

# Кортикостероїди при COVID-19

ООНВЛЮВАНІ НАСТАНОВИ  
2 ВЕРЕСНЯ 2020



World Health  
Organization

REGIONAL OFFICE FOR

Europe



# Кортикостероїди при COVID-19

Оновлювані настанови  
2 вересня 2020



**World Health  
Organization**

REGIONAL OFFICE FOR **Europe**

Орігінальне видання англійською мовою Штаб-квартирою Всесвітньої організації охорони здоров'я у Женеві під назвою Corticosteroids for COVID-19: living guidance. 2 September 2020.

Довідковий номер ВООЗ: [WHO/2019-nCoV/Corticosteroids/2020.1](https://www.who.int/publications/m/item/corticosteroids-for-covid-19-living-guidance)

© World Health Organization 2020. Деякі права застережені. Цю публікацію випущено під ліцензією [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

## Зміст

<b>Подяка</b>	4
<b>Абревіатури</b>	6
<b>Стисле викладення</b>	7
<b>Контекст</b>	8
<b>Методи</b>	8
<b>Цінності та пріоритети</b>	9
<b>Доказові дані</b>	10
<b>Розуміння рекомендацій</b>	12
Рекомендація 1: Ми рекомендуємо радше системне застосування кортикостероїдів ніж незастосування для лікування пацієнтів із тяжким і критичним перебігом COVID-19 (сильна рекомендація на основі доказових критеріїв середньої достовірності)	
Рекомендація 2: Ми рекомендуємо не застосовувати кортикостероїди для лікування пацієнтів з нетяжким перебігом COVID-19 (умовна рекомендація, на основі доказових даних низької достовірності)	
<b>Практичні міркування щодо реалізації</b>	15
<b>Поточні невизначеності і можливості для майбутніх досліджень</b>	16
<b>Поширення</b>	16
<b>Оновлення до цієї статті</b>	16
<b>Додатки</b>	
Додаток 1: Стисле викладення	17
Додаток 2: Таблиця A2.1 Підсумок виявленого	18
Таблиця A2.2 Характеристики досліджень, що входять у систематичний огляд ефектів системних кортикостероїдів на COVID-19	22
<b>Бібліографія</b>	24

## Подяки

Ці рекомендації були розроблені у співпраці з неприбутковою організацією [Magic Evidence Ecosystem Foundation](#) (MAGIC), що надає методологічну підтримку для розробки і поширення оновлених рекомендацій для медикаментозного лікування COVID-19. Ми хотіли би подякувати всім наступним партнерам, що долучилися до цієї справи.

### Секретаріат Всесвітньої організації охорони здоров'я із лікувальної справи і COVID-19:

Джанет Діас (керівник, клінічна група з реагування на COVID-19); Сільвіа Бертаньоліо (Відділення інфекційних та неінфекційних хвороб/Клінічна група з реагування на COVID-19); Недрет Еміроглу (Посилення готовності країн, департамент надзвичайних ситуацій в сфері охорони здоров'я (НСОЗ)); Рок Хо Кім (Департамент норм і стандартів забезпечення якості); Гарі Кунійосі (Регіональне бюро ВООЗ для Західно-Тихоокеанського регіону/Програма НСОЗ); Лоренцо Моха (Департамент політик у сфері товарів медичного призначення і стандартів); Олуфемі Оладапо (Департамент статевого і репродуктивного здоров'я і досліджень); Ліна Пфайфер (Європейське регіональне бюро ВООЗ/Програма НСОЗ); Приянка Релан (Департамент інтегрованих медичних послуг/Клінічна група реагування на COVID-19); Людовік Ревеіз (Департамент доказових даних для заходів охорони здоров'я, системи управління реагуванням на COVID-19, Панамериканська організація охорони здоров'я); Соумя Свамінатан (Офіс головного наукового співробітника); Уілсон Уер (Департамент здоров'я матерів, новонароджених, дітей і старіння). Допоміжні проектні співробітники: Мара Фріго (Партнерство для здоров'я матерів, новонароджених і дітей/Клінічна група реагування на COVID-19); Жаклін Соєр (Відділ доступу до ліків і товарів медичного призначення/Клінічна група реагування на COVID-19).

### Група розробки настанов (див. біографії):

Томас Агоріцас (Університетські лікарні Женеви, Швейцарія); Джон Адабі Аппія (Університетська лікарня Комфо Анок'є, Гана); Ясін Арабі (Медичний університет короля Сауда Бін Абдулазіза, Королівство Саудівська Аравія); Люсіль Блумберг (Національний інститут інфекційних хвороб, Південна Африка); Керолін Калфі (Каліфорнійський університет у Сан-Франциско, США); Бін Чао (Лікарня китайсько-японської дружби, Пекін, Китай); Мауріціо Чеччоні (Дослідницька лікарня Гуманітас, Мілан, Італія); Грем Кук (Імпіріал-коледж, Лондон, Велика Британія); Джейк Даннінг (Громадське здоров'я Англії, Велика Британія); Хайке Гедулд (Кафедра екстреної медицини, Університет Стелленбош, Південна Африка); Патрік Гі (член пацієнтської групи, США); Руміна Хасан (Університет Ага Кхан, Карачі, Пакістан); Манаї Хела (Служба екстреної медицини, Туніс); Давід Гуї (Центр нових інфекційних захворювань ім. Стенлі Хо, Китайський університет Гонконгу, Китай); Сіма Канда (член пацієнтської групи, Онтаріо, Канада); Летиція Кавано-Дурадо (Дослідницький інститут при лікарні Кюрасао, Сан-Паоло, Бразилія); Є-Дзін Кім (Медична школа університету Сунгкьонкван, Медичний центр Самсунг, Сеул, Республіка Корея); Ніранджан Кіссун (Департамент педіатрії та екстреної медицини, університет Британської Колумбії, Ванкувер, Канада); Артур Квізера (Медичний коледж університету Макарере, Уганда); Йон Хенрік Лааке (Відділ критичної та екстреної допомоги, Медичний центр Ріксхоспіталітет, Осло, Норвегія); Флавія Мачадо (Відділ анестезіології, болю та інтенсивної терапії, Федеральний університет Сан-Пауло, Бразилія); Ніда Чадір (Відділ пульмонарної та інтенсивної терапії, Медична школа ім. Девіда Геффена, Університет Каліфорнії, Лос-Анджелес, США); Рохіт Сарін (Національний інститут фтизіопульмонології, Нью-Делі, Індія); Їнжонг Шен (Шанхайський клінічний центр громадського здоров'я, університет Фудан, Шанхай, Китай).

### Голова з методології:

Франсуа Ламонтань (Університет Шербрука, Канада).

### Голова з предметних напрямів:

Лео Ї Сін (Національний центр інфекційних захворювань, Сингапур).

### Методисти без права голосу:

Арнав Агарвал (Університет Торонто, Канада); Роміна Брігнарделло-Пітерсен (Університет МакМастер, Канада); Гордон Гайятт (Професор з відзнакою, Університет Макмастер); Лінан Зенг (Західнокитайська друга університетська лікарня, Університет Сичуаню; Університет МакМастер).

### Зовнішні рецензенти:

Річард Кохан, Президент Альянсу за міжнародні медичні дії (ALIMA); Кобус Преллер (Трастовий фонд НСЗ, лікарні Кембридського університету, Велика Британія); Кейт Уайт (Médecins Sans Frontières).

### Спостерігачі від MAGIC:

Пер Улав Вандвік; Рід Сєменюк.

### Робоча група ВООЗ для швидкої оцінки доказів по лікуванню COVID-19:

Особливі подяки учасникам робочої групи ВООЗ REACT, які провели *Систематичні кортикостероїди для критично хворих пацієнтів із COVID-19: проспективний метааналіз рандомізованих клінічних досліджень*: Дерек Ангус (Департамент інтенсивної терапії, медична школа Пітсбурзького університету, Пенсильванія, США); Джилалі Аннанес (Департамент інтенсивної терапії, Університетська лікарня ім. Реймона Пуанкаре, Університет Версаль-Парі Сакле, Франція); Лучано Цезар Понтес Азеведо (Інтенсивна та екстрена медицина, лікарня ім. Сіріо Лібанеша, Сан-Пауло, Бразилія); Отавіо Бервангер (Науково-дослідницький відділ лікарні Ізраеліта ім Альберта Ейнштейна, Сан-Пауло, Бразилія); Дю Бін (Пекінська лікарня об'єднаного медичного коледжу, Пекін, Китай); Александре Кавалканти (Дослідницький інститут лікарні Кюрасао, Сан-Пауло, Бразилія); П'єр Франсуа Декін (Інтенсивна медицина, , CIC INSERM 1415, мережа CHRU de Tours/CRICS-TRIGGERSep, Центр дослідження респіраторних патологій, університет м. Тур, Франція); Джанет Діас (ВООЗ, клінічний відділ програми НСОЗ); Джонатан Емберсон (Наффільдський департамент здоров'я населення/Відділ дослідження здоров'я населення, Оксфордський університет, Велика Британія); Девід Фішер (Відділ клінічних досліджень, Інститут клінічних досліджень і методології, Юніверсіті-коледж, Лондон, Велика Британія); Бруно Жірадо (CIC INSERM 1415, CHRU de Tours, Лікарня Бретонно, Тур, Франція); Ентоні Гордон (Відділ анестезії, медицини болю та інтенсивної терапії, Імпіріал-коледж, Лондон, Велика Британія); Андерс Гренолм (Департамент інтенсивної терапії, Рігсхоспіталітет, Данія); Кемерон Грін (Австралійсько-новозеландський дослідницький центр інтенсивної терапії, школа епідеміології та профілактичної медицини, університет Монаш, Мельбурн, Вікторія, Австралія); Річард Хейнс (Наффільдський департамент здоров'я населення, Оксфордський університет, Велика Британія); Ніколас Гемінгс (Департамент інтенсивної терапії, університетська лікарня ім. Раймона Пуанкаре, Медична школа ім. Сімона Веля, Університет Версаль-Парі Сакле, Франція); Джуліан Хіггінс (Відділ здоров'я населення, Бристольська медична школа, університет м. Бристоль/Бристольський центр біомедичних досліджень Західної колаборації прикладних

досліджень, Бристоль, Велика Британія); Пітер Хорбі (Наффільдський факультет медицини, Оксфордський університет, Велика Британія); Пітер Юні (Наффільдський факультет здоров'я населення, Оксфордський університет, Велика Британія); Мартін Джей Ландрей (Наффільдський факультет здоров'я населення, Оксфордський університет, Оксфордський центр біомедичних досліджень при університетській лікарні Оксфорда, Велика Британія); Амелі Ле Гуж (CIC INSERM 1415, CHRU de Tours, Лікарня Бретонно, Тур, Франція); Марі Леклерк (Делегація клінічних досліджень та інновації, CHRU de Tours, Франція); Уей Шен Лім (Кафедра пульмонології, університетська лікарня Ноттінгему, Велика Британія); Флавіа Мачадо (Факультет анестезіології, болю та інтенсивної терапії, Федеральний університет Сан-Пауло, Бразилія); Джон Маршал (Лікарня Св. Михайла, Університет Торонто, Канада, співголова робочої групи ВООЗ із клінічного ведення і опису COVID-19); Колін Макартур (Відділення інтенсивної терапії, Окландська міська лікарня, Нова Зеландія); Ферхат Мезіані (NSERM UMR 1260, Страсбурзький університет, Франція); Мортен Хайлендер Мюллер (Відділення інтенсивної терапії, Рігсхоспіталет, Данія); Шрініवास Мурті (Кафедра педіатрії, університет Британської Колумбії, Канада); Андерс Пернер (Департамент інтенсивної терапії, Рігсхоспіталет, Данія); Марі Петерсен (Департамент інтенсивної терапії, Рігсхоспіталет, Данія); Єлена Савовіч (Західна колаборація прикладних досліджень, Університетська лікарня Бристоля, Велика Британія); Артур Слуцький (Лікарня Св. Михайла, університет Торонто, Канада); Джонатан Штерн (Відділ здоров'я населення, Бристольська медична школа, університет м. Бристоль/Бристольський центр біомедичних досліджень, Бристоль, Велика Британія); Бруно Томазіні (Інтенсивна та екстрена медицина/Кафедра хірургії, Медична школа при лікарні Сіріо Лібанеша, Сан-Пауло, Бразилія); Вівіан Вейжа (A Beneficência Portuguesa de São Paulo, Бразилія); Хесус Віллар (Університетська лікарня ім. доктора Негріна, Лас Пальмас, Іспанія); Стів Уебб (Австралійсько-новозеландський центр дослідження інтенсивної терапії, школа епідеміології та профілактичної медицини, Університет Монаша, Мельбурн, Вікторія, Австралія). Фінансування адміністративної та комунікаційної підтримки надійшло від агенції W2O і забезпечене ВООЗ. Іншого специфічного фінансування для проспективного метааналізу не надходило.

## Абревіатури

ГРДС	гострий респіраторний дистрес-синдром
ПЛП	позалікарняна пневмонія
СІ	confidence interval (довірчий інтервал)
GRADE	Шкала розробки й кількісної та якісної оцінки рекомендацій
MAGIC	Фонд Magic Evidence Ecosystem Foundation
ПМА	проспективний метааналіз
РКД	рандомізоване клінічне дослідження
RR	relative risk/risk ratio (відносний ризик/співвідношення ризиків)
СНЯ	серйозне небажане явище
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я

## Стисле викладення

**Клінічне запитання:** Яка роль системних кортикостероїдів у лікуванні пацієнтів із COVID-19?

**Цільова аудиторія:** Цільова аудиторія переважно складається з клініцистів, а також із відповідальних працівників у сфері охорони здоров'я.

**Поточна практика:** На кортикостероїди по всьому світу звернули увагу як на потенційно ефективне лікування від COVID-19. Розробка цих настанов розпочата 22 червня 2020 року з публікацією попереднього звіту дослідження RECOVERY (1, 2), яке вже опубліковане як рецензоване дослідження. Кортикостероїди наведені у типовому переліку основних лікарських засобів ВООЗ, легкодоступні в світі за низької вартості, і є об'єктом значного інтересу для всіх зацікавлених груп.

**Як були створені ці настанови:** Ці рекомендації відбивають інноваційний підхід ВООЗ на основі нагальної потреби глобальної співпраці для забезпечення надійних і швидко оновлюваних рекомендацій щодо COVID-19 для прийняття політичних і практичних рішень у світі під час спалаху нового інфекційного захворювання, такого як ця пандемія. З цією метою ВООЗ уклала партнерство з неприбутковою організацією [Magic Evidence Ecosystem Foundation](#) (MAGIC) для методологічної підтримки у розробці та поширенні оновлюваних настанов із медикаментозного лікування COVID-19. Також ВООЗ уклало партнерство з дослідниками у декількох дослідженнях кортикостероїдів для проведення [проспективного метааналізу рандомізованих досліджень терапії кортикостероїдами від COVID-19 \(ПМА\)](#), щоб швидко надати додаткові докази, на додачу до даних дослідження RECOVERY, і на цій основі створити рекомендації. На основі цих даних міжнародна група з експертів, пацієнтів, клініцистів і методологів (жодний конфлікт інтересів не заявлений будь-ким із учасників) створила рекомендації на основі стандартів розробки достовірних рекомендацій з використанням підходу GRADE. Ми взяли до увагу точку зору індивідуальних пацієнтів і контекстні фактори (напр. ресурси, здійсненність, прийнятність, справедливість) для країн і систем охорони здоров'я.

**Доказові дані:** Група розробки рекомендацій працювала, об'єднавши два метааналізи, що охоплювали дані восьми рандомізованих досліджень (7184 учасників) щодо системного використання кортикостероїдів при COVID-19. В обговореннях в групі також брались до уваги два інших метааналізи, що вже були опубліковані і охоплювали дані про безпечність системного застосування кортикостероїдів у вузьких але релевантних популяціях пацієнтів. В результаті, за підсумками доказових даних було показано, що системні кортикостероїди ймовірно скорочують смертність на 28 день серед пацієнтів із критичним перебігом COVID-19 (доказові дані середньої достовірності, сім досліджень, 1703 пацієнти, відносний ризик [RR] 0,80, 95% CI 0,70-0,91; оцінка абсолютного ефекту на 87 смертей менше з 1000 пацієнтів, 95% CI від на 124 менше до на 41 менше), а також у групі з тяжким перебігом хвороби (доказові дані середньої достовірності, одне дослідження, 3883 пацієнти, RR 0,80, 95% CI 0,70-0,92; оцінка абсолютного ефекту — на 67 смертей менше із 1000 пацієнтів, 95% CI від на 100 менше до на 27 менше). З іншого боку, системні кортикостероїди можуть збільшити ризик смерті, якщо їх призначати пацієнтам із нетяжким COVID-19 (доказові дані низької достовірності, одне дослідження, 1535 пацієнти; RR 1,22, 95% CI 0,93-1,61; оцінка абсолютного ефекту на 39 більше зі 1000 пацієнтів, 95% CI від на 12 менше до на 107 більше). Крім того, системні кортикостероїди ймовірно зменшують потребу у інвазійній механічній вентиляції (доказові дані середньої достовірності, два дослідження, 5481 пацієнтів, RR 0,74, 95% CI 0,59-0,93). З іншого боку, у контексті скорочення смертності тяжкого захворювання шкода є незначною.

**Рекомендації:** Група винесла дві рекомендації: сильна рекомендація системної (внутрішньовенної або пероральної) терапії кортикостероїдами (напр. 6 мг. дексаметазону перорально або внутрішньовенно щоденно або 50 мг гідрокортизону внутрішньовенно щовісім годин) протягом 7-10 днів у пацієнтів із тяжкою і критичною формою COVID-19, і умовна рекомендація не використовувати терапію кортикостероїдами у пацієнтів із нетяжким COVID-19.

**Розуміння рекомендації:** Зважаючи на доказові дані середньої достовірності про важливе скорочення ризику смерті, група дійшла висновку, що усі або майже всі повністю інформовані пацієнти з тяжким або критичним перебігом COVID-19 вибрали би лікування системними кортикостероїдами. Більше того, група вважає, що інші точки зору (напр. аспекти витрат, рівності, можливості реалізації), та цінності й уподобання пацієнта не змінять ці рішення. З іншого боку, група дійшла висновку, що повністю інформовані пацієнти з нетяжким перебігом COVID-19 не вибрали би отримувати таке лікування, зважаючи на те, що поточні дані показують, що воно ймовірно не принесе користі і може принести шкоду. Більше того, прийнявши і точку зору громадського здоров'я, і пацієнта, група попередила, що невибіркове застосування будь-якого лікування від COVID-19 потенційно може швидко скоротити глобальні ресурси і позбавити пацієнтів, які можуть отримати від цього користь, як від потенційно життєзберігаючої терапії.

## Контекст

Станом на 1 вересня 2020 року, у 25 327 098 людей по всьому світу було діагностовано COVID-19, відповідно до інформаційної панелі Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (3). Ця пандемія унесла життя 848 255 осіб, і збільшення кількості нових випадків і темпів зростання загрожує і високо-, і низькоресурсним країнам. Хоча нещодавні доказові дані показали, що ремдесивір може бути ефективним у скороченні часу до клінічного покращення у пацієнтів із тяжким COVID-19 (4), масштаб скорочення часу до клінічного покращення і вплив цього протівірусного препарату на смертність та інші важливі результати залишається невизначеним (5). У випадках, де основним чинником патофізіології захворювання може бути імунна реакція організму, існує значна невизначеність щодо ролі кортикостероїдів у покращенні клінічних результатів і скороченні смертності пацієнтів із COVID-19.

Ці клінічні практичні рекомендації почали розробляти після поширення попереднього звіту про дослідження RECOVERY 22 червня 2020 р, де було показано, що дексаметазон 6 мг один раз на день протягом 10 днів у порівнянні зі звичайним лікуванням скорочує смертність на 28 день (482/2104 [22,9%] пацієнтів на дексаметазоні у порівнянні з 1110/4321 [25,7%] пацієнтів на звичайному лікуванні; скореговане співвідношення [RR] 0,83; 95% довірчий інтервал [CI] 0,75-0,93; P < 0,001) (1).

## Методи

Ці настанови відбивають інновації ВООЗ, викликані невідкладною потребою надання надійних і оновлюваних рекомендацій щодо COVID-19 для глобальної спільноти під час спалаху нових інфекційних захворювань, таких як ця пандемія. З цією метою ВООЗ уклала партнерство з неприбутковою організацією Magic Evidence Ecosystem Foundation (MAGIC) для надання методологічної підтримки у розробці та поширенні оновлюваних настанов щодо медикаментозного лікування COVID-19.

Ця міжнародна група розробки рекомендацій складалася з 23 осіб, із яких 21 — експерти з предметної області (клініцисти, методологи, учені), а 2 — пацієнти, що пережили COVID-19. Ні в кого з членів панелі не було виявлено конфлікту інтересів. Після консультації з головою з методології та MAGIC, кандидатам у члени групи були розіслані запрошення від ВООЗ з метою досягнення балансу



в групі за гендером, географією, досвідом та представленням пацієнтів. Пацієнти отримали базову підготовку і ознайомилися з процесом створення надійних рекомендацій і активно беруть участь у всіх дискусіях. Їхні голоси мали таку саму вагу, що й інших членів панелі. Група розробила рекомендації за стандартами розробки надійних рекомендацій з використанням підходу GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) у повній відповідності з [Посібником ВООЗ щодо розробки настанов \(2 видання\) \(6\)](#). Голова з методології (методологічний досвід) та голова з клінічних питань (досвід у предметній сфері) вели обговорення, але не впливали на остаточні рекомендації. Подібним чином, чотири ресурсні спеціалісти з методологічним досвідом допомагали голові з методології, а 15 спостерігачів (12 з ВООЗ, 3 з MAGIC) відвідували засідання групи, але напряду не брали участь у дискусіях. Відповідно до Посібника ВООЗ, група прагнула створити рекомендації на консенсусній основі, але на початку першого засідання ухвалила, що у випадку недосягнення консенсусу, рішення приймається голосуванням. Перед початком дискусій група визначила, що для визначення напрямку рекомендації необхідна проста більшість, а для винесення сильної рекомендації потрібно 80% голосів. Група розглядала точку зору індивідуального пацієнта. Група також розглянула контекстні фактори (напр. ресурси, здійсненність, прийнятність, справедливість) для країн та систем охорони здоров'я. Цільова аудиторія складається переважно з клініцистів, але також із пацієнтів та відповідальних працівників у сфері охорони здоров'я.

Для створення цих рекомендацій група покладалася на доказові дані, синтезовані у оновлюваному мережевому метааналізі, який проводить MAGIC (5), де вибірково відстежується розробка доказових даних з рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), проспективний метааналіз (ПМА) РКД, проведених робочою групою ВООЗ зі швидкої оцінки доказів для терапії COVID-19 (REACT) (7); і два метааналізи, що вже опубліковані і зібрали дані про безпечність системних кортикостероїдів серед вузьких, але релевантних популяцій пацієнтів (8, 9). Провідні дослідники оновлюваного мережевого метааналізу і ПМА незалежно оцінили загальну достовірність доказових даних як середню, хоча основні причини зниження оцінки були різними. Група остаточно покладалася на оцінки GRADE, представлені незалежною групою, що складалася з голови з методології та допоміжних методистів, що відвідували засідання, але не впливала на створення рекомендації.

## Цінності та пріоритети

Група включила до цінностей та пріоритетів точку зору індивідуального пацієнта. Перед першим засіданням, членів групи, включаючи двох одужавших від COVID-19, попросили розглянути список клінічних результатів, що визнані релевантними для досліджень COVID-19. Їх попросили розглянути важливість кожного результату і висловити згоду чи незгоду з ієрархічним ранжуванням від «критично важливого» до «не дуже важливого». При цьому кожного члена попросили розглянути точку зору пацієнта і проінструктували винести рекомендацію не на основі своїх власних цінностей і уподобань, а радше на основі уподобань пацієнтів із COVID-19 по всьому світу. Одним із джерел інформації для цього стали бесіди з пацієнтами-членами групи в ході загальної дискусії. Іншим став власний досвід у спільному прийнятті рішень пацієнтами та їхніми родинами. Під час усіх дискусій що відбувалися електронною поштою та під час обох зустрічей, голова з методології нагадав групі, що рекомендації призначені для вибору лікування для пересічного пацієнта, і тому вони мають прагнути розглядати цінності та уподобання пересічного пацієнта. Зважаючи на тягар пандемії для систем охорони здоров'я в усьому світі, група також високе значення надала виділенню ресурсів (напр. з точки зору громадського здоров'я). З такої точки зору увага приділяється вартості можливості або її відсутності, пов'язаної з широким забезпеченням лікування від COVID-19.

Група проранжувала клінічні результати і присвоїла високу цінність навіть найменшому скороченню смертності. На додачу, група також присвоїла високу цінність навіть найменшому скороченню

потреби в штучній вентиляції легень, яка покладає високий фізичний тягар на пацієнтів та емоційний тягар на пацієнтів і родини. Друга причина, чому група присвоїла високу цінність малому скороченню потреби у штучній вентиляції полягає у міркуванні щодо ресурсів охорони здоров'я: наявність штучних вентиляторів легень стає важливою вразливістю під час пандемії COVID-19. Слід відзначити, для ШВЛ потрібне стабільне джерело кисню та навчені працівники, що теж є важливими слабкими місцями під час COVID-19, особливо в умовах обмежених ресурсів.

## Доказові дані

17 липня 2020 р. група переглянула доказові дані восьми РКД (7184 пацієнтів), що оцінили використання системних кортикостероїдів у порівнянні зі звичайною терапією під час COVID-19. RECOVERY, найбільше з семи досліджень, по яким були наявні дані смертності за підгрупами (тяжкі і нетяжкі), оцінило вплив дексаметазону 6 мг один раз на день (перорально або внутрішньовенно) протягом до 10 днів у 6425 госпіталізованих пацієнтів у Великій Британії (2104 були рандомізовані на дексаметазон і 4321 були рандомізовані на звичайне лікування). На час рандомізації 16% отримували інвазійну ШВЛ або екстракорпоральну мембранну оксигенацію; 60% отримували лише кисень (із неінвазійною вентиляцією або без неї); і 24% не отримували нічого (2). Дані семи інших менших досліджень включали 63 некритично хворих пацієнтів і приблизно 700 критично хворих пацієнтів (визначення критичності хвороби у різних дослідженнях різні). Щодо останніх, то пацієнтів набирали до 9 червня 2020 включно, і приблизно чотири п'ятих отримували інвазійну ШВЛ; приблизно половина з них були рандомізовані для отримання кортикостероїдної терапії, і половина була рандомізована на некортикостероїдну терапію. Кортикостероїдні схеми включали: метилпреднізолон 40 мг кожні 12 годин протягом 3 днів, і потім 20 мг кожні 12 годин протягом 3 днів (GLUCOVID) (10); дексаметазон 20 мг щоденно протягом 5 днів, потім 10 мг щоденно протягом 5 днів (два дослідження, DEXA-COVID, CoDEX) (11); гідрокортизон 200 мг щоденно від 4 до 7 днів після 100 мг щоденно від 2 до 4 днів і потім 50 мг щоденно від 2 до 3 днів (одне дослідження, CAPE-COVID) (12); гідрокортизон 200 мг щоденно протягом 7 днів (одне дослідження, REMAPCAP) (13); метилпреднізолон 40 мг кожні 12 годин протягом 5 днів (одне дослідження, Steroids-SARI) (5, 7). Сім із досліджень проводилися у окремих країнах (Бразилія, Китай, Данія, Франція, Іспанія), в той час як REMAPCAP було міжнародним дослідженням (набір пацієнтів у 14 європейських країнах, Австралії, Канаді, Новій Зеландії, Саудівській Аравії та Великій Британії). В усіх дослідженнях в звіти включався показник смертності на 28 день після рандомізації, окрім одного з 21 днем та іншого з 30 днем. Оскільки дані смертності з одного дослідження (GLUCOVID, n=63) не були з розбивкою на підгрупи, то в цьому дослідженні було розглянуто лише дані, що стосувалися клінічних результатів ШВЛ (10). Додаткове дослідження, що рандомізувало госпіталізованих пацієнтів із підозрою на інфекцію SARS-CoV-2, опубліковану 12 серпня 2020 (MetCOVID) (14), було включено як додаток у публікації ПМА, оскільки воно було зареєстроване після виконання пошуків даних досліджень. Додаток показав, що включення не змінює результати, лише скорочує розбіжності.

### **Вплив на смертність, за підгрупами**

Хоча всі інші дослідження оцінювали системні кортикостероїди виключно серед критично хворих пацієнтів, дослідження RECOVERY набирало госпіталізованих пацієнтів із COVID-19. Було розглянуто результати аналізу дослідження RECOVERY за підгрупами, що показало, що відносні ефекти системних кортикостероїдів варіюються як функція від рівня респіраторної підтримки, отриманої при рандомізації. На основі рецензованих критеріїв достовірності ефектів за підгрупами (15), було визначено, що ефект у підгрупі був достатньо достовірний, щоб визначити окремі рекомендації для тяжкого і нетяжкого COVID-19. Проте визнаючи, що під час пандемії доступ до медичних послуг може значно відрізнятись з часом та між країнами, було вирішено проти визначення популяцій пацієнтів на основі рекомендацій про основу доступу до медичних інтервенцій (напр. госпіталізації та респіраторної підтримки).

Таким чином, робоча група провела в дослідженні RECOVERY атрибуцію модифікації ефекту до тяжкості хвороби.

Проте панель визнала існування відмінних визначень тяжкості і використання інтервенцій для респіраторної підтримки. Клінічні настанови ВООЗ щодо COVID-19, опубліковані 27 травня 2020 (версія 3) визначають тяжкість COVID-19 за клінічними індикаторами, проте змінили поріг оксигенації з 94% до 90% (16) задля узгодження з попередніми рекомендаціями ВООЗ (17). Таблиця 1 адаптована за категоризацією тяжкості хвороби COVID-19 ВООЗ.

**Таблиця 1. Взаємовиключні категорії тяжкості хвороби**

<b>Критичний перебіг COVID-19</b>	Визначається за критеріями гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), сепсисом, септичним шоком або іншими станами, що зазвичай потребують надання життєзабезпечуючої терапії, зокрема штучної вентиляції (інвазійної або неінвазійної) або вазопресорної терапії.
<b>Тяжкий перебіг COVID-19</b>	Визначається за наявністю будь-чого із наступного: <ul style="list-style-type: none"> <li>• оксигенація &lt; 90% без додаткового кисню.</li> <li>• частота дихання &gt; 30 подихів на хвилину у дорослих і дітей &gt; 5 років; &gt; 60 у дітей до 2 місяців; &gt; 50 у дітей 2-11 місяців; і &gt; 40 у дітей віком 1-5 років.</li> <li>• ознаки тяжкого респіраторного дистресу (напр. використання додаткових м'язів, неспроможність завершувати речення; а у дітей — дуже тяжке втягування стінок грудної клітини, крехтіння, центральний ціаноз або наявність інших загальних небезпечних ознак).</li> </ul>
<b>Нетяжкий перебіг COVID-19</b>	Визначається як відсутність будь-яких ознак тяжкого або критичного COVID-19.
<p><b>Застереження:</b> Робоча група відзначила, що поріг оксигенації у 90% для визначення тяжкості COVID-19 було встановлено довільно, і слід тлумачити з обережністю у визначенні того, яким пацієнтам слід призначати системні кортикостероїди. Наприклад, клініцистам слід покладатися на власне рішення для визначення того, чи низьке насичення киснем є ознакою тяжкості, чи є нормальним для даного пацієнта, що страждає від хронічного захворювання легень. Подібним чином, оксигенація вища 90-94% при диханні повітрям може бути аномальною, якщо клініцист підозрює, що показник іде вниз. Зазвичай, якщо є будь-який сумнів, то робоча група рекомендує, що у неоднозначності краще визначити захворювання як тяжке.</p>	

Використовуючи сукупний відносний ризик із метааналізів і сукупні індикатори частоти подій у групі контролю для кожної підгрупи з включених досліджень, ми обчислили оцінку абсолютного ефекту, що була представлена членам робочої групи у формі підсумків доказових даних за GRADE. Слід зазначити, що базові ризики і, відповідно, абсолютні ефекти, можуть істотно змінюватися за місцем і часом.

Відповідно, користувачі цих настанов можуть вибрати оцінку абсолютних ефектів з використанням локальної частоти подій. Наприклад, якщо базова частота подій в одному місці набагато нижча, то очікувана перевага від стероїдів також буде нижча в абсолютних термінах. Тим не менш, робоча група призначила високу цінність навіть невеликому зменшенню смертності і дійшла висновку, що рекомендації застосовуються відносно базових частот подій.

З ПМА, у пацієнтів із COVID-19, на основі даних від 1703 критично хворих пацієнтів (за вищенаведеним визначенням) у семи дослідженнях, системні кортикостероїди у порівнянні з відсутністю кортикостероїдної терапії ймовірно скорочують ризик смертності на 28 день (доказові

дані помірної достовірності; RR 0,80, 95% CI 0,70-0,91; оцінка абсолютного ефекту - на 87 менше смертей на 1000 пацієнтів, 95% CI від на 124 менше до на 41 менше). У пацієнтів із тяжким COVID-19, що не є критично хворими, на основі даних по 3883 пацієнтам у одному дослідженні, системні кортикостероїди також імовірно зменшують ризик смерті (доказові дані помірної достовірності; RR 0,80, 95% CI 0,70-0,92; оцінка абсолютного ефекту: на 67 менше смертей на 1000 пацієнтів, 95% CI від на 100 менше до на 27 менше). На противагу цьому, у пацієнтів із нетяжким COVID-19, на основі даних 1535 пацієнтів у одному дослідженні, системні кортикостероїди можуть збільшити ризик 28-денної смертності (доказові дані низької достовірності; RR 1,22, 95% CI 0,93-1,61; оцінка абсолютного ефекту: на 39 більше на 1000 пацієнтів, 95% CI від на 12 менше до на 107 більше).

Інші клінічні результати описані у підсумку результатів (Додаток 2, табл. A2.1). Системні кортикостероїди імовірно скорочують потребу у інвазійній механічній вентиляції (середня достовірність доказових даних, два дослідження, 5481 пацієнтів, RR 0,74, 95% CI 0,59-0,93). Щодо шкоди, показники достовірності стосуються радше впливу стероїдів на індивідуальний клінічний результат, який можна описати як незначні, малі або середні за порядком величини, і, у цьому випадку, вони від низьких до середніх. Проте в цілому робоча група з високою достовірністю стверджує, що при розгляді всіх небажаних явищ разом, вони достатньо обмежені за важливістю і частотою, і що для пацієнтів із тяжким COVID-19 важливіше буде скорочення смертності.

## Розуміння рекомендацій

### Рекомендація 1:

**Ми рекомендуємо радше застосовувати системні кортикостероїди ніж не застосовувати системні кортикостероїди для лікування пацієнтів із тяжким і критичним перебігом COVID-19 (сильна рекомендація на основі доказових даних середньої достовірності).**

Ця рекомендація була досягнута голосуванням, в якому розглядалася сила рекомендації на користь системних кортикостероїдів. Із 23 голосувалих членів робочої групи, 19 (83%) проголосували на користь сильної рекомендації, а 4 (17%) проголосували на користь умовної рекомендації. Причини чотирьох більш обачливих голосів, які були надані деякими членами робочої групи, що голосували за сильну рекомендацію, підсумовуються нижче.

### Можливість застосування

Члени робочої групи, що проголосували за умовну рекомендацію, відстоювали позицію, що багато пацієнтів, які були потенційно прийнятні для дослідження RECOVERY були виключені з оцінки кортикостероїдів їхніми лікуючими лікарями, і що без детальної інформації про характеристики виключених пацієнтів, на їхню думку, неможливо винести сильну рекомендацію. Інші члени робочої групи відчували, що така пропорція виключених пацієнтів була радше нормою, ніж виключенням у прагматичних дослідженнях, і що хоча детальна інформація щодо причин виключення пацієнтів не збиралася, основні причини відмови у пропозиції взяти участь у дослідженні ймовірно були пов'язані з питаннями безпеки зупинки кортикостероїдів у пацієнтів із чіткими показаннями до кортикостероїдів (підтверджено особистим повідомленням головного дослідника у RECOVERY). Члени робочої групи відзначили, що є декілька абсолютних протипоказань для 7-10-денного курсу терапії кортикостероїдами, що рекомендації призначені для популяції пересічних пацієнтів, і що зрозуміло, що навіть сильні рекомендації не мають застосовуватися до пацієнтів, у яких втручання протипоказане, на розсуд лікуючого клініциста.

Врешті-решт, робоча група дійшла висновку, що ця рекомендація стосується пацієнтів із тяжким і критичним COVID-19, незалежно від статусу госпіталізації. Під цим є припущення, що такі пацієнти лікувалися би в лікарнях і отримували дихальну підтримку в формі кисню; неінвазійної або інвазійної вентиляції, якщо ці варіанти були наявні. Згідно настановам GRADE, у винесенні сильної рекомендації, робоча група дійшла висновку, що усі або майже всі повністю інформовані пацієнти із тяжким COVID-19 вибрали би прийом системних кортикостероїдів. Зрозуміло, що навіть у контексті сильної рекомендації, ця інтервенція може бути протипоказана певним пацієнтам. Абсолютні протипоказання для 7-10-денних курсів системної терапії кортикостероїдами є рідкісними. Розглядаючи потенційні протипоказання, клініцисти мусять визначити, чи вони справді переважають позбавлення пацієнта потенційно життєзабезпечуючої терапії.

Доступність рекомендації менш чітка для популяцій, які були недостатньо представлені у розглянутих дослідженнях, наприклад, дітей, пацієнтів з туберкульозом та з імуносупресією. Тим не менш, клініцисти також розглянуть ризик позбавлення цих пацієнтів потенційно життєзабезпечуючої терапії. На відміну від цього, панель дійшла висновку, що рекомендація має однозначно застосовуватися до певних пацієнтів, які не входили у дослідження, наприклад, пацієнти з сильною і критичною формою COVID-19, які не можуть бути госпіталізовані або отримувати кисень через обмеженість ресурсів.

Рекомендація не стосується наступного використання кортикостероїдів: трансдермального або інгаляційного прийому, схем із високими дозами або довгострокових, або профілактичних.

### *Баланс користі і шкоди*

Учасники групи, що голосували за умовну рекомендацію, казали, що в дослідженні, де оцінювали системні кортикостероїди для COVID-19 повідомлено обмежену інформацію щодо потенційної шкоди. Між двома засіданнями групи до таблиці знахідок було додано непрямі докази щодо потенційно шкідливих ефектів системних кортикостероїдів з досліджень щодо сепсису, ГРДС та позалікарняної пневмонії (ПЛП) (8, 9). Хоча в цілому ці дані мають низьку достовірність, вони все ж були обнадійливі і навели на думку, що кортикостероїди не пов'язані з підвищеним ризиком небажаних явищ, окрім імовірного підвищення інцидентності гіперглікемії (докази середньої достовірності; оцінка абсолютного ефекту: на 46 більше з 1000 пацієнтів, 95% CI: від на 23 більше до на 72 більше) і гіпернатріємії (докази середньої достовірності; на 26 більше з 1000 пацієнтів, 95% CI: від на 13 більше до на 41 більше). Члени робочої групи також відмітили, що зважаючи на очікуваний ефект системних кортикостероїдів на смертність, більшість пацієнтів не відмовились би від цієї інтервенції для уникнення небажаних явищ, що вважаються явно менш важливі для більшості пацієнтів, ніж смерть. На відміну від нових препаратів, запропонованих для COVID-19, клініцисти мають широкий досвід системних кортикостероїдів, і робоча група була впевнена у загальному профілі безпеки. Більше того, робоча група була впевнена, що клініцисти, що використовуватимуть ці настанови, усвідомлюватимуть додаткові потенційні побічні явища і протипоказання для системної терапії кортикостероїдами, які можуть істотно змінюватися від розташування, залежно від ендемічної мікробіологічної флори. Разом із цим, клініцистам слід проявляти пильність у використанні кортикостероїдів пацієнтами із діабетом або на фоні імуннедостатності.

Врешті-решт, робоча група винесла рекомендації на основі доказів середньої достовірності щодо скорочення смертності на 28 день на 8,7% у критично хворих і, відповідно, на 6,7% у пацієнтів із тяжким COVID-19, які не є критично хворими.

### *Навантаження на ресурси, здійсненність, справедливість і права людини*

У цих рекомендаціях робоча група зайняла точку зору окремого пацієнта, але водночас високу цінність приділила наявності ресурсів. З такої точки зору, слід приділити увагу вартості можливості, пов'язаної з широким забезпеченням лікування від COVID-19.

На відміну від інших запропонованих лікувань COVID-19, що в цілому є дорогими, часто незареєстрованими, важкодоступними і потребують розвиненої медичної інфраструктури, системні кортикостероїди є маловартісними, легкими у прийомі і вже готовими у всьому світі (18). Дексаметазон і преднізолон є одними з найбільш представлених у національних переліках основних лікарських засобів: включені в 95% країн. Дексаметазон спершу був наведений ВООЗ як основний лікарський засіб у 1977, а преднізолон — через 2 роки (19).

Відповідно, системні кортикостероїди є серед відносно невеликої кількості інтервенцій для COVID-19, що мають потенціал скоротити нерівність і покращити справедливість у питанні охорони здоров'я. Ці маркування вплинули на силу цієї рекомендації.

### *Допустимість*

Простота прийому, відносно коротка тривалість курсу системної терапії кортикостероїдами, і в цілому доброякісний профіль безпеки системних кортикостероїдів, що приймаються протягом до 7-10 днів призвели робочу групу до висновку, що допустимість цієї інтервенції була висока.

### **Рекомендація 2:**

**Ми рекомендуємо не використовувати кортикостероїди для лікування пацієнтів із нетяжким перебігом COVID-19 (умовна рекомендація, на основі доказів низької достовірності).**

Ця рекомендація була прийнята консенсусно.

### *Застосовність*

Ця рекомендація стосується пацієнтів із нетяжким захворюванням незалежно від госпіталізації. Робоча група відзначила, що пацієнти з нетяжким COVID-19 зазвичай не потребують лікування гострого стану в лікарні або дихальної підтримки, проте в деяких юрисдикціях ці пацієнти можуть біти госпіталізовані з метою лише ізоляції, і в такому випадку їм не потрібно лікування системними кортикостероїдами. Робоча група дійшла висновку, що системні кортикостероїди не варто припиняти для пацієнтів із нетяжким COVID-19, яких уже лікують системними кортикостероїдами з інших причин (напр. пацієнтам із хронічним обструктивним захворюванням легень не потрібно зупинити курс системних пероральних кортикостероїдів; або іншими хронічними автоімунними захворюваннями). Якщо клінічний стан пацієнтів із нетяжким COVID-19 погіршується (напр. збільшується частота дихання, ознаки респіраторного дистресу або гіпоксії), то їм слід отримувати системні кортикостероїди (див. рекомендацію 1).

### *Баланс користі і шкоди*

Робоча група винесла рекомендацію на основі доказів низької достовірності, що показують потенційне збільшення на 3,9% смертності на 28 день серед пацієнтів із COVID-19, які не є тяжко хворі. Достовірність доказів для цієї специфічної групи була знижена через серйозну неточність (напр. доказові дані не дозволяють виключити скорочення смертності) і ризик систематичної помилки через відсутність сліпого аналізу. У винесенні умовних рекомендацій проти невибіркового використання системних кортикостероїдів робоча група дійшла висновку, що найбільш повно поінформовані особи з нетяжким захворюванням не хотіли би отримувати системні кортикостероїди, проте багато хто міг би захотіти розглянути цю інтервенцію у спільному прийнятті рішення зі своїм лікуючим лікарем (6).

**Примітка:** ВООЗ рекомендує антенатальну кортикостероїдну терапію для вагітних жінок із ризиком доточних пологів від 24 до 34 тижня гестації, коли немає клінічних доказів материнської інфекції, і наявна адекватна акушерська і неонатальна допомога. Проте у випадках, коли у жінки легкий або середній COVID-19, то переваги антенатальних кортикостероїдів можуть переважити ризики потенційної шкоди для матері. У такій ситуації баланс користі і шкоди для жінки і доточно народженого немовляти слід обговорити з жінкою, щоб забезпечити поінформованість її рішення, оскільки ця оцінка може залежати від клінічного стану жінки, побажань її та її родичів, і наявних ресурсів охорони здоров'я.

### *Навантаження на ресурси, здійсненність, справедливість і права людини*

Робоча група також розглянула, що для того, щоб гарантувати доступ до системних кортикостероїдів для пацієнтів із тяжким і критичним COVID-19, розумно уникати призначення такого лікування пацієнтам, які, зважаючи на поточні доказові дані, не отримуватиме жодної користі від цього.

## **Практичні міркування щодо реалізації**

Системні кортикостероїди можуть прийматися перорально або внутрішньовенно. Слід відзначити, що хоча біодоступність дексаметазону дуже висока (напр. при пероральному і внутрішньовенному прийомі досягаються подібні концентрації у плазмі), критично хворі пацієнти можуть бути неспроможні до абсорбції поживних речовин або лікарських засобів через дисфункцію кишківника. Таким чином, клініцисти можуть розглянути введення системних кортикостероїдів внутрішньовенно, а не перорально, якщо є підозра на дисфункцію кишківника. Хоча більше пацієнтів отримують кортикостероїди у формі дексаметазону 6 мг щоденно до 10 днів, загальна тривалість схем, оцінених у семи дослідженнях, коливалась між 5 і 14 днями, а лікування зазвичай припиняли з випискою з лікарні (напр. тривалість лікування могла бути меншою, ніж тривалість, вказана в протоколах).

Однократний щоденний прийом дексаметазону може підвищити прихильність. Доза у 6 мг дексаметазону є еквівалентною (за глюкокортикоїдним ефектом) до 150 мг гідрокортизону (напр. 50 мг кожні 8 годин), або 40 мг преднізону, або 32 мг метілпреднізолону (напр. 8 мг кожні 6 годин або 16 мг кожні 12 годин). Було би доцільно моніторити рівень глюкози в пацієнтів з тяжким і критичним COVID-19, незалежно від того, чи у пацієнта встановлено діабет.

Час лікування від початку симптомів також обговорювався робочою групою. Дослідники RECOVERY повідомили про аналіз підгруп, який показав, що початок терапії через 7 днів або більше після початку симптомів може бути більш корисний, ніж лікування, розпочате протягом 7 днів від початку лікування. Post hoc аналіз підгруп у ПМА не підтримав цю гіпотезу. Хоча деякі члени робочої групи вважали, що відтермінування системних кортикостероїдів до моменту обмеження вірусної реплікації імунною системою може бути обґрунтованим, багато відзначили, що на практиці неможливо впевнитися у початку симптомів, і що ознаки тяжкості часто з'являються пізно (напр. означаючи колінеарність між тяжкістю та часом). Робоча група дійшла висновку, що зважаючи на доказові дані, краще схилитися до призначення кортикостероїдів у лікуванні пацієнтів з тяжким або критичним COVID-19 (навіть якщо пройшло менше 7 днів від початку симптомів), і схилитися до непризначення кортикостероїдів, лікуючи пацієнтів із нетяжким захворюванням (навіть і після 7 днів від початку симптомів).

Можна розглянути інші ендемічні інфекції, що можуть погіршитися з кортикостероїдами. Наприклад, щодо гіперінфекції *Strongyloides stercoralis*, асоційованій із терапією кортикостероїдами: варто розглянути діагностику або емпіричне лікування при знаходженні в ендемічному регіоні і використанні стероїдів.

## Поточні невизначеності і можливості для майбутніх досліджень

- Довгостроковий ефект системних кортикостероїдів на смертність та функціональні наслідки для одужавших від COVID-19 наразі невідомі, щодо них буде проведено аналізи доказових даних у майбутньому.
- Клінічні наслідки системних кортикостероїдів у пацієнтів із нетяжким COVID-19 (напр. пневмонія без гіпоксемії) залишаються нечіткими і можуть бути досліджені далі.
- По мірі появи додаткових терапій від COVID-19, зокрема нових імуномодуляторів, буде все більш важливо визначити, як вони взаємодіють із системними кортикостероїдами. Усі досліджувані терапії для тяжкого і критичного перебігу COVID-19 (в тому числі ремдесивір) слід порівнювати з системними кортикостероїдами або оцінювати у поєднанні з системними кортикостероїдами проти тільки системних кортикостероїдів.
- До інших невизначеностей відносяться:
  - Вплив системних кортикостероїдів на імунітет і ризик наступного інфікування, що може вплинути на ризик смерті через 28 днів.
  - Підготовка до стероїдів, дозування і оптимальний час початку медикаментозного лікування.
  - Узагальнюваність результатів дослідження популяцій, що були недостатньо представлені у дослідженнях, які розглядалися робочою групою (напр. діти, пацієнти з імуною недостатністю, пацієнти з туберкульозом).
  - Узагальнюваність в умовах обмежених ресурсів (напр. у країнах з низьким і середнім рівнем доходів).
  - Вплив на реплікацію вірусу.

## Поширення

Ці рекомендації будуть опубліковані на веб-сайті ВООЗ, у British Medical Journal у рубриці швидких рекомендацій і доступні для глобального повторного використання і адаптації на інших платформах, зокрема MAGIC ([MAGICapp](#)) Ці рекомендації також будуть поширені через застосунок WHOACADEMY, канал клінічної допомоги OpenWHO.org і увійдуть методичний посібник ВООЗ [Клінічна допомога при тяжких респіраторних інфекціях: Адаптація для COVID-19](#) і посібники з клінічної допомоги ВООЗ для COVIDa-19.

## Оновлення до цієї публікації

Ці рекомендації будуть випущені узгоджено з випуском публікації проспективного метааналізу і трьох інших великих клінічних досліджень кортикостероїдів. По мірі публікації нових доказових даних, секретаріат ВООЗ із терапевтичної справи і COVID-19 оцінить нові дані і винесе рішення щодо можливого обсягу змін рекомендацій. Оновлені рекомендації будуть з'являтися на веб-сайті ВООЗ і поширюватися як наведено вище.



## Додаток 1: Стисле викладення

### Підхід настанов і основні міркування в умовах обмежених ресурсів

У цих рекомендаціях ми приймаємо точку зору окремого пацієнта, але водночас високу цінність надаємо наявності ресурсів. З такої точки зору, слід приділити увагу вартості можливості, пов'язаної з широким забезпеченням лікування від COVID-19. Той факт, що системні кортикостероїди є недорогою інтервенцією, легкі в прийомі та вже доступні в світі, впливає на силу цих рекомендацій.

### Опис популяції та інтервенцій

Ці рекомендації стосуються всіх пацієнтів із COVID-19.

### Опис інтервенцій

Системні кортикостероїди (внутрішньовенно або перорально) на додачу до звичайного лікування у порівнянні з тільки звичайним лікуванням.

### Опис результатів

1. Смертність.
2. Потреба в інвазивній ШВЛ.
3. Серйозні небажані явища, що призводять до припинення препарату.
4. Тривалість госпіталізації.
5. Час до нормалізації стану.
6. Тривалість перебування в інтенсивній терапії.
7. Тривалість штучної вентиляції.

### Рекомендація 1

*Ми рекомендуємо радше системне застосування кортикостероїдів ніж незастосування для лікування пацієнтів із тяжким і критичним перебігом COVID-19 (сильна рекомендація).*

### Рекомендація 2

*Ми рекомендуємо не використовувати кортикостероїди у лікуванні пацієнтів із нетяжким COVID-19 (умовна рекомендація).*

**Докази:** Робоча група винесла свої рекомендації на основі доказових даних середньої достовірності щодо скорочення смертності на 8,7% і 6,7% серед пацієнтів із COVID-19, які критично або серйозно хворі.

**Ключові практичні питання щодо використання системних кортикостероїдів** проявлять наступне:

Лікарська форма: системні кортикостероїди можуть прийматися перорально або внутрішньовенно.

Тип лікарського засобу: дексаметазон або інший кортикостероїд, наприклад, гідрокортизон або преднізон. Спосіб застосування: схеми дексаметазону 6 мг один раз на день є еквівалентом 160 мг гідрокортизону (напр. 50 мг кожні 8 годин або 100 мг кожні 12 годин), 40 мг преднізону, 32 мг метилпреднізолону (напр. 8 мг кожні 6 годин або 16 мг кожні 12 годин).

Тривалість: до 7-10 днів. Моніторинг: стежити за рівнями глюкози, незалежно від того, чи у пацієнта встановлено діабет. Небажані явища, взаємодії та антидот: профіль безпеки системних кортикостероїдів прийнятний. Вартість і доступність: системна терапія кортикостероїдами є недорогою інтервенцією, яку легко приймати і вона легкодоступна в усьому світі.

### Цінності та пріоритети

Робоча група прийняла точку зору індивідуального пацієнта щодо цінностей і уподобань, проте зважаючи на тягар пандемії для систем охорони здоров'я в усьому світі, також високу цінність надала наявності ресурсів та справедливості. Перевага кортикостероїдів щодо смертності вважається для пацієнтів критично важливою, і майже немає очікуваної варіабельності у їхніх уподобаннях щодо лікування у випадку тяжкого перебігу COVID-19.

## Додаток 2: Таблиця А2.1 Підсумок виявленого

Стероїди у порівнянні зі стандартним лікуванням					
Пацієнти з COVID-19 (в тому числі підгрупи для критичного, тяжкого і нетяжкого захворювання — за смертністю)					
Клінічний результат Часовий проміжок	Результати досліджень і вимірювання	Оцінка абсолютного ефекту		Достовірність даних (якість доказовості)	Текстовий підсумок
		Звичайне лікування	Кортикостероїди		
<b>Смертність пацієнтів з критичним захворюванням</b> 28 днів	Відносний ризик 0,79 (95% CI 0,70-0,90) Дані від 1703 пацієнтів у 7 дослідженнях Спостереження: 28 днів	415 на 1000	328 на 1000	<b>Середній</b> Через серйозний ризик систематичної помилки (відсутність засліплення)	Системні кортикостероїди ймовірно скорочують ризик смертності на 28 день серед пацієнтів із критичним захворюванням через COVID-19
		Різниця: <b>На 87 менше з 1000 (95% CI від на 124 менше до на 41 менше)</b>			
<b>Смертність пацієнтів із тяжким захворюванням</b> 28 днів	Relative risk 0,80 (95% CI 0,70-0,92) Дані 3883 пацієнтів у 1 дослідженні Спостереження: 28 днів	334 на 1000	267 на 1000	<b>Середній</b> Через серйозний ризик систематичної помилки (відсутність засліплення)	Системні кортикостероїди ймовірно скорочують ризик смертності на 28-й день у пацієнтів із тяжким COVID-19.
		Різниця: <b>на 67 менше з 1000 (95% CI від на 100 менше до на 27 менше)</b>			
<b>Смертність пацієнтів із нетяжким захворюванням</b> 28 днів	Відносний ризик 1,22 (95% CI 0,93-1,61) Дані 1535 пацієнтів у 1 дослідженні Спостереження: 28 днів	176 на 1000	215 на 1000	<b>Низька</b> Через серйозний ризик систематичної помилки (незасліпленість) і неточність	Системні кортикостероїди можуть підвищити ризик 28-денної смертності серед пацієнтів із нетяжким COVID-19.
		Різниця: <b>на 39 більше з 1000 (95% CI від на 12 менше до на 107 більше)</b>			
<b>Потреба у інвазивній штучній вентиляції</b>	Відносний ризик 0,74 (95% CI 0,59-0,93)	116 на 1000	86 на 1000	<b>Середній</b> Через серйозний ризик	Системні кортикостероїди

28 днів	Дані 1535 пацієнтів у 1 дослідженні Спостереження: 28 днів	Різниця: <b>на 30 менше з 1000 (95% CI від на 48 менше до на 8 менше)</b>		систематичної помилки (ризик систематичної помилки через незасліпленість)	ймовірно зменшують ризик смертності
<b>Тривалість госпіталізації</b>	Дані від 6425 пацієнтів у 1 дослідженні Спостереження: не повідомлялося	13 днів (медіана)	12 днів (медіана)	<b>Низька</b> Через серйозний ризик систематичної помилки (незасліпленість) і неточність (CI не включає користі)	Steroids may result in an important reduction in the duration of hospitalizations
		Різниця: <b>на 1 менше</b>			
Час до нормалізації стану	Не повідомляється				
Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії	Не повідомляється				
Тривалість штучної вентиляції	Не повідомляється				
<b>Серйозні небажані явища (непрямі доказові дані за популяціями ГРДС, позалікарняної пневмонії і сепсису)</b>					
Гастроінтестинальна кровотеча	Відносний ризик 1,06 (95% CI 0,85-1,33) (5403 пацієнти, 30 досліджень)	48 на 1000	51 на 1000	<b>Низька</b> Через серйозну непрямоту і серйозну неточність	Кортикостероїди можуть не збільшувати ризик гастроінтестинальної кровотечі
		Різниця: <b>на 3 більше з 1000 (95% CI від на 7 менше — до на 16 більше)</b>			

Суперінфекції	Відносний ризик 1,01 (95% CI 0,90-1,13) (6027 пацієнтів, 32 дослідження)	186 на 1000	188 на 1000	<b>Низька</b> Через серйозну непрямоту і серйозну неточність	Кортикостероїди не можуть збільшити ризик суперінфекцій
Гіперглікемія	Відносний ризик 1,16 (95% CI 1,08-1,25) (8938 пацієнтів, 24 дослідження)	286 з 1000	332 з 1000	<b>Середня</b> Через серйозну непрямоту	Кортикостероїди ймовірно збільшують ризик гіперглікемії
Гіпернатріємія	Відносний ризик 1,64 (95% CI 1,32-2,03) (5015 пацієнтів, 6 досліджень)	40 на 1000	66 на 1000	<b>Середня</b> Через серйозну непрямоту	Кортикостероїди ймовірно збільшують ризик гіпернатріємії
Нейром'язова слабкість	Відносний ризик 1,09 (95% CI 0,86-1,39) (6358 пацієнтів, 8 досліджень)	69 на 1000	75 на 1000	<b>Низька</b> Через серйозну непрямоту і серйозну неточність	Кортикостероїди не можуть збільшити ризик нейром'язової слабкості
Нейропсихіатричні ефекти	Відносний ризик 0,81 (95% CI 0,41-1,63) (1813 пацієнтів, 7 досліджень)	35 на 1000	28 на 1000	<b>Низька</b> Через серйозну непрямоту і серйозну неточність	Кортикостероїди не можуть збільшити ризик нейропсихіатричних ефектів

Інсульт	Відносний ризик 2,07 (95% CI 0,45-9,61) (1105 пацієнтів, 3 дослідження)	4 на 1000	8 на 1000	<b>Дуже низька</b> Через серйозну непрямоту і дуже серйозну неточність	Неясно, чи кортикостероїди впливають на ризик інсульту
Різниця: : на <b>4 більше з 1000</b> <b>(95% CI від на 2 менше</b> <b>до на 34 більше)</b>		30 на 1000		27 на 1000	
Інфаркт міокарда	Відносний ризик 0,91 (95% CI 0,45-1,82) (1080 пацієнтів, 3 дослідження)	Різниця: на <b>3 менше з 1000</b> <b>(95% CI від на 17 менше</b> <b>до на 25 більше)</b>		<b>Дуже низька</b> Через серйозну непрямоту і дуже серйозну неточність	Неясно, чи кортикостероїди впливають на ризик інфаркту міокарда

## Додаток 2: Таблиця А2.2 Характеристики досліджень, що входять у систематичний огляд ефектів системних кортикостероїдів на COVID-19

	DEXA-COVID19 (NCT04325061)	CoDEX (NCT04327401)	RECOVERY (NCT04381936)	CAPE-COVID (NCT02517489)	COVID STEROID (NCT04348305)	REMAP-CAP (NCT02735707)	Steroids-SARI (NCT04244591)	GLUCOCOVID	MetCOVID (NCT04343729)
<b>Плановий розмір вибірки (N)</b>	200	350	N/A	290	1000	Немає	80	180	420
<b>Критерії прийнятності</b>	Інтубація, ШВЛ, середній-тяжкий ГРДС за Берлінськими критеріями, підтверджено COVID-19	Інтубація, ШВЛ, середній-тяжкий ГРДС за Берлінськими критеріями, початок ГРДС < 48 годин до рандомізації, ймовірний або підтверджений COVID-19	Інтубація, підозра або підтверджений COVID-19 (для цього метааналізу)	Мінімальна тяжкість: поступив у відділення інтенсивної терапії або посиленої медичної допомоги, на кисні (мінімум 6 Л/хв), ймовірний або підтверджений COVID-19	Мінімальна тяжкість: на кисні (мінімум 10 Л/хв), підтверджено COVID-19	Поступив у відділення інтенсивної терапії, отримує високопотіковий кисень назально, FiO2 щонайменше 0,4 при 30 л/хв або вище; неінвазивна або інвазивна вентиляторна підтримка; або отримують вазопресори, ймовірний або підтверджений COVID-19	Поступив у відділення інтенсивної терапії з PaO2/FiO2 < 200 мм. рт. ст., вентиляція позитивним тиском (інвазивна або неінвазивна), або високопотікова через назальну канюлю, вища 45 Л/хв, підтверджено COVID-19	Тривалість симптомів щонайменше 7 днів, радіологічне підтвердження хвороби легень на рентгенографії або КТ грудної клітини, середнє або тяжке захворювання з аномалією газообміну: PaFi (PaO2/FiO2) < 300, або SAFI (SaO2/FiO2) < 400, або щонайменше два критерії за Бресьюкою респираторною шкалою тяжкості COVID; лабораторні параметри вказують на стан гіперзапалення: С-реактивний білок у сироватці (СРБ) > 15 мг/дл, Д-димер > 800 мг/дл, феритин > 1000 мг/дл або рівень інтерлейкіну-6 > 20 пг/мл	Госпіталізовані пацієнти з клінічною та (або) радіологічною підозрою на COVID-19 (в анамнезі гарячка та будь-який респираторний симптом, напр. кашель або диспное та (або) тінь типу «матове скло» або пульмонарна консолідація на КТ), віком від 18 років на момент включення, SpO2 < 94% при диханні повітрям або при використанні додаткового кисню або під інвазивною штучною вентиляцією
<b>Кортикостероїдна інтервенція, і класифікація дози як низька або висока</b>	Висока: Дексаметазон 20 мг в/в щоденно x 5 днів, потім 10 мг в/в щоденно x 5 днів	Висока: Дексаметазон 20 мг в/в щоденно x 5 днів, потім 10 мг в/в щоденно x 5 днів	Низька: Дексаметазон 6 мг перорально або в/в щоденно	Низька: Гідрокортизон в/в безперервна інфузія x 8 або 14 днів (200 мг щоденно x 4 або 7 днів, 100 мг щоденно x 2 або 4 днів, 50 мг щоденно x 2 або 3 днів)	Низька: Гідрокортизон 200 мг в/в щоденно x 7 днів (безперервно або болусно в дозуванні кожні 6 годин)	Низька: Гідрокортизон 50 мг в/в щодість годин щоденно x 7 днів	Висока: Метилпреднізолон 40 мг в/в кожні 12 годин x 5 днів	Висока: Метилпреднізолон 40 мг в/в кожні 12 годин x 3 дні і потім 20 мг кожні 12 годин x 3 дні	Висока: Метилпреднізолон в/в 0,5 мг/кг кожні 12 годин x 5 днів

Контрольна інтервенція	Стандартна допомога	Стандартна допомога	Стандартна допомога	Плацебо	Плацебо	Стандартна допомога	Стандартна допомога	Стандартна допомога	Фізрозчин кожні 12 годин x 5 днів
<b>Основний результат</b>	Смертність на 60 день	Дні без ШВЛ	Смертність на 28 день	Неефективність лікування на 21 день (смерть або персистуюча залежність від ШВЛ або високопотікової кисневої терапії)	Днів життя без життєзабезпечення на 28 день	Композит лікарняної смертності та днів без підтримки життєдіяльності і органів у ВІТ до 21 дня	Менший показник ураження легень на 7 і 14 день	Композитна кінцева точка, що включає внутрішньолікарняну смертність з усіх причин, переведення у відділення ІТ або розвиток дихальної недостатності, що потребує неінвазивної вентиляції	смертність на 28 день
<b>Смертність</b>	на 28 день	на 28 день	на 28 день	на 21 день	на 28 день	на 28 день	на 30 день	Внутрішньолікарняна	на 28 день
<b>Визначення серйозного небажаного явища (СНЯ)</b>	Вторинні інфекції: пневмонія, сепсис і подібні; пульмонарний емболізм	Смертність; інфекції; використання інсуліну	Причинспецифічна смертність; вентиляція; діаліз нирок; серцева аритмія (у підмножині); інші СНЯ, що вважаються пов'язаними з досліджуваним лікуванням	Усі СНЯ за виключенням деяких наведених у протоколі і за виключенням тих очікуваних небажаних явищ, які пов'язані зі хворобою пацієнта або коморбідністю	Нові епізоди септичного шоку (критерії Sepsis-3); інвазивна грибова інфекція; клінічно важлива гастроінтестинальна кровотеча; анафілаксія	За належними клінічними практиками ICH (явища, що іще не зареєстровані як кінцева точка дослідження, напр. смертність) і де явище обґрунтовано може статися через участь у дослідженні	Вторинні бактеріальні інфекції; баротравма; сильна гіперглікемія; гастроінтестинальна кровотеча, що потребує трансфузії; набута слабкість (ці події не були категоризовані на СНЯ і не-СНЯ)	Гіперглікемія	Сепсис або позитивний бакпосів крові, забраної на 7 день; інсулін через гіперглікемію
<b>Місце</b>	Іспанія	Бразилія	Велика Британія	Франція	Данія	Австралія, Нова Зеландія, Велика Британія, Канада, США, Європейський Союз	Китай	Іспанія	Бразилія

## Бібліографія

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 [веб-сайт]. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://covid19.who.int/>, станом на 1 вересня 2020).
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 metaanalysis. BMJ. 2020. [рецензується]
6. WHO. Handbook for guideline development (2nd ed.). Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>, станом на 1 вересня 2020).
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'Aragon 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, Voiriot 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. WHO. Clinical management of COVID-19: interim guidance Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>, станом на 1 вересня 2020).



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. WHO. Q&A: Dexamethasone and COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-dexamethasone-and-covid-19>, станом на 1 вересня 2020).
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.

## **Регіональне бюро ВООЗ для Європи**

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) - спеціалізоване агентство Організації Об'єднаних Націй, створене в 1948 р., яке несе основну відповідальність за міжнародні питання охорони здоров'я та охорони здоров'я. Регіональне бюро ВООЗ для Європи - одне з шести регіональних представництв у всьому світі, кожне з яких має власну програму, орієнтовану на особливі умови стану здоров'я в країнах, що обслуговує.

### **Держави-члени**

Австрія  
Азербайджан  
Албанія  
Андорра  
Бельгія  
Білорусь  
Болгарія  
Боснія і Герцеговина  
Велика Британія  
Вірменія  
Греція  
Грузія  
Данія  
Естонія  
Ізраїль  
Ірландія  
Ісландія  
Іспанія  
Італія  
Казахстан  
Киргизстан  
Кіпр  
Латвія  
Литва  
Люксембург  
Мальта  
Монако  
Нідерланди  
Німеччина  
Норвегія  
Північна Македонія  
Польща  
Португалія  
Республіка Молдова  
Російська Федерація  
Румунія  
Сан-Марино  
Сербія  
Словаччина  
Словенія  
Таджикистан  
Туркменістан  
Турція  
Угорщина  
Узбекистан  
Україна  
Фінляндія  
Франція  
Хорватія  
Чехія  
Чорногорія  
Швейцарія  
Швеція

### **WHO Country Office, Ukraine**

58, Yaroslavka str.  
Kyiv 04071  
Tel.: + 38 044 428 55 55  
Email address: [eurowhoukr@who.int](mailto:eurowhoukr@who.int)  
Website: [www.euro.who.int](http://www.euro.who.int)