можно раньше от момента появления симптомов, в идеальном случае в течение 7 дней.

### Практические сведения

**Пути введения, дозировка и продолжительность применения** Дополнительные соображения изложены в трех резюме практических вопросов ([ремдесивир при COVID-19](#), [прием ремдесивира при COVID-19](#), [безопасность и мониторинг пациентов, получающих ремдесивир](#) для лечения COVID-19 — только на английском языке). Ниже кратко обобщены основные положения.

- По данным масштабных исследований, которые были положены в основу этой рекомендации и в которых изучалась схема лечения, рекомендуется применение внутривенного раствора ремдесивира один раз в сутки на протяжении трех дней. Ремдесивир вводят внутривенно в дозе 200 мг в первый день, затем в дозе 100 мг внутривенно во второй и третий дни.
- Применение препарата на фоне заболевания необходимо начинать как можно раньше. В исследованиях, которые были рассмотрены, применение ремдесивира начинали в течение 7 дней от дебюта заболевания.
- Представляется целесообразным непродолжительное наблюдение за состоянием пациента сразу после инфузии. Любые работники здравоохранения, выполняющие инфузии, должны соблюдать рекомендованные меры профилактики инфекций и инфекционного контроля для амбулаторных условий.
- У пациентов с выраженным нарушениями функции печени или почек необходимо применять ремдесивир с осторожностью.
- Группа отметила, что для вынесения рекомендации в отношении использования ремдесивира у детей накоплено недостаточно данных, и необходимо проведение дальнейших исследований.
- Кроме того, в исследовании не участвовали беременные или кормящие женщины. Решение касательно использования данного лекарственного средства должно приниматься беременной женщиной и ее лечащим врачом с учетом соотношения потенциальной пользы и возможного риска для матери и плода (см. раздел, посвященный данным по итогам исследования, а также Информационный листок ВОЗ).

## Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

### Преимущества и вред

Применение ремдесивира у пациентов с нетяжелым течением COVID-19 предположительно приводит к снижению риска госпитализации и вероятно оказывает слабое либо нулевое влияние на показатель смертности. Влияние ремдесивира на потребность в искусственной вентиляции легких и время до исчезновения симптомов остается крайне неопределенным. Лечение предположительно не приводит к повышению вероятности нежелательных эффектов, вызывающих отмену лекарственного препарата.

Соотношение между преимуществами и возможным вредом указывает в пользу лечения, однако лишь в группе наивысшего риска. Это связано с тем, что абсолютная польза ремдесивира при госпитализации зависит от прогноза данного пациента. Группой по разработке руководящих принципов установлено, что абсолютное сокращение количества госпитализаций на уровне 6% представляет собой пороговое значение, которое будет рассматриваться большинством людей в качестве важного преимущества.

На фоне применения ремдесивира данная величина будет достигаться в группе пациентов с наивысшим риском госпитализации (исходный риск выше 10%), например среди пожилых или людей с иммунодефицитами и / или хроническими заболеваниями, для которых отсутствие вакцинации будет являться дополнительным отягощающим фактором. Условная рекомендация применять ремдесивир в группах наивысшего риска (исходный риск выше 10%) отражает следующую пороговую величину: сокращение количества госпитализаций на 73 на 1000 пациентов.

Проведение планового сравнительного анализа в подгруппах для ремдесивира и стандарта оказания помощи, в том числе по критериям возраста, времени появления симптомов и тяжести заболевания, было невозможным ввиду отсутствия опубликованных либо предоставленных исследователями данных в подгруппах. В исследовании PINETREE [29] приняли участие восемь детей (12 лет и старше); вместе с тем случаев летального исхода или госпитализации не имелось.

### Убедительность фактических данных

В основу резюме фактических данных было положено пять исследований, включенных в ОДСМА, с участием 2709 человек, в том числе одно исследование исходов госпитализации [1]/[29].

Оценка степени убедительности фактических данных: средняя в отношении сокращения объема госпитализации (ввиду существенной неоднозначности трактовки данных); низкая в отношении показателя смертности (ввиду существенной неоднозначности трактовки и косвенного характера данных); крайне низкая в отношении искусственной вентиляции легких (ввиду крайней неоднозначности трактовки и крайне косвенного характера данных); средняя в отношении нежелательных эффектов, приводящих к отмене лекарственного препарата.

Группа по разработке руководящих принципов понизила оценку степени убедительности фактических данных ввиду их косвенного характера, обусловленного главным образом ограниченной доступностью разработанного эмпирическим путем метода прогнозирования риска, позволяющего определять риск госпитализации у отдельных пациентов [18]/[22]. Подробные сведения см. в разделе 6.1.

### Ценностные ориентиры и предпочтения

После рассмотрения данных с точки зрения согласованных ценностных ориентиров и предпочтений (см. раздел 7) члены группы по разработке руководящих принципов пришли к выводу о том, что почти все надлежащим образом информированные пациенты с низким риском госпитализации будут склонны отказаться от применения ремдесивира, и только пациенты из группы наивысшего риска предпочтут получить данное лечение.

## Ресурсная оснащенность и другие аспекты

### Приемлемость и практическая осуществимость

Ремдесивир вводят один раз в сутки внутривенно каждый день в течение 3 дней подряд, что является трудностью для амбулаторных пациентов, которые стремятся избежать госпитализации. Кроме того, лечение ремдесивиром, по-видимому, не будет доступно всем лицам, которые, при наличии такой возможности, предпочли бы получить указанное лекарственное средство. Данный факт подчеркивает необходимость создания запасов ремдесивира для лиц, находящихся в группе наивысшего риска.

Недостаточная представленность данного средства в СНСД, обусловленная стоимостью, практическими трудностями и физической доступностью, вызывает обеспокоенность [30]. Кроме того, в СНСД могут более остро проявляться трудности совместного принятия решений и информирования о вреде и пользе ремдесивира. Например, доступ к услугам, в том числе диагностическому тестированию и лечению, в первые семь дней от момента появления симптомов нередко бывает затруднен для лиц, находящихся в неблагоприятном социально-экономическом положении, что, в свою очередь, ограничивает доступность вмешательств. Таким образом, выполнение вмешательства у пациентов с наивысшим риском может обострять неравенство в области здравоохранения. В масштабе стран важно интегрировать схему маршрутизации лиц с COVID-19 в механизм обслуживания пациентов с нетяжелым течением COVID-19 (то есть в систему первичной медико-санитарной помощи или общинные учреждения).

Данные рекомендации должны обеспечить стимул для задействования всех возможных механизмов улучшения глобального доступа к этому средству лечения. Одним из примеров служит опубликованное 17 декабря 2021 г. Восьмое приглашение ВОЗ для производителей лекарственных средств для лечения COVID-19 к [подаче предварительных заявок на участие в оценке продукции](#) в Департамент преквалификации ВОЗ. В случае, если по итогам такой оценки будет установлено соответствие средства и производителя (а также клинической базы) требованиям стандартов, рекомендованных ВОЗ, средство будет включено в перечень медицинской продукции, одобренной для закупок организациями системы ООН и другими участниками. Каждая страна может сформулировать собственные рекомендации, принимая во внимание доступные ресурсы, и соответствующим образом определить варианты лечения.

**Доступ к диагностическим средствам для выявления вируса SARS-CoV-2.** Так как в данной рекомендации подчеркнута необходимость проведения лечения ремдесивиром в течение 7 дней с момента появления симптомов, важнейшее значение имеет расширение доступа и обеспечение надлежащего использования диагностических тестов. В этой связи для улучшения доступа к лекарственным средствам, особенно тем, которые применимы в ранний период заболевания, необходимо наличие и использование надежных и своевременных диагностических тестов для определения вируса SARS-CoV-2 (в том числе на основе метода амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), а также диагностических экспресс-тестов на определение антигенов (АГ-ДЭТ)). Надлежащее использование АГ-ДЭТ населением и квалифицированными специалистами может улучшить раннюю диагностику и своевременный доступ к клинической помощи, особенно в общинных учреждениях и учреждениях первичной медико-санитарной помощи. Национальные программы должны оптимизировать системы тестирования с учетом эпидемической обстановки на местах, целей ответных мер, доступных ресурсов и потребностей местного населения.

## Обоснование

При вынесении на основании фактических данных условной рекомендации использовать ремдесивир у пациентов с нетяжелой формой COVID-19 группа подчеркнула пользу данного препарата, проявляющуюся в снижении потребности в госпитализации, а также полное или почти полное отсутствие серьезных побочных эффектов на фоне применения этого препарата. Кроме того, были тщательно рассмотрены вопросы практического использования и удобства введения препарата, в связи с чем была сделана рекомендация в пользу применения только в группе пациентов наивысшего риска. К типичным характеристикам лиц, затронутых наивысшим риском, относятся пожилой возраст, наличие иммунодефицитных состояний и/или хронических заболеваний, а также отсутствие вакцинации, что дополнительно усугубляет риск.

К числу важных соображений относятся аспекты, связанные со стоимостью и обеспечением доступности, и группа признает, что данная рекомендация может обострить неравенство в вопросах здоровья. Группа по разработке руководящих принципов исходила из предположения о том, что среди пациентов не будет выявлено существенных различий ценностных ориентиров и предпочтений (см. раздел, посвященный фактическим сведениям, лежащим в основе данного решения).

## Альтернативы, а также комбинированные средства лечения

Ранее группа по разработке руководящих принципов вынесла условную рекомендацию в пользу применения молнуриавира в группе пациентов с нетяжелым течением заболевания, затронутых наивысшим риском (см. раздел 6.9), настоятельную рекомендацию в пользу применения комбинации нирматрелвира и ритонавира и условную рекомендацию против применения комбинации нирматрелвира и ритонавира в группе пациентов низкого риска с нетяжелым течением заболевания (см. раздел 6.2). При косвенном сравнении в группах крайне высокого и наивысшего риска было установлено, что, по сравнению с приемом молнуриавира, прием ремдесивира вероятно способствует сокращению продолжительности госпитализации (низкая степень убедительности); однако эти различия минимальны или отсутствуют при сравнении с приемом комбинации нирматрелвира и ритонавира (низкая степень убедительности). В отсутствие непосредственных данных, а также в связи с низкой степенью убедительности косвенных сравнений ГРР предпочтла не выносить сравнительные рекомендации в отношении различных препаратов; вместо этого сделано указание на то, что комбинация нирматрелвира и ритонавира может быть более предпочтительной в связи с большей эффективностью, чем стандарт оказания помощи, а окончательный выбор препарата может определяться практическими соображениями, такими как простота введения и возможные лекарственные взаимодействия.

Фактических данных в пользу комбинированного использования других противовирусных препаратов не имеется, в связи с чем данный подход группой не рекомендован.

## Возможность применения

Только в одном из рассмотренных исследований принимали участие дети (в возрасте 12 лет и старше), и их количество было крайне малым; в этой связи применимость данной рекомендации к детям остается невыясненной. Кроме того, остается неопределенность в отношении использования ремдесивира у беременных и кормящих женщин. Решение касательно использования данного лекарственного средства должно приниматься беременной женщиной и ее лечащим врачом с учетом соотношения потенциальной пользы и возможного риска для матери и плода (см. вкладки «Данные по итогам исследования» и «Практические сведения»).

Кроме того, группа по разработке руководящих принципов выразила озабоченность в отношении сохранения эффективности препарата против вновь появляющихся вариантов вируса, вызывающих обеспокоенность, таких как вариант «омикрон» BA.1 или BA.2. Необходимо проведение эпиднадзора за штаммами вируса SARS-CoV-2 со сниженной восприимчивостью к ремдесивиру, а также дальнейших исследований по изучению роли комбинированной терапии у пациентов с тяжелым иммунодефицитом. До поступления дополнительных сведений не имеется оснований предполагать снижение активности в отношении известных в настоящее время вариантов вируса.

## Клиническая проблема/вопрос PICO

**Популяция:** пациенты с нетяжелым течением COVID-19

**Вмешательство:** ремдесивир

**Сравнение:** комбинация нирматрелвира и ритонавира

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение комбинация нирматрелвира и ритонавира	Вмешательство ремдесивир	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b> 28 дней		<b>0</b> на 1000	<b>3</b> на 1000	<b>Крайне низкая</b> В связи с высокой вероятностью систематической ошибки, косвенным характером данных и неоднозначностью их трактовки <sup>1</sup>	Влияние на смертность не определено
<b>Искусственная вентиляция легких</b>				Нет данных	Влияние на потребность в искусственной вентиляции легких остается неопределенным

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение комбинация нирматрелвира и ритонавира	Вмешательство ремдесивир	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Госпитализация</b> Риск в исследованиях	Отношение шансов: 1,64 (95% ДИ: 0,33–7,57)	<b>6</b> на 1000	<b>9</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки <sup>2</sup>	Вероятно, различия в госпитализации минимальны или отсутствуют
<b>Госпитализация</b> Крайне высокий риск	Отношение шансов: 1,64 (95% ДИ: 0,33 — 7,57)	<b>9</b> на 1000	<b>15</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки <sup>3</sup>	Вероятно, различия в госпитализации минимальны или отсутствуют
<b>Госпитализация</b> Наивысший риск	Отношение шансов: 1,64 (95% ДИ: 0,33–7,57)	<b>16</b> на 1000	<b>26</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки <sup>4</sup>	Вероятно, различия в госпитализации минимальны или отсутствуют
<b>Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата</b>		<b>0</b> на 1000	<b>9</b> на 1000	<b>Крайне низкая</b> В связи с высокой вероятностью систематической ошибки, крайне косвенным характером и крайней неоднозначностью трактовки данных <sup>5</sup>	Влияние на развитие нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата, не определено
<b>Время до исчезновения симптомов</b>				Нет данных	Влияние комбинации нирматрелвира и ритонавира не определено

- Риск систематической ошибки: существенный. Косвенный характер данных: существенный.** Ряд пациентов, вероятно, затронут существенно более высоким риском летального исхода. У данных пациентов может иметь место важное различие в показателях смертности. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Небольшое количество событий: всего 50 событий в сравнении ремдесивир — контроль и 11 событий в сравнении молнурировир — контроль.
- Риск систематической ошибки: существенный.** Сроки завершения исследования EPIC-HR, в котором сравнивали комбинацию нирматрелвира и ритонавира, были чрезвычайно скатыми для определения преимуществ. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал накрывает как область отсутствия преимуществ, так и существенного вреда.
- Риск систематической ошибки: существенный.** Сроки завершения исследования EPIC-HR, в котором сравнивали комбинацию нирматрелвира и ритонавира, были чрезвычайно скатыми для определения преимуществ. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал накрывает как область отсутствия преимуществ, так и существенного вреда.
- Риск систематической ошибки: существенный.** Сроки завершения исследования EPIC-HR, в котором сравнивали комбинацию нирматрелвира и ритонавира, были чрезвычайно скатыми для определения преимуществ. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал накрывает как область отсутствия преимуществ, так и существенного вреда.
- Риск систематической ошибки: крайне высокий. Косвенный характер данных: существенный. Неоднозначность трактовки данных: крайняя.**

## Клиническая проблема/вопрос PICO

**Популяция:** пациенты с нетяжелым течением COVID-19

**Вмешательство:** ремдесивир

**Сравнение:** отсутствие терапии ремдесивиром

### Резюме

В основу ОДСМА для ремдесивира были положены пять РКИ с участием 2731 пациента с нетяжелым течением заболевания в амбулаторных условиях; были доступны данные по 2709 пациентам. Все РКИ были зарегистрированы; четыре из них были опубликованы в рецензируемых журналах [15][29][31][32]. В одном из рассмотренных исследований принимали участие дети в возрасте 12 лет и старше; ни в одном из исследований не участвовали беременные женщины. Характеристики данных РКИ показаны в [таблице](#).

В сводной таблице результатов наблюдений, составленной в соответствии с методологией GRADE, указаны относительные и абсолютные эффекты применения ремдесивира по сравнению со стандартом оказания помощи для пациентов с нетяжелым течением COVID-19 в разбивке по конечным результатам, представляющим интерес, с указанием соответствующей степени убедительности данных на основании ОДСМА [3].

Исследование PINETREE было единственным, в котором информация о подгруппе пациентов с нетяжелым течением заболевания была представлена в подробной разбивке [29]. Возможность выполнения планового анализа в подгруппах была ограничена доступностью данных, хотя наряду с этим в подгруппах не было выявлено достоверных эффектов, связанных с серологическим статусом и возрастом. Так как все пациенты были невакцинированными, рандомизация была проведена в течение 7 дней от момента появления симптомов, а дополнительных лечебных мероприятий не осуществлялось, выполнение указанных видов анализа в подгруппах было невозможным. Применительно к возрасту пациентов следует заметить, что возраст 1,4% (n=8) участников исследования PINETREE составлял от 12 до 18 лет, среди этих пациентов не было зарегистрировано случаев летального исхода или госпитализации; эффекта в подгруппах для лиц в возрасте > 60 и ≤ 60 лет ( $p=0,78$ ) не наблюдалось.

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение отсутствие терапии ремдесивиром	Вмешательство ремдесивир	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b>	Отношение шансов: 0,68 (95% ДИ: 0,39–1,21) На основании данных по 2709 пациентам в 5 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>6</b> на 1000	<b>4</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайне косвенного характера данных и неоднозначности их трактовки <sup>1</sup>	Применение ремдесивира вероятно оказывает слабое либо нулевое влияние на показатель смертности
<b>Искусственная вентиляция легких</b>	Отношение шансов: 0,42 (95% ДИ: 0,08–1,96) На основании данных по 261 пациентам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>8</b> на 1000	<b>3</b> на 1000	<b>Крайне низкая</b> Ввиду крайне косвенного характера данных и существенной неоднозначности их трактовки <sup>2</sup>	Влияние ремдесивира на потребность в искусственной вентиляции легких не определено
<b>Госпитализация Риск в исследованиях</b>	Отношение шансов: 0,25 (95% ДИ: 0,06–0,88) На основании данных по 562 пациентам в 1 исследовании (рандомизированный контроль)	<b>35</b> на 1000	<b>9</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>3</sup>	Применение ремдесивира предположительно способствует сокращению сроков госпитализации
<b>Госпитализация Крайне высокий риск</b>	Отношение шансов: 0,25 (95% ДИ: 0,06–0,88) На основании данных по 562 пациентам в 1 исследовании (рандомизированный контроль)	<b>60</b> на 1000	<b>16</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>4</sup>	Применение ремдесивира предположительно способствует сокращению сроков госпитализации
<b>Госпитализация Наивысший риск</b>	Отношение шансов: 0,25 (95% ДИ: 0,06–0,88) На основании данных по 562 пациентам в 1 исследовании (рандомизированный контроль)	<b>100</b> на 1000	<b>27</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>5</sup>	Применение ремдесивира предположительно способствует сокращению сроков госпитализации

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение отсутствие терапии ремдесивиром	Вмешательство ремдесивир	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата</b>	На основании данных по 1379 пациентам в 4 исследовании (рандомизированный контроль)	<b>0</b> на 1000  Разница: <b>больше на 9 на 1000</b> (95% ДИ: больше на 0 – больше на 21)	<b>9</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>6</sup>	Различия по критерию нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата, предположительно являются минимальными или не выявлены
<b>Время до исчезновения симптомов</b>	Меньший показатель предпочтителен. На основании данных по 138 участникам в 1 исследовании (рандомизированный контроль)	<b>9</b> дней (медианное значение)  Разница: <b>СР: сокращение на 1,8</b> (95% ДИ: меньше на 5,7 – больше на 3,5)	<b>7,2</b> дней (среднее значение)	<b>Крайне низкая</b> В связи с чрезвычайно высокой степенью неоднозначности трактовки данных <sup>7</sup>	Влияние применения ремдесивира на время до клинического улучшения состояния не определено

- Косвенный характер данных: существенный.** Ряд пациентов, вероятно, затронут существенно более высоким риском летального исхода. У данных пациентов может иметь место важное различие в показателях смертности.  
**Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Не соответствует оптимальному объему информации; малое количество событий (всего 50).
- Косвенный характер данных: существенный.** Ряд пациентов может быть затронут крайне высоким риском перевода на искусственную вентиляцию легких. У данных пациентов может иметь место важное различие в показателях перевода на искусственную вентиляцию легких. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Доверительный интервал накрывает как область существенных преимуществ, так и существенного вреда. Не соответствует оптимальному объему информации; малое количество событий (всего 11).
- Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Общий размер выборки не отвечает критерию оптимального объема информации; малое количество событий (всего 23).
- Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Общий размер выборки не отвечает критерию оптимального объема информации; малое количество событий (всего 23).
- Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Общий размер выборки не отвечает критерию оптимального объема информации; малое количество событий (всего 23).
- Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
- Неоднозначность трактовки данных: ~наивысшая степень.**

## Клиническая проблема/вопрос PICO

**Популяция:** пациенты с нетяжелым течением COVID-19

**Вмешательство:** ремдесивир

**Сравнение:** молнуриавир

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение молнуриавир	Вмешательство ремдесивир	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b>	Отношение шансов: 6,55 (95% ДИ: 1,3–53,23)	<b>0</b> на 1000  Разница: <b>меньше на 0 на 1000</b> (95% ДИ: меньше на 0 – меньше на 0)	<b>0</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайне косвенного характера данных и неоднозначности их трактовки <sup>1</sup>	Вероятно, влияние на смертность минимально или отсутствует
<b>Искусственная вентиляция легких</b>	Отношение шансов: 1,08 (95% ДИ: 0,12–9)	<b>8</b> на 1000  Разница: <b>больше на 1 на 1000</b> (95% ДИ: меньше на 13 – больше на 16)	<b>9</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и косвенного характера данных <sup>2</sup>	Вероятно, влияние на потребность в искусственной вентиляции легких минимально или отсутствует
<b>Госпитализация</b> Риск в исследованиях	Отношение шансов: 0,48 (95% ДИ: 0,11–1,93)	<b>19</b> на 1000  Разница: <b>меньше на 10 на 1000</b> (95% ДИ: меньше на 17 – больше на 17)	<b>9</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>3</sup>	Вероятно, различия в госпитализации минимальны или отсутствуют

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение молнутиравир	Вмешательство ремдесивир	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
Госпитализация Крайне высокий риск	Отношение шансов: 0,48 (95% ДИ: 0,11–1,93) )	33 на 1000	16 на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных <sup>4</sup>	Вероятно, применение ремдесивира может способствовать сокращению госпитализации на более продолжительные сроки, чем применение молнутиравира
Госпитализация Наивысший риск	Отношение шансов: 0,48 (95% ДИ: 0,11–1,93)	57 на 1000	28 на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных <sup>5</sup>	Вероятно, применение ремдесивира может способствовать сокращению госпитализации на более продолжительные сроки, чем применение молнутиравира
Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата		0 на 1000	9 на 1000	<b>Крайне низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки, неоднозначности трактовки и косвенного характера данных <sup>6</sup>	Влияние на развитие нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата, не определено
Время до исчезновения симптомов	Меньший показатель предпочтителен	5,6 дней (медианное значение)	7,9 дней (среднее значение)	<b>Крайне низкая</b> В связи с чрезвычайно высокой степенью неоднозначности трактовки данных <sup>7</sup>	Влияние на время до исчезновения симптомов остается крайне неопределенным

- Косвенный характер данных: существенный.** Ряд пациентов, вероятно, затронут существенно более высоким риском летального исхода. У данных пациентов может иметь место важное различие в показателях смертности.
- Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Небольшое количество событий: всего 50 событий в сравнении ремдесивир — контроль и 11 событий в сравнении молнутиравир — контроль.
- Риск систематической ошибки: существенный.** Фактические данные в пользу применения молнутиравира характеризуются высоким риском систематической ошибки. **Неединообразие: несущественное. Косвенный характер данных: существенный.** Ряд пациентов может быть затронут крайне высоким риском перевода на искусственную вентиляцию легких. У данных пациентов может иметь место важное различие в показателях перевода на искусственную вентиляцию легких. **Неоднозначность трактовки данных: несущественная. Искажение публикации: несущественное.** **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал накрывает как область существенных преимуществ, так и существенного вреда.
- Неединообразие: несущественное. Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал накрывает как область существенных преимуществ, так и существенного вреда. **Искажение публикации: несущественное.**
- Неединообразие: несущественное. Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Доверительный интервал накрывает как область существенных преимуществ, так и существенного вреда. **Искажение публикации: несущественное.**
- Неединообразие: несущественное. Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: существенный.** **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** **Искажение публикации: несущественное.**
- Неединообразие: несущественное. Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: ~наивысшая степень.** **Искажение публикации: несущественное.**

## Для пациентов с тяжелым течением COVID-19

### Условная рекомендация в пользу применения

Рекомендуется лечение с использованием ремдесивира (*условная рекомендация в пользу применения*).

### Практические сведения

**Пути введения, дозировка и продолжительность применения.** Дополнительные соображения изложены в трех резюме практических вопросов ([ремдесивир при COVID-19](#), [прием ремдесивира при COVID-19](#), [безопасность и мониторинг пациентов, получающих ремдесивир](#) для лечения COVID-19 – только на английском языке). Ниже кратко обобщены основные положения.

- Рекомендуется внутривенное введение ремдесивира в предусмотренной дозе один раз в сутки. Ремдесивир вводят внутривенно в дозе 200 мг в первый день, а затем в дозе 100 мг внутривенно в период со второго по десятый дни. В менее масштабных исследованиях описаны укороченные схемы лечения длительностью 5 дней, которые могут применяться на практике.
- Применение препарата на фоне заболевания необходимо начинать как можно раньше.
- У пациентов с выраженным нарушением функции печени или почек необходимо применять ремдесивир с осторожностью.
- Группа отметила, что для вынесения рекомендации в отношении использования препарата у детей накоплено недостаточно данных, и необходимо проведение дальнейших исследований.
- Кроме того, в исследовании не участвовали беременные или кормящие женщины. Решение касательно использования данного лекарственного средства должно приниматься беременной женщиной и ее лечащим врачом с учетом соотношения потенциальной пользы и возможного риска для матери и плода (см. раздел, посвященный данным по итогам исследования, а также Информационный листок ВОЗ).

### Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

#### Преимущества и вред

У пациентов с тяжелым течением COVID-19 применение ремдесивира предположительно способствует снижению смертности и предположительно способствует снижению потребности в искусственной вентиляции легких, а также предположительно не оказывает влияния либо оказывает слабое влияние на время до клинического улучшения. Отмечена хорошая переносимость данного препарата и редкое возникновение побочных реакций.

ГРР сформулировала мнение касательно достоверности данных в отношении подгрупп тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания, а также потребности в вынесении отдельных рекомендаций (см. обоснование). По мнению группы, применение ремдесивира может принести значительную пользу в подгруппе лиц с тяжелым течением заболевания, и для этих пациентов может быть сделана условная рекомендация.

Проведение анализа в подгруппах, выделенных по критерию возраста, не было возможным ввиду отсутствия данных на уровне исследований. ГРР с обеспокоенностью отметила отсутствие данных об использовании препарата у детей и настоятельно призывала к проведению исследований в этой сфере. Кроме того, была поднята проблема недостатка сведений об эффектах препарата в группе пациентов с ослабленным иммунитетом. Хотя объем данных об использовании препарата в группе вакцинированных лиц мал, группа по разработке рекомендаций высказала мнение о том, что накопленных сведений достаточно для условной рекомендации использовать ремдесивир.

В исследованиях не было представлено удовлетворительного разъяснения сроков начала лечения и не было указано четких эффектов в подгруппах по критерию времени.

#### Убедительность фактических данных

Степень убедительности фактических данных была оценена следующим образом: низкая в отношении снижения смертности (оценка понижена с изначально высокой ввиду неоднозначности трактовки данных и их неоднозначности с учетом того, что достоверность модификации эффекта в подгруппах, выделенных по критерию

тяжести заболевания, по-прежнему остается неопределенной); средняя в отношении снижения потребности в инвазивной искусственной вентиляции легких; и средняя в отношении слабого или нулевого влияния на время до клинического улучшения.

## Ценностные ориентиры и предпочтения

После рассмотрения данных с точки зрения согласованных ценностных ориентиров и предпочтений (см. раздел 7) группа по разработке руководящих принципов пришла к выводу о том, что большинство из надлежащим образом информированных пациентов с тяжелой формой COVID-19 будут склонны согласиться с использованием ремдесивира ввиду вероятного снижения смертности и потребности в инвазивной искусственной вентиляции легких на фоне его приема. Группа пришла к выводу о том, что положительный эффект ремдесивира, связанный со снижением смертности, будет иметь решающее значение для пациентов, а также высказала уверенность в безопасности препарата. Группа по разработке руководящих принципов предположила, что различия ценностных ориентиров и предпочтений разных пациентов в отношении этого вмешательства будут незначительными.

## Ресурсная оснащенность и другие аспекты

### Приемлемость и практическая осуществимость

Ремдесивир вводят внутривенно один раз в сутки на протяжении 10 дней подряд, и по сравнению с амбулаторным звеном его применение более удобно у госпитализированных пациентов с тяжелым течением заболевания.

Недостаточная представленность данного средства в СНСД, обусловленная стоимостью, практическими трудностями и физической доступностью, вызывает обеспокоенность [30]. Кроме того, в СНСД могут более остро проявляться трудности совместного принятия решений и информирования о вреде и пользе ремдесивира. Эти рекомендации должны обеспечить стимул для задействования всех возможных механизмов улучшения глобального доступа к этому средству лечения. Одним из примеров служит опубликованное 17 декабря 2021 г. Восьмое приглашение ВОЗ для производителей лекарственных средств для лечения COVID-19 к [подаче предварительных заявок на участие в оценке продукции](#) в Департамент преквалификации ВОЗ. В случае, если по итогам такой оценки будет установлено соответствие средства и производителя (а также клинической базы) требованиям стандартов, рекомендованных ВОЗ, средство будет включено в перечень медицинской продукции, одобренной для закупок организациями системы ООН и другими участниками. Каждая страна может сформулировать собственные рекомендации, принимая во внимание доступные ресурсы, и соответствующим образом определить варианты лечения.

## Обоснование

При вынесении на основании фактических данных условной рекомендации использовать ремдесивир у пациентов с тяжелой формой COVID-19 группа подчеркнула присущие данному препарату преимущества в отношении показателя выживаемости и снижения потребности в инвазивной искусственной вентиляции легких, а также низкую или нулевую вероятность побочных эффектов на фоне приема препарата. Группа признала вероятность того, что ряд серьезных побочных явлений мог быть не учтен надлежащим образом в связи с относительно коротким периодом наблюдения в рассмотренных испытаниях. Необходимо подчеркнуть, что, хотя группой также рекомендованы другие противовирусные препараты для лечения пациентов с нетяжелым течением заболевания, ремдесивир остается единственным рекомендованным для использования при тяжелой форме.

ГРР исходила из предположения о том, что среди пациентов не будет выявлено существенных различий ценностных ориентиров и предпочтений, несмотря на то, что вынесение условной рекомендации связано с низкой степенью убедительности фактических данных и сохраняющейся неопределенностью в части эффекта (см. раздел, посвященный фактическим сведениям, лежащим в основе данной рекомендации). Для изучения подгрупп на основании критерия возраста либо выделения пациентов, которым необходима неинвазивная искусственная вентиляция легких (двухуровневая вентиляция или оксигенация через назальные канюли), в отдельную подгруппу накопленных в испытаниях данных недостаточно.

## Достоверность эффекта в подгруппах на основании тяжести заболевания

При вынесении рекомендации в пользу лечения ремдесивиром ГРР тщательно проанализировала достоверность данных в подгруппах, выделенных на основе тяжести заболевания. При анализе групп тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 в совокупности было показано, что ремдесивир предположительно оказывает слабое или нулевое влияние на показатель смертности (ОШ 0,95; 95% ДИ: 0,84–1,07). При анализе каждой из групп в отдельности было показано, что ремдесивир, вероятно, способствует значимому снижению смертности (ОШ 0,89; 95% ДИ: 0,78–1,02) в группе тяжелого течения COVID-19 и, возможно, не оказывает влияния на смертность в группе лиц с крайне тяжелым течением COVID-19 (ОШ 1,15; 95% ДИ: 0,89–1,51).

Так как достоверность данного аналитического вывода, полученного для подгруппы пациентов, играла важную роль в определении характера рекомендации, группа по разработке руководящих принципов воспользовалась инструментом оценки ICEMAN. При вероятности ОШ на уровне < 1 для взаимодействия в подгруппах с использованием байесовской модели значение  $p$  составило 0,03, что является односторонним критерием и может рассматриваться как эквивалент величины  $p$  на уровне 0,06 для теста на взаимодействие в подгруппах. С учетом этого группа по разработке руководящих принципов пришла к выводу, что предположительно наблюдаемая модификация эффекта может объясняться случайными факторами. В связи с этим уровень достоверности данного вывода, сделанного для подгрупп, был снижен, тогда как при условии меньшей величины  $p$  для теста на взаимодействие ситуация бы носила обратный характер. Таким образом, группа по разработке руководящих принципов приняла во внимание ряд факторов, которые способствовали повышению достоверности данного вывода в подгруппах. Указанный анализ в подгруппах был всецело основан на сравнениях внутри исследований, а не сравнениях между исследованиями, что повышало уровень достоверности. Модификация эффекта в рассмотренных исследованиях была в основном сопоставимой, хотя основной вклад пришелся на самое масштабное исследование SOLIDARITY. Недостаточно выясненным оставался вопрос о том, верна ли была априорная гипотеза о направлении модификации эффекта: на ранних этапах пандемии могла быть предложена гипотеза о том, что польза вмешательства для пациентов в более тяжелом состоянии (крайне тяжелое) могла быть выше, чем для пациентов в менее тяжелом состоянии (тяжелое). Вместе с тем, с учетом более полных современных представлений о течении COVID-19, представляется закономерным тезис о том, что у лиц, находящихся на более ранней стадии заболевания (тяжелая, но не крайне тяжелая форма), происходит более активная репликация вируса и, следовательно, преимущества противовирусной терапии выше. Наконец, согласно предположению группы по разработке руководящих принципов, направление модификации эффекта, по-видимому, было выбрано верно, что повышает достоверность полученного наблюдения в подгруппах пациентов. Было учтено небольшое количество факторов, содействующих модификации эффекта, и применялась модель случайного эффекта, что дополнительно способствует повышению достоверности результатов в подгруппах. После учета всех перечисленных отдельных факторов группа по разработке руководящих принципов пришла к заключительному выводу о том, что степень достоверности данного вывода в подгруппах, выделенных на основании тяжести заболевания, была средней и, следовательно, целесообразно вынесение рекомендаций для каждой из групп в отдельности с указанием сохраняющейся неопределенности.

## Возможность применения

Ни в одном из рассмотренных РКИ не участвовали дети, в этой связи применимость данной рекомендации к детям остается невыясненной. Кроме того, остается неопределенность в отношении использования ремдесивира у беременных и кормящих женщин. Решение касательно использования данного лекарственного средства должно приниматься беременной женщиной и ее лечащим врачом с учетом соотношения потенциальной пользы и возможного риска для матери и плода (см. вкладки «Данные по итогам исследования» и «Практические сведения»).

Так же, как и в случае с другими мерами лечения COVID-19, по мере развития пандемии сохраняется неопределенность, касающаяся эффекта ремдесивира в зависимости от вариантов вируса и иммунного статуса индивидуума.

## Клиническая проблема/вопрос PICO

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

**Вмешательство:** ремдесивир

**Сравнение:** отсутствие терапии ремдесивиром

## Резюме

В сводной таблице результатов наблюдений в соответствии с методологией GRADE показаны относительные и абсолютные эффекты ремдесивира у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в сравнении со стандартом оказания помощи в разбивке по исходам, представляющим интерес, и с указанием достоверности рейтингов на основании ОДСМА, в который вошли пять РКИ с участием 7643 пациентов [3]. Проведение анализа в подгруппах было возможным в пределах доступных данных, однако вместе с тем наблюдаемый эффект в подгруппах был достаточно убедительным для обоснования индивидуальных рекомендаций для случаев тяжелого течения в сравнении с крайне тяжелым течением. По этой причине сводные таблицы результатов наблюдений приводятся по отдельности.

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение отсутствие терапии ремдесивиром	Вмешательство ремдесивир	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b>	Отношение шансов: 0,95 (95% ДИ: 0,84–1,07) На основании данных по 7643 пациентам в 5 исследований (рандомизированный контроль)	<b>130</b> на 1000	<b>124</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>1</sup>	Применение ремдесивира предположительно оказывает слабое либо нулевое влияние на показатель смертности
<b>Искусственная вентиляция легких</b>	Отношение шансов: 0,88 (95% ДИ: 0,78–0,99) На основании данных по 6905 пациентам в 5 исследований (рандомизированный контроль)	<b>116</b> на 1000	<b>104</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>2</sup>	Применение ремдесивира предположительно приводит к снижению потребности в искусственной вентиляции легких
<b>Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата</b>	Отношение шансов: 1,35 (95% ДИ: 0,31–9,27) На основании данных по 3251 пациентам в 4 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>0</b> на 1000	<b>0</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>3</sup>	Применение ремдесивира предположительно не приводит к повышению вероятности нежелательных эффектов, вызывающих отмену лекарственного препарата
<b>Длительность госпитализации</b>	Меньший показатель предпочтителен. На основании данных по 8365 участникам в 3 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>12,8</b> дней (среднее значение)	<b>12,4</b> дней (среднее значение)	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>4</sup>	Применение ремдесивира вероятно оказывает слабое либо нулевое влияние на длительность госпитализации
<b>Время до клинического улучшения</b>	Меньший показатель предпочтителен. На основании данных по 2599 участникам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>9,9</b> дней (среднее значение)	<b>9,3</b> дней (среднее значение)	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>5</sup>	Применение ремдесивира предположительно оказывает слабое либо нулевое влияние на время до разрешения симптоматики

- Неединообразие: несущественное. Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Несоответствие критерию оптимального объема информации. **Искажение публикации: несущественное.**
- Неединообразие: несущественное. Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительные интервалы не накрывают области существенных различий. **Искажение публикации: несущественное.**
- Неединообразие: несущественное. Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: существенная. Искажение публикации: несущественное.**
- Риск систематической ошибки: существенный.** В самом масштабном исследовании (SOLIDARITY) не применялся слепой метод; Неоднозначность трактовки данных: существенная. **Неединообразие: несущественное. Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал накрывает область, соответствующую важным преимуществам. Искажение публикации: несущественное.
- Неединообразие: несущественное. Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал накрывает область, соответствующую важным преимуществам. **Искажение публикации: несущественное.**

## Клиническая проблема/вопрос PICO

**Популяция:** пациенты с тяжелым течением COVID-19

**Вмешательство:** ремдесивир

**Сравнение:** отсутствие терапии ремдесивиром

### Резюме

В основу ОДСМА по ремдесивиру при тяжелом течении COVID-19 было положено пять РКИ с участием 6631 пациента. Все РКИ были опубликованы в рецензируемых журналах. Ни в одном из включенных исследований не участвовали дети или беременные женщины. Характеристики данных РКИ показаны в [таблице](#).

В сводной таблице результатов наблюдений, составленной в соответствии с методологией GRADE, указаны относительные и абсолютные эффекты применения ремдесивира по сравнению со стандартом оказания помощи для пациентов с тяжелым течением COVID-19 в разбивке по конечным результатам, представляющим интерес, с указанием соответствующей степени убедительности данных на основании ОДСМА [3].

Возможность выполнения планового анализа в подгруппах была ограничена доступностью данных, вместе с тем уровень достоверности эффектов, наблюдавшихся в подгруппах тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания, находился в диапазоне от низкого до среднего, в связи с чем эти сведения, а также соответствующие рекомендации представлены в индивидуальной разбивке. В связи с малым объемом данных проведение анализа в подгруппах, выделенных по критерию возраста, было невозможным.

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение отсутствие терапии ремдесивиром	Вмешательство ремдесивир	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b>	Отношение шансов: 0,89 (95% ДИ: 0,78–1,02) На основании данных по 6631 пациентам в 5 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>130</b> на 1000	<b>117</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду существенной неоднозначности трактовки и неоднобразия данных <sup>1</sup>	Вероятно, применение ремдесивира приводит к снижению показателя смертности
<b>Искусственная вентиляция легких</b>	Отношение шансов: 0,87 (95% ДИ: 0,77–0,99) На основании данных по 6620 пациентам в 5 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>116</b> на 1000	<b>102</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>2</sup>	Применение ремдесивира предположительно приводит к снижению потребности в искусственной вентиляции легких
<b>Время до клинического улучшения</b>	Меньший показатель предпочтителен На основании данных по 2599 участникам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>9,9</b> дней (среднее значение)	<b>9,2</b> дней (среднее значение)	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>3</sup>	Применение ремдесивира предположительно оказывает слабое либо нулевое влияние на время до разрешения симптоматики

- Неоднобразие: существенное.** Уровень достоверности эффекта в подгруппах при сравнении тяжелого и крайне тяжелого течения инфекции находится в диапазоне от низкого до среднего. При отсутствии модификации эффекта повышается вероятность отсутствия различий. **Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Несоответствие критерию оптимального объема информации. Искажение публикации: несущественное.
- Неоднобразие: несущественное. Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительные интервалы не накрывают области существенных различий. **Искажение публикации: несущественное.**
- Неоднобразие: несущественное. Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал накрывает область, соответствующую важным преимуществам. **Искажение публикации: несущественное.**

## Для пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19

### Условная рекомендация не применять

Рекомендуется не применять ремдесивир (условная рекомендация не применять).

### Практические сведения

Принимая во внимание условную рекомендацию не использовать ремдесивир для лечения пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19, дальнейшие практические рекомендации представляются нецелесообразными. В случае необходимости см. практические рекомендации по использованию ремдесивира у пациентов с нетяжелым или тяжелым течением COVID-19.

### Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

#### Преимущества и вред

Применение ремдесивира у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 предположительно оказывает слабое влияние либо не оказывает влияние на показатели смертности и потребности в искусственной вентиляции легких и предположительно оказывает влияние на время до клинического улучшения. Отмечена хорошая переносимость данного препарата и редкое возникновение побочных реакций. Проведение анализа в подгруппах, выделенных по критерию возраста, не было возможным ввиду отсутствия данных на уровне исследований. Группа по разработке рекомендаций приняла во внимание вероятность слабо выраженных эффектов в подгруппах пациентов с ослабленным иммунитетом, а также пациентов в крайне тяжелом состоянии, у которых в течение длительного времени определяется РНК вируса SARS-CoV-2 в образцах крови; вместе с тем, принимая во внимание малый объем данных, а также обеспокоенность в связи с возможным вредом, группа сочла обоснованным вынесение условной рекомендации против применения ремдесивира.

#### Убедительность фактических данных

Степень убедительности фактических данных была оценена следующим образом: низкая в отношении нулевого влияния на показатели смертности и потребности в искусственной вентиляции легких (оценка понижена с изначально высокой ввиду неоднозначности трактовки данных и их неоднородности с учетом того, что достоверность модификации эффекта в подгруппах, выделенных по критерию тяжести заболевания, по-прежнему остается неопределенной); а также крайне низкая в отношении отсутствия влияния на время до клинического улучшения.

#### Ценностные ориентиры и предпочтения

После рассмотрения данных с точки зрения согласованных ценностных ориентиров и предпочтений (см. раздел 7) группа по разработке руководящих принципов пришла к выводу о том, что большинство из надлежащим образом информированных пациентов с крайне тяжелой формой COVID-19 не будут склонны согласиться с использованием ремдесивира ввиду слабого или нулевого влияния данного вмешательства на важные для пациентов исходы, включая смертность и потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких. Группа по разработке руководящих принципов предположила, что различия ценностных ориентиров и предпочтений разных пациентов в отношении этого вмешательства будут незначительными.

#### Ресурсная оснащенность и другие аспекты

##### Приемлемость и практическая осуществимость

Ремдесивир вводят внутривенно один раз в сутки на протяжении 10 дней подряд, и по сравнению с амбулаторным звеном его применение более удобно у госпитализированных пациентов с крайне тяжелым течением заболевания.

Недостаточная представленаность данного средства в СНСД, обусловленная стоимостью, практическими трудностями и физической доступностью, вызывает обеспокоенность [30]. Кроме того, в СНСД могут более остро проявляться трудности совместного принятия решений и информирования о вреде и пользе ремдесивира.

## Обоснование

При вынесении на основании фактических данных условной рекомендации не применять ремдесивир у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 группа по разработке руководящих принципов подчеркнула отсутствие положительного влияния данного вмешательства на показатель выживаемости и другие важные для пациентов исходы. Группа признала сохраняющуюся неопределенность и вероятность того, что некоторые группы пациентов (например, лица с ослабленным иммунитетом или персистирующей виремией) могут получить преимущества, тем не менее для вынесения рекомендаций в отношении этих подгрупп пациентов с тяжелым течением заболевания накоплен недостаточный объем сведений.

ГРР исходила из предположения о том, что среди пациентов не будет выявлено существенных различий ценностных ориентиров и предпочтений, несмотря на то, что вынесение условной рекомендации связано с низкой степенью убедительности фактических данных и сохраняющейся неопределенностью в части эффекта (см. раздел, посвященный фактическим сведениям, лежащим в основе данной рекомендации). Для изучения подгрупп на основании критерия возраста либо выделения пациентов, которым необходима неинвазивная искусственная вентиляция легких (двухуровневая вентиляция или оксигенация через назальные канюли), в отдельную подгруппу накопленных в испытаниях данных недостаточно.

### Достоверность эффекта в подгруппах на основании тяжести заболевания

При вынесении рекомендации в пользу лечения ремдесивиром ГРР тщательно проанализировала достоверность данных в подгруппах, выделенных на основе тяжести заболевания. При анализе групп тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 в совокупности было показано, что ремдесивир предположительно оказывает слабое или нулевое влияние на показатель смертности (ОШ 0,95; 95% ДИ: 0,84–1,07). При анализе каждой из групп в отдельности было показано, что ремдесивир, вероятно, способствует значимому снижению смертности (ОШ 0,89; 95% ДИ: 0,78–1,02) в группе тяжелого течения COVID-19 и, возможно, не оказывает влияния на смертность в группе лиц с крайне тяжелым течением COVID-19 (ОШ 1,15; 95% ДИ: 0,89–1,51).

Так как достоверность данного аналитического вывода, полученного для подгруппы пациентов, играла важную роль в определении характера рекомендации, группа по разработке руководящих принципов воспользовалась инструментом оценки ICEMAN. При вероятности ОШ на уровне < 1 для взаимодействия в подгруппах с использованием байесовской модели значение  $p$  составило 0,03, что является односторонним критерием и может рассматриваться как эквивалент величины  $p$  на уровне 0,06 для теста на взаимодействие в подгруппах. С учетом этого группа по разработке руководящих принципов пришла к выводу, что предположительно наблюдаемая модификация эффекта может объясняться случайными факторами. В связи с этим уровень достоверности данного вывода, сделанного для подгрупп, был снижен, тогда как при условии меньшей величины  $p$  для теста на взаимодействие ситуация бы носила обратный характер. Таким образом, группа по разработке руководящих принципов приняла во внимание ряд факторов, которые способствовали повышению достоверности данного вывода в подгруппах. Указанный анализ в подгруппах был всецело основан на сравнениях внутри исследований, а не сравнениях между исследованиями, что повышало уровень достоверности. Модификация эффекта в рассмотренных исследованиях была в основном сопоставимой, хотя основной вклад пришелся на самое масштабное исследование SOLIDARITY. Недостаточно выясненным оставался вопрос о том, верна ли была априорная гипотеза о направлении модификации эффекта: на ранних этапах пандемии могла быть предложена гипотеза о том, что польза вмешательства для пациентов в более тяжелом состоянии (крайне тяжелое) могла быть выше, чем для пациентов в менее тяжелом состоянии (тяжелое). Вместе с тем, с учетом более полных современных представлений о течении COVID-19, представляется закономерным тезис о том, что у лиц, находящихся на более ранней стадии заболевания (тяжелая, но не крайне тяжелая форма), происходит более активная репликация вируса и, следовательно, преимущества противовирусной терапии выше. Наконец, согласно предположению группы по разработке руководящих принципов, направление модификации эффекта, по-видимому, было выбрано верно, что повышает достоверность полученного наблюдения в подгруппах пациентов.

### Возможность применения

Ни в одном из рассмотренных РКИ не участвовали дети и беременные женщины, в этой связи применимость данной рекомендации к детям остается невыясненной. Так же, как и в случае с другими мерами лечения COVID-19, по мере развития пандемии сохраняется неопределенность, касающаяся эффекта ремдесивира в зависимости от вариантов вируса и иммунного статуса индивидуума.

### Клиническая проблема/вопрос PICO

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

**Вмешательство:** ремдесивир

**Сравнение:** отсутствие терапии ремдесивиром

## Резюме

В сводной таблице результатов наблюдений в соответствии с методологией GRADE показаны относительные и абсолютные эффекты ремдесивира у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в сравнении со стандартом оказания помощи в разбивке по исходам, представляющим интерес, и с указанием достоверности рейтингов на основании ОДСМА, в который вошло пять РКИ с участием 7643 пациентов [3]. Проведение анализа в подгруппах было возможным в пределах доступных данных, однако вместе с тем наблюдаемый эффект в подгруппах был достаточно убедительным для обоснования индивидуальных рекомендаций для случаев тяжелого течения в сравнении с крайне тяжелым течением. По этой причине сводные таблицы результатов наблюдений приводятся по отдельности.

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение отсутствие терапии ремдесивиром	Вмешательство ремдесивир	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b>	Отношение шансов: 0,95 (95% ДИ: 0,84–1,07) На основании данных по 7643 пациентам в 5 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>130</b> на 1000	<b>124</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>1</sup>	Применение ремдесивира предположительно оказывает слабое либо нулевое влияние на показатель смертности
<b>Искусственная вентиляция легких</b>	Отношение шансов: 0,88 (95% ДИ: 0,78–0,99) На основании данных по 6905 пациентам в 5 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>116</b> на 1000	<b>104</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>2</sup>	Применение ремдесивира предположительно приводит к снижению потребности в искусственной вентиляции легких
<b>Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата</b>	Отношение шансов: 1,35 (95% ДИ: 0,31–9,27) На основании данных по 3251 пациентам в 4 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>0</b> на 1000	<b>0</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>3</sup>	Применение ремдесивира предположительно не приводит к повышению вероятности нежелательных эффектов, вызывающих отмену лекарственного препарата
<b>Длительность госпитализации</b>	Меньший показатель предпочтителен. На основании данных по 8 365 участникам в 3 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>12,8</b> дней (среднее значение)	<b>12,4</b> дней (среднее значение)	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>4</sup>	Применение ремдесивира вероятно оказывает слабое либо нулевое влияние на длительность госпитализации
<b>Время до клинического улучшения</b>	Меньший показатель предпочтителен. На основании данных по 2 599 участникам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>9,9</b> дней (среднее значение)	<b>9,3</b> дней (среднее значение)	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>5</sup>	Применение ремдесивира предположительно оказывает слабое либо нулевое влияние на время до разрешения симптоматики

- Неединообразие: несущественное. Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Несоответствие критерию оптимального объема информации. Искажение публикации: несущественное.
- Неединообразие: несущественное. Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительные интервалы не накрывают области существенных различий. **Искажение публикации: несущественное.**
- Неединообразие: несущественное. Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: существенная. Искажение публикации: несущественное.
- Риск систематической ошибки: существенный.** В самом масштабном исследовании (SOLIDARITY) не применялся слепой метод. **Неединообразие: несущественное. Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал накрывает область, соответствующую важным преимуществам. **Искажение публикации: несущественное.**
- Неединообразие: несущественное. Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал накрывает область, соответствующую важным преимуществам. **Искажение публикации: несущественное.**

## Клиническая проблема/вопрос PICO

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

**Вмешательство:** ремдесивир

**Сравнение:** отсутствие терапии ремдесивиром

### Резюме

В основу ОДСМА по ремдесивиру при крайне тяжелом течении COVID-19 было положено три РКИ с участием 1012 пациентов. Все РКИ были опубликованы в рецензируемых журналах. Ни в одном из включенных исследований не участвовали дети или беременные женщины. Характеристики данных РКИ показаны в [таблице](#).

В сводной таблице результатов наблюдений, составленной в соответствии с методологией GRADE, указаны относительные и абсолютные эффекты применения ремдесивира по сравнению со стандартом оказания помощи для пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 в разбивке по конечным результатам, представляющим интерес, с указанием соответствующей степени убедительности данных на основании ОДСМА [3].

Возможность выполнения планового анализа в подгруппах была ограничена доступностью данных, вместе с тем уровень достоверности эффектов, наблюдавшихся в подгруппах тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания, находился в диапазоне от низкого до среднего, в связи с чем эти сведения, а также соответствующие рекомендации представлены в индивидуальной разбивке. В связи с малым объемом данных проведение анализа в подгруппах, выделенных по критерию возраста, было невозможным.

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение отсутствие терапии ремдесивиром	Вмешательство ремдесивир	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b>	Отношение шансов: 1,15 (95% ДИ: 0,89–1,51) На основании данных по 1012 пациентам в 3 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>386</b> на 1000  Разница: <b>больше на 34 на 1000</b> (95% ДИ: меньше на 27 – больше на 101)	<b>420</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду существенной неоднозначности трактовки и неоднозначности данных <sup>1</sup>	Применение ремдесивира вероятно оказывает слабое либо нулевое влияние на показатель смертности
<b>Инвазивная искусственная вентиляция легких</b>  Пациенты, которым в исходный момент времени проводилась неинвазивная вентиляция легких или высокопоточная оксигенация	Отношение шансов: 0,97 (95% ДИ: 0,61–1,54) На основании данных по 285 пациентам в 1 исследовании (рандомизированный контроль)	<b>316</b> на 1000  Разница: <b>меньше на 7 на 1000</b> (95% ДИ: меньше на 96 – больше на 100)	<b>309</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных <sup>2</sup>	Применение ремдесивира вероятно оказывает слабое либо нулевое влияние на потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких
<b>Время до клинического улучшения</b>	Меньший показатель предпочтителен На основании данных по 2599 участникам в 1 исследовании (рандомизированный контроль)	<b>9,9</b> дней (среднее значение)  Разница: <b>СР: увеличение на 0,4</b> (95% ДИ: меньше на 4,3 – больше на 8,7)	<b>10,3</b> дней (среднее значение)	<b>Крайне низкая</b> В связи с чрезвычайно высокой степенью неоднозначности трактовки данных <sup>3</sup>	Влияние применения ремдесивира остается крайне неопределенным

- Неодинообразие: существенное. Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Несоответствие критерию оптимального объема информации. **Искажение публикации: несущественное.**
- Неодинообразие: несущественное. Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Доверительный интервал накрывает как область существенных преимуществ, так и существенного вреда. **Искажение публикации: несущественное.**
- Неодинообразие: несущественное. Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: ~наивысшая степень.** **Искажение публикации: несущественное.**

### 6.3.1 Механизм действия

Ремдесивир был разработан для лечения вирусного гепатита С, и, кроме того, его применение изучалось при болезнях, вызванных вирусами Эбола и Марбург, помимо этого, препарат был перепрофилирован для лечения инфекции SARS-CoV-2. Ремдесивир является нуклеозидным препаратом. Механизм его действия основан на обрыве цепи, что отличается от летального мутагенеза: в ходе репликации РНК-генома полимераза вируса SARS-CoV-2 активно встраивает молекулы препарата вместо эндогенных аденоzinовых нуклеозидов. В отличие от многих других нуклеозидных препаратов, механизм действия которых основан на обрыве цепи, ремдесивир приводит к терминации синтеза РНК в отсроченном периоде, так как обрыв происходит после добавления трех дополнительных нуклеотидов, а не в точке встраивания молекулы ремдесивира [33].

**Возникновение лекарственной устойчивости вируса** На фоне давления естественного отбора в условиях *in vitro* отмечено возникновение лекарственной устойчивости вируса SARS-CoV-2 к ремдесивиру, что связывают с мутациями (например, E802D и V792I) в последовательности, кодирующй полимеразу [34]/[35]. Мутация E802D описана в клиническом случае, в котором у пациента с ослабленным иммунитетом, получавшего лечение ремдесивиром, после периода вирусологического ответа на лечение было выявлено возобновление активного вирусовыделения [36]. Кроме того, у двух реципиентов трансплантатов с персистирующей инфекцией вирусом SARS-CoV-2 была выявлена мутация V792I [37]. Клиническая значимость данных наблюдений в случае широкого применения ремдесивира в амбулаторном звене не установлена.

## 6.4 Ингибиторы янус-киназ (обновлено 16 сентября 2022 г.)

### Справочная информация

В двенадцатой версии этого рекомендательного документа были опубликованы изменения, вносимые в ранее сделанную настоятельную рекомендацию, которая касается использования барицитиниба у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Изменения сделаны в связи с появлением новых исследовательских данных, которые свидетельствуют о том, что стабильное улучшение показателя выживаемости на фоне применения барицитиниба наблюдается в том числе в группах пациентов, одновременно получающих лечение кортикоステроидами и блокаторами рецепторов к IL-6.

### Барицитиниб для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

#### Настоятельная рекомендация в пользу применения

Рекомендуется лечение с использованием барицитиниба (*настоятельная рекомендация в пользу применения*).

- Кроме того, рекомендовано применение кортикостероидов и блокаторов рецепторов к IL-6 (тоцилизумаб и сарилумаб), и допускается их назначение на фоне терапии барицитинибом для лечения пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (см. разделы 6.11 и 6.15).
- Группа по разработке руководящих принципов признала, что клинические испытания не являются репрезентативными для населения мира, и соотношение риска и пользы может быть менее убедительным, особенно в районах эндемического распространения ряда инфекционных заболеваний, таких как ВИЧ-инфекция, туберкулез и микозы, а также в группах пациентов, затронутых повышенным риском оппортунистических инфекций.
- Согласно предположению группы, в ряде ситуаций клиницисты могут предпочесть назначение менее агрессивной иммуносупрессивной терапии и/или пошаговое комбинирование препаратов при лечении пациентов с ухудшающейся динамикой состояния.
- Ни в одном из рассмотренных РКИ не участвовали дети, в этой связи применимость данной рекомендации к детям остается невыясненной.

### Практические сведения

Дополнительные соображения содержатся в [практическом резюме](#). Кроме того, полезная информация изложена в информационном бюллетене Управления США по контролю за продуктами питания и лекарствами для поставщиков медицинских услуг, который был подготовлен на основе разрешения на использование барицитиниба в чрезвычайной ситуации (EUA) [38]. Ниже кратко обобщены основные положения.

#### Пути введения, дозировка и продолжительность применения

- Рекомендуемая доза составляет 4 мг в день внутрь для взрослых с рСКФ  $\geq 60$  мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$ .
- Лечение продолжают до истечения 14 дней от начала приема препарата или до выписки из стационара в зависимости от того, какое событие наступит раньше. Оптимальная продолжительность лечения неизвестна, и предложенный срок отражает практику испытаний, на основе которых получены сведения о терапевтических эффектах барицитиниба.

#### Корректировка режима дозирования

- Пациенты с лейкопенией, недостаточностью функции почек или печени (примечание: данные параметры необходимо контролировать во время лечения).
- Пациенты, принимающие мощные ингибиторы транспортеров органических анионов 3 типа (OAT3) (например, пробенецид): имеются лекарственные взаимодействия, требующие снижения дозы.

**Временные рамки.** Терапию барицитинибом (так же, как и блокаторами рецепторов к IL-6) необходимо начинать одновременно с использованием системных кортикостероидов; конкретное время в течение госпитализации или конкретный период заболевания для начала терапии не определены.

### Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

#### Преимущества и вред

В группе пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением заболевания прием барицитиниба способствует снижению смертности и продолжительности искусственной вентиляции легких, а также снижению продолжительности госпитализации. По-видимому, серьезные неблагоприятные проявления на фоне применения препарата невелики или отсутствуют.

Анализ в подгруппах проводился для класса ингибиторов JAK в целом (не для отдельных препаратов) и не выявил признаков влияния на относительный риск в подгруппах пациентов молодого возраста (<70 лет) по сравнению с пожилыми пациентами; в подгруппах лиц с крайне тяжелым и тяжелым течением COVID-19; в подгруппах лиц, которые получали и не получали кортикостероиды в исходный момент времени; а также в подгруппах лиц, которые получали и не получали ремдесивир или блокаторы рецепторов к IL-6 в исходный момент времени.

#### Убедительность фактических данных

Степень убедительности фактических данных была оценена следующим образом: высокая в отношении снижения показателя смертности (вместе с тем группа согласилась с тем, что относительно непродолжительный период последующего наблюдения около 28 дней, возможно, недостаточен для учета всех явлений, представляющих интерес); средняя в отношении сокращения срока госпитализации, продолжительности искусственной вентиляции легких и серьезных неблагоприятных проявлений, оценка по каждому из критериев снижена ввиду существенной неоднозначности трактовки данных; низкая в отношении времени до достижения стабильного клинического состояния, оценка снижена в связи с крайней неоднозначностью трактовки данных.

Группа по разработке руководящих принципов отметила, в частности, что риск серьезных инфекций (бактериальных и грибковых) может значительно различаться в разных частях мира в зависимости от фоновой распространенности инфекций (таких как туберкулез). Данный факт может не иметь существенной важности, принимая во внимание малую продолжительность курса барицитиниба для лечения COVID-19, вместе с тем, ввиду ограниченной географической распространенности рассмотренных испытаний и коротких периодов наблюдения, объем накопленных фактических данных мал.

#### Ценностные ориентиры и предпочтения

После рассмотрения данных с точки зрения согласованных ценностных ориентиров и предпочтений (см. раздел 7), группа по разработке руководящих принципов пришла к выводу о том, что почти все надлежащим образом информированные пациенты с тяжелой или крайне тяжелой формой COVID-19 будут склонны получить барицитиниб ввиду вероятного снижения смертности и наличия данных средней степени убедительности в отношении незначительного или нулевого увеличения количества серьезных неблагоприятных проявлений. Группа пришла к выводу о том, что положительный эффект барицитиниба, связанный со снижением смертности, будет иметь решающее значение для пациентов, тогда как данные средней степени убедительности о незначительном или нулевом увеличении количества серьезных неблагоприятных проявлений расценены группой как дополнительный важный фактор. Группа по разработке руководящих принципов предположила, что различия ценностных ориентиров и предпочтений разных пациентов в отношении этого вмешательства будут незначительными.

#### Ресурсы

##### Последствия для ресурсной оснащенности, обеспечения равноправия и соблюдения прав человека

Стоимость барицитиниба по сравнению с некоторыми другими кандидатными средствами лечения COVID-19 высока. В этой рекомендации не принята во внимание экономическая эффективность. Доступ к этим препаратам

во многих странах мира затруднен, и в отсутствие согласованных усилий это положение дел, по-видимому, сохранится, особенно в слабо обеспеченных ресурсами районах. Таким образом, эта настоятельная рекомендация может привести к усугублению неравенства в области здравоохранения. Кроме того, группа по разработке руководящих принципов обратила внимание на то, что одобрение комбинированного применения ингибитора JAK барицитиниба и блокаторов рецепторов к IL-6, возможно, приведет к дальнейшему снижению доступности этих препаратов. Группа по разработке руководящих принципов вновь подчеркивает необходимость повышения доступности лекарственных средств, особенно в районах со слабой обеспеченностью ресурсами.

С другой стороны, принимая во внимание доказанные преимущества для пациентов, необходимо обеспечить стимул для задействования всех возможных механизмов улучшения доступа к этим средствам лечения в глобальном масштабе. Каждая страна может сформулировать собственные рекомендации, принимая во внимание доступные ресурсы, и соответствующим образом определить варианты лечения. Семнадцатого декабря 2021 г. ВОЗ опубликовала Восьмое приглашение для производителей лекарственных средств для лечения COVID-19 к подаче [предварительных заявок на участие в оценке продукции](#), в том числе барицитиниба, в Департамент преквалификации ВОЗ.

В период дефицита лекарственных средств может быть необходима приоритизация назначения барицитиниба в рамках клинической сортировки [6], например для 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 абсолютная польза этого вида лечения является наибольшей. Другие предложения, касающиеся приоритизации, однако непосредственно не обоснованны фактическими данными, включают закрепление приоритета за пациентами с активно ухудшающейся динамикой заболевания и отказ от терапии барицитинибом лиц с установленной полиорганной недостаточностью (для которых преимущества, по-видимому, будут ниже).

### **Приемлемость и практическая осуществимость**

Так как барицитиниб принимают один раз в сутки, очевидно, данное средство лечения может рассматриваться пациентами как удобное. Для приема барицитиниба пациентами, которые не имеют возможности проглатывать таблетки, допускается измельчение препарата с последующим растворением в воде и введением через назогастральный зонд (см. раздел «Практические сведения»).

### **Обоснование**

В двенадцатом издании группы по разработке руководящих принципов подтвердила имеющуюся настоятельную рекомендацию в пользу применения барицитиниба у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Настоящее обновление подготовлено с учетом дополнительных данных о 8156 пациентах, принявших участие в исследовании RECOVERY, на основании чего были подтверждены преимущества в отношении показателя выживаемости (в настоящее время высокая степень убедительности данных) и других показателей, а также полное или почти полное отсутствие серьезных неблагоприятных проявлений при использовании этого препарата с удобным способом применения [39]. Группа признала вероятность того, что ряд серьезных побочных явлений, таких как микозы, мог быть не учтен надлежащим образом в связи с относительно коротким периодом наблюдения в рассмотренных испытаниях. Ввиду различия механизмов действия, группа рассматривала барицитиниб отдельно от ингибиторов JAK (как указано ниже).

Соображения стоимости и доступности по-прежнему остаются актуальными, и группа по разработке руководящих принципов признает, что данная рекомендация может обострить неравенство в вопросах здоровья. Эта настоятельная рекомендация содействует работе по решению указанных проблем и обеспечению максимальной доступности в различных регионах и странах. Группа предположила, что значимых различий ценностных ориентиров и предпочтений пациентов выявлено не будет, а другие ситуационные факторы не влияют на рекомендацию (см. раздел, посвященный фактическим сведениям, лежащим в основе данного решения).

### **Значение блокаторов рецепторов к IL-6 и барицитиниба**

Ранее группой была вынесена настоятельная рекомендация в пользу применения блокаторов рецепторов к IL-6 (тоцилизумаб и сарилумаб) либо барицитиниба в качестве альтернативных средств, используемых в дополнение к кортикостероидам для лечения пациентов с тяжелой или крайне тяжелой формой COVID-19. Группа по разработке руководящих принципов сочла необходимым не рекомендовать комбинированное применение трех данных препаратов с иммуносупрессивным эффектом до появления убедительных сведений о дополнительной ценности. В исследовании RECOVERY были получены данные такого рода, и они свидетельствуют о том, что комбинированное применение кортикостероидов, блокаторов рецепторов к IL-6 и барицитиниба приносит дополнительные преимущества в отношении показателя выживаемости [39]. В частности, в условиях исследования RECOVERY барицитиниб наряду с кортикостероидами и блокаторами рецепторов к IL-6 получали 2659 пациентов. В данной

подгруппе пациентов наблюдался эффект барицитиниба, который был сопоставим с полезным действием барицитиниба в группе пациентов, не получавших лечение блокаторами рецепторов к IL-6 [39]. Хотя три каждый из этих препаратов с иммуносупрессивным эффектом рекомендован к применению, и допускается их совместное использование, по предположению группы, в ряде ситуаций клиницисты могут предпочесть назначение менее агрессивной иммуносупрессивной терапии и/или пошаговое комбинирование препаратов при лечении пациентов с ухудшающейся динамикой состояния. Вместе с тем прямого сравнения этих препаратов не проводилось, и, по мнению группы, при возникновении подобной ситуации выбор клинициста между барицитинибом и блокаторами рецепторов к IL-6 должен основываться на имеющемся опыте и удобстве применения этих препаратов; принятой в учреждении политике использования; путем введения препарата (барицитиниб принимают внутрь; блокаторы рецепторов к IL-6 вводят внутривенно); и соображениях стоимости.

### **Возможность применения**

Ни в одном из рассмотренных РКИ не участвовали дети, в этой связи применимость данной рекомендации к детям остается невыясненной. Кроме того, остается неопределенность в отношении использования барицитиниба у беременных и кормящих женщин. Решение касательно использования данного лекарственного средства должно приниматься беременной женщиной и ее лечащим врачом с учетом соотношения потенциальной пользы и возможного риска для матери и плода (см. вкладки «Данные по итогам исследования» и «Практические сведения»).

### **Клиническая проблема/вопрос PICO**

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

**Вмешательство:** барицитиниб

**Сравнение:** стандарт оказания помощи

### **Резюме**

#### **Резюме фактических данных**

В основу ОДСМА по барицитинибу были положены данные четырех РКИ с участием 10 815 пациентов с различной тяжестью заболевания [40]/[41]/[42]/[39]. Все эти РКИ были зарегистрированными, три из них были опубликованы в рецензируемых научных журналах [41]/[42]/[39]; одно исследование было доступно в форме предварительной публикации [40]. Во все РКИ проводился набор стационарных пациентов. Ни в одном из включенных исследований не участвовали дети или беременные женщины. Характеристики данных РКИ показаны в [таблице](#).

В сводной таблице результатов наблюдений, составленной в соответствии с методологией GRADE, указаны относительные и абсолютные эффекты применения барицитиниба по сравнению со стандартом оказания помощи для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в разбивке по конечным результатам, представляющим интерес, с указанием соответствующей степени убедительности данных на основании ОДСМА [1].

#### **Оценка риска в исходный момент времени**

Для оценки важного показателя смертности в группе пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания 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 заболевания с внесением поправки на лечебный эффект применения кортикоステроидов. При оценке других исходов группа использовала медианное значение соответствующего показателя в контрольной группе РКИ, данные которых включались в анализ (см. раздел 7).

#### **Анализ в подгруппах**

Четыре аналитических исследования в заранее определенных подгруппах были проведены не для отдельных препаратов, а для класса ингибиторов JAK в целом.

1. В возрасте: взрослые пациенты молодого возраста (молодее 70 лет) по сравнению с лицами старшего возраста (70 лет и старше).
2. Тяжесть течения заболевания (на момент начала лечения): нетяжелое по сравнению с тяжелым и крайне тяжелым течением.
3. Одновременное назначение кортикостероидов в исходный момент времени.
4. Одновременное назначение ремдесивира в исходный момент времени.

Не было получено данных об эффекте в подгруппах, который проявляется относительным риском возникновения важнейших исходов в зависимости от любого из заранее установленных модификаторов эффекта.

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство барицитиниб	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b>	Отношение шансов: 0,83 (95% ДИ: 0,74–0,93) На основании данных по 10 815 пациентам в 4 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>130</b> на 1000	<b>110</b> на 1000	<b>Высокая</b>	Применение барицитиниба приводит к снижению показателя смертности
<b>Искусственная вентиляция легких</b>	Отношение шансов: 0,89 (95% ДИ: 0,8–0,99) На основании данных по 8 412 пациентам в 3 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>116</b> на 1000	<b>105</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>1</sup>	Применение барицитиниба предположительно приводит к снижению потребности в искусственной вентиляции легких
<b>Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата</b>	На основании данных по 1 611 пациентам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>0</b> на 1000	<b>5</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>2</sup>	Предположительно, применение барицитиниба приводит к незначительному или нулевому повышению частоты нежелательных эффектов, приводящих к отмене препарата
<b>Продолжительность госпитализации</b>	Меньший показатель предпочтителен На основании данных по 2652 участникам в 3 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>12,8</b> дней (медианное значение)	<b>11,4</b> дней (среднее значение)	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>3</sup>	Применение барицитиниба предположительно приводит к сокращению продолжительности госпитализации
<b>Продолжительность искусственной вентиляции легких</b>	Меньший показатель предпочтителен На основании данных по 328 участникам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>14,7</b> дней (медианное значение)	<b>11,5</b> дней (среднее значение)	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>4</sup>	Применение барицитиниба предположительно приводит к сокращению продолжительности искусственной вентиляции легких
<b>Время до достижения клинически стабильного состояния</b>	Меньший показатель предпочтителен На основании данных по 2558 участникам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>9,9</b> дней (медианное значение)	<b>8,9</b> дней (среднее значение)	<b>Низкая</b> Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных <sup>5</sup>	Прием барицитиниба вероятно способствует сокращению периода времени до клинического улучшения состояния

- Неединообразие: несущественное. Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал накрывает как область существенного снижения, так и область отсутствия важных различий. **Искажение публикации: несущественное.**
- Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал накрывает область существенного увеличения нежелательных эффектов.
- Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
- Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал накрывает область отсутствия важных различий.
- Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Доверительный интервал охватывает как область существенного вреда, так и существенных преимуществ (для минимально значимых различий используется пороговое значение 1 день).

## Клиническая проблема/вопрос PICO

**Популяция:** пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 – подгруппы лечения с использованием блокаторов рецепторов к IL-6

**Вмешательство:** барицитиниб

**Сравнение:** стандарт оказания помощи

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство барицитиниб	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b> (прием блокаторов рецепторов к IL-6)	Отношение шансов: 0,79 (95% ДИ: 0,63–0,97) На основании данных по 2 659 пациентам в 1 исследовании (рандомизированный контроль)	<b>130</b> на 1000	<b>106</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>1</sup>	Применение барицитиниба предположительно приводит к снижению показателя смертности
<b>Смертность</b> (отсутствие приема блокаторов рецепторов к IL-6)	Отношение шансов: 0,85 (95% ДИ: 0,74–0,97) На основании данных по 8 187 пациентам в 4 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>130</b> на 1000	<b>113</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>2</sup>	Применение барицитиниба предположительно приводит к снижению показателя смертности

- Неединообразие: несущественное. Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал накрывает область несущественных различий **Искажение публикации: несущественное.**
- Неединообразие: несущественное. Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал накрывает область несущественных различий **Искажение публикации: несущественное.**

## Применение руксолитиниба и тофацитиниба для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

### Условная рекомендация не применять

Рекомендуется не применять руксолитиниб или тофацитиниб (*условная рекомендация не применять*).

- Клиницистам следует рассматривать возможность использования данных препаратов только в том случае, если ни барицитиниб, ни блокаторы рецепторов к IL-6 (тоцилизумаб или сарилумаб) недоступны.*
- ГРР подчеркнула необходимость сбора большего объема фактических данных для более убедительного обоснования рекомендаций.*

### Практические сведения

**Пути введения, дозировка и продолжительность применения** В отсутствие иных сведений для подготовки рекомендаций по применению данных средств авторы опирались на таблицу важнейших характеристик ([руксолитиниба](#) и [тофацитиниба](#)).

**Временные рамки** Терапию руксолитинибом или тофацитинибом (так же как и блокаторами рецепторов к IL-6) необходимо начинать одновременно с системными кортикостероидами; конкретное время в течение госпитализации или конкретный период заболевания для начала терапии не определены.

## Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

### Преимущества и вред

Влияние применения руксолитиниба или тофацитиниба на показатель смертности, потребность в искусственной вентиляции легких или продолжительность госпитализации остается неясным. На фоне приема тофацитиниба могут наблюдаться нежелательные явления, приводящие к отмене препарата.

Анализ в подгруппах проводился для класса ингибиторов JAK в целом (не для отдельных препаратов) и не выявил признаков влияния на относительный риск в подгруппах пациентов молодого возраста (моложе 70 лет) по сравнению с пациентами старшего возраста; в подгруппах лиц, которые получали и не получали кортикоиды; в подгруппах лиц с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19; а также в подгруппах лиц, которые получали и не получали ремдесивир.

### Убедительность фактических данных

Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных, обусловленной малой численностью когорт (руксолитиниб: два РКИ, 475 пациентов; тофацитиниб: одно РКИ, 289 пациентов) с небольшим количеством событий, а также ввиду крайне косвенного характера данных (относятся к РКИ руксолитиниба, в которых большинство пациентов не получали кортикоиды), степень убедительности фактических данных оценена как низкая или крайне низкая для всех приоритетных результатов для обоих препаратов.

### Ценностные ориентиры и предпочтения

Опираясь на согласованный перечень ценностных ориентиров и предпочтений (см. раздел 7), группа по разработке руководящих принципов предположила, что, с учетом низкой или крайне низкой степени убедительности данных о смертности и других приоритетных преимуществах, а также с учетом сохраняющейся вероятности серьезных побочных явлений, большинство надлежащим образом информированных пациентов воздержится от применения руксолитиниба или тофацитиниба. Вместе с тем группа по разработке руководящих принципов предположила, что ввиду возможного наличия положительного эффекта, а также ввиду вероятного наличия эффекта ингибиторов JAK как класса препаратов (в частности, наблюдения, относящиеся к барицитинибу, косвенно доказывают преимущества других ингибиторов JAK), меньшая часть надлежащим образом информированных пациентов предпочтет получить тот или иной препарат в условиях, в которых недоступны ни барицитиниб, ни блокаторы рецепторов к IL-6 (тоцилизумаб или сарилумаб).

### Ресурсная оснащенность и другие аспекты

#### Последствия для ресурсной оснащенности, обеспечения равноправия и соблюдения прав человека

ГРР отметила, что, принимая во внимание рекомендацию не использовать руксолитиниб или тофацитиниб, необходимо сконцентрировать усилия по обеспечению доступа к лекарственным средствам на препаратах, рекомендуемых в настоящее время.

#### Приемлемость и практическая осуществимость

Так как руксолитиниб и тофацитиниб принимают внутрь два раза в сутки, данное средство должно быть удобным для госпитализированных пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. В случае, если пациент не имеет возможности проглатывать препарат в таблетированной форме, допускается измельчение и растворение препарата в воде для последующего употребления внутрь или введения через назогастральный зонд (см. раздел «Практические сведения»).

### Обоснование

При вынесении на основании фактических данных условной рекомендации не использовать руксолитиниб или тофацитиниб у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, группа по разработке руководящих принципов подчеркнула, что степень убедительности фактических данных в отношении смертности, продолжительности искусственной вентиляции легких и возможного повышения частоты серьезных неблагоприятных проявлений находится в диапазоне от низкой до крайне низкой (особенно для тофацитиниба).

ГРР подчеркнула важность сбора большего объема фактических данных в рамках исследований для более убедительного обоснования рекомендаций; применение данного подхода ожидается в ходе продолжающихся исследований упомянутых ингибиторов JAK.

## Возможность применения

Ни в одном из рассмотренных РКИ не участвовали дети, в этой связи применимость данной рекомендации к детям остается невыясненной. Кроме того, остается неопределенность в отношении использования руксолитиниба или тофакитиниба у беременных и кормящих женщин.

## Клиническая проблема/вопрос PICO

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

**Вмешательство:** Руксолитиниб

**Сравнение:** стандарт оказания помощи

## Резюме

### Резюме фактических данных

В основу ОДСМА по руксолитинибу было положено два РКИ с участием 475 пациентов из подгрупп нетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания [43][44]. Оба РКИ были зарегистрированы, данные одного из них были опубликованы в рецензируемом журнале, тогда как данные о другом содержались только в регистрационной документации. В оба РКИ проводился набор стационарных пациентов. Ни в одном из включенных исследований не участвовали дети или беременные женщины. Характеристики данных РКИ показаны в [таблице](#).

В сводной таблице результатов наблюдений, составленной в соответствии с методологией GRADE, указаны относительные и абсолютные эффекты применения руксолитиниба по сравнению со стандартом оказания помощи для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в разбивке по конечным результатам, представляющим интерес, с указанием соответствующей степени убедительности данных. В разделе 7 приведены сведения об источниках оценок риска в исходный момент времени, на основе которых осуществлялся расчет величины абсолютного эффекта.

### Анализ в подгруппах

Группа по разработке руководящих принципов предварительно определила несколько актуальных аналитических исследований в подгруппах для всех ингибиторов JAK, представляющих интерес; значимого относительного эффекта в подгруппах выявлено не было. Подробные сведения изложены в резюме, которое сопровождает рекомендацию в отношении использования барицитиниба.

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство руксолитиниб	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b>	Отношение шансов: 0,87 (95% ДИ: 0,27–2,85) На основании данных по 472 пациентам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>130</b> на 1000	<b>115</b> на 1000	<b>Крайне низкая</b> Ввиду крайне косвенного характера данных и крайней неоднозначности трактовки <sup>1</sup>	Влияние применения руксолитиниба остается крайне неопределенным
<b>Искусственная вентиляция легких</b>	Отношение шансов: 0,87 (95% ДИ: 0,36–2,04) На основании данных по 472 пациентам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>116</b> на 1000	<b>108</b> на 1000	<b>Крайне низкая</b> Ввиду крайне косвенного характера данных и крайней неоднозначности трактовки <sup>2</sup>	Влияние применения руксолитиниба остается крайне неопределенным
<b>Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата</b>	На основании данных по 484 пациентам в 1 исследовании (рандомизированный контроль)	<b>0</b> на 1000	<b>5</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных <sup>3</sup>	На фоне приема руксолитиниба может не наблюдаться значимого повышения частоты нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство руксолитиниб	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
Продолжительность госпитализации	Меньший показатель предпочтителен На основании данных по 472 участникам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>12,8</b> дней (медианное значение)  Разница: <b>CP: увеличение на 0,1</b> (95% ДИ: меньше на 2,1 – больше на 2,4)	<b>11,4</b> дней (среднее значение)	<b>Крайне низкая</b> Ввиду крайне косвенного характера данных и крайней неоднозначности трактовки <sup>4</sup>	Влияние применения руксолитиниба на продолжительность госпитализации остается крайне неопределенным
Продолжительность искусственной вентиляции легких	На основании данных по 3 пациентам в 1 исследовании (рандомизированный контроль)	<b>14,7</b> (медианное значение)	<b>9,9</b> (медианное значение)	<b>Крайне низкая</b> Недостаточный объем данных <sup>5</sup>	Влияние применения руксолитиниба на потребность в искусственной вентиляции легких не определено
Время до достижения клинически стабильного состояния	Меньший показатель предпочтителен На основании данных по 472 участникам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	  Разница: <b>CP: сокращение на 0,1</b> (95% ДИ: меньше на 2,5 – больше на 2,8)	<b>9,8</b> (среднее значение)	<b>Крайне низкая</b> Ввиду крайне косвенного характера данных и крайней неоднозначности трактовки <sup>6</sup>	Влияние применения руксолитиниба на время до клинического улучшения состояния остается крайне неопределенным

- Косвенный характер данных: существенный.** Большинство пациентов предположительно не получали кортикостероиды в исходный момент времени. Одновременное применение кортикостероидов усиливает положительное действие блокаторов рецепторов интерлейкина-6. Интерлейкин-6 участвует в нисходящей передаче в янус-киназном пути. Таким образом, в случае применения стероидов у большинства пациентов, вероятно, возможен более выраженный эффект руксолитиниба. Кроме того, в исследование руксолитиниба предположительно было включено большое количество пациентов с нетяжелым течением заболевания. Положительный эффект ингибиторов янус-киназ может ограничиваться группой пациентов с крайне тяжелой или тяжелой формой заболевания. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Доверительный интервал накрывает как область существенного вреда, так и существенных преимуществ.
- Косвенный характер данных: существенный.** Большинство пациентов предположительно не получали кортикостероиды в исходный момент времени. Одновременное применение кортикостероидов усиливает положительное действие блокаторов рецепторов интерлейкина-6. Интерлейкин-6 участвует в нисходящей передаче в янус-киназном пути. Таким образом, в случае применения стероидов у большинства пациентов, вероятно, возможен более выраженный эффект руксолитиниба. Кроме того, в исследование руксолитиниба предположительно было включено большое количество пациентов с нетяжелым течением заболевания. Положительный эффект ингибиторов янус-киназ может ограничиваться группой пациентов с крайне тяжелой или тяжелой формой заболевания. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Доверительный интервал накрывает как область существенного вреда, так и существенных преимуществ.
- Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Информация о данном конечном результате поступила только однократно из одного исследования с 424 участниками.
- Косвенный характер данных: существенный.** Большинство пациентов предположительно не получали кортикостероиды в исходный момент времени. Одновременное применение кортикостероидов усиливает положительное действие блокаторов рецепторов интерлейкина-6. Интерлейкин-6 участвует в нисходящей передаче в янус-киназном пути. Таким образом, в случае применения стероидов у большинства пациентов, вероятно, возможен более выраженный эффект руксолитиниба. Кроме того, в исследование руксолитиниба предположительно было включено большое количество пациентов с нетяжелым течением заболевания. Положительный эффект ингибиторов янус-киназ может ограничиваться группой пациентов с крайне тяжелой или тяжелой формой заболевания. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Доверительный интервал накрывает как область важных преимуществ, так и область серьезного вреда.
- Риск систематической ошибки: существенный. Косвенный характер данных: существенный. Неоднозначность трактовки данных: крайняя.**
- Косвенный характер данных: существенный.** Большинство пациентов предположительно не получали кортикостероиды в исходный момент времени. Одновременное применение кортикостероидов усиливает положительное действие блокаторов рецепторов интерлейкина-6. Интерлейкин-6 участвует в нисходящей передаче в янус-киназном пути. Таким образом, в случае применения стероидов у большинства пациентов, вероятно, возможен более выраженный эффект руксолитиниба. Кроме того, в исследование руксолитиниба предположительно было включено большое количество пациентов с нетяжелым течением заболевания. Положительный эффект ингибиторов янус-киназ может ограничиваться группой пациентов с крайне тяжелой или тяжелой формой заболевания. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Доверительный интервал охватывает как область существенного вреда, так и существенных преимуществ (для минимально значимых различий используется пороговое значение 1 день).

## Клиническая проблема/вопрос PICO

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

**Вмешательство:** тофацитиниб

**Сравнение:** стандарт оказания помощи

### Резюме

#### Резюме фактических данных

В основу ОДСМА по тофацитинибу были положены данные одного РКИ с участием 289 пациентов из подгрупп нетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания [45]. Исследование было зарегистрировано, информация о нем опубликована в рецензируемом журнале; из исследования исключены дети и беременные женщины. Характеристики данных РКИ показаны в [таблице](#).

В сводной таблице результатов наблюдений, составленной в соответствии с методологией GRADE, указаны относительные и абсолютные эффекты применения тофацитиниба по сравнению со стандартом оказания помощи для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в разбивке по конечным результатам, представляющим интерес, с указанием соответствующей степени убедительности данных. В разделе 7 приведены сведения об источниках оценок риска в исходный момент времени, на основе которых осуществлялся расчет величины абсолютного эффекта.

#### Анализ в подгруппах

Группа по разработке руководящих принципов предварительно определила несколько актуальных аналитических исследований в подгруппах для всех ингибиторов JAK, представляющих интерес; значимого относительного эффекта в подгруппах выявлено не было. Подробные сведения изложены в резюме, которое сопровождает рекомендацию в отношении использования барицитиниба.

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство тофацитиниб	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b>	Отношение шансов: 0,47 (95% ДИ 0,11 – 1,63) на основании данных о 289 участниках в 1 исследовании (рандомизированный контроль)	<b>130</b> на 1000	<b>78</b> на 1000	<b>Крайне низкая</b> В связи с чрезвычайно высокой степенью неоднозначности трактовки данных <sup>1</sup>	Влияние тофацитиниба не определено.
<b>Искусственная вентиляция легких</b>	Отношение шансов: 0,5 (95% ДИ: 0,17–1,37) На основании данных по 289 пациентам в 1 исследовании (рандомизированный контроль)	<b>116</b> на 1000	<b>68</b> на 1000	<b>Крайне низкая</b> В связи с чрезвычайно высокой степенью неоднозначности трактовки данных <sup>2</sup>	Влияние тофацитиниба не определено.
<b>Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата</b>	На основании данных по 284 пациентам в 1 исследовании (рандомизированный контроль)	<b>0</b> на 1000	<b>77</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных <sup>3</sup>	На фоне приема тофацитиниба могут чаще наблюдаться нежелательные явления, приводящие к отмене препарата
<b>Продолжительность госпитализации</b>	Меньший показатель предпочтителен На основании данных по 289 участникам в 1 исследовании (рандомизированный контроль)	<b>12,8</b> (медианное значение)	<b>11,7</b> (среднее значение)	<b>Низкая</b> Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных <sup>4</sup>	Применение тофацитиниба вероятно способствует сокращению продолжительности госпитализации

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство тофацитиниб	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Продолжительность искусственной вентиляции легких</b>	(рандомизированный контроль)	<b>14,7</b> (медианное значение)		<b>Крайне низкая</b> Нет данных	Влияние применения тофацитиниба на продолжительность искусственной вентиляции легких не определено
<b>Время до достижения клинически стабильного состояния</b>	(рандомизированный контроль)	<b>9,9</b> (медианное значение)		<b>Крайне низкая</b> Нет данных	Влияние приема тофацитиниба на время до достижения пациентами клинически стабильного состояния не определено

- Неоднозначность трактовки данных: ~наивысшая степень.** Доверительный интервал накрывает как область важных преимуществ, так и область серьезного вреда. Всего было зарегистрировано только 12 событий.
- Неоднозначность трактовки данных: ~наивысшая степень.** Доверительный интервал накрывает как область существенных преимуществ, так и существенного вреда. Всего было зарегистрировано только 18 событий.
- Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Крайне малое количество событий: всего 21 (16/142 в группе тофацитиниба и 5/142 в группе плацебо).
- Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Доверительные интервалы не накрывают области существенных различий.

#### 6.4.1 Механизм действия

Рецепторы цитокинов I и II типа являются семейством рецепторов, через которые опосредуется действие более 50 интерлейкинов, интерферонов, колониестимулирующих факторов и гормонов [46]. Каскады внутриклеточного сигналинга, запускаемые данными рецепторами, опосредуются янус-киназами (JAK), небольшим семейством киназ, включающим JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназу 2 (TYK2). К цитокинам I типа относятся IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-12 и TNF $\beta$ ; к цитокинам II типа относятся IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13.

Ингибиторы JAK – это класс лекарственных средств, ингибирующих внутриклеточный сигналлинг посредством многообразных воздействий на цитокиновый сигнальный путь. Вследствие этого они влияют на многие клеточные реакции, включая противовирусный ответ, экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), функционирование и дифференцировку Т-клеток и активацию макрофагов [46].

Барицитиниб, руксолитиниб и тофацитиниб – три из по меньшей мере девяти ингибиторов JAK. Все эти три препарата зачастую считаются неспецифическими ингибиторами JAK, однако различия в специфичности и эффективности в отношении разных JAK очевидны. Барицитиниб описан как ингибитор JAK1/JAK2, руксолитиниб – как ингибитор JAK1/JAK2 > TYK2, тофацитиниб – как ингибитор JAK3/JAK1 > JAK2/TYK2; кроме того, ранее также были описаны другие различия [46][47][48].

Дозировка ингибиторов JAK в исследованиях, посвященных лечению COVID-19, была той же или выше, чем одобренная для других показаний, таких как ревматоидный артрит, миелофиброз и язвенный колит. Таким образом, убедительность наблюдений определяется ролью цитокинового сигналинга при COVID-19, и вопрос об эффективности фармакокинетических параметров в изученной дозировке для ингибирования белков-мишеней не стоит. Имеются существенные различия в одобренных дозах, режимах, фармакокинетических параметрах, противопоказаниях и показаниях этих препаратов при других нозологиях. В совокупности эти различия не позволяют вынести рекомендацию на уровне класса в целом на основе имеющихся данных.

## 6.5 Сотровимаб (обновлено 13 января 2023 г.)

### Справочная информация

Обновленные фактические сведения в пользу ранее вынесенной настоящей рекомендации не использовать сотровимаб для лечения пациентов с нетяжелым течением COVID-19 были опубликованы в настоящей тринадцатой версии руководства после появления данных, свидетельствующих о снижении нейтрализующей активности сотровимаба в условиях *in vitro* в отношении циркулирующих в настоящее время вариантов и подвариантов вируса SARS-CoV-2 (например, «Омикрон»).

### Для пациентов с нетяжелым течением COVID-19

Настоятельная рекомендация не использовать

Обновленные фактические данные, рекомендация оставлена без изменений

Не рекомендуется лечение с использованием сотровимаба (*настоятельная рекомендация не использовать*).

- Для пациентов с нетяжелым течением COVID-19, затронутых наивысшим риском госпитализации, имеется ряд других вариантов лечения: см. [инструмент содействия принятию решений](#), в котором содержатся данные о преимуществах и вреде комбинации нирматрелвира и ритонавира, молнуриавира и ремдесивира.
- Группа по разработке руководящих принципов приняла во внимание данные, свидетельствующие о сниженной нейтрализующей активности сотровимаба *in vitro* в отношении циркулирующих вариантов вируса SARS-CoV-2 и их подвариантов.
- Группа пришла к единому мнению о том, что значимое снижение нейтрализующей активности в условиях *in vitro* явно указывает на отсутствие клинической эффективности моноклональных антител, таких как сотровимаб.
- Вместе с тем был достигнут консенсус в отношении того, что для подтверждения клинической результативности новых моноклональных антител с достоверно показанной способностью нейтрализовать циркулирующие штаммы *in vitro* необходимы данные клинических испытаний.

### Практические сведения

Принимая во внимание настоящую рекомендацию не использовать сотровимаб для лечения пациентов с нетяжелым течением COVID-19, дальнейшие практические рекомендации представляются нецелесообразными.

### Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

#### Преимущества и вред

На основе данных клинических исследований, которые были получены в ОДСМА [2], в восьмой версии этого документа группой была сделана условная рекомендация в пользу применения сотровимаба для лечения пациентов с нетяжелым течением COVID-19, затронутых наивысшим риском госпитализации. На момент вынесения рекомендации группа исходила из положения о том, что возникновение новых вариантов вируса в будущем может приводить к снижению клинической эффективности сотровимаба.

Внесение изменений в двенадцатую версию этого документа не объясняется поступлением новых данных клинических исследований, а связано с появлением новых лабораторных сведений, указывающих на крайне выраженное снижение нейтрализующей активности сотровимаба *in vitro* в отношении циркулирующих в настоящее время подвариантов вируса SARS-CoV-2. Группа пришла к единому мнению о том, что сохранение клинической эффективности сотровимаба на фоне отсутствия адекватной нейтрализующей активности в условиях *in vitro* в отношении циркулирующих вариантов вируса маловероятно.

В этой связи группа приняла решение о том, что фактические данные, на которых были основаны предыдущие рекомендации, утратили актуальность.

В ходе подготовки настоящей тринадцатой версии рекомендательного документа ГРР провела анализ дополнительных данных о нейтрализующей активности в условиях *in vitro*, поступивших после внесения изменений в рекомендации по сотровимабу и комбинации казиривимаба и имдевимаба, и которые содержали сведения о новых вариантах вируса. Все больший объем данных свидетельствует о необходимости внесения изменений в рекомендации и дает ГРР основания для вынесения настоятельной рекомендации не применять сотровимаб (и комбинацию казиривимаба и имдевимаба) с учетом современной экологии вируса SARS-CoV-2. Дополнительная информация об интерпретации результатов данных о нейтрализации в условиях *in vitro* содержится в разделе 6.6.1 (механизм действия), а также в разделе корреспонденции журнала *Lancet* [49].

### **Убедительность фактических данных**

С учетом недавно полученных наблюдений в условиях *in vitro*, группа по разработке руководящих принципов пришла к выводу о том, что клиническая результативность применения сотровимаба для лечения COVID-19, вызванного циркулирующими в настоящее время вариантами и подвариантами вируса SARS-CoV-2, остается неясной.

Степень убедительности имеющихся данных исследований, полученных в ОДСМА[2], была расценена следующим образом: средняя в отношении снижения госпитализации и высокая в отношении отсутствия инфузионных реакций на фоне отсутствия либо минимальных различий в показателях смертности или перевода на искусственную вентиляцию легких. В условиях циркуляции новых вариантов вируса SARS-CoV-2 убедительность данных этих исследований будет оцениваться как крайне низкая, то есть исследования, выполненные до появления новых вариантов вируса, не могут использоваться для определения преимуществ сотровимаба.

### **Ценностные ориентиры и предпочтения**

После рассмотрения данных с точки зрения согласованных ценностных ориентиров и предпочтений (см. раздел 7), группа по разработке руководящих принципов пришла к заключению о том, что в отсутствие убедительных данных о клинической эффективности в отношении циркулирующих в настоящее время вариантов вируса SARS-CoV-2 почти все надлежащим образом информированные пациенты предпочтут отказаться от лечения сотровимабом.

### **Ресурсная оснащенность и другие аспекты**

#### **Приемлемость и практическая осуществимость**

Дополнительными факторами в пользу настоятельной рекомендации не использовать сотровимаб являются слабая доступность препарата и недостаточная практичность его использования, например выпуск в малых объемах, необходимость внутривенного введения и обязательный опыт проведения терапии данным препаратом, а также доступность других противовирусных средств.

### **Обоснование**

Хотя данные клинических исследований, поступившие ранее из ОДСМА [2], остаются достоверными, группа считает, что они утратили свою актуальность в отношении вариантов вируса SARS-CoV-2, циркулирующих в глобальном масштабе. Группа предполагает, что вероятность случаев COVID-19, вызванных ранее циркулировавшими штаммами, крайне мала и, соответственно, фактические данные в отношении клинической эффективности сотровимаба при COVID-19 неактуальны.

Необходимо заметить, что аналогичное обоснование сделано группой для рекомендации в отношении комбинации казиривимаба и имдевимаба.

### **Данные исследований *in vitro* в качестве основного источника фактических сведений**

Группа по разработке руководящих принципов согласилась с тем, что крупные клинические испытания, как правило, становятся оптимальным источником информации о клинической эффективности лечебных мероприятий. Кроме того, при вынесении рекомендаций группа продолжает всесторонне учитывать важнейшие конечные результаты. Изучение различных механизмов и суррогатных показателей конечного результата представляет интерес для обнаружения кандидатных методов лечения в контексте клинических испытаний, однако не играет важной роли с точки зрения подготовки клинических рекомендаций и подтверждения клинической эффективности. Группа пришла

к выводу о том, что в свете новых данных о снижении нейтрализующей активности сотровимаба *in vitro* в отношении распространенных в настоящее время вариантов вируса проведение новых клинических испытаний нецелесообразно, тогда как результаты ранее проведенных исследований неактуальны. Принято решение о том, что результаты тестирования *in vitro* служат достаточным основанием для исключения клинической эффективности. Наряду с этим, подтверждение высокой нейтрализующей активности *in vitro* является недостаточным критерием клинической эффективности. Таким образом, вопрос подготовки рекомендаций в отношении новых препаратов моноклональных антител будет рассмотрен группой только при наличии данных тщательно проведенных клинических испытаний.

### 6.5.1 Механизм действия

- Сотровимаб (VIR-7831; GSK4182136) является препаратом моноклональных антител одного вида, связывающихся с консервативным эпитопом спайк-белка вируса SARS-CoV-2, что препятствует проникновению вируса в клетки.
- В модели инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, с использованием переднеазиатских хомяков показано, что противовирусная активность достигается в концентрации 5 мг/кг при внутрибрюшинном введении антитела без модификации Fc-фрагмента [50]. Нейтрализация вируса SARS-CoV-2 (USA WA1/2020) достигалась в линии клеток Vero E6 при значении EC90 на уровне 0,19 мкг/мл [51]. Сывороточные концентрации сотровимаба в исследовании COMET-ICE (однократное введение 500 мг внутривенно) позволили обеспечить среднее геометрическое значение C<sub>max</sub> (по истечении 1 часа после в/в инфузии) на уровне 117,6 мкг/мл (N=129, CV% 40) и среднее геометрическое сывороточной концентрации на 29 день на уровне 24,5 мкг/мл [51]. Таким образом, ожидается, что по прошествии 29 дней сывороточная концентрация в популяции в среднем будет в 129 раз превышать концентрацию, необходимую в лабораторных условиях для нейтрализации исходного штамма вируса SARS-CoV-2.
- Кроме того, по информации, содержащейся в [разрешении FDA на использование в чрезвычайной ситуации](#), в тестах с нейтрализацией вирусоподобных частиц различных псевдотипов «не выявлено изменений» активности сотровимаба в отношении вариантов вируса «альфа», «бета», «гамма», «эпсилон», «иота», «kappa», «дельта» (в том числе с мутацией K417N), «лямбда» и «мю» [51]. В исследованиях с использованием псевдовирусной тест-системы показано, что сотровимаб сохраняет активность в отношении варианта «омикрон» BA.1, однако для нейтрализации необходимо применение более высоких концентраций, чем для вируса дикого типа [52].
- Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами были обобщены опубликованные данные по нейтрализации варианта «омикрон» BA.2 в условиях *in vitro* (EC90), а также изучена интерпретация этих данных с точки зрения фармакокинетики сотровимаба у человека [53]. Согласно опубликованным данным, показатель EC90 для варианта «омикрон» BA.2 в 25,3–48,1 раза выше, чем для вариантов, циркулировавших до появления варианта «омикрон». В сопутствующем аналитическом материале было показано, что при гипотетическом уровне проникновения антител из сыворотки крови в легкие на уровне 6,5%–12% (согласно данным для других моноклональных антител), достижение в ткани легких концентраций, необходимых для стабильной нейтрализации, маловероятно. Кроме того, действовавшая в рамках исследования COMET-TAIL независимая комиссия по мониторингу безопасности лекарственных средств рекомендовала досрочное прекращение исследования в группе лечения сотровимабом в дозировке 250 мг внутримышечно (в/м) ввиду более высоких показателей госпитализации по сравнению с группами лечения в дозировке 500 мг в/м или 500 мг внутривенно (в/в). Полагают, что после введения сотровимаба в дозировке 500 мг в/в показатель сывороточной нейтрализации в отношении варианта «омикрон» BA.2 (сывороточная концентрация, отнесенная к значению EC90, полученному в условиях *in vitro*) будет ниже, чем аналогичный показатель в отношении варианта «дельта», наблюдавшийся после введения 250 мг сотровимаба в/в, в связи с чем препарат, по-видимому, будет неэффективен для лечения инфекции, вызванной вариантом «омикрон» BA.2. Показано, что нейтрализующая активность в условиях *in vitro* приблизительно одинакова в отношении сублиний BA.2, BA.2.12.1, BA.4 и BA.5 [54][55][56][57], и сопоставима либо ниже для сублиний BQ.1 и BQ.1.1 [58][59][60]. Таким образом, представленный анализ актуален в отношении многих доминантных в настоящее время сублиний варианта «омикрон».
- Под воздействием давления естественного отбора при использовании сотровимаба в структуре консервативного эпитопа спайк-белка в культуре клеток быстро возникла аминокислотная замена E340A, и последующие результаты тестирования с использованием псевдовирусной системы выявили более чем 100-кратное снижение чувствительности к сотровимабу [51]. Кроме того, описаны шестнадцать других замен, интродуцированных в эпитоп, которые приводили к снижению эффективности нейтрализации при помощи сотровимаба в 5,4 – более чем 297 раз [51].

- Члены ГРР предполагают, что для обеспечения клинической эффективности моноклональные антитела, по-видимому, должны проникнуть в респираторный тракт. Принимая во внимание доступные эмпирические наблюдения и количественные данные о фармакологии других моноклональных антител, ГРР полагает, что вероятное соотношение в ткани легких и сыворотке составляет порядка 6·5–12·0% [61][62][63][64][65]. В свете всех доступных итогов экспериментов по изучению нейтрализации *in vitro*, а также с учетом поправки сывороточной концентрации на проникновение в легкие, по-видимому, достижение целевых концентраций (определенное как эффективная концентрация, которая необходима для нейтрализации 90% вирусных частиц [EC90]) маловероятно.
- После рассмотрения предложения о том, что целевые концентрации, обеспечивающие нейтрализацию 50% вирусных частиц в сыворотке, могут рассматриваться как достоверный предиктор клинической эффективности, ГРР отклонила его [57][49]. Показатель EC90 по меньшей мере в девять раз выше, чем EC50. Популяция вируса, которая подверглась неполной нейтрализации, не только создает риск неэффективности вмешательства, но и повышает вероятность развития резистентности под селективным давлением. Хорошо описано развитие резистентности штаммов, изначально восприимчивых к сотровимабу, под селективным давлением, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом [66][67][68][69][70][71].

## 6.6 Комбинация казиривимаба и имдевимаба (обновлено 13 января 2023 г.)

### Справочная информация

Обновленные фактические данные в пользу ранее сделанной настоятельной рекомендации не использовать комбинированный препарат нейтрализующих антител казиривимаба и имдевимаба для лечения пациентов с COVID-19 опубликованы в настоящей тринадцатой версии вариативных рекомендаций ВОЗ. Ранее была опубликована условная рекомендация для пациентов с нетяжелым течением COVID-19, затронутых наивысшим риском госпитализации, а также для пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой заболевания при условии серонегативного статуса. В связи с появлением циркулирующих в настоящее время вариантов и подвариантов вируса SARS-CoV-2 (таких как «омикрон»), которые доминируют в мировом масштабе, и поступлением данных исследований *in vitro* о недостаточной нейтрализующей активности, ГРР вынесла настоятельную рекомендацию против применения комбинации казиривимаба и имдевимаба у всех пациентов с COVID-19; новые фактические данные подтверждают эту рекомендацию.

### Для всех пациентов с COVID-19

Настоятельная рекомендация  
не использовать

Обновленные фактические данные,  
рекомендация оставлена без изменений

Не рекомендуется лечение с использованием комбинации казиривимаба и имдевимаба (*настоятельная рекомендация не использовать*).

- Для терапии пациентов с различной тяжестью COVID-19 имеется широкий спектр вариантов лечения: см. [инструмент содействия принятию решений](#), в котором разъяснены преимущества и вред комбинации нирматрелвира и ритонавира, молнурипавира и ремдесивира.
- Группа по разработке рекомендаций приняла во внимание данные, свидетельствующие об отсутствии у комбинации казиривимаба и имдевимаба нейтрализующей активности *in vitro* в отношении циркулирующих вариантов вируса SARS-CoV-2 и их подвариантов.
- Группа пришла к единому мнению о том, что значимое снижение нейтрализующей активности в условиях *in vitro* явно указывает на отсутствие клинической эффективности моноклональных антител, таких как сотовимаб и комбинация казиривимаба и имдевимаба.
- Вместе с тем был достигнут консенсус в отношении того, что для подтверждения клинической результативности новых моноклональных антител с достоверно показанной способностью нейтрализовать циркулирующие штаммы *in vitro* необходимы данные клинических испытаний.

### Практические сведения

Принимая во внимание настоятельную рекомендацию не использовать комбинацию казиривимаба и имдевимаба для лечения всех пациентов с COVID-19, дальнейшие практические рекомендации представляются нецелесообразными.

### Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

#### Преимущества и вред

На основе данных клинических исследований, которые были получены в ОДСМА [2], ГРР ранее вынесла условную рекомендацию в пользу применения комбинации казиривимаба и имдевимаба для лечения пациентов с нетяжелым течением COVID-19 (принимая во внимание пользу в отношении снижения показателей госпитализации), а также серогенитивных пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания (принимая во внимание снижение смертности и потребности в искусственной вентиляции легких), что показано в предыдущих версиях сводных таблиц результатов наблюдений в соответствии с методологией GRADE. На момент вынесения рекомендации группа исходила из положения о том, что возникновение новых вариантов вируса в будущем может приводить к снижению клинической эффективности комбинации казиривимаба и имдевимаба.

Внесение изменений в рекомендации не было вызвано появлением новых данных клинических исследований, а связано с поступлением информации о серьезном снижении нейтрализующей активности комбинации казиривимаба и имдевимаба в условиях *in vitro* в отношении циркулирующих в настоящее время подвариантов вируса SARS-CoV-2. Группа пришла к единому мнению о том, что сохранение клинической эффективности комбинации казиривимаба и имдевимаба на фоне отсутствия адекватной нейтрализующей активности в условиях *in vitro* в отношении циркулирующих вариантов вируса маловероятно.

В этой связи группа приняла решение о том, что фактические данные, на которых были основаны предыдущие рекомендации, утратили актуальность.

ГРР провела анализ дополнительных данных о нейтрализующей активности в условиях *in vitro*, поступивших после внесения изменений в рекомендации по сотровимабу и комбинации казиривимаба и имдевимаба, и которые содержали сведения о новых вариантах вируса. Все больший объем данных свидетельствует о необходимости внесения изменений в рекомендации и дает ГРР основания для вынесения настоятельной рекомендации не применять комбинацию казиривимаба и имдевимаба (а также сотровимаб) с учетом современной экологии вируса SARS-CoV-2. Дополнительная информация об интерпретации результатов данных о нейтрализации в условиях *in vitro* содержится в разделе 6.6.1 (механизм действия), а также в разделе корреспонденции журнала *Lancet* [49].

### **Убедительность фактических данных**

С учетом недавно полученных наблюдений в условиях *in vitro*, группа по разработке руководящих принципов пришла к выводу о том, что клиническая результативность применения комбинации казиривимаба и имдевимаба для лечения COVID-19, вызванного циркулирующими в настоящее время вариантами и подвариантами вируса SARS-CoV-2, остается неясной. В исследованиях, которые были проведены до появления этих вариантов, в целом были получены фактические данные средней степени убедительности об умеренной пользе и крайне малом вреде, что показано в сводных таблицах результатов наблюдений в соответствии с методологией GRADE, которые представлены в предыдущих версиях этих вариативных рекомендаций.

### **Ценностные ориентиры и предпочтения**

После рассмотрения данных с точки зрения согласованных ценностных ориентиров и предпочтений (см. раздел 7), группа по разработке руководящих принципов пришла к заключению о том, что в отсутствие убедительных данных о клинической эффективности в отношении циркулирующих в настоящее время вариантов вируса SARS-CoV-2 почти все надлежащим образом информированные пациенты предпочтут отказаться от лечения комбинацией казиривимаба и имдевимаба.

### **Ресурсная оснащенность и другие аспекты**

#### **Приемлемость и практическая осуществимость**

Дополнительными факторами в пользу настоятельной рекомендации не использовать комбинацию казиривимаба и имдевимаба являются слабая доступность препарата и недостаточная практичность его использования, например выпуск в малых объемах, необходимость внутривенного введения и обязательный опыт проведения терапии данным препаратом, а также доступность других вариантов лечения.

### **Обоснование**

Хотя данные клинических исследований, поступившие ранее из ОДСМА [2], остаются достоверными, группа считает, что они утратили свою актуальность в отношении вариантов вируса SARS-CoV-2, циркулирующих в глобальном масштабе. Группа предполагает, что вероятность случаев COVID-19, вызванных ранее циркулировавшими штаммами, крайне мала, и, соответственно, фактические данные в отношении клинической эффективности комбинации казиривимаба и имдевимаба при COVID-19 неактуальны.

Необходимо заметить, что аналогичное обоснование сделано группой для рекомендации в отношении сотровимаба.

## Данные исследований *in vitro* в качестве основного источника фактических сведений

Группа по разработке руководящих принципов согласилась с тем, что крупные клинические испытания, как правило, становятся оптимальным источником информации о клинической эффективности лечебных мероприятий. Кроме того, при вынесении рекомендаций группа продолжает всесторонне учитывать заранее определенные конечные результаты. Изучение различных механизмов и суррогатных показателей конечного результата представляет интерес для обнаружения кандидатных методов лечения в контексте клинических испытаний, однако не играет важной роли с точки зрения подготовки рекомендаций для клинической практики и оценки клинической эффективности. Группа пришла к выводу о том, что в свете новых сравнительных данных об отсутствии нейтрализации распространенных в настоящее время вариантов вируса при помощи комбинации казиривимаба и имдевимаба в условиях *in vitro* проведение новых клинических испытаний нецелесообразно, тогда как результаты ранее проведенных исследований неактуальны. Принято решение о том, что результаты тестирования *in vitro* служат достаточным основанием для исключения клинической эффективности. Наряду с этим, подтверждение высокой нейтрализующей активности *in vitro* является недостаточным критерием клинической эффективности. Таким образом, вопрос подготовки рекомендаций в отношении новых препаратов моноклональных антител будет рассмотрен группой только при наличии данных тщательно проведенных клинических испытаний.

### 6.6.1 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 [74] и уже доказали свою противовирусную активность в модельных испытаниях на макаках-резусах и переднеазиатских хомяках [72]. Данные о фармакокинетике препарата, полученные в период до распространения варианта «омикрон» 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 [73]. Кроме того, было установлено, что подкожное введение препарата в общей дозе 1200 мг (по 600 мг каждого антитела), применявшееся в группе неинфицированных лиц с профилактической целью в период до распространения варианта «омикрон», также позволяет достичь стабильного уровня противовирусных концентраций обоих антител [75]. Период полувыведения обоих антител составляет от 25 до 37 дней.

Было выдвинуто предположение о том, что препарат 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 которых 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.

Упорядоченный сбор данных с описанием нейтрализации *in vitro* различных вариантов вируса при помощи моноклональных антител проводится на портале NIH NCATS OpenData [76]. В ряде публикаций показано, что реакция нейтрализации псевдовируса, содержащего спайк-белок варианта «омикрон» BA.1, в условиях *in vitro*, а также нейтрализация в условиях *in vitro* собственно варианта вируса «омикрон» BA.1 с использованием казиривимаба и имдевимаба существенно снижается или утрачивается. Кроме того, комбинация казиривимаба и имдевимаба не оказывает влияния на субгеномную вирусную РНК в легких или носовых раковинах трансгенных мышей K18 с экспрессией АПФ2 человека, зараженных вариантом вируса «омикрон» BA.1 [77]. Описано снижение нейтрализующей активности казиривимаба и/или имдевимаба в условиях *in vitro* в отношении сублиний варианта «омикрон» BA.2, BA.4 и BA.5 [54]/[55]/[56], кроме того, сыворотка пациентов, проходивших лечение данной комбинацией, не обеспечивает нейтрализацию сублиний BA.2, BA.4 и BA.5 [78]. Помимо этого, казиривимаб и имдевимаб не обеспечивают нейтрализацию сублиний BQ.1 или BQ.1.1 [59]/[60]). Таким образом, доступные в настоящее время доклинические данные не подтверждают эффективности комбинации казиривимаба и имдевимаба в отношении циркулирующих в настоящее время сублиний варианта «омикрон».

## 6.7 Флувоксамин (опубликовано 14 июля 2022 г.)

### Справочная информация

Рекомендации по применению флувоксамина для лечения пациентов с нетяжелым течением COVID-19 были опубликованы 14 июля 2022 г. в одиннадцатой версии вариативных рекомендаций ВОЗ, а также в разделе "[Rapid Recommendations](#)" журнала BMJ. Рекомендации были выпущены в рамках ОДСМА, посвященного лекарственной терапии, после опубликования результатов трех РКИ [1]. В тринадцатой версии документа (настоящее издание) изменений в рекомендации внесено не было.

### Для пациентов с нетяжелым течением COVID-19

#### Только в условиях проведения исследований

Авторы не рекомендуют применение флувоксамина за исключением случаев клинических испытаний (*рекомендуется применять только в рамках научных исследований*).

- Для пациентов с нетяжелым течением COVID-19 рекомендуется ряд вариантов лечения, в том числе комбинация нирматрелвира и ритонавира, молнурипавир и ремдесивир.
- Для выбора конкретных вариантов лечения следует руководствоваться информацией раздела 6.1, а также [инструментом содействия принятию решений](#), в котором разъяснены польза и вред различных вариантов.

### Практические сведения

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

### Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

#### Преимущества и вред

Применение флувоксамина у пациентов с нетяжелым течением COVID-19, по-видимому, характеризуется незначительным или нулевым эффектом в отношении смертности, а также может характеризоваться слабым или нулевым эффектом в отношении госпитализации, тогда как сведений о времени до разрешения симптомов и нежелательных явлениях, приводящих к отмене препарата, не представлено. Группа по разработке руководящих принципов пришла к выводу о том, что соотношение преимуществ и возможного вреда свидетельствует о нецелесообразности данного вида лечения.

При проведении планового сравнительного анализа терапии флувоксамином и стандартного лечения в подгруппах по критериям возраста и времени до появления симптомов не было выявлено различий относительного эффекта, тогда как проведение оценки по критерию тяжести заболевания было невозможным, так как в исследование набирали пациентов только с нетяжелым течением COVID-19.

#### Убедительность фактических данных

В основу резюме фактических данных было положено три РКИ, включенных в ОДСМА, с участием 2225 пациентов. Набор в самое масштабное исследование (n=1480) проводился исключительно в Бразилии [79].

Степени убедительности фактических данных были следующими: средняя в отношении смертности (ввиду крайне косвенного характера данных), низкая в отношении искусственной вентиляции легких (ввиду крайне косвенного характера данных, неоднозначности трактовки данных, а также оснований предполагать риск систематической ошибки) и госпитализации (ввиду существенной неоднозначности трактовки данных и риска систематической ошибки). Признавая, что на основании других опубликованных мета-анализов степень убедительности фактических данных может быть оценена иначе [80], члены группы указали, что результаты самого крупного исследования могут характеризоваться систематической ошибкой, так как в нем имело место преждевременное

прекращение терапии на фоне видимого улучшения. Члены группы подчеркнули, что, несмотря на заранее установленные правила прекращения терапии, принятие данного решения основывалось на оценке эффекта в отношении комбинированного конечного результата спорной значимости, тогда как количество важных событий было более низким. Кроме того, группа выразила обеспокоенность в отношении практической значимости исследования, проведенного на территории всего одной страны.

### **Ценностные ориентиры и предпочтения**

Принимая во внимание согласованное заявление о ценностных ориентирах и предпочтениях (см. раздел 7), ГРР предположила, что, с учетом имеющихся фактических данных, практически все надлежащим образом информированные пациенты предпочтут отказаться от лечения COVID-19 при помощи флуоксамина. Группа по разработке руководящих принципов не согласилась с тем, что иные аспекты, такие как соображения практической осуществимости, приемлемости, равноправия и стоимости, повлияют на данную рекомендацию. В частности, при разработке данных рекомендаций, касающихся средств для лечения COVID-19, группа не приняла во внимание возможную роль флуоксамина как антидепрессанта.

### **Ресурсная оснащенность и другие аспекты**

Группа признала, что эффективные альтернативы лечения нетяжелой формы COVID-19 характеризуются высокой стоимостью, что может ограничивать их доступность в районах с ограниченными ресурсами. С другой стороны, хотя стоимость флуоксамина относительно невысока по сравнению с другими средствами для лечения COVID-19, и, кроме того, данный препарат широко доступен, в том числе в районах с низким уровнем дохода, фактические данные не свидетельствуют в пользу применения флуоксамина для лечения нетяжелой формы COVID-19. Хотя стоимость флуоксамина низка, ГРР выразила обеспокоенность в связи с риском отвлечения усилий и ресурсов от мероприятий, которые с большей вероятностью могут принести пользу. Во избежание возможного толкования текста рекомендаций как документа, закрепляющего и обосновывающего отсутствие равноправного доступа к более эффективным препаратам, группа сочла необходимым подчеркнуть важность доступа к эффективным средствам лечения на более равноправной основе.

### **Обоснование**

При вынесении на основании фактических данных рекомендации не применять флуоксамин у пациентов с нетяжелым течением COVID-19 за исключением условий клинических испытаний группа подчеркнула, что точный механизм данного действия не выяснен, и отметила низкую степень убедительности фактических данных, указывающих на слабый или нулевой эффект в отношении госпитализации и искусственной вентиляции легких, среднюю степень убедительности данных о слабом или нулевом эффекте в отношении смертности, а также отсутствие достоверных данных о серьезных нежелательных эффектах, которые могут быть вызваны приемом данного препарата, обладающего значимыми лекарственными взаимодействиями. Группа отметила, что в ходе самого крупного исследования отмена испытуемого препарата чаще наблюдалась в группе лечения флуоксамином по сравнению с группой плацебо. Отмечая, что имеются эффективные альтернативы для лекарственной терапии нетяжелой формы COVID-19, ГРР тем не менее предположила, что важных различий в ценностных ориентирах и предпочтениях пациентов выявлено не будет. Кроме того, члены группы усомнились в том, что другие соображения, например факторы, касающиеся ресурсов, практической осуществимости и равноправия (см. резюме этих факторов в разделе «Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации»), оказывают влияние на эту рекомендацию.

### **Возможность применения**

**Отдельные группы населения.** Ни в одном из рассмотренных исследований 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 COVID-19 флуоксамином у детей будет отличаться.

## Клиническая проблема/вопрос PICO

**Популяция:** пациенты с нетяжелым течением COVID-19

**Вмешательство:** флуоксамин

**Сравнение:** отсутствие терапии флуоксамином

### Резюме

В основу ОДСМА по флуоксамину были положены данные трех РКИ с участием 2225 пациентов с нетяжелым течением заболевания в амбулаторных условиях. Все три РКИ были зарегистрированы; два из них опубликованы в рецензируемых журналах. Все три исследования проводились в амбулаторных условиях. Ни в одном из включенных исследований не участвовали дети. Характеристики данных РКИ показаны в [таблице](#).

В сводной таблице результатов наблюдений, составленной в соответствии с методологией GRADE, указаны относительные и абсолютные эффекты применения флуоксамина по сравнению со стандартом оказания помощи для пациентов с нетяжелым течением COVID-19 в разбивке по конечным результатам, представляющим интерес, с указанием соответствующей степени убедительности данных на основании ОДСМА [1].

По данным исследования TOGETHER [79], не было выявлено достоверного эффекта в подгруппах в отношении первичной конечной точки в разбивке по возрасту (дети – взрослые – пожилые люди) и времени от появления симптомов (0–3 дня – 4–7 дней). Проведение планового анализа в подгруппах по критерию тяжести заболевания, возраста и хронических заболеваний (абсолютные эффекты), серологического статуса и прививочного статуса было невозможным ввиду недостаточности имеющихся данных.

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение отсутствие терапии флуоксамином	Вмешательство флуоксамин	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b>	Отношение шансов: 0,68 (95% ДИ: 0,33–1,32) На основании данных по 1 649 пациентам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>4</b> на 1000	<b>3</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>1</sup>	Предположительно, влияние на показатель смертности минимально или отсутствует
<b>Искусственная вентиляция легких</b>	Отношение шансов: 0,73 (95% ДИ: 0,38–1,4) На основании данных по 1 649 пациентам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>18</b> на 1000	<b>13</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайне косвенного характера данных и неоднозначности их трактовки <sup>2</sup>	Вероятно, влияние на потребность в искусственной вентиляции легких минимально или отсутствует
<b>Госпитализация Высокий риск</b>	Отношение шансов: 0,7 (95% ДИ: 0,34–1,23) На основании данных по 2 196 пациентам в 3 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>35</b> на 1000	<b>25</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных <sup>3</sup>	Применение флуоксамина вероятно приводит к снижению сроков госпитализации
<b>Госпитализация Крайне высокий риск</b>	Отношение шансов: 0,7 (95% ДИ: 0,34–1,23) На основании данных по 2 196 пациентам в 3 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>60</b> на 1000	<b>43</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных <sup>4</sup>	Применение флуоксамина вероятно приводит к снижению сроков госпитализации

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение отсутствие терапии флувоксамином	Вмешательство флувоксамин	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
Госпитализация Наивысший риск	Отношение шансов: 0,7 (95% ДИ: 0,34–1,23) На основании данных по 2 196 пациентам в 3 исследованиях (рандомизированный контроль)	100 на 1000	72 на 1000  Разница: <b>меньше на 28 на 1000</b> (95% ДИ: меньше на 64 – больше на 20)	<b>Низкая</b> Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных <sup>5</sup>	Применение флувоксамина вероятно приводит к снижению сроков госпитализации
Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата				Нет данных	Влияние флувоксамина не определено
Время до исчезновения симптомов				Нет данных	Влияние флувоксамина не определено

- Косвенный характер данных: существенный.** Косвенный характер данных: существенный. Исходный риск для популяции в целом крайне низок, то есть влияние на показатель смертности будет крайне низким. Существуют группы лиц, которые затронуты более высоким исходным риском и выявление которых затруднено. У этих пациентов применение флувоксамина может оказать существенное влияние на показатель смертности.
- Косвенный характер данных: существенный.** Ряд пациентов может быть затронут крайне высоким риском перевода на искусственную вентиляцию легких. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
- Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Доверительный интервал накрывает как область существенного вреда, так и существенных преимуществ.
- Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Доверительный интервал накрывает как область существенного вреда, так и существенных преимуществ.
- Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Доверительный интервал накрывает как область существенного вреда, так и существенных преимуществ.

## Клиническая проблема/вопрос PICO

**Популяция:** пациенты с нетяжелым течением COVID-19

**Вмешательство:** флувоксамин

**Сравнение:** комбинация нирматрелвира и ритонавира

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение комбинация нирматрелвира и ритонавира	Вмешательство флувоксамин	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
Смертность		0 на 1000	3 на 1000  Разница: <b>больше на 3 на 1000</b> (95% ДИ: больше на 1 – больше на 5)	<b>Крайне низкая</b> Ввиду крайне косвенного характера и неоднозначности трактовки данных, а также высокого риска систематической ошибки <sup>1</sup>	Влияние на снижение показателя смертности остается крайне неопределенным
Искусственная вентиляция легких				Нет данных <sup>2</sup>	Влияние на потребность в искусственной вентиляции легких не определено

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение комбинация нирматрелвира и ритонавира	Вмешательство флуоксамин	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
Госпитализация	Отношение шансов: 4,54 (95% ДИ: 1,32–12,78)	5 на 1000  Разница: <b>больше на 17 на 1000</b> (95% ДИ: больше на 2 – больше на 55)	22 на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных и риска систематической ошибки <sup>3</sup>	Вероятно, применение комбинации нирматрелвира и ритонавира способствует сокращению госпитализации на более продолжительные сроки, чем применение флуоксамина
Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата				Нет данных	Влияние на нежелательные эффекты не определено
Время до исчезновения симптомов				Нет данных	Влияние на время до исчезновения симптомов не определено

- Риск систематической ошибки: существенный.** Сроки завершения исследования EPIC-HR были чрезвычайно сжатыми для определения преимуществ. **Косвенный характер данных: существенный.** Косвенный характер данных: существенный. Исходный риск для популяции в целом крайне низок, то есть влияние на показатель смертности будет крайне низким. Существуют группы лиц, которые затронуты более высоким исходным риском и выявление которых затруднено. У этих пациентов применение флуоксамина может оказывать существенное влияние на показатель смертности. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Количество событий было крайне малым.
- Неединообразие: несущественное. Косвенный характер данных: существенный.** Ряд пациентов может быть затронут крайне высоким риском перевода на искусственную вентиляцию легких. **Неоднозначность трактовки данных: существенная. Искажение публикации: несущественное.**
- Риск систематической ошибки: существенный.** Сроки завершения исследования комбинации нирматрелвира и ритонавира (EPIC-HR) были чрезвычайно сжатыми для определения преимуществ. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.**

## Клиническая проблема/вопрос PICO

**Популяция:** пациенты с нетяжелым течением COVID-19

**Вмешательство:** флуоксамин

**Сравнение:** молнунировир

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение молнунировир	Вмешательство флуоксамин	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
Смертность	Отношение шансов: 5,74 (95% ДИ: 0,95–56,11) (рандомизированный контроль)	0,4 на 1000  Разница: <b>больше на 1,6 на 1000</b> (95% ДИ: меньше на 0,02 – больше на 21,56)	2 на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайне косвенного характера данных и неоднозначности их трактовки <sup>1</sup>	Вероятно, влияние на смертность минимально или отсутствует
Искусственная вентиляция легких	Отношение шансов: 1,77 (95% ДИ: 0,19–10,6) (рандомизированный контроль)	8 на 1000  Разница: <b>больше на 6 на 1000</b> (95% ДИ: меньше на 6 – больше на 71)	14 на 1000	<b>Крайне низкая</b> Ввиду крайне косвенного характера данных и крайней неоднозначности трактовки <sup>2</sup>	Влияние на потребность в искусственной вентиляции легких не определено
Госпитализация	Отношение шансов: 1,31 (95% ДИ: 0,52–2,98) (рандомизированный контроль)	19 на 1000  Разница: <b>больше на 6 на 1000</b> (95% ДИ: меньше на 9 – больше на 36)	25 на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных <sup>3</sup>	Вероятно, различия в госпитализации минимальны или отсутствуют

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение римедесивир	Вмешательство флуоксамин	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата</b>				Нет данных	Влияние на нежелательные эффекты не определено
<b>Время до исчезновения симптомов</b>				Нет данных	Влияние на время до исчезновения симптомов не определено

- Косвенный характер данных: существенный.** Косвенный характер данных: существенный. Исходный риск для популяции в целом крайне низок, то есть влияние на показатель смертности будет крайне низким. Существуют группы лиц, которые затронуты более высоким исходным риском и выявление которых затруднено. У этих пациентов применение флуоксамина может оказать существенное влияние на показатель смертности. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Количество событий было крайне малым.
- Косвенный характер данных: существенный.** Ряд пациентов может быть затронут крайне высоким риском перевода на искусственную вентиляцию легких. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.**
- Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Доверительный интервал накрывает как область существенного вреда, так и существенных преимуществ.

## Клиническая проблема/вопрос PICO

**Популяция:** пациенты с нетяжелым течением COVID-19

**Вмешательство:** флуоксамин

**Сравнение:** римедесивир

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение римедесивир	Вмешательство флуоксамин	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b>	Отношение шансов: 0,87 (95% ДИ: 0,27–2,85) (рандомизированный контроль)	<b>3</b> на 1000	<b>3</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных <sup>1</sup>	Вероятно, влияние на смертность минимально или отсутствует
<b>Искусственная вентиляция легких</b>	Отношение шансов: 1,63 (95% ДИ: 0,19–11,23) (рандомизированный контроль)	<b>8</b> на 1000	<b>13</b> на 1000	<b>Крайне низкая</b> Ввиду крайне косвенного характера данных и крайней неоднозначности трактовки <sup>2</sup>	Влияние на потребность в искусственной вентиляции легких не определено
<b>Госпитализация</b>	Отношение шансов: 2,76 (95% ДИ: 0,62–12,07) (рандомизированный контроль)	<b>9</b> на 1000	<b>24</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных <sup>3</sup>	Применение римедесивира вероятно способствует сокращению госпитализации на более продолжительные сроки, чем применение флуоксамина
<b>Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата</b>				Нет данных	Влияние на нежелательные эффекты не определено
<b>Время до исчезновения симптомов</b>				Нет данных	Влияние на время до исчезновения симптомов не определено

1. **Косвенный характер данных: существенный.** Косвенный характер данных: существенный. Исходный риск для популяции в целом крайне низок, то есть влияние на показатель смертности будет крайне низким. Существуют группы лиц, которые затронуты более высоким исходным риском и выявление которых затруднено. У этих пациентов применение флуоксамина может оказать существенное влияние на показатель смертности. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Количество событий было крайне малым.
2. **Косвенный характер данных: существенный.** Ряд пациентов может быть затронут крайне высоким риском перевода на искусственную вентиляцию легких. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.**
3. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.**

### 6.7.1 Механизм действия

Флуоксамин является селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС), который одобрен к применению как антидепрессант. Противодепрессивный эффект флуоксамина связан с ингибированием серотонинового транспортера в головном мозге, что способствует повышению концентрации серотонина в синаптической щели. Предложен ряд гипотетических механизмов противовоспалительного и противовирусного действия препарата при COVID-19 [81]/[82]. Прежде всего, предполагают, что противовоспалительное действие обусловлено ингибированием транспортера серотонина в тромбоцитах и/или легких, однако это предположение основано на косвенных данных модели заболевания, отличного от COVID-19. Во-вторых, непрямое противовирусное действие объясняют агонизмом с сигма-1 рецептором, который, по некоторым данным о других вирусах, принимает участие в процессе репликации РНК, вместе с тем не имеется опубликованных в настоящее время доклинических исследований, которые бы непосредственно подтверждали или опровергали данный механизм при COVID-19. Таким образом, для установления достоверности фактов необходима интерпретация косвенных данных о противовоспалительном или противовирусном действии, которые в настоящее время не доказаны в доклинических исследованиях и не связаны непосредственно с механизмом действия и точкой приложения при депрессии.

## 6.8 Колхицин (опубликовано 14 июля 2022 г.)

### Справочная информация

Рекомендации по применению колхицина для лечения пациентов с нетяжелым течением COVID-19 были опубликованы 14 июля 2022 г. в одиннадцатой версии вариативных рекомендаций ВОЗ, а также в разделе "Rapid Recommendations" журнала BMJ. Рекомендации были выпущены в рамках ОДСМА, посвященного лекарственной терапии, после опубликования результатов 13 РКИ с участием 18 172 пациентов [1]. В тринадцатой версии документа (настоящее издание) изменений в рекомендации внесено не было.

### Для пациентов с нетяжелым течением COVID-19

#### Настоятельная рекомендация не использовать

Не рекомендуется лечение с использованием колхицина (*настоятельная рекомендация не использовать*).

- Для пациентов с нетяжелым течением COVID-19 рекомендуется ряд вариантов лечения, в том числе комбинация нирматрелвира и ритонавира, молнуниравир и ремдесивир.
- Для выбора конкретных вариантов лечения следует руководствоваться информацией раздела 6.1, а также [инструментом содействия принятию решений](#), в котором разъяснены польза и вред различных вариантов.

### Практические сведения

Группа по разработке руководящих принципов вынесла настоятельную рекомендацию не использовать колхицин для лечения пациентов с нетяжелой формой COVID-19, в связи с чем разработка практических соображений по использованию этого препарата малоактуальна.

### Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

#### Преимущества и вред

При использовании у пациентов с нетяжелым течением COVID-19 колхицин предположительно оказывает слабое либо нулевое влияние на показатель смертности и потребность в искусственной вентиляции легких, вероятно оказывает слабое либо нулевое влияние на потребность в госпитализации и вероятно повышает риск нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата. Группа обсудила риски лекарственных взаимодействий, а также проблему узкого терапевтического окна колхицина, особенно при назначении пациентам с печеночной или почечной недостаточностью либо с риском данных патологий. Колхицин может обладать выраженной токсичностью, в отдельных случаях приводящей к летальным исходам. При проведении планового сравнительного анализа терапии колхицином и стандартного лечения в подгруппах не было выявлено различий относительного эффекта по критерию тяжести заболевания и возраста (дети, взрослые, пожилые), тогда как сведения в отношении появления симптомов отсутствуют.

#### Убедительность фактических данных

В основу резюме фактических данных по колхицину был положен систематический обзор с охватом 13 исследований, в которых приняли участие 18 172 человека. Наибольший объем фактических сведений был получен в отношении смертности, тогда как по другим конечным результатам информация была неполной (например, 598 участников с проявлениями нежелательных эффектов лекарственных средств в пяти исследованиях). Исследование с участием 4488 человек [83], ставшее практически единственным источником фактических данных по госпитализации, было прекращено досрочно.

Степень убедительности фактических данных была оценена следующим образом: средняя в отношении смертности и искусственной вентиляции легких (оценка снижена в связи с косвенным характером данных); низкая в отношении поступления в стационар (оценка снижена в связи с косвенным характером данных и риском систематической ошибки); низкая в отношении нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата (оценка снижена в связи с неоднозначностью трактовки и риском систематической ошибки).

## Ценностные ориентиры и предпочтения

После рассмотрения данных с точки зрения согласованных ценностных ориентиров и предпочтений (см. раздел 7) члены ГРР пришли к выводу о том, что с учетом имеющихся фактических данных по соотношению пользы и вреда практически все надлежащим образом информированные пациенты будут склонны отказаться от применения колхицина. ГРР не согласилась с тем, что другие аспекты, такие как соображения практической осуществимости, приемлемости, равноправия и стоимости, повлияют на данную рекомендацию.

## Ресурсная оснащенность и другие аспекты

Группа признала, что эффективные альтернативы лечения нетяжелой формы COVID-19 характеризуются высокой стоимостью, что может ограничивать их доступность в районах с ограниченными ресурсами. С другой стороны, хотя стоимость колхицина относительно невысока по сравнению с другими средствами для лечения COVID-19, и, кроме того, данный препарат широко доступен, в том числе в районах с низким уровнем дохода, фактические данные не свидетельствуют в пользу применения колхицина для лечения нетяжелой формы COVID-19. Хотя стоимость колхицина низка, группа по разработке руководящих принципов выразила обеспокоенность в связи с риском отвлечения усилий и ресурсов от мероприятий, которые с большей вероятностью могут принести пользу. Во избежание вероятного толкования текста рекомендаций как документа, закрепляющего и обосновывающего отсутствие равноправного доступа к более эффективным препаратам, группа сочла необходимым подчеркнуть важность доступа к эффективным средствам лечения на более равноправной основе.

## Обоснование

При вынесении на основании фактических данных настоящей рекомендации не использовать колхицин у пациентов с нетяжелым течением COVID-19, группа по разработке руководящих принципов подчеркнула наличие данных средней степени убедительности об отсутствии влияния на смертность и потребность в искусственной вентиляции легких, а также данных низкой степени убедительности об отсутствии влияния на госпитализацию и вместе с тем возможный вред в связи с проводимым лечением. В частности, группа подчеркнула, что наличие риска диареи, цитопении и других видов токсичности, особенно у пациентов с почечной недостаточностью или риском данной патологии, вероятно играет важную роль для пациентов с нетяжелым течением COVID-19. Отмечая, что имеются эффективные альтернативы для лекарственной терапии нетяжелой формы COVID-19, ГРР тем не менее предположила, что важных различий в ценностных ориентирах и предпочтениях пациентов выявлено не будет. Кроме того, члены группы усомнились в том, что другие соображения, например факторы, касающиеся ресурсов, практической осуществимости и равноправия (см. резюме этих факторов в разделе «Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации»), оказывают влияние на эту рекомендацию.

## Возможность применения

**Отдельные группы населения.** Ни в одном из рассмотренных исследований 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 COVID-19 колхицином у детей будет отличаться.

## Клиническая проблема/вопрос PICO

**Популяция:** пациенты с нетяжелым течением COVID-19

**Вмешательство:** колхицин

**Сравнение:** стандарт оказания помощи

### Резюме

В систематический обзор по колхицину вошли 13 исследований с участием 18 172 пациентов. Все исследования, за исключением трех, были зарегистрированы. Ни в одном из исследований не участвовали дети. Характеристики данных РКИ показаны в [таблице](#).

В сводной таблице результатов наблюдений, составленной в соответствии с методологией GRADE, указаны относительные и абсолютные эффекты применения колхицина по сравнению со стандартом оказания помощи для пациентов с нетяжелым течением COVID-19 в разбивке по конечным результатам, представляющим интерес, с указанием соответствующей степени убедительности данных на основании ОДСМА [1].

По данным исследования COLCORONA [83], не было выявлено достоверного эффекта в подгруппах в отношении первичной конечной точки в разбивке по возрасту (дети – взрослые – пожилые люди) и тяжести заболевания (нетяжелая форма – тяжелая форма). Проведение планового анализа в подгруппах по критерию времени до появления симптомов, возраста и хронических заболеваний (абсолютные эффекты), серологического статуса и прививочного статуса было невозможным ввиду недостаточности имеющихся данных.

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство колхицин	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b>	Отношение шансов: 0,84 (95% ДИ: 0,5–1,17) На основании данных по 17 914 пациентам в 10 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>4</b> на 1000	<b>3</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>1</sup>	Применение колхицина предположительно оказывает слабое либо нулевое влияние на показатель смертности
<b>Искусственная вентиляция легких</b>	Отношение шансов: 0,75 (95% ДИ: 0,37–1,26) На основании данных по 12 746 пациентам в 5 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>9</b> на 1000	<b>7</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>2</sup>	Применение колхицина предположительно оказывает слабое либо нулевое влияние на потребность в искусственной вентиляции легких
<b>Госпитализация</b> Риск в исследованиях	Отношение шансов: 0,68 (95% ДИ: 0,27–1,57) На основании данных по 4 949 пациентам в 3 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>35</b> на 1000	<b>24</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>3</sup>	Применение колхицина предположительно оказывает слабое либо нулевое влияние на потребность в госпитализации
<b>Госпитализация</b> Крайне высокий риск	Отношение шансов: 0,68 (95% ДИ: 0,27–1,57) На основании данных по 4 949 пациентам в 3 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>60</b> на 1000	<b>42</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>4</sup>	Применение колхицина предположительно оказывает слабое либо нулевое влияние на потребность в госпитализации

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство колхицина	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Госпитализация</b> Наивысший риск	Отношение шансов: 0,68 (95% ДИ: 0,27–1,57) На основании данных по 4 949 пациентам в 3 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>100</b> на 1000	<b>70</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных <sup>5</sup>	Применение колхицина вероятно оказывает слабое либо нулевое влияние на потребность в госпитализации
<b>Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата</b>	На основании данных по 598 пациентам в 5 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>0</b> на 1000	<b>34</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки данных <sup>6</sup>	Применение колхицина вероятно повышает риск развития серьезных побочных явлений, приводящих к отмене препарата

- Косвенный характер данных: существенный.**
- Косвенный характер данных: существенный. Неоднозначность трактовки данных: несущественная.** Доверительный интервал накрывает область, соответствующую полезному эффекту, выраженному в средней степени.
- Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Верхняя граница доверительного интервала накрывает область слабого и несущественного влияния на госпитализацию (снижение на 4 случая на 1000).
- Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Верхняя граница доверительного интервала накрывает область слабого и несущественного влияния на госпитализацию (снижение на 4 случая на 1000).
- Неоднозначность трактовки данных: крайняя.**
- Риск систематической ошибки: существенный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.**

### 6.8.1 Механизм действия

Колхицин является противовоспалительным препаратом, применяемым для лечения подагры, рецидивирующего перикардита, семейной средиземноморской лихорадки и купирования других воспалительных процессов. Предложен ряд механизмов действия, которые теоретически могут объяснить подавление провоспалительного процесса при COVID-19 [84]/[85]: к ним относится снижения хемотаксиса нейтрофилов, ингибирование сигналинга с участием инфламмасом, а также снижение выработки цитокинов, таких как интерлейкин-1b (IL-1b). На момент публикации этих временных рекомендаций не имелось обнародованных сведений, полученных в модели инфекции SARS-CoV-2 у животных, в пользу или в опровержение факта эффективности либо вреда применения колхицина на доклиническом этапе при соответствующем патологическом процессе. Предполагают, что в данном случае механизм действия сходен с уже известным механизмом, благодаря которому колхицин одобрен для применения при ряде заболеваний, однако для убедительного обоснования данного эффекта при COVID-19 необходимо согласиться с наличием у COVID-19 и других заболеваний сходных характеристик. Изученные дозировки и схемы терапии при COVID-19 существенно различаются в разных исследованиях. Диапазон дозировок в исследованиях, включенных в СМА, составлял от 0,5 до 2 мг в день, продолжительность курсов составляла от 6 до 30 дней, в некоторых исследованиях препарат назначали один раз в сутки, тогда как в других исследованиях кратность приема составляла два или три раза в сутки. Кроме того, в ряде исследований применялись изменяемые на протяжении лечения режимы, при которых терапию начинали с определенной дозировкой или кратности приема с последующим переходом к другой дозировке или кратности по истечении определенного времени. Фармакокинетика колхицина характеризуется линейной зависимостью от введенной дозы в диапазоне от 0,5 мг до 1,5 мг [86]/[87], вместе с тем значительный разброс сведений исследований, включенных в СМА, не позволяет однозначно трактовать различия исходов, связанных с различными дозировками и кратностью приема.

## 6.9 Молнутиправир (опубликовано 3 марта 2022 г.)

### Справочная информация

Рекомендации по применению молнутиправира для лечения пациентов с нетяжелым течением COVID-19 были опубликованы 3 марта 2022 г. в девятой версии вариативных рекомендаций ВОЗ, а также в разделе "Rapid Recommendations" журнала BMJ. Рекомендации были выпущены в рамках ОДСМА, посвященного лекарственной терапии, после опубликования результатов шести РКИ [1]. В тринадцатой версии документа (данное издание) изменений в рекомендации, касающиеся молнутиправира, внесено не было.

### Для пациентов с нетяжелым течением COVID-19, затронутых наивысшим риском госпитализации (за исключением беременных и кормящих женщин, а также детей)

#### Условная рекомендация в пользу применения

Рекомендуется лечение с использованием молнутиправира (*условная рекомендация в пользу применения*).

- Информация для содействия выявлению пациентов, затронутых наивысшим риском госпитализации, содержится в разделе 6.1.
- Доступен ряд вариантов лечения: см. [инструмент содействия принятию решений](#), в котором представлены сведения о пользе и вреде применения комбинации нирматрелвира и ритонавира, молнутиправира и ремдесивира.
- В связи с отсутствием клинических данных на уровне пациентов или популяции в целом, отрицательные последствия применения молнутиправира в отсроченном периоде достоверно не установлены. К ним относится генетическая токсичность, возникновение устойчивости и появление новых вариантов вируса (см. «Механизм действия»).
- Условный характер рекомендации отражает обеспокоенность широким применением молнутиправира до появления данных о безопасности.
- Применение молнутиправира должно сопровождаться реализацией мер снижения вреда, например отказом от применения данного препарата среди молодежи, программами активного фармаконадзора и мониторингом генетических последовательностей вирусной полимеразы и спайк-белка (см. раздел «Обоснование»).

### Практические сведения

**Пути введения, дозировка и продолжительность применения.** Дополнительные соображения изложены в трех резюме практических вопросов ([молнутиправир при COVID-19](#), [прием молнутиправира при COVID-19](#), [безопасность и мониторинг пациентов, получающих молнутиправир для лечения COVID-19](#) – только на английском языке). Ниже кратко обобщены основные положения.

- По данным масштабных исследований, которые были положены в основу этой рекомендации и в которых изучалась схема лечения, рекомендуется применение молнутиправира по одной таблетке 800 мг каждые 12 часов на протяжении 5 дней подряд.
- Применение препарата на фоне заболевания необходимо начинать как можно раньше. В исследованиях, которые были рассмотрены, применение молнутиправира начинали в течение 5 дней от дебюта заболевания.

### Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

#### Преимущества и вред

Применение молнутиправира у пациентов с нетяжелым течением COVID-19 предположительно приводит к снижению риска госпитализации и сокращению времени до исчезновения симптомов и может приводить к снижению смертности. Влияние молнутиправира на потребность в искусственной вентиляции легких остается крайне неопределенным. Лечение не приводит к повышению вероятности нежелательных эффектов, вызывающих отмену лекарственного препарата.

Вместе с тем данных о вероятном долгосрочном вреде применения молнутириавира не получено, что вызывает обеспокоенность в отсутствие клинических данных. К возможным вредным последствиям относятся возникновение устойчивости, а также вероятный вред, вызванный риском мутагенеза, индуцированного приемом молнутириавира. Указанные допущения (см. раздел «Обоснование») сделаны на основе механизма действия молнутириавира и имеющихся данных доклинических исследований (см. раздел «Механизм действия»).

Соотношение преимуществ и возможного вреда практически не позволяет сделать однозначного выбора, за исключением случаев лечения в группе наивысшего риска при условии реализации других мер смягчения вреда на индивидуальном и популяционном уровне (см. раздел «Меры смягчения вреда»). На фоне монотерапии молнутириавиром (или монотерапии любым другим противовирусным средством) имеется риск возникновения лекарственной устойчивости, как было показано в случае с другими противовирусными препаратами (см. раздел «Механизм действия»).

Абсолютная польза применения молнутириавира в отношении снижения риска госпитализации определяется прогнозом. Группой по разработке руководящих принципов установлено, что абсолютное сокращение количества госпитализаций на уровне 6% представляет собой пороговое значение, которое будет рассматриваться большинством людей в качестве важного преимущества. При лечении молнутириавиром данное преимущество может наблюдаться в группе пациентов, затронутых наивысшим риском госпитализации (исходный риск на уровне более 10%), например среди невакцинированных лиц, пожилых людей или лиц, страдающих иммунодефицитами и/или хроническими заболеваниями. Условная рекомендация применять молнутириавир в указанных группах наивысшего риска отражает следующую пороговую величину: сокращение количества госпитализаций на 60 случаев на 1000 пациентов и более высокий прогнозируемый уровень выживаемости в абсолютном выражении, хотя количественная характеристика в отсутствие данных затруднена.

В отсутствие обнародованных или предоставленных исследователями данных в подгруппах планируемый анализ в разбивке по подгруппам не мог быть выполнен.

## Убедительность фактических данных

В основу резюме фактических данных было положено шесть исследований, включенных в ОДСМА, с участием 4796 человек, в том числе исследование MOVe-OUT [88].

Оценка степени убедительности фактических данных: средняя в отношении сокращения сроков госпитализации (понижена ввиду существенной неоднозначности трактовки данных); низкая в отношении показателя смертности (понижена ввиду существенной неоднозначности трактовки и косвенного характера данных); средняя в отношении времени до исчезновения симптомов (понижена ввиду высокого риска систематической ошибки); крайне низкая в отношении искусственной вентиляции легких (понижена ввиду чрезвычайно высокой степени неоднозначности трактовки данных и высокого риска систематической ошибки); высокая в отношении нежелательных эффектов, приводящих к отмене лекарственного препарата.

Группа по разработке руководящих принципов понизила оценку степени убедительности фактических данных ввиду их косвенного характера, обусловленного главным образом ограниченной доступностью разработанного эмпирическим путем метода прогнозирования риска, позволяющего определять риск госпитализации у отдельных пациентов [22]. Кроме того, эксперты группы сочли, что косвенный характер данных отчасти обусловлен возможностью появления новых вариантов вируса (в том числе варианта «омикрон»), против которых терапия моноклональными антителами, возможно, будет менее эффективной.

Группа приняла решение не понижать оценку степени убедительности данных в связи с неоднозначностью трактовки в условиях, в которых низкая частота событий отражает крайне низкий исходный риск (например, смертность).

## Ценностные ориентиры и предпочтения

После рассмотрения данных с точки зрения согласованных ценностных ориентиров и предпочтений (см. раздел 7) члены группы по подготовке руководящих принципов пришли к выводу о том, что почти все надлежащим образом информированные пациенты с низким риском госпитализации будут склонны отказаться от применения молнутириавира, и только пациенты из группы высокого риска (то есть невакцинированные, пожилые, люди с иммунодефицитными состояниями) предпочтут получить данное лечение.

В связи с отсутствием научных данных в ходе предыдущего обследования (см. рекомендацию в отношении комбинации казиривимаба и имдевимаба), группа высказала мнение о том, что большинство пациентов с риском госпитализации более 10%, и, соответственно, снижением абсолютного риска примерно на 6%, предпочтут пройти лечение, в то время как большинство пациентов с риском ниже этого уровня будут склонны воздержаться от него. В связи с данной рекомендацией группой было проведено аналогичное обследование; группа выдвинула предположение о том, что большинство пациентов сочтут важным показатель сокращения абсолютного риска летального исхода на уровне 3 на 1000 (повышение количества выздоровевших лиц с 995 до 998 на 1000 пациентов).

## Ресурсная оснащенность и другие аспекты

### Приемлемость и практическая осуществимость

Группа по разработке руководящих принципов отметила низкую вероятность того, что лечение молнунировиром будет доступно всем лицам, которые, при наличии такой возможности, предпочли бы получить указанное лекарственное средство. Данный факт подчеркивает необходимость создания запасов молнунировира для лиц, находящихся в группе наивысшего риска.

Вызывает обеспокоенность слабая доступность препарата ввиду его стоимости и дефицита в странах с низким и средним уровнем дохода (СНСД) [30]. Кроме того, в СНСД могут более остро проявляться трудности совместного принятия решений и информирования о вреде и пользе молнунировира. Например, доступ к услугам, в том числе диагностическому тестированию и лечению, в первые пять дней от момента появления симптомов нередко бывает затруднен для лиц, находящихся в неблагоприятном социально-экономическом положении, что, в свою очередь, ограничивает доступность вмешательств. Таким образом, выполнение вмешательства у пациентов с наивысшим риском может обострять неравенство в области здравоохранения. В масштабе стран важно интегрировать схему маршрутизации лиц с COVID-19 в механизм обслуживания пациентов с нетяжелым течением COVID-19 (то есть в систему первичной медико-санитарной помощи или общинные учреждения).

Эти рекомендации должны обеспечить стимул для задействования всех возможных механизмов улучшения глобального доступа к этому средству лечения. В целях обеспечения доступности ВОЗ провела преквалификацию воспроизведенных версий молнунировира и одной воспроизведенной версии комбинированного препарата нирматрелвира и ритонавира. Кроме того, ведется анализ дополнительных возможностей применения обоих продуктов. Партнерские структуры ООН организуют закупку данной продукции и обеспечивают ее доступность в странах с низким и средним уровнем дохода. ВОЗ и партнерские структуры ООН содействуют работе механизмов распределения и закупки в странах, с тем чтобы обеспечить доступность и интеграцию данных лекарственных средств в национальные цепочки поставок. Каждая страна может сформулировать собственные рекомендации, принимая во внимание доступные ресурсы, и соответствующим образом определить варианты лечения.

**Доступ к диагностическим средствам для выявления вируса SARS-CoV-2.** Так как в данной рекомендации подчеркнута необходимость проведения лечения молнунировиром в течение 5 дней с момента появления симптомов, важнейшее значение имеет расширение доступа и обеспечение надлежащего использования диагностических тестов. В этой связи для улучшения доступа к лекарственным средствам, особенно тем, которые применимы в ранний период заболевания, необходимо наличие и использование надежных и своевременных диагностических тестов на COVID-19 (в том числе МАНК и АГ-ДЭТ). Надлежащее использование АГ-ДЭТ населением и квалифицированными специалистами может улучшить раннюю диагностику и своевременный доступ к клинической помощи, особенно в общинных учреждениях и учреждениях первичной медико-санитарной помощи. Национальные программы должны оптимизировать системы тестирования с учетом эпидемической обстановки на местах, целей ответных мер, доступных ресурсов и потребностей местного населения.

## Обоснование

Рассмотренные в совокупности фактические данные, ценностные ориентиры и предпочтения, а также вопросы практического осуществления легли в основу условной рекомендации использовать молнунировир только у пациентов с нетяжелым течением COVID-19, подвергающихся наивысшему риску госпитализации. К типичным характеристикам лиц, затронутых наивысшим риском, могут быть отнесены отсутствие вакцинации, пожилой возраст или наличие иммунодефицитных состояний и/или хронических заболеваний (например, диабета).

Вероятно, лишь небольшая доля пациентов – люди, затронутые наивысшим риском – получат достаточные преимущества, которые превышают возможные риски и другие ограничения и негативные последствия лечения. К таким отрицательным аспектам относятся дефицит надежных инструментов для определения пациентов группы высокого риска, ограниченная доступность лекарственного средства, а также изложенные ниже проблемы в области безопасности.

- ГРР выразила обеспокоенность в связи с риском возникновения устойчивости на фоне применения нового противовирусного средства для монотерапии (см. раздел «Механизм действия»). Существует значительная неопределенность в отношении темпов развития устойчивости; по мнению группы, в отсутствие достаточных клинических данных неопределенность сохраняется.
- Касательно риска стимуляции появления новых вариантов вируса в условиях использования препарата группа отметила, что вероятность создания давления естественного отбора, способствующего появлению новых вариантов вируса, на фоне применения препарата низка; вместе с тем, в отсутствие достаточных клинических данных сохраняется существенная неопределенность.
- В лабораторных экспериментах показано мутагенное действие молнутириавира на клетки млекопитающих, однако данных в пользу мутагенности на моделях животных или человека не выявлено. По этой причине ГРР признала наличие неопределенности в отношении генетической токсичности и риска возникновения злокачественных новообразований в отсроченном периоде в связи с приемом молнутириавира.
- Принимая во внимание данные, полученные на модели детенышей крысы, о влиянии приема препарата на толщину ростковой пластины, молнутириавир не следует применять у детей. Аналогичным образом, в связи с тем, что прием молнутириавира приводил к гибели эмбриона и плода, а также оказывал тератогенное действие на потомство при назначении беременным животным, препарат не следует применять беременным или кормящим женщинам.
- ГРР признала, что мутагенное действие молнутириавира может особенно сильно затрагивать сперматогенез, вместе с тем остается неопределенность в части последствий зачатия детей от мужчин, получающих или недавно закончивших прием молнутириавира.

## Возможность применения

Так как во всех рассмотренных РКИ участвовали взрослые пациенты за исключением беременных, применимость этой рекомендации к детям, кормящим и беременным женщинам остается невыясненной. Вместе с тем, группа пришла к выводу о том, что молнутириавир не следует назначать детям, кормящим или беременным женщинам с COVID-19. Кроме того, в случае планирования семьи мужчины должны быть предупреждены о вероятности временного генотоксического воздействия препарата на сперматогенез (см. раздел «Меры смягчения вреда»). По-видимому, неустановленная вероятность генотоксичности в долгосрочном периоде будет выше для пациентов молодого возраста, в связи с чем применение препарата в данной группе у лиц, не подвергающихся существенному риску, следует избегать.

Кроме того, группа выразила озабоченность в отношении сохранения эффективности препарата против вновь появляющихся вариантов вируса, вызывающих обеспокоенность, таких как вариант «омикрон». Хотя на молекулярном уровне отсутствуют факторы снижения эффективности препарата, группа подчеркнула, что повышенная вирусная нагрузка и сопутствующая этому тяжесть течения заболевания могут отрицательно сказаться на эффективности молнутириавира. Принимая во внимание тот факт, что доступные сведения не охватывают пациентов с инфекцией, вызванной новыми вариантами вируса, в том числе вариантом «омикрон», неопределенность в данном вопросе сохраняется (см. раздел 9).

## Клиническая проблема/вопрос PICO

**Популяция:** пациенты с нетяжелым течением COVID-19

**Вмешательство:** молнутириавир

**Сравнение:** стандарт оказания помощи

## Резюме

### Резюме фактических данных

В основу ОДСМА для молнутириавира было положено шесть РКИ с участием 4827 пациентов с нетяжелым течением заболевания, которые находились в амбулаторных условиях; группа по проведению ОДСМА имела доступ к данным по 4796 пациентам. Все РКИ были зарегистрированы; публикаций по данным РКИ в рецензируемых журналах не имеется. Ни в одном из включенных исследований не участвовали дети или беременные женщины.

В [приложении](#) содержатся резюме характеристик исследования и оценка риска систематической ошибки, оценка эффекта по критерию исхода, а также соответствующие лесовидные диаграммы для сравнения молнутириавира со стандартом оказания помощи.

В сводной таблице результатов наблюдений, составленной в соответствии с методологией GRADE, указаны относительные и абсолютные эффекты применения молнупиравира по сравнению со стандартом оказания помощи для пациентов с нетяжелым течением COVID-19 в разбивке по конечным результатам, представляющим интерес, с указанием соответствующей степени убедительности данных на основании ОДСМА [3].

### Анализ в подгруппах

Группа запросила проведение анализа в пяти заранее определенных подгруппах.

1. Возраст: дети (до 19 лет включительно) по сравнению со взрослыми (20–60 лет) и лицами старшего возраста (60 лет и старше).
2. Тяжесть течения заболевания (на момент начала лечения): нетяжелое по сравнению с тяжелым и крайне тяжелым течением.
3. Время до появления симптомов;
4. Серологический статус (серопозитивные по сравнению с серонегативными).
5. Прививочный статус (невакцинированные по сравнению с вакцинированными).

В исследования не проводился набор детей, а также пациентов с тяжелой или крайне тяжелой формой заболевания. Во все исследования проводился набор невакцинированных лиц, продолжительность симптомов заболевания у которых составляла менее 5 дней. Данные, касающиеся серологического статуса, не сообщались.

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство молнупиравир	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b>	Отношение шансов: 0,06 (95% ДИ: 0,0–0,4) На основании данных по 4796 пациентам в 6 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>6</b> на 1000	<b>0</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду существенной неоднозначности трактовки и косвенного характера данных <sup>1</sup>	Применение молнупиравира вероятно оказывает слабое воздействие на показатель смертности
<b>Искусственная вентиляция легких</b>	Отношение шансов: 1,0 (95% ДИ: 0,02–59,74) На основании данных по 1220 пациентам в 1 исследовании (рандомизированный контроль)	<b>8</b> на 1000	<b>8</b> на 1000	<b>Крайне низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и чрезвычайно высокой степени неоднозначности трактовки данных <sup>2</sup>	Влияние молнупиравира на потребность в вентиляции легких остается крайне неопределенным
<b>Госпитализация</b> Риск в исследованиях	Отношение шансов: 0,54 (95% ДИ: 0,3–0,89) На основании данных по 4688 пациентам в 5 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>35</b> на 1000	<b>19</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных <sup>3</sup>	Применение молнупиравира предположительно приводит к снижению вероятности госпитализации
<b>Госпитализация</b> Крайне высокий риск	Отношение шансов: 0,54 (95% ДИ: 0,3–0,89) На основании данных по 4688 пациентам в 5 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>60</b> на 1000	<b>33</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных <sup>4</sup>	Применение молнупиравира предположительно приводит к снижению вероятности госпитализации
<b>Госпитализация</b> Наивысший риск	Отношение шансов: 0,54 (95% ДИ: 0,3–0,89) На основании данных по 4688 пациентам в 5 исследованиях	<b>100</b> на 1000	<b>57</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных <sup>5</sup>	Применение молнупиравира предположительно приводит к снижению вероятности госпитализации

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство молнурировир	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата</b>	На основании данных по 4 796 пациентам в 6 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>0</b> на 1000	<b>0</b> на 1000	<b>Высокая</b>	Различия по критерию нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата, минимальны или не выявлены
<b>Время до исчезновения симптомов</b>	Меньший показатель предпочтителен На основании данных по 3078 участникам в 3 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>9,0</b> Медианное значение	<b>5,6</b> Среднее значение	<b>Средняя</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки <sup>6</sup>	Прием молнурировира предположительно приводит к сокращению продолжительности симптомов заболевания
<b>Злокачественные новообразования</b>		В лабораторных экспериментах, а также исследованиях на животных показана возможность канцерогенеза		<b>Крайне низкая</b> Данных о применении у человека с долгосрочным последующим наблюдением не имеется	Влияние приема молнурировира на возникновение злокачественных новообразований не определено

- Косвенный характер данных: существенный.** Косвенный характер данных: существенный. Исходный риск для популяции в целом крайне низок, то есть влияние на показатель смертности будет крайне низким. Существуют группы лиц, которые затронуты более высоким исходным риском и выявление которых затруднено. У этих пациентов применение молнурировира, вероятно, оказывает существенное влияние на показатель смертности. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Имеются данные в общей сложности об 11 событиях (10 в контрольных группах и 1 в группе лечения молнурировиром).
- Риск систематической ошибки: существенный.** Сведения об искусственной вентиляции легких изложены в одном исследовании, в котором не применялся слепой метод. **Неоднозначность трактовки данных: ~наивысшая степень.** Крайне малое число событий, получены чрезвычайно широкие доверительные интервалы, которые накрывают как существенные, так и несущественные эффекты.
- Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Верхняя граница доверительного интервала накрывает область слабого и несущественного влияния на госпитализацию (снижение на 4 случая на 1000).
- Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Верхняя граница доверительного интервала накрывает область слабого и несущественного влияния на госпитализацию (снижение на 4 случая на 1000).
- Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Верхняя граница доверительного интервала накрывает область слабого и несущественного влияния на госпитализацию (снижение на 4 случая на 1000).
- Риск систематической ошибки: существенный.** Во всех трех исследованиях наблюдался высокий риск систематической ошибки в связи с отклонениями от запланированного вмешательства (отсутствие маскировки данных). В одном исследовании наблюдался высокий риск систематической ошибки в связи с вероятно неудовлетворительной маскировкой рандомизации.

## Подходы к смягчению вреда для решения проблем в области безопасности

### Справочная информация

Принимая во внимание проблемы безопасности, связанные с использованием молнурировира (см. раздел «Механизм действия»), ВОЗ признает необходимость снижения рисков как для отдельных пациентов, так и на уровне популяции.

При вынесении условной рекомендации учтена одна из таких стратегий: использование вмешательства только в группе пациентов, которые подвергаются высокому риску госпитализации или летального исхода. К типичным характеристикам лиц, затронутых наивысшим риском, относятся пожилой возраст, наличие иммунодефицитных состояний и/или хронических заболеваний (например, диабета), а также отсутствие вакцинации против COVID-19. Подробные сведения в отношении вакцинации против COVID-19 содержатся в рекомендациях ВОЗ на сайте [Стратегической консультативной группы экспертов по иммунизации](#).

К другим мерам смягчения вреда относятся перечисленные ниже.

- Решения о лечении молнуриавиром должны приниматься на основе коллегиальной модели и при условии, что клиницист хорошо осведомлен о потенциальных преимуществах и вреде терапии и способен разъяснить их пациенту для обеспечения информированного решения. См. раздел «Практическая информация».
- Молнуриавир не следует назначать беременным или кормящим женщинам или детям. В случае сомнений в отношении наличия беременности до начала лечения необходимо выполнить тест на беременность. В случае, если стоит вопрос о назначении лечения женщине детородного возраста, необходимо проведение консультирования по вопросу контрацепции в период лечения, а также в течение 4 дней после приема заключительной дозы молнуриавира.
- При планировании семьи мужчины должны быть предупреждены о вероятности временного генотоксического воздействия препарата на сперматогенез, и в случае, если мужчина ведет активную половую жизнь с женщиной, ему необходимо рекомендовать использование средств контрацепции в период лечения, а также на протяжении не менее 3 месяцев после приема заключительной дозы молнуриавира [89].
- По-видимому, неустановленная вероятность генотоксичности в долгосрочном периоде будет выше для пациентов молодого возраста; в связи с этим применение препарата в данной группе у лиц, не подвергающихся существенному риску, следует ограничить.
- Необходимо обеспечить активный мониторинг генетических последовательностей вируса SARS-CoV-2 (например, полимеразы и спайк-белка), выделяемого из респираторных образцов пациентов, получающих лечение, в том числе лиц, находящихся в группе высокого риска (иммунодефицитные состояния).
- Фармаконадзор: применение молнуриавира должно сопровождаться активной реализацией действенной программы фармаконадзора.

### 6.9.1 Механизм действия

Молнуриавир является противовирусным средством для приема внутрь, которое было разработано как средство для лечения гриппа, однако не было одобрено. В лабораторных исследованиях показана высокая, сопоставимая с ремдесивиром активность данного лекарственного средства в отношении ингибирования репликации вируса SARS-CoV-2, и на раннем этапе разработки оно было перепрофилировано как противовирусное средство против вируса SARS-CoV-2 [90]/[91].

Молнуриавир является пролекарством для приема внутрь, которое метаболизируется в  $\beta$ -D-N4-гидроксицитидин (NHC). Является нуклеозидным препаратом, механизм действия которого включает летальный мутагенез вируса. Данный механизм отличается от механизма терминации цепи, который присущ другим противовирусным средствам из группы нуклеозидных аналогов (например, ремдесивир и средства, используемые для лечения ВИЧ или гепатита С) [92]. РНК-зависимая РНК-полимераза вируса SARS-CoV-2 встраивает NHC вместо нуклеотидов Ц или У в ходе копирования с матрицы геномной или субгеномной РНК. Синтезированные РНК, которые содержат NHC, используются в качестве матриц для дальнейшего синтеза последующих РНК, которые, как полагают, не могут приводить к образованию функциональных вирусных частиц в связи с предполагаемым наличием мутаций [92]/[93].

В отличие от ремдесивира, который вводят внутривенно один раз в день, молнуриавир принимают внутрь два раза в сутки. После приема молнуриавира (800 мг) максимальная концентрация активного метаболита в плазме крови у здоровых добровольцев составляет 3600 нг/мл [94]. Данный показатель выше, чем для ремдесивира (2200 нг/мл) [95]. Вместе с тем, в клеточных линиях человека период полувыведения активного метаболита молнуриавира из клеток менее продолжителен (3 ч.) по сравнению с выведением активного метаболита ремдесивира (35 ч.) [94].

На модели переднеазиатских хомяков, зараженных вирусом SARS-CoV-2, показана эффективность высоких доз молнуриавира (250 мг/кг два раза в сутки); вместе с тем, данные о фармакокинетике в плазме для сравнения с аналогичными показателями у человека предоставлены не были [96]. Кроме того, данные о противовирусной активности в более низких дозах были представлены в исследовании на модели хорьков, зараженных вирусом SARS-CoV-2 [97]. На модели зараженных переднеазиатских хомяков было показано, что эффективность комбинированного назначения молнуриавира и фавипиравира выше, чем при назначении каждого из препаратов в отдельности [98].

Показано сохранение активности молнуриавира в отношении вариантов вируса «альфа» и «бета» в условиях *in vivo* [99], а также в отношении вариантов «дельта» и «омикрон» — в лабораторном эксперименте [100][101]. В настоящее время не имеется данных в пользу активности в отношении вариантов вируса «дельта» или «омикрон» в условиях *in vivo*, и хотя на молекулярном уровне вероятно отсутствуют факторы снижения эффективности препарата, сохраняется неопределенность в отношении того, может ли более высокая скорость репликации или передачи вируса влиять на эффективность препарата.

**Возникновение устойчивости.** Возникновение устойчивости к препаратам, используемым для лечения других вирусных инфекций, различается; в одних случаях она возникает достаточно быстро, тогда как в других — по прошествии более продолжительного времени. Как правило, считается, что барьер резистентности определенного вируса к определенному препарату тем выше, чем больше количество необходимых для этого мутаций. В настоящее время накоплено недостаточно данных для определения барьера резистентности вируса SARS-CoV-2 к молнуриавирусу. Принимая во внимание опыт использования других нуклеозидных противовирусных препаратов (у некоторых барьер резистентности высок, тогда как у других он низок), молнуриавир создаст давление естественного отбора для возникновения резистентных мутаций на уровне индивидуумов с потенциалом распространения на уровне популяции. Таким образом, необходимы клинические и доклинические данные по молнуриавирусу, которые в настоящее время отсутствуют.

Возникновение резистентности обусловлено присущей вирусу вариабельностью генетических последовательностей, которая возникает спонтанно по мере репликации вируса. Если случайные вариации обуславливают повышение выживаемости в присутствии лекарственного средства, они закрепляются в отборе, то есть имеет место давление естественного отбора. В отдельных случаях приспособляемость вируса страдает, и впоследствии может происходить закрепление вторичных мутаций для восстановления приспособляемости. В основном неопределенность связана с темпами возникновения резистентности, нежели с возможностью ее появления. Кроме того, более высокий риск возникновения резистентности может наблюдаться у пациентов с иммуносупрессией ввиду более длительного периода продолжающейся репликации в данной группе. Кроме того, более высокий риск возникновения резистентности может наблюдаться у пациентов, неудовлетворительно соблюдающих предписанный режим, на фоне чего вирус подвергается воздействию лекарственного средства в недостаточной концентрации. Темпы появления резистентности будут ниже в случае назначения комбинации препаратов, так как для возникновения резистентности к комплексу препаратов необходимо большее количество мутаций, чем для резистентности к одному препарату. Необходимо заметить, что в исследованиях на животных также показана более высокая эффективность комбинаций препаратов. Наличие резистентности создает для пациентов риск слабой результативности использования лекарственного средства в связи с уменьшением эффективности. При дальнейшей передаче резистентности существует риск неэффективности лекарственного средства на уровне популяции, и последующие усилия по комбинированию препарата могут оказаться безрезультатными ввиду фактической «функциональной монотерапии» вторым средством из комбинации. В отсутствие необходимых данных оценка генетического барьера резистентности невозможна.

**Появление новых вариантов вируса.** Выдвинуто предположение о том, что случайные мутации, возникающие в связи с механизмом действия молнуриавира, могут привести к повышению разнообразия вирусных генетических последовательностей и способствовать более быстрому появлению новых вариантов вируса [102]. В отличие от соображений, относящихся к резистентности, концептуальной основы давления естественного отбора, создаваемого молнуриавиром и содействующего возникновению новых вариантов вируса, не имеется. Принимая во внимание, что молнуриавир встраивается в геноме на место двух нуклеотидных оснований из четырех, вариации генетических последовательностей будут ниже, чем при встраивании вместо любого нуклеотида. В настоящее время не имеется фактических данных, которые бы непосредственно подтверждали или опровергали гипотезу о вариантах вируса, в связи с чем количественная оценка данного риска невозможна.

Признано, что темпы возникновения резистентности и риск дополнительного появления новых вариантов вируса на почве разнообразия вирусного генома выше при условии выполнения вмешательства для большого количества пациентов.

**Доклиническая безопасность.** ГРР изучила общедоступные данные о доклинической безопасности молнуриавира на основании документов заседания FDA, посвященного разрешению на использование молнуриавира в чрезвычайной ситуации (30 ноября 2021 г.) [103]. Были затронуты следующие проблемы в области безопасности.

- Данные о генетической токсичности свидетельствуют в пользу мутагенного действия молнуриавира в условиях *in vitro*, однако признаков мутагенности на модели животных выявлено не было. ГРР признала неполноту имеющихся данных и пришла к выводу о том, что на основании имеющейся информации канцерогенные свойства молнуриавира у человека не могут быть подтверждены или опровергнуты.
- Утолщение ростковой пластиинки, сопровождающееся снижением темпа образования костной ткани, наблюдалось у быстрорастущих крыс, однако не было выявлено у мышей, крыс или собак. В этой связи группа пришла к выводу о том, что молнуриавир не должен назначаться в педиатрической практике.

- Важно заметить, что НHC в низкой концентрации (0,09% дозы, полученной матерью) обнаруживались в организме 10-дневных крысят, что указывает на выведение НHC с грудным молоком. Группа по разработке руководящих принципов пришла к выводу о том, молнурировир не должен назначаться кормящим женщинам.
- В ходе оценки онтогенетической и репродуктивной токсичности было выявлено снижения массы тела у крыс и кроликов, кроме того, на фоне поступления в организм высоких доз у крыс отмечены летальное воздействие на эмбрион и плод, а также тератогенные эффекты. Соответственно, молнурировир не следует назначать в период беременности.
- Отмечено отсутствие сведений, касающихся сперматогенеза, тогда как мутагенное действие может в значительной степени нарушать данную функцию во взрослом мужском организме. Не имеется данных для количественной оценки отрицательного воздействия препарата на эмбрион/плод, зачатый от мужчин, получающих или недавно закончивших прием молнурировира.

## 6.10 Плазма реконвалесцентов (опубликовано 7 декабря 2021 г.)

### Справочная информация

Рекомендации по применению плазмы реконвалесцентов для лечения пациентов с нетяжелым, тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 были опубликованы 7 декабря 2021 г. в [седьмой версии](#) вариативных рекомендаций ВОЗ, а также в разделе [Rapid Recommendations журнала BMJ](#). Рекомендации были выпущены в рамках ОДСМА, посвященного терапии с использованием антител и клеток, после опубликования результатов 16 РКИ, в которых изучалась различная тяжесть заболевания [2]. В тринадцатой версии документа (данное издание) изменений в рекомендации, касающиеся плазмы реконвалесцентов, внесено не было.

### Для пациентов с нетяжелым течением COVID-19

#### Настоятельная рекомендация не использовать

Не рекомендуется лечение с использованием плазмы реконвалесцентов (*настоятельная рекомендация не использовать*).

### Практические сведения

ГРР вынесла настоятельную рекомендацию не применять плазму реконвалесцентов для лечения пациентов с нетяжелым течением COVID-19 и рекомендацию не применять плазму реконвалесцентов для лечения пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 за исключением случаев проведения клинических испытаний. С учетом высказанных в настоящих рекомендациях не будут подробно рассматриваться многие практические вопросы, связанные с клиническим использованием плазмы реконвалесцентов, включая, в том числе, отбор и привлечение потенциальных доноров, заготовку плазмы, ее хранение и распределение, а также трансфузию реконвалесцентной плазмы реципиентам.

### Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

#### Преимущества и вред

Назначение реконвалесцентной плазмы пациентам с нетяжелым течением заболевания не оказывает значимого влияния на уровень смертности. Применение реконвалесцентной плазмы предположительно не приводит к снижению потребности в искусственной вентиляции легких. В связи с отсутствием данных в отношении риска госпитализации на фоне применения плазмы реконвалесцентов влияние этого лечебного вмешательства на уровень госпитализации остается крайне неопределенным.

Применение плазмы реконвалесцентов предположительно не приводит к значимому повышению риска развития острого посттрансфузионного повреждения легких (TRALI-синдром), циркуляторной перегрузки, вызванной трансфузией (ТАСО-синдром), или аллергических реакций.

#### Убедительность фактических данных

Фактические данные по влиянию данного вмешательства на уровень смертности имели высокую степень убедительности, а по влиянию на потребность в искусственной вентиляции легких – среднюю степень убедительности в связи с высокой вероятностью систематической ошибки. Степень убедительности фактических данных в отношении частоты развития острого посттрансфузионного повреждения легких и циркуляторной перегрузки, вызванной трансфузией, была оценена как средняя в связи с высокой вероятностью систематической ошибки, а в отношении аллергических реакций – как средняя ввиду вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных.

## Ценостные ориентиры и предпочтения

После рассмотрения данных с точки зрения согласованных ценностных ориентиров и предпочтений (см. раздел 7) члены ГРР пришли к выводу о том, что, с учетом имеющихся фактических данных по соотношению пользы и вреда, практически все надлежащим образом информированные пациенты будут склонны отказаться от применения донорской плазмы реконвалесцентов. К другим важным с точки зрения популяции аспектам, которые были приняты во внимание, относились практическая осуществимость, приемлемость, обеспечение равноправного доступа и ценовые соображения (см. раздел 7).

По мнению группы по разработке руководящих принципов, использование плазмы реконвалесцентов у пациентов с нетяжелой формой заболевания будет сопряжено с дополнительными трудностями в связи с необходимостью обеспечения ресурсов и практической реализации вмешательства в амбулаторных условиях, и возможность широкого применения реконвалесцентной плазмы на практике представляется сомнительной.

## Ресурсная оснащенность и другие аспекты

### Приемлемость и практическая осуществимость

ГРР отметила, что применение плазмы реконвалесцентов требует значительных ресурсных затрат на отбор потенциальных доноров, тестирование доноров с целью подтверждения достаточного титра антител к вирусу SARS-CoV-2, заготовку донорской плазмы, ее хранение и транспортировку к месту нахождения реципиента, а также введение плазмы пациенту. Указанные сложности ресурсообеспечения и практической реализации усугубляются в случае пациентов с нетяжелым течением заболевания, которые чаще всего лечатся амбулаторно. Кроме того, данный процесс является дорогостоящим и занимает много времени. Принимая во внимание большое количество пациентов с нетяжелой формой заболевания и низкую частоту неблагоприятных клинических исходов в этой подгруппе, переход к широкому использованию плазмы реконвалесцентов в практической работе представляется сомнительным.

Хотя переливание крови является приемлемым лечебным вмешательством для большинства пациентов, существует подгруппа населения, которая не будет склонна согласиться на переливание аллогенной крови. Кроме того, в большинстве стран переливание продуктов крови связано с необходимостью выполнения ряда нормативных требований.

## Обоснование

Рассмотренные в совокупности фактические данные, ценностные ориентиры и предпочтения, а также вопросы практического осуществления легли в основу настоящей рекомендации не применять плазму реконвалесцентов для лечения пациентов с нетяжелым течением COVID-19. Важнейшим соображением является то, что с учетом отсутствия каких-либо доказанных преимуществ в отношении любого из крайне важных или важных клинических исходов как при нетяжелом, так и при тяжелом/крайне тяжелом течении COVID-19, группа по разработке руководящих принципов не видит оснований для задействования ресурсов (включая временные и финансовые), необходимых для организации процесса по переливанию реконвалесцентной плазмы. При вынесении этой рекомендации также учитывались возможные риски данного лечебного вмешательства (несмотря на отсутствие соответствующих доказательств в резюме фактических данных, такую возможность при переливании препаратов крови исключить нельзя), низкий исходный риск летального исхода, потребности в искусственной вентиляции легких и госпитализации при нетяжелых формах инфекции, а также практические трудности, связанные с введением плазмы реконвалесцентов.

### Титры антител

Показатели титров нейтрализующих антител существенно различались между исследованиями, при этом более чем в половине исследований не сообщалось о титрах антител у реципиентов либо соответствующие показатели не учитывались. Более того, в самом крупном исследовании (RECOVERY) не было представлено никаких сведений об титрах антител в донорской плазме. Даже при наличии такой информации методы тестирования и объемы трансфузии были разными. Указанные ограничения не позволили провести анализ на основании уровня титра антител в донорской плазме или оценить достоверность эффектов, наблюдавшихся в подгруппах.

### Возможность применения

Поскольку во всех рассмотренных РКИ участвовали взрослые пациенты за исключением беременных женщин, применимость данной рекомендации к детям и беременным женщинам остается невыясненной. ГРР не имела оснований предполагать, что ответ на лечение плазмой реконвалесцентов у детей, страдающих COVID-19, будет отличаться. С другой стороны, риск госпитализации у детей, как правило, крайне низок, и ГРР пришла к выводу о том, что при отсутствии иммуносупрессии или другого значимого фактора риска детям не следует проводить данное вмешательство.

## Клиническая проблема/вопрос PICO

**Популяция:** пациенты с нетяжелым течением COVID-19

**Вмешательство:** плазма реконвалесцентов

**Сравнение:** стандарт оказания помощи

### Резюме

#### Резюме фактических данных

При составлении резюме фактических данных по плазме реконвалесцентов использовали ОДСМА 16 РКИ с участием 16 236 пациентов с нетяжелым, тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания. Все РКИ были зарегистрированными, при этом 80% были опубликованы в рецензируемых научных журналах, а 20% доступны в форме предварительной публикации. Практически все участники исследования (99%) находились на лечении в стационаре; из них 15% были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Один процент пациентов был набран в амбулаторных условиях. Ни в одном из включенных исследований не участвовали дети или беременные женщины. В [таблице](#) представлены характеристики соответствующих РКИ, при этом в двух исследованиях сравнение с плазмой проводилось в отношении плацебо, и они не были включены в резюме фактических данных. Группе известно о двух других опубликованных РКИ, в которых проводилось сравнение применения плазмы реконвалесцентов со стандартным лечением или плацебо [104]/[105]. Результаты этих исследований не были учтены в последнем представленном экспертной группе анализе, на основании которого были вынесены рекомендации.

В сводной таблице результатов наблюдений, составленной в соответствии с методологией GRADE, представлены относительные и абсолютные эффекты применения реконвалесцентной плазмы для лечения пациентов с нетяжелым течением COVID-19 по сравнению со стандартом оказания помощи в разбивке по конечным результатам, представляющим интерес, с указанием соответствующей степени убедительности данных.

При составлении резюме фактических данных использовались ОДСМА [2], в которых были объединены данные по смертности, полученные в четырех РКИ с участием 1602 пациентов, и меньший объем данных по другим исходам, за исключением аллергических реакций (8 РКИ, 243 пациента). В разделе 7 приведены сведения об источниках оценок риска в исходный момент времени, на основе которых осуществлялся расчет величины абсолютного эффекта.

#### Анализ в подгруппах

Экспертной группой было запланировано проведение анализа данных в подгруппах, выделенных по следующим критериям.

1. Возраст: взрослые пациенты молодого возраста (моложе 70 лет) по сравнению с лицами старшего возраста (70 лет и старше).
2. Тяжесть течения заболевания (на момент начала лечения): нетяжелое по сравнению с тяжелым и крайне тяжелым течением.
3. Лечебная доза: плазма с высоким титром антител по сравнению с плазмой с низким титром антител.

Анализ в подгруппах выполнен для пациентов со всеми формами заболевания. Ввиду недостаточного объема данных по большинству подгрупп в отношении интересующих исходов проведение анализа в подгруппах не было возможным.

Результаты выполненного анализа в тех подгруппах, по которым имелись данные, свидетельствовали об отсутствии значимого влияния данного вмешательства на уровень смертности в подгруппах, выделенных на основе тяжести заболевания ( $p=0,80$ ) и возраста ( $p=0,84$ ), а также на потребность в искусственной вентиляции легких в подгруппах пациентов с различной тяжестью заболевания ( $p=0,17$ ).

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство плазма реконвалесцентов	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b> ближе к 90 дням	Отношение шансов: 0,83 (95% ДИ: 0,43–1,46) На основании данных по 1602 пациентам в 4 исследованиях <sup>1</sup> (рандомизированный контроль)	<b>3</b> на 1000	<b>2</b> на 1000  Разница: <b>меньше на 1 на 1000</b> (95% ДИ: меньше на 2 – больше на 1)	Высокая <sup>2</sup>	Назначение реконвалесцентной плазмы не оказывает значимого влияния на уровень смертности

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство плазма реконвалесцентов	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Искусственная вентиляция легких</b> ближе к 90 дням	Отношение шансов: 0,71 (95% ДИ: 0,18–1,77) На основании данных по 705 пациентам в 3 исследованиях <sup>3</sup> (рандомизированный контроль)	<b>6</b> на 1000	<b>4</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки <sup>4</sup>	Применение реконвалесцентной плазмы предположительно не приводит к снижению потребности в искусственной вентиляции легких
<b>Острое посттрансфузионное повреждение легких (TRALI-синдром)</b> в 28-дневный период	На основании данных по 1365 пациентам в 4 исследованиях <sup>5</sup> (рандомизированный контроль)	<b>0</b> на 1000	<b>0</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки <sup>6</sup>	Предположительно, применение реконвалесцентной плазмы не приводит к значимому повышению частоты развития циркуляторной перегрузки, вызванной трансфузией
<b>Циркуляторная перегрузка, вызванная трансфузией (TACO-синдром)</b> в 28-дневный период	На основании данных по 1442 пациентам в 4 исследованиях <sup>7</sup> (рандомизированный контроль)	<b>0</b> на 1000	<b>5</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки <sup>8</sup>	Предположительно, применение реконвалесцентной плазмы не приводит к значимому повышению частоты развития циркуляторной перегрузки, вызванной трансфузией
<b>Аллергические реакции</b> в 28-дневный период	Отношение шансов: 3,25 (95% ДИ: 1,27–9,3) На основании данных по 15 243 пациентам в 8 исследованиях <sup>9</sup> (рандомизированный контроль)	<b>3</b> на 1000	<b>10</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>10</sup>	Вероятно, применение реконвалесцентной плазмы не приводит к значимому повышению частоты развития аллергических реакций.

1. Систематический обзор. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** контрольная группа исследования, по данным которого изучается вмешательство. **Справочные материалы:** [106], [110], [107], [109].
2. **Риск систематической ошибки: серьезный риск отсутствует.** ГРР приняла решение не понижать степень убедительности данных из-за систематической ошибки, связанной с отсутствием маскировки данных .
3. Систематический обзор. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** контрольная группа исследования, по данным которого изучается вмешательство. **Справочные материалы:** [107], [106], [110].
4. **Риск систематической ошибки: существенный. Неоднозначность трактовки данных: несущественная.** ГРР приняла решение не понижать степень убедительности данных из-за неоднозначности трактовки, так как доверительный интервал не накрывает области, соответствующие важным преимуществам, а также серьезному вреду.
5. Систематический обзор. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** контрольная группа исследования, по данным которого изучается вмешательство. **Справочные материалы:** [112], [107], [108], [111].
6. **Риск систематической ошибки: существенный.** Большинство пациентов были набраны в исследования, в которых метод маскировки данных не применялся. **Неоднозначность трактовки данных: несущественная.** ГРР приняла решение не понижать степень убедительности данных из-за неоднозначности трактовки данных, так как важные преимущества не попадают в доверительный интервал, а уровень исходного риска крайне низок.
7. Систематический обзор. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** контрольная группа исследования, по данным которого изучается вмешательство. **Справочные материалы:** [112], [111], [106], [108].
8. **Риск систематической ошибки: существенный.** Большинство пациентов были набраны в исследования, в которых метод маскировки данных не применялся. **Неоднозначность трактовки данных: несущественная.** ГРР приняла решение не понижать степень убедительности данных из-за неоднозначности трактовки данных, поскольку важные преимущества не попадают в доверительный интервал, а уровень исходного риска крайне низок.
9. Систематический обзор. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** контрольная группа исследования, по данным которого изучается вмешательство. **Справочные материалы:** [111], [113], [115], [114], [112], [109], [106], [108].
10. **Риск систематической ошибки: существенный.** Риск систематической ошибки был низким в двух исследованиях (491 пациент; 3% от общего числа пациентов), в то время как в шести исследованиях (с участием 14 910 пациентов) — высоким. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Группа признала, что нежелательный эффект в виде повышения частоты аллергических реакций попадает в доверительный интервал, однако подчеркнула, что исходный риск является низким.

## Для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

### Только в условиях проведения исследований

Группа не рекомендует применение плазмы реконвалесцентов для лечения пациентов с COVID-19 за исключением случаев клинических испытаний (*рекомендуется применять только в рамках научных исследований*).

### Практические сведения

ГРР вынесла рекомендацию не применять плазму реконвалесцентов для лечения пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 за исключением случаев проведения клинических испытаний и настоятельную рекомендацию не применять плазму реконвалесцентов для лечения пациентов с нетяжелым течением COVID-19. С учетом высказанных в настоящих рекомендациях не будут подробно рассматриваться многие практические вопросы, связанные с клиническим использованием плазмы реконвалесцентов, включая, в том числе, отбор и привлечение потенциальных доноров, заготовку плазмы, ее хранение и распределение, а также трансфузию реконвалесцентной плазмы реципиентам.

### Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

#### Преимущества и вред

Применение реконвалесцентной плазмы для лечения пациентов с тяжелым/крайне тяжелым течением заболевания может не оказывать значимого влияния на уровень смертности, потребность в искусственной вентиляции легких, продолжительность времени до появления клинического улучшения, продолжительность пребывания в стационаре или количество дней без пребывания на искусственной вентиляции легких.

Применение плазмы реконвалесцентов, вероятно, не приводит к значимому повышению риска развития острого посттрансфузионного повреждения легких (TRALI-синдром), циркуляторной перегрузки, вызванной трансфузией (ТАСО-синдром), или аллергических реакций. Вместе с тем, несмотря на отсутствие соответствующих доказательств в резюме фактических данных, при переливании препаратов крови нельзя полностью исключать возможность развития побочных явлений.

#### Убедительность фактических данных

Фактические данные по влиянию данного вмешательства на уровень смертности имели низкую степень убедительности ввиду косвенного характера данных, неоднозначности их трактовки и риска систематической ошибки. Группа по разработке руководящих принципов понизила оценку степени убедительности фактических данных до низкой в отношении потребности в искусственной вентиляции легких, продолжительности пребывания в стационаре и количества дней без пребывания на искусственной вентиляции легких ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки данных, а в отношении продолжительности времени до появления клинического улучшения – в связи с крайней неоднозначностью трактовки данных.

Степень убедительности фактических данных в отношении частоты развития острого посттрансфузионного повреждения легких и циркуляторной перегрузки, вызванной трансфузией, была оценена как средняя в связи с высокой вероятностью систематической ошибки, а в отношении аллергических реакций – как средняя ввиду вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных.

#### Ценностные ориентиры и предпочтения

После рассмотрения данных с точки зрения согласованных ценностных ориентиров и предпочтений (см. раздел 7) члены ГРР пришли к выводу о том, что, с учетом имеющихся фактических данных по соотношению пользы и вреда, практически все надлежащим образом информированные пациенты будут склонны отказаться от применения донорской плазмы реконвалесцентов. К другим важным с точки зрения популяции аспектам, которые были приняты во внимание, относились практическая осуществимость, приемлемость, обеспечение равноправного доступа и ценовые соображения (см. раздел 7).

## Ресурсная оснащенность и другие аспекты

### Приемлемость и практическая осуществимость

ГРР отметила, что применение плазмы реконвалесцентов требует значительных ресурсных затрат на отбор потенциальных доноров, тестирование доноров с целью подтверждения достаточного титра антител к вирусу SARS-CoV-2, заготовку донорской плазмы, ее хранение и транспортировку к месту нахождения реципиента, а также введение плазмы пациенту. Кроме того, данный процесс является дорогостоящим и занимает много времени.

Хотя переливание крови является приемлемым лечебным вмешательством для большинства пациентов, существует подгруппа населения, которая не будет склонна согласиться на переливание аллогенной крови. Кроме того, в большинстве стран переливание продуктов крови связано с необходимостью выполнения ряда нормативных требований.

## Обоснование

После всестороннего обсуждения данного вопроса группа приняла решение вынести рекомендацию против применения плазмы реконвалесцентов для лечения пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 за исключением случаев клинических испытаний. Принимая во внимание низкую степень убедительности фактических данных, свидетельствующих о том, что применение плазмы реконвалесцентов влияет незначительно либо совсем не влияет на показатель смертности, потребность в искусственной вентиляции легких и продолжительность времени до клинического улучшения состояния и вместе с тем несет в себе риски возникновения негативных побочных эффектов (несмотря на отсутствие соответствующих доказательств в резюме фактических данных, такую возможность при переливании препаратов крови исключить невозможно), экспертная группа высказала мнение о целесообразности дальнейшего изучения эффекта данного вмешательства в отношении этих важных для пациентов исходов. Решение сосредоточить исследования на подгруппе пациентов с тяжелым/крайне тяжелым течением COVID-19 было также обусловлено возможностями практической реализации (такие пациенты уже госпитализированы) и уровнем исходного риска наступления летального исхода и потребности в поддержании жизненно важных функций организма (выше при тяжелом/крайне тяжелом течении COVID-19). Экспертная группа определила, что наиболее приоритетными задачами будущих исследований являются изучение применения плазмы с высоким титром антител, а также учет сведений о титре антител в донорской плазме и объеме произведенной трансфузии, необходимых для получения представления об уровне снижения титров антител у реципиента. Кроме того, группа экспертов выделила в качестве наиболее приоритетного направления будущих исследований вопросы применения реконвалесцентной плазмы у серонегативных пациентов с COVID-19.

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

## Клиническая проблема/вопрос PICO

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

**Вмешательство:** плазма реконвалесцентов

**Сравнение:** стандарт оказания помощи

## Резюме

### Резюме фактических данных в отношении плазмы реконвалесцентов

Резюме фактических данных представлено в разделе, посвященном подгруппе пациентов с нетяжелым течением COVID-19. В нем приводятся подробные сведения об ОДСМА и 16 включенных исследованиях с участием пациентов с различной тяжестью заболевания, а также результаты анализа в подгруппах, не выявившего достоверных эффектов в зависимости от возраста, тяжести заболевания или использованной дозы реконвалесцентной плазмы.

В сводной таблице результатов наблюдений, составленной в соответствии с методологией GRADE, представлены относительные и абсолютные эффекты применения реконвалесцентной плазмы для лечения пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 по сравнению со стандартом оказания помощи в разбивке по конечным результатам, представляющим интерес, с указанием соответствующей степени убедительности данных.

При составлении резюме фактических данных использовались ОДСМА [2], в которых были объединены данные по смертности, полученные в 10 РКИ с участием 14 366 пациентов, и меньший объем данных по другим исходам.

## Оценка риска в исходный момент времени

Для оценки важного показателя смертности в группе пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания 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 заболевания с внесением поправки на лечебный эффект применения кортикоидов. При оценке других исходов группа использовала медианное значение соответствующего показателя в контрольной группе РКИ, данные которых включались в анализ (см. раздел 7).

### Анализ в подгруппах

Экспертной группой было запланировано проведение анализа данных в подгруппах, выделенных по следующим критериям.

1. Возраст: взрослые пациенты молодого возраста (моложе 70 лет) по сравнению с лицами старшего возраста (70 лет и старше).
2. Тяжесть течения заболевания (на момент начала лечения): нетяжелое по сравнению с тяжелым и крайне тяжелым течением.
3. Лечебная доза: плазма с высоким титром антител по сравнению с плазмой с низким титром антител.

Ввиду недостаточного объема данных по большинству подгрупп в отношении интересующих исходов проведение анализа в подгруппах не было возможным.

Результаты выполненного анализа в тех подгруппах, по которым имелись данные, свидетельствовали об отсутствии значимого влияния данного вмешательства на уровень смертности в подгруппах, выделенных на основе тяжести заболевания ( $p=0,80$ ) и возраста ( $p=0,84$ ), а также на потребность в искусственной вентиляции легких в подгруппах пациентов с различной тяжестью заболевания ( $p=0,17$ ).

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство плазма реконвалесцентов	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b> ближе к 90 дням	Отношение шансов: 0,92 (95% ДИ: 0,7–1,12) На основании данных по 14 366 пациентам в 10 исследованиях <sup>1</sup> (рандомизированный контроль)	<b>130</b> на 1000	<b>121</b> на 1000	<b>Крайне низкая</b> Ввиду косвенного характера данных, риска систематической ошибки и неоднозначности трактовки <sup>2</sup>	Использование конвалесцентной плазмы может оказывать слабое или нулевое воздействие на показатель смертности
<b>Искусственная вентиляция легких</b> ближе к 90 дням	Отношение шансов: 0,92 (95% ДИ: 0,46–1,68) На основании данных по 623 пациентам в 5 исследованиях <sup>3</sup> (рандомизированный контроль)	<b>86</b> на 1000	<b>80</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки данных <sup>4</sup>	Применение реконвалесцентной плазмы вероятно не приводит к снижению потребности в искусственной вентиляции легких
<b>Острое посттрансфузионное повреждение легких (TRALI-синдром)</b> в 28-дневный период	На основании данных по 1 365 пациентам в 4 исследованиях <sup>5</sup> (рандомизированный контроль)	<b>0</b> на 1000	<b>0</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки <sup>6</sup>	Предположительно, применение реконвалесцентной плазмы не приводит к значимому повышению частоты развития циркуляторной перегрузки, вызванной трансфузией
<b>Циркуляторная перегрузка, вызванная трансфузией (ТАСО-синдром)</b> в 28-дневный период	На основании данных по 1 442 пациентам в 4 исследованиях <sup>7</sup> (рандомизированный контроль)	<b>0</b> на 1000	<b>5</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки <sup>8</sup>	Предположительно, применение реконвалесцентной плазмы не приводит к значимому повышению частоты развития циркуляторной перегрузки, вызванной трансфузией

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство плазма реконвалесцентов	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Аллергические реакции</b> в 28-дневный период	Отношение шансов: 3,25 (95% ДИ: 1,27–9,3) На основании данных по 15 243 пациентам в 8 исследований <sup>9</sup> (рандомизированный контроль)	<b>3</b> на 1000	<b>10</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>10</sup>	Вероятно, применение реконвалесцентной плазмы не приводит к значимому повышению частоты развития аллергических реакций.
<b>Время до клинического улучшения</b>	Меньший показатель предпочтителен. На основании данных по 472 участникам в 3 исследованиях <sup>11</sup> (рандомизированный контроль)	<b>15,0</b> (среднее значение)	<b>15,0</b> (среднее значение)	<b>Низкая</b> Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных <sup>12</sup>	Применение реконвалесцентной плазмы может не оказывать влияния на время до клинического улучшения
<b>Длительность госпитализации</b>	Единица измерения: день Предпочтителен более низкий уровень На основании данных по 1 015 пациентам в 7 исследованиях <sup>13</sup> (рандомизированный контроль)	<b>11,7</b> дня (среднее значение)	<b>11,0</b> дня (среднее значение)	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки данных <sup>14</sup>	Применение реконвалесцентной плазмы вероятно не оказывает влияния на продолжительность пребывания в стационаре
<b>Дни без ИВЛ</b> в 28-дневный период	Единица измерения: день Предпочтителен более высокий уровень На основании данных по 2 859 пациентам в 3 исследованиях <sup>15</sup> (рандомизированный контроль)	<b>13,7</b> дня (среднее значение)	<b>13,0</b> дня (среднее значение)	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки данных <sup>16</sup>	Вероятно, применение реконвалесцентной плазмы не оказывает влияния на количество дней без пребывания на искусственной вентиляции легких

1. Систематический обзор. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** контрольная группа исследования, по данным которого изучается вмешательство. **Справочные материалы:** [117], [113], [112], [119], [118], [114], [109], [115], [111], [116].
2. **Риск систематической ошибки: существенный. Косвенный характер данных: существенный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Как важные преимущества, так и серьезный вред попадают в доверительный интервал.
3. Систематический обзор. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** контрольная группа исследования, по данным которого изучается вмешательство. **Справочные материалы:** [108], [111], [116], [117], [115].
4. **Риск систематической ошибки: существенный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** ГРР сочла, что исходя из величины доверительных интервалов достаточно однократного понижения степени убедительности данных ввиду неоднозначности их трактовки.
5. Систематический обзор. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** контрольная группа исследования, по данным которого изучается вмешательство. **Справочные материалы:** [112], [111], [108], [107].
6. **Риск систематической ошибки: существенный.** Большинство пациентов были набраны в исследования, в которых метод маскировки данных не применялся. **Неоднозначность трактовки данных: несущественная.** ГРР приняла решение не понижать степень убедительности данных из-за неоднозначности трактовки данных, поскольку важные преимущества не попадают в доверительный интервал, а уровень исходного риска низок.
7. Систематический обзор. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** контрольная группа исследования, по данным которого изучается вмешательство. **Справочные материалы:** [106], [108], [111], [112].
8. **Риск систематической ошибки: существенный.** Большинство пациентов были набраны в исследования, в которых метод маскировки данных не применялся. **Неоднозначность трактовки данных: несущественная.** ГРР приняла решение не понижать степень убедительности данных из-за неоднозначности трактовки данных, поскольку важные преимущества не попадают в доверительный интервал, а уровень исходного риска низок.
9. Систематический обзор. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** контрольная группа исследования, по данным которого изучается вмешательство. **Справочные материалы:** [106], [113], [112], [108], [111], [114], [109], [115].

10. **Риск систематической ошибки: существенный.** Риск систематической ошибки был низким в двух исследованиях (491 пациент; 3% от общего числа пациентов), в то время как в шести исследованиях (с участием 14 910 пациентов) — высоким. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Группа признала, что нежелательный эффект в виде повышения частоты аллергических реакций попадает в доверительный интервал, однако подчеркнула, что исходный риск является низким.
11. Систематический обзор. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** контрольная группа исследования, по данным которого изучается вмешательство. **Справочные материалы:** [111].
12. Неоднозначность трактовки данных: крайняя.
13. Систематический обзор. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** контрольная группа исследования, по данным которого изучается вмешательство. **Справочные материалы:** [115], [117], [119], [118], [111], [116], [112].
14. **Риск систематической ошибки: существенный.** Во всех исследованиях, кроме одного, не применялся надлежащий метод маскировки данных. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Величина доверительных интервалов не позволяет исключить наличия небольшого, но важного преимущества.
15. Систематический обзор. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** контрольная группа исследования, по данным которого изучается вмешательство. **Справочные материалы:** [115], [113], [112].
16. **Риск систематической ошибки: существенный.** Практически все пациенты были рандомизированы в исследования, в которых не применялся метод маскировки данных. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Величина доверительных интервалов не позволяет исключить наличия важного преимущества.

### **6.10.1 Механизм действия**

Предполагается, что основной механизм действия реконвалесцентной плазмы реализуется после введения пациентам с активной инфекцией нейтрализующих антител, содержащихся в донорской плазме пациентов, которые перенесли данную инфекцию ранее и выработали против нее иммунитет [120]. Таким образом, вероятная эффективность указанного механизма действия зависит от того, сохраняется ли достаточная концентрация антител после разведения перелитого объема плазмы донора в крови реципиента. В этом случае важную роль играет как титр нейтрализующих антител в плазме донора, так и объем трансфузии. Данные, полученные в модельных испытаниях на переднеазиатских хомяках, свидетельствовали об эффективности применения антиковидной плазмы реконвалесцентов с титром антител 1:2560 и об отсутствии эффекта плазмы с титром 1:320 при введении препарата в объеме 1 мл, что с учетом среднего объема крови соответствует объему дозирования для человека, равному 300 мл [121].

Согласно предельным значениям, использованным в исследованиях, в которых изучалось клиническое применение реконвалесцентной плазмы и сообщалось о вводимой дозе с указанием титра нейтрализующих антител и объема трансфузии, введение 200 мл должно было привести к разведению препарата в среднем в 25 раз, а введение 1000 мл — в среднем в 5 раз по сравнению с титрами антител, регистрируемыми в крови донора (с учетом того, что средний объем циркулирующей крови человека составляет 5 л [122]). Следует также признать, что уровень концентрации (титр) нейтрализующих антител в реконвалесцентной плазме разных доноров может колебаться в широких пределах и что существуют различные методики для его измерения [123].

Кроме того, такие параметры, как титры антител, методология их определения и объем вводимой плазмы, использованные в исследованиях этого подхода к лечению COVID-19, существенно отличаются друг от друга. Следует также принять к сведению, что в некоторых исследованиях титр антител, заявленный как один из критериев отбора доноров, был выше, чем титр антител в использованной донорской плазме, что связано с различием в методологии их измерения в обоих случаях (например, для подтверждения соответствия донора критериям включения в исследование измеряли уровень общего IgG, а в дальнейшем оценивали титр специфических нейтрализующих антител [124]). При этом отмечается явная неопределенность данных в отношении дозы нейтрализующих антител, использованной в различных исследованиях, что в целом можно охарактеризовать следующим образом:

#### Исследования с участием пациентов с тяжелым/крайне тяжелым течением заболевания

- В 9 из 16 исследований не были установлены пороговые значения для титров нейтрализующих антител в плазме донора.
- В 12 из 16 исследований титр антител в плазме донора не регистрировали, что означает, что титр мог быть как высоким, так и низким. Вместе с тем в трех исследованиях из числа тех, в которых титр антител донора не регистрировали, применяли более низкие пороговые значения для титров антител: либо 1:160 (в двух исследованиях), либо 1:400.
- В самом масштабном исследовании (RECOVERY) титр антител доноров не учитывали, хотя критерием участия был титр антител на уровне выше 1:100.

- В одном (1/16) исследовании не было предоставлено сведений об объеме вводимой плазмы, то есть объем трансфузии мог быть как большим, так и малым.
- Данные об обоих показателях (объем трансфузии и титр антител у донора) имелись только по 6 из 16 исследований. Титры антител в донорской плазме составляли 1:80, 1:87, 1:300, 1:320, 1:526 и 1:640 при объемах трансфузии 300, 500, 400–600, около 480, 750–975 и 300 мл соответственно (по оценкам, дозы в пределах использованного диапазона различаются в 6 раз).

#### Исследования с участием пациентов с нетяжелым течением заболевания

- Применение плазмы реконвалесцентов для лечения пациентов с нетяжелым течением заболевания было изучено только в трех исследованиях, в которых использовали плазму с титрами антител 1:40, 1:292 и 1:3200 при объеме трансфузии 250–300 мл, 400 мл и 250 мл соответственно (по оценкам, дозы в пределах использованного диапазона различаются в 100 раз).
- В двух исследованиях изучали применение плазмы как при нетяжелых, так и при тяжелых/крайне тяжелых формах инфекции, при этом в одном из них титр антител не определяли, а в другом использовали трансфузию плазмы в объеме 200–250 мл +/- 75 мл с титром антител 1:160.

## 6.11 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. Они были подготовлены в связи с публикацией результатов исследований RECOVERY и REMAP-CAP от февраля 2021 г., а также ввиду поступления в ВОЗ к 1 июня 2021 г. данных нового исследования с участием 1020 пациентов, рандомизированных в группы прямого сравнения тоцилизумаба и сарилумаба в исследовании REMAP-CAP. В двенадцатой версии рекомендаций (опубликованы 15 сентября 2022 г.) ВОЗ обновила настоятельную рекомендацию в отношении барицитиниба для лечения пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, согласно которой допускается совместное назначение блокаторов рецепторов к IL-6 и барицитиниба. В тринадцатой версии документа (настоящее издание) изменений в рекомендации внесено не было.

### Для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

#### Настоятельная рекомендация в пользу применения

Применение блокаторов к IL-6 (тоцилизумаб или сарилумаб) рекомендуется (*настоятельная рекомендация в пользу применения*).

- Ранее была вынесена настоятельная рекомендация применять кортикоиды у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (см. раздел 6.15); у пациентов, отвечающих данным критериям тяжести, рекомендуется применять как кортикоиды, так и блокаторы рецепторов к IL-6.
- В настоящее время ингибитор JAK барицитиниб рекомендуется для лечения пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (см. раздел 6.4). Допускается совместное назначение блокаторов рецепторов к IL-6 и барицитиниба.

### 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 кортикоидами для перорального либо внутривенного применения с учетом как их высокой биодоступности, так и риска нарушений всасывания при дисфункции кишечника на фоне крайне тяжелого течения инфекции.

**Продолжительность.** Тоцилизумаб или сарилумаб вводят внутривенно в полной дозе, как правило на протяжении одного часа. Следующая доза может вводиться в период от 12 до 48 часов после первой; в крупных клинических испытаниях данный интервал отличался, так как лечащие врачи выбирали его на собственное усмотрение сообразно выраженной клинической ответа. Продолжительность одномоментно назначаемого курса кортикоидов 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 кортикоидами 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 рецидивирующими 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 [3]/[126]/[127]. В исследовании RECOVERY было показано снижение риска летального исхода в том числе в группе пациентов, получающих кортикостероиды и блокаторы рецепторов к IL-6, в связи с чем в двенадцатой версии этих рекомендаций ВОЗ была сделана обновленная рекомендация о допустимости комбинированного использования блокаторов рецепторов к IL-6 и баритиниба.

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 [1]. Тем не менее группа по разработке руководящих принципов выразила ряд опасений, связанных с тем, что на фоне непродолжительных сроков катамнестического наблюдения в большинстве исследований, а также трудности точной регистрации нежелательных явлений, таких как бактериальные инфекции или микозы, риски лечения блокаторами рецепторов к IL-6 могут быть недостаточно полно отражены в резюме фактических данных. Кроме того, испытания блокаторов рецепторов к IL-6, которые легли в основу этой 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 [125]. Ввиду недостаточного объема данных, проведение анализа в подгруппах по критериям повышения уровня маркеров воспаления, а также возраста не было возможным (см. раздел «Данные по итогам исследования»). 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 неоднозначности данных, вызванного различиями точечных оценок и отсутствием перекрытия доверительных интервалов.

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

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

## Ценостные ориентиры и предпочтения

После рассмотрения данных с точки зрения согласованных ценностных ориентиров и предпочтений (см. раздел 7) большинство членов ГРР пришли 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. ГРР предположила, что различия ценностных ориентиров и предпочтений разных пациентов в отношении этого вмешательства будут незначительными.

## Ресурсная оснащенность и другие аспекты

### Последствия для ресурсной оснащенности, обеспечения равноправия и соблюдения прав человека

ГРР отметила, что, по сравнению с некоторыми другими кандидатными средствами 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, эта 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, необходимо обеспечить стимул для задействования всех возможных механизмов улучшения доступа к этим средствам лечения в глобальном масштабе. 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 [6]. 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 абсолютная польза данного лечения является наибольшей. 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 настоящей рекомендации использовать блокаторы рецепторов к IL-6 (тоцилизумаб или сарилумаб) у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 группа по разработке руководящих принципов подчеркнула высокий уровень убедительности данных об улучшении выживаемости и снижении потребности в инвазивной искусственной вентиляции легких. Дополнительные данные исследования REMAP-CAP (см. раздел, посвященный резюме данных научных исследований) позволили прийти к более убедительным выводам относительно эквивалентности тоцилизумаба и сарилумаба.

Группа по разработке руководящих принципов признала неопределенность сведений, касающихся серьезных побочных явлений и бактериальных инфекций, однако пришла к выводу о том, что наличие данных в пользу преимуществ, касающихся двух наиболее важных для пациентов исходов, позволяет вынести настоящую рекомендацию. К числу важных соображений относятся аспекты, связанные со стоимостью и обеспечению доступности, и группа признала, что данная рекомендация может усугубить неравенство в вопросах здоровья. Группа надеется, что эта рекомендация создаст стимул для решения указанных проблем и обеспечения доступности в различных регионах и странах. Группа предположила, что значимых различий ценностных ориентиров и предпочтений пациентов выявлено не будет, а другие ситуационные факторы не повлияют на рекомендацию (см. раздел, посвященный фактическим сведениям, лежащим в основе данного решения).

## Анализ в подгруппах

Группа по разработке руководящих принципов 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 разработке руководящих принципов изучила данные сравнительного анализа в подгруппах пациентов, получавших и не получавших кортикоиды в исходный момент времени, было решено, что вынесение рекомендаций по блокаторам рецепторов к IL-6 в подгруппах лиц, не получающих кортикоиды, нецелесообразно, так как все пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 должны получать кортикоиды (см. ниже текст предыдущей настоящей 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.

## Значение блокаторов рецепторов к IL-6 и барицитиниба

Ранее группой была вынесена настоящая рекомендация применять барицитиниб или блокаторы рецепторов к IL-6 (тоцилизумаб и сарилумаб) в качестве взаимозаменяемых средств, используемых в дополнение к кортикоидам для лечения пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19. Группа по разработке руководящих принципов сочла необходимым не рекомендовать комбинированное применение трех данных препаратов с иммуносупрессивным эффектом до появления убедительных сведений о дополнительной ценности. В исследовании RECOVERY были получены данные такого рода, и они свидетельствуют о том, что комбинированное применение кортикоидов, блокаторов рецепторов к IL-6 и барицитиниба приносит дополнительные преимущества в отношении показателя выживаемости [39]. В частности, в условиях исследования RECOVERY барицитиниб наряду с кортикоидами и блокаторами рецепторов к IL-6 получали 2659 пациентов. В данной подгруппе пациентов наблюдался эффект барицитиниба, который был сопоставим с полезным действием барицитиниба в группе пациентов, не получавших лечение блокаторами рецепторов к IL-6 [39]. Хотя три каждый из этих препаратов с иммуносупрессивным эффектом рекомендован к применению, и допускается их совместное использование, по предположению группы, в ряде ситуаций клиницисты могут предпочесть назначение менее агрессивной иммуносупрессивной терапии и/или пошаговое комбинирование препаратов при лечении пациентов с ухудшающейся динамикой состояния. Вместе с тем прямого сравнения этих препаратов не проводилось, и, по мнению группы, при возникновении подобной ситуации выбор клинициста между барицитинибом и блокаторами рецепторов к IL-6 должен основываться на имеющемся опыте и удобстве применения этих препаратов; принятой в учреждении политике использования; путем введения препарата (барицитиниб принимают внутрь; блокаторы рецепторов к IL-6 вводят внутривенно); и соображениях стоимости.

## 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 разработке руководящих принципов 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 полиартркулярный 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, ГРР 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 эту популяцию, с другой стороны, не имеется оснований предполагать иной ответ на лечение по сравнению с остальными взрослыми пациентами. Тем не менее данный препарат способен проникать через плацентарный барьер, и хотя последствия временной иммуносупрессии плода не выяснены, необходимо соотносить их с потенциальной пользой для матери.

## Клиническая проблема/вопрос PICO

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

**Вмешательство:** барицитиниб

**Сравнение:** блокаторы рецепторов к интерлейкину-6

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение блокаторы рецепторов к IL-6	Вмешательство барицитиниб	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b>	Отношение шансов: 0,77 (95% ДИ: 0,53–1,1) На основании данных по 2 659 пациентам в 3 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>118</b> на 1000	<b>96</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных и продолжающегося набора в крупное РКИ <sup>1</sup>	Применение барицитиниба вероятно приводит к снижению показателя смертности
<b>Искусственная вентиляция легких</b>	Отношение шансов: 1,01 (95% ДИ: 0,61–1,6) На основании данных по 2 434 пациентам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>94</b> на 1000	<b>96</b> на 1000	<b>Низкая</b> В связи с крайней неоднозначностью трактовки данных <sup>2</sup>	Вероятно, влияние на потребность в искусственной вентиляции легких минимально или отсутствует
<b>Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата</b>	На основании данных по 2 309 пациентам в 4 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>0</b> на 1000	<b>1</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных <sup>3</sup>	Предположительно, различия по критерию нежелательных явлений, приводящих к отмене, минимальны или отсутствуют
<b>Продолжительность госпитализации</b>	Меньший показатель предпочтителен На основании данных по 2652 участникам в 3 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>8,1</b> дней (медианное значение)	<b>11,2</b> дней (среднее значение)	<b>Крайне низкая</b> В связи с высокой вероятностью систематической ошибки, существенным неедиобразием данных и крайней неоднозначностью их трактовки <sup>4</sup>	Влияние на продолжительность сроков госпитализации остается крайне неопределенным
<b>Продолжительность искусственной вентиляции легких</b>	Меньший показатель предпочтителен На основании данных по 328 участникам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>13,8</b> дней (медианное значение)	<b>11,6</b> дней (среднее значение)	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>5</sup>	Применение барицитиниба вероятно способствует сокращению продолжительности искусственной вентиляции легких
<b>Время до достижения клинически стабильного состояния</b>	Меньший показатель предпочтителен На основании данных по 2558 участникам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>8,4</b> дней (медианное значение)	<b>8,9</b> дней (среднее значение)	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>6</sup>	Существенное влияние на сроки до клинического улучшения состояния может отсутствовать

1. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал накрывает область несущественных различий.
2. **Риск систематической ошибки: серьезный риск отсутствует.** Большая часть данных о блокаторах рецепторов к интерлейкину-6 накоплена в исследованиях, в которых имело место раскрытие данных. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Доверительный интервал накрывает как область важных преимуществ, так и область серьезного вреда.
3. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал накрывает область незначительного, однако вместе с тем важного вреда.
4. **Риск систематической ошибки: существенный.** Большая часть данных о блокаторах рецепторов к интерлейкину-6 накоплена в исследованиях, в которых имело место раскрытие данных. **Неединоеобразие: существенное.** Результаты исследований, посвященных блокаторам рецепторов к интерлейкину-6, противоречивы: прием ряда препаратов приводил к повышению продолжительности госпитализации, тогда как прием других – к сокращению. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Доверительный интервал накрывает как область важных преимуществ, так и область серьезного вреда.
5. **Риск систематической ошибки: существенный.** Большая часть данных о блокаторах рецепторов к интерлейкину-6 накоплена в исследованиях, в которых имело место раскрытие данных. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал накрывает область несущественных различий.
6. **Риск систематической ошибки: существенный.** Большая часть данных о блокаторах рецепторов к интерлейкину-6 накоплена в исследованиях, в которых имело место раскрытие данных. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал охватывает как область существенного вреда, так и существенных преимуществ (для минимально значимых различий используется пороговое значение 1 день).

## Клиническая проблема/вопрос PICO

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

**Вмешательство:** блокаторы рецепторов к IL-6

**Сравнение:** стандарт оказания помощи

## Резюме

### Резюме фактических данных

При составлении резюме фактических данных по блокаторам рецепторов к IL-6 использовались ОДСМА [8] 30 РКИ с участием 10 618 пациентов, на основании которого были получены относительные оценки влияния на важные для пациентов исходы, за исключением показателя смертности, данные о котором получены из проспективного метаанализа (ПМА) [127]. Все исследования, включенные в ОДСМА, были зарегистрированными, и в них принимали участие пациенты с тяжелым или крайне тяжелым течением заболевания, связанного с COVID-19 (таблица с описанием исследований предоставляетя по запросу). При этом 37% этих исследований были опубликованы в рецензируемых журналах, 3% были доступны в форме предварительной публикации и 60% были завершены, но не опубликованы.

Резюме фактических данных по смертности было основано на ПМА данных 27 РКИ с участием 10 930 пациентов [127]. Данные ПМА использовались в отношении показателя смертности, так как они включали дополнительные неопубликованные сведения по этому конечному результату. Группа по разработке руководящих принципов отметила, что стандартный порядок оказания помощи, возможно, отличается в различных центрах и районах, а также изменяется с течением времени. Тем не менее, принимая во внимание поступление всех данных из РКИ, необходимо обеспечить сбалансированность между группами пациентов, рандомизированных в группу исследуемого препарата или лечения по стандарту, по критерию назначения сопутствующих видов лечения, которые относятся к стандарту оказания помощи.

В сводной таблице результатов наблюдений, составленной в соответствии с методологией GRADE, представлены относительные и абсолютные эффекты применения блокаторов рецепторов к IL-6 для лечения пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 по сравнению со стандартом оказания помощи в разбивке по конечным результатам, представляющим интерес, с указанием соответствующей степени убедительности данных. В разделе 7 приведены сведения об источниках оценок риска в исходный момент времени, на основе которых осуществлялся расчет величины абсолютного эффекта.

## Анализ в подгруппах

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

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

При сравнении тоцилизумаба и сарилумаба на основе ПМА данных за эффект в подгруппах получено не было [127]. Вместе с тем объем данных о сравнении комбинации тоцилизумаба и стероидов с приемом только стероидов (ОШ 0,77, 95% ДИ 0,68–0,87), превышает (и, следовательно, обеспечивает большую точность) объем данных о сравнении комбинации сарилумаба и стероидов с приемом только стероидов (ОШ 0,92, 95% ДИ 0,61–1,38).

В дополнение к этим данным в подгруппах группа по разработке руководящих принципов рассмотрела результаты прямого сравнения, выполненного в ходе исследования REMAP-CAP, которое не показало различий между тоцилизумабом и сарилумабом в популяции пациентов, получающих кортикоиды (величина показателя смертности: 36,5% в группе лечения тоцилизумабом и 33,9% в группе лечения сарилумабом). Сравнительная оценка в рамках СМА комбинаций тоцилизумаба и стероидов с комбинацией сарилумаба и стероидов, в которой учитывались как прямые, так и косвенные данные, позволила получить данные средней степени убедительности об отсутствии различий в эффекте данных препаратов (ОШ 1,07, 95% ДИ 0,86–1,34) [1]/[3].

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство блокаторы рецепторов к IL-6	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b> (пациенты с тяжелой и крайне тяжелой формой заболевания)	Отношение шансов: 0,86 (95% ДИ: 0,79–0,95) На основании данных по 10 930 пациентам в 27 исследованиях <sup>1</sup> (рандомизированный контроль)	<b>130</b> на 1000	<b>114</b> на 1000	<b>Высокая</b>	Применение блокаторов рецепторов к IL-6 приводит к снижению потребности в искусственной вентиляции легких
<b>Искусственная вентиляция легких</b>	Отношение шансов: 0,72 (95% ДИ: 0,57–0,9) На основании данных по 5 686 пациентам в 9 исследованиях <sup>2</sup> (рандомизированный контроль)	<b>86</b> на 1000	<b>63</b> на 1000	<b>Высокая</b>	Применение блокаторов рецепторов к IL-6 приводит к снижению потребности в искусственной вентиляции легких
<b>Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата</b>	Отношение шансов: 0,5 (95% ДИ: 0,03–0,08) На основании данных по 815 пациентам в 2 исследованиях <sup>3</sup> (рандомизированный контроль)	<b>9</b> на 1000	<b>5</b> на 1000	<b>Крайне низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и крайней неоднозначности трактовки <sup>4</sup>	Влияние блокаторов рецепторов к IL-6 на развитие нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата, не определено

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство блокаторы рецепторов к IL-6	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Бактериальные инфекции</b>	Отношение шансов: 0,95 (95% ДИ: 0,72–1,29) На основании данных по 3 548 пациентам в 18 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>101</b> на 1000	<b>96</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки данных <sup>5</sup>	Применение блокаторов рецепторов к IL-6 может не приводить к увеличению частоты вторичных бактериальных инфекций
<b>Продолжительность искусственной вентиляции легких</b>	Меньший показатель предпочтителен На основании данных по 1189 участникам в 10 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>14,7</b> Среднее значение	<b>13,5</b> Среднее значение	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки данных <sup>6</sup>	Использование блокаторов рецепторов к IL-6 может способствовать сокращению продолжительности искусственной вентиляции легких
<b>Продолжительность госпитализации</b>	Меньший показатель предпочтителен На основании данных по 6665 участникам в 9 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>12,8</b> Среднее значение	<b>8,3</b> Среднее значение	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенного неедиобразия <sup>7</sup>	Применение блокаторов рецепторов к IL-6 может способствовать сокращению продолжительности госпитализации

- Уровень для сравнения/группа сравнения:** первичное исследование [15]. 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 кортикоステроидов в рамках стандарта оказания помощи (16% исходный риск x ОР 0,79 для кортикостероидов = 13%). По мнению членов ГРР, 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 [3]. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** первичное исследование. 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 кортикостеरоидов в рамках стандарта оказания помощи (16% исходный риск x ОР 0,79 для кортикостероидов = 13%). По мнению членов ГРР, 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. **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:** [3].
- 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. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Присвоен более низкий ранг в связи с наличием риска систематической ошибки из-за отсутствия маскировки данных. 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. **Неедиобразие: существенное.** Присвоен более низкий ранг в связи с различиями точечных оценок и отсутствием перекрытия доверительных интервалов.

## Клиническая проблема/вопрос PICO

**Популяция:** стратифицированный риск в исходный момент времени – пациенты с инфекцией COVID-19 (любая тяжесть заболевания)

**Вмешательство:** ингибитор IL-6

**Сравнение:** стандарт оказания помощи

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство ингибитор IL-6	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b> (пациенты с крайне тяжелым течением заболевания) <sup>1</sup>	Отношение шансов: 0,86 (95% ДИ: 0,79–0,95) На основании данных по 10 930 пациентам в 27 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>300</b> на 1000	<b>269</b> на 1000	<b>Высокая</b>	Применение ингибиторов IL-6 приводит к снижению смертности
<b>Смертность</b> (пациенты с крайне тяжелым течением заболевания) <sup>2</sup>	Отношение шансов: 0,86 (95% ДИ: 0,79–0,95) На основании данных по 10 930 пациентам в 27 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>100</b> на 1000	<b>87</b> на 1000	<b>Высокая</b>	Применение ингибиторов IL-6 приводит к снижению смертности
<b>Искусственная вентиляция легких</b>	Отношение шансов: 0,72 (95% ДИ: 0,57–0,9) На основании данных по 5 686 пациентам в 9 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>116</b> на 1000	<b>86</b> на 1000	<b>Высокая</b>	Применение ингибиторов IL-6 приводит к снижению потребности в искусственной вентиляции легких
<b>Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата</b>	Отношение шансов: 0,5 (95% ДИ: 0,03–9,08) На основании данных по 815 пациентам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>9</b> на 1000	<b>5</b> на 1000	<b>Крайне низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и крайней неоднозначности трактовки <sup>3</sup>	Влияние ингибиторов IL-6 на развитие нежелательных явлений, приводящих к отмене, не определено
<b>Бактериальные инфекции</b>	Отношение шансов: 0,95 (95% ДИ: 0,72–1,29) На основании данных по 3 548 пациентам в 18 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>101</b> на 1000	<b>96</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки данных <sup>4</sup>	Применение ингибиторов IL-6 вероятно не приводит к увеличению частоты вторичных бактериальных инфекций
<b>Продолжительность искусственной вентиляции легких</b>	Меньший показатель предпочтителен На основании данных по 1189 участникам в 10 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>14,7</b> Среднее значение	<b>13,5</b> Среднее значение	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки данных <sup>5</sup>	Применение ингибиторов IL-6 может способствовать сокращению продолжительности искусственной вентиляции легких
<b>Продолжительность госпитализации</b>	Меньший показатель предпочтителен На основании данных по 6665 участникам в 9 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>12,8</b> Среднее значение	<b>8,3</b> Среднее значение	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенного неединобразия <sup>6</sup>	Ингибиторы IL-6 могут способствовать сокращению продолжительности госпитализации

1. Источник: парный мета-анализ
2. Источник: парный мета-анализ
3. **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.
4. **Риск систематической ошибки: существенный.** Присвоен более низкий ранг в связи с наличием риска систематической ошибки из-за отсутствия маскировки данных и ошибки сбора данных. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Присвоен более низкий ранг в связи с шириной доверительных интервалов, которые накрывают нулевое значение.
5. **Риск систематической ошибки: существенный.** Присвоен более низкий ранг в связи с наличием риска систематической ошибки из-за отсутствия маскировки данных. **Неединоеобразие: несущественное. Косвенный характер данных: несущественный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Присвоен более низкий ранг, так как нижняя граница доверительного интервала близка к нулевому значению. **Искажение публикации: несущественное.**
6. **Риск систематической ошибки: существенный.** Присвоен более низкий ранг в связи с наличием риска систематической ошибки из-за отсутствия маскировки данных. **Неединоеобразие: существенное.** Присвоен более низкий ранг в связи с различиями точечных оценок и отсутствием перекрытия доверительных интервалов.

### 6.11.1 Механизм действия

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

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

## 6.12 Ивермектин (опубликовано 31 марта 2021 г.)

### 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". Документ был подготовлен в связи с возросшим интересом международной общественности к ивермектину как потенциальному средству лечения. В тринадцатой версии документа (данное издание) изменений в рекомендации, касающиеся ивермектина, внесено не было.

Экспертной группе известно, что с момента вынесения предыдущей рекомендации были опубликованы результаты ряда исследований сравнительно небольшого масштаба, и результаты одного из основных клинических испытаний были признаны недействительными ввиду опасений по поводу манипулирования данными [128]/[129]. Тем не менее, обновленное резюме фактических данных, составленное на основе ОДСМА, не противоречит вынесенной ранее рекомендации.

### Госпитализированные пациенты с COVID-19, независимо от тяжести заболевания

#### Только в условиях проведения исследований

Авторы не рекомендуют применение ивермектина у пациентов с COVID-19 за исключением случаев клинических испытаний (*рекомендуется применять только в рамках научных исследований*).

*Примечание. Эта рекомендация относится к пациентам с любой тяжестью заболевания и любой продолжительностью проявления симптоматики.*

*Рекомендация использовать препарат только 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 малоактуальна.

### 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, вероятно, повышает 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. раздел «Данные по итогам исследования»). Таким образом, во всех подгруппах ожидается сходство эффектов. Эта рекомендация относится к пациентам с любой тяжестью заболевания и любой продолжительностью проявления симптоматики.

## Убедительность фактических данных

По мнению группы по разработке руководящих принципов, 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.

## Ценностные ориентиры и предпочтения

Опираясь на согласованный перечень ценностных ориентиров и предпочтений (см. раздел 7), группа по разработке руководящих принципов 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 широко доступным средством, в том числе в странах с низким уровнем дохода. По мнению группы, 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, ГРР выразила обеспокоенность в связи с риском отвлечения усилий и ресурсов от мероприятий, которые с высокой вероятностью могут принести пользу, таких как применение кортикоステроидов 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 эндемических инфекционных заболеваний, течение которых может усугубиться на фоне приема кортикостероидов. В районах, эндемичных по стронгиллоидозу, 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

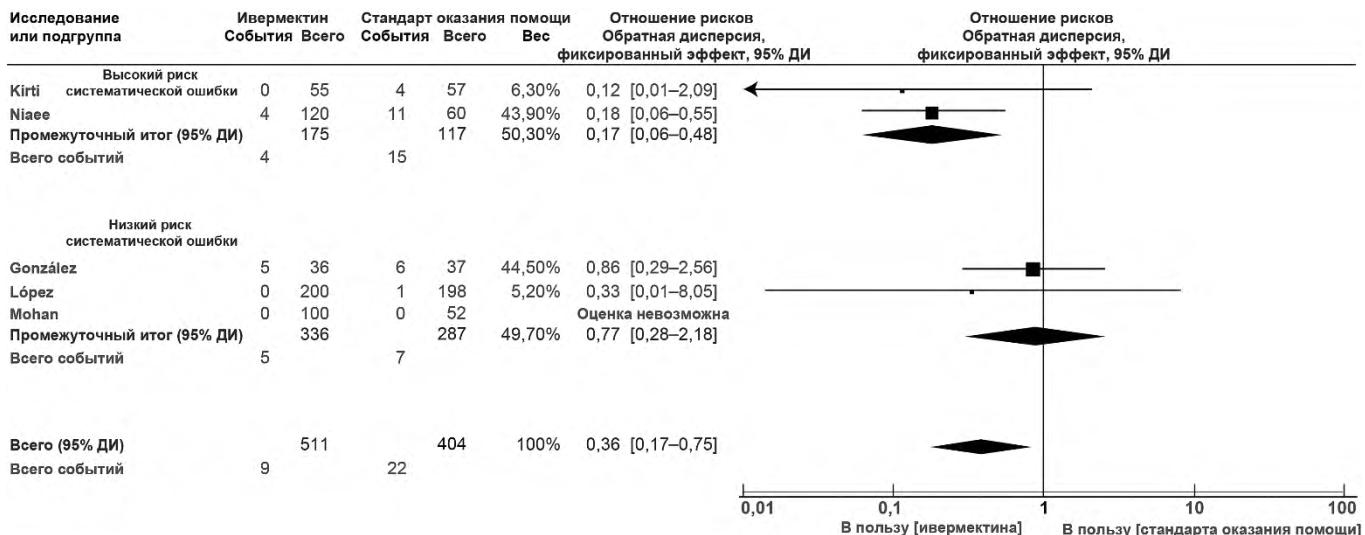
При вынесении на основании фактических данных рекомендации использовать ивермектин у пациентов с COVID-19 исключительно в условиях клинического испытания, ГРР подчеркнула существенную неопределенность данных в отношении большинства важных исходов, таких как смертность и потребность в искусственной вентиляции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

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, имеющиеся 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.

### Высокая степень неопределенности

Убедительность оценки эффектов ивермектина в отношении основных исходов, представляющих интерес, включая смертность, крайне низка, в связи с чем влияние ивермектина на эти исходы остается неопределенным. Наличию неопределенности способствуют две группы факторов: существенный риск систематической ошибки, а также существенная неоднозначность трактовки данных. Хотя для подготовки резюме рекомендаций по данному препарату использовались сведения 16 РКИ, только в пяти из них имело место непосредственное сравнение ивермектина со стандартом оказания помощи и проводился учет смертности [130]/[131]/[132]/[133]/[134]/[135]/[136]. 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 [130]/[131] из пяти перечисленных РКИ отмечался риск систематической ошибки в связи с ненадлежащей маскировкой данных. Кроме того, набор и рандомизация пациентов в одно [130] 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 (рисунок 2), совокупная оценка всех пяти РКИ, в которых непосредственно сравнивалось применение ивермектина со стандартом оказания помощи, указывает на снижение смертности на фоне приема ивермектина, однако данный эффект будет неявным при учете исключительно тех исследований, в которых риск систематической ошибки низок (на их долю в общей сложности приходится порядка двух третьих фактических данных). В свете этого наблюдения степень неопределенности в отношении истинного влияния ивермектина на показатель смертности еще более повышается. Аналогичное явление наблюдается не только в случае прямых, но и косвенных данных сравнения ивермектина со стандартом оказания помощи (сравнения с гидроксихлорохином и комбинацией лопинавира и ритонавира). Косвенные данные, указывающие на снижение показателя смертности на фоне приема ивермектина, практически полностью основаны на одном исследовании, в котором весьма высок риск систематической ошибки [128] в связи с отсутствием подробного описания процедуры маскировки данных и рандомизации, а также отсутствия обнародованного протокола исследования (схема не представлена).

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



### IV: обратная дисперсия.

Помимо риска систематической ошибки, при определении смертности также имеется обеспокоенность относительно неоднозначности трактовки данных. Согласно методологии GRADE, неопределенность оценивают на основе доверительного интервала, а также ориентировочного объема информации (количество событий) при наличии подходящих сведений для подготовки обоснованных решений [137]. 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 этого 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 экспертной группой не выявлено (см. раздел «Данные по итогам исследования»). 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 эту популяцию, с другой стороны, не имеется оснований предполагать иной ответ на лечение по сравнению с остальными взрослыми пациентами.

## **Клиническая проблема/вопрос PICO**

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

**Вмешательство:** ивермектин

**Сравнение:** стандарт оказания помощи

## **Резюме**

### **Резюме фактических данных**

При составлении резюме фактических данных по ивермектину использовались ОДСМА 16 исследований с участием 2407 пациентов. В 75% рассмотренных исследований изучались пациенты с нетяжелым течением заболевания, и в 25% – как с тяжелым, так и нетяжелым. В ряде рассмотренных исследований не сообщалось об исходах, представлявших интерес для экспертной группы. Двадцать пять процентов этих исследований были опубликованы в рецензируемых журналах, 44% были доступны в форме предварительной публикации, и 31% были завершенными, но не опубликованными (см. таблицу с описанием характеристик исследований). Экспертной группой исключен ряд квази-РКИ (псевдорандомизированных исследований) [138][139][140][141].

В сводной таблице результатов наблюдений, составленной в соответствии с методологией GRADE, представлены относительные и абсолютные эффекты применения ивермектина для лечения пациентов с COVID-19 по сравнению со стандартом оказания помощи в разбивке по конечным результатам, представляющим интерес, с указанием соответствующей степени убедительности данных. В разделе 7 приведены сведения об источниках оценок риска в исходный момент времени, на основе которых осуществлялся расчет величины абсолютного эффекта.

## Анализ в подгруппах

Группа по проведению СМА выполнила анализ в подгруппах, результатом которого может стать вынесение различных рекомендаций в разбивке по подгруппам. На основании имеющихся данных, выполнение анализа в подгруппах было возможным только по критерию дозировки ивермектина и в разбивке по следующим исходам: смертность, искусственная вентиляция легких, госпитализация, нежелательные явления, приводящие к отмене препарата. Анализ дозировки ивермектина в подгруппах был проведен на основании прямого сравнения ивермектина со стандартом оказания помощи. Для целей этого анализа использовалась мета-регрессия в целях оценки эффекта кумулятивной дозы в качестве непрерывной переменной с дополнительным включением ковариаты, характеризующей режимы терапии с введением одной либо нескольких доз. В основу этого подхода была положена информация от специалистов в области фармакологии (под руководством профессора Эндрю Оуэна), который выполнил фармакокинетическое симуляционное моделирование для различных доз, применявшихся в исследованиях, и установил, что при отдельном рассмотрении исследований со введением одной дозы и нескольких доз целесообразно ожидать корреляции кумулятивной дозы ивермектина с основными фармакокинетическими параметрами. Необходимо заметить, что в рассмотренных исследованиях фармакокинетика ивермектина не изучалась непосредственно, и принятый в данной публикации подход основан на симуляционном моделировании и, по возможности, валидации наблюдений с использованием опубликованных сведений о фармакокинетике у человека. Для оценки достоверности результатов исследования, полученных в подгруппах, экспертная группа опиралась на заранее разработанный механизм, включающий инструмент ICEMAN [125].

ГРР 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.

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство ивермектин	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b>	Отношение шансов: 0,19 (95% ДИ: 0,09–0,36) На основании данных по 1419 пациентам в 7 исследованиях <sup>1</sup> (рандомизированный контроль)	<b>70</b> на 1000	<b>14</b> на 1000	<b>Крайне низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и крайней неоднозначности трактовки <sup>2</sup>	Влияние ивермектина на смертность не определено
<b>Искусственная вентиляция легких</b>	Отношение шансов: 0,51 (95% ДИ: 0,12–1,77) На основании данных по 687 пациентам в 5 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>20</b> на 1000	<b>10</b> на 1000	<b>Крайне низкая</b> Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных и искажений публикации <sup>3</sup>	Влияние использования ивермектина на потребность в искусственной вентиляции легких не определено
<b>Элиминация вируса 7 дней</b>	Отношение шансов: 1,62 (95% ДИ: 0,95–2,86) На основании данных по 625 пациентам в 6 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>500</b> на 1000	<b>618</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду существенного неединообразия и неоднозначности трактовки данных <sup>4</sup>	Применение ивермектина вероятно усиливает либо не оказывает эффекта на элиминацию вируса
<b>Госпитализация (только амбулаторные)</b>	Отношение шансов: 0,36 (95% ДИ: 0,08–1,48) На основании данных по 398 пациентам в 1 исследовании (рандомизированный контроль)	<b>50</b> на 1000	<b>18</b> на 1000	<b>Крайне низкая</b> В связи с чрезвычайно высокой степенью неоднозначности трактовки данных <sup>5</sup>	Влияние ивермектина на госпитализацию не определено

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство ивермектин	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Серьезные побочные явления, приводящие к отмене препарата</b>	Отношение шансов: 3,07 (95% ДИ: 0,77–12,09) На основании данных по 584 пациентам в 3 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>9</b> на 1000	<b>27</b> на 1000  Разница: <b>больше на 18 на 1000</b> (95% ДИ: больше на 0 – больше на 89)	<b>Низкая</b> Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных <sup>6</sup>	Применение ивермектина может повышать риск развития серьезных побочных явлений, приводящих к отмене препарата
<b>Время до клинического улучшения состояния</b>	Единица измерения: день Шкала: - предпочтителен более низкий уровень На основании данных по 633 пациентам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>11,0</b> дня (среднее значение)	<b>10,5</b> дня (среднее значение)  Разница: <b>CP: сокращение на 0,5</b> (95% ДИ: меньше на 1,7 – больше на 1,1)	<b>Низкая</b> Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных <sup>7</sup>	Предположительно ивермектин оказывает слабое влияние либо не оказывает влияние на время до клинического улучшения состояния
<b>Продолжительность госпитализации</b>	Единица измерения: день Шкала: - предпочтителен более низкий уровень На основании данных по 252 пациентам в 3 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>12,8</b> дня (среднее значение)	<b>11,7</b> дня (среднее значение)  Разница: <b>CP: сокращение на 1,1</b> (95% ДИ: меньше на 2,3 – больше на 0,1)	<b>Крайне низкая</b> Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных и существенного риска систематической ошибки <sup>8</sup>	Влияние ивермектина на продолжительность госпитализации не определено
<b>Время до элиминации вируса</b>	Единица измерения: день Шкала: - предпочтителен более низкий уровень На основании данных по 559 пациентам в 4 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>7,3</b> дня (среднее значение)	<b>5,7</b> дня (среднее значение)  Разница: <b>CP: сокращение на 1,6</b> (95% ДИ: меньше на 4,1 – больше на 3,0)	<b>Крайне низкая</b> Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных и высокого риска систематической ошибки <sup>9</sup>	Характер воздействия применения ивермектина на время до элиминации вируса не может быть достоверно установлен

1. Систематический обзор [1]. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** контрольная группа исследования, по данным которого изучается вмешательство. По мнению членов группы по разработке руководящих принципов, 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. **Неедиобразие: существенное.** Точечные оценки существенно различались; значимого перекрытия доверительных интервалов не наблюдалось. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал накрывает область отсутствия эффекта.
5. **Неоднозначность трактовки данных: ~наивысшая степень.** Доверительный интервал накрывает как область существенных преимуществ, так и существенного вреда.
6. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Доверительный интервал накрывает область минимальных различий, а также отсутствия различий.
7. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.**
8. **Риск систематической ошибки: существенный.** Результат получен на основании одного исследования без маскировки данных. **Неедиобразие: существенное.** Несмотря на перекрытие доверительных интервалов, точечные оценки не согласованы. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительные интервалы не накрывают области различий.
9. **Риск систематической ошибки: существенный.** Имеются основания предполагать риск систематической ошибки. **Неоднозначность трактовки данных: крайняя.** Доверительный интервал накрывает как область существенных преимуществ, так и существенного вреда.

## 6.12.1 Механизм действия

Ивермектин является противопаразитарным средством, которое нарушает функционирование нервов и мышц гельминтов посредством связывания с глутамат-зависимыми хлоридными каналами [142]. 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 ингибиции вируса в условиях *in vitro* [143]/[144]/[145]. 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 [146]. 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 кандидатных средств лечения, на основании симуляционных моделей, которые указывают на возможность молекулярного докинга с целым рядом вирусных мишеньей, включая спайк-белок, а также белки RdRp и 3CLpro [147]/[148]/[149]/[150]/[151]. 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 [152], и оказывает благотворное воздействие в мышиных моделях атопического дерматита и аллергической астмы [153]/[154]. 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 активности лигандов рецептора). Хотя данный эффект был продемонстрирован исследователями *in vitro*, применявшимися в эксперименте концентрации превышали необходимые для противовирусного действия [155], 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 [146]. 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.

## 6.13 Гидроксихлорохин (опубликовано 17 декабря 2020 г.)

### 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. 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 гидроксихлорохином, ремдесивиром и комбинацией лопинавира и ритонавира пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. В тринадцатой версии (данное издание) документа изменений в рекомендации, касающиеся гидроксихлорохина, внесено не было.

### Госпитализированные пациенты с COVID-19, независимо от тяжести заболевания

#### Настоятельная рекомендация не использовать

Рекомендуется не применять гидроксихлорохин или хлорохин (*условная рекомендация не применять*).

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

### Практические сведения

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

### Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

#### Преимущества и вред

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

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

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

Кроме того, был выполнен обзор фактических данных, касающихся сравнительного применения гидроксихлорохина в сочетании с азитромицином и отдельно гидроксихлорохина. Фактических данных о способности азитромицина приводить к модификации 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).

## Ценностные ориентиры и предпочтения

Опираясь на согласованный перечень ценностных ориентиров и предпочтений (см. раздел 7), группа по разработке руководящих принципов 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, ГРР 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 разработке руководящих принципов, 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 эту 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 9). Группа по разработке руководящих принципов сочла маловероятной возможность выявления в ходе дальнейших исследований подгруппы пациентов, которые могут получить пользу от приема гидроксихлорохина или хлорохина.

## **Клиническая проблема/вопрос PICO**

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

**Вмешательство:** гидроксихлорохин

**Сравнение:** стандарт оказания помощи

## **Резюме**

### **Резюме фактических данных**

При составлении резюме фактических данных по гидроксихлорохину использовались ОДСМА 30 РКИ с участием 10 921 пациента, на основании чего были получены относительные оценки влияния на важные для пациентов результаты ([таблица](#)). В пяти исследованиях (всего 414 участников) ряд пациентов был рандомизирован в группу лечения хлорохином.

В сводной таблице результатов наблюдений, составленной в соответствии с методологией GRADE, представлены относительные и абсолютные эффекты применения гидроксихлорохина для лечения пациентов с COVID-19 по сравнению со стандартом оказания помощи в разбивке по конечным результатам, представляющим интерес, с указанием соответствующей степени убедительности данных. В разделе 7 приведены сведения об источниках оценок риска в исходный момент времени, на основе которых осуществлялся расчет величины абсолютного эффекта.

### **Анализ в подгруппах**

В ходе оценки данных по гидроксихлорохину ГРР 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, крайне высокий 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.

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение		Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
		стандарт оказания помощи	гидроксихлорохин		
<b>Смертность</b>	Отношение шансов: 1,11 (95% ДИ: 0,95–1,31) На основании данных по 10859 пациентам в 29 исследованиях <sup>1</sup> (рандомизированный контроль)	<b>106</b> на 1000	<b>116</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду пограничной вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>2</sup>	Предположительно, применение гидроксихлорохина не приводит к сокращению показателя смертности
<b>Искусственная вентиляция легких</b>	Отношение шансов: 1,2 (95% ДИ: 0,83–1,81) На основании данных по 6379 пациентам в 5 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>105</b> на 1000	<b>123</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду пограничной вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки данных <sup>3</sup>	Применение гидроксихлорохина предположительно не приводит к снижению потребности в искусственной вентиляции легких
<b>Элиминация вируса 7 дней</b>	Отношение шансов: 1,08 (95% ДИ: 0,25–4,78) На основании данных по 280 пациентам в 4 исследованиях <sup>4</sup> (рандомизированный контроль)	<b>483</b> на 1000	<b>502</b> на 1000	<b>Крайне низкая</b> Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных <sup>5</sup>	Влияние гидроксихлорохина на элиминацию вируса остается крайне неопределенным
<b>Госпитализация</b>	Отношение шансов: 0,39 (95% ДИ: 0,12–1,28) На основании данных по 465 пациентам в 1 исследовании (рандомизированный контроль)	<b>47</b> на 1000	<b>19</b> на 1000	<b>Крайне низкая</b> Ввиду крайне косвенного характера данных и существенной неоднозначности их трактовки <sup>6</sup>	Влияние гидроксихлорохина на потребность в госпитализации не определено
<b>Кардиотоксичность</b>	На основании данных по 3 287 пациентам в 7 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>46</b> на 1000	<b>56</b> на 1000	<b>Крайне низкая</b> Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных, вероятности систематической ошибки и косвенного характера данных <sup>7</sup>	Влияние гидроксихлорохина на развитие кардиотоксичности не определено
<b>Диарея</b>	Отношение шансов: 1,95 (95% ДИ: 1,4–2,73) На основании данных по 979 пациентам в 6 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>149</b> на 1000	<b>255</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных и риска систематической ошибки <sup>8</sup>	Применение гидроксихлорохина вероятно приводит к увеличению риска возникновения диареи

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство гидроксихлорохин	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Тошнота/рвота</b>	Отношение шансов: 1,74 (95% ДИ: 1,26–2,41) На основании данных по 1 429 пациентам в 7 исследований (рандомизированный контроль)	<b>99</b> на 1000	<b>161</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных и высокого риска систематической ошибки <sup>9</sup>	Применение гидроксихлорохина вероятно приводит к увеличению риска возникновения тошноты и рвоты
<b>Делирий</b>	Отношение шансов: 1,59 (95% ДИ: 0,77–3,28) На основании данных по 423 пациентам в 1 исследовании (рандомизированный контроль)	<b>62</b> на 1000	<b>95</b> на 1000	<b>Крайне низкая</b> Ввиду крайне косвенного характера данных и существенной неоднозначности их трактовки <sup>10</sup>	Влияние гидроксихлорохина на делирий не определено
<b>Время до клинического улучшения состояния</b>	Меньший показатель предпочтителен На основании данных по 479 участникам в 5 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>11,0</b> дня (среднее значение)	<b>9,0</b> дня (среднее значение)	<b>Крайне низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки, неоднозначности трактовки и косвенного характера данных <sup>11</sup>	Влияние приема гидроксихлорохина на время до клинического улучшения состояния пациентов не определено
<b>Продолжительность госпитализации</b>	Меньший показатель предпочтителен На основании данных по 5534 участникам в 5 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>12,8</b> дня (среднее значение)	<b>12,9</b> дня (среднее значение)	<b>Низкая</b> Ввиду существенной неоднозначности трактовки данных и высокого риска систематической ошибки <sup>12</sup>	Применение гидроксихлорохина вероятно не оказывает влияния на продолжительность госпитализации
<b>Время до элиминации вируса</b>	Меньший показатель предпочтителен На основании данных по 440 участникам в 5 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>9,7</b> дня (среднее значение)	<b>10,6</b> дня (среднее значение)	<b>Крайне низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и крайней неоднозначности трактовки <sup>13</sup>	Влияние применения гидроксихлорохина на продолжительность времени до элиминации вируса не определено
<b>Нежелательные явления, приводящие к отмене препарата</b>	На основании данных по 210 пациентам в 3 исследованиях (рандомизированный контроль)	В связи с развитием нежелательных эффектов, два из 108 пациентов, randomизированных 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		<b>Крайне низкая</b> В связи с чрезвычайно высокой степенью неоднозначности трактовки данных <sup>14</sup>	Влияние гидроксихлорохина на развитие нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата, не определено.

1. Систематический обзор [1]. **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 randomизированы в группу стандартного лечения во всех рассмотренных исследованиях. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** контрольная группа исследования, по данным которого изучается вмешательство. **Справочные материалы:** [1],
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: ~наивысшая степень.**

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

### 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. Документ был подготовлен в связи с выходом в свет 15 октября 2020 г. предварительной версии публикации о результатах исследования ВОЗ SOLIDARITY, в которой были описаны результаты лечения комбинацией лопинавира и ритонавира, ремдесивиром и гидроксихлорохином пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 [15]. В тринадцатой версии документа (данное издание) изменений в рекомендации, касающиеся комбинации лопинавира и ритонавира, внесено не было.

### Госпитализированные пациенты с COVID-19, независимо от тяжести заболевания

#### Настоятельная рекомендация не использовать

Рекомендуется не применять комбинацию лопинавира и ритонавира (*настоятельная рекомендация не применять*).

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

### Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

#### Преимущества и вред

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

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

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

#### Убедительность фактических данных

Фактические данные получены по итогам систематического обзора и СМА семи РКИ, в которых отражены данные в общей сложности о 7429 пациентах, госпитализированных по поводу COVID-19 различной тяжести, а также различные данные о конечных результатах, представляющих интерес для экспертной группы [1]. По мнению экспертной группы, степень убедительности данных в отношении показателя смертности, а также потребности в искусственной вентиляции легких была средней, в отношении диареи, тошноты и длительности госпитализации — низкой, а в отношении влияния препарата на элиминацию вируса, острое повреждение почек и времени до клинического улучшения состояния пациентов — крайне низкой. В связи с риском систематической ошибки и неоднозначностью трактовки данных (широкие доверительные интервалы, не позволяющие исключить как важных преимуществ, так и вреда) экспертная группа снизила свою оценку влияния препарата на возможность достижения большинства конечных результатов.

## **Ценностные ориентиры и предпочтения**

Опираясь на согласованный перечень ценностных ориентиров и предпочтений (см. раздел 7), ГРР 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, ГРР 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 кортикоステроидов 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. краткое изложение данных фактов в разделе «Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации»).

## **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 эту 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 9). ГРР сочла маловероятной возможность выявления в ходе дальнейших исследований подгруппы пациентов, которые могут получить пользу от приема комбинации лопинавира и ритонавира.

## **Другие соображения**

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

## Клиническая проблема/вопрос PICO

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

**Вмешательство:** комбинация лопинавира и ритонавира

**Сравнение:** стандарт оказания помощи

### Резюме

#### Резюме фактических данных

При составлении резюме фактических данных по комбинации лопинавира и ритонавира использовались ОДСМА семи РКИ с участием 7429 пациентов. Примечание: ни в одном из указанных исследований не участвовали дети или подростки в возрасте младше 19 лет ([таблица](#)). В сводной таблице результатов наблюдений, составленной в соответствии с методологией GRADE, представлены относительные и абсолютные эффекты применения комбинации лопинавира и ритонавира для лечения пациентов с COVID-19 по сравнению со стандартом оказания помощи в разбивке по конечным результатам, представляющим интерес, с указанием соответствующей степени убедительности данных. В разделе 7 приведены сведения об источниках оценок риска в исходный момент времени, на основе которых осуществлялся расчет величины абсолютного эффекта.

#### Анализ в подгруппах

ГРР 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 разработке руководящих принципов 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.

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство комбинация лопинавира и ритонавира	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b>	Отношение шансов: 1 (95% ДИ: 0,82–1,2) На основании данных по 8 061 пациентам в 4 исследованиях <sup>1</sup> (рандомизированный контроль)	<b>106</b> на 1000	<b>106</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду пограничной вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>2</sup>	Предположительно, применение комбинации лопинавира и ритонавира не оказывает влияние на показатель смертности
<b>Искусственная вентиляция легких</b>	Относительный риск: 1,16 (95% ДИ: 0,98–1,36) На основании данных по 7 579 пациентам в 3 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>105</b> на 1000	<b>122</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду пограничной вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>3</sup>	Влияние комбинации лопинавира и ритонавира предположительно не оказывает влияния на потребность в ИВЛ
<b>Элиминация вируса</b>	Отношение шансов: 0,35 (95% ДИ: 0,04–1,97) На основании данных по 171 пациентам в 2 исследованиях <sup>4</sup> (рандомизированный контроль)	<b>483</b> на 1000	<b>246</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайней неоднозначности трактовки данных <sup>5</sup>	Влияние комбинации лопинавира и ритонавира на элиминацию вируса остается крайне неопределенным
<b>Острое повреждение почек</b>	Относительный риск: На основании данных по 259 пациентам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>45</b> на 1000	<b>25</b> на 1000	<b>Крайне низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и крайней неоднозначности трактовки <sup>6</sup>	Влияние комбинации лопинавира и ритонавира на возникновение острого повреждения почек практически невозможно определить

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство комбинация лопинавира и ритонавира	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Диарея</b>	Отношение шансов: 4,28 (95% ДИ: 1,99–9,18) На основании данных по 370 пациентам в 4 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>67</b> на 1000	<b>235</b> на 1000	<b>Средняя</b> В связи с высоким риском систематической ошибки и неоднозначностью трактовки данных; ранг повышен ввиду большой величины эффекта <sup>7</sup>	Применение комбинации лопинавира и ритонавира может приводить к увеличению риска возникновения диареи
<b>Тошнота/рвота</b>	Относительный риск: На основании данных по 370 пациентам в 4 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>17</b> на 1000	<b>177</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>8</sup>	Применение комбинации лопинавира и ритонавира может приводить к увеличению риска возникновения тошноты/рвоты.
<b>Время до клинического улучшения состояния</b>	Меньший показатель предпочтителен На основании данных по 199 участникам в 1 исследовании (рандомизированный контроль)	<b>11</b> дней (среднее значение)	<b>10,0</b> дней (среднее значение)	<b>Крайне низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и крайней неоднозначности трактовки <sup>9</sup>	Влияние применения комбинации лопинавира и ритонавира на время до клинического улучшения состояния пациентов остается крайне неопределенным
<b>Продолжительность госпитализации</b>	Меньший показатель предпочтителен На основании данных по 5239 участникам в 2 исследованиях (рандомизированный контроль)	<b>12,8</b> дней (среднее значение)	<b>12,5</b> дней (среднее значение)	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и неоднозначности трактовки данных <sup>10</sup>	Применение комбинации лопинавира и ритонавира вероятно не оказывает влияния на продолжительность госпитализации

1. Систематический обзор. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** первичное исследование [15]. 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:** [1].
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:** [1].
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.

## 6.15 Системные кортикоиды (опубликовано 2 сентября 2020 г.)

### Справочная информация

Представленные ниже рекомендации в отношении использования кортикоидов были впервые опубликованы в [вариативных рекомендациях ВОЗ 2 сентября 2020 г.](#), а также в журнале BMJ ([BMJ Rapid Recommendations](#)) 5 сентября 2020 г. Этот рекомендательный документ был подготовлен в связи с выходом в свет предварительных данных исследования RECOVERY, позднее опубликованных в виде рецензированной научной работы. В тринадцатой версии документа (данное издание) изменений в рекомендации, касающиеся кортикоидов, внесено не было.

Хотя рекомендации остаются неизменными, резюме фактических данных в отношении кортикоидов у пациентов с COVID-19 было обновлено перед выходом в свет 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) [15], а не изначально применявшееся когортное исследование ISARIC [156], в котором риск смертности в глобальном масштабе, по-видимому, завышен. Кроме того, необходимость данного обновления объясняется потребностью в определении величины исходного риска смертности в резюме фактических данных, служащих для обоснования настоятельной рекомендации использовать блокаторы рецепторов к IL-6 в целях лечения пациентов с тяжелой формой COVID-19 наряду со стандартом оказания помощи, назначение кортикоидов в рамках которого обеспечивает относительное снижение смертности на 21%.

### Для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

#### Настоятельная рекомендация в пользу применения

Рекомендуется лечение с использованием системных кортикоидов (*настоятельная рекомендация в пользу применения*).

### Практические сведения

**Способ введения.** Системные кортикоиды 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 кортикоидов.

**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 преднизолона или 32 мг метилпреднизолона (например, 8 мг каждые 6 часов или 16 мг каждые 12 часов).

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

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

склоняться в пользу применения кортикоステроидов 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 кортикоสเตроидов 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**

По мнению членов экспертной группы, проголосовавших за вынесение условной рекомендации, информация о потенциальном вреде, связанном с системным применением кортикоステроидов 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 [157]/[158]. В целом эти данные характеризуются низкой степенью убедительности, тем не менее они внушают определенный оптимизм и свидетельствуют о том, что прием кортикоステроидов не 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 кортикоステроидов 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, кортикоステроиды 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 кортикоステроидами, которые могут различаться в зависимости от географической локализации и определяться эндемичной микрофлорой. Тем не менее, клиницисты должны с осторожностью подходить к применению кортикоステроидов у пациентов с диабетом или ослабленным иммунитетом.

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

#### **Ценностные ориентиры и предпочтения**

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 кортикоステроидов, 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

### 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 [159]. 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 [160].

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

### Приемлемость

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

## Обоснование

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

### Возможность применения

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

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

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

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

## Клиническая проблема/вопрос PICO

**Популяция:** пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (уточненная величина риска в исходный момент времени)

**Вмешательство:** системные кортикоиды

**Сравнение:** стандарт оказания помощи

## Резюме

### Резюме фактических данных

Работа над этим рекомендательным документом началась 22 июня 2020 г. после публикации предварительных данных исследования RECOVERY, которые к настоящему моменту имеют статус рецензированной публикации [14].

Кортикоиды 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 группы по подготовке рекомендательного документа рассмотрела данные двух мета-анализов, в которых были объединены результаты восьми рандомизированных исследований (7184 участника) применения системных кортикоидов для лечения COVID-19 [1]/[161]. Кроме того, в основу обсуждения группы легли опубликованные данные двух других мета-анализов, в которых были объединены данные о безопасности применения системных кортикоидов в популяциях пациентов, отличных от изучаемой, но соответствующих ей по важным параметрам.

В сводной таблице результатов наблюдений, составленной в соответствии с методологией GRADE, представлены относительные и абсолютные эффекты применения системных кортикоидов для лечения пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 по сравнению со стандартом оказания помощи в разбивке по конечным результатам, представляющим интерес, с указанием соответствующей степени убедительности данных. Далее в документе представлены более подробные сведения о результатах исследований и мета-анализе, а также анализ подгрупп, которые легли в основу данных рекомендаций. В разделе 7 приведены сведения об источниках оценок риска в исходный момент времени, на основе которых осуществлялся расчет величины абсолютного эффекта.

Семнадцатого июля 2020 г. экспертная группа рассмотрела фактические данные, полученные в ходе восьми РКИ (7184 пациента), в которых сравнивалось применение системных кортикоидов 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) [14]. К моменту рандомизации 16% пациентов получали респираторную поддержку методом инвазивной вентиляции легких либо находились на экстракорпоральной мембранный 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 кортикоидами и половина — в группу, не получавшую кортикоидов. Имели место следующие схемы лечения кортикоидами:

метилпреднизолон 40 мг каждые 12 часов на протяжении 3 дней, затем 20 мг каждые 12 часов на протяжении 3 дней (GLUCOCOVID) [162]; дексаметазон 20 мг ежедневно на протяжении 5 дней, затем 10 мг ежедневно на протяжении 5 дней (два исследования, DEXA-COVID, CoDEX)/[163]/[164]; 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) [165]; гидрокортизон 200 мг ежедневно в течение 7 дней (одно исследование, REMAP-CAP) [16]; метилпреднизолон 40 мг, каждые 12 часов в течение 5 дней (одно исследование, Steroids-SARI) [166].

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 [162]. Данные еще одного исследования, вышедшие в свет 12 августа 2020 г. (MetCOVID)[167], 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.

### **Анализ в подгруппах**

Во всех исследованиях проводилась оценка системного применения кортикоидов только у пациентов с крайне тяжелым течением заболевания, за исключением исследования RECOVERY, в которое производился набор госпитализированных пациентов с COVID-19. Экспертная группа рассмотрела результаты анализа данных исследования RECOVERY, полученных в подгруппах, в соответствии с которыми относительная эффективность системного применения кортикоидов изменялась в зависимости от вида респираторной поддержки, которую получали пациенты на момент рандомизации. Исходя из одобренных экспертным сообществом критерииев достоверности эффектов, наблюдавшихся в подгруппах [125], экспертная группа заключила, что достоверность наблюданого 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, группа 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% [6]. Критерии тяжести ВОЗ и три группы, выделенные по признаку тяжести заболевания, в отношении которых применимы рекомендации, представлены в разделе 5.

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство системные кортикоиды	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b> 28 дней	Относительный риск: 0,79 (95% ДИ: 0,7–0,9) На основании данных по 1703 пациентам в 7 исследованиях <sup>1</sup> Последующее наблюдение 28 дней	<b>160</b> на 1000	<b>126</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки <sup>2</sup>	Применение системных кортикоидов предположительно сокращает риск 28-дневной смертности, вызванной COVID-19, у пациентов с крайне тяжелым течением заболевания
<b>Потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких</b> 28 дней	Относительный риск: 0,74 (95% ДИ: 0,59–0,93) На основании данных по 5481 пациентам в 2 исследованиях Последующее наблюдение 28 дней	<b>116</b> на 1000	<b>86</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки <sup>3</sup>	Применение системных кортикоидов предположительно снижает потребность в искусственной вентиляции легких

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство системные кортикостероиды	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Желудочно-кишечное кровотечение</b>	Относительный риск: 1,06 (95% ДИ: 0,85–1,33) На основании данных по 5403 пациентам в 30 исследованиях	<b>48</b> на 1000	<b>51</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных <sup>4</sup>	Прием кортикостероидов вероятно не приводит к увеличению риска желудочно-кишечного кровотечения
<b>Случаи суперинфекции</b>	Относительный риск: 1,01 (95% ДИ: 0,9–1,13) На основании данных по 6027 пациентам в 32 исследованиях	<b>186</b> на 1000	<b>188</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных <sup>5</sup>	Прием кортикостероидов вероятно не приводит к увеличению риска суперинфекции
<b>Гипергликемия</b>	Относительный риск: 1,16 (95% ДИ: 1,08–1,25) На основании данных по 8938 пациентам в 24 исследованиях	<b>286</b> на 1000	<b>332</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>6</sup>	Прием кортикостероидов предположительно приводит к повышению риска гипергликемии
<b>Гипернатриемия</b>	Относительный риск: 1,64 (95% ДИ: 1,32–2,03) На основании данных по 5015 пациентам в 6 исследованиях	<b>40</b> на 1000	<b>66</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>7</sup>	Прием кортикостероидов предположительно приводит к повышению риска гипернатриемии
<b>Нейромышечные расстройства, проявляющиеся слабостью</b>	Относительный риск: 1,09 (95% ДИ: 0,86–1,39) На основании данных по 6358 пациентам в 8 исследованиях	<b>69</b> на 1000	<b>75</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных <sup>8</sup>	Прием кортикостероидов вероятно не приводит к увеличению риска нейромышечных расстройств, проявляющихся слабостью
<b>Психоневротические состояния</b>	Относительный риск: 0,81 (95% ДИ: 0,41–1,63) На основании данных по 1813 пациентам в 7 исследованиях	<b>35</b> на 1000	<b>28</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных <sup>9</sup>	Прием кортикостероидов вероятно не приводит к увеличению риска развития психоневротических состояний
<b>Продолжительность госпитализации</b>	Единица измерения: день Предпочтителен более низкий уровень На основании данных по 6 425 пациентам в 1 исследовании (рандомизированный контроль)	<b>13</b> дней	<b>12</b> дней	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки данных <sup>10</sup>	Применение стероидных средств вероятно приводит к существенному сокращению продолжительности госпитализации

- Систематический обзор [1]. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** первичное исследование [15]. 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.
- Риск систематической ошибки: существенный.** Отсутствие маскировки данных.
- Риск систематической ошибки: существенный.** Отсутствие маскировки данных.
- Косвенный характер данных: существенный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
- Косвенный характер данных: существенный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
- Косвенный характер данных: существенный.**
- Косвенный характер данных: существенный.**
- Косвенный характер данных: существенный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
- Косвенный характер данных: существенный. Неоднозначность трактовки данных: существенная.**
- Риск систематической ошибки: существенный.** Отсутствие маскировки данных. **Неоднозначность трактовки данных: существенная.** Доверительный интервал не накрывает область, соответствующую полезному эффекту.

## Для пациентов с нетяжелым течением COVID-19

### Условная рекомендация не применять

Применение системных кортикостероидов не рекомендуется (*условная рекомендация не применять*).

### 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 следующую 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 глюокортикоидному действию) 150 мг гидрокортизона (например, 50 мг каждые 8 часов), 40 мг преднизолона или 32 мг метилпреднизолона (например, 8 мг каждые 6 часов или 16 мг каждые 12 часов). Целесообразно проведение мониторинга уровня глюкозы у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 независимо от анамнеза диабета.

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

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

### Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации

#### Преимущества и вред

Рекомендация вынесена экспертной группой на основании фактических данных с низкой степенью убедительности, свидетельствующих о возможном увеличении 28-дневной смертности на 3,9% среди пациентов с COVID-19, которые не находятся в крайне тяжелом состоянии. Степень убедительности фактических данных для данной подгруппы была снижена в связи с существенной неоднозначностью трактовки (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 [6]/[169].

**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.

## Убедительность фактических данных

См. раздел «Преимущества и вред».

## Ценностные ориентиры и предпочтения

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 этой 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. Группа 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. рекомендацию в отношении пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19).

## Клиническая проблема/вопрос PICO

**Популяция:** пациенты с нетяжелым течением COVID-19

**Вмешательство:** системные кортикостероиды

**Сравнение:** стандарт оказания помощи

## Резюме

### Резюме фактических данных

В приведенном ранее резюме фактических данных (размещенном в разделе рекомендаций для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19) содержится дополнительная информация о восьми РКИ, рассмотренных в двух систематических обзорах с мета-анализом. В нем также представлены сведения о дополнительных систематических обзорах, проведенных в целях оценки профиля безопасности, и результатах анализа в подгруппах, послуживших основой для вынесения отдельных рекомендаций в отношении пациентов с нетяжелой формой COVID-19 и пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формами этого заболевания.

В сводной таблице результатов наблюдений, составленной в соответствии с методологией GRADE, представлены относительные и абсолютные эффекты применения системных кортикоステроидов для лечения пациентов с нетяжелым течением COVID-19 по сравнению со стандартом оказания помощи в разбивке по конечным результатам, представляющим интерес, с указанием соответствующей степени убедительности данных.

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство системные кортикостероиды	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Смертность</b> 28 дней	Относительный риск: 1,22 (95% ДИ: 0,93–1,61) На основании данных по 1535 пациентам в 1 исследовании <sup>1</sup> Последующее наблюдение 28 дней	<b>23</b> на 1000	<b>28</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки данных <sup>2</sup>	Применение системных кортикостероидов может приводить к увеличению риска 28-дневной смертности у пациентов с нетяжелым течением COVID-19
<b>Потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких</b> 28 дней	Относительный риск: 0,74 (95% ДИ: 0,59–0,93) На основании данных по 5481 пациентам в 2 исследованиях Последующее наблюдение 28 дней	<b>116</b> на 1000	<b>86</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки <sup>3</sup>	Применение системных кортикостероидов предположительно снижает потребность в искусственной вентиляции легких
<b>Желудочно-кишечное кровотечение</b>	Относительный риск: 1,06 (95% ДИ: 0,85–1,33) На основании данных по 5403 пациентам в 30 исследованиях <sup>4</sup>	<b>48</b> на 1000	<b>51</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных <sup>5</sup>	Прием кортикостероидов вероятно не приводит к увеличению риска желудочно- кишечного кровотечения
<b>Случаи суперинфекции</b>	Относительный риск: 1,01 (95% ДИ: 0,9–1,13) На основании данных по 6027 пациентам в 32 исследованиях	<b>186</b> на 1000	<b>188</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных <sup>6</sup>	Прием кортикостероидов вероятно не приводит к увеличению риска суперинфекции
<b>Гипергликемия</b>	Относительный риск: 1,16 (95% ДИ: 1,08–1,25) На основании данных по 8938 пациентам в 24 исследованиях	<b>286</b> на 1000	<b>332</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>7</sup>	Прием кортикостероидов предположительно приводит к повышению риска гипергликемии
<b>Гипернатриемия</b>	Относительный риск: 1,64 (95% ДИ: 1,32–2,03) На основании данных по 5015 пациентам в 6 исследованиях	<b>40</b> на 1000	<b>66</b> на 1000	<b>Средняя</b> Ввиду крайне косвенного характера данных <sup>8</sup>	Прием кортикостероидов предположительно приводит к повышению риска гипернатриемии

Конечный результат Временные рамки	Результаты исследования и количественные показатели	Сравнение стандарт оказания помощи	Вмешательство системные кортикостероиды	Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
<b>Нейромышечные расстройства, проявляющиеся слабостью</b>	Относительный риск: 1,09 (95% ДИ: 0,86–1,39) На основании данных по 6358 пациентам в 8 исследований	<b>69</b> на 1000	<b>75</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных <sup>9</sup>	Прием кортикостероидов вероятно не приводит к увеличению риска нейромышечных расстройств, проявляющихся слабостью
<b>Психоневротические состояния</b>	Относительный риск: 0,81 (95% ДИ: 0,41–1,63) На основании данных по 1813 пациентам в 7 исследований	<b>35</b> на 1000	<b>28</b> на 1000	<b>Низкая</b> Ввиду крайне косвенного характера и существенной неоднозначности трактовки данных <sup>10</sup>	Прием кортикостероидов вероятно не приводит к увеличению риска развития психоневротических состояний
<b>Продолжительность госпитализации</b>	Единица измерения: день Предпочтителен более низкий уровень На основании данных по 6 425 пациентам в 1 исследовании (рандомизированный контроль)	<b>13</b> дней	<b>12</b> дней	<b>Низкая</b> Ввиду высокой вероятности систематической ошибки и существенной неоднозначности трактовки данных <sup>11</sup>	Применение стериоидных средств вероятно приводит к существенному сокращению продолжительности госпитализации

1. Систематический обзор [1]. **Уровень для сравнения/группа сравнения:** первичное исследование [15]. 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:** [1],
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 накрывает область, соответствующую полезному эффекту.

## 7. Методы: каким образом велась разработка этого рекомендательного документа

Данный документ, содержащий текущие вариативные рекомендации ВОЗ, был составлен в соответствии со стандартами и методами подготовки качественных рекомендаций, а также с применением инновационных процессов эффективного обновления рекомендаций. Методы приведены в соответствие с [Пособием ВОЗ по разработке руководящих принципов](#), а также с предварительно утвержденным протоколом (предложение о планировании) Комитета ВОЗ по разработке руководящих принципов [168].

### 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 [6]. Первые одиннадцать версий этих вариативных рекомендаций ВОЗ под названием *«Лекарственная терапия при COVID-19»*, в которых рассматривается применение кортикоステроидов, ремдесивира, гидроксихлорохина, комбинации лопинавира и ритонавира, ивермектина, блокаторов рецепторов к IL-6, комбинации казиривимаба и имдевимаба (нейтрализующие моноклональные антитела), плазмы реконвалесцентов, ингибиторов JAK, сотривимаба, молнуниправира, ремдесивира, комбинации нирматрелвира и ритонавира, колхицина, а также флувоксамина доступны на веб-сайте ВОЗ [4].

Рекомендации, касающиеся лекарственных средств для профилактики (не лечения) COVID-19, представлены в отдельном документе: *"WHO Living guideline: Drugs to prevent COVID-19"* (Лекарственные средства для профилактики COVID-19: вариативные рекомендации), который доступен на [веб-сайте ВОЗ](#) и в журнале *BMJ* [8].

### 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 [169]. 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)] [168]/[170].

### 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 сетевого мета-анализа (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 ГРР

В целях обеспечения глобальной географической представленности, гендерного баланса, соответствующего технического и клинического опыта, а также участия представителей пациентов при формировании группы ВОЗ провела отбор кандидатов. Для каждого мероприятия Технический отдел провел сбор и рассмотрение деклараций интересов и установил, что конфликта интересов не имелось ни у кого из членов и сопредседателей 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. Заявлений об таких конфликтах сделано не было. В ходе проведения поиска в сети Интернет никаких других интересов, которые могли бы повлиять на объективность или независимость суждений того или иного эксперта в процессе подготовки рекомендаций, выявлено не было.

Самыми актуальными совещаниями ранее сформированной экспертной группы по разработке руководящих принципов (см. раздел 10) стали проведенные в онлайновом формате сессии для рассмотрения тематик барицитиниба и сотровимаба 2 июня 2022 г., а также тематики ремдесивира 15 июля 2022 г. На совещаниях были рассмотрены основы методологии GRADE, включая формулировку вопросов по PICO (популяция, вмешательство, сравнение, исход) и исследуемые подгруппы, а также приоритизация важных для пациентов результатов (см. описание этапа 4 далее). Впоследствии группой была проведена аналитическая работа, в том числе анализ в заранее определенных группах, результаты которого изложены в сводной таблице результатов наблюдений, рассмотрение проблем с точки зрения пациентов и аспекты практической реализации вмешательств, после чего были подготовлены рекомендации. Кроме того, группа по разработке руководящих принципов провела анализ механизма действия и доклинических фактических данных, касающихся безопасности.

При подготовке тринадцатой версии этих руководящих указаний не было выявлено новых фактических данных, которые бы свидетельствовали в пользу изменения силы или направления рекомендаций, относящихся к описанным в этой версии рекомендаций препаратам. Вместе с тем, были выявлены новые данные в отношении использования комбинации нирматрелвира и ритонавира, в том числе их использования у беременных и кормящих женщин (база данных ВОЗ Vigibase, см. обоснование в разделе 6.2), а также данные в пользу настоятельной рекомендации против применения моноклональных антител. Так как эти фактические сведения не потребовали внесения изменений в существующие рекомендации, ГРР в установленном порядке провела обзор содержания новых рекомендаций и предоставила отзыв по почте (15 декабря 2022 г.). Созыв совещания ГРР для этой версии документа не проводился.

### *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 [1]. 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, в том числе по методу прямого и непрямого сравнения лечебных альтернатив. Группа по проведению СМА была проинформирована о результатах первоначального совещания экспертной группы по разработке руководящих принципов и уделила особое внимание исходам и подгруппам, которым эксперты отдали приоритет, после чего были подготовлены резюме фактических данных по методологии GRADE для обоснования рекомендаций. В случаях, если в РКИ отсутствовали прямые сравнения искомых лекарственных средств, группа по проведению ОДСМА выполняла косвенные сравнения с последующей подготовкой дополнительных резюме по методологии GRADE, которые впоследствии использовались группой по разработке руководящих принципов для обоснования рекомендаций. Коллектив методологов выполнил оценку достоверности выделения подгрупп с применением инструмента ICEMAN [125]. Для каждого мероприятия технический отдел провел сбор и рассмотрение деклараций интересов и установил, что конфликта интересов не имелось ни у кого из членов группы по проведению систематического обзора.

### *Этап 4. Окончательные рекомендации*

На основе методологии GRADE была определена степень убедительности фактических данных, а также характер и сила рекомендаций [171]/[172]. Руководители методического и клинического направления выступили в роли сопредседателей и содействовали проведению итоговых обсуждений для выработки окончательных рекомендаций. Для продолжения работы группы по подготовке рекомендаций в случае невозможности достижения консенсуса были предусмотрены априорные процедуры голосования; участие сопредседателей в голосовании в этой ситуации не допускалось. В процессе подготовки рекомендаций, которые были добавлены в текст нынешнего издания впервые либо в пересмотренном виде, проведение голосования не требовалось.

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

- данные об абсолютных преимуществах и отрицательных эффектах, связанных с каждым из важных для пациентов конечных результатов, полученные на основе структурированных сводок фактических данных (например, сводная таблица результатов наблюдений, подготовленная по методологии GRADE) [173];
- качество / убедительность фактических данных [171]/[174];
- ценностные ориентиры и предпочтения пациентов [175];
- ресурсная оснащенность и другие аспекты (включая соображения практической осуществимости, применимости, равноправия) [175];

- расчетная величина эффекта и доверительные интервалы для каждого исхода с указанием соответствующей степени убедительности согласно таблицам резюме наблюдений. При отсутствии таких данных группа по разработке руководящих принципов рассматривает резюме в описательном виде [173];
- согласно методологии GRADE, рекомендации характеризуются по своей силе как условные либо настоятельные. В случае несогласия членов группы по разработке руководящих принципов с оценкой фактических сведений или силы рекомендаций, ВОЗ применяет процедуру голосования по установленной методике [172][175].

По мере возможности в ходе обсуждения этих ключевых факторов члены экспертной группы опирались на данные научных исследований. При отсутствии таких данных руководствовались мнением специалистов, подкрепленным результатами опроса членов группы по разработке руководящих принципов, проводимого в соответствии с процедурой, описанной ниже.

### **Преимущества и вред**

Члены группы 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). Определение приоритетов проводилось путем опроса, наиболее поздний из которых состоялся в мае 2021 г. с последующим обсуждением результатов группой по разработке руководящих принципов. Конечные результаты, упорядоченные по приоритетности, использовались для обновления ОДСМА [2].

### **Отбор и оценка значимости конечных результатов**

Члены ГРР определили приоритеты конечных результатов с точки зрения пациентов с нетяжелым течением COVID-19 (таблица 1) и пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой этого заболевания (таблица 2).

Таблица 1. Оценка конечных результатов с точки зрения пациентов с нетяжелым течением заболевания членами ГРР

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.

**Таблица 2. Оценка конечных результатов с точки зрения пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания членами ГРР**

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.

#### **Получение величин абсолютного эффекта различных средств терапии**

При оценке величины исходного риска у пациентов с нетяжелым течением COVID-19 ГРР использовала медианное значение данного показателя в контрольной группе РКИ, данные которых включались в анализ в рамках ОДСМА [1][2]. Группа по разработке руководящих принципов определила, что пороговой величиной исходного риска госпитализации является значение 10% (100 госпитализаций на 1000 пациентов), которое отражает абсолютную пользу изучаемых лекарственных средств (например, сокращение случаев госпитализации на 60 на 1000 пациентов).

По мнению членов ГРР наиболее актуальным источником фактических данных для оценки исходного риска смертности и искусственной вентиляции легких у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формами COVID-19 служит контрольная группа исследования SOLIDARITY, проводившегося в большом ряде стран и географических районов. Системные кортикостероиды в настоящее время являются стандартом лечения пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (см. настоятельную рекомендацию ВОЗ от сентября 2020 г.). Поэтому оценочные величины исходного риска смертности и потребности в искусственной вентиляции легких, представленные в резюме фактических данных в отношении ингибиторов JAK, реконвалесцентной плазмы и блокаторов рецепторов к IL-6, были скорректированы с учетом лечебного эффекта применения кортикостероидов. Для оценки показателя смертности был взят оценочный показатель исходного риска наступления летального исхода, равный 13% (130 случаев на 1000 пациентов). В отношении других исходов группа по разработке руководящих принципов использовала медианное значение соответствующего показателя в контрольной группе РКИ, данные которых включались в анализ.

Соображения, положенные в основу определения показателей исходного риска, представлены по каждой рекомендации.

Группа по разработке руководящих принципов признала, что величины исходных рисков, а значит и абсолютных эффектов, могут значительно различаться в зависимости от географической локализации и меняться с течением времени. В связи с этим возможно, что лицам, использующим эти рекомендации, предпочтительно проводить оценку абсолютного эффекта на основе местных показателей частоты развития неблагоприятных исходов.

#### **Ценностные ориентиры и предпочтения**

ГРР не располагала достаточным объемом сведений, содержащих основанное на фактических данных описание опыта либо ценностных ориентиров и предпочтений пациентов в отношении решения о лекарственной терапии COVID-19. В связи с этим группа 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 перенесли COVID-19.

ГРР 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. Это положение приобретает особую важность в случае, если, согласно фактическим данным, имеется незначительный терапевтический эффект на фоне риска серьезного вреда.
- С другой стороны, при большей клинической эффективности и меньшей неопределенности в отношении как выгод, так и рисков, пациенты чаще склонны делать выбор в пользу вмешательства.

В дополнение к оценке с позиций отдельного пациента ГРР также рассматривала вопрос в популяционной перспективе, важными элементами которой являются соображения практической осуществимости, приемлемости, справедливости и стоимости.

Результаты обсуждения вопросов, касающихся ценностных ориентиров и предпочтений, а также связанных с ними соображений в отношении практической осуществимости и потребностей в ресурсах, представлены по каждой рекомендации.

#### *Этап 5. Внешний и внутренний обзор*

Группа внешних рецензентов рассмотрела окончательный вариант этого рекомендательного документа в целях выявления фактических ошибок и изложения замечаний в отношении ясности формулировок, а также специфики и последствий реализации рекомендаций в конкретных условиях. Для каждого мероприятия технический отдел провел сбор и рассмотрение деклараций интересов внешних рецензентов и установил, что конфликта интересов не имелось ни у кого из членов группы. Вместе с тем, в соответствии с процедурами, изложенными в Пособии ВОЗ по разработке руководящих принципов (стр. 70), в ряде случаев, касающихся определенных лекарственных средств, рекомендуется обратиться к техническому представителю фармацевтической компании с просьбой прокомментировать положения о новом препарате с точки зрения отрасли, так как замечания таких лиц или организаций в отношении проекта рекомендаций могут быть полезны для прогнозирования и разрешения противоречий, выявления фактических ошибок и укрепления взаимодействия между всеми заинтересованными сторонами. Замечания по вопросам реализации рекомендаций в конкретных условиях, высказанные представителями фармацевтических компаний, рассматриваются с учетом их интересов. В данном случае наличие конфликта интересов носит транспарентный характер, так как аффилиация этих лиц указывается в разделе «Выражение признательности».

На заключительном этапе рекомендательный документ был рассмотрен и одобрен Комитетом ВОЗ по обзору руководящих принципов.

## 8. Как получить доступ и пользоваться этим рекомендательным документом?

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

### Как получить доступ к этому руководящему документу

- [На веб-сайте ВОЗ в формате PDF](#) (4). Данная версия содержит всю информацию, представленную на платформе MAGICapp, и предназначается для лиц, не имеющих надежного доступа к Интернету. Ее также можно загрузить непосредственно с платформы MAGICapp (см. пиктограмму в форме зубчатого колесика в правом верхнем углу).
- [В онлайновом режиме через приложение MAGICapp \(в многослойном формате\)](#). Приложение содержит самую полную версию данных рекомендаций (см. подробное описание далее).
- [В разделе "BMJ Rapid Recommendations"](#) [5]. В этом разделе, ориентированном на практических врачей, имеется интерактивная инфографика, представляющая краткий обзор всех включенных в рекомендации средств лечения.
- [В приложении WHO Academy](#). В данном мобильном приложении, доступном для медицинских работников и населения в магазинах приложений Apple Store и Google Play, имеется полноценный раздел «Ведение случаев заболевания», в который входят подразделы «Руководящие документы», «Обучение» и «Практический инструментарий», в том числе последние учебные модули по лекарственной терапии COVID-19. В нем также содержатся рекомендации по лечению и другие руководства и учебные материалы ВОЗ по COVID-19, доступные для использования в автономном режиме.
- [WHO COVID-19 Clinical Care Pathway](#) («Клиническое ведение случаев») – это новый инструмент, который содержит краткое и удобное обобщение этих рекомендаций для работников здравоохранения. Для содействия практическому осуществлению инструмент отражает взаимосвязь этих рекомендаций с руководящими указаниями ВОЗ «[Диагностическое тестирование для определения вируса SARS-CoV-2](#)» и «[Выявление антигенов в диагностике инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2](#)».

### Как пользоваться этим рекомендательным документом

Размещение, распространение и обновление этих рекомендаций происходит в приложении MAGICapp, а их формат и структура обеспечивают для пользователей удобство работы и поиска [170]. Реализована функция постоянного обновления информации, относящейся к действующим положениям, которая позволяет знакомиться с новыми данными наряду с актуальными рекомендациями.

Цель размещения в онлайновом формате данных и инструментов, например инфографики, заключается в упрощении поиска и внедрении рекомендаций в практическую работу клинициста. Многослойные онлайн-форматы разработаны таким образом, чтобы конечные пользователи могли сначала найти рекомендации, а затем углубиться в поиск подтверждающих сведений и другой информации, относящейся к практическому применению рекомендаций, включая инструменты для совместного принятия решений ([пособия по принятию решений на приеме у клинициста](#)) [170].

На рисунке 4 показано, как онлайновый многоуровневый формат данных позволяет пользователю сначала отыскать рекомендацию, а затем подробно изучить доказательную базу и другие сведения, относящиеся к ее практическому применению. Кроме того, ожидается, что пользователи ознакомлены с понятиями настоящей и условной рекомендации (данная характеристика отображается непосредственно под текстом рекомендации), а также с понятием степени убедительности фактических данных (степень уверенности в том, что оценки эффекта, полученные в научных исследованиях, отражают истинные размеры эффекта от применения рассматриваемого вмешательства).

Дополнительные сведения по каждой рекомендации представлены в разбивке по следующим вкладкам.

- **Данные по итогам исследования** В этом разделе содержится подробная информация о фактических данных научных исследований, положенных в основу рекомендаций, которая представлена в виде сводных таблиц результатов наблюдений, подготовленных по методологии GRADE, а также резюме фактических данных в описательном виде (показано на рисунке 3).
- **Фактические сведения, лежащие в основе данной рекомендации** В этом разделе изложены абсолютные преимущества и отрицательные эффекты рассматриваемого вмешательства, а также другие факторы, связанные с его внедрением: ценностные ориентиры и предпочтения пациентов, практические аспекты проведения лечения и соображения, касающиеся ресурсной оснащенности, применимости, практической осуществимости, обеспечения равноправного доступа и соблюдения прав человека. Указанные факторы имеют особенно важное значение при необходимости адаптации рекомендаций к национальным или местным условиям.

- Обоснование** В этом разделе объясняется, каким образом экспертная группа проводила рассмотрение и интеграцию фактических данных, с тем чтобы на их основе определить критерии принятия решений по каждой рекомендации, уделяя особое внимание спорным и сложным вопросам.
- Практическая информация** В этом разделе представлены такие сведения как, например, режим дозирования, продолжительность назначения и способ введения препаратов или вопросы применения тестов для выявления пациентов в клинической практике.
- Помощь в принятии решений** Инструменты для совместного принятия решений в клинической практике.

Рисунок 3. Пример быстрого доступа к данным по итогам исследования и дополнениям в текстовом формате к Сводной таблице результатов наблюдений в соответствии с методологией GRADE.

6.1 Molnupiravir (published 3 March 2022) 2
View section text

For patients with non-severe COVID-19 (excluding pregnant and breastfeeding women, and children)

Conditional recommendation
New

Benefits outweigh harms for the majority, but not for everyone. The majority of patients would likely want this option. [Learn more](#)

We suggest treatment with molnupiravir, conditional to those at highest risk of hospitalization (*conditional recommendation for*).

- In the absence of credible tools to predict risk for hospitalization in people infected with SARS-CoV-2, typical characteristics of people at highest risk include those that lack COVID-19 vaccination, with older age, immunosuppression and/or chronic diseases (e.g. diabetes).
- The benefit will be trivial in absolute terms except in those at highest risk for hospitalization, for which the intervention should be reserved and given early on in disease.
- The panel identified a risk beyond 10% of being hospitalized for COVID-19 to represent a threshold at which most people would want to be treated with molnupiravir.
- The longer-term harms of molnupiravir remain unknown in the absence of clinical evidence, both for individual patients and at the population level. These include genotoxicity, emergence of resistance, and emergence of new variants (see Mechanism of Action).
- The conditional recommendation reflects the concern for widespread treatment with molnupiravir before more safety data become available.
- Use of molnupiravir should be accompanied by mitigation strategies such as avoiding the drug in younger adults, active pharmacovigilance programmes, and monitoring viral polymerase and spike sequences (see Justification).
- Alternative effective treatments with different safety profiles recommended by WHO, such as neutralizing monoclonal antibodies, like sotrovimab, may be preferable or antivirals (currently under WHO assessment) if available.

• Research evidence (1)
• Evidence to Decision
• Justification
• Practical info
• Decision Aids
• Feedback
Help

Molnupiravir vs Standard care
Patients with non-severe COVID-19
8 Outcomes
Graphical view
Summary


**Summary**

**Evidence summary**

The LNMA for molnupiravir was informed by six RCTs which enrolled 4827 patients with non-severe illness in outpatient settings; the LNMA team had access to data for 4796 patients. All RCTs were registered; none were published in peer-reviewed journals. None of the included studies enrolled children or pregnant women. The [appendix](#) summarizes study characteristics and risk of bias ratings, effect estimates by outcome and associated forest plots for molnupiravir versus standard care.

For patients with non-severe COVID-19, the GRADE Summary of Findings table shows the relative and absolute effects of molnupiravir compared with standard care for the outcomes of interest, with certainty ratings, informed by the LNMA [3].

**Subgroup analysis**

Five pre-specified subgroup analyses were requested by the GDG:

1. Age: children ( $\leq 19$  years) versus adults (20–60 years) versus older adults ( $\geq 60$  years).
2. Severity of illness at time of treatment initiation: non-severe versus severe versus critical.
3. Time from symptom onset.
4. Serological status (seropositive versus seronegative).
5. Vaccination status (unvaccinated versus vaccinated).

Studies did not enrol children, nor patients with severe or critical illness. All studies enrolled unvaccinated individuals with time from symptom onset  $< 5$  days. Data regarding serological status were not reported.

## **Дополнительные учебные модули и инструменты внедрения, предназначенные для работников здравоохранения**

- Инструмент ВОЗ для прогнозирования потребностей в основных материалах и оборудовании для борьбы с COVID-19 (COVID-ESFT) предназначен для содействия правительствам, партнерам и другим заинтересованным сторонам в прогнозировании потребностей в конкретном объеме средств индивидуальной защиты, диагностического оборудования, расходных медицинских материалов, биомедицинского оборудования для терапии пациентов и основных лекарственных средств для поддерживающего ухода и лечения COVID-19.
- Методическое пособие ВОЗ «Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции: версия, адаптированная для борьбы с COVID-19» содержит алгоритмы и практические инструменты, предназначенные для клинического персонала больниц неотложной помощи, которые оказывают помощь взрослым и детям с острой респираторной инфекцией, включая тяжелую пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис и септический шок. В ней содержится информация в отношении скрининга, тестирования, мониторинга и лечения.
- Открытая веб-платформа ВОЗ [Openwho.org](https://www.openwho.org), серия курсов по клиническому ведению заболеваний, предлагает полный цикл курсов по COVID-19, который охватывает весь путь оказания помощи пациенту, начиная со скринингового обследования и клинической сортировки и заканчивая лечением, реабилитацией и оказанием паллиативной помощи.
- Исследование ВОЗ по мониторингу безопасности молнупиравира для лечения инфекции COVID-19 легкой и средней степени тяжести в странах с низким и средним уровнем дохода с использованием когортного метода мониторинга событий.

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

## 9. 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 группой по разработке руководящих принципов обновлено изложение основных аспектов, которые касаются применения ремдесивира, сотровимаба и казиривимаба, а также сделаны дополнения к сведениям по ремдесивиру, сотровимабу и комбинации казиривимаба и имдевимаба и по комбинации нирматрелвира и ритонавира, молнуниравиру, ингибиторам JAK, плазме реконвалесцентов, ивермектину, кортикостероидам, гидроксихлорохину и блокаторам 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 стратегических 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

#### *Ремдесивир*

- Четкие алгоритмы клинического прогнозирования, позволяющие определять индивидуальный риск госпитализации у пациентов с нетяжелой формой COVID-19 в целях наиболее точного выявления пациентов, которым рассматриваемое вмешательство принесет наибольшую пользу.
- Резистентность, а также эффективность в отношении новых вариантов, вызывающих интерес.
- Эффективность в группе лиц с ослабленным иммунитетом, вакцинированных, беременных и других подгрупп пациентов.
- Оптимальная продолжительность лечения.
- Комбинированная терапия другими сочетаниями препаратов против COVID-19 и прямое сравнение с другими противовирусными средствами.
- Долгосрочные последствия.

#### *Ингибиторы JAK*

- Безопасность и эффективность комбинированного назначения барицитиниба, кортикостероидов и блокаторов рецепторов к IL-6 при оценке исходов в отдаленной перспективе.
- Безопасность и эффективность в районах эндемического распространения ряда инфекций, таких как ВИЧ-инфекция, туберкулез и ряд микозов.
- Относительная польза тофацитиниба и руксолитиниба по сравнению с барицитинибом.
- Эффективность и безопасность применения у детей, беременных и кормящих женщин.

#### *Сотровимаб и комбинация казиривимаба и имдевимаба*

- Клиническая эффективность в отношении эмерджентных вариантов вируса.
- В случае выявления признаков эффективности *in vitro* в отношении эмерджентных вариантов, необходимо определение режима дозирования и пути введения для лечения пациентов с нетяжелым, а также тяжелым/крайне тяжелым течением COVID-19.
- Эффективность и безопасность применения у детей и беременных женщин.
- Четкие алгоритмы клинического прогнозирования, позволяющие определять индивидуальный риск госпитализации у пациентов с нетяжелой формой COVID-19 в целях наиболее точного выявления пациентов, которым рассматриваемое вмешательство принесет наибольшую пользу.

## Флуоксамин

Рекомендация экспертной группы отражает мнение ее членов о том, что имеющиеся фактические данные недостаточны для применения флуоксамина в целях лечения COVID-19. Вместе с тем группа не подразумевает доказанной неэффективности флуоксамина. Решение о дальнейшем анализе эффектов флуоксамина при COVID-19, по-видимому, будет определяться мнением заинтересованных сторон касательно альтернативных издержек в связи с предпочтительным анализом эффектов флуоксамина по сравнению с другими кандидатными видами лечения. Обсуждения в экспертной группе позволили выявить представленный ниже перечень нерешенных вопросов.

- Каковы эффекты флуоксамина у пациентов с нетяжелой формой COVID-19, которые вместе с тем затронуты риском ухудшения состояния и имеют выраженные симптомы тревожности?
- Каковы побочные эффекты применения флуоксамина у пациентов с нетяжелым течением COVID-19, затронутых риском ухудшения состояния?
- Какая доля пациентов с нетяжелым течением COVID-19, затронутых риском ухудшения состояния, не может быть охвачена данным лечением из-за риска лекарственных взаимодействий?

Группа предположила, что в условиях доступности эффективных средств терапии исследователям будет необходимо сформировать позицию в отношении целесообразности дальнейших сравнений флуоксамина с плацебо либо отсутствием лечения. В случае, если выгодная цена и доступность флуоксамина станут основанием для проведения дальнейших исследований, представляется логичным применение дизайна не меньшей эффективности.

## Комбинация нирматрелвира и ритонавира

- Четкие алгоритмы клинического прогнозирования, позволяющие определять индивидуальный риск госпитализации у пациентов с нетяжелой формой COVID-19 в целях наиболее точного выявления пациентов, которым рассматриваемое вмешательство принесет наибольшую пользу.
- Резистентность, а также эффективность в отношении новых вариантов, вызывающих интерес.
- Эффективность в группе лиц с ослабленным иммунитетом, вакцинированных, беременных и других подгрупп пациентов.
- Оптимальная продолжительность лечения.
- Комбинированная терапия другими сочетаниями препаратов против COVID-19 и прямое сравнение с другими противовирусными средствами.
- Долгосрочные последствия.

## Колхицин

Группа по разработке руководящих принципов сочла маловероятной возможность выявления в ходе дальнейших исследований подгруппы пациентов, которые могут получить пользу от приема колхицина.

## Молнуриравир

- Потребность в клинических данных для изучения проблем безопасности и применимости (в том числе у детей, кормящих или беременных, у мужчин); долгосрочное воздействие на мутагенез и риск развития рака).
- Четкие алгоритмы клинического прогнозирования, позволяющие определять индивидуальный риск госпитализации у пациентов с нетяжелой формой COVID-19 в целях наиболее точного выявления пациентов, которым рассматриваемое вмешательство принесет наибольшую пользу.
- Данные, которые актуальны для решения индивидуальных и популяционных проблем, таких как возникновение резистентности и эффективность в отношении новых вариантов вируса.
- Сравнительная эффективность молнуриравира и других вариантов лечения (например, моноклональными антителами или другими противовирусными препаратами) в популяции пациентов с нетяжелым течением заболевания, включая комбинированную терапию.
- Относительные соотношения эндогенных нуклеотидов внутри клетки в: клеточных линиях для изучения молнуриравира и в животных моделях — в целях оценки генетической токсичности.
- Темпы возникновения мутаций под селективным воздействием NHC в условиях *in vitro*, а также молнуриравира на животных моделях и у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2.
- Могут ли мутации, возникающие под давлением естественного отбора в условиях *in vitro*, *in vivo* либо в организме человека:
  - приводить к снижению противовирусной активности NHC;
  - возникать в спайк-белке и/или обеспечивать повышение репликативного потенциала/передачи инфекции;
- долгосрочные последствия.

## Плазма реконвалесцентов

- Влияние применения при тяжелых и крайне тяжелых формах болезни (фактические данные в отношении большинства важных для пациентов исходов имеют низкую и среднюю степень убедительности).
- Показатель смертности в долгосрочной перспективе, а также функциональные исходы у лиц, перенесших COVID-19.
- Эффективность и безопасность применения у детей, беременных и кормящих женщин.
- Влияние применения плазмы реконвалесцентов с высоким титром антител на показатели смертности и другие важные для пациентов исходы.
- Эффекты применения плазмы у серонегативных пациентов.

## Блокаторы рецепторов к IL-6

- 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 разработке руководящих принципов 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

ГРР 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

ГРР 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).

## Кортикоステроиды

- 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 против COVID-19 – 5000 РКИ – свидетельствует о перспективе появления более актуальных и убедительных фактических данных для обоснования стратегических мер и практической работы [13] (см. [приложение](#)). 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 [13], 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 [14][15][16][17]. 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.

## 10. Авторство, вклад, выражение признательности

### Авторство, вклад, выражение признательности

ВОЗ выражает признательность всем участникам за совместные усилия, направленные на ускорение, повышение эффективности, обеспечение надежности и транспарентности данной деятельности.

#### Руководящий комитет ВОЗ по терапевтическим средствам (в обновленном составе при подготовке новых версий рекомендаций по барицитинибу, сотровимабу и ремдесивиру)

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 руководящих принципов** для составления текущих рекомендаций.

Джанет В. 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); Киори Кодама (Региональное бюро ВОЗ для стран Восточного Средиземноморья); Крутика Куппалли (клиническая группа по реагированию на COVID-19, Программа по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения,); Марта Ладо Кастро Риал (клиническая группа по реагированию на COVID-19, Программа по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения); Лоренцо Моха (Департамент политики и стандартов в области медицинской продукции); Олуфеми Оладапо (Департамент по вопросам охраны сексуального и репродуктивного здоровья и научным исследованиям); Дина Пфайфер (Европейское региональное бюро ВОЗ/ Программа по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения); Прянка Релан (клиническая группа по реагированию на COVID-19, Программа по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения); Людовик Ревей (Департамент по вопросам сбора данных и информации для здравоохранения, система урегулирования инцидентов в связи с COVID-19, Панамериканская организация здравоохранения); Васихаран Сатиямути (Департамент по исследованиям в области здравоохранения, отдел по научной работе); Энтони Соломон (Департамент по борьбе с забытыми тропическими болезнями); Пушпа Виджезинге (руководитель направления ведения случаев заболевания, Региональное бюро для стран Юго-Восточной Азии). При поддержке следующих сотрудников по проекту: Жюли Вири и Анни Колин (клиническая группа по реагированию на COVID-19, Программа по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения).

Решения о разработке рекомендаций и созыв заседаний группы по разработке руководящих принципов находится полностью в сфере компетенции Руководящего комитета ВОЗ по терапевтическим средствам. Выражаем особую признательность группе ВОЗ по фармаконадзору за поддержку и вклад в подготовку данного обновленного издания: Ноха Иесса, Смарагда Ламприану и Шанти Пал.

#### Экспертная группа (ГРР), участвовавшая в обновлении рекомендаций по применению ремдесивира (15 июля 2022 г. и 9 декабря 2022 г.). Список членов экспертной группы, участвовавших в разработке предыдущей версии документа, доступен по [данной ссылке](#).

Вагди Амин (Министерство здравоохранения и народонаселения, Египет); Андре Рикардо Араужу да Силва (отделение перинатальной помощи, Федеральный университет Флуминенсе, Бразилия); Маурицио Чеккони (Исследовательский госпиталь Humanitas, Милан, Италия); Бинила Чако (Отделение медицины критических состояний, Христианский медицинский колледж в Веллуре, Индия); Ву Куок Дат (Кафедра инфекционных заболеваний, Ханойский медицинский университет, Ханой, Вьетнам); Хейке Гедулд (Отделение экстренной медицины, Университет Стелленбоша, Южная Африка); Патрик Ги (член группы пациентов, Вирджиния, США); Мадиха Хашими (Университет Зиауддина, Карачи, Пакистан); Беверли Хант (Королевский колледж Лондона, Великобритания); Фъеза Джехан (Университет Ага Хана, Пакистан); Сушил Кумар Кабра (Всесиндийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия); Йи-Син Лео (Национальный центр инфекционных заболеваний, Сингапур); Манай Хела (Служба скорой медицинской помощи Туниса, Тунис); Марк Мендельсон (Больница Гроот Шур, Университет Кейптауна, Южная Африка); Джованни Баттиста Мильори (отделение пульмонологии, клинический институт IRCCS); Наталья Пшеничная (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация); Рохит Сарин (Национальный институт туберкулеза и респираторных заболеваний, Нью-Дели, Индия); Рональд Сванстром (факультет биохимии и биофизики Университета Северной Каролины, США); Тим Уйеки (отдел гриппа, Центры США по контролю и профилактике заболеваний, Соединенные Штаты Америки).

**Экспертная группа (ГРР), участвовавшая в обновлении рекомендаций по применению сотовимаба (2 июня 2022 г. и 9 декабря 2022 г.). Список членов экспертной группы, участвовавших в разработке предыдущей версии документа, доступен по [данной ссылке](#).**

Вагди Амин (Министерство здравоохранения и народонаселения, Египет); Андре Рикардо Араужу да Силва (отделение перинатальной помощи, Федеральный университет Флуминенсе, Бразилия); Диптеш Арьял (больница «Медисити», Непал); Эрлина Бурхан (отдел инфекционных болезней, кафедра заболеваний органов дыхания и респираторной медицины, медицинский факультет, Университет Индонезии); Маурицио Чеккони (Исследовательский госпиталь Humanitas, Милан, Италия); Дункан Чанда (Институт медицинских исследований и подготовки кадров, Замбия); Хейке Гедулд (Отделение экстренной медицины, Университет Стелленбоша, Южная Африка); Нерина Харли (Королевская больница Мельбурна, больница Эпвортса, Мельбурн, Австралия); Беверли Хант (Королевский колледж Лондона, Великобритания); Фабиан Альберто Хаймес Бараган (Университет Антиокьи, Медельин, Колумбия); Сушил Кумар Кабра (Всесиндийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия); Ниранджан Киссун (Отделение педиатрии и экстренной медицины, Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Канада); Ракеш Лодха (отделение педиатрии, Всесиндийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия); Джованни Баттиста Мильори (отделение пульмонологии, клинический институт IRCCS); Наталья Пшеничная (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация); Нида Кадир (кафедра пульмонологии и медицины критических состояний, Школа медицины Дэвида Геффена, Университет Калифорнии, Лос-Анджелес, Соединенные Штаты Америки); Сания Сабзвари (Университет Ага Хана, Карачи, Пакистан); Ману Шанкар-Хари (Королевский колледж Лондона, Великобритания); 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); Рональд Сванстром (Факультет биохимии и биофизики Университета Северной Каролины, США); Тим Уйеки (Отдел гриппа, Центры США по контролю и профилактике заболеваний, США); Шридхар Венкатапурам (Королевский колледж, Лондон).

**Экспертная группа (ГРР), участвовавшая в обновлении рекомендаций по применению барицитиниба (2 июня 2022 г. и 9 декабря 2022 г.). Список членов экспертной группы, участвовавших в разработке предыдущей версии документа, доступен по [данной ссылке](#).**

Вагди Амин (Министерство здравоохранения и народонаселения, Египет); Андре Рикардо Араужу да Силва (отделение перинатальной помощи, Федеральный университет Флуминенсе, Бразилия); Диптеш Арьял (больница «Медисити», Непал); Эрлина Бурхан (отдел инфекционных болезней, кафедра заболеваний органов дыхания и респираторной медицины, медицинский факультет, Университет Индонезии); Маурицио Чеккони (Исследовательский госпиталь Humanitas, Милан, Италия); Дункан Чанда (Институт медицинских исследований и подготовки кадров, Замбия); Хейке Гедулд (Отделение экстренной медицины, Университет Стелленбоша, Южная Африка); Нерина Харли (Королевская больница Мельбурна, больница Эпвортса, Мельбурн, Австралия); Беверли Хант (Королевский колледж Лондона, Великобритания); Фабиан Альберто Хаймес Бараган (Университет Антиокьи, Медельин, Колумбия); Сушил Кумар Кабра (Всесиндийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия); Ниранджан Киссун (Отделение педиатрии и экстренной медицины, Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Канада); Ракеш Лодха (отделение педиатрии, Всесиндийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия); Джованни Баттиста Мильори (отделение пульмонологии, клинический институт IRCCS); Наталья Пшеничная (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация); Нида Кадир (кафедра пульмонологии и медицины критических состояний, Школа медицины Дэвида Геффена, Университет Калифорнии, Лос-Анджелес, Соединенные Штаты Америки); Сания Сабзвари (Университет Ага Хана, Карачи, Пакистан); Ману Шанкар-Хари (Королевский колледж Лондона, Великобритания); 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); Рональд Сванстром (Факультет биохимии и биофизики Университета Северной Каролины, США); Тим Уйеки (Отдел гриппа, Центры США по контролю и профилактике заболеваний, США); Шридхар Венкатапурам (Королевский колледж, Лондон).

**Экспертная группа (ГРР), участвовавшая в разработке рекомендаций по применению флувоксамина. Список членов экспертной группы, участвовавших в разработке предыдущей версии документа, доступен по [данной ссылке](#).**

Андре Рикардо Араужу да Силва (отделение перинатальной помощи, Федеральный университет Флуминенсе, Бразилия); Диптеш Арьял (больница «Медисити», Непал); Эрлина Бурхан (отдел инфекционных болезней, кафедра заболеваний органов дыхания и респираторной медицины, медицинский факультет, Университет Индонезии); Маурицио Чеккони (Исследовательский госпиталь Humanitas, Милан, Италия); Нерина Харли (Королевская больница Мельбурна, больница Эпвортса, Мельбурн, Австралия); Дэвид Хи (Центр имени Стэнли Хо по лечению новых инфекционных заболеваний, Китайский университет Гонконга, Китай); Беверли Хант (Королевский колледж Лондона, Великобритания); Фабиан Альберто Хаймес Бараган (Университет Антиокьи, Медельин, Колумбия); Сушил Кумар Кабра (Всесиндийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия); Сима Канда (пациент, входящий в состав комиссии, Онтарио, Канада); Яе Жан Ким (Медицинская школа Университета Сунгкюнкван, Медицинский центр

Самсунг, Сеул, Республика Корея); Ниранджан Киссан (факультет педиатрии и неотложной медицины, Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Канада); Санджив Кришна (Лондонский университет); Йи-Син Лео (Национальный центр инфекционных заболеваний, Сингапур); Ракеш Лодха (отделение педиатрии, Всеиндийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия); Манай Хела (Служба скорой медицинской помощи Туниса, Тунис); Марк Мендельсон (Больница Гроот Шур, Университет Кейптауна, Южная Африка); Марк Мендельсон (отделение инфекционных заболеваний и ВИЧ, Больница Гроот Шур, Университет Кейптауна); Джованни Баттиста Мильори (отделение пульмонологии, клинический институт IRCCS); Эммануэль Нсутебу (Медицинский город шейха Шахбура, Абу-Даби, ОАЭ); Наталья Пшеничная (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация); Нида Кадир (кафедра пульмонологии и медицины критических состояний, Школа медицины Дэвида Геффена, Университет Калифорнии, Лос-Анджелес, Соединенные Штаты Америки); Рохит Сарин (Национальный институт туберкулеза и респираторных заболеваний, Дели, Индия); Иньчжун Шен (Шанхайский клинический центр общественного здравоохранения, Университет Фудань, Шанхай, Китай); Шалини Шри Ранганатан (Университет Коломбо, Шри-Ланка); Мириам Штегеманн (Университетская клиника «Шарите», Берлин, Германия); Рональд Сванстром (факультет биохимии и биофизики Университета Северной Каролины, США); Тим Уйеки (отдел гриппа, Центры США по контролю и профилактике заболеваний, США); Шридхар Венкатапурам (Королевский колледж Лондона, Соединенное Королевство).

**Экспертная группа (ГРР), участвовавшая в разработке рекомендаций по применению колхицина. Список членов экспертной группы, участвовавших в разработке предыдущей версии документа, доступен по [данной ссылке](#).**

Андре Рикардо Араужу да Силва (отделение перинатальной помощи, Федеральный университет Флуминенсе, Бразилия); Диптеш Арьял (больница «Медисити», Непал); Эрлина Бурхан (отдел инфекционных болезней, кафедра заболеваний органов дыхания и респираторной медицины, медицинский факультет, Университет Индонезии); Маурицио Чеккони (Исследовательский госпиталь Humanitas, Милан, Италия); Нерина Харли (Королевская больница Мельбурна, больница Эпворт, Мельбурн, Австралия); Дэвид Хи (Центр имени Стэнли Хо по лечению новых инфекционных заболеваний, Китайский университет Гонконга, Китай); Беверли Хант (Королевский колледж Лондона, Великобритания); Фабиан Альберто Хаймес Бараган (Университет Антиокии, Медельин, Колумбия); Сушил Кумар Кабра (Всеиндийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия); Сима Канда (пациент, входящий в состав комиссии, Онтарио, Канада); Яе Жан Ким (Медицинская школа Университета Сунгкюнкван, Медицинский центр Самсунг, Сеул, Республика Корея); Ниранджан Киссан (факультет педиатрии и неотложной медицины, Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Канада); Санджив Кришна (Лондонский университет); Йи-Син Лео (Национальный центр инфекционных заболеваний, Сингапур); Ракеш Лодха (отделение педиатрии, Всеиндийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия); Манай Хела (Служба скорой медицинской помощи Туниса, Тунис); Марк Мендельсон (Больница Гроот Шур, Университет Кейптауна, Южная Африка); Марк Мендельсон (отделение инфекционных заболеваний и ВИЧ, Больница Гроот Шур, Университет Кейптауна); Джованни Баттиста Мильори (отделение пульмонологии, клинический институт IRCCS); Эммануэль Нсутебу (Медицинский город шейха Шахбура, Абу-Даби, ОАЭ); Наталья Пшеничная (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация); Нида Кадир (кафедра пульмонологии и медицины критических состояний, Школа медицины Дэвида Геффена, Университет Калифорнии, Лос-Анджелес, Соединенные Штаты Америки); Рохит Сарин (Национальный институт туберкулеза и респираторных заболеваний, Дели, Индия); Иньчжун Шен (Шанхайский клинический центр общественного здравоохранения, Университет Фудань, Шанхай, Китай); Шалини Шри Ранганатан (Университет Коломбо, Шри-Ланка); Мириам Штегеманн (Университетская клиника «Шарите», Берлин, Германия); Рональд Сванстром (факультет биохимии и биофизики Университета Северной Каролины, США); Тим Уйеки (отдел гриппа, Центры США по контролю и профилактике заболеваний, США); Шридхар Венкатапурам (Королевский колледж Лондона, Соединенное Королевство).

**Экспертная группа (ГРР), участвовавшая в обновлении рекомендаций по применению ремдесивира. Список членов экспертной группы, участвовавших в разработке предыдущей версии документа, доступен по [данной ссылке](#).**

Вагди Амин (Министерство здравоохранения и народонаселения, Египет); Эрлина Бурхан (отдел инфекционных болезней, кафедра заболеваний органов дыхания и респираторной медицины, медицинский факультет, Университет Индонезии); Каролин С. Калфи (Калифорнийский университет, Сан-Франциско, США); Маурицио Чеккони (Исследовательский госпиталь Humanitas, Милан, Италия); Дункан Чанда (Институт медицинских исследований и обучения, Замбия); Ву Куок Дат (кафедра инфекционных заболеваний, Ханойский медицинский университет, Ханой, Вьетнам); Хейке Гедулд (отделение экстренной медицины, Университет Стелленбоша, Южная Африка); Фредерик Жакериоз Бауш (отделение первичной медико-санитарной помощи, Университетская больница Женевы, Швейцария); Фабиан Альберто Хаймес Бараган (Университет Антиокии, Медельин, Колумбия); Сушил Кумар Кабра (Всеиндийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия); Ниранджан Киссан (факультет педиатрии и неотложной медицины, Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Канада); Санджив Кришна (Лондонский университет); Йи-Син Лео (Национальный центр инфекционных заболеваний, Сингапур); Ракеш Лодха (отделение педиатрии, Всеиндийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия); Манай Хела (Служба скорой медицинской помощи Туниса, Тунис);

Наталья Пшеничная (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация); Сания Сабзвари (Университет Ага Хана, Карачи, Пакистан); Рохит Сарин (Национальный институт туберкулеза и респираторных заболеваний, Дели, Индия); Ману Шанкар-Хари (Королевский колледж Лондона, Великобритания); Иньчжун Шен (Шанхайский клинический центр общественного здравоохранения, Университет Фудань, Шанхай, Китай); Шалини Шри Ранганатан (Университет Коломбо, Шри-Ланка); Мириам Штегеманн (Университетская клиника «Шарите», Берлин, Германия); Рональд Сванстром (факультет биохимии и биофизики Университета Северной Каролины, США); Тим Уйеки (Отдел гриппа, Центры США по контролю и профилактике заболеваний, США); Шридхар Венкатапурам (Королевский колледж Лондона, Великобритания).

**Экспертная группа (ГРР), участвовавшая в разработке рекомендаций по применению комбинации нирматрелвира и ритонавира. Список членов экспертной группы, участвовавших в разработке предыдущей версии документа, доступен по [данной ссылке](#).**

Вагди Амин (Министерство здравоохранения и народонаселения, Египет); Эрлина Бурхан (отдел инфекционных болезней, кафедра заболеваний органов дыхания и респираторной медицины, медицинский факультет, Университет Индонезии); Каролин Калфи (Калифорнийский университет, Сан-Франциско, Соединенные Штаты Америки); Маурицио Чеккони (Исследовательский госпиталь Humanitas, Милан, Италия); Дункан Чанда (Институт медицинских исследований и обучения, Замбия); Ву Куок Да (кафедра инфекционных заболеваний, Ханойский медицинский университет, Ханой, Вьетнам); Стивен Фридмен (Медицинская школа им. Камминга, Университет Калгари, Канада); Хейке Гедулд (отделение экстренной медицины, Университет Стелленбоша, Южная Африка); Беверли Хант (Королевский колледж Лондона, Великобритания); Фабиан Альберто Хаймес Барраган (Университет Антиокии, Медельин, Колумбия); Сушил Кумар Кабра (Всeinдийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия); Ниранджан Киссун (факультет педиатрии и неотложной медицины, Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Канада); Санджив Кришна (Лондонский университет); Артур Квизера (Колледж наук о здоровье Университета Макерере, отделение интенсивной терапии Национальной специализированной больницы Мулаго, Уганда); Йи-Син Лео (Национальный центр инфекционных заболеваний, Сингапур); Thiago Lisboa (Coração Hospital, Sao Paulo, Brazil); Ракеш Лодха (отделение педиатрии, Всеиндийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия); Эммануэль Нсутебу (Медицинский город шейха Шахбута, Абу-Даби, Объединенные Арабские Эмираты); Наталья Пшеничная (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация); Сания Сабзвари (Университет Ага Хана, Карачи, Пакистан); Рохит Сарин (Национальный институт туберкулеза и респираторных заболеваний, Дели, Индия); Ману Шанкар-Хари (Королевский колледж Лондона, Великобритания); Иньчжун Шен (Шанхайский клинический центр общественного здравоохранения, Университет Фудань, Шанхай, Китай); Шалини Шри Ранганатан (Университет Коломбо, Шри-Ланка); Рональд Сванстром (факультет биохимии и биофизики Университета Северной Каролины, США); Тим Уйеки (отдел гриппа, Центры США по контролю и профилактике заболеваний, США); Шридхар Венкатапурам (Королевский колледж Лондона, Великобритания).

**Экспертная группа (ГРР), участвовавшая в разработке рекомендаций по применению молнуриравира. Список членов экспертной группы, участвовавших в разработке предыдущей версии документа, доступен по [данной ссылке](#).**

Вагди Амин (Министерство здравоохранения и народонаселения, Египет); Маурицио Чеккони (Исследовательский госпиталь Humanitas, Милан, Италия); Дункан Чанда (Институт медицинских исследований и обучения, Замбия); Ву Куок Да (кафедра инфекционных заболеваний, Ханойский медицинский университет, Ханой, Вьетнам); Энн Де Саттер (Гентский факультет медицины и здравоохранения, Бельгия); Хейке Гедулд (Отделение экстренной медицины, Университет Стелленбоша, Южная Африка); Патрик Ги (член группы пациентов, Вирджиния, США); Маттиас Готте (Университет Альберты, Канада); Нерина Харли (Королевская больница Мельбурна, больница Эпворт, Мельбурн, Австралия); Беверли Хант (Королевский колледж Лондона, Великобритания); Фабиан Альберто Хаймес Барраган (Университет Антиокии, Медельин, Колумбия); Фредерик Жакериоз Бауш (отделение первичной медико-санитарной помощи, Университетская больница Женевы, Швейцария); Фъеза Джехан (Университет Ага Хана, Пакистан); Сушил Кумар Кабра (Всeinдийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия); Яе Жан Ким (Медицинская школа Университета Сунгкюнкван, Медицинский центр Самсунг, Сеул, Республика Корея); Ниранджан Киссун (факультет педиатрии и неотложной медицины, Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Канада); Санджив Кришна (Лондонский университет Святого Георгия, Великобритания); Артур Квизера (Колледж наук о здоровье Университета Макерере, отделение интенсивной терапии Национальной специализированной больницы Мулаго, Уганда); Йи-Син Лео (Национальный центр инфекционных заболеваний, Сингапур); Тьяго Лисбоа (больница Корасао, Сан-Паулу, Бразилия); Имельда Махака (Пангея Зимбабве СПИД Траст, Хараре, Зимбабве); Манай Хела (Служба скорой медицинской помощи Туниса, Тунис); Эммануэль Нсутебу (Медицинский город шейха Шахбута, Абу-Даби, ОАЭ); Наталья Пшеничная (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация); Рохит Сарин (Национальный институт туберкулеза и респираторных заболеваний, Дели, Индия); Ману Шанкар-Хари (Королевский колледж Лондона, Великобритания); Иньчжун Шен (Шанхайский клинический центр общественного здравоохранения, Университет Фудань, Шанхай, Китай); Шалини Шри Ранганатан (Университет Коломбо, Шри-Ланка); Мириам Штегеманн (Берлинский университет Шарите, Германия); Рональд

Сванстром (Факультет биохимии и биофизики Университета Северной Каролины, США); Тим Уйеки (Отдел гриппа, Центры США по контролю и профилактике заболеваний, США); Шридхар Венкатапурам (Королевский колледж Лондона, Великобритания); Ананда Виджевикрама (Министерство здравоохранения, Шри-Ланка).

**Экспертная группа (ГРР), участвовавшая в разработке рекомендаций по применению ингибиторов JAK. Список членов экспертной группы, участвовавших в разработке предыдущей версии документа, доступен по [данной ссылке](#).**

Вагди Амин (Министерство здравоохранения и народонаселения, Египет); Каролин Калфи (Калифорнийский университет, Сан-Франциско, США); Дункан Чанда (Институт медицинских исследований и подготовки кадров, Замбия); Ву Куок Даат (Кафедра инфекционных заболеваний, Ханойский медицинский университет, Ханой, Вьетнам); Энн Де Саттер (Гентский факультет медицины и здравоохранения, Бельгия); Беверли Хант (Королевский колледж Лондона, Великобритания); Хейке Гедулд (Отделение экстренной медицины, Университет Стелленбоша, Южная Африка); Яе Жан Ким (Медицинская школа Университета Сунгкюнкван, Медицинский центр Самсунг, Сеул, Республика Корея); Санджив Кришна (Лондонский университет); Ий-Син Лео (Национальный центр инфекционных заболеваний, Сингапур); Наталья Пшеничная (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация); Сания Сабзвари (Университет Ага Хана, Караки, Пакистан); Рохит Сарин (Национальный институт туберкулеза и респираторных заболеваний, Нью-Дели, Индия); Иньчжун Шен (Шанхайский клинический центр общественного здравоохранения, Университет Фудань, Шанхай, Китай); Шалини Шри Ранганатан (Университет Коломбо, Шри-Ланка); Мириам Штегеманн (Шарите - Университет медицины Берлина, Германия); Шридхар Венкатапурам (Королевский колледж Лондона, Великобритания); Ананда Виджевикрама (Министерство здравоохранения, Шри-Ланка).

**Группа по разработке руководящих принципов, участвовавшая в разработке рекомендаций по применению сотовимаба. Список членов экспертной группы, участвовавших в разработке предыдущей версии документа, доступен по [данной ссылке](#).**

Вагди Амин (Министерство здравоохранения и народонаселения, Египет); Фабьен Альберто Хаймс Барраган (Университет Антьокия в Медельине, Колумбия); Дункан Чанда (Институт медицинских исследований и обучения, Замбия); Ву Куок Даат (кафедра инфекционных заболеваний, Ханойский медицинский университет, Ханой, Вьетнам); Энн Де Саттер (Гентский факультет медицины и здравоохранения, Бельгия); Хейке Гедулд (Отделение экстренной медицины, Университет Стелленбоша, Южная Африка); Нерина Харли (Королевская больница Мельбурна, больница Эпворт, Мельбурн, Австралия); Беверли Хант (Королевский колледж Лондона, Великобритания); Фъеза Джехан (Университет Ага Хана, Пакистан); Сушил Кумар Кабра (Всесиндийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия); Яе Жан Ким (Медицинская школа Университета Сунгкюнкван, Медицинский центр Самсунг, Сеул, Республика Корея); Ниранджан Киссун (факультет педиатрии и неотложной медицины, Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Канада); Санджив Кришна (Лондонский университет Святого Георгия, Великобритания); Ий-Син Лео (Национальный центр инфекционных заболеваний, Сингапур); Тьяго Лисбоа (больница Корасао, Сан-Паулу, Бразилия); Имельда Махака (Пангея Зимбабве СПИД Траст, Хараре, Зимбабве); Эммануэль Нсутебу (Медицинский город шейха Шахбула, Абу-Даби); Наталья Пшеничная (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация); Рохит Сарин (Национальный институт туберкулеза и респираторных заболеваний, Дели, Индия); Ману Шанкар-Хари (Королевский колледж Лондона, Великобритания); Иньчжун Шен (Шанхайский клинический центр общественного здравоохранения, Университет Фудань, Шанхай, Китай); Шалини Шри Ранганатан (Университет Коломбо, Шри-Ланка); Мириам Штегеманн (Берлинский университет Шарите, Германия); Рональд Сванстром (Факультет биохимии и биофизики Университета Северной Каролины, США); Шридхар Венкатапурам (Королевский колледж Лондона, Великобритания); Ананда Виджевикрама (Министерство здравоохранения, Шри-Ланка).

**Группа по разработке руководящих принципов, участвовавшая в разработке рекомендаций по применению плазмы реконвалесцентов. Список членов экспертной группы, участвовавших в разработке предыдущей версии документа, доступен по [данной ссылке](#).**

Вагди Амин (Министерство здравоохранения и народонаселения, Египет); Эрлина Бурхан (отдел инфекционных болезней, кафедра заболеваний органов дыхания и респираторной медицины, медицинский факультет, Университет Индонезии); Каролин С. Калфи (Калифорнийский университет, Сан-Франциско, США); Маурицио Чеккони (Научно-исследовательский госпиталь "Humanitas", Милан, Италия); Ву Куок Даат (Отделение инфекционных болезней, Ханойский медицинский университет, Вьетнам); 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 Эпворт, Мельбурн, Австралия); Мадиха Хашими (Университет Зиауддина, Караки, Пакистан); Сушил Кумар Кабра (Всесиндийский 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); Ниранджан Киссун (Отделение педиатрии и экстренной медицины, Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Канада); Грета Мино (Больница

Альсивар, Гуаякиль, Эквадор); Наталья Пшеничная (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия); Нида Кадир (Кафедра пульмонологии и медицины критических состояний, Школа медицины Дэвида Геффена, Университет Калифорнии, Лос-Анджелес, Соединенные Штаты Америки); Сания Сабзвари (Университет Ага Хана, Карачи, Пакистан); Рохит Сарин (Национальный институт туберкулеза и респираторных заболеваний, Нью-Дели, Индия); Иньчжун Шень (Шанхайский клинический центр общественного здравоохранения, Фуданьский университет, Шанхай, Китай); Шалини Шри Ранганатан (Университет Коломбо, Шри-Ланка); Мириам Штегеман (университетская клиника «Шарите», Берлин, Германия); Шридхар Венкатапурам (Королевский колледж, Лондон); Ананда Виевикрама (Министерство здравоохранения Шри-Ланки).

### **Руководители методического направления**

Гордон Гайатт (казиривимаб и имдевимаб, ингибиторы JAK, комбинация нирматрелвира и ритонавира), Брам Рохверг (блокаторы рецепторов к IL-6, ивермектин, ремдесивир, лопинавир-ритонавир, реконвалесцентная плазма, молнутиравир, обновления по ремдесивиру), Рид Сименюк (гидроксихлорохин), Франсуа Ламонтань (кортикостероиды, сотровимаб, обновленные рекомендации по сотровимабу, колхицин, флуоксамин, обновленные рекомендации по комбинации казиривимаба и имдевимаба, обновленные рекомендации по барицитинибу, рекомендации по использованию гидроксихлорохина в профилактических целях).

### **Руководители клинического направления**

Майл Джейкобс (казиривимаб и имдевимаб, блокаторы рецепторов к IL-6, ивермектин, ремдесивир, гидроксихлорохин и лопинавир-ритонавир, ингибиторы JAK, обновления по ремдесивиру), Йи Син Лео (кортикостероиды), Летиция Кавано-Дурадо (реконвалесцентная плазма, сотровимаб, молнутиравир), Мириам Штегеманн (флуоксамин, колхицин, обновленные рекомендации по барицитинибу, обновленные рекомендации по сотровимабу, комбинации нирматрелвира и ритонавира, комбинации казиривимаба и имдевимаба), Хейке Гедулд (обновленные рекомендации по ремдесивиру).

### **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).

**Комитет по сотрудничеству в интересах разработки рекомендаций**, осуществляющий координацию взаимодействия ВОЗ и организации MAGIC в интересах оперативной разработки и распространения рекомендаций ВОЗ через различные платформы для публикаций: Томас Агорицас (MAGIC, Университетская больница Женевы); Джанет Диас (Всемирная организация здравоохранения), Хелен Макдоналд (British Medical Journal); Гордон Гайатт (Университет им. МакМастера, Канада); Арахна Сиахванг (Всемирная организация здравоохранения); Пер Олаф Вандвик (MAGIC, Университет Осло); Жюли Вири (Всемирная организация здравоохранения).

### **Временные консультанты**

**Выражаем особую признательность профессору Эндрю Оузну** (кафедра молекулярной и клинической фармакологии, университет Ливерпуля, Соединенное Королевство) за вклад в фармакокинетический анализ следующих средств: ивермектин, блокаторы рецепторов к IL-6, комбинация казиривимаба и имдевимаба, плазма реконвалесцентов, моноклональные антитела, ингибиторы JAK, сотровимаб, молнутиравир, комбинация нирматрелвира и ритонавира, ремдесивир (обновленные рекомендации), флуоксамин, колхицин, барицитиниб (обновленные рекомендации), сотровимаб (обновленные рекомендации).

**Выражаем особую благодарность профессору Крэгу Томпсону** (Оксфордский университет, Соединенное Королевство) за его вклад в диагностические исследования, относящиеся к рекомендациям по применению комбинации казиривимаба и имдевимаба.

### **Группа внешних рецензентов**

**ВОЗ выражает особую признательность внешним рецензентам за ценные замечания в отношении применения плазмы реконвалесцентов, комбинации казиривимаба и имдевимаба, блокаторов рецепторов к IL-6, ивермектина, сотровимаба (исходные и обновленные рекомендации), молнутиравира, комбинации нирматрелвира и ритонавира, ремдесивира (исходные и обновленные рекомендации), флуоксамина, колхицина и барицитиниба (обновленные рекомендации).** Аула Аббара (операционный центр организации «Врачи без границ», Амстердам); Ясин Араби (Университет медицинских наук короля Сауда ибн Абдул Азиза, Саудовская Аравия); Керри Дирберг (организация «Врачи без границ»); Марсио да Фонсека (организация «Врачи без границ»); Ричард Коджан (Альянс в поддержку международных медицинских действий); Каролина Нанкларес (организация «Врачи без границ») и Сашвин Сингх (организация «Врачи без границ»); Арманд Шпрехер (организация «Врачи без границ»).

**ВОЗ выражает особую признательность Поле Дейкин** («Редженерон Фармасьютикалс, Инк.») за участие в качестве приглашенного эксперта в работе над текстом рекомендаций по использованию казиривимаба и имлевимаба (шестая версия документа), помочь в выявлении фактических ошибок и комментарии в отношении ясности формулировок документа, а также в отношении практических аспектов и особенностей внедрения рекомендаций на местах. При рассмотрении замечаний экспертов были учтены возможные конфликты интересов в связи с их работой в компании "Regeneron Pharmaceuticals Inc".

**ВОЗ выражает особую благодарность Лизе Барри** (Фармакологический отдел, больница «Гора Синай», Торонто) за клинико-фармакологическое обоснование практических информационных материалов (сотровимаб, молнуриавир, комбинация нирматрелвира и ритонавира, обновленная информация по ремдесивиру, барицитиниб).

**ВОЗ выражает особую признательность Кристин Цанг** (Больница Оксфордского университета, NHS Foundation Trust, Соединенное Королевство) за вклад в подготовку практических информационных материалов (обновленные данные по молнуриавиру, комбинации нирматрелвира и ритонавира, обновленная информация по ремдесивиру, барицитиниб).

**Наблюдатель** Саде Огунсала (Всемирная организация здравоохранения) – рекомендации в отношении колхицина и флуоксамина.

### Инфографика

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

### Финансовая помощь

**ВОЗ выражает особую благодарность Фонду Билла и Мелинды Гейтс, Управлению общественного здравоохранения Норвегии и правительству Германии.**

**Особая благодарность адресуется организации «Magic Evidence Ecosystem Foundation»,** которая оказывает ВОЗ безвозмездную методологическую поддержку.

### Группы по проведению мета-анализа

**ВОЗ выражает особую признательность Группе по проведению постоянного систематического обзора/ОДСМА из Университета им. МакМастера:** Арнав Агарвал (Университет Торонто, Канада); Томас Агорицас (организация "MAGIC", Университетская больница Женевы Швейцария); Джессика Бартошко (Университет им. МакМастера, Канада); Ромина Бригнарделло-Петерсен; Дерек К. Чу (Университет им. МакМастера, Канада); Рейчел Кубан (Университет им. МакМастера, Канада); Андреа Дарзи (Университет им. МакМастера, Канада); Тахира Девджи (Университет им. МакМастера, Канада); Бо Фан (Чунцинский медицинский университет, Чунцин, Китай); Кармен Фанг (William Osler Health Network, Торонто, Канада); Сигне Агнес Флотторп (Институт общественного здравоохранения, Университет Осло, Норвегия); Фарид Форутан (Университет им. МакМастера, Канада); Лонг Ге (Школа общественного здравоохранения, Университет Ланьчжоу, Ганьсу, Китай); Гордон Гайятт (Университет им. МакМастера, Канада); Ми Хань (Колледж медицины, Университет Чосон, Кванджу, Республика Корея); Диана Хилс-Ансделл (Университет им. МакМастера, Канада); Кимия Хонарманд (медицинский факультет университета Уэстерн, Лондон, Канада); Лянъин Хоу (Школа общественного здравоохранения, Университет Ланьчжоу, Ганьсу, Китай); Сяорон Хоу (Чунцинский медицинский университет, Чунцин, Китай); Куази Ибрагим (Университет им. МакМастера, Канада); Ариэль Ицкович (сотрудник больницы Hospital Alemán, Буэнос-Айрес, Аргентина); Елена Кум (Университет им. МакМастера, Канада); Франсуа Ламонтань, Цинь Лю (Школа общественного здравоохранения и управления, Чунцинский медицинский университет, Чунцин, Китай); Марк Лоэб (Университет им. МакМастера, Канада); Мора Маркуччи (Университет им. МакМастера, Канада); Шелли Л. Маклеод (Институт экстренной медицины имени Шварца и Рейзмана, Sinai Health, Торонто, Канада); Шархзад Мотаги, (Университет им. МакМастера, Канада); Шринивас Мерти; Рим Мустафа (Университет им. МакМастера, Канада); Джон Ди Нири (Университет им. МакМастера, Канада); Гектор Пардо-Эрнандес (Иbero-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 Сименюк; Ашвини Шриканта (Университет им. МакМастера, Канада); Шарлотта Свирцер (Университет Макмастера, Канада); Бритта Тендал (Школа общественного здравоохранения и профилактической медицины, Университет Монаша, Мельбурн, Австралия); Лехана Табане (Университет им. МакМастера, Канада); Джордж Томлинсон; Тари Тернер (Школа общественного здравоохранения и профилактической медицины, Университет Монаша, Мельбурн, Австралия); Пер Олав Вандвик (организация "MAGIC", Университет Осло, Норвегия), Робин Вернурий (кафедра нефрологии и изучения гипертонии, Университетский медицинский центр Уtrecht, 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) [1][2][3].

**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" [127].

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

Выражаем благодарность компаниям "Hetero", "Dr Reddy's Laboratories", "**MSD**" ("Merck" в США и Канаде) и "**Ridgeback Biotherapeutics**" за предоставление данных на этапе до опубликования, которые были использованы для проведения мета-анализа в ходе подготовки девятого издания вариативных рекомендаций ВОЗ.

## Библиография

1. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H, Rochwerg B, et al. : Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis [обновление 4]. BMJ 2020;370: m2980 [публикация на ресурсе Pubmed](#) журнальная статья
2. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Díaz Martinez JP, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, et al. : Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2021;374 n2231, журнальная статья. [журнальная статья](#).
3. Zeraatkar D, Cusano E, Diaz Martinez JP, Qasim A, Mangala S, Kum E, et al. : Tocilizumab and sarilumab alone or in combination with corticosteroids for COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. medRxiv 2021 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.05.21259867v1>, по состоянию на 30 июня 2021 г.). [журнальная статья](#).
4. Лекарственная терапия при COVID-19: вариативные рекомендации. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021 (<https://www.who.int/teams/health-care-readiness-clinical-unit/covid-19/therapeutics>, по состоянию на 30 ноября 2021 г.). [веб-сайт](#).
5. 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; [публикация на ресурсе Pubmed](#), журнальная статья.
6. Клиническое ведение случаев COVID-19: вариативные рекомендации. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021 (WHO/2019-nCoV/clinical/2021.2; <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>, по состоянию на 7 декабря 2021 г.). [веб-сайт](#).
7. Вариативные рекомендации ВОЗ в отношении лекарственных препаратов для профилактики COVID-19. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 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.). [веб-сайт](#).
8. Lamontagne F, Agoritsas T, Siemieniuk R, Rochwerg B, Bartoszko J, Askie L, et al. : A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19. BMJ 2021;372: n526; [публикация на ресурсе Pubmed](#), журнальная статья.
9. Bartoszko JJ, Siemieniuk RAC, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, Ge L, et al. : Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2021;373 n949; [журнальная статья](#), веб-сайт.
10. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [онлайновая база данных]. Женева: World Health Organization; 2021 (<https://covid19.who.int>, по состоянию на 04 декабря 2021 г.); [веб-сайт](#).
11. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations [онлайновый ресурс]. Our World in Data; 2021 (<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>, по состоянию на 04 декабря 2021 г.); [веб-сайт](#).
12. 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; [публикация на ресурсе Pubmed](#), журнальная статья.
13. Maguire BJ, Guérin PJ : A living systematic review protocol for COVID-19 clinical trial registrations. Wellcome Open Res 2020;5 60; [публикация на ресурсе Pubmed](#), журнальная статья.
14. RECOVERY Collaborative Group: Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - preliminary report. New Eng J Med 2020;384(8):693-704; [публикация на ресурсе Pubmed](#), журнальная статья.
15. WHO SOLIDARITY Trial Consortium: Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial results. New Eng J Med 2021;384: 497–511; [публикация на ресурсе Pubmed](#), журнальная статья.
16. 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; [публикация на ресурсе Pubmed](#), журнальная статья.
17. 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. [публикация на ресурсе Pubmed](#), журнальная статья.
18. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. : Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. BMJ 2020;369 m1328; [публикация на ресурсе Pubmed](#), журнальная статья.
19. University of Liverpool : Interaction Checker. 2022; [веб-сайт](#).
20. ClinicalTrials.gov : Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Standard-Risk Patients (EPIC-SR). 2022; [веб-сайт](#).
21. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. : Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. New Eng J Med 2022; [публикация на ресурсе Pubmed](#), журнальная статья.
22. Hippisley-Cox J, Coupland CA, Mehta N, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Khunti K, et al. : Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study. BMJ 2021;374 n2244. [публикация на ресурсе Pubmed](#), журнальная статья.
23. Couzin-Frankel J : Antiviral pills could change pandemic's course. Science 2021;374(6569):799-800; [публикация на ресурсе Pubmed](#), журнальная статья.

24. Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, Aschenbrenner L, Avery M, Berritt S, et al. : An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science* 2021;374(6575):1586-1593. [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
25. United States Food and Drug Administration : Fact sheet for healthcare providers: Emergency Use Authorization for PAXLOVID. 2022; [веб-сайт](#).
26. Abdelnabi R, Foo CS, Jochmans D, Vangeel L, De Jonghe S, Augustijns P, et al. : The oral protease inhibitor (PF-07321332) protects Syrian hamsters against infection with SARS-CoV-2 variants of concern. *Nat Commun* 2022;13(1):719; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
27. Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, Maes P, Slechten B, Raymenants J, et al. : Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Res* 2022;198 105252; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
28. Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, van Bakel H, Sordillo EM, Pekosz A, et al. : Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *The New England journal of medicine* 2022;387(5):468-470; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
29. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. : Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *New Eng J Med* 2022;386(4):305-315. [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
30. Hill A, Ellis L, Wang J, Pepperrell T: Prices versus costs of production for molnupiravir as a COVID-19 treatment. *Research Square* 2022; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
31. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. : Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *New Eng J Med* 2020;383: 1813-1826; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
32. Ali K, Azher T, Baqi M, Binnie A, Borgia S, Carrier FM, et al. : Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2022;194(7):E242-E251. [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
33. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, Perry JK, Feng JY, Porter DP, et al. : Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *J Biol Chem* 2020;295(20):6785-6797. [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
34. Szemiel AM, Merits A, Orton RJ, MacLean OA, Pinto RM, Wickenhagen A, et al. : In vitro selection of Remdesivir resistance suggests evolutionary predictability of SARS-CoV-2. *PLoS Pathog* 2021;17(9):e1009929 [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
35. Stevens LJ, Pruijssers AJ, Lee HW, Gordon CJ, Tchesnokov EP, Gribble J, et al. : Mutations in the SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase confer resistance to remdesivir by distinct mechanisms. *Science translational medicine* 2022;14(656):eab00718 [публикация на ресурсе Pubmed](#) [журнальная статья](#)
36. Gandhi S, Klein J, Robertson A, Peña-Hernández MA, Lin MJ, Roychoudhury P, et al. : De novo emergence of a remdesivir resistance mutation during treatment of persistent SARS-CoV-2 infection in an immunocompromised patient: A case report. *medRxiv* 2021; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
37. Hogan JL, Duerr, Dimartino D, Marier C, Hochman S, Mehta S, et al. : Remdesivir resistance in transplant recipients with persistent COVID-19. *Research square* 2022; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
38. Fact sheet for healthcare providers - Emergency Use Authorization (EUA) of baricitinib. United States Food and Drug Administration. (<https://www.fda.gov/media/143823/download>, по состоянию на 4 января 2022 г.). [веб-сайт](#).
39. : Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet* (London, England) 2022;400(10349):359-368 [публикация на ресурсе Pubmed](#) [журнальная статья](#)
40. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, et al. : Baricitinib plus standard of care for hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: results of a randomised, placebo-controlled trial. *medRxiv* 2021; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
41. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. : Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *New Eng J Med* 2021;384(9):795-807. [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
42. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. : Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(12):1407-1418; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
43. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, et al. : Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(1):137-146.e3; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
44. Study to assess the efficacy and safety of ruxolitinib in patients with COVID-19 associated cytokine storm (RUXCOVID). ClinicalTrials.gov [Интернет]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Идентификатор: NCT04362137. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04362137?view=results>, по состоянию на 4 января 2022 г.). [веб-сайт](#).
45. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. : Tofacitinib in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *New Eng J Med* 2021;385(5):406-415. [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).

46. Mayence A, Vanden Eynde JJ: Baricitinib: A 2018 Novel FDA-Approved Small Molecule Inhibiting Janus Kinases. *Pharmaceuticals* 2019;12(1):37; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
47. Fragouli GE, McInnes IB, Siebert S: JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2019;58(Suppl 1):i43-i54; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
48. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ: JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2017;17(1):78; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
49. Owen A, Diaz JV, Guyatt G, Lamontagne F, Stegemann M, Vandvik PO, et al. : WHO Living Guidelines on antivirals for COVID-19 are evidence-based. *Lancet* (London, England) 2022; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
50. Sotrovimab for injection. В источнике: COVID-19 vaccines and treatments portal. Ottawa: Health Canada; 2021 (информация о продукте; <https://covid-vaccine.canada.ca/info/pdf/sotrovimab-pm-en.pdf>, по состоянию на 10 декабря 2021 г.). [веб-сайт](#).
51. United States Food and Drug Administration : Fact sheet for healthcare providers - Emergency Use Authorization (EUA) of sotrovimab. (<https://www.fda.gov/media/149534/download>, по состоянию на 4 января 2022 г.). [веб-сайт](#).
52. Cathcart AL, Havenar-Daughton C, Lempp FA, Ma D, Schmid MA, Agostini ML, et al. : The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2021; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
53. Center for Drug Evaluation and Research : Emergency Use Authorization (EUA) for Sotrovimab. FDA 2022; [веб-сайт](#).
54. Arora P, Kempf A, Nehlmeier I, Schulz SR, Cossmann A, Stankov MV, et al. : Augmented neutralisation resistance of emerging omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *The Lancet. Infectious diseases* 2022;22(8):1117-1118 [публикация на ресурсе Pubmed](#) [журнальная статья](#)
55. Cao Y, Yisimayi A, Jian F, Song W, Xiao T, Wang L, et al. : BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature* 2022; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
56. Yamasoba D, Kosugi Y, Kimura I, Fujita S, Uriu K, Ito J, et al. : Neutralisation sensitivity of SARS-CoV-2 omicron subvariants to therapeutic monoclonal antibodies. *The Lancet. Infectious diseases* 2022;22(7):942-943 [публикация на ресурсе Pubmed](#) [журнальная статья](#)
57. Wu MY, Carr EJ, Harvey R, Mears HV, Kjaer S, Townsley H, et al. : WHO's Therapeutics and COVID-19 Living Guideline on mAbs needs to be reassessed. *Lancet* (London, England) 2022; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
58. Wang Q, Iketani S, Li Z, Liu L, Guo Y, Huang Y, et al. : Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants. *bioRxiv* 2022; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
59. Cao Y, Jian F, Wang J, Yu Y, Song W, Yisimayi A, et al. : Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution. *bioRxiv* 2022; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
60. Planas D, Bruel T, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Porrot F, Maes P, et al. : Resistance of Omicron subvariants BA.2.75.2, BA.4.6 and BQ.1.1 to neutralizing antibodies. *bioRxiv* : the preprint server for biology 2022; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
61. Chigutsa E, Jordie E, Riggs M, Nirula A, Elmokadem A, Knab T, et al. : A Quantitative Modeling and Simulation Framework to Support Candidate and Dose Selection of Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies to Advance Bamlanivimab Into a First-in-Human Clinical Trial. *Clinical and translational science* 2022;111(3):595-604; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
62. Chigutsa E, O'Brien L, Ferguson-Sells L, Long A, Chien J : Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Neutralizing Antibodies Bamlanivimab and Etesevimab in Patients With Mild to Moderate COVID-19 Infection. *Clinical and translational science* 2021;110(5):1302-1310; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
63. Magyrics Z, Leslie F, Bartko J, Rouha H, Luperchio S, Schörgenhofer C, et al. : Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Ascending-Dose Study of the Penetration of a Monoclonal Antibody Combination (ASN100) Targeting *Staphylococcus aureus* Cytotoxins in the Lung Epithelial Lining Fluid of Healthy Volunteers. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2019;63(8); [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
64. Jones BE, Brown-Augsburger PL, Corbett KS, Westendorf K, Davies J, Cujec TP, et al. : The neutralizing antibody, LY-CoV555, protects against SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates. *Science translational medicine* 2021;13(593); [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
65. Jadhav SB, Khaowroongrueng V, Fueth M, Otteneder MB, Richter W, Derendorf H : Tissue Distribution of a Therapeutic Monoclonal Antibody Determined by Large Pore Microdialysis. *Journal of pharmaceutical sciences* 2017;106(9):2853-2859; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
66. Rockett R, Basile K, Maddocks S, Fong W, Agius JE, Johnson-Mackinnon J, et al. : Resistance Mutations in SARS-CoV-2 Delta Variant after Sotrovimab Use. *New Eng J Med* 2022; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
67. Gliga S, Luebke N, Killer A, Gruell H, Walker A, Dilthey AT, et al. : Rapid selection of sotrovimab escape variants in SARS-CoV-2 Omicron infected immunocompromised patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2022; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).

68. Andrés C, González-Sánchez A, Jiménez M, Márquez-Algaba E, Piñana M, Fernández-Naval C, et al. : Emergence of Delta and Omicron variants carrying resistance-associated mutations in immunocompromised patients undergoing sotrovimab treatment with long-term viral excretion. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2022; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
69. Birnie E, Biemond JJ, Appelman B, de Bree GJ, Jonges M, Welkers MRA, et al. : Development of Resistance-Associated Mutations After Sotrovimab Administration in High-risk Individuals Infected With the SARS-CoV-2 Omicron Variant. JAMA 2022;328(11):1104-1107; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
70. Huygens S, Munnink BO, Gharbharan A, Koopmans M, Rijnders B : Sotrovimab resistance and viral persistence after treatment of immunocompromised patients infected with the SARS-CoV-2 Omicron variant. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2022; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
71. Vellas C, Trémeaux P, Del Bello A, Latour J, Jeanne N, Ranger N, et al. : Resistance mutations in SARS-CoV-2 omicron variant in patients treated with sotrovimab. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2022;28(9):1297-1299; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
72. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, et al. : REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. Science 2020;370(6520):1110-1115. [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
73. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. : 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.). [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
74. Hansen J, Baum A, Pascal KE, Russo V, Giordano S, Wloga E, et al. : Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. Science 2020;369(6506):1010-1014. [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
75. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, Chan K-C, et al. : 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.); [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
76. OpenData Portal: SARS-CoV-2 variants and therapeutics - therapeutic activity explorer. 2022; [веб-сайт](#).
77. Tatham L, Sharp J, Kijak E, Herriott J, Neary M, Box H, et al. : Lack of Ronapreve (REGN-CoV; casirivimab and imdevimab) virological efficacy against the SARS-CoV-2 Omicron variant (B.1.1.529) in K18-hACE2 mice. bioRxiv 2022; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
78. Bruel T, Stéfic K, Nguyen Y, Toniutti D, Staropoli I, Porrot F, et al. : Longitudinal analysis of serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2, BA.4, and BA.5 in patients receiving monoclonal antibodies. Cell reports. Medicine 2022; 100850; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
79. Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, et al. : Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. The Lancet. Global health 2022;10(1):e42-e51; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
80. Lee TC, Vigod S, Bortolussi-Courval É, Hanula R, Boulware DR, Lenze EJ, et al. : Fluvoxamine for Outpatient Management of COVID-19 to Prevent Hospitalization: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA network open 2022;5(4):e226269; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
81. Sukhatme VP, Reiersen AM, Vayttaden SJ, Sukhatme VV : Fluvoxamine: A Review of Its Mechanism of Action and Its Role in COVID-19. Frontiers in pharmacology 2021;12 652688; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
82. Hashimoto Y, Suzuki T, Hashimoto K : Mechanisms of action of fluvoxamine for COVID-19: a historical review. Molecular psychiatry 2022; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
83. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. : Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. The Lancet. Respiratory medicine 2021;9(8):924-932; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
84. Drosos AA, Pelechas E, Drossou V, Voulgaris PV : Colchicine Against SARS-CoV-2 Infection: What is the Evidence?. Rheumatology and therapy 2022;9(2):379-389; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
85. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, Wampler Muskardin TL, Tardif J-C, Shah B, et al. : Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. Annals of the rheumatic diseases 2021;80(5):550-557; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
86. Thomas G, Girre C, Scherrmann JM, Francheteau P, Steimer JL : Zero-order absorption and linear disposition of oral colchicine in healthy volunteers. European journal of clinical pharmacology 1989;37(1):79-84; [публикация на ресурсе Pubmed](#).
87. Girre C, Thomas G, Scherrmann JM, Crouzette J, Fournier PE : Model-independent pharmacokinetics of colchicine after oral administration to healthy volunteers. Fundamental & clinical pharmacology 1989;3(5):537-43; [публикация на ресурсе Pubmed](#).
88. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. : Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. New Eng J Med 2021;386(6):509-520; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
89. European Medicines Agency: Use of molnupiravir for the treatment of COVID-19. ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf), по состоянию на 10 февраля 2022 г.); [веб-сайт](#).

90. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, Pruijssers AJ, Agostini ML, et al. : An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Science translational medicine* 2020;12(541):eabb5883; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
91. Tao S, Zandi K, Bassit L, Ong YT, Verma K, Liu P, et al. : Comparison of anti-SARS-CoV-2 activity and intracellular metabolism of remdesivir and its parent nucleoside. *Current research in pharmacology and drug discovery* 2021;2 100045; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
92. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, Dienemann C, Kokic G, Hillen HS, et al. : Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nature structural & molecular biology* 2021;28(9):740-746; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
93. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Schinazi RF, Götte M : Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template. *The Journal of biological chemistry* 2021;297(1):100770; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
94. Painter WP, Holman W, Bush JA, Almasedi F, Malik H, Eraut NCJE, et al. : Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2021;65(5):e02428-20; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
95. Humeniuk R, Mathias A, Cao H, Osinusi A, Shen G, Chng E, et al. : Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Remdesivir, An Antiviral for Treatment of COVID-19, in Healthy Subjects. *Clinical and translational science* 2020;13(5):896-906; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
96. Rosenke K, Hansen F, Schwarz B, Feldmann F, Haddock E, Rosenke R, et al. : Orally delivered MK-4482 inhibits SARS-CoV-2 replication in the Syrian hamster model. *Research square* 2020; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
97. Cox RM, Wolf JD, Plemper RK: Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nature microbiology* 2021;6(1):11-18; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
98. Abdelnabi R, Foo CS, Kaptein SJF, Zhang X, Do TND, Langendries L, et al. : The combined treatment of Molnupiravir and Favipiravir results in a potentiation of antiviral efficacy in a SARS-CoV-2 hamster infection model. *EBioMedicine* 2021;72 103595; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
99. Abdelnabi R, Foo CS, De Jonghe S, Maes P, Weynand B, Neyts J: Molnupiravir Inhibits Replication of the Emerging SARS-CoV-2 Variants of Concern in a Hamster Infection Model. *The Journal of infectious diseases* 2021;224(5):749-753; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
100. Prince T, Donovan-Banfield I, Goldswain H, Penrice-Randal R, Turtle L, Fletcher T, et al. : Antiviral activity of molnupiravir precursor NHC against Variants of Concern (VOCs) and its therapeutic window in a human lung cell model. *bioRxiv* 2021; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
101. Vangeel L, De Jonghe S, Maes P, Slechten B, Raymenants J, André E, et al. : Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *bioRxiv* 2021; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
102. Haseltine WA: Supercharging New Viral Variants: The Dangers Of Molnupiravir (Part 1). *Forbes* 2021; [веб-сайт](#).
103. 30 ноября 2021 г.: Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting Announcement. Food and Drug Administration (<https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/november-30-2021-antimicrobial-drugs-advisory-committee-meeting-announcement-11302021>, по состоянию на 20 февраля 2022 г.). [веб-сайт](#).
104. Korley FK, Durkalski-Mauldin V, Yeatts SD, Schulman K, Davenport RD, Dumont LJ, et al. : Early convalescent plasma for high-risk outpatients with COVID-19. *New Eng J Med* 2021; 1951-1960; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
105. Kirenga B, Byakika-Kibwika P, Muttamba W, Kayongo A, Loryndah NO, Mugenyi L, et al. : Efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 in Uganda. *BMJ Open Respir Res* 2021;8(1):e001017; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
106. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Covello S, Bianchi A, Braem V, et al. : Early high-titer plasma therapy to prevent severe COVID-19 in older adults. *New Eng J Med* 2021;384(7):610-618; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
107. Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munoz-Rubio E, Ruiz-Antoran B, Malo de Molina R, Torres F, et al. : Convalescent plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial (предварительная публикация). *medRxiv* 2020; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
108. Salman OH, Mohamed HSA: Efficacy and safety of transfusing plasma from COVID-19 survivors to COVID-19 victims with severe illness. A double-blinded controlled preliminary study. *Egypt J Anaesth* 2020;36(1):264-272; [журнальная статья](#).
109. RECOVERY Collaborative Group: Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397(10289):2049-2059; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
110. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P: Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P: Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020;371 m3939; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
111. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. : A randomized trial of convalescent plasma in COVID-19 severe pneumonia. *New Eng J Med* 2020;384(7):619-629; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
112. Begin P, Callum J, Jamula E, Cook R, Heddle NM, Timmouh A, et al. : Convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19: an open-label, randomized controlled trial. *Nat Med* 2021; 2012-2024; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).

113. REMAP-CAP Investigators, Estcourt LJ: Convalescent plasma in critically ill patients with COVID-19. medRxiv 2021; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
114. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. : Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020; 460-470; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
115. Sekine L, Arns B, Fabro BR, Cipolatt MM, Machado RRG, Durigon EL, et al. : Convalescent plasma for COVID-19 in hospitalised patients: an open-label, randomised clinical trial. Eur Respir J 2021; 2101471; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
116. Pouladzadeh M, Safdarian M, Eshghi P, Abolghasemi H, Bavani AG, Sheibani B, et al. : A randomized clinical trial evaluating the immunomodulatory effect of convalescent plasma on COVID-19-related cytokine storm. Intern Emerg Med 2021;16 1-11; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
117. AlQahtani M, Abdulrahman A, Almadani A, Alali SY, Al Zamrooni AM, Hejab AH, et al. : Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. Sci Rep 2021;11(1):9927; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
118. Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C, den Hollander JG, Karim F, Mollema FPN, et al. : Effects of potent neutralizing antibodies from convalescent plasma in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 infection. Nat Commun 2021;12(1):3189; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
119. Ray Y, Paul SR, Bandopadhyay P, D'Rosario R, Sarif J, Lahiri A, et al. : Clinical and immunological benefits of convalescent plasma therapy in severe COVID-19: insights from a single center open label randomised control trial. medRxiv 2020; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
120. Casadevall A, Pirofski L-A: The convalescent sera option for containing COVID-19. J Clin Investig 2020;130(4):1545-1548; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
121. Haagmans BL, Noack D, Okba NMA, Li W, Wang C, Bestebroer T, et al. : SARS-CoV-2 neutralizing human antibodies protect against lower respiratory tract disease in a hamster model. J Infect Dis 2021;223(12):2020-2028; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
122. Sharma R, Sharma S: Physiology, Blood Volume. В источнике: StatPearls [Интернет]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021; [публикация на ресурсе Pubmed](#).
123. Lamikanra A, Nguyen D, Simmonds P, Williams S, Bentley EM, Rowe C, et al. : Comparability of six different immunoassays measuring SARS-CoV-2 antibodies with neutralizing antibody levels in convalescent plasma: From utility to prediction. Transfusion 2021;61(10):2837-2843; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
124. O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, Justman JE, Lamb MR, Eckhardt CM, et al. : A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. J Clin Investig 2021;131(13):e150646; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
125. 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; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
126. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group: Anti-interleukin-6 therapies for hospitalized patients with COVID-19: a protocol for a prospective meta-analysis of randomized trials. ([https://www.who.int/publications/i/item/ WHO-2019-nCoV-PMA\\_protocols-anti-IL-6-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-PMA_protocols-anti-IL-6-2021.1), по состоянию на 10 июня 2021 г.).
127. 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; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
128. [ОТОЗВАНО] Elgazzar A, Hany B, Youssef SA, Hany B, Hafez M, Moussa H: Efficacy and safety of ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19 pandemic. Research Square 2021; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
129. Reardon S: Flawed ivermectin preprint highlights challenges of COVID drug studies. Nature 2021;596(7871):173-174; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
130. Kirti R, Roy R, Pattadar C, Raj R, Agarwal N, Biswas B, et al. : Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19 - a double blind randomized placebo-controlled trial. medRxiv 2021; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
131. Niaeem MS, Gheibi N, Namdar P, Allami A, Zolghadr L, Javadi A, et al. : Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: a randomized multi-center clinical trial. Research Square 2021; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
132. 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; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
133. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. : Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2021;325(14):1426-1435; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
134. Beltran-Gonzalez JL, Gonzalez-Gamez M, Mendoza-Enciso EA, Esparza-Maldonado RJ, Hernandez-Palacios D, Duenas-Campos S, et al. : Efficacy and safety of ivermectin and hydroxychloroquine in patients with severe COVID-19. A randomized controlled trial. medRxiv 2021; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).

135. Abd-Elsalam S, Noor RA, Badawi R, Khalaf M, Esmail ES, Soliman S, et al. : Clinical study evaluating the efficacy of ivermectin in COVID-19 treatment: A randomized controlled study. J Med Virol 2021;93(10):5833-5838; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
136. Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F, et al. : Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BMC Infect Dis 2021;21(1):635; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
137. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. : GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - imprecision. J Clin Epidemiol 2011;64(12):1283-1293; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
138. Okumuş N, Demirtürk N, Çetinkaya RA, Güner R, Avcı IY, Orhan S, et al. : Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. BMC Infect Dis 2021;21 411; [журнальная статья](#).
139. Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, Haque WM: 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; [журнальная статья](#).
140. 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; [журнальная статья](#), [веб-сайт](#).
141. Chowdhury AT, 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; [журнальная статья](#).
142. Stromectol® (ivermectin). Листок-вкладыш к препарату [онлайн]. Netherlands: MSD BV, 2009 ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/050742s026lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050742s026lbl.pdf), по состоянию на 20 марта 2021 г.). [веб-сайт](#).
143. 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; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
144. Arshad U, Pertinez H, Box H, Tatham L, Rajoli RKR, Curley P, et al. : Prioritization of anti-SARS-CoV-2 drug repurposing opportunities based on plasma and target site concentrations derived from their established human pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther 2020;108(4):775-790; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
145. 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; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
146. de Melo GD, Lazarini F, Larrous F, Feige F, Kornobis E, Levallois S, et al. : Attenuation of clinical and immunological outcomes during SARS-CoV-2 infection by ivermectin. EMBO Mol Med 2021;13(8):e14122. [журнальная статья](#).
147. Parvez MSA, Karim MA, Hasan M, Jaman J, Karim Z, Tahsin T, et al. : Prediction of potential inhibitors for RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2 using comprehensive drug repurposing and molecular docking approach. Int J Biol Macromol 2020;163:1787-1797; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
148. Mody V, Ho J, Wills S, Mawri A, Lawson L, Ebert MCCJC, et al. : Identification of 3-chymotrypsin like protease (3CLPro) inhibitors as potential anti-SARS-CoV-2 agents. Commun Biol 2021;4(1):93; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
149. Arouche TDS, Martins AY, Ramalho TDC, Júnior RNC, Costa FLP, Filho TSDA, et al. : Molecular docking of azithromycin, ritonavir, lopinavir, oseltamivir, ivermectin and heparin interacting with coronavirus disease 2019 main and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 3C-like proteases. J Nanosci Nanotechnol 2021;21(4):2075-2089; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
150. 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. [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
151. Lehrer S, Rheinstein PH: Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2. In Vivo 34(5):3023-3026. [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
152. Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, et al. : Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. Inflamm Res 2008;57(11):524-529. [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
153. Ventre E, Rozières A, Lenief V, Albert F, Rossio P, Laoubi L, et al. : Topical ivermectin improves allergic skin inflammation. Allergy 2017;72(8):1212-1221. [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
154. Yan S, Ci X, Chen NA, Chen C, Li X, Chu X, et al. : Anti-inflammatory effects of ivermectin in mouse model of allergic asthma. Inflamm Res 2011;60(6):589-596. [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
155. Krause RM, Buisson B, Bertrand S, Corringer PJ, Galzi JL, Changeux JP, et al. : Ivermectin: a positive allosteric effector of the alpha7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor. Mol Pharmacol 1998;53(2):283-294. [публикация на ресурсе Pubmed](#)
156. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. : Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ 2020;369: m1985. [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).

157. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochwerg B, et al. : Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2020;192(27):E756-E767; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
158. Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragon F, et al. : Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2018;46(9):1411-1420; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
159. Всемирная организация здравоохранения. Q&A: дексаметазон и COVID-19. (<https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-dexamethasone>, по состоянию на 20 февраля 2021 г.). [веб-сайт](#).
160. Persaud N, Jiang M, Shaikh R, Bali A, Oronsaye E, Woods H, et al. : Comparison of essential medicines lists in 137 countries. *Bull World Health Org* 2019;97(6):394-404. [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
161. 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; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
162. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J, García-Ibarbia C, et al. : Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr* 2021;133(7-8):303-311; [журнальная статья](#).
163. Efficacy of dexamethasone treatment for patients with ARDS caused by COVID-19 (DEXA-COVID19). ClinicalTrials.gov [Интернет]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Идентификатор NCT04325061. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325061>, по состоянию на 31 августа 2020 г.). [веб-сайт](#).
164. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. : Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(13):1307-1316; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
165. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. : Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(13):1298-1306; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
166. Glucocorticoid therapy for COVID-19 critically ill patients with severe acute respiratory failure (Steroids-SARI). ClinicalTrials.gov [Интернет]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Идентификатор NCT04244591. (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04244591>, по состоянию на 31 августа 2020 г.).
167. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. : Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2020;72(9):e373-e381; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
168. Handbook for guideline development. Geneva: World Health Organization; 2008 ([https://www.who.int/publications/guidelines/handbook\\_2nd\\_ed.pdf?ua=1](https://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf?ua=1), по состоянию на 18 февраля 2021 г.).
169. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschlager G, Phillips S, van der Wees P, et al. : Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Int Med* 2012;156(7):525-531; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
170. Vandvik PO, Brandt L, Alonso-Coello P, Treweek S, Akl EA, Kristiansen A, et al. : Creating clinical practice guidelines we can trust, use, and share: a new era is imminent. *Chest* 2013;144(2):381-389; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
171. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. : GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-926; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
172. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. : Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336(7652):1049-1051; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
173. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. : GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-394; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
174. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. : GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):401-406; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).
175. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpolh JJ, Coello PA, et al. : GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013;66(7):726-735; [публикация на ресурсе Pubmed](#), [журнальная статья](#).