

Лечение серии случаев COVID-19 с помощью классической гомеопатии: ретроспективный анализ базы данных Международной академии классической гомеопатии

Journal of Global Health Reports (Журнал отчетов глобального здравоохранения)

Mahesh S, Hoffmann P, Kajimura C, Vitoulkas G, International Academy of Classical Homeopathy (IACH) COVID Collaborators. COVID-19 cases treated with classical homeopathy: a retrospective analysis of International Academy of Classical Homeopathy database. *Journal of Global Health Reports*. 2023;7:e2023027. doi:10.29392/001c.77376

Аннотация

Предпосылки

Пандемия COVID-19 стала беспрецедентным вызовом для глобального здравоохранения. Классическая гомеопатия может сыграть свою роль в уменьшении тяжести этого бремени. Цель этого исследования состояла в том, чтобы собрать данные о лечебном эффекте классической гомеопатии при COVID-19 в реальной обстановке, чтобы дать направление будущим научным исследованиям.

Методы

Классических гомеопатов из Международной академии классической гомеопатии (МАКГ (IACH) попросили предоставить подробную информацию о случаях, которые они лечили, заполнив стандартную анкету. Случаи COVID-19 были определены в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) как подозреваемые/вероятные/подтвержденные случаи, при этом вмешательство представляло собой либо самостоятельную терапию классической гомеопатией, либо в сочетании с традиционной терапией COVID-19. Случаи отслеживались, при этом основными результатами были «улучшение», «не улучшение» или «прогрессирование» в состоянии после лечения. Были собраны подробные данные об используемых гомеопатических средствах и основных симптомах, предъявляемых пациентами. Факторы, связанные с основными результатами, исследовались с помощью корреляционного и регрессионного анализов.

Результаты

367 пациентов (166 мужчин, 201 женщина) соответствовали критериям отбора (средний возраст 42,75 года). Средний период наблюдения составил 6,5 (стандартное отклонение, SD=5,3) дней. Подтверждено 255 случаев заболевания COVID-19, из них 61 вероятный и 51 подозреваемый случай соответственно. Самым часто используемым средством был *Arsenicum album*. Состояние более 73% пациентов с COVID-19 (и около 79% тяжелых случаев) улучшилось на классическом гомеопатическом лечении. Количество средств, необходимых на человека, отрицательно коррелировало с улучшением ($P<0,01$). Лихорадка, наиболее частый симптом при поступлении (74,4%), была связана с повышенной вероятностью улучшения ($P<0,01$). Улучшение было отрицательно связано с пожилым возрастом, но не ассоциировалось с полом ($P<0,01$).

Выводы

Это исследование предполагает, что классическая гомеопатия была связана с улучшением состояния при COVID-19, в том числе в тяжелых случаях. Несмотря на ограничения дизайна исследования и источников данных, наши результаты должны побудить к дальнейшим исследованиям роли классической гомеопатии в лечении COVID-19.

По состоянию на май 2023 года пандемия COVID-19 затронула более 766 млн. человек, зафиксировано около 7 млн. смертей (0,9%). И хотя уровень выздоровления, оцениваемый в 94,6%, обнадеживает¹, но во время этой пандемии беспрецедентный уровень нагрузки^{2,3} лег на общественное здравоохранение. Самой большой проблемой было не только найти лекарство/профилактику этого вирусного заболевания, но и справиться с агрессивной реакцией хозяина и долгосрочными последствиями. 4–8 Комплементарная медицина, особенно индивидуализированная медицина (такая как гомеопатия), направлена на оптимизацию реакции хозяина во время инфекции и, следовательно, может потребоваться в борьбе с пандемией COVID-19.¹⁰ Гомеопатия — это система терапии, которая использует концепцию лечения каждого пациента индивидуально подобранным препаратом. Она признает существование общего регулирующего защитного механизма у каждого человека, функция которого состоит в том, чтобы поддерживать жизнь организма.⁹

Гомеопаты рассматривают болезнь как выражение беспомощности защитного механизма в поддержании здоровья, что аналогично скомпрометированному состоянию существования, с целью продолжать жить⁹. Это усилие (болезнь и симптомы) в высшей степени индивидуально, и поэтому лечение подбирается индивидуально для каждого человека. ⁹ Существуют определенные правила и принципы, регулирующие жизнь, болезнь и здоровье, которых придерживается гомеопатия. Гомеопатический принцип заключается в применении высоко потенцированных лекарств, при этом природное лекарственное сырье, получаемое из всех доступных природных ресурсов, подвергается серийным разведениям и процессу встряхивания для достижения мягкого, глубокого и стойкого разрешения болезни.¹¹

Эта терапия помогла при многих хронических и острых заболеваниях, включая эпидемии.¹⁰ То же самое ожидалось и в случае пандемии COVID-19. Хотя во многих странах нет конкретных правил и руководств по использованию гомеопатии для лечения COVID-19, в некоторых они есть. Индия, например, страна, которая включила гомеопатию в национальную систему здравоохранения, издала директиву, согласно которой гомеопаты могут предоставлять населению иммуностимулирующие средства и могут назначать адьювантную гомеопатию с обычными лекарствами в вероятных, подозреваемых и/или подтвержденных случаях.¹² В настоящее время готовность к пандемии ставится под сомнение многими учреждениями, и необходим более глубокий самоанализ нашей политики в области здравоохранения. Во время карантина, когда больницы были переполнены, в большинстве стран за советом к гомеопату обращались по телефону/видеосвязи, и лекарства назначались дистанционно.

Гомеопатию нельзя оценивать как единую терапевтическую систему, так как подходы к применению принципов на практике сильно различаются. Многие «школы гомеопатии» предложили свой собственный подход к лечению COVID-19, который может соответствовать или не соответствовать основным принципам¹³. Классическая гомеопатия — это практика гомеопатии, первоначально изложенная ее основателем, врачом К.Ф.С. Ганеманом, при которой проверенный принцип индивидуализации и одного-единственного средства господствует в каждом сценарии, включая эпидемии.¹¹

На фоне разнообразия в понимании и применении гомеопатических принципов мы стремились собрать данные о случаях лечения классической гомеопатией. Наша цель состояла в том, чтобы внести ясность в отношении подхода и получить надежные данные для планирования будущих исследований и информирования лиц, отвечающих за проведение политики, касательно использования классической гомеопатии в лечении COVID-19. Вторичные цели заключались в том, чтобы определить гомеопатические средства, которые помогли, основные симптомы, которые проявлялись, и факторы, связанные с тяжестью заболевания.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Это было ретроспективное обсервационное исследование. Мы ретроспективно исследовали случаи, которые уже пролечены гомеопатами, и когда пациенты добровольно вызвались принимать классическую

гомеопатию на симптомы COVID-19. Наблюдение за контрольной группой не включалось. Процесс выявления, набора и включения случаев представлен на рисунке 1.

Рисунок 1. Блок-схема набора пациентов, показывающая процесс идентификации, проверки соответствия требованиям и включения в анализ.

Источники данных

Проект был выполнен международной командой врачей-гомеопатов, специализирующихся на классическом подходе и входящих в научный комитет Международной академии классической гомеопатии в Греции. Данные были тщательно и прозрачно отобраны для обеспечения воспроизводимости. Классических гомеопатов, которые являются «дипломантами» Международной академии классической гомеопатии (МАКГ (IACH)), попросили предоставить подробную информацию о случаях, которые они лечили, заполнив стандартную анкету (дополнительный онлайн-документ).

Участники

Мы включили пациентов с диагнозом COVID-19 любого возраста, пола и географической локации, у которых был диагностирован подозреваемый/вероятный/подтвержденный случай по результатам полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) или тестов на антитела к S-антигену или нуклеокапсидному антигену, или клинически диагностированный случай в соответствии с параметрами ВОЗ (дополнительный онлайн-документ). Детали случаев собирались последовательно по мере их отправки лечащими гомеопатами, независимо от исхода. Случаи направлялись исследователям в анонимной форме дипломантами МАКГ из 9 стран (рис. 2). Сообщения о случаях, которые не содержали полных данных об участниках и лечении или не содержали точного диагноза, были исключены.

Рисунок 2. Полученные случаи по странам.

Вмешательство

Мы рассматривали пациентов, которых лечили классической гомеопатией либо (i) отдельно, либо (ii) в сочетании с традиционной терапией COVID-19 в соответствии с положениями каждой страны. На тот момент мы не различали эти два типа. Пациенты находились под наблюдением до тех пор, пока у них не исчезли симптомы, или пока не был получен отрицательный результат ПЦР-теста.

Результаты

Первичные

Первичным результатом исследования было улучшение состояния при заболевании COVID-19 на классической гомеопатии, классифицированное как «улучшение», «не улучшение» или «прогрессирование» после лечения. «Улучшение» означает симптоматическое, общее и/или улучшение лабораторных показателей с подробной информацией о реакции и времени, затраченном на указанное улучшение. «Не улучшилось» означало отсутствие улучшения вышеуказанных параметров. Под «прогрессированием»

понимается прогрессирующее заболевание до тяжелого течения или развитие осложнений заболевания. При легкой и средней степени тяжести выздоровление в течение 7 дней считалось «улучшением». Восстановление через 7 дней расценивалось как «не улучшение». При тяжелом течении заболевания до 15 дней до выздоровления считалось «улучшением», а более 15 дней — «не улучшением». Этот срок был основан на наблюдениях, опубликованных исследователями на сегодняшний день, за временем выздоровления при традиционном лечении.14-16

Вторичные

Вторичными интересующими результатами были (i) количество гомеопатических препаратов, потребовавшихся для улучшения в каждом случае; (ii) основные симптомы и другие симптомы; (iii) факторы, связанные с тяжестью и осложнениями – лихорадка (да/нет) и значения лихорадки, если она была, возраст и пол, географическое расположение, период заражения (волна), сопутствующие заболевания.

Анализ

Поля набора данных

Данные были собраны под заголовками полей, как показано в Таблице 1.

Таблица 1. Данные, полученные от врачей-гомеопатов.

Данные	Описание
Страна/ЛПУ(клиника)	Страна происхождения и инициалы врача, предоставившего случаи
Возраст	Пациента
Пол	Пациента
Метод диагностики	Выпадающее меню для выбора: ОТ-ПЦР/клинические критерии ВОЗ/ретроспективная диагностика по антителам ОТ-ПЦР: включает обнаружение антител к S и нуклеокапсидному белку коронавируса. Клинические критерии ВОЗ: включают выявление клинических симптомов и триангуляцию для постановки диагноза (дополнительный онлайн-документ). Ретроспективная диагностика по антителам: контакт с коронавирусом вызывает повышение уровня иммуноглобулина G (IgG) за пределы референтного диапазона, и это рассматривалось как подтверждение инфекции после клинического заболевания в случаях, когда тестирование во время инфекции было невозможно.
Подозреваемый/ вероятный/ подтвержденный	Выпадающее меню для выбора: В соответствии с категорией ВОЗ COVID-19 (Дополнительный онлайн-документ) – как подозреваемый, вероятный или подтвержденный

Данные	Описание
Обращение в клинику (дата)	Дата первой консультации гомеопата
Период наблюдения (дни)	Продолжительность наблюдения пациента у гомеопата
Включать?	Решение о включении или исключении для статистического анализа на основе полноты предоставленных данных, оцененных двумя независимыми исследователями, имеющими супервизора
Улучшение/ не улучшение/ прогрессирование	<p>Улучшение описывалось как полная ремиссия клинического заболевания или отрицательные отчеты, если таковые имелись. Обозначение «не улучшение» ставилось, когда в случае продолжалось обычное течение болезни без какой-либо реакции на проводимое лечение, или были вынуждены прибегать к другим лекарствам/терапиям.</p> <p>Прогрессирование – в эту категорию вошли случаи, которые, несмотря на лечение, прогрессировали до осложнений или тяжелого заболевания.</p> <p>При заболевании от легкой до средней степени тяжести ≤ 7 дней до выздоровления считалось улучшением, а > 7 дней — отсутствием улучшения. При тяжелом течении заболевания выздоровление в течение ≥ 15 дней считалось улучшением, а >15 дней считалось отсутствием улучшения.</p>
Количество ГЛС	Количество ГЛС, которые использовались в каждом случае. Как правило, классическая гомеопатия использует одно лекарство за раз, и количество лекарств указывает на последовательное применение, а не на то, что они применялись все разом.
Список ГЛС	Названия ГЛС, использованных в каждом случае
Основной симптом	<p>Выпадающее меню для выбора основного симптома: лихорадка, инфекция верхних дыхательных путей, кашель, пневмония, аносмия, агевзия, слабость и головная боль.</p> <p>При наличии лихорадки ее принимали за основной присутствующий симптом с указанием того, отмечалась ли температура или нет. Температура регистрировалась там, где это было возможно. При отсутствии лихорадки выбирался один из прочих симптомов на основе критерия: наиболее неприятный для пациента.</p>
Другие симптомы	Наличие любых симптомов наряду с

Данные	Описание
Тяжелое течение	основным симптомом Если заболевание было тяжелым, как, например, при падении сатурации кислородом или развитии пневмонии, или при лабораторных исследованиях, выявляющих вид легких по типу матового стекла или высокий балл по КТ.
Примечания	Любые дополнительные примечания врачей или исследователей

Принимая во внимание потенциальную изменчивость стиля ведения случаев отдельными врачами и расхождения в отношении реакции на лечение, мы предоставили стандартизированную форму для сбора данных (дополнительный онлайн-документ) и попросили врачей предоставлять данные независимо от результата. Единообразие было достигнуто за счет исключения отчетов о случаях, которые не соответствовали этому формату, считая их неполными.

Подтверждение корректности отчетов о случаях

Все отчеты о случаях заболевания прошли независимую внутреннюю проверку комитетом из трех членов научной группы, чтобы максимизировать достоверность эффекта лечения и обеспечить воспроизводимость и полноту данных. Собранные данные были нанесены на лист с таблицей Эксель (Excel), и был проведен базовый статистический анализ случаев, относительно которых были предоставлены полные данные для получения первоначального впечатления. Для номинальных переменных мы провели корреляционный анализ Крамера V и Пирсона. Мы проанализировали связь улучшения с соответствующими параметрами с помощью модели полиномиальной логистической регрессии. В отношении этого анализа, однако, пока не предполагается наличие какого-либо научного значения, поскольку данные на этом этапе могут быть спутаны и смещены во многих отношениях.

Этическое согласование

Это исследование было одобрено Комитетом по этике Центра классической гомеопатии (PP/AS/01/19-20). От информированного согласия отказались, поскольку данные были собраны после анонимизации информации у источника. Гомеопаты прислали данные без каких-либо признаков идентификации пациента. Пациенты обращались добровольно за лечением классической гомеопатией во время заболевания чаще всего онлайн или по телефону из-за ограничений на передвижение, введенных в то время. Лечение было в основном адьювантным, и ни один из гомеопатов не заявлял это лечение альтернативой традиционной медицине. Исследователи не имели прямого контакта с пациентами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В рассмотренных для статистического анализа случаях (N=367) мужчин и женщин было 166 и 201 соответственно. Средний возраст участников составил 42,75 ($\pm 17,03$) года. Средний период наблюдения составил 6,5 дней (стандартное отклонение, SD=5,3 дня) с медианой 1 использованного препарата.

В общей сложности 192 пациента были диагностированы с помощью ОТ-ПЦР, 111 - по клиническим критериям ВОЗ и 64 - с помощью ретроспективной диагностики по антителам. Согласно критериям ВОЗ 255 случаев были подтверждены, 61 случай - вероятный и 51 случай - подозреваемый (Рис. 3).

Рисунок 3. В соответствии с клиническими критериями ВОЗ случаи были помечены как подтвержденные/вероятные или подозреваемые.

Первичный результат

Улучшение на классической гомеопатии

В целом, 271 (73,8%) зарегистрированных случаев улучшились при гомеопатическом лечении, 91 (24,8%) не улучшились, а пять случаев (1,4%) прогрессировали и осложнились. Ни один гомеопат не сообщил о случаях смерти при их ведении. Однако это, вероятно, связано с тем, что большинство серьезных случаев находились в отделении интенсивной терапии и недоступны для гомеопатического лечения. Тяжелое течение заболевания наблюдалось в 61 из 367 (16,6%) случаев. Из них у 48 человек на фоне гомеопатического лечения наступило улучшение, у 9 не наступило улучшение, а у 4 состояние прогрессировало до осложнения (рис. 4).

Рисунок 4. Реакция на гомеопатическое лечение, легкие/умеренные и тяжелые случаи.

Мы оценили корреляцию между улучшением на гомеопатии и тяжестью заболевания, используя V-корреляцию Крамера между двумя номинальными переменными. Для корреляционного анализа учитывались состояние улучшения с 3 уровнями (заболевание прогрессировало, отсутствие улучшения и улучшение) и тяжесть заболевания с 2 уровнями (легкая/умеренная и тяжелая). Значение коэффициента Крамера V составило 0,220 ($P < 0,01$), что указывает на наличие значительной умеренной положительной связи между состоянием улучшения и тяжестью заболевания. Это указывает на то, что улучшение было более частым среди пациентов с тяжелыми симптомами, чем среди пациентов с легкими симптомами (таблица 2).

Таблица 2. Корреляционный анализ улучшения на классической гомеопатии с другими переменными

Корреляционный анализ	Матрица	Значение коэффициента	Асимптотическое значение	Интерпретация
Correlation between status of improvement and disease severity	Номинальная по номиналу 3 X 2	Коэффициент V Крамера: 0,220 $P < 0,01$ Достоверная умеренная положительная связь между состоянием улучшения и тяжестью заболевания	0.000	Корреляция между двумя номинальными переменными: статусом улучшения с 3 уровнями (заболевание прогрессирует, отсутствие улучшения и улучшение) и тяжестью заболевания с 2 уровнями (легкая/умеренная и тяжелая)

Корреляционный анализ	Матрица	Значение коэффициента	Асимптотическое значение	Интерпретация
Корреляция между состоянием улучшения и количеством ГЛС	Категориальная по непрерывному	Коэффициент Пирсона: -0,387 P<0,01 Достоверная слабая отрицательная связь между состоянием улучшения и количеством назначенных препаратов	0.000	Точечно-бисериальная корреляция, рассчитанная между состоянием улучшения и количеством назначенных препаратов.
Корреляция между состоянием улучшения и наличием лихорадки (94 (25,6%) пациента сообщили об отсутствии лихорадки и 273 (74,4%) пациента сообщили о лихорадке)	Номинальная по номиналу 3 X 2	Коэффициент V Крамера: 0,167 P<0,01 Достоверная слабая положительная связь между состоянием улучшения и наличием лихорадки	0.000	Корреляция между двумя номинальными переменными: статус улучшения с 3 уровнями (заболевание прогрессирует, отсутствие улучшения и улучшение) и наличие лихорадки с 2 уровнями (отсутствует и присутствует)
Корреляция между состоянием улучшения и возрастом	Категориальная по непрерывному	Коэффициент Пирсона: -0,146 P<0,01 Значительная пренебрежимо малая отрицательная связь между состоянием улучшения и возрастом	0.005	Точечно-бисериальная корреляция между состоянием улучшения и возрастом.

Вторичные результаты

Наиболее распространенные используемые ГЛС и связь с улучшением состояния при COVID-19

Мы построили таблицу частот для наиболее часто используемых препаратов (≥ 10 случаев) (Таблица 3). Было замечено, что наиболее часто используемым средством был *Arsenicum album*, всего им лечили 103 случая. Вторым наиболее часто используемым средством была *Bryonia*, всего 100 случаев, а третьим наиболее часто используемым средством была *Pulsatilla*, всего 48 случаев. 200С была наиболее часто используемой потенцией для всех этих препаратов (Таблица 3). Точечно-бисериальная корреляция, рассчитанная между статусом улучшения и количеством препаратов, показала, что коэффициент корреляции Пирсона составляет -0,387 ($p < 0,01$). Это указывало на то, что по мере увеличения количества назначаемых препаратов уровень улучшения у пациентов несколько снижался (таблица 2).

Таблица 3. Частота применения ГЛС для лечения симптомов у 367 пациентов с COVID-19.

Гомеопатическое средство	Количество случаев	Наиболее частая потенция	Частота применения
Arsenicum Album	103	200С	51
Bryonia	100	200С	68
Pulsatilla	48	200С	38
Phosphorous	38	200С	23
Antimonium Tartaricum	30	30С	15
Gelsemium	21	200С	16
Rhus Toxicodendron	21	200С	12
Pyrogenium	16	200С	15
Sulphur	16	200С	8
Belladonna	15	200С	14
Aconite	11	200С	7
Lycopodium	11	200С	6
Spongia	10	200С	6

Основные симптомы при обращении

Лихорадка была наиболее частым симптомом при поступлении: лихорадка была у 273 (74,4%) пациентов. Сорок девять пациентов поступили непосредственно с пневмонией, обнаруженной при рентгенологическом исследовании. При отсутствии лихорадки основными симптомами при поступлении были: кашель в 26 случаях, слабость в 7 случаях, anosmia/ageusia в 6 случаях и головная боль в 6 случаях (рис. 5).

Рисунок 5. Основные симптомы при поступлении.

Факторы, связанные с тяжестью течения COVID-19

Лихорадка: наличие лихорадки было главным объектом нашего анализа. Для случаев с известной температурой тела при поступлении ($N = 339$) мы рассчитали V-корреляцию Крамера между двумя номинальными переменными, а именно: состоянием улучшения с 3 уровнями (заболевание прогрессирует, отсутствие улучшения и улучшение) и наличием лихорадки с 2 уровнями (отсутствие и наличие). Было обнаружено, что значение Крамера V составляет 0,167 ($P < 0,01$), что указывает на наличие значимой слабой положительной связи между состоянием улучшения и наличием лихорадки. Это указывает на то, что улучшение наблюдалось несколько чаще у пациентов с лихорадкой, чем без нее (Таблица 2). Далее мы проанализировали лихорадку по четырем категориям температуры, чтобы оценить корреляцию между улучшением и температурным диапазоном. Температурные категории лихорадки и количество случаев в каждом диапазоне представлены в Таблице 4. Корреляцию улучшения с температурным диапазоном лихорадки оценивали как V-корреляцию Крамера между двумя номинальными переменными, а именно: состояние улучшения с 3 уровнями (заболевание прогрессировало, улучшения не было и улучшение) и интенсивность лихорадки с 4 уровнями температурных диапазонов. Значение Крамера V составило 0,100 ($P > 0,05$), что указывает на то, что уровень интенсивности лихорадки не оказывает существенного влияния на состояние улучшения (Таблица 4).

Таблица 4. Частота случаев относительно лихорадки.

Группа	Частота	Процент
Лихорадка отсутствует	55	15.0
37.2 °С - 37.7 °С	48	13.1
37.8 °С - 38.9 °С	165	45.0
> 39 °С	71	19.3
Неизвестно	28	7.6
Всего	367	100

Корреляция между двумя номинальными переменными, а именно состоянием улучшения с 3 уровнями (заболевание прогрессирует, отсутствие улучшения и улучшение) и интенсивностью лихорадки с 4 уровнями известных температурных диапазонов. Было обнаружено, что значение Крамера V составляет 0,100 ($P > 0,05$). Анализ показывает, что не существует значимой связи между состоянием улучшения и уровнями интенсивности лихорадки.

Возраст и пол: Пол не ассоциировался с какими-либо существенными различиями в реакции на лечение. Однако было замечено, что коэффициент корреляции Пирсона для возраста составлял -0,146 ($P < 0,01$), что указывает на значительную пренебрежимо малую отрицательную связь между состоянием улучшения и возрастом (Таблица 2). Это означает, что по мере увеличения возраста пациентов вероятность улучшения уменьшалась.

Факторы, связанные с улучшением на гомеопатии

Используя результаты корреляционного анализа, была построена модель полиномиальной логистической регрессии для номинальных данных со статусом улучшения в качестве зависимой переменной и значимо коррелированными переменными, такими как количество ГЛС, наличие лихорадки и тяжесть заболевания, в качестве независимых переменных для прогнозирования состояния улучшения. Значение критерия подгонки модели составило 57,664. Значение значимости было меньше 0,01, что указывает на то, что окончательная модель хорошо подходит. Была рассчитана степень соответствия модели, и значение Пирсона составило 20,679 ($p > 0,05$). Значение значимости составило 0,541 ($> 0,05$), что указывает на адекватность модели. Значения псевдо-R-квадрата были рассчитаны для регрессионной модели. Значение Nagelkerke составило 0,311, что означает, что только 31,1% изменений в статусе улучшения могут быть связаны с количеством ГЛС, наличием лихорадки и тяжестью заболевания. Следовательно, изученных независимых переменных (количество ГЛС, наличие лихорадки и тяжесть заболевания) недостаточно для прогнозирования состояния улучшения.

При вычислении отношения правдоподобия для регрессионной модели было замечено, что количество препаратов ($P < 0,01$), тяжесть заболевания ($P < 0,05$) и наличие лихорадки ($P < 0,05$) значительно способствовали улучшению состояния. Оценки параметров регрессионной модели не учитывались, поскольку представление данных по трем категориям состояния улучшения было несопоставимым. Сопутствующие заболевания, период заражения (волна пандемии) и географическое положение не всегда были доступны и, следовательно, не могли использоваться для анализа.

ДИСКУССИЯ

Было создано множество баз данных, в которых ведется активный сбор данных о новой пандемии.¹⁷ Также имеется много отчетов об использовании традиционной и комплементарной медицины для лечения COVID-19, включая гомеопатию.^{18,19} Индия выступила пионером во многих исследовательских проектах как по профилактике, так и по лечению COVID-19 с помощью гомеопатии.²⁰ Однако база данных, посвященная этой терапии, является новой и будет иметь большое значение для предоставления материала для исследований в будущем.

Предварительные данные, собранные из девяти стран, показали некоторые интересные результаты. Средний возраст участников и влияние возраста на тяжесть инфекции немного отличаются (более молодые) от тех, которые наблюдались в других исследованиях до сих пор 21-23. Вероятно, это связано с тенденцией выбора гомеопатии среди пациентов в этом возрастном диапазоне по сравнению с населением в целом.

Первичным интересующим исходом было улучшение на гомеопатическом лечении. Это оказалось значительным, особенно в тяжелых случаях (Рис. 4, Табл. 2). Среднее время, необходимое для улучшения, составило 6,5 дней. Хотя о смертельных случаях не сообщалось, это могло быть связано с госпитализацией в наиболее тяжелых случаях и прекращением гомеопатического лечения в таких условиях, хотя в нескольких тяжелых случаях, которые продолжали гомеопатию, наблюдалось благоприятное течение. Наиболее распространенными препаратами были *Arsenicum album*, *Bryonia* и *Pulsatilla* (Таблица 3), которые также были рекомендованы и в других исследованиях.²¹ Однако, следует отметить, что вопреки распространенному среди гомеопатов мнению, ни одно лекарство (пригодное для профилактики и/или лечения) не стало тем, что называется «эпидемический симилимум» (“genus epidemicus”). Мы исследовали другие параметры, связанные с улучшением при гомеопатическом лечении, как второстепенные интересующие результаты. Лихорадка была основным симптомом/состоянием в большинстве случаев (Рис. 5), что подтверждается многими другими исследованиями.²¹ Стохастическая модель прогрессирования симптомов также подтверждает лихорадку как первый симптом, который может возникнуть при COVID-19,²⁴ и как этап, на котором пациенты обращались к гомеопатам. При отсутствии лихорадки преобладали кашель и клиничко-лабораторная картина пневмонии (без лихорадки). Лихорадка представляла особый интерес, так как лихорадка обычно подавляется во время инфекций,²⁵ тогда как гомеопатия способствует высокой лихорадке во время инфекции как составляющей эффективной острой воспалительной реакции.^{26,27} Исследования до сих пор показали, что наличие лихорадки может быть связано с лучшими результатами во время инфекции, хотя доказательств все еще недостаточно.^{25,28,29} В нашей базе данных наличие лихорадки действительно было связано с лучшим прогнозом (Таблица 2). Однако диапазон температур не влиял на клинический исход в представленных здесь случаях (Таблица 4). В предыдущих исследованиях на сепсис и COVID-19 влияла траектория температуры во время сепсиса,^{30,31} и было бы интересно выяснить, может ли траектория температуры аналогичным образом влиять на клинический исход COVID-19.

Количество необходимых гомеопатических препаратов сильно коррелировало с улучшением (Таблица 2). Это соответствует гомеопатическим принципам уровней здоровья.²⁷ У более здоровых пациентов проявляются более сильные и четкие симптомы гомеопатического назначения, и их реакция бывает быстрой и идет в правильном направлении. Менее здоровым пациентам требуется еще несколько препаратов в

правильной последовательности, чтобы довести их до такого же уровня эффективной реакции. Если гомеопат ошибается в определении лекарства, реакция задерживается, и количество необходимых лекарств также увеличивается. В любом случае улучшение обратно пропорционально количеству необходимых гомеопатических средств.²⁷

В этом проекте самым большим преимуществом было единообразие практики среди гомеопатов, несмотря на работу в разных географических регионах. Это важно, потому что не существует строгих правил, регулирующих приверженность практикующих врачей установленным научным принципам гомеопатии. Различия в практическом подходе, непохожем на практический подход в традиционной медицине, могут изменить результат лечения в гомеопатии. Существует определение того, что считается истинным улучшением при соблюдении правил. Если эти правила не соблюдаются, у врача нет ориентиров, и интерпретация результатов может быть чревата искажениями и смещениями. В этом исследовании все практикующие были дипломантами определенной дипломной программы и придерживались правил, как описано выше. Если бы данные были собраны с помощью разрозненных практических методов, они не могли бы быть единообразными или воспроизводимыми.

В этой базе данных было недостаточно информации о сопутствующих заболеваниях пациентов. Следовательно, мы не могли проанализировать влияние сопутствующих заболеваний на клинический исход. Это отсутствие полной информации связано с телефонными консультациями, на которые приходилось большинство консультаций во время карантина COVID. Будет важно собрать эту информацию для будущих случаев, поскольку исследования показали, что сопутствующие заболевания оказывают неблагоприятное влияние на улучшение состояния пациентов с COVID 5, и необходимо будет оценить это в любых будущих сценариях гомеопатического лечения.

На этом этапе только наличие лихорадки, количество необходимых ГЛС, возраст и тяжесть заболевания можно было определить как существенные факторы улучшения состояния на гомеопатическом лечении. Влияние других параметров (температурный диапазон, сопутствующие заболевания, географическое положение, период заражения - волна) на улучшение при гомеопатическом лечении еще предстоит определить.

Цель этой базы данных состояла в том, чтобы предоставить надежный пул данных для тех, кто заинтересован в дальнейших исследованиях. В таком сценарии просто слишком много вмешивающихся факторов, и авторы предлагают тщательно изучить эту базу данных, чтобы учесть эти вмешивающиеся факторы в своих планах исследований. Некоторые вмешивающиеся факторы, которые были очевидны авторам в этой базе данных, и которые необходимо учитывать в будущих планах сбора данных, обсуждаются ниже.

Способ сбора данных: гомеопаты собирали данные посредством консультаций по телефону и лично в разное время, что может привести к чрезмерному акцентированию или игнорированию определенной информации. Следовательно, необходимо провести различие в отношении способа опроса случая и провести сравнение полноты информации, полученной с помощью этих способов.

Географическое положение: хотя COVID-19, по-видимому, одинаково влияет на пациентов во всем мире, все же могут быть различия в том, как он влияет в разных географических местоположениях.

Период сбора данных: каждый генетический вариант вируса по-разному воздействует на популяцию, и в зависимости от того, когда были собраны данные, преобладающий инфекционный вариант может быть другим. Симптомы и реакция на лечение также будут различаться. Следовательно, будет полезно провести различие между ними. В некоторых случаях в этом проекте существовало серьезное ограничение, заключающееся в том, что не были указаны даты первой консультации. Сбор этих данных будет иметь важное значение для научных исследований.

Данные о температурной траектории: Много говорится о важности лихорадки при инфекциях. Авторы признают, что одного представления температуры тела недостаточно, и порядок протекания болезни лучше отображает иммунный ответ. Эта информация должна собираться для будущих случаев.

Лабораторные параметры: Хотя лабораторные параметры, предлагаемые для случаев COVID-19, во всем мире одинаковы, доступность таких записей для пациентов и гомеопатов варьируется от страны к стране. Этого можно избежать, запрашивая измерения параметров и их тщательной фиксации.

Сопутствующие заболевания: как указывалось ранее, метод опроса случаев влияет на полноту данных, и в большинстве случаев сопутствующие заболевания не детализировались. Это должно быть устранено, так как это просто вопрос расспрашивания пациента.

Ограничения

Этот набор данных в значительной степени основан на отчетах врачей-гомеопатов, что вносит искажения в отчетах, поскольку возможно, что врачи могут не сообщать о случаях, когда улучшение не наступало, или когда развивались осложнения, - так, как они сообщают об успешных случаях. Были предприняты усилия, чтобы заранее проинформировать всех участвующих врачей о важности непредвзятой отчетности, чтобы свести к минимуму эту предвзятость. Во-вторых, различие в национальной политике здравоохранения стран-участниц затрудняет достижение реального единообразия и является непреодолимым ограничением. Это приводит к предвзятости отбора, так как в некоторых странах за гомеопатическим лечением могут обращаться люди, имеющие легкие или умеренные симптомы, в то время как в других странах гомеопатическое лечение доступно для пациентов в любом состоянии. В некоторых странах не было запрета на то, чтобы пациенты обращались за гомеопатическим лечением в качестве самостоятельного лечения, в то время как в таких странах, как Индия, его разрешали как вспомогательную терапию. Также была допущена некоторая предвзятость из-за неполноты данных более чем в половине присланных отчетов о случаях заболевания. В большинстве случаев это было связано с телефонным/онлайн- ведением гомеопатических консультаций. Они были определены как имеющие потенциальные отклонения и проблемы для будущих исследований, направленных на изучение эффективности гомеопатии при COVID-19. Наибольший смешанный эффект дает прием традиционных лекарств вместе с гомеопатией, и на данный момент это остается непреодолимой проблемой. Цель этого исследования состояла в том, чтобы предоставить данные для исследований в будущем, и проспективный дизайн может помочь преодолеть эти ограничения.

Будущее направление

Несмотря на вмешивающиеся факторы и отклонения, собранные нами данные впечатляют. Мы настоятельно призываем правительства рассмотреть возможность предоставления свободы действий гомеопатам с медицинским образованием для лечения случаев COVID. Подобные призывы уже подавались исследователями ранее.¹⁹ Тяжелые случаи по умолчанию будут госпитализироваться и не будут получать гомеопатическое лечение, но нагрузку от легких и среднетяжелых случаев можно значительно облегчить, привлекая гомеопатов к оказанию помощи.³² Многие другие эпидемии, включая вирусные, хорошо реагировали на гомеопатию со времен Ганемана^{10,19,32–39}; таким образом, сейчас есть основания пересмотреть гомеопатию в национальных системах здравоохранения.

Многие исследователи провели наблюдения и уже зарегистрировали протоколы, для успеха которых требуется поддержка со стороны правительств.⁴⁰ В будущем, когда гомеопатам будет разрешено лечить население во время пандемий, следует применять детализированный и усовершенствованный дизайн исследования, чтобы преодолеть вмешивающиеся факторы и отклонения, которые существуют в этой базе данных. Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) затруднительны, так как пациентам может не нравиться лишение традиционной терапии при такой рискованной патологии. Таким образом, проспективное обсервационное исследование является лучшим вариантом для гомеопатии, и сравнительное исследование может быть также проведено с дополнительным традиционным лечением.

Более тесное сотрудничество между гомеопатическими организациями может быть направлено на получение достаточных доказательств. Доказательства могут быть дополнительно подкреплены за счет единообразия практики, за счет соблюдения установленных правил научной практики классической гомеопатии. Можно разработать более отточенное исследование, чтобы получить подтверждающие данные для «эпидемического симилидума» для гомеопатов. Используя модель уровней здоровья профессора Витулкаса²⁷, можно проанализировать ретроспективный анализ средств, показанных самым здоровым пациентам с COVID, и получить доказательства возможности применения одного или нескольких таких средств. Однако получение адекватного объема информации снова будет проблемой для такого исследования, и сотрудничество между гомеопатами будет иметь первостепенное значение. COVID-19, по-видимому, атакует иммунную систему больше, чем любое другое вирусное заболевание, встречавшееся до сих пор⁴¹, и гомеопатии, как системе, способной повышать иммунную эффективность,¹⁰ необходимо дать шанс продемонстрировать свою эффективность при наличии соответствующей инфраструктуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Это исследование показывает, что классическая гомеопатия была связана с улучшением состояния при инфекции SARS-CoV2. Улучшение было еще более значительным при тяжелом течении заболевания. Наличие лихорадки, как и ожидалось в соответствии с гомеопатическими принципами, было связано с более высокими шансами на улучшение. Увеличение количества необходимых гомеопатических средств и увеличение возраста были связаны с отсутствием улучшения. Хотя эта база данных полна многих мешающих факторов, о которых необходимо позаботиться в будущих исследованиях, она дает основу для научного исследования роли классической гомеопатии при инфекции SARS CoV2.

Благодарности

Авторы признательны за помощь доктору Харшите Нараянасвами, доктору Вишруте М., доктору Пудже Дхамодар и доктору Амрите Беладже за их техническую помощь. Авторы также благодарны Акшае Периасами за оказанную статистическую помощь. Авторы также благодарят Анн Соррелл за корректировку рукописи на английском языке. Список сотрудников МАКГ по COVID включен в дополнительный онлайн-документ.

Заявление о соблюдении этических норм

Институциональный комитет по этике Центра классической гомеопатии одобрил это исследование (PP/AS/01/19-20) без информированного согласия, поскольку данные о пациентах не собирались. Только деидентифицированные подробности инфекции COVID и реакции на лечение были ретроспективно отправлены лечащими врачами. Исследователям не были предоставлены какие-либо данные, устанавливающие личность пациента, и у них не было прямого контакта с пациентами.

Доступность данных

Все данные и дополнительные материалы доступны в виде дополнительного онлайн-документа.

Финансирование

Это исследование не получало финансирования.

Вклад авторов

РН придумал идею и курировал данные вместе с SM, который также написал рукопись и провел статистический анализ. ICC – это все медики, вызвавшиеся прислать данные для базы данных, а GV – проводник, аудитор и поручитель работы.

Раскрытие интересов

Авторы заполнили Форму раскрытия интересов ICMJE (доступна по запросу от соответствующего автора) и заявляют об отсутствии соответствующих интересов.

Корреспонденцию направлять:

Centre for Classical Homeopathy,
10, 6th cross, Chandra Layout Vijayanagar,
Bangalore, India – 560040
Email: research@vithoulikas.com

Submitted: April 10, 2023 BST

Accepted: May 16, 2023 BST

Список литературы

1.

Worldometer. COVID-19 Corona Virus Pandemic. Dadax. Published 2021. Accessed June 3, 2022. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

2.

Gebru AA, Birhanu T, Wendimu E, et al. Global burden of COVID-19: situational analysis and review. *Hum Antibodies*. 2021;29(2):139-148. doi:10.3233/hab-200420

[Google Scholar](#)

3.

Fan CY, Fann JCY, Yang MC, et al. Estimating global burden of COVID-19 with disability-adjusted life years and value of statistical life metrics. *J Formos Med Assoc*. 2021;120(Suppl 1):S106-S117. doi:10.1016/j.jfma.2021.05.019

[Google ScholarPubMed CentralPubMed](#)

4.

Niedermaier MS, Richeldi L, Chotirmall SH, Bai C. Rising to the challenge of COVID-19: advice for pulmonary and critical care and an agenda for research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(9):1019-1022. doi:10.1164/rccm.202003-0741ed

[Google ScholarPubMed CentralPubMed](#)

5.

Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with covid-19: Evidence from meta-analysis. *Aging*. 2020;12(7):6049-6057. doi:10.18632/aging.103000

[Google ScholarPubMed CentralPubMed](#)

6.

Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging*. 2020;12(10):9959-9981. doi:10.18632/aging.103344

[Google ScholarPubMed CentralPubMed](#)

7.

Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit*. 2020;26:e928996. doi:10.12659/msm.928996

[Google ScholarPubMed CentralPubMed](#)

8.

Wrotek S, LeGrand EK, Dzialuk A, Alcock J. Let fever do its job: the meaning of fever in the pandemic era. *Evol Med Public Health*. 2021;9(1):26-35. doi:10.1093/emph/eoaa044

[Google ScholarPubMed CentralPubMed](#)

9.

Vithoulkas G. *The Science of Homeopathy*. B. Jain Publishers; 2002.

[Google Scholar](#)

10.

Mahesh S, Mahesh M, Vithoulkas G. Could homeopathy become an alternative therapy in dengue fever? An example of 10 case studies. *J Med Life*. 2018;11(1):75-82.

[Google Scholar](#)

11.

Hahnemann S. *Organon of Medicine*. B. Jain Publishers; 2002.

[Google Scholar](#)

12.

Ministry of AYUSH. *Guidelines for Homoeopathic Practitioners for COVID 19*. Ministry of AYUSH, Govt of India; 2021.

[Google Scholar](#)

13.

Madsen R. COVID and classical homeopathy. *Homœopathic Links*. 2020;33(02):104-106. doi:10.1055/s-0040-1712954

[Google Scholar](#)

14.

Abraham SA, Tessema M, Defar A, et al. Time to recovery and its predictors among adults hospitalized with COVID-19: a prospective cohort study in Ethiopia. *PLoS One*. 2021;15(12):e0244269. doi:10.1371/journal.pone.0244269

[Google ScholarPubMed CentralPubMed](#)

15.

Voinsky I, Baristaite G, Gurwitz D. Effects of age and sex on recovery from COVID-19: analysis of 5769 Israeli patients. *J Infect.* 2020;81(2):e102-e103. doi:10.1016/j.jinf.2020.05.026

[Google Scholar](#)[PubMed](#) [CentralPubMed](#)

16.

Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv.* Published online 2020. doi:10.1101/2020.03.17.20037432

[Google Scholar](#)

17.

United Nations Office for the Coordination of Humanitarian Affairs. Humanitarian Data Exchange. v1.62.1. United Nations Organisation. Published 2022. Accessed June 3, 2022. <https://data.humdata.org/event/covid-19>

18.

Jeon SR, Kang JW, Ang L, Lee HW, Lee MS, Kim TH. Complementary and alternative medicine (CAM) interventions for COVID-19: an overview of systematic reviews. *Integr Med Res.* 2022;11(3):100842. doi:10.1016/j.imr.2022.100842

[Google Scholar](#)[PubMed](#) [CentralPubMed](#)

19.

Rossi EG. The experience of an Italian public homeopathy clinic during the COVID-19 epidemic, March-May 2020. *Homeopathy.* 2020;109(3):167-168. doi:10.1055/s-0040-1713618

[Google Scholar](#)

20.

Varanasi R, Nayak D, Khurana A. Clinical repurposing of medicines is intrinsic to homeopathy: research initiatives on COVID-19 in India. *Homeopathy.* 2021;110(03):198-205. doi:10.1055/s-0041-1725988

[Google Scholar](#)

21.

Jethani B, Gupta M, Wadhvani P, et al. Clinical characteristics and remedy profiles of patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Homeopathy.* 2021;110(02):086-093. doi:10.1055/s-0040-1718584

[Google Scholar](#)

22.

Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and outcomes of hospitalized patients in South Africa during the COVID-19 omicron wave compared with previous waves. *JAMA.* 2022;327(6):583-584. doi:10.1001/jama.2021.24868

[Google Scholar](#)[PubMed](#) [CentralPubMed](#)

23.

Rogier T, Eberl I, Moretto F, et al. COVID-19 or not COVID-19? Compared characteristics of patients hospitalized for suspected COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(9):2023-2028. doi:10.1007/s10096-021-04216-3

[Google Scholar](#)[PubMed](#) [CentralPubMed](#)

24.

Larsen JR, Martin MR, Martin JD, Kuhn P, Hicks JB. Modeling the onset of symptoms of COVID-19. *Front Public Health.* 2020;8:473. doi:10.3389/fpubh.2020.00473

[Google Scholar](#)[PubMed](#) [CentralPubMed](#)

25.

Mahesh S, van der Werf E, Mallappa M, Vithoulkas G, Lai NM. Long-term health effects of antipyretic drug use in the ageing population: protocol for a systematic review. *F1000Res.* 2020;9:1288. doi:10.12688/f1000research.27145.1

[Google Scholar](#)[PubMed](#) [CentralPubMed](#)

26.

Mahesh S, Mallappa M, Habchi O, et al. Appearance of Acute Inflammatory State Indicates Improvement in Atopic Dermatitis Cases Under Classical Homeopathic Treatment: A Case Series. *Clin Med Insights Case Rep.* 2021;14:1179547621994103. doi:10.1177/1179547621994103

[Google Scholar](#)[PubMed](#) [CentralPubMed](#)

27.

Vithoulkas G. *Levels of Health.* International Academy of Classical Homeopathy; 2019.

[Google Scholar](#)

28.

Cann SAH. Fever: could a cardinal sign of COVID-19 infection reduce mortality? *Am J Med Sci.* 2021;361(4):420-426. doi:10.1016/j.amjms.2021.01.004

[Google ScholarPubMed CentralPubMed](#)

29.

Steiner AA. Should we let fever run its course in the early stages of COVID-19? *J R Soc Med.* 2020;113(10):407-409. doi:10.1177/0141076820951544

[Google ScholarPubMed CentralPubMed](#)

30.

Guihur A, Rebeaud ME, Fauvet B, Tiwari S, Weiss YG, Goloubinoff P. Moderate fever cycles as a potential mechanism to protect the respiratory system in COVID-19 patients. *Front Med.* 2020;7(583):564170. doi:10.3389/fmed.2020.564170

[Google ScholarPubMed CentralPubMed](#)

31.

Bhavani SV, Huang ES, Verhoef PA, Churpek MM. Novel temperature trajectory subphenotypes in COVID-19. *Chest.* 2020;158(6):2436-2439. doi:10.1016/j.chest.2020.07.027

[Google ScholarPubMed CentralPubMed](#)

32.

Waisse S, Oberbaum M, Frass M. The hydra-headed coronaviruses: implications of COVID-19 for homeopathy. *Homeopathy.* 2020;109(03):169-175. doi:10.1055/s-0040-1714053

[Google Scholar](#)

33.

Jewett DB. Homeopathy in Influenza-A chorus of fifty in harmony. *J Am Inst Homeopathy.* 1921;1921:1038-1043.

[Google Scholar](#)

34.

Hahnemann S. Cure and prevention of scarlet fever. In: Dudgeon RE, ed. *The Lesser Writings of Samuel Hahnemann.* B Jain Publishers (P) Ltd; 2004:369-389.

[Google Scholar](#)

35.

Von Boenninghausen CMF. *Concerning the Curative Effects of Thuja in Small-Pox.* B. Jain Publishers (P) Ltd; 2012.

[Google Scholar](#)

36.

Nayak D, Chadha V, Jain S, et al. Effect of adjuvant homeopathy with usual care in management of thrombocytopenia due to dengue: a comparative cohort study. *Homeopathy.* 2019;108(3):150-157. doi:10.1055/s-0038-1676953

[Google Scholar](#)

37.

Dilip C, Saraswathi R, Krishnan PN, et al. Comparative evaluation of different systems of medicines and the present scenario of chikungunya in Kerala. *Asian Pac J Trop Med.* 2010;3(6):443-447. doi:10.1016/s1995-7645(10)60106-x

[Google Scholar](#)

38.

Shastri V, Patel G, Shah P. A study of efficacy of homeopathic management of chikungunya. *Natl J Integr Res Med.* 2021;12(2):57-60.

[Google Scholar](#)

39.

Chaudhary A, Khurana A. A review on the role of Homoeopathy in epidemics with some reflections on COVID-19 (SARS-CoV-2). *Indian J Res Homoeopathy.* 2020;14(2):100-109. doi:10.4103/ijrh.ijrh_34_20

[Google Scholar](#)

40.

Adler UC, Adler MS, Hotta LM, et al. Homeopathy for Covid-19 in Primary Care: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2021;22(1):109. doi:10.1186/s13063-021-05071-5

[Google ScholarPubMed CentralPubMed](#)

41.

Shanmugam C, Mohammed AR, Ravuri S, Luthra V, Rajagopal N, Karre S. COVID-2019 – a comprehensive pathology insight. *Pathol Res Pract.* 2020;216(10):153222. doi:10.1016/j.prp.2020.153222

