

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-08-02>

Проблемы выбора методов лечения

И.В. Самородская, доктор медицинских наук, профессор
Национальный медицинский исследовательский центр терапии
и профилактической медицины, Москва
E-mail: samor2000@yandex.ru

В дискуссионной статье представлены вопросы интуитивного, научно-обоснованного и доказательного применения методов лечения. Четких критериев между этими понятиями нет, также как и нет четких критериев доказательств эффективности лечения. Сегодня даже в лучших журналах существуют проблемы с надежностью и корректностью размещаемой информации. Интуитивные и теоретически обоснованные поиски лечения (рассмотрено на примере COVID-19) быстро трансформируются в мифы и дезинформацию, включая широкое применение препаратов «off-label» и неверное толкование результатов исследований о методах профилактики, диагностики и лечения.

Ключевые слова: доказательная медицина, выбор методов лечения, критерии эффективности, препараты «off-label», COVID-19.

Для цитирования: Самородская И.В. Проблемы выбора методов лечения. *Врач.* 2020; 31 (8): 11–18. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-08-02>

Несмотря на то, что в мире более 30 лет используется термин «доказательная медицина», до сих пор нет однозначно принятого подхода к оценке того, что считать доказательством и что считать эффективностью лечения. На фоне пандемии COVID-19 ярко проявились нерешенные проблемы применения методов лечения без доказанной эффективности, поскольку на момент появления новой болезни препаратов для ее профилактики и лечения просто не было.

В течение короткого времени в мире было организовано более 500 клинических испытаний схем лечения COVID-19. В международное исследование SOLIDARITY включены уже тысячи госпитализированных пациентов в более чем 100 странах [1]. Разрабатывается более 100 потенциальных вакцин против COVID-19. Целью данной дискуссионной статьи стало обсуждение вопросов критериев эффективности лечения, применения методов без доказанной эффективности и создания клинических рекомендаций в условиях неопределенности (на примере COVID-19).

ЧТО СЧИТАТЬ ДОКАЗАТЕЛЬСТВОМ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ?

Эффект лечения с позиции доказательной медицины принято оценивать по так называемым «истинным» и «суррогатным» конечным точкам.

К первичным истинным критериям/оценкам относят снижение числа смертей, частоты и тяжести осложнений, к вторичным – облегчение симптомов заболевания. К суррогатным конечным точкам относят данные лабораторных и инструментальных исследований при наличии доказательств их связи с истинными критериями. Эти критерии широко варьируют по количественным значениям эффекта, в каждом исследовании ученые имеют полное право устанавливать собственные показатели (от 1 до 99%). Очень часто применяют «комбинированные конечные точки» как сумму отдельных клинических значимых (или не очень значимых с позиции пациента) показателей (набор этих показателей тоже формируется произвольно исследователями).

Международные агентства по оценке медицинских технологий и профессиональные сообщества врачей, разрабатывающие клинические рекомендации применяют разные критерии оценки убедительности доказательств (с позиции методологии проведенных исследований). Так, согласно формализованной методике Grade доказательства подразделяют на 4 категории: высокий уровень, средний, низкий и очень низкий [2]. Однако выделяют 5 факторов, которые могут перевести достоверность доказательств на более низкий уровень, и 3 фактора, которые могут поднять достоверность доказательств на более высокий уровень. Шкала доказательств по методике SIGN имеет 8 категорий, начинается с «1++» (высококачественные систематические обзоры рандомизированных клинических исследований – РКИ, РКИ с очень низким риском систематических ошибок) и заканчивается категорией «4» – мнения экспертов [3].

В табл. 1–3 представлены для примера шкалы оценки уровней доказательности, которые используются в России (Приказ Минздрава России №103 от 28.02.19) [4], Европейским обществом кардиологов (ESC) [5] и Американским комитетом (JNC-8) [6]. Обращает внимание, что мнение экспертов, согласно методике JNC, не является доказательством (мнения экспертов учитываются при составлении рекомендаций, но сами по себе научными доказательствами не являются). Кроме того, различаются буквенно-цифровые коды уровней доказательности в России и ESC, в то время как JNC не применяет коды и использует слова для оценки уровня доказательности.

Следует обратить внимание, что уровень достоверности доказательств не говорит о значимости клинического эффекта и о том, что же считать доказательством эффективности лечения (любое даже самое минимальное улучшение лабораторного показателя или выздоровление, или продление жизни с приемлемым качеством).

Пандемия COVID-19 обострила значимость вопроса оценки эффективности лечения. Поскольку препаратов, созданных именно для лечения COVID-19,

просто не было, в Китае (как стране, которая первой начала лечение нового заболевания) применялись и лекарственные препараты, и методы традиционной китайской медицины, которые по мнению врачей теоретически могли помочь (исходя из предположений о воздействии на вирус и/или облегчения симптомов болезни). По мере распространения COVID-19, на фоне стремительно развивающихся осложнений, врачи разных стран оказались в ситуации, когда все были готовы принимать решения не на основании доказательств, полученных в РКИ (как «золотой стандарт доказательности»), а на основе гипотез о возможном положительном эффекте.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И OFF-LABEL

Все препараты, которые применялись и до сих пор применяются для лечения COVID-19, были одобрены ранее для лечения других заболеваний. Именно поэтому при описании тактики ведения пациентов с COVID-19 широко используются термины «назначение off-label», «экспериментальная терапия», «терапия отчаяния».

Рассуждения специалистов во всем мире сводились примерно к следующему: есть препараты, которые давно применяются для купирования определенных симптомов; известно, что препараты прошли испытания на безопасность для пациентов. Теоретически (учитывая механизм действия препаратов и симптомы болезни) они могут улучшить состояние пациента, поэтому можно попробовать их назначать в определенной дозе с определенной периодичностью пациентам с определенными характеристиками. Затем, если будет явное и значительное улучшение или излечение, можно попробовать применить их у других пациентов и в разных режимах.

31 марта 2020 г., через 3 мес с момента появления болезни и применения разнообразных методов лечения, ВОЗ опубликовала свою позицию по поводу применения при COVID-19 препаратов «off-label» [7]. В сообщении говорится, что врачи во многих странах назначают пациентам с COVID-19 лекарства, которые не были одобрены для этого заболевания, поэтому такое назначение должно проводиться в индивидуальном порядке и регулироваться национальными законами и правилами. С этической точки зрения отдельным пациентам в экстренных ситуациях оправдано предлагать экспериментальные вмешательства вне клинических испытаний при следующих условиях: не существует доказанного эффективного лечения; невозможно начать клинические испытания препарата немедленно; пациент или его законный представитель дал информированное согласие на применение такого метода лечения; врачами отслеживаются, документируются

Таблица 1

Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов профилактики, лечения и реабилитации (Приказ Минздрава России №103 от 28.02.19)

Table 1

The evidence rating scale for prevention, treatment, and rehabilitation methods (Ministry of Health of Russia Order No. 103 dated February 28, 2019)

Уровень	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай–контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 2

Шкала оценки уровней достоверности доказательств ESC

Table 2

The ESC evidence rating scale

Уровень	Расшифровка
A	Данные, полученные в ходе многочисленных РКИ или метаанализов
B	Данные, полученные в ходе одного РКИ или больших нерандомизированных исследований
C	Консенсус мнений экспертов и (или) данные мелких, ретроспективных исследований

Таблица 3

Шкала оценки уровней достоверности доказательств JNC-8

Table 3

The JNC-8 evidence rating scale

Уровень	Расшифровка
Высокий	Данные, полученные в ходе методологически корректных РКИ, в которых представлена репрезентативная выборка популяции и которые оценивают значимые клинические исходы. Метаанализы качественных РКИ. Дальнейшие исследования в этом направлении вряд ли могут изменить оценку эффекта лечения
Средний	РКИ с незначительными методологическими ограничениями, которые могут повлиять на уверенность в применимости результатов. Хорошо организованные нерандомизированные контролируемые и обсервационные исследования (регистры). Правильно проведенные метаанализы таких исследований. Дальнейшие исследования могут оказать влияние на уверенность в оценке эффекта
Низкий	РКИ, которые нельзя отнести к категориям, указанным в п 1. Нерандомизированные контролируемые и обсервационные исследования без соответствующих групп сравнения с ограничениями по качеству, влияющими на доверие и применимость результатов. Физиологические исследования на людях. Метаанализ этих исследований. Низкая уверенность в результатах. Дальнейшие исследования, могут изменить оценку эффекта

и своевременно передаются широкому медицинскому и научному сообществу результаты применения вмешательства. Если ранние результаты недоказанного или экспериментального лечения являются многообещающими, лечение следует изучить в контексте официального клинического испытания, чтобы установить его безопасность, эффективность, риски и преимущества.

В методических рекомендациях Минздрава России (версия 7) указано, что применение препаратов «off-label» должно соответствовать этическим нормам, рекомендованным ВОЗ, и осуществляться на основании Федеральных законов №323-ФЗ, №61-ФЗ, Национального стандарта РФ ГОСТ Р ИСО 14155-2014, приказа МЗ РФ №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», Хельсинкской декларации от 2013 г. в текущих условиях ограниченности доказательной базы по лечению COVID-19 [8].

В то же время необходимо проведение сравнительного анализа нормативной базы, поскольку перечисленные документы отражают несколько разные позиции по отношению к применению препаратов «off-label» и роли методических рекомендаций для врачей в принятии решения о выборе методов лечения.

Следует сказать, что в разных странах по-разному подходят к применению препаратов «off label» [9]. Например, в Великобритании, Швейцарии или Новой Зеландии для применения препаратов «off label» не нужно специальное одобрение правительства, но пациент должен быть проинформирован о таком использовании. В некоторых странах (например, Австралия) при назначении препаратов «off label» не требуется письменное информированное согласие пациента. В ряде стран требуется специальное разрешение на применение терапии «off label», в Канаде такое разрешение называется «special access», в странах Европейского Союза «EU-wide and country-specific compassionate use», в Корее «Korean compassionate use system», в Японии «Japanese compassionate use system».

В США, если препарат одобрен Food and Drug Administration (FDA), его можно применять как для лечения «on-label» так и «off-label». В том случае, если препарат имеет «предварительное одобрение» (pre-approval), его можно использовать на основе расширенного доступа (expanded access), разрешения на использование в чрезвычайных ситуациях (emergency use authorization – EUA) или праве на попытку (right-to-try). Применение препарата в рамках расширенного доступа (expanded access) подразумевает применение при следующих условиях:

- у пациента серьезное заболевание или состояние, при котором сразу есть угроза жизни;
- не существует другой альтернативной терапии;
- невозможно включение пациента в клиническое исследование;
- потенциальная выгода для пациента оправдывает потенциальные риски лечения;

- предоставление препарата не будет мешать клиническим испытаниям для определения показаний к лечению.

Право на попытку (right-to-try) согласно федеральному закону США от 2018 г. подразумевает право на использование препаратов без разрешения FDA у пациентов с неизлечимым заболеванием в соответствии с законодательством штата (вместо разрешения FDA). Разрешение на использование в чрезвычайных ситуациях (EUA) выдается FDA на временное применение лекарственных препаратов [10].

По мнению специалистов Международного союза базовой и клинической фармакологии (IUPHAR) совершенно очевидно, что на фоне пандемии и в СМИ, и научных журналах имеют место преувеличенные заявления о пользе тех или иных методов лечения COVID-19, и дальнейшее применение препаратов «off label» может привести к безрассудному непреднамеренному риску нанесения вреда пациентам [11]. Однако такие публикации имеют место не только о тактике лечения COVID-19, поэтому необходимо помнить о важности критического мышления и необходимости тщательной проверки любых источников информации.

ПРОБЛЕМЫ С ОЦЕНКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ COVID-19

Учитывая тяжесть и непредсказуемость течения нового заболевания и масштаб применения препаратов «off label», научные журналы стали публиковать огромное число статей о результатах лечения COVID-19, но методологическое качество части из них и, соответственно, результаты стали вызывать сомнение в надежности информации.

В качестве примера можно привести препараты гидроксихлорохин и хлорохин, которые впервые для лечения COVID-19 применили в Китае. В марте 2020 г. в журнале The International Journal of Antimicrobial Agents появилась онлайн публикация [12], в которой группа французских врачей на основании результатов лечения 26 пациентов, пришла к выводу, что лечение гидроксихлорохином в сочетании с азитромицином приводит к уменьшению / исчезновению вирусной нагрузки у пациентов с COVID-19 и способствует выздоровлению. На основании предварительной информации, поступающей из разных стран, ВОЗ включила гидроксихлорохин и хлорохин в перечень препаратов, которые оцениваются в международном исследовании SOLIDARITY. FDA (США) выдало разрешение на применение гидроксихлорохина и хлорохина в чрезвычайных ситуациях (EUA) [13], в России оба препарата рекомендованы для применения в профилактических и лечебных целях, начиная с 4-й версии методических рекомендаций Минздрава России.

В последующем выяснилось, что анализ результатов лечения пациентов во Франции проведен с мето-

дологическими погрешностями, и 3 апреля журнал *The International Journal of Antimicrobial Agents* разместил на своем сайте заявление Международного Общества Антимикробной Терапии (ISAC), в котором было сказано: ISAC считает, что статья не соответствует ожидаемому стандарту и хотя ISAC признает важность помощи научному сообществу путем быстрой публикации новых данных, это не должно быть причиной ухудшения качества научных исследований [14]. Обзоры литературы, проведенные в апреле 2020 г., не выявили убедительных доказательств, указывающих на снижение летальности или уменьшение числа осложнений в результате применения гидроксихлорохина и хлорохина при лечении COVID-19 [15, 16].

22 мая в журнале *The Lancet* опубликованы результаты обсервационного мультицентрового исследования, основанного на данных компании Surgisphere (96 032 пациента с лабораторно подтвержденным COVID-19 из 671 больницы на 6 континентах) [17]. Согласно исследованию, у пациентов с COVID-19, которые получали противомаларийные препараты (гидроксихлорохином и хлорохином с или без применения антибиотиков – азитромицина и кларитромицина) зарегистрирована более высокая госпитальная летальность по сравнению с группой пациентов, которым такое лечение не назначалось (с учетом коррекции других факторов риска летального исхода). Так, например, в группе гидроксихлорохина по сравнению с контрольной группой летальность была выше в 2 раза (18% и 9%), а риск летального исхода статистически значимо выше (95% доверительный интервал – ДИ – 1,2–1,5).

28 мая 2020 г. опубликовано открытое письмо за подписью более 200 ученых, практических врачей и специалистов по этике, которые поставили под сомнение методику, полученные результаты и этичность выводов [18]. После публикации этого письма журнал *The Lancet* опубликовал «Выражение озабоченности» («Expression of Concern»), в котором редакция поддержала авторов письма и указала на необходимость уточнения происхождения и качества данных, используемых в исследованиях [19]. Однако учитывая, что независимые рецензенты не смогли проверить ключевые данные для подтверждения результатов исследований, 4 июня 2020 г. авторы открытого письма потребовали отозвать публикацию, что и было сделано [20].

На фоне происходящего:

- 26.05.2020 г. ВОЗ приостановила регистрацию гидроксихлорохина и хлорохина в исследовании SOLIDARITY и рекомендовала отказаться от их применения, но 03.06.2020 г. ВОЗ на основе оценки данных об уровне летальности в исследовании SOLIDARITY пришла к выводу, что «нет оснований для изменения протокола испытаний» [21];

- 28.05.2020 г. Минздрав России высказал свою позицию «О применении препарата гидроксихлорохин для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией», в которой указано, что применение гидроксихлорохина в низких дозах обоснованно в определенных группах пациентов с COVID-19 с оформлением информированного согласия, учитывая международный и отечественный опыт [22]. В 7-й версии Методических рекомендаций Минздрава России гидроксихлорохин рекомендуется для применения как в профилактических, так и лечебных целях [8];
- 05.06.2020 г. FDA подтвердил рекомендацию (от 24.04.2020) по использованию для лечения COVID-19 гидроксихлорохина или хлорохина в рамках EUA [23];
- 05.06.2020 г. Великобритания опубликовала заявление руководителей исследования RECOVERY о результатах применения гидроксихлорохина, в котором указано: «РКИ довольно ясно продемонстрировало, что гидроксихлорохин не снижает риск смерти у госпитализированных с COVID-19 пациентов (летальность через 28 дней в группе гидроксихлорохина составила 25,7% и 23,5% в группе контроля; $p=0,10$). Этот результат должен изменить медицинскую практику во всем мире и демонстрирует важность крупных РКИ для обоснования решений об эффективности и безопасности лечения» [24];
- 17.06.2020 г. ВОЗ объявила о прекращении включения пациентов в ту часть исследования SOLIDARITY, которая оценивала гидроксихлорохин для лечения COVID-19 на основании «предварительных данных исследования SOLIDARITY, исследования RECOVERY и Кокрановского обзора исследований по гидроксихлорохину. Данные показали, что гидроксихлорохин не приводит к снижению летальности госпитализированных пациентов с COVID-19. Это решение относится только к проведению испытания SOLIDARITY и не относится к исследованиям по оценке гидроксихлорохина в качестве средства профилактики» [25].

На 23 июня 2020 г. на сайте *ClinicalTrials.gov* зарегистрировано 189 исследований с гидроксихлорохином при COVID-19 [26]. Возможно, препарат демонстрирует положительный эффект (пока недостаточно ясно, что считать положительным эффектом) в группе пациентов с определенными клиническими и (или) демографическими характеристиками, оказавшись совершенно бесполезным или даже вредным у пациентов с другими характеристиками.

Еще один пример, который заставляет задуматься о том, что же все-таки является доказательством эффективности лечения. 21 февраля 2020 г. начато РКИ для оценки лечения препаратом ремдесивир госпита-

лизированных с тяжелыми формами COVID-19. Исследование предполагалось провести в 68 больницах — 47 в США и 21 в странах Европы и Азии. Промежуточные результаты в США, показали, что среднее время до выздоровления (выписки из больницы или возвращения к нормальному уровню активности) составляло 11 дней для пациентов, получавших ремдесивир, по сравнению с 15 днями для тех, кто получал плацебо ($p < 0,001$) [27]. Летальность составила 8,0% и 11,6% ($p = 0,059$). РКИ, начатое в 10 больницах в Китае, прекращено досрочно в связи с недостаточным для исследования числом госпитализируемых пациентов. В исследовании выявлены преимущества ремдесивира во времени от момента появления симптомов до клинического улучшения состояния, но летальность была одинаковой для обеих групп (14% и 13%) [28].

Так же как и в предыдущем примере нет однозначного ответа, являются ли результаты доказательством эффективности лечения. Так, например, 01.05.2020 г. в ответе на запрос Gilead Sciences указывается, что ремдесивир FDA (США) не одобрен, но его применение оправдано в рамках EUA в соответствии с законодательством США и в последующем по мере накопления доказательств это разрешение будет пересматриваться [29]. Несмотря на отсутствие данных о влиянии на летальность и риск осложнений, эксперты NIH (США) 11 июня 2020 г. рекомендовали ремдесивир для лечения госпитализированных с COVID-19 (при $SpO_2 \leq 94\%$ с уровнем рекомендаций / доказательности AI и VI для пациентов, которые находятся на искусственной вентиляции легких или экстракорпоральной мембранной оксигенации) [30]. Однако отметили, что данных недостаточно для того, чтобы рекомендовать за или высказаться против применения ремдесивира для лечения пациентов с легкой или среднетяжелой формой заболевания.

Таким образом, менее чем через 6 мес с момента первой публикации, в PubMed по запросу «COVID-19» зарегистрировано уже >5600 работ. Рейтинговые научные журналы публикуют клинические (рандомизированные и обсервационные) исследования и экспертные мнения, продвигающие свои идеи. Часть этих публикаций содержит непроверенные данные, в части выявлены и выявляются статистические ошибки и манипуляции. Нет четкого понимания, что именно является доказательством эффективности лечения COVID-19.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ СООБЩЕСТВ ВРАЧЕЙ

Разные страны и профессиональные сообщества по-разному подходят к формированию рекомендаций по тактике лечения. Не все профессиональные сообщества и государственные структуры разных стран при составлении рекомендаций опираются на принципы доказательной медицины и формализованные кри-

терии в оценке имеющихся данных. Так, H.G. Suzuki и соавт., анализируя рекомендации по острому отиту, отмечают, что менее чем в 60% рекомендаций авторы использовали системы национальной или международной оценки уровней доказательств [31]. A. Dagens и соавт. провели анализ 18 первых версий клинических рекомендаций по тактике ведения пациентов с COVID-19 (включая российские) и пришли к выводам, что в рекомендациях имелись существенные различия в отношении рассматриваемых и рекомендуемых препаратов (особенно противовирусных), общее качество рекомендаций было низким, слабо прослеживалась связь между доказательствами и рекомендациями, не представлена информация о конфликте интересов [32]. Часть рекомендаций явно отражала особенности системы здравоохранения страны и наличие тех или иных ресурсов. Очевидно, что все рекомендации были созданы в условиях неопределенности и почти все хотя бы частично включали временные рекомендации ВОЗ (только немногие страны / профессиональные организации разработали рекомендации без учета позиции ВОЗ). В дальнейшем, по мнению авторов, необходимы новые подходы и принципы для разработки клинических рекомендаций на случай возможных чрезвычайных ситуаций. Авторы считают, что одним из важных подходов к созданию рекомендаций в таких ситуациях является привлечение как можно более широкого круга заинтересованных сторон, в том числе по вопросам организации и доступности методов диагностики и лечения [32]. И, конечно, в условиях отсутствия доказательств целесообразно применять осторожные формулировки в отношении применения методов лечения без доказанной эффективности и препаратов «off-label» (нет данных, чтобы высказаться за или против применения методов лечения; рекомендуется только в рамках клинических испытаний) [6, 33].

КУДА ВЕДЕТ МЕТОД ПРОБ И ОШИБОК: К ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ ИЛИ ФЕЙКОВЫМ НОВОСТЯМ?

Сегодня медиа-платформы полны «экспертных» лекций и советов о том, какие методы лечения следует применять. Многие из них представляют небольшой клинический опыт применения методов лечения, направленных на коррекцию предполагаемой патофизиологии, часто без информированного согласия пациентов на такое лечение. В исследованиях по оценке применения методов лечения COVID-19 демонстрируется сокращение длительности симптомов и пребывания в стационаре, в части публикаций результаты представлены на основании оценочных суждений пациентов и врачей об улучшении самочувствия и сокращении длительности пребывания в стационаре. В целом именно такой подход — на основе гипотетических представлений об эффективности — привел к созданию препаратов и методов лечения, которые

до сих пор использует современная медицина — антибиотики, дигоксин, аспирин, ангиопластика, аппендэктомия и так далее. В то же время неоднократно в процессе проведения РКИ выявлялось отсутствие преимуществ применения многих других «традиционных» или «новых» методов лечения. Поэтому в последние десятилетия до того, как новые вмешательства будут внедрены в клиническую практику, официальные разрешительные органы требуют проведения РКИ. И опять вопрос в том, что считать доказательством эффекта лечения необходимого для применения в рутинной практической работе, когда речь идет о «терапии спасения». G.C.S. Smith, J.P. Pell (2003) и M. Potts и соавт. (2006), обсуждая эти проблемы, пришли к выводу, что в ситуациях с высокой смертностью и ограниченными ресурсами, ожидание результатов РКИ может стоить сотни жизней, в то время как простое вмешательство, без доказательств его эффективности в РКИ, может спасти сотни пациентов. РКИ, по мнению авторов, необходимы тогда, когда смертность достигла низкого уровня и пользу от новых методов лечения, требующих больших инвестиций для относительно небольших улучшений, трудно определить [34, 35].

Доводы противников такого подхода сводятся к следующему. Если пациент выздоравливает, врачи считают, что лечение помогло. Если пациент умирает, считают, что он умер от болезни и лечение не помогло, но не от того, что такое лечение способствовало смерти [36, 37]. По мнению I. Zagury-Orly и R.M. Schwartzstein [38] врачи нередко становятся жертвами когнитивных ошибок и бессознательно полагаются на ограниченный опыт, собственный или чужой, вместо научных исследований. Авторы призывают остерегаться инстинктивного желания увидеть закономерности в случайностях, скептически относиться к любой терапевтической стратегии до тех пор, пока не будет собрано достаточное количество статистических данных, которые убедили бы любого «непредвзятого клинициста», что одно лечение превосходит другое.

Проблема еще и в том, что интуитивные поиски лечения быстро трансформируются в фейковые новости и дезинформацию, включая неверное толкование результатов исследований о методах профилактики, диагностики и лечения. Так, например, на фоне пандемии COVID-19 появились публикации (и их интерпретация) о профилактическом действии курения, никотина, марихуаны [39–41]. В Китае для лечения симптоматического течения COVID-19 на официальном уровне одобрены капсулы на основе трав, используемых в традиционной медицине [42]. На этом фоне информационная служба BBC заявила о разрушении достижений медицины последних десятилетий, распространении фейковых новостей о препаратах для лечения [43], а Министерство юстиции США объявило о выявлении сотен мошенников, включая ложные веб-сайты [44, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Даже в лучших журналах возникают проблемы с надежностью и корректностью размещаемой информации. В определенной степени клинические решения и глобальную программу исследований определяют не только медицинские данные, но и политические силы и средства массовой информации. На вебинарах и в научных журналах специалисты разных стран значительно чаще представляют свой опыт и свои советы по применению методов лечения. И дело не в том, чтобы не применять методы, которые теоретически могут быть эффективны и потенциально могут спасти пациенту жизнь или уменьшить риск тяжелых жизнеугрожающих осложнений. Дело в том, что вся информация о применении таких методов должна быть оперативно внесена в медицинские информационные системы, методы должны оперативно оцениваться на предмет безопасности и эффективности, где это возможно должны быть организованы РКИ (как новых препаратов, так и препаратов «off-label»). В то же время РКИ хоть и считаются золотым стандартом доказательности, но они не лишены недостатков, а термины «доказательная медицина» и «РКИ» не являются синонимами. Так же как термины «отсутствие доказательств», «не доказано» или «имеется недостаточно доказательств» не равнозначны терминам «доказано отсутствие эффекта» или «доказано отсутствие преимуществ», «доказано, что лечение одним методом хуже, чем другим» или «доказано, что лечение хуже, чем отсутствие лечения». Формулировка «не доказано» в большинстве случаев свидетельствует либо о недостаточной изученности проблемы либо о бессмысленности оценки эффекта в РКИ (с точки зрения современных научных знаний).

Все клинические рекомендации должны быть основаны на количественном выражении эффекта лечения и связаны с подтверждающими такие цифры доказательствами. В тех случаях, когда нет доказательств эффективности методов лечения (отдельных препаратов), это должно быть указано в рекомендациях. Иначе интуитивные поиски лечения быстро трансформируются в фейковые новости и дезинформацию, включая неверное толкование результатов исследований о методах профилактики, диагностики и лечения. Открытым на сегодня остается вопрос: что считать эффективностью лечения.

Конфликт интересов.

Конфликт интересов не заявлен.

Финансирование.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/Reference

1. «Solidarity» clinical trial for COVID-19 treatments. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments> [Available 22.06.2020].

2. Schunemann H., Brozek J., Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendation. Ontario: The GRADE Working Group, 2013.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). URL: <http://www.sign.ac.uk/> [Available 22.06.2020].
4. Приказ №103 МЗ РФ от 28.02.2019 «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» [Приказ №103 МЗ РФ от 28.02.2019 «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (in Russ.)].
5. ESC. Clinical Practice Guidelines. URL: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines> [Available 22.06.2020].
6. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311 (5): 507–20 DOI: 10.1001/jama.2013.284427
7. Off-label use of medicines for COVID-19. Scientific brief. URL: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19> [Available 22.06.2020].
8. Временные методические рекомендации «Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 7». Минздрав России [Vremennye metodicheskie rekomendatsii «Profilaktika diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19. Versiya 7». Minzdrav Rossii (in Russ.)]. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf [Available 22.06.2020].
9. Darrow J.J., Sarpatwari A., Avorn J. et al. Practical, legal, and ethical issues in expanded access to investigational drugs. *N Engl J Med*. 2015; 372 (3): 279–86. DOI: 10.1056/NEJMHle1409465
10. Sullivan T. Understanding FDA Regulatory Terminology During COVID-19. URL: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/understanding-regulatory-terminology-potential-preventions-and-treatments-covid-19> [Available 22.06.2020].
11. International Union for Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) Clinical Division considerations in the context of COVID-19 pandemics. URL: <https://iuphar.org/wp-content/uploads/2020/05/IUPHAR-Clinical-Division-Considerations-in-the-Context-of-COVID-19-Pandemics.pdf> [Available 22.06.2020].
12. Gautret P., Lagier J.C., Parola P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
13. Frequently Asked Questions on the Emergency Use Authorization (EUA) for Chloroquine Phosphate and Hydroxychloroquine Sulfate for Certain Hospitalized COVID-19 Patients. URL: <https://www.fda.gov/media/136784/download> [Available 22.06.2020].
14. Official Statement from International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial (Gautret P et al. PMID 32205204) URL: <https://www.isac.world/news-and-publications/official-isac-statement> [Available 22.06.2020].
15. Piszczatoski CR. Powell Emergency Approval of Chloroquine and Hydroxychloroquine for Treatment of COVID-19. *Ann Pharmacother*. 2020; 1060028020925558. DOI: 10.1177/1060028020925558
16. Омеляновский В.В., Антонов А.А., Безденежных Т.П. и др. Систематический обзор актуальных научных сведений о применении лекарственных препаратов в терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2020; 1: 8–18 [Omelyanovskiy V.V., Antonov A.A., Bezdenezhnykh T.P. et al. Current Research Data on Drug Therapy for Novel Coronavirus Associated Disease (COVID-19): Systematic Review. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2020; 1: 8–18 (in Russ.)]. DOI: 10.31556/2219-0678.2020.39.1.008-018
17. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020; S0140-6736(20)31180-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).
18. James Watson on the behalf of 201 signatories (2020, May 28). An open letter to Mehra et al. and The Lancet (Version 4). Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.3871094>
19. The Lancet Editors. Expression of concern: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020; 395 (10240): e102. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31290-3
20. Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F. et al. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis [published online ahead of print, 2020 May 22] [retracted in: *Lancet*. 2020 Jun 5;:null]. *Lancet*. 2020; S0140-6736(20)31180-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6
21. <https://www.theglobeandmail.com/world/video-who-set-to-resume-hydroxychloroquine-trial/> [Available 22.06.2020].
22. О применении препарата Гидрохлорохин для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией [O primenenii preparata Gidroksihlorokhin dlya lecheniya patsientov s koronavirusnoi infektsiei (in Russ.)]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/05/28/14067-o-primenenii-preparata-gidroksihlorokhin-dlya-lecheniya-patsientov-s-koronavirusnoy-infektsiei> [Ссылка активна / Available: 22.06.2020].
23. Understanding the Regulatory Terminology of Potential Preventions and Treatments for COVID-19. URL: <https://www.fda.gov/media/138490/download> [Available 22.06.2020].
24. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY (RECOVERY) Trial on hydroxychloroquine, 5 June 2020. URL: <https://www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf> [Available 22.06.2020].
25. «Solidarity» clinical trial for COVID-19 treatments URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments> [Available 22.06.2020].
26. Hydroxychloroquine / COVID-19. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=hydroxychloroquine&cntry=&state=&city=&dist=> [Available 22.06.2020].
27. NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19. URL: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19> [Available 22.06.2020].
28. Wang Y., Zhang D., Du G. et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [published correction appears in *Lancet*. 2020 May 30; 395 (10238): 1694]. *Lancet*. 2020; 395 (10236): 1569–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
29. FDA. URL: <https://www.fda.gov/media/137564/download> [Available 22.06.2020].
30. Recommendations for Hospitalized Patients with Severe COVID-19. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/remdesivir/> [Available 22.06.2020].
31. Suzuki H.G., Dewez J.E., Nijman R.G. et al. Clinical practice guidelines for acute otitis media in children: a systematic review and appraisal of European national guidelines. *BMJ Open*. 2020; 10 (5): e035343. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-035343
32. Dagens A., Sigfrid L., Cai E. et al. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the COVID-19 pandemic: rapid review. *BMJ*. 2020; 369: m1936. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1936>. URL: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1936> [Available 22.06.2020].
33. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
34. Smith G.C.S., Pell J.P. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2003; 327: 1459. DOI: 10.1136/bmj.327.7429.1459
35. Potts M., Prata N., Walsh J. et al. Parachute approach to evidence based medicine. *BMJ*. 2006; 333: 701. DOI: 10.1136/bmj.333.7570.701. URL: https://www.bmj.com/content/333/7570/701?ijkey=6b4577e0734d5e2589fd478a63132206469106aa&keytype2=tf_ipsecsha [Available 22.06.2020].
36. Perry Wilson F. COVID-19 Data, Fast and Furious: 'We Need to Adapt' URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/927616> [Available 22.06.2020].
37. Mandrola J. Some Data May Be Worse Than No Data in the COVID Era. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/930504> [Available 22.06.2020].
38. Zagury-Orly I., Schwartzstein R.M. Covid-19 – A Reminder to Reason [published online ahead of print, 2020 Apr 28]. *N Engl J Med*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMp2009405
39. Farsalinos K., Barbouni A., Niaura R. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? *Intern Emerg Med*. 2020; 1–8. DOI: 10.1007/s11739-020-02355-7
40. France Bans the Online Sale of Nicotine Products. URL: <https://tobaccoreporter.com/2020/04/24/france-bans-the-online-sale-of-nicotine-products/> [Available 22.06.2020].

41. Wang B., Kovalchuk A., Li D. et al. In Search of Preventative Strategies: Novel Anti-Inflammatory High-CBD *Cannabis Sativa* Extracts Modulate ACE2 Expression in COVID-19 Gateway Tissues. *Preprints*. 2020; 2020040315. DOI: 10.20944/preprints202004.0315.v1

42. Yichang Yang. Use of herbal drugs to treat COVID-19 should be with caution. *Lancet*. 2020; 395 (10238): 1689–90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31143-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31143-0)

43. COVID-19 и Coronavirus fuels a surge in fake medicines. URL: <https://www.bbc.com/news/health-52201077> [Available 22.06.2020].

44. US FDA also published a warning regarding the sale and use of chlorine dioxide products – which when mixed with other chemicals can become bleach – as a prevention or treatment for COVID-19. [Available 22.06.2020].

45. Ratzan S., Gostin L., Meshkati N. et al. COVID-19: An Urgent Call for Coordinated, Trusted Sources to Tell Everyone What They Need to Know and Do. NAM Perspectives. Commentary, National Academy of Medicine, Washington, DC, 2020. DOI: 10.31478/202003a. URL: <https://nam.edu/covid-19-an-urgent-call-for-coordinated-trusted-sources-to-tell-everyone-what-they-need-to-know-and-do/> [Available 22.06.2020].

PROBLEMS IN CHOOSING TREATMENT OPTIONS

Professor I. Samorodskaya, MD

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow

The discussion article presents problems in the intuitive and science- and evidence-based application of treatment options. There are no clear criteria between these concepts, just as there are no clear criteria for evidence of the efficiency of treatment. Today, even in the best journals, there are problems with the reliability and correctness of the information placed. The intuitive and theoretically substantiated treatment searches (considered by the example of COVID-19) are quickly transformed into myths and misinformation, including the widespread use of off-label drugs and the misinterpretation of research results on prevention, diagnosis, and treatment methods.

Key words: evidence-based medicine, choice of treatment options, performance criteria, off-label drugs, COVID-19.

For citation: Samorodskaya I. Problems in choosing treatment options. *Vrach*. 2020; 31 (8): 11–18. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-08-02>

Об авторе/About the author: Samorodskaya I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9320-1503>