

# Кортикостероиды при COVID-19

Вариативные рекомендации  
2 сентября 2020 г.



Всемирная организация  
здравоохранения



# Кортикостероиды при COVID-19

Вариативные рекомендации  
2 сентября 2020 г.



Всемирная организация  
здравоохранения

© Всемирная организация здравоохранения, 2020. Некоторые права защищены. Данная работа распространяется на условиях лицензии [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

WHO reference number: [WHO/2019-nCoV/Corticosteroids/2020.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1)

## Содержание

<b>Выражение признательности</b>	<b>4</b>
<b>Сокращения</b>	<b>7</b>
<b>Резюме</b>	<b>8</b>
<b>История вопроса</b>	<b>9</b>
<b>Методы</b>	<b>10</b>
<b>Ценностные ориентиры и предпочтения</b>	<b>11</b>
<b>Фактические данные</b>	<b>12</b>
<b>Разъяснение рекомендаций</b>	<b>15</b>
Рекомендация 1 Использование системных кортикостероидов более предпочтительно по сравнению с их неиспользованием и рекомендуется у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (настоятельная рекомендация, основанная на фактических данных средней степени убедительности)	
Рекомендация 2 Применение кортикостероидов для лечения пациентов с нетяжелым течением COVID-19 не рекомендуется (условная рекомендация, основанная на фактических данных низкой степени убедительности)	
<b>Практические аспекты/вопросы практического осуществления</b>	<b>19</b>
<b>Малоизученные вопросы и перспективы дальнейших исследований</b>	<b>20</b>
<b>Распространение сведений</b>	<b>20</b>
<b>Обновленная информация для данной публикации</b>	<b>21</b>
<b>Приложения</b>	
Приложение 1. Резюме	<b>22</b>
Приложение 2. Таблица A2.1. Резюме наблюдений	<b>24</b>
Таблица A2.2. Характеристики пациентов, а также исследований, включенных в систематический обзор эффектов применения системных кортикостероидов при COVID-19	<b>30</b>
<b>Использованные источники информации</b>	<b>33</b>

## Выражение признательности

Рекомендации были составлены в сотрудничестве с некоммерческой организацией [Magic Evidence Ecosystem Foundation](#) (MAGIC), которая оказывала методическую поддержку по разработке и распространению рекомендаций в отношении использования лекарственных средств для лечения COVID-19. Мы бы хотели поблагодарить всех перечисленных ниже специалистов, которые внесли вклад в эту работу.

## Секретариат Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по лекарственным средствам и проблеме COVID-19

Джанет Диас (руководитель, клиническая группа по реагированию на COVID-19);  
Сильвия Бертаньолио (Департамент по инфекционным и неинфекционным заболеваниям/ клиническая группа по реагированию на COVID-19); Недрет Эмироглу (Департамент повышения уровня готовности стран, Департамент по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения);  
Джон Гроув (Департамент обеспечения качества, норм и стандартов); Рок Хо Ким (Департамент обеспечения качества, норм и стандартов); Гари Куниёси (Региональное бюро ВОЗ для стран Западной части Тихого океана/ Программа по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения);  
Лоренцо Моха (Департамент политики и стандартов в области медицинской продукции); Олуфеме 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 (Департамент по вопросам комплексной медико-санитарной помощи/ клиническая группа по реагированию на COVID-19); Людовик Ревей (Департамент по вопросам сбора данных и информации для здравоохранения, система урегулирования инцидентов в связи с COVID-19, Панамериканская организация здравоохранения); Сумия Сваминатан (Бюро руководителя по научной работе); Уилсон Уэр (Департамент по охране здоровья матерей, новорожденных, детей и подростков, Департамент по вопросам старения).  
При поддержке следующих сотрудников по проекту: Мара Фриго (Партнерство по охране здоровья матерей, новорожденных и детей/ клиническая группа по реагированию на COVID-19);  
Жаклин Соьер (Управление по вопросам доступа к лекарственным средствам и медицинской продукции/ клиническая группа по реагированию на COVID-19).

## Группа по разработке рекомендаций ([см. биографическую справку](#))

Томас Агорицас (Университетская больница Женевы, Швейцария); Джон Адаби Аппиа (Клиническая больница Комфо Анокье, Гана); Ясин Араби (Университет естественных наук Короля Сауда ибн Абдул-Азиза, Саудовская Аравия); Люсиль Блюмберг (Национальный институт инфекционных заболеваний, Южная Африка); Кэролин С. Кэлфи (Университет Калифорнии, Сан-Франциско, Соединенные Штаты Америки); Бинь Цао (Китайско-японский госпиталь дружбы, Пекин, Китай); Маурицио Чеккони (Научно-исследовательский госпиталь "Humanitas", Милан, Италия); Грэм Кук (Имперский колледж в Лондоне, Соединенное Королевство); Джейк Даннинг (Управление общественного здравоохранения Англии, Соединенное Королевство); Хейке Гедулд (Отделение экстренной медицины, Университет Стелленбоша, Южная Африка); Патрик Ги (пациент, участвующий в работе комиссии, Соединенные Штаты Америки); Румина Хасан (Университет Ага-Хана, Карачи, Пакистан); Манай Хела (Служба экстренной медицинской помощи, Тунис); Дэвид С. Хи (Центр имени Стэнли Хо по лечению новых инфекционных заболеваний, Китайский университет Гонконга, Китай); Сима Канда (пациент, участвующий в работе комиссии, Онтарио, Канада); Летиция Кавано-Дурадо (Научно-исследовательский институт, больница Кюрасау, Сан-Паулу, Бразилия); Яе-Джин Ким (медицинский факультет университета Сонгюнган, Медицинский центр "Samsung", Сеул, Республика Корея); Ниранджан Киссун (Отделение педиатрии и экстренной медицины, Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Канада); Артур Квизера (Колледж медицинских наук Университета Макерере, Уганда); Йон Хенрик Лааке (Отделение экстренной медицины и медицины критических состояний, Национальная королевская больница, Осло, Норвегия); Флавия Машаду (Кафедра анестезиологии, интенсивной терапии и

лечения боли, Федеральный университет Сан-Паулу, Бразилия); 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, Нью-Дели, Индия); Иньчжун Шень (Шанхайский клинический центр общественного здравоохранения, Фуданьский университет, Шанхай, Китай).

### **Руководитель методического направления**

Франсуа Ламонтань (Шербрукский университет, Канада).

### **Руководитель профильного направления**

Ли Йи Син (Национальный центр по борьбе с инфекционными заболеваниями, Сингапур).

### **Члены комиссии, ведающие методической работой и не имеющие права голоса**

Арнав Агарвал (Университет Торонто, Канада);  
Ромина Бриггарделло-Петерсен (Университет им. МакМастера, Канада);  
Гордон Гайатт (Заслуженный профессор Университета им. МакМастера);  
Линан Цзэн (2-я университетская больница Западного Китая, Сычуаньский университет; Университет им. МакМастера).

### **Внешние рецензенты**

Ричард Коджан, председатель Альянса в поддержку международных медицинских действий (АЛИМА); Кобус Преллер (Университетские клиники Кембриджа, NHS Foundation Trust, Кембридж, Соединенное Королевство); Кейт Уайт (организация «Врачи без границ»).

### **Наблюдатели от организации MAGIC**

Пер Олав Вандвик; Рид Семиенюк.

### **Рабочая группа ВОЗ по оперативной оценке фактических сведений в отношении лечения COVID-19 (REACT)**

Выражаем особую благодарность членам рабочей группы ВОЗ REACT, усилиями которой был проведен проспективный мета-анализ данных рандомизированных клинических испытаний применения системных кортикостероидов у пациентов с тяжелым течением COVID-19:

Дерек Ангус (Кафедра медицины критических состояний, Питтсбургский университет, Пенсильвания, Соединенные Штаты Америки); Джиллалли Аннанес (Кафедра интенсивной терапии, Университетский госпиталь им. Р. Пуанкаре, Школа медицины им. С.Вейль, Университет Париж-Сакле, Франция); Лучано Сезар Понтеш Азеведо (Отделение реанимации и экстренной медицины, больница Сириу-Либанес, Сан-Паулу, Бразилия); Отавиу Бервангер (Научно-исследовательская организация, клиника имени Альберта Эйнштейна, Сан-Паулу, Бразилия); Дю Бинь (больница при медицинском колледже Пекинского союза, Пекин, Китай); Александр Б. Кавальканти (Научно-исследовательский институт, больница Кюрасау, Сан-Паулу, Бразилия); Пьер Франсуа Декин (Отделение реанимации и интенсивной терапии, Центр изучения патологии дыхания, Турский университет, Франция); Джанет Диас (Программа ВОЗ по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения, клинический отдел); Джонатан Эмберсон (Совет по исследованиям в области медицины, Отдел исследований в сфере здоровья населения, департамент здравоохранения Наффилда, Оксфордский университет, Соединенное Королевство); Дэвид Фишер (Совет по исследованиям в области медицины,

Институт клинических испытаний и методологии, Университетский колледж Лондона, Соединенное Королевство); Бруно Жиродо (больница Bretonneau, Тур, Франция); Энтони К. Гордон (Кафедра анестезиологии, лечения боли и интенсивной терапии, Имперский колледж в Лондоне, Соединенное Королевство); Андерс Гранхольм (Отделение интенсивной терапии, Национальная королевская больница, Дания); Кэмерон Грин (Исследовательский центр интенсивной терапии Австралии и Новой Зеландии, Школа эпидемиологии и профилактической медицины, Университет Монаша, Мельбурн, Виктория, Австралия); Ричард Хейнс (Совет по исследованиям в области медицины, Отдел исследований в сфере здоровья населения, департамент здравоохранения Наффилда, Оксфордский университет, Соединенное Королевство); Николас Хемингс (Кафедра интенсивной терапии, Университетский госпиталь им. Р. Пуанкаре, Школа медицины им. С. Вейль, Университет Париж-Сакле, Франция); Джулиан Хиггинс (Кафедра наук о здоровье населения, Бристольская школа медицины, Бристольский университет/ Бристольский биомедицинский исследовательский центр при Национальном институте по научным исследованиям в области здравоохранения/ Исследовательский центр прикладных исследований при Национальном институте по научным исследованиям в области здравоохранения, Бристоль, Соединенное Королевство); Питер Хорби (Департамент здравоохранения Наффилда, Оксфордский университет, Соединенное Королевство); Питер Юни (Департамент здравоохранения Наффилда, Оксфордский университет, Соединенное Королевство); Мартин Джей Ландрей (Департамент здравоохранения Наффилда, Совет по исследованиям в области медицины, Отдел исследований в сфере здоровья населения, Оксфордский биомедицинский исследовательский центр при Национальном институте по научным исследованиям в области здравоохранения Оксфордский университет, Соединенное Королевство); Амели Ле Гуж (Больница Bretonneau, Тур, Франция); Мари Леклерк (Отдел клинических исследований и инноваций, Тур, Франция); Вэй Шен Лим (Отделение респираторной медицины, Университетская больница Ноттингема, Ноттингем, Великобритания); Флавиа Р Мачаду (Отделение анестезиологии, лечения боли и интенсивной терапии, Федеральный университет Сан-Паулу, Бразилия); Джон Маршалл (Больница Святого Михаила, Университет Торонто, Канада – сопредседатель Рабочей группы ВОЗ по клиническому ведению и изучению заболевания COVID-19); Колин Макартур (Оклендский департамент экстренной медицины, Оклендская городская больница, Новая Зеландия); Ферхат Мезиани (Университет Страсбурга, Франция); Мортен Хайландер Мёллер (Отделение интенсивной терапии, Национальная королевская больница, Дания); Сринивас Мерти (Кафедра педиатрии, Университет Британской Колумбии, Канада); Андерс Пернер (Отделение интенсивной терапии, Национальная королевская больница, Дания); Мари Петерсен (отделение интенсивной терапии, Национальная королевская больница, Дания); Елена Савович (Исследовательский центр прикладных исследований при Национальном институте по научным исследованиям в области здравоохранения, Бристоль, Соединенное Королевство); Артур С. Слуцки (Больница Святого Михаила, Университет Торонто, Канада); Джонатан Стерн (Кафедра наук о здоровье населения, Бристольская школа медицины, Бристольский университет/ Бристольский биомедицинский исследовательский центр при Национальном институте по научным исследованиям в области здравоохранения / Исследовательский центр прикладных исследований при Национальном институте по научным исследованиям в области здравоохранения, Бристоль, Соединенное Королевство); Бруно Томазини (Отделение неотложной медицинской помощи/отделение хирургии, Школа медицины, госпиталь Сириу-Либанес, Сан-Паулу, Бразилия); Вивиан Вейга (Организация "A Beneficência Portuguesa de São Paulo", Бразилия); Хесус Вильяр (Университетская больница Негрина, Лас-Пальмас, Испания); Стив Уэбб (Исследовательский центр интенсивной терапии Австралии и Новой Зеландии, Школа эпидемиологии и профилактической медицины, Университет Монаша, Мельбурн, Виктория, Австралия).

ВОЗ предоставила финансирование административной и коммуникационной поддержки со стороны агентства W2O. Какие-либо другие средства на проспективный мета-анализ не выделялись.

## Сокращения

GRADE	методология GRADE: система градации качества анализа, разработки и оценки рекомендаций
MAGIC	организация "Magic Evidence Ecosystem Foundation"
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДИ	доверительный интервал
ОР	относительный риск/ отношение рисков
ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром
РКИ	рандомизированное контролируемое исследование

## Резюме

**Клиническая проблема.** Какова роль кортикостероидов для системного применения в лечении пациентов с COVID-19?

**Целевая аудитория.** Целевой аудиторией в первую очередь являются клиницисты, также к ней относятся пациенты и лица, принимающие решения в области здравоохранения.

**Практика, принятая в настоящее время.** В глобальном масштабе отмечается интерес к кортикостероидам в качестве потенциально эффективного средства для лечения COVID-19. Работа над этим рекомендательным документом началась 22 июня 2020 г. после опубликования предварительных данных исследования RECOVERY (1, 2), которые к настоящему моменту имеют статус рецензированной публикации. Кортикостероиды входят в примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств, они легко доступны во всем мире по невысокой цене и представляют интерес для всех групп заинтересованных сторон.

**Каким образом велась разработка этого рекомендательного документа.** В ходе подготовки этих рекомендаций был реализован инновационный подход ВОЗ, применение которого обусловлено назревшей необходимостью глобального сотрудничества в целях распространения вариативных рекомендаций высокого качества, которые могут быть использованы для разработки мер политики и практических методов во время вспышки нового инфекционного заболевания, такого как данная пандемия. В связи с этим ВОЗ наладила сотрудничество с некоммерческой организацией [Magic Evidence Ecosystem Foundation](#) (MAGIC), которая оказала методическую поддержку по разработке и распространению вариативных рекомендаций в отношении медикаментозных методов лечения COVID-19. Кроме того, ВОЗ установила партнерские взаимоотношения с учеными, проводившими изучение кортикостероидов в семи исследованиях, что позволило провести [проспективный мета-анализ рандомизированных исследований терапии COVID-19 кортикостероидами](#) с целью дополнить данные исследования RECOVERY и собрать информацию, необходимую для подготовки рекомендаций. Исходя из этих данных и на основании стандартов разработки рекомендаций высокого качества по методологии GRADE, международная группа, в состав которой вошли профильные эксперты, пациенты, клиницисты и методологи (конфликта интересов не имелось ни у кого из членов коллектива), разработала рекомендации. Кроме того, проблема была рассмотрена с точки зрения пациентов и учтено влияние обстоятельств на местах (например, доступность ресурсов, приемлемость, равноправный доступ) в различных странах и системах здравоохранения.

**Фактические данные.** В ходе работы комиссия по подготовке рекомендательного документа рассмотрела данные двух мета-анализов, в которых были объединены результаты восьми рандомизированных исследований (7184 участника) применения системных кортикостероидов для лечения COVID-19. Кроме того, в основу обсуждения комиссии легли опубликованные данные двух других мета-анализов, в которых были объединены данные о безопасности применения системных кортикостероидов в популяциях пациентов, отличных от изучаемой, но соответствующих ей по важным параметрам. После обобщения фактических данных сделан вывод о том, что прием системных кортикостероидов, по-видимому, приводит к снижению показателя 28-дневной смертности у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 (средняя степень убедительности доказательных данных; семь исследований, 1703 пациента; относительный риск 0,80; 95% ДИ 0,70–0,91; величина абсолютного эффекта: сокращение количества летальных исходов на 87 случаев на 1000 пациентов, 95% ДИ в диапазоне от сокращения на 124 случая до сокращения на 41 случай), а также у пациентов с тяжелым течением заболевания (средняя степень убедительности данных; одно исследование, 3883 пациента; ОР 0,80; 95% ДИ 0,70–0,92; величина абсолютного эффекта: сокращение количества летальных исходов на 67 случаев на 1000 пациентов; 95%ДИ в диапазоне



от сокращения на 100 случаев до сокращения на 27 случаев). С другой стороны, применение системных кортикостероидов у пациентов с нетяжелым течением COVID-19 может повышать риск летального исхода (низкая степень убедительности данных; одно исследование; 1535 пациентов; ОР 1,22; 95% ДИ 0,93—1,61; величина абсолютного эффекта: увеличение смертности на 39 случаев на 1000 пациентов; 95%ДИ в диапазоне от снижения на 12 случаев до увеличения на 107 случаев). Кроме того, применение системных кортикостероидов, по-видимому, снижает потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких (средняя степень убедительности данных, два исследования, 5481 пациент, ОР 0,74; 95%ДИ 0,59–0,93). С другой стороны, на фоне указанного снижения смертности у пациентов с тяжелым течением заболевания вред крайне мал.

**Рекомендации.** Комиссией сделаны две рекомендации: настоятельная рекомендация в отношении системной (т. е. внутривенное введение или прием внутрь) терапии кортикостероидами (напр., 6 мг дексаметазона внутрь или внутривенно ежедневно либо 50 мг гидрокортизона внутривенно каждые 8 часов) на протяжении 7–10 дней у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, а также условная рекомендация не применять терапию кортикостероидами для лечения пациентов, не имеющих тяжелой формы COVID-19.

**Разъяснение рекомендаций.** Комиссия исходила из представления о том, что, с учетом средней степени убедительности данных в отношении существенного сокращения риска смертности, все или почти все пациенты с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19 после полноценного информирования согласятся получать лечение кортикостероидами для системного применения. Кроме того, по мнению комиссии, другие соображения (напр., связанные с издержками, обеспечением равноправного доступа, практической осуществимостью) не повлияют на принятие этого решения. С другой стороны, комиссия пришла к выводу о том, что после полноценного информирования пациенты с нетяжелым течением COVID-19 в основном будут склонны отказаться от данного лечения, принимая во внимание имеющиеся сведения о низкой вероятности получения пользы и возможном риске вреда в случае назначения этого вида лечения для данной группы пациентов. Кроме того, рассматривая проблему как с точки зрения пациентов, так и с позиций организации общественного здравоохранения, комиссия подчеркнула, что нерациональное применение любого средства для лечения COVID-19 может быстро спровоцировать глобальный дефицит ресурсов и лишить больше всего нуждающихся в них пациентов лечения, которое может спасти жизнь.

## История вопроса

По данным глобальной информационной панели Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (3) по состоянию на 1 сентября 2020 г., 25 327 098 человек во всем мире имеют диагноз COVID-19. Пандемия унесла 848 255 жизней, а очередная волна заболевания и дальнейший рост количества новых случаев угрожают как странам с высокой, так и низкой обеспеченностью ресурсами в равной степени. Согласно недавно полученным фактическим сведениям, прием ремдесивира может способствовать сокращению времени до клинического улучшения состояния пациентов с тяжелой формой COVID-19 (4), однако количественные характеристики такого сокращения и влияние данного противовирусного препарата на смертность и другие важные конечные точки по-прежнему не установлены (5). В настоящее время крайне слабо изучен вопрос о влиянии кортикостероидных средств на улучшение клинических исходов и сокращение смертности пациентов с COVID-19 в тех случаях, когда патофизиологические процессы при заболевании обусловлены иммунным ответом организма хозяина.

Работа над этими практическими рекомендациями для клинического применения началась 22 июня 2020 г. после публикации предварительных выводов исследования RECOVERY, указывающих на способность дексаметазона в дозировке 6 мг один раз в день на протяжении 10 дней приводить к сокращению 28-дневной смертности (482/2104 [22,9%] пациентов в группе лечения дексаметазоном по сравнению с 1110/4321 [25,7%] пациентами в группе стандартного лечения; стандартизованное по возрасту отношение частот [ОЧ] 0,83; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,75–0,93;  $P < 0,001$ ) (1).

## Методы

В ходе подготовки этих рекомендаций был реализован инновационный подход ВОЗ, применение которого обусловлено назревшей необходимостью глобального сотрудничества в целях распространения вариативных рекомендаций высокого качества, которые могут быть оперативно использованы для разработки мер политики и практических методов во время вспышки нового инфекционного заболевания, такого как данная пандемия. В связи с этим ВОЗ наладила сотрудничество с некоммерческой организацией Magic Evidence Ecosystem Foundation (MAGIC), которая оказала методическую поддержку по разработке и распространению вариативных рекомендаций в отношении медикаментозных методов лечения COVID-19.

Международная комиссия по разработке рекомендаций была представлена 23 членами, в том числе 21 профильным экспертом (клиницисты, методологи, ученые) и 2 пациентами, которые перенесли COVID-19. Конфликта интересов не имелось ни у кого из членов комиссии. В целях обеспечения сбалансированного состава комиссии с точки зрения гендерной и региональной представленности, а также участия экспертов и пациентов, по результатам консультаций с руководителем методического направления и организацией MAGIC ВОЗ направила кандидатам приглашения с предложением войти в состав комиссии. Пациенты прошли вводный инструктаж и ознакомились с процессом подготовки рекомендаций высокого качества, а также принимали активное участие во всех обсуждениях. В ходе голосования их голоса обладали тем же весом, что и голоса других членов комиссии. Рекомендации комиссии были сделаны согласно стандартам разработки высококачественных рекомендаций на основе методологии GRADE (градация качества анализа, разработки и оценки рекомендаций) в полном соответствии со [Справочником ВОЗ по разработке руководящих принципов, второе издание](#). Руководитель методического направления (экспертные знания в области методологии) и руководитель клинического направления (экспертные знания в предметной области) определяли ход обсуждений, но не влияли на принятие заключительных рекомендаций. Аналогичным образом на заседаниях комиссии присутствовали четыре человека, которые ведали техническими аспектами совещания и оказывали содействие руководителю методического направления, а также 15 наблюдателей (12 от ВОЗ, 3 от организации MAGIC), однако они не принимали непосредственного участия в обсуждениях. В соответствии со Справочником ВОЗ цель работы комиссии заключалась в вынесении консенсусных рекомендаций, тем не менее в начале первого заседания было принято решение о созыве голосования в случае, если достижение консенсуса окажется невозможным. До начала обсуждений комиссия постановила, что для определения характера конкретной рекомендации необходимо простое большинство голосов, а для вынесения настоятельной рекомендации необходимо 80% голосов. Комиссия рассмотрела поставленные перед ней вопросы с позиций пациентов. Кроме того, было учтено влияние обстоятельств на местах (например, доступность ресурсов, приемлемость, равноправный доступ) в различных странах и системах здравоохранения. Документ ориентирован в первую очередь на клиницистов, также на пациентов и лиц, принимающих решения в области здравоохранения.

При подготовке рекомендаций комиссия исходила из выводов проводившегося организацией MAGIC (5) сетевого мета-анализа непрерывно обновляющихся фактических сведений, которые поступают из рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проспективного мета-анализа РКИ, проведенного рабочей группой ВОЗ по оперативной оценке фактических сведений в отношении лечения COVID-19 (REACT) (7) и фактических данных двух опубликованных мета-анализов, содержащих объединенные данные в отношении безопасности применения системных кортикостероидов в популяциях пациентов, отличных от изучаемой, но соответствующих ей по важным параметрам (8, 9). Каждый из ведущих исследователей, ответственных за проведение мета-анализа непрерывно обновляющихся фактических сведений, а также проспективного мета-анализа, независимо охарактеризовал степень убедительности фактических данных в целом как среднюю, хотя основные причины невысокой оценки были различными. Окончательное решение было принято комиссией на основе оценки по методологии GRADE, представленной независимой группой, в состав которой вошли руководитель методического направления, а также методологи-помощники, присутствовавшие на совещании, но не принимавшие участия в составлении рекомендаций.

## Ценностные ориентиры и предпочтения

Комиссия изучила поставленные перед ней вопросы с точки зрения ценностных ориентиров и предпочтений пациентов. В преддверии первого заседания комиссии, в состав которой вошли в том числе два пациента, перенесшие COVID-19, ее членов попросили изучить перечень конечных исходов, которые считаются актуальными для научных исследований COVID-19. Было предложено охарактеризовать важность и представить собственную ранговую оценку каждого конечного исхода по шкале значимости от «чрезвычайно значимый» до «почти неважен». В ходе этой оценки каждому члену комиссии было предложено рассмотреть проблему с точки зрения пациентов и вынести суждения, исходя из ценностных ориентиров и предпочтений пациентов с COVID-19 во всем мире, а не своих собственных. В этой связи одним из источников информации по мере развития обсуждения стали мнения пациентов, входящих в состав комиссии, к которым обращались эксперты. Кроме того, эксперты принимали во внимание собственный опыт принятия решений при взаимодействии с пациентами и членами их семей. Во время всех обсуждений, проходивших по электронной почте, а также в ходе обоих заседаний руководитель методического направления регулярно напоминал членам комиссии о том, что разработка рекомендаций проводится в интересах всех пациентов и, таким образом, должны учитываться ценностные ориентиры и предпочтения среднестатистического пациента. В свете того, что пандемия ложится тяжелым бременем на системы здравоохранения во всем мире, члены комиссии также уделили особое внимание ресурсной обеспеченности (т. е. рассмотрению проблемы с точки зрения организации общественного здравоохранения). При таком подходе внимание уделяют наличию или отсутствию издержек альтернативных возможностей, связанных с широкой распространенностью оказания помощи в связи с COVID-19.

Члены комиссии составили рейтинг конечных исходов, в котором высокий ранг был присвоен даже незначительному сокращению смертности. Кроме того, высокий ранг был присвоен даже незначительному снижению потребности в искусственной вентиляции легких, применение которой является ощутимым физическим воздействием для пациентов и значительным эмоциональным воздействием как для пациентов, так и для членов их семей. Еще одна причина присвоения высокого ранга незначительному снижению потребности в искусственной вентиляции легких связана с ресурсной оснащенностью здравоохранения: доступность искусственной вентиляции легких во время пандемии COVID-19 является существенной проблемой. Необходимо заметить, что для перевода пациента на управляемое дыхание необходимы наличие стабильного источника кислорода, а также доступность подготовленного персонала, что также является важной проблемой в период пандемии COVID-19, особенно в условиях ограниченности ресурсов.

## Фактические данные

Семнадцатого июля 2020 г. комиссия рассмотрела фактические данные, полученные в ходе восьми РКИ (7184 пациента), в которых сравнивалось применение системных кортикостероидов и стандартное лечение COVID-19. В самом масштабном из семи исследований, RECOVERY, изучалось влияние применения дексаметазона в дозировке 6 мг один раз в день (прием внутрь либо внутривенное введение) на протяжении не более 10 дней у 6425 госпитализированных пациентов в Соединенном Королевстве (2104 были рандомизированы в группу лечения дексаметазоном и 4321 — в группу стандартного лечения), а данные о смертности были представлены в разбивке по подгруппам (тяжелое и нетяжелое течение). К моменту рандомизации 16% пациентов получали респираторную поддержку в виде инвазивной вентиляции легких либо находились на экстракорпоральной мембранной оксигенации; 60% находились на оксигенации (с применением неинвазивной вентиляции или без нее); 24% не получали какого-либо из этих видов помощи(2). 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 из всех пациентов около четырех пятых находились на инвазивной вентиляции легких; порядка половины были рандомизированы в группу лечения кортикостероидами и половина – в группу, не получавшую кортикостероидов. Имели место следующие схемы лечения кортикостероидами: метилпреднизолон 40 мг каждые 12 часов на протяжении 3 дней, затем 20 мг каждые 12 часов на протяжении 3 дней (GLUCOVID) (10); дексаметазон 20 мг ежедневно на протяжении 5 дней, затем 10 мг ежедневно на протяжении 5 дней (два исследования, DEXA-COVID, CoDEX) (11); 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) (12); гидрокортизон 200 мг ежедневно в течение 7 дней (одно исследование, REMAP-CAP) (13); метилпреднизолон 40 мг, каждые 12 часов в течение 5 дней (одно исследование, Steroids-SARI) (5, 7). Семь исследований проходили в пределах только 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 (GLUCOVID, n=63) данные о смертности не были представлены в разбивке по подгруппам, в связи с чем комиссия приняла к рассмотрению только данные этого исследования, относящиеся к исходам искусственной вентиляции легких (10). Данные еще одного исследования, вышедшие в свет 12 августа 2020 г. (MetCOVID) (14), в котором была проведена рандомизация госпитализированных пациентов с подозрением на заражение вирусом SARS-CoV-2, были включены в опубликованные материалы проспективного мета-анализа в качестве дополнения, так как исследование было зарегистрировано после выполнения поиска в регистрах клинических испытаний. В дополнении было показано, что включение этих сведений улучшает согласованность данных и не оказывает существенного влияния на результаты исследования.

### *Влияние на показатель смертности в подгруппах*

Во всех исследованиях проводилась оценка системного применения кортикостероидов только у пациентов с крайне тяжелым течением заболевания за исключением исследования RECOVERY, в которое производился набор госпитализированных пациентов с COVID-19. Комиссия рассмотрела результаты анализа данных исследования RECOVERY, полученных в подгруппах, в соответствии с которыми относительная эффективность системного применения кортикостероидов изменялась в зависимости от вида респираторной поддержки, которую получали пациенты на момент рандомизации. Исходя из одобренных экспертным сообществом критериев

достоверности эффектов, наблюдаемых в подгруппах (15), комиссия заключила, что достоверность наблюдаемого в подгруппах эффекта была достаточной для вынесения отдельных рекомендаций в отношении случаев тяжелого и нетяжелого течения COVID-19.

Тем не менее, признавая, что доступ к услугам здравоохранения во время пандемии может существенно различаться в разные периоды времени и в различных странах, комиссия 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, комиссия связала модификацию эффекта, наблюдавшуюся в исследовании RECOVERY, с тяжестью заболевания.

Тем не менее комиссия признала факт использования различных определений для характеристики тяжести заболевания и применения мер респираторной поддержки. В клинических рекомендациях ВОЗ в отношении COVID-19, опубликованных 27 мая 2020 г. (версия 3), тяжесть заболевания COVID-19 определяется в зависимости от клинических показателей, однако в целях обеспечения согласованности с предыдущими рекомендациями ВОЗ (17) пороговое значение насыщения крови кислородом изменено с 94% до 90% (16). Таблица 1 представляет собой адаптированную версию классификации ВОЗ тяжести течения COVID-19.

**Таблица 1. Взаимоисключающие категории тяжести заболевания**

<p><b>Крайне тяжелое течение COVID-19</b></p>	<p>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.</p>
<p><b>Тяжелое течение COVID-19</b></p>	<p>Устанавливается при наличии любого из следующих проявлений:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• насыщение крови кислородом &lt; 90% при дыхании атмосферным воздухом;</li> <li>• частота дыхательных движений &gt; 30 в минуту у взрослых и детей в возрасте старше 5 лет; ≥ 60 у детей в возрасте младше 2 месяцев; ≥ 50 у детей в возрасте 2–11 месяцев; и ≥ 40 у детей в возрасте 1–5 лет;</li> <li>• признаки тяжелой дыхательной недостаточности (т. е. использование вспомогательной дыхательной мускулатуры, невозможность произнесения полных предложений; у детей — крайне выраженное втяжение нижней части грудной клетки, «кряхтящее» дыхание, центральный цианоз либо наличие других признаков, указывающих на опасное для жизни состояние).</li> </ul>
<p><b>Нетяжелое течение COVID-19</b></p>	<p>Определяется как отсутствие каких-либо признаков тяжелого или крайне тяжелого течения COVID-19.</p>

**Внимание:** комиссия подчеркивает, что пороговое значение насыщения крови кислородом 90%, применяемое для установления тяжелого течения COVID-19, выбрано произвольно, и при выявлении пациентов, нуждающихся в системной терапии кортикостероидами, к его интерпретации необходимо подходить с осторожностью. Например, принимая решение о том, является ли низкое насыщение крови кислородом признаком тяжести заболевания либо нормой для определенного пациента, страдающего хроническим заболеванием легких, клиницист должен опираться на собственное профессиональное суждение. Аналогичным образом насыщение крови кислородом выше 90–94% при дыхании атмосферным воздухом может быть признаком патологии в случае, если клиницист имеет основания предполагать нисходящую динамику данного показателя. В общем случае комиссия рекомендует при наличии сомнений трактовать все спорные наблюдения в сторону более тяжелого течения заболевания.

На основании обобщенного показателя относительного риска, полученного по данным мета-анализов, а также обобщенных показателей частоты событий в контрольных группах для каждой подгруппы, наблюдавшихся в рассмотренных исследованиях, нами была рассчитана величина абсолютного эффекта, которая была представлена членам комиссии по разработке рекомендаций в виде кратких характеристик доказательных данных по методологии GRADE. Необходимо заметить, что уровень риска в исходный момент и, соответственно, абсолютный эффект могут значительно различаться в различных географических районах и разные периоды времени.

Таким образом, при определении абсолютного эффекта частота событий в конкретном районе может стать более предпочтительным показателем для пользователей данных рекомендаций. Например, в случае, если частота событий в определенном районе в исходный момент времени существенно ниже, ожидаемое преимущество от использования стероидов в абсолютном выражении также окажется ниже. Тем не менее комиссия присвоила высокий ранг даже

незначительному сокращению смертности и заключила, что рекомендации применимы при любой частоте событий в исходный момент времени.

Согласно результатам проспективного мета-анализа данных, полученных в семи исследованиях в отношении 1703 пациентов с тяжелым течением COVID-19 (согласно представленному выше определению), применение системных кортикостероидов, вероятно, снижает риск 28-дневной смертности по сравнению с отсутствием такого лечения (средняя степень убедительности данных; ОР 0,80; 95% ДИ 0,70–0,91; величина абсолютного эффекта: сокращение количества летальных исходов на 87 случаев на 1000 пациентов; 95%ДИ в диапазоне от снижения на 124 случая до снижения на 41 случай). Согласно данным, полученным в одном исследовании в отношении 3883 пациентов, не имеющих крайне тяжелой формы COVID-19, также показано, что применение кортикостероидов, по-видимому, снижает риск смертности (средняя степень убедительности данных; ОР 0,80; 95% ДИ 0,70—0,92; величина абсолютного эффекта: снижение смертности на 67 случаев на 1000 пациентов; 95%ДИ в диапазоне от снижения на 100 случаев до снижения на 27 случаев). С другой стороны, согласно данным, полученным в одном исследовании в отношении 1535 пациентов, не имеющих тяжелой формы COVID-19, показано, что применение кортикостероидов может повышать риск 28-дневной смертности (низкая степень убедительности данных; ОР 1,22; 95% ДИ 0,93—1,61; величина абсолютного эффекта: увеличение смертности на 39 случаев на 1000 пациентов; 95%ДИ в диапазоне от снижения на 12 случаев до увеличения на 107 случаев).

Другие результаты представлены в резюме наблюдений (приложение 2; таблица A2.1).

Применение системных кортикостероидов, по-видимому, снижает потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких (средняя степень убедительности данных, два исследования, 5481 пациент, ОР 0,74; 95%ДИ 0,59–0,93). Под убедительностью оценки вреда имеется в виду убедительность взаимосвязи между приемом стероидных средств и конкретными исходами, которая может характеризоваться как ожидаемая, незначительная или умеренная и которая в данном случае находится в диапазоне от слабо до умеренно выраженной. Тем не менее комиссия в целом придерживается мнения о том, что значимость и частота возникновения всех нежелательных эффектов чрезвычайно низка и что сокращение смертности будет иметь большую важность для пациентов с тяжелым течением COVID-19.

## Разъяснение рекомендаций

### Рекомендация 1

**Использование системных кортикостероидов более предпочтительно по сравнению с их неиспользованием и рекомендуется у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (настоятельная рекомендация, основанная на фактических данных средней степени убедительности)**

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

### *Возможность применения*

По мнению членов комиссии, 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 настоящей рекомендации, по их мнению, невозможно в отсутствие подробной характеристики исключенных пациентов. По мнению других членов комиссии, 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 комиссии отметили, что для курса лечения кортикостероидами продолжительностью 7-10 дней имеется крайне небольшое число абсолютных противопоказаний, рекомендации ориентированы на среднестатистическую популяцию пациентов, и, очевидно, в случае, если лечащий врач считает, что данное лечебное мероприятие противопоказано для конкретного пациента, соответствующие рекомендации не должны применяться даже при их настоящем характере.

Кроме того, комиссия 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. Комиссия 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 настоящей рекомендации положениями методологии GRADE, комиссия 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 настоящей рекомендации. Абсолютные противопоказания для проведения курса системной терапии кортикостероидами продолжительностью 7–10 дней встречаются редко. Выявляя возможные противопоказания, клиницист должен определить, лишает ли это 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, комиссия 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 были госпитализированы или не получают оксигенотерапию в связи с ограничениями ресурсного характера.

Данная рекомендация не распространяется на следующие случаи использования кортикостероидов: чрескожное или ингаляционное введение, лечение по схеме с применением высоких доз или с назначением на длительное время либо профилактический прием.

### *Соотношение пользы и вреда*

По мнению членов комиссии, проголосовавших за вынесение условной рекомендации, информация о потенциальном вреде, связанном с системным применением кортикостероидов для лечения COVID-19, в соответствующих исследованиях представлена недостаточно.



В период между двумя заседаниями комиссии таблица резюме наблюдений (8, 9) была дополнена косвенными данными, относящимися к потенциальным отрицательным эффектам системной терапии стероидами и полученными в исследованиях сепсиса, ОРДС, а также внебольничной пневмонии. В целом эти данные характеризуются низкой степенью убедительности, тем не менее они внушают определенный оптимизм и свидетельствуют о том, что прием кортикостероидов не был связан с дополнительным риском нежелательных явлений, за исключением возможного увеличения частоты гипергликемии (средняя степень убедительности данных, величина абсолютного эффекта: увеличение частоты на 46 случаев на 1000 пациентов, 95%ДИ в диапазоне от увеличения на 23 случая до увеличения на 72 случая) и гипернатриемии (средняя степень убедительности данных, увеличение частоты на 26 случаев на 1000 пациентов, 95%ДИ в диапазоне от увеличения на 13 случаев до увеличения на 41 случай). Кроме того, члены комиссии отметили, что с учетом ожидаемого влияния приема кортикостероидов на смертность, большинство пациентов не будут склонны отказываться от данного лечебного мероприятия с целью избежать неблагоприятных явлений, которые, как полагают, имеют меньшую значимость для большинства пациентов, чем летальный исход. В отличие от новых средств, предлагаемых для лечения COVID-19, кортикостероиды для системного применения хорошо знакомы клиницистам по практической работе, и члены комиссии выразили уверенность в их общем профиле безопасности. Кроме того, члены комиссии выразили уверенность в том, что клиницистам, применяющим данный рекомендательный документ, будут известны другие возможные побочные эффекты и противопоказания для системной терапии кортикостероидами, которые могут различаться в зависимости от географической локализации и зависеть от наличия эндемичной микрофлоры. Тем не менее клиницисты должны с осторожностью подходить к применению кортикостероидов у пациентов с диабетом или состоянием ослабленного иммунитета.

Помимо этого, комиссия 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.

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

При составлении этого рекомендательного документа комиссией 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 объемом 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 (18). 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 – двумя годами позже (19).

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, комиссия пришла к заключению о том, что степень приемлемости данного мероприятия высока.

## **Рекомендация 2**

### **Применение кортикостероидов для лечения пациентов с нетяжелым течением COVID-19 не рекомендуется (условная рекомендация, основанная на фактических данных низкой степени убедительности)**

Данная рекомендация была вынесена на основании консенсусного решения.

### *Возможность применения*

Действие данной рекомендации распространяется на пациентов с нетяжелым течением заболевания, независимо от их нахождения на стационарном лечении. Комиссия отметила, что для пациентов с нетяжелым течением COVID-19, как правило, не требуется экстренная госпитализация или респираторная поддержка, тем не менее, в ряде стран данные пациенты могут подлежать госпитализации исключительно в целях изоляции, и в этом случае не следует назначать лечение кортикостероидами для системного применения. Комиссия пришла к выводу о том, что лечение кортикостероидами для системного применения не следует отменять в случае, если оно было назначено пациентам ранее по другим причинам (напр., пациенты с хронической обструктивной болезнью легких или хроническими 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 (т. е. повышение частоты дыхательных движений, возникновение признаков дыхательной недостаточности или гипоксемии), необходимо назначение системной терапии кортикостероидами (см. рекомендацию 1).

### *Соотношение пользы и вреда*

Рекомендация вынесена комиссией на основании фактических данных с низкой степенью убедительности, свидетельствующих о возможном увеличении 28-дневной смертности на 3,9% среди пациентов с COVID-19, которые не находятся в крайне тяжелом состоянии. Степень убедительности фактических данных для данной подгруппы была снижена в связи с существенной неоднозначностью трактовки (т. е. фактические сведения не позволяют исключить сокращения смертности), а также вероятностью систематической ошибки из-за отсутствия маскировки данных. При вынесении условной рекомендации против нерационального применения системных кортикостероидов комиссия 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 лечения с лечащими врачами (6).

**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.

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

Кроме того, комиссия 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.

## **Практические аспекты/ вопросы практического осуществления**

Системные кортикостероиды могут назначаться как для приема внутрь, так и для внутривенного введения. Необходимо заметить, что, несмотря на чрезвычайно высокую биодоступность дексаметазона (т. е. концентрации в плазме крови после приема внутрь или внутривенного введения сопоставимы), у пациентов с крайне тяжелым течением заболевания ввиду нарушения функции кишечника всасывание питательных веществ или лекарственных средств может быть нарушено. Таким образом, при подозрении на дисфункцию кишечника у пациента клиницист может рассмотреть возможность внутривенного, а не перорального введения кортикостероидов. Большинство пациентов получали дексаметазон в дозировке 6 мг в день на протяжении 10 дней, тем не менее общая продолжительность схем лечения в семи рассмотренных исследованиях находилась в диапазоне от 5 до 14 дней, и на момент выписки из стационара оно, как правило, завершалось (т. е. фактическая продолжительность лечения могла быть меньше, чем указанная в протоколах).

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 (напр., 50 мг каждые 8 часов), 40 мг преднизона или 32 мг метилпреднизолон (напр., 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.

Вопрос продолжительности лечения от момента дебюта симптомов стал для комиссии дискуссионным. В исследовании RECOVERY сообщается о результатах анализа данных в подгруппах, согласно которому начало лечения через 7 и более дней после возникновения симптомов заболевания может быть более предпочтительным, чем лечение в период до 7 дней от появления симптомов. Данные post hoc анализа в подгруппах, проведенного в рамках проспективного мета-анализа, не подтвердили эту гипотезу. По мнению ряда членов комиссии, переход к системному лечению кортикостероидами после развития иммунной реакции на репликацию вируса представляется оправданным, тем не менее многие отметили, что момент дебюта симптомов зачастую невозможно достоверно установить на практике, а признаки тяжести заболевания нередко проявляются достаточно поздно (т. е. отмечается колинейная зависимость тяжести заболевания и его продолжительности). Комиссия 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).

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

## Малоизученные вопросы и перспективы дальнейших исследований

- Влияние системных кортикостероидов на смертность и функциональные возможности пациентов с COVID-19 в долгосрочной перспективе по-прежнему не изучено и должно стать предметом для дальнейшего анализа данных, рассмотренных комиссией.
- Клинический эффект системного применения кортикостероидов у пациентов с нетяжелым течением COVID-19 (т. е. пневмония без гипоксемии) не выяснен и может быть уточнен в будущем.
- По мере появления дополнительных средств для лечения COVID-19, в частности 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.
- К числу других малоизученных вопросов относятся:
  - влияние системных кортикостероидов на иммунитет, а также риск последующего инфицирования, что может повлиять на риск смерти через 28 дней;
  - лекарственная форма стероидного препарата, дозировка и оптимальное время для начала приема;
  - возможность распространения результатов исследования на популяции пациентов, которые были слабо представлены в исследованиях, рассмотренных комиссией (напр., дети, пациенты с ослабленным иммунитетом и лица с туберкулезом);
  - возможность распространения результатов на случаи слабой обеспеченности ресурсами (т. е. страны с низким и средним уровнем дохода);
  - влияние на репликацию вируса.

## Распространение сведений

Данный рекомендательный документ будет опубликован на веб-сайте ВОЗ, в журнале "British Medical Journal" в разделе экспресс-рекомендаций, а также доступен для повторного использования и адаптации на других платформах во всем мире, в том числе на платформе организации MAGIC для составления и опубликования материалов ([MAGICapp](#)). Кроме того, эти рекомендации будут распространяться через приложение WHOACADEMY, канал OpenWHO.org, посвященный клинической помощи, и включен в обновленное издание методического пособия ВОЗ [«Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции: версия, адаптированная для борьбы с COVID-19»](#), а также пакетов документов ВОЗ по клинической помощи при COVID-19.

## **Обновленная информация для данной публикации**

Выход в свет этих рекомендаций будет приурочен к опубликованию проспективного мета-анализа и трех других крупных клинических исследований, посвященных кортикостероидам. По мере опубликования новых фактических данных Секретариат ВОЗ по лекарственным средствам и проблеме COVID-19 проведет оценку новых фактических данных и определит их значимость для возможного внесения изменений в рекомендации. Обновленные рекомендации будут размещены на веб-сайте ВОЗ и распространены по указанным выше каналам.

## Приложение 1. Резюме

### Реализация рекомендаций и важные соображения в условиях ограниченных ресурсов

При составлении этого рекомендательного документа рассмотрение изучаемых проблем происходит с точки зрения пациента, однако не меньшее внимание уделено распределению ресурсов. При таком подходе в центре внимания находятся издержки альтернативных возможностей, связанные со значительным объемом оказания помощи в связи с COVID-19. Сила данной рекомендации определяется тем фактом, что применение системных кортикостероидов является малозатратным и простым для осуществления вмешательством, которое доступно в глобальном масштабе.

### Сведения о популяции и вмешательствах

Действие данных рекомендаций распространяется на всех пациентов с COVID-19

### Сведения о вмешательствах

Сочетание стандартной терапии и системных кортикостероидов (для внутривенного введения или приема внутрь) в сравнении только со стандартной терапией

### Виды исходов

1. Летальный
2. Потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких
3. Серьезные побочные явления, приводящие к отмене препарата
4. Продолжительность госпитализации
5. Время до исчезновения симптомов
6. Продолжительность пребывания в ОРИТ
7. Продолжительность искусственной вентиляции легких

### Рекомендация 1

*Использование системных кортикостероидов более предпочтительно по сравнению с их неиспользованием и рекомендуется у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (настоятельная рекомендация)*

### Рекомендация 2

*Применение кортикостероидов для лечения пациентов с нетяжелым течением COVID-19 не рекомендуется (условная рекомендация)*

### Фактические данные

*Комиссия вынесла рекомендации на основании фактических данных средней степени убедительности в отношении сокращения смертности на 8,7% и 6,7% у пациентов с крайне тяжелым и тяжелым течением COVID-19*

### К важным практическим вопросам применения системных кортикостероидов относятся:

Способ введения: системные кортикостероиды могут назначаться как для приема внутрь, так и для внутривенного введения.

Тип лекарственного средства: может применяться дексаметазон или другие кортикостероиды, такие как гидрокортизон или преднизон.

Режим приема: схемы лечения с применением дексаметазона в дозировке 6 мг эквивалентны приему 160 мг гидрокортизона (напр., 50 мг каждые 8 часов или 100 мг каждые 12 часов), 40 мг преднизона или 32 мг метилпреднизолон (напр., 8 мг каждые 6 часов или 16 мг каждые 12 часов).

Продолжительность: не более 7–10 дней.

Мониторинг: мониторинг уровня глюкозы независимо от анамнеза диабета.

Нежелательные эффекты лекарственных средств, лекарственные взаимодействия и антитод: кортикостероиды для системного применения характеризуются удовлетворительным профилем безопасности.

Стоимость и издержки: лечение кортикостероидами для системного применения является малозатратным и простым для осуществления вмешательством, которое доступно в глобальном масштабе.

### **Ценностные ориентиры и предпочтения**

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

## Приложение 2. Таблица А2.1. Резюме наблюдений

Сравнение стероидов и лекарственных средств, назначаемых в соответствии со стандартом оказания помощи					
Пациенты с COVID-19 (в том числе подгруппы крайне тяжелого, тяжелого и нетяжелого течения заболевания; по показателю смертности)					
Исход Период времени	Результаты исследования и количественные показатели	Величина абсолютного эффекта		Убедительность фактических данных (качество фактических данных)	Резюме в текстовом формате
		Стандарт оказания помощи	Кортикостероиды		
Смертность среди пациентов с крайне тяжелым течением заболевания 28 дней	Относительный риск 0,79 (95% ДИ 0,70–0,90)  Данные по 1703 пациентам, полученные в 7 исследованиях  Последующее наблюдение: 28 дней	415 на 1000	328 на 1000	Средняя ввиду высокой вероятности систематической ошибки (отсутствие маскировки данных)	Применение системных кортикостероидов, по-видимому, сокращает риск 28-дневной смертности, вызванной COVID-19, у пациентов с крайне тяжелым течением заболевания
		Разница: <b>сокращение на 87 случаев на 1000 (95% ДИ в диапазоне от сокращения на 124 случая до сокращения на 41 случай)</b>			



<p><b>Смертность среди пациентов с тяжелым течением заболевания</b></p> <p>28 дней</p>	<p>Относительный риск 0,80 (95% ДИ 0,70–0,92)</p> <p>Данные по 3883 пациентам, полученные в 1 исследовании</p> <p>Последующее наблюдение: 28 дней</p>	<p>334 на 1000</p>	<p>267 на 1000</p>	<p><b>Средняя</b> ввиду высокой вероятности систематической ошибки (отсутствие маскировки данных)</p>	<p>Применение системных кортикостероидов, по-видимому, сокращает риск 28-дневной смертности у пациентов с тяжелым течением COVID-19</p>
<p><b>Смертность среди пациентов с нетяжелым течением заболевания</b></p> <p>28 дней</p>	<p>Относительный риск 1,22 (95% ДИ 0,93–1,61)</p> <p>Данные по 1535 пациентам, полученные в 1 исследовании</p> <p>Последующее наблюдение: 28 дней</p>	<p>176 на 1000</p>	<p>215 на 1000</p>	<p><b>Низкая</b> ввиду высокой вероятности систематической ошибки (отсутствие маскировки данных) и неоднозначности трактовки</p>	<p>Применение системных кортикостероидов может приводить к увеличению риска 28-дневной смертности у пациентов с нетяжелым течением COVID-19</p>

<p><b>Потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких</b></p> <p>28 дней</p>	<p>Относительный риск 0,74 (95% ДИ 0,59–0,93)</p> <p>Данные по 5481 пациентам, полученные в 2 исследованиях</p> <p>Последующее наблюдение: 28 дней</p>	<p>116 на 1000</p>	<p>86 на 1000</p>	<p><b>Средняя</b> ввиду высокой вероятности систематической ошибки (вероятность систематической ошибки в связи с отсутствием маскировки данных)</p>	<p>Применение системных кортикостероидов, по-видимому, сокращает риск смертности</p>
<p><b>Продолжительность госпитализации</b></p>	<p>Данные по 6425 пациентам, полученные в 1 исследовании</p> <p>Последующее наблюдение: не сообщается</p>	<p>13 дней (медианное значение)</p>	<p>12 дней (медианное значение)</p>	<p><b>Низкая</b> ввиду высокой вероятности систематической ошибки (отсутствие маскировки данных) и неоднозначности трактовки (значения, соответствующие благоприятным, находятся за пределами ДИ)</p>	<p>Применение стероидных средств может приводить к важному сокращению продолжительности госпитализации</p>
<p>Время до исчезновения симптомов</p>	<p>Не указано</p>				

Продолжительность пребывания в ОРИТ	Не указано			
Продолжительность искусственной вентиляции	Не указано			

**Серьезные побочные явления (косвенные данные, полученные в популяциях пациентов с ОРДС, внебольничной пневмонией и сепсисом)**

Желудочно-кишечное кровотечение	Относительный риск 1,06 (95% ДИ 0,85–1,33) (5403 пациента, 30 исследований)	48 на 1000 Разница: <b>увеличение на 3 случая на 1000 (95% ДИ в диапазоне от сокращения на 7 случаев до увеличения на 16 случаев)</b>	51 на 1000	<b>Низкая</b> ввиду крайне косвенного характера данных и существенной неоднозначности их трактовки	Прием кортикостероидов может не приводить к увеличению риска желудочно-кишечных кровотечений
Случаи суперинфекции	Относительный риск 1,01 (95% ДИ 0,90–1,13) (6027 пациентов, 32 исследования)	186 на 1000 Разница: <b>увеличение на 2 случая на 1000 (95% ДИ в диапазоне от сокращения на 19 случаев до увеличения на 24 случая)</b>	188 на 1000	<b>Низкая</b> ввиду крайне косвенного характера данных и существенной неоднозначности их трактовки	Прием кортикостероидов может не приводить к увеличению риска суперинфекции

Гипергликемия	Относительный риск 1,16 (95% ДИ 1,08–1,25) (8938 пациентов, 24 исследования)	286 на 1000	332 на 1000	<b>Средняя</b> ввиду крайне косвенного характера данных	По-видимому, кортикостероиды приводят к повышению риска гипергликемии
		Разница: <b>увеличение на 46 случаев на 1000 (95% ДИ в диапазоне от увеличения на 23 случая до увеличения на 72 случая)</b>			
Гипернатриемия	Относительный риск 1,64 (95% ДИ 1,32–2,03) (5015 пациентов, 6 исследований)	40 на 1000	66 на 1000	<b>Средняя</b> ввиду крайне косвенного характера данных	По-видимому, кортикостероиды приводят к повышению риска гипернатриемии
		Разница: <b>увеличение на 26 случаев на 1000 (95% ДИ в диапазоне от увеличения на 13 случаев до увеличения на 41 случай)</b>			
Нейромышечные расстройства, проявляющиеся слабостью	Относительный риск 1,09 (95% ДИ 0,86–1,39) (6358 пациентов, 8 исследований)	69 на 1000	75 на 1000	<b>Низкая</b> ввиду крайне косвенного характера данных и существенной неоднозначности их трактовки	Прием кортикостероидов может не приводить к увеличению риска нейромышечных расстройств, проявляющихся слабостью
		Разница: <b>увеличение на 6 случаев на 1000 (95% ДИ в диапазоне от сокращения на 10 случаев до увеличения на 27 случаев)</b>			

Психоневротические состояния	Относительный риск 0,81 (95% ДИ 0,41–1,63) (1813 пациентов, 7 исследований)	35 на 1000	28 на 1000	<b>Низкая</b> ввиду крайне косвенного характера данных и существенной неоднозначности их трактовки	Прием кортикостероидов может не приводить к увеличению риска развития психоневротических состояний
		Разница: <b>сокращение на 7 случаев на 1000 (95% ДИ в диапазоне от сокращения на 21 случай до увеличения на 22 случая)</b>			
Инсульт	Относительный риск 2,07 (95% ДИ 0,45–9,61) (1105 пациентов, 3 исследования)	4 на 1000	8 на 1000	<b>Чрезвычайно низкая</b> ввиду крайне косвенного характера данных и существенной неоднозначности их трактовки	Способность кортикостероидов влиять на риск возникновения инсульта достоверно не установлена
		Разница: <b>увеличение на 4 случая на 1000 (95% ДИ в диапазоне от сокращения на 2 случая до увеличения на 34 случая)</b>			
Инфаркт миокарда	Относительный риск 0,91 (95% ДИ 0,45–1,82) (1080 пациентов, 3 исследования)	30 на 1000	27 на 1000	<b>Чрезвычайно низкая</b> ввиду крайне косвенного характера данных и существенной неоднозначности их трактовки	Способность кортикостероидов влиять на риск возникновения инфаркта миокарда достоверно не установлена
		Разница: <b>сокращение на 3 случая на 1000 (95% ДИ в диапазоне от сокращения на 17 случаев до увеличения на 25 случаев)</b>			

## Приложение 2. Таблица А2.2. Характеристика исследований, включенных в систематический обзор эффектов системного применения кортикостероидов при COVID-19

	DEXA-COVID19 (NCT04325061)	CoDEX (NCT04327401)	RECOVERY (NCT04381936)	CAPE-COVID (NCT02517489)	COVID STEROID (NCT04348305)	REMAP-CAP (NCT02735707)	Steroids-SARI (NCT04244591)	GLUCOCOVID	MetCOVID (NCT04343729)
Плановый размер выборки (N)	200	350	Н/П	290	1000	Н/П	80	180	420
Критерии отбора участников исследования	Интубирован, на искусственной вентиляции легких, ОРДС средней тяжести или тяжелой степени в соответствии с Берлинскими критериями, подтвержденный диагноз COVID-19	Интубирован, на искусственной вентиляции легких, ОРДС средней тяжести или тяжелой степени в соответствии с Берлинскими критериями, развитие ОРДС менее чем за 48 часов до рандомизации, вероятный или подтвержденный диагноз COVID-19	Интубирован, предполагаемый или подтвержденный диагноз COVID-19 (для целей этого мета-анализа)	Минимальная степень тяжести состояния: поступление в ОРИТ или на отделение интенсивного медицинского ухода, оксигенация (не менее 6 л/мин); вероятный или подтвержденный диагноз COVID-19	Минимальная степень тяжести состояния: оксигенация (не менее 10 л/мин), подтвержденный диагноз COVID-19	Поступление в ОРИТ на фоне высокопоточной оксигенации через назальные канюли с $FiO_2$ не менее 0,4 при потоке не ниже 30 л/мин; неинвазивная или инвазивная вентиляторная поддержка; введение вазопрессоров, вероятный или подтвержденный диагноз COVID-19	Поступление в ОРИТ на фоне $PaO_2/FiO_2 < 200$ мм. рт. ст. в режиме вентиляции с положительным давлением (инвазивная или неинвазивная методика) либо высокопоточная оксигенация через назальные канюли при потоке выше 45 л/мин, подтвержденный диагноз COVID-19	Наличие симптомов заболевания на протяжении не менее 7 дней, рентгенографические признаки поражения легких при рентгеновском обследовании или КТ органов грудной клетки, среднетяжелое или тяжелое течение, сопровождающееся нарушениями газообмена: $PaFi (PaO_2/FiO_2) < 300$ , или $SAFI (SaO_2/FiO_2) < 400$ либо не менее двух критериев по шкале оценки тяжести поражения легких Brescia-COVID Respiratory Severity Scale; лабораторные показатели, свидетельствующие о состоянии, которое сопровождается гипервоспалительным ответом: С-реактивный белок в сыворотке крови (ЦРБ) $> 15$ мг/дл, D-димер $> 800$ мг/дл, ферритин $> 1000$ мг/дл или уровень ИЛ-6 выше 20 пг/мл	Госпитализированные пациенты, у которых имеются клинические и/или рентгенографические признаки, позволяющие заподозрить COVID-19 (лихорадка и любой из симптомов респираторного заболевания в анамнезе, напр. кашель или одышка и/или затенение по типу «матового стекла» либо уплотнение легочной ткани на компьютерных томограммах), возраст на момент включения в исследование не менее 18 лет, $SpO_2 \leq 94\%$ при дыхании атмосферным воздухом или оксигенотерапия либо инвазивная механическая вентиляция легких

<b>Назначение кортикостероидов и указание дозировки (высокая или низкая)</b>	Высокая: дексаметазон 20мг в/в ежедневно x 5 дней, затем 10 мг в/в ежедневно x 5 дней	Высокая: дексаметазон 20 мг в/в ежедневно x 5 дней, затем 10 мг в/в ежедневно x 5 дней	Низкая: дексаметазон 6 мг внутрь/ в/в ежедневно	Низкая: гидрокортизон в/в инфузии с постоянной скоростью x 8 или 14 дней (200 мг в сутки x 4 или 7 дней, 100 мг в сутки x 2 или 4 дня, 50 мг в сутки x 2 или 3 дня)	Низкая: гидрокортизон 200 мг в/в ежедневно x 7 дней (с постоянной скоростью либо болюсно каждые 6 часов)	Низкая: гидрокортизон 50 мг в/в каждые 6 часов ежедневно x 7 дней	Высокая: метилпреднизолон 40 мг в/в каждые 12 часов x 5 дней	Высокая: метилпреднизолон 40 мг в/в каждые 12 часов x 3 дня, затем 20 мг каждые 12 часов x 3 дня	Высокая: метилпреднизолон в/в 0,5 мг/кг каждые 12 часов x 5 дней
<b>Контрольное вмешательство</b>	Стандарт оказания помощи	Стандарт оказания помощи	Стандарт оказания помощи	Плацебо	Плацебо	Стандарт оказания помощи	Стандарт оказания помощи	Стандарт оказания помощи	Физиологический раствор каждые 12 часов x 5 дней
<b>Первичный исход</b>	60-дневная смертность	Дни без ИВЛ	28-дневная смертность	Неэффективность лечения через 21 день (летальный исход или постоянная зависимость от искусственной вентиляции легких либо высокопоточной кислородотерапии)	Количество дней, в течение которых пациент не нуждался в жизнеобеспечивающем лечении по состоянию на 28-й день	Составной показатель: госпитальная смертность, а также количество дней, в течение которых пациент не нуждался в органоподдерживающей терапии на базе ОРИТ к 21-м суткам	Снижение выраженности поражения легких по соответствующей шкале оценки на 7-й и 14-й день	Составная конечная точка: госпитальная смертность от всех причин, ухудшение состояния, которое потребовало госпитализации в ОРИТ или развитие дыхательной недостаточности, повлекшее за собой потребность в неинвазивной вентиляции	28-дневная смертность

Учет летального исхода	28 дней	28 дней	28 дней	21 день	28 дней	28 дней	30 дней	Госпитальная смертность	28 день
<b>Определение серьезных побочных явлений</b>	Вторичная инфекция: пневмония, сепсис и подобные явления; эмболия легочной артерии	Летальный исход; инфекция; применение инсулина	Случаи летального исхода в разбивке по причинам; вентиляция легких; гемодиализ; нарушения ритма сердца (в подгруппе пациентов); другие серьезные побочные явления, которые расценивают как связанные с исследуемым лечением	Все серьезные побочные явления за исключением небольшого перечня, указанного в протоколе, а также за исключением ожидаемых нежелательных явлений, которые обусловлены основным или сопутствующим заболеванием пациента	Случаи развития септического шока (по критериям Sepsis-3); инвазивная грибковая инфекция; клинически значимое ЖКК; анафилактическая реакция	В соответствии с Руководством по надлежащей клинической практике Международной конференции по гармонизации (события, не учтенные в качестве конечной точки исследования, например летальный исход), в обстоятельствах, при которых возникновение события разумно ожидать в связи с участием в исследовании	Вторичная бактериальная инфекция; баротравма; тяжелая гипергликемия; ЖКК, требующее переливания крови; возникновение слабости (эти явления не были представлены в разбивке по категориям относящихся и не относящихся к серьезным побочным явлениям)	Гипергликемия	Сепсис или положительный результат бактериологического посева крови на 7-й день; назначение инсулина в связи с гипергликемией
<b>Географическое расположение</b>	Испания	Бразилия	Соединенное Королевство	Франция	Дания	Австралия, Новая Зеландия, Соединенное Королевство, Канада, Соединенные Штаты Америки, Европейский союз	Китай	Испания	Бразилия



## Использованные источники информации

1. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al., on behalf of the RECOVERY Collaborative Group. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. MedRxiv. 2020.
2. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. N Engl J Med. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021436.
3. WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [website]. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://covid19.who.int/>, по состоянию на 1 сентября 2020 г.).
4. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – preliminary report. N Engl J Med. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
5. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H, et al. Effects of therapies for prophylaxis and treatment of COVID-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2020. [under review]
6. WHO. Handbook for guideline development (2nd ed.). Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>, по состоянию на 1 сентября 2020 г.).
7. 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.
8. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochweg 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-E67.
9. Rochweg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragnon F, et al. Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2018;46(9):1411-20.
10. Corral L, Bahamonde A, delas Revillas FA, Gomez-Barquero J, Abadia-Otero J, Garcia-Ibarbia C, et al. GLUCOCOVID: a controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. MedRxiv. 2020.
11. 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.
12. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefeve G, Voirit G, Badie 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.
13. 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.
14. 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.
15. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Hayward RA, et al. Development of a new Instrument to assess the Credibility of Effect Modification ANalyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. CMAJ. 2020;192(32):E901-E906. doi:10.1503/cmaj.200077.
16. ВОЗ. Клиническое ведение случаев COVID-19: временное руководство. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020 г. (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-rus.pdf>, по состоянию на 1 сентября 2020 г.).
17. WHO. IMAI district clinician manual. Hospital care for adolescents and adults. Guidelines for the management of common illnesses with limited resources. Geneva: World Health Organization; 2011.

18. ВОЗ. Вопросы и ответы: дексаметазон и COVID-19 Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020 г. (<https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-dexamethasone-and-covid-19>, по состоянию на 1 сентября 2020 г.).
19. 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 Organ. 2019;97(6):394-404C.