



Министерство здравоохранения Российской Федерации  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

# Эволюция подходов к профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции

---

О.М. Драпкина

директор ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России,  
член-корр. РАМН



# Профилактика новой коронавирусной инфекции

## Временные методические рекомендации Минздрава России

(версия 13 от 14.10.2021)

### Меры неспецифической профилактики, направленные на:

#### Источник инфекции

- диагностические;
- лечебные;
- изоляционные, включая госпитализацию по клиническим и эпидемиологическим показаниям.

#### Механизм передачи

- очаговая дезинфекция: - текущая - и заключительная;
- соблюдение правил личной гигиены (мытье рук, использование антисептиков, медицинских масок, перчаток);
- использование СИЗ для медработников;
- обеззараживание и утилизация медицинских отходов класса В.

#### Контингент

- экстренная профилактика;
- режимно-ограничительные мероприятия, включая клиническое наблюдение и карантин;
- обследование на SARS-CoV-2 при появлении клинических признаков инфекции.

### Специфическая профилактика

В РФ для специфической профилактики COVID-19 у взрослых **зарегистрированы шесть вакцин.**

Вакцины Гам-Ковид-Вак и ЭпиВакКорона **разрешены для использования у лиц старше 60 лет,**

КовиВак и ЭпиВакКорона-Н у лиц 18-60 лет

### Медикаментозная профилактика\*

- **для взрослых**  
введение интраназальных форм ИФН-α и/или умифеновира;
- **для беременных**  
только интраназальное введение рИНФ-α2b.

\*Подробнее в приложении 9

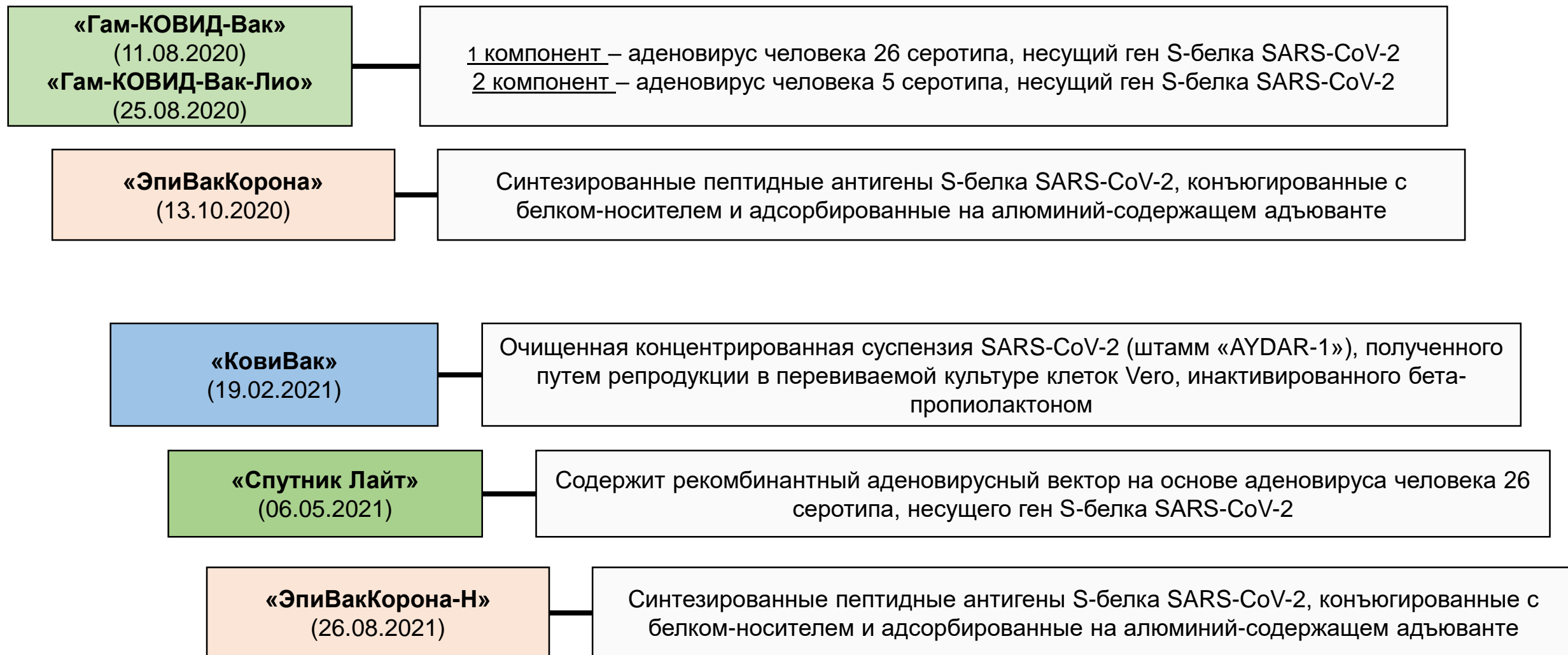




# Разработка вакцин против COVID-19 в РФ

С **07.12.2020** в РФ началась масштабная вакцинация против COVID-19 отдельных групп населения

С **18.01.2021** в РФ началась массовая вакцинация населения против COVID-19





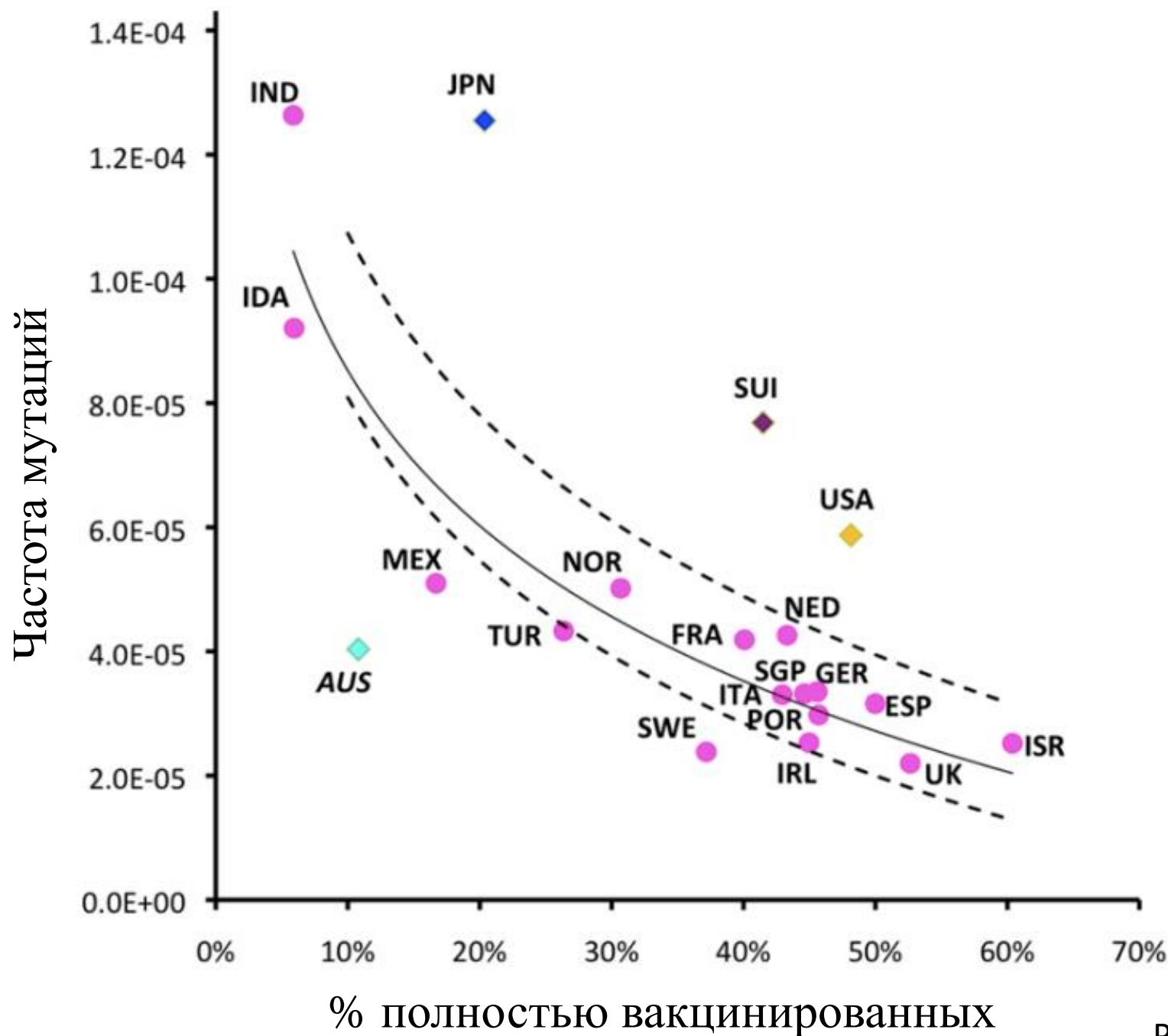
# **Федеральный дистанционный консультативный центр по вопросам вакцинации против новой коронавирусной инфекции на базе ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России**

- Создана СОП по вакцинации, разработана гибкая матрица расстановки медицинского персонала для оптимизации пропускной способности пунктов вакцинации. Создан Интерактивный образовательный модуль для врачей «Вакцинация против новой коронавирусной инфекции: как повысить эффективность, качество и пропускную способность».
- Разработаны дополнительные профессиональные программы повышения квалификации по вакцинации взрослого населения против новой коронавирусной инфекции (COVID-19) для медицинских ВУЗов, врачей, среднего медицинского персонала.
- Создана горячая линия для населения, телеграмм-канал «Все о вакцинации»
- Разработаны и актуализированы временные методические рекомендации «Порядок вакцинации взрослого населения против COVID-19» (опубликована 6-я версия, проводится работа над 7-й версией).





# Вакцинация и новые мутации SARS-CoV-2





# Актуальные вопросы о вакцинации против COVID-19

- Вакцинация и репродуктивное здоровье?
- Вакцинация в период беременности и кормления грудью?
- Вакцинация и хронические неинфекционные заболевания?
- Вакцинация и онкологические заболевания?
- Вакцинация и побочные эффекты?
- Связана ли выраженность заболевания COVID-19 с выраженностью и стойкостью иммунного ответа?
- Как долго сохраняется вируснейтрализующая активность иммунитета после болезни и вакцинации?
- Что влияет на устойчивость иммунитета к SARS-CoV-2?
- Необходимо ли обновление вакцин с учетом появления новых штаммов SARS-CoV-2? и др.



# Особенности иммунного ответа к SARS-CoV-2

Cellular & Molecular Immunology

www.nature.com/cmi

ARTICLE OPEN

**A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity**

Vincent Legros<sup>1,2</sup>, Solène Denolly<sup>1</sup>, Manon Vogrig<sup>3,4</sup>, Bertrand Boson<sup>1</sup>, Eglantine Siret<sup>1</sup>, Josselin Rigail<sup>3,4</sup>, Sylvie Pillet<sup>3,5</sup>, Florence Grattard<sup>3,5</sup>, Sylvie Gonzalo<sup>3</sup>, Paul Verhoeven<sup>3,5</sup>, Omran Allatif<sup>1</sup>, Philippe Berthelot<sup>3,6</sup>, Carole Pélissier<sup>7</sup>, Guillaume Thiery<sup>8</sup>, Elisabeth Botelho-Nevers<sup>3,6</sup>, Guillaume Millet<sup>9</sup>, Jérôme Morel<sup>10</sup>, Stéphane Paul<sup>4,5</sup>, Thierry Walzer<sup>1</sup>, François-Loïc Cosset<sup>9</sup>, Thomas Bourlet<sup>3,5</sup> and Bruno Pozzetto<sup>3,5</sup>

Вирус-нейтрализующая активность сывороток выраженно коррелирует с тяжестью COVID-19 и уровнем IgG к S-белку.

Legros V, Denolly S, Vogrig M. A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity. *Cell Mol Immunol.* 2021;18:318–327.



**Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study**

Wan Ni Chia<sup>1</sup>, Feng Zhu<sup>2</sup>, Sean Wei Xiang Ong, Barnaby Edward Young, Siew-Wai Fong, Nina Le Bert, Chee Wah Tan, Charles Tiu, Jinyan Zhang, Seow Yen Tan, Sutinder Padda, Yi-Hao Chan, Christine Y L Tham, Kamini Kunasegaran, Mark I-C Chen, Jenny G H Low, Yee-Sin Leo, Laurent Renis, Antonio Bertoletti, Lisa F P Ng, David Chien Lye, Lin-Fa Wang

**Summary**

**Background** Studies have found different waning rates of neutralising antibodies compared with binding antibodies against SARS-CoV-2. The impact of neutralising antibody waning rate at the individual patient level on the longevity of immunity remains unknown. We aimed to investigate the peak levels and dynamics of neutralising antibody waning and IgG avidity maturation over time, and correlate this with clinical parameters, cytokines, and T-cell responses.

*Lancet Microbe* 2021; 2: e240–e249  
Published Online  
March 23, 2021  
[https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00029-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00029-2)

Устойчивость нейтрализующих антител связана с тяжестью заболевания и уровнем провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста.

Chia WN, Zhu F, Ong SWX. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study. *Lancet Microbe.* 2021;2:e240–e249.



frontiers  
in immunology

ORIGINAL RESEARCH  
published: 16 August 2021  
doi: 10.3389/fimmu.2021.722027

**Occurrence of COVID-19 Symptoms During SARS-CoV-2 Infection Defines Waning of Humoral Immunity**

OPEN ACCESS

Jun Wu<sup>1,2\*</sup>, Bo-Yun Liang<sup>1,2\*</sup>, Yao-Hui Fang<sup>2\*</sup>, Hua Wang<sup>1,2\*</sup>, Xiao-Li Yang<sup>1,2\*</sup>, Shu Shen<sup>2</sup>, Liang-Kai Chen<sup>4</sup>, Su-Meng Lu<sup>1,2</sup>, Si-Hong Lu<sup>1,2</sup>, Tian-Dan Xiang<sup>1</sup>, Jia Liu<sup>1,2</sup>, Yu Thuy Khanh Le-Trilling<sup>5,6</sup>, Meng-Ji Lu<sup>5,6</sup>, Dong-Liang Yang<sup>1,2</sup>, Fei Deng<sup>2\*</sup>, Ulf Dittmer<sup>5,6\*</sup>, Mirko Trilling<sup>5,6\*</sup> and Xin Zheng<sup>1,2\*</sup>

**Edited by:**

Maria Poppe,

University of Calgary, Canada

**Reviewed by:**

Calvin E. Hsieh,

Kash School of Medicine at Mount

Sinai, United States

Verónica (Bollmann),

Emory University, United States

<sup>1</sup> Department of Infectious Diseases, Union Hospital, Tongji Medical College, Huashong University of Science and Technology, Wuhan, China, <sup>2</sup> Joint International Laboratory of Infection and Immunity, Huashong University of Science and Technology, Wuhan, China, <sup>3</sup> State Key Laboratory of Virology, Wuhan Institute of Virology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan, China, <sup>4</sup> Ministry of Education Key Lab of Environment and Health, School of Public Health, Tongji Medical College, Huashong University of Science and Technology, Wuhan, China, <sup>5</sup> Institute for Virology, University Hospital of Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany

Титры нейтрализующих антител у пациентов с симптомами COVID-19 значительно выше и устойчивее по сравнению с таковыми у лиц с бессимптомным течением COVID-19.

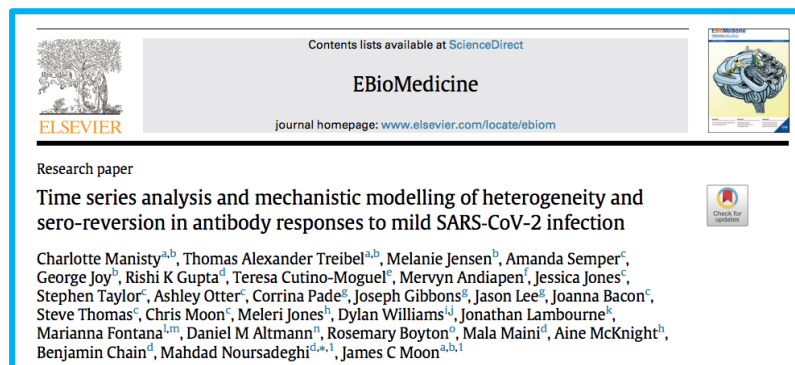
Снижение титра антител в динамике происходит чаще и быстрее у лиц с бессимптомным течением COVID-19.

Wu, Jun et al. "Occurrence of COVID-19 Symptoms During SARS-CoV-2 Infection Defines Waning of Humoral Immunity." *Frontiers in immunology* vol. 12 722027. 16 Aug. 2021, doi:10.3389/fimmu.2021.722027.



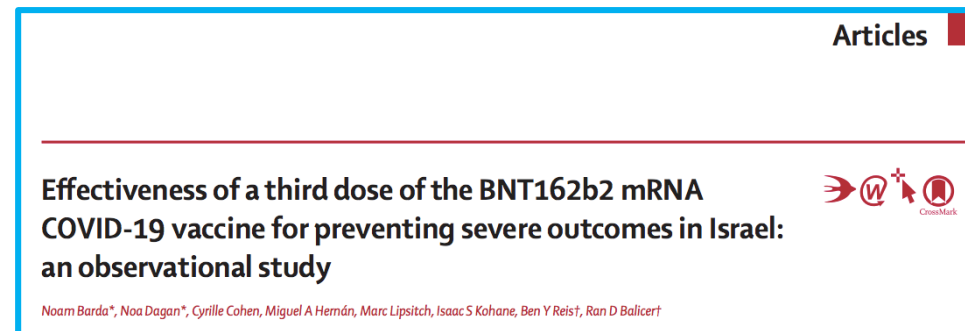


# Особенности иммунного ответа к SARS-CoV-2



21,7% исходно серопозитивных лиц с легкой степенью тяжести COVID-19 по истечении 4-5 месяцев становятся серонегативными.

Manisty Charlotte et al. Time series analysis and mechanistic modelling of heterogeneity and seroreversion in antibody responses to mild SARS-CoV-2 infection. *EBioMedicine* vol. 65 (2021): 103259. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103259



Риск госпитализации ниже на 93%, риск тяжелого заболевания ниже на 92%, а риск смерти на 81% у лиц, получивших три дозы вакцины, по сравнению с людьми, привитыми дважды.

Эффективность бустерной вакцины одинакова для всех возрастных групп и обоих полов.

Noam Barda, Noa Dagan, Cyrille Cohen et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study, *The Lancet*, 2021, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02249-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02249-2)





# СИРИУС (Состояние Иммунной системы и исходы у лиц, вакцинированных против вируса SARS-CoV2)

**Цель исследования:** в рамках проспективного наблюдательного исследования изучить особенности иммунного статуса и исходы у лиц, вакцинированных против вируса SARS-CoV-2.

**Запланировано шесть визитов :** Визит 1 (исходный), Визит 2 (через 2 недели после вакцинации), Визит 3 (3 месяца), Визит 4 (6 месяцев), Визит 5 (9 месяцев), Визит 6 (12 месяцев).

Включено более **2000** человек, обратившихся в КДЦ ФГБУ «НМИЦ ТПМ» МЗ РФ для проведения вакцинации против вируса SARS-CoV-2, не переносивших ранее COVID-19 и вакцинацию против вируса SARS-CoV-2.

Уровень АТ IgG к S белку			Референс	P
Сроки	Гам-КОВИД-Вак	КовиВак		
1 Визит (до вакцинации), ВАУ/мл	6,2	6,9	10,0	0,847
2 Визит (введение 2-го компонента), ВАУ/мл	<b>250</b> (99; 540)	7 (5;162)	10,0	<b>&lt; 0,001</b>
3 Визит (42 дня после 1-го Визита), ВАУ/мл	<b>527</b> (196;580)	21 (7;210)	10,0	<b>&lt;0,001</b>



# СИРИУС (оценка плазменного гемостаза)

статистически значимого влияния на динамику показателей гемостаза вакцинация не оказала

## Визуализация

Снимки получены с помощью системы лабораторной диагностической "Регистратор Тромбодинамики Т-2"

скорость роста, V, [мкм/мин]

размер сгустка, Cs, [мкм]

время появления спонтанных сгустков, Tsp, [мин]

Норма

Гипокоагуляция

Гиперкоагуляция

Гиперкоагуляция  
Спонтанные сгустки

Гиперкоагуляция  
Спонтанные сгустки  
Фибринолиз

(20 - 29)

15

40

35

возможен  
качественный  
анализ

(800 - 1200)

400

2000

1600

возможен  
качественный  
анализ

> 30

-

-

15

возможен  
качественный  
анализ

V (скорость роста фибринового сгустка) мкм/мин

Референс

P

Сроки

Гам-КОВИД-Вак

КовиВак

1 Визит (до вакцинации)

25,7 (23,6; 30,6)

26,5 (24,5; 29,4)

20-29

0,450

2 Визит (введение 2-го компонента)

27,3 (23,9; 31,2)

26,9 (22,4; 30,7)

20-29

0,380

3 Визит (42 дня после 1-го Визита)

26,9 (24,2; 30,9)

27,8 (24,5; 30,7)

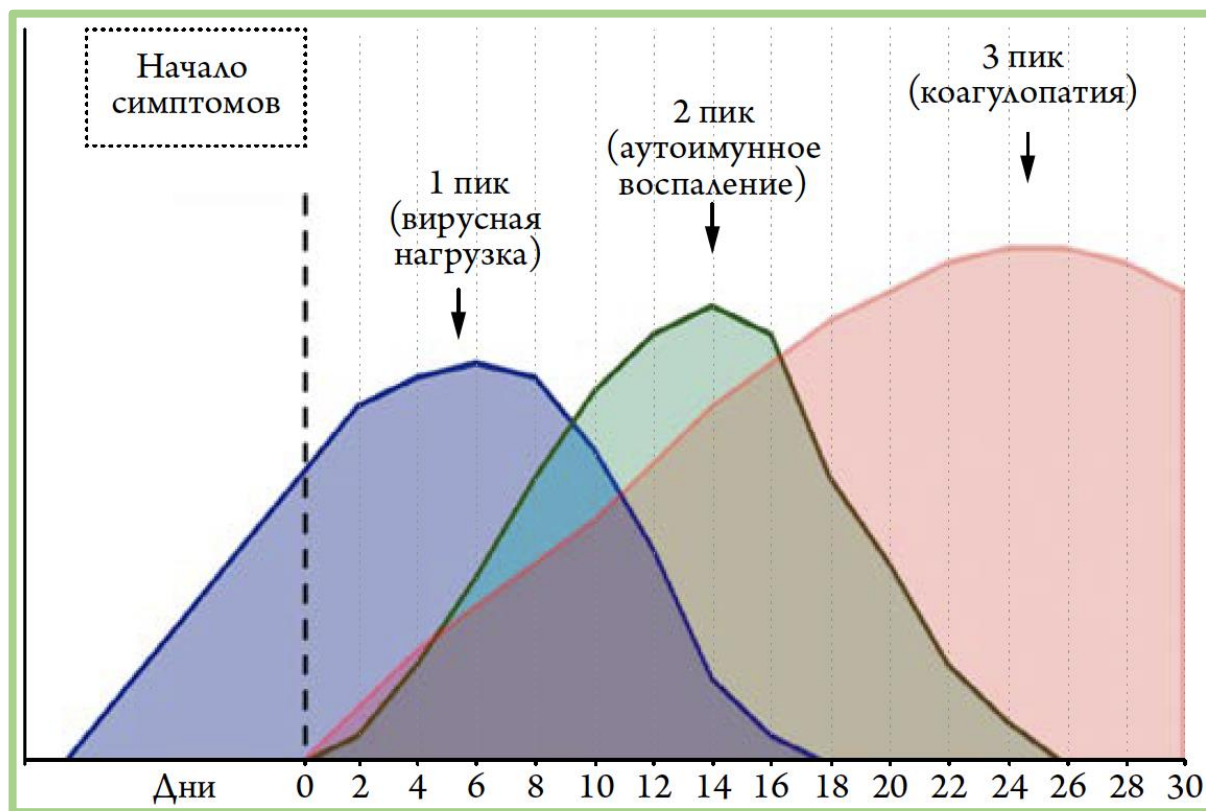
20-29

0,423





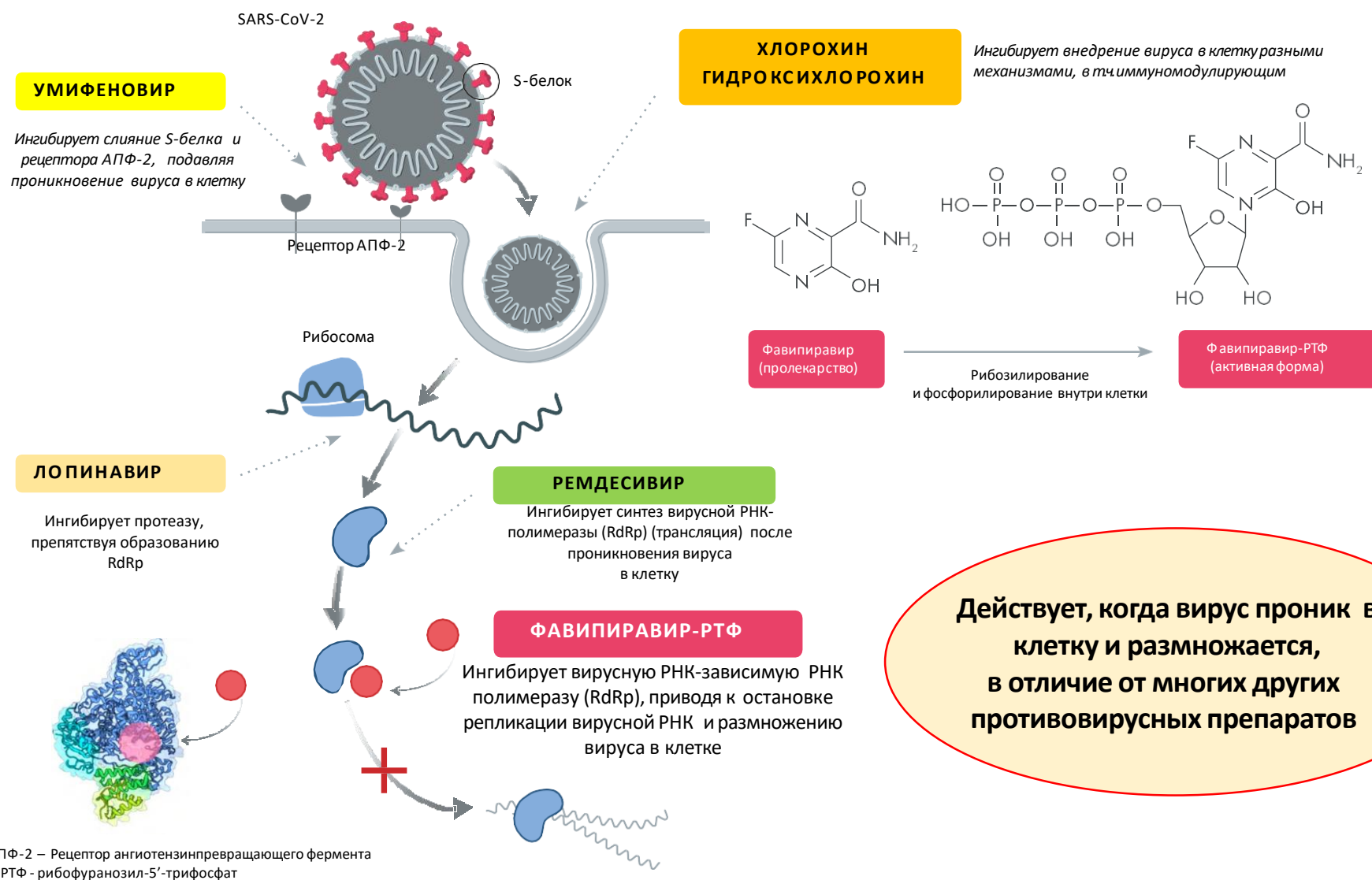
# Основные звенья направления терапии новой коронавирусной инфекции



1. Профилактика проникновения и репликации вируса
2. Устранение избыточного иммунного ответа и воспаления
3. Антитромботическая терапия



# Механизмы противовирусного действия. Точки приложения

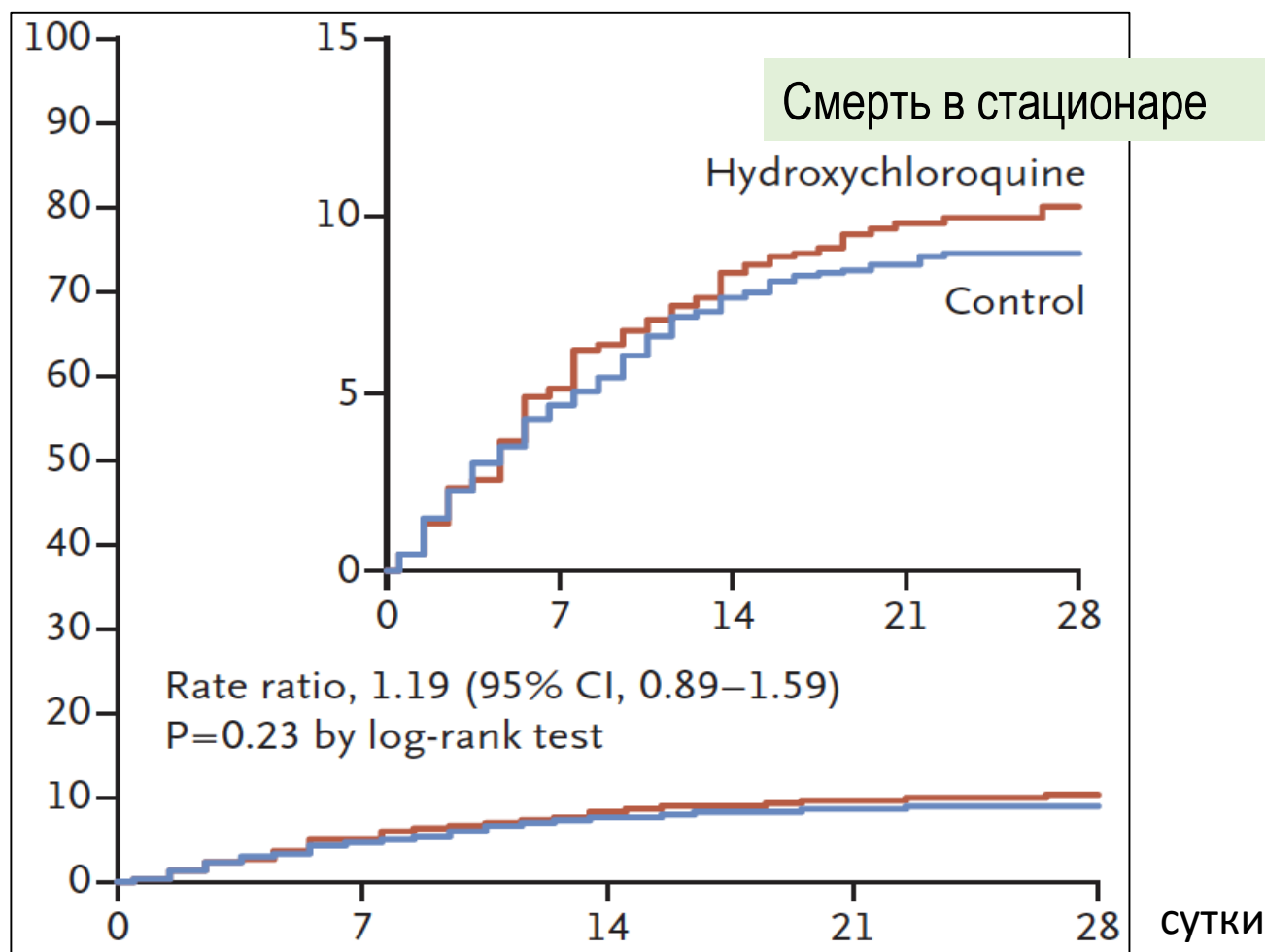






# Гидроксихлорохин в лечении новой коронавирусной инфекции у госпитализированных больных

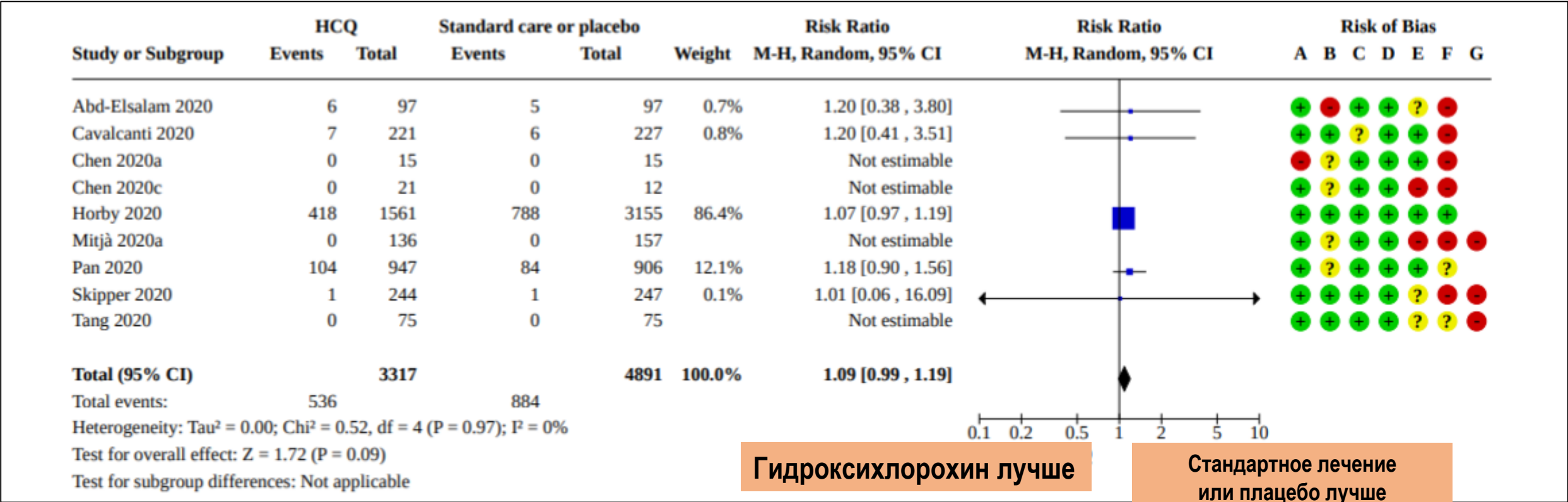
Рандомизированное исследование SOLIDARITY (n=5 042)





# Гидроксихлорохин в профилактике и лечении новой коронавирусной инфекции: мета-анализ контролируемых исследований

## Смерть от всех причин

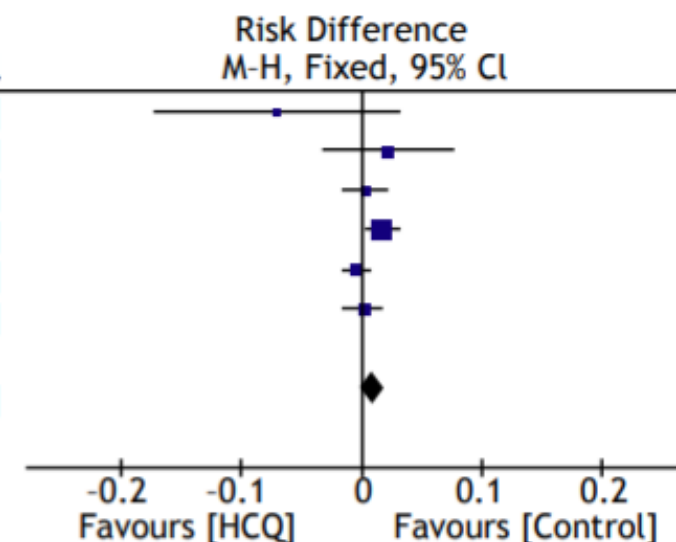




# Гидроксихлорохин в до- и постконтактной профилактике новой коронавирусной инфекции: мета-анализ контролируемых исследований

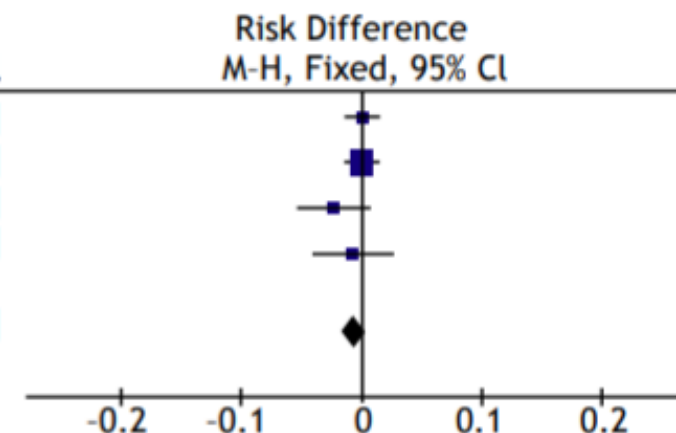
## Положительный ПЦР тест

Study or Subgroup	HCQ		Control		Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Abella BS 2021	4	64	8	61	2.0%	-0.07 [-0.17, 0.03]
Barnabas RV 2021	58	353	48	336	11.3%	0.02 [-0.03, 0.08]
Boulware DR 2020	11	414	9	407	13.5%	0.00 [-0.02, 0.03]
Mitjà O 2021	65	1206	47	1279	40.7%	0.02 [-0.00, 0.03]
Rajasingham R (a) 2020	4	494	6	494	16.2%	-0.00 [-0.02, 0.01]
Rajasingham R (b) 2020	7	495	6	494	16.2%	0.00 [-0.01, 0.02]
Total (95% CI)		3026		3071	100.0%	0.01 [-0.00, 0.02]
Total events	148		124			
Heterogeneity: $\chi^2 = 7.68$ , $df = 5$ ( $P = 0.17$ ); $I^2 = 35\%$						
Test for overall effect: $Z = 1.53$ ( $P = 0.13$ )						



## ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ

Study or Subgroup	HCQ		Control		Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Boulware DR 2020	1	414	1	407	15.5%	-0.00 [-0.01, 0.01]
Mitjà O 2021	11	1206	12	1279	47.0%	-0.02 [-0.01, 0.01]
Rajasingham R (a) 2020	4	494	10	494	18.7%	-0.01 [-0.03, 0.00]
Rajasingham R (b) 2020	8	495	10	494	18.7%	-0.00 [-0.02, 0.01]
Total (95% CI)		2609		2674	100.0%	-0.00 [-0.01, 0.00]
Total events	24		33			
Heterogeneity: $\chi^2 = 2.84$ , $df = 3$ ( $P = 0.42$ ); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: $Z = 1.12$ ( $P = 0.26$ )						



Гидроксихлорохин лучше

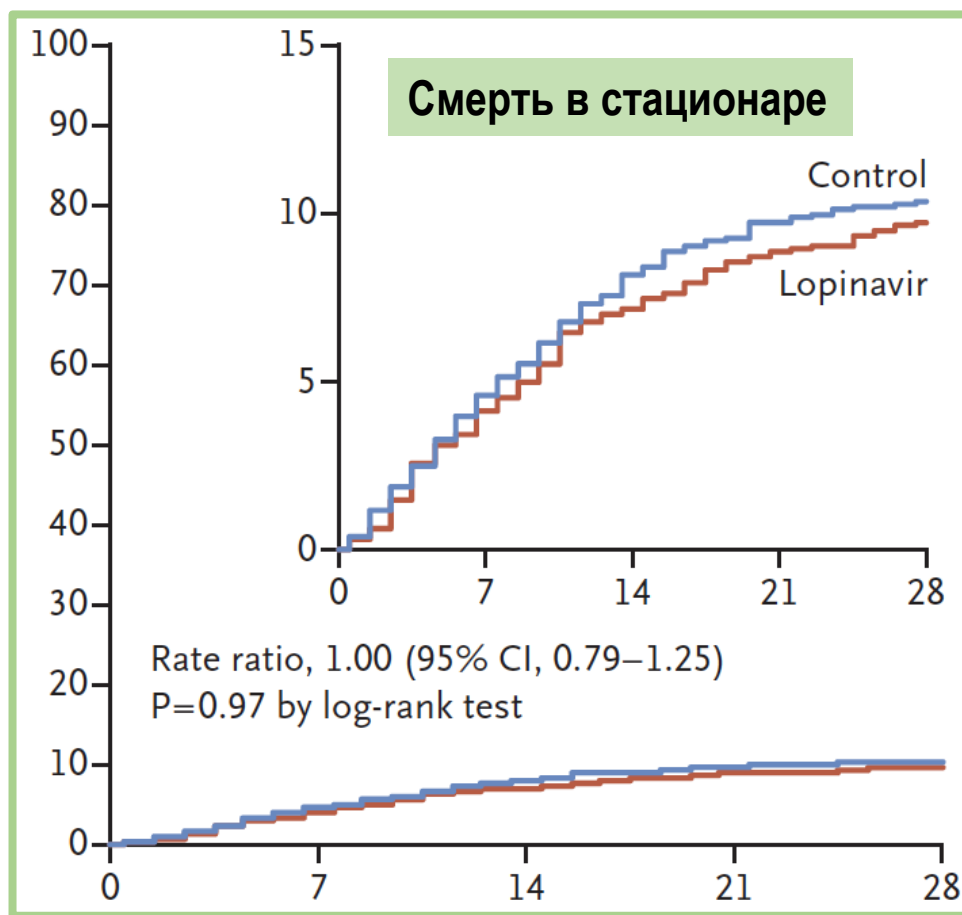
Контроль лучше



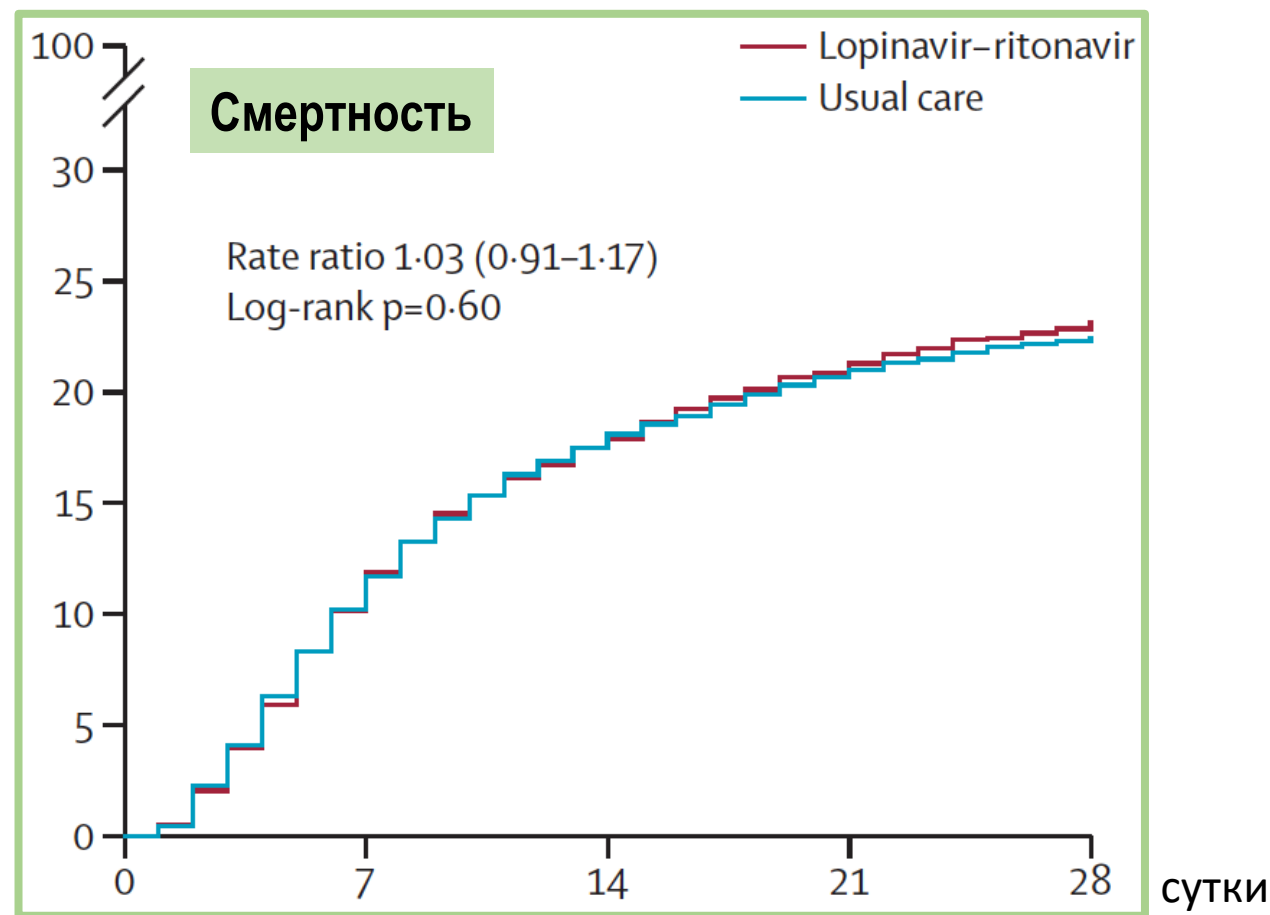


# Лопинавир/ритонавир в лечении новой коронавирусной инфекции у госпитализированных больных

## Рандомизированное исследование SOLIDARITY (n=5 499)



## Рандомизированное исследование RECOVERY (n=1 616)





# Эволюция схем лекарственной терапии новой коронавирусной инфекции в РФ

ВЕРСИИ 1 2 3 29.01. - 03.02. - 03.03.	ВЕРСИЯ 4 27.03.	ВЕРСИЯ 5 08.04.	ВЕРСИЯ 6 28.04.	ВЕРСИЯ 7 03.06.
1) Лопинавир+Ритонавир 2) Рекомбинантный ИФН-бета-1b 3) Рекомбинантный ИФН-α 4) Рибавирин	1) Лопинавир+Ритонавир 2) Рекомбинантный ИФН-бета-1b 3) Рекомбинантный ИФН-α  1) Хлорохин 2) Гидроксихлорохин	1) Лопинавир+Ритонавир 2) Рекомбинантный ИФН-бета-1b 3) Рекомбинантный ИФН-α  1) Хлорохин 2) Гидроксихлорохин 3) Мефлохин	1) Лопинавир+Ритонавир 2) Рекомбинантный ИФН-бета-1b 3) Рекомбинантный ИФН-α 4) Умифеновир  1) Хлорохин 2) Гидроксихлорохин 3) Мефлохин	1) Фавипиравир 2) Лопинавир+Ритонавир 3) Рекомбинантный ИФН-бета-1b 4) Рекомбинантный ИФН-α 5) Умифеновир  1) Гидроксихлорохин 2) Мефлохин
ВЕРСИЯ 8 (8.1) 03.09.2020	ВЕРСИЯ 9 27.10.2020	ВЕРСИЯ 10 08.02.2021	ВЕРСИЯ 11 07.05.2021	ВЕРСИИ 12 и 13 21.09. – 14.10
1) Фавипиравир 2) Ремдесивир 3) Рекомбинантный ИФН-α 4) Умифеновир  1) Гидроксихлорохин	1) Фавипиравир 2) Ремдесивир 3) Рекомбинантный ИФН-α 4) Умифеновир  1) Гидроксихлорохин	1) Фавипиравир 2) Ремдесивир 3) Рекомбинантный ИФН-α 4) Умифеновир  1) Гидроксихлорохин	1) Фавипиравир 2) Ремдесивир 3) Рекомбинантный ИФН-α 4) Умифеновир 5) Иммуноглобулин против COVID-19	1) Фавипиравир 2) Ремдесивир 3) Рекомбинантный ИФН-α 4) Умифеновир 5) Иммуноглобулин против COVID-19

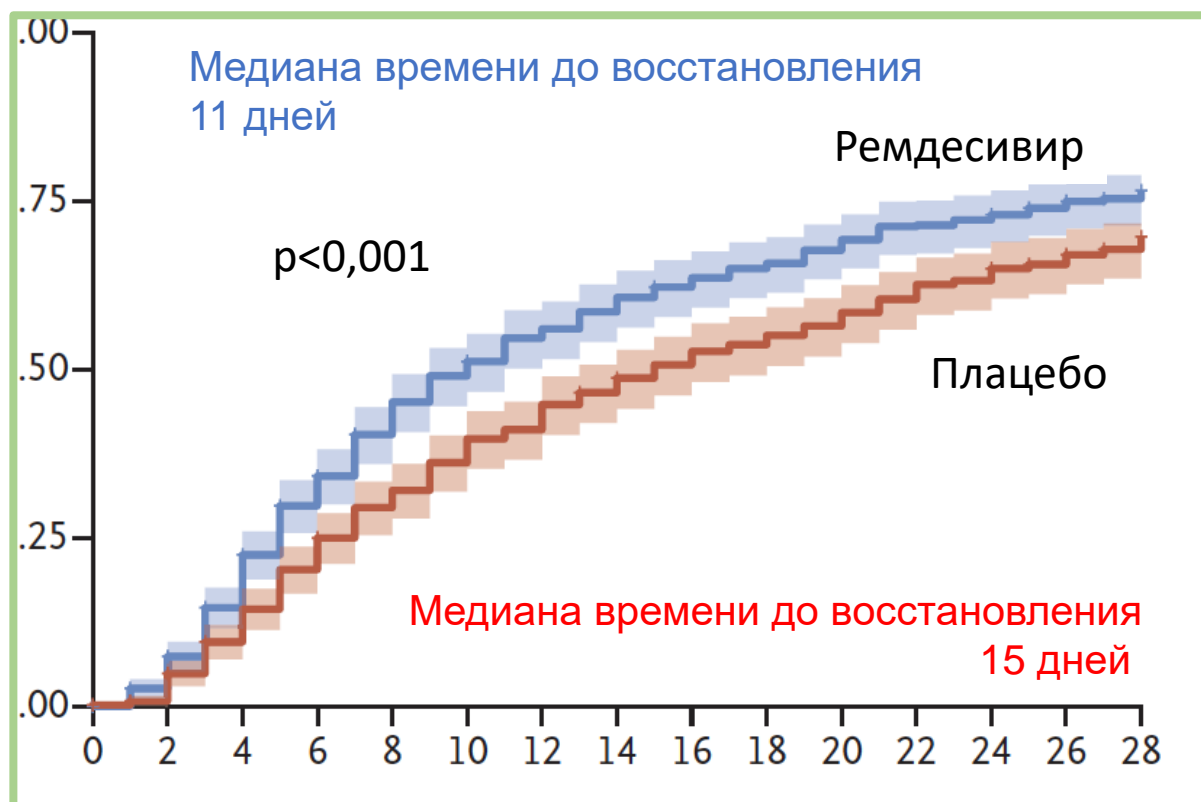


# Ремдесивир в лечении новой коронавирусной инфекции у госпитализированных больных

## Исследование АСТТ-1 (n=1 062)

### Больные с восстановлением

(выписка или продолжение госпитализации только для контроля распространения инфекции)



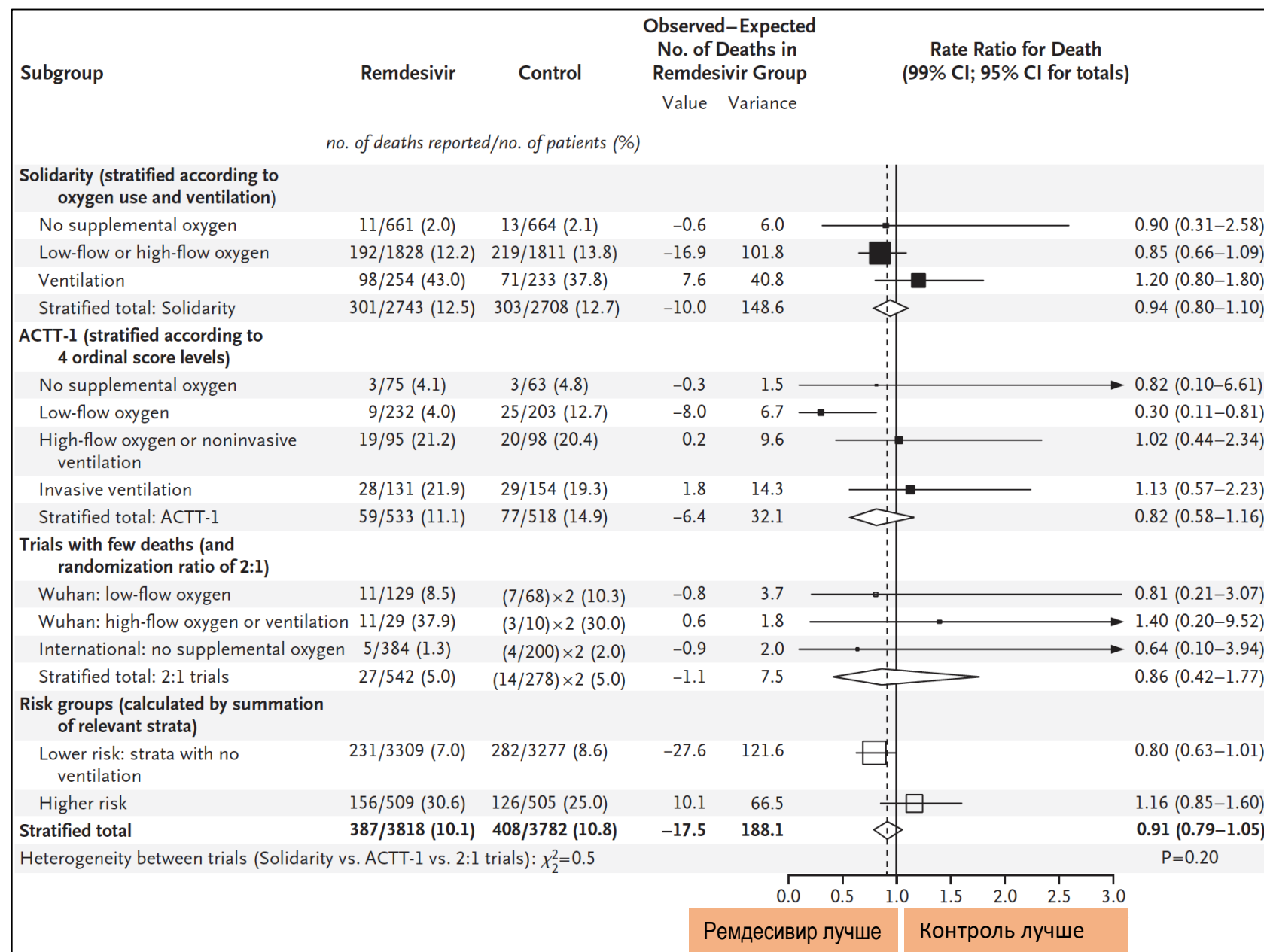
Тенденция к снижению смертности в группе ремдесивира  
(OR 0,73 при 95% границах ДИ 0,52-1,03)







# Смертность на применении ремдесивир в лечении новой коронавирусной инфекции у госпитализированных больных: мета-анализ рандомизированных исследований





# Антивирусные моноклональные антитела

	Касиривимаб + Имдевимаб (Рош)	Бамланивимаб + Этесевимаб (Лилли)	Сотровимаб (ГлаксоСмитКляйн)	Регданвимаб (Селлтрион)
Исследование у пациентов без кислородной поддержки <sup>1-2</sup>				
Число участников	4567	1035	868	?
Снижение риска госпитализации/смерти	70%	70%	85%	72%
Исследование у пациентов с кислородной поддержкой <sup>3-5</sup>				
Число участников	9785	314	-	-
Снижение риска смерти (серонегативные пациенты)	20%	Исследование бамланивимаба не показало эффективности у госпитализированных пациентов <sup>4</sup>	В открытых источниках сведений о проводимых исследованиях не обнаружено	В открытых источниках сведений о проводимых исследованиях не обнаружено
Постконтактная профилактика				
Число участников	1505	966	-	-
Снижение риска заражения	66%	57%	-	-

1. Информация для медицинских работников – разрешение на экстренное использование, США.  
2. <https://www.ema.europa.eu/en> 3. Horby PW, et al. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.15.21258542> 4. Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, et al. Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;326(1):46–55. 5. <https://clinicaltrials.gov/> 6. O'Brien MP. Et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. NEJM. August 4, 2021.







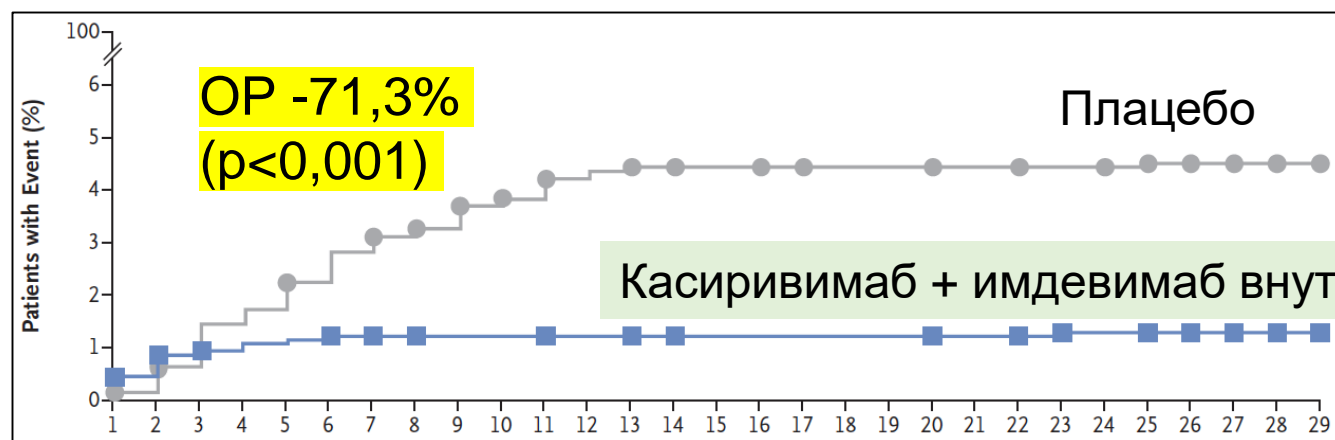
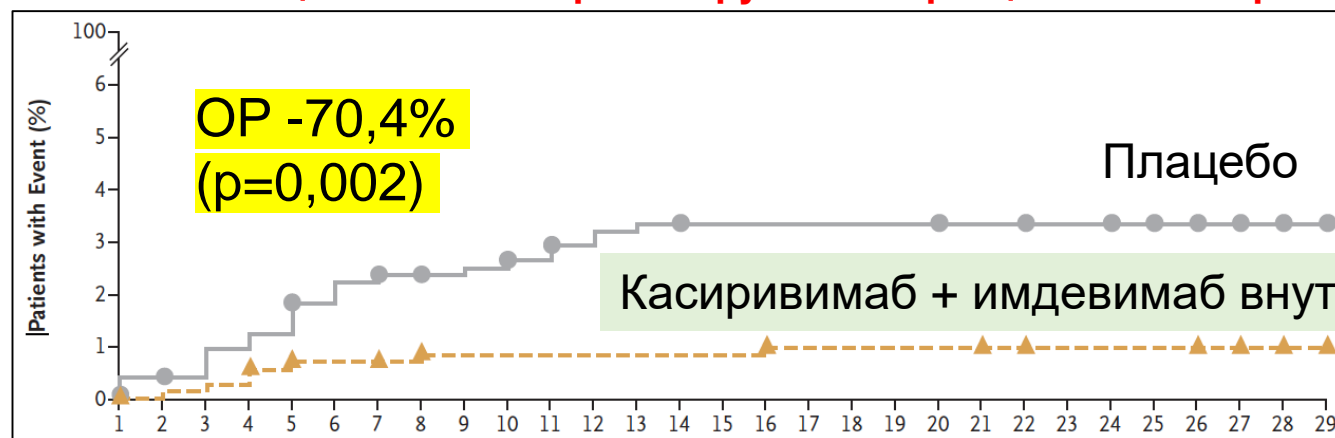
# Комбинация моноклональных антител к вирусу SARS-COV-2 у амбулаторных больных с давностью симптомов не более 7 дней и факторами риска тяжелого течения заболевания.

Рандомизированное контролируемое исследование REGEN-CON (n=4 180).

## Госпитализация с новой коронавирусной инфекцией или смерть

В обеих группах медиана времени до исчезновения симптомов

10 против 14 дней  
( $p < 0,001$ )





# Коктейль из антител (Казирививмаб и Имдевимаб)\* для борьбы с новой коронавирусной инфекцией

**Что:** Высокоспецифичные антитела созданные на основе антител, выделенных у выздоровевших от COVID-19 пациентов<sup>1</sup>

**Как работает:** 2 высокоактивных вирус-нейтрализующих антитела, связываются с вирусом SARS-CoV-2 и останавливают его репликацию<sup>1</sup>

**Применение:** Однократно (внутривенно или подкожно) для лечения и профилактики<sup>1</sup>

## Лечение амбулаторных пациентов<sup>1</sup>

Разрешен к применению в США и ЕС

Результаты КИ (n=4567):

↓ риска госпитализации или смерти на 70%  
↓ времени до разрешения симптомов на 4 дня  
значимое ↓ вирусной нагрузки  
профиль безопасности сопоставим с плацебо

## Лечение госпитализированных пациентов<sup>2</sup>

Результаты КИ (n=9785):

↓ риска смерти на 20% у серонегативных\*\* пациентов  
↓ риска перехода на мех. вентиляцию и длительности госпитализации на 4 дня у серонегативных пациентов

## Экстренная профилактика<sup>3</sup>

Предварительные результаты КИ (n=1505):

↓ продолжительности симптомов на 93%  
↓ снижение риска симптоматического течения COVID-19 на 81%  
профиль безопасности сопоставим с плацебо



Имдевимаб



Казирививмаб

## Особенности:

- снижает способность мутантных вирусов сохраняться после лечения и защищает от возникновения новых вариантов<sup>1</sup>
- активен против новых штаммов (Британский, Южно-Африканский, Бразильский, Индийский)<sup>1</sup>

\* Препарат не зарегистрирован в РФ

\*\* Серонегативные пациенты (без антител к вирусу) умирают в 2 раза чаще по сравнению с серопозитивными пациентами.

M-RU-00003855 – июль – Информация для специалистов здравоохранения

1. Пресс релиз от 23.03.2021 <https://ml-eu.globenewswire.com/Resource/Download/27bbefa1-d6eb-40f6-80a8-fbe50f313b1c>

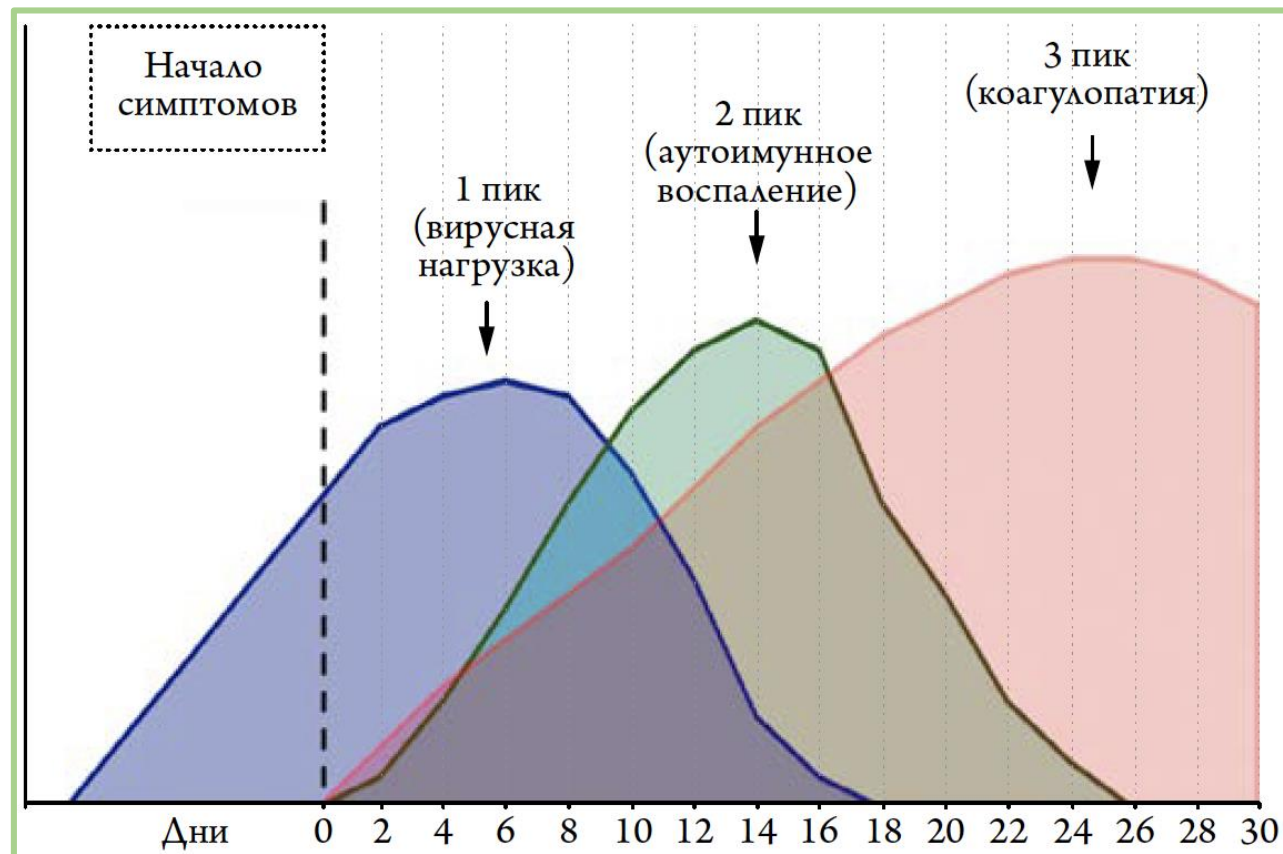
2. Приведены данные исследования с дозой 8000 мг. Horby PW, et al. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.15.21258542>

3. Пресс-релиз от 12.04.2021 <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2021-04-12.htm>





# Основные звенья направления терапии новой коронавирусной инфекции



1. Профилактика проникновения и репликации вируса
2. Устранение избыточного иммунного ответа и воспаления





# Эволюция схем лекарственной терапии новой коронавирусной инфекции в РФ

ВЕРСИИ 1 2 3		ВЕРСИЯ 4	ВЕРСИЯ 5	ВЕРСИЯ 6	ВЕРСИЯ 7
29.01. - 03.02. - 03.03.		27.03.	08.04.	28.04.	03.06.
1) Лопинавир+Ритонавир 2) Рекомбинантный ИНФ-бета-1b 3) Рекомбинантный ИНФ-α 4) Рибавирин		1) Лопинавир+Ритонавир 2) Рекомбинантный ИНФ-бета-1b 3) Рекомбинантный ИНФ-α	1) Лопинавир+Ритонавир 2) Рекомбинантный ИНФ-бета-1b 3) Рекомбинантный ИНФ-α	1) Лопинавир+Ритонавир 2) Рекомбинантный ИНФ-бета-1b 3) Рекомбинантный ИНФ-α 4) Умифеновир	1) <b>Фавипиравир</b> 2) Лопинавир+Ритонавир 3) Рекомбинантный ИНФ-бета-1b 4) Рекомбинантный ИНФ-α 5) Умифеновир
		1) Хлорохин 2) Гидроксихлорохин	1) Хлорохин 2) Гидроксихлорохин 3) Мефлохин	1) Хлорохин 2) Гидроксихлорохин 3) Мефлохин	1) Гидроксихлорохин 2) Мефлохин
		1) <b>Тоцилизумаб</b>	1) Азитромицин	1) Азитромицин	1) Азитромицин
			1) <b>Тоцилизумаб</b>	1) <b>Тоцилизумаб</b> 2) <b>Сарилумаб</b>	1) <b>Тоцилизумаб</b> 2) <b>Сарилумаб</b> 3) <b>Олокизумаб</b> 4) <b>Канакинумаб</b>
				1) <b>Барицитиниб</b>	1) <b>Барицитиниб</b> 2) <b>Тофацитиниб</b>
ВЕРСИЯ 8 (8.1)		ВЕРСИЯ 9	ВЕРСИЯ 10	ВЕРСИЯ 11	ВЕРСИИ 12 и 13
03.09.2020		27.10.2020	08.02.2021	07.05.2021	21.09. – 14.10
1) Фавипиравир 2) <b>Ремдесивир</b> 3) Рекомбинантный ИНФ-α 4) Умифеновир		1) Фавипиравир 2) Ремдесивир 3) Рекомбинантный ИНФ-α 4) Умифеновир	1) Фавипиравир 2) Ремдесивир 3) Рекомбинантный ИНФ-α 4) Умифеновир	1) Фавипиравир 2) Ремдесивир 3) Рекомбинантный ИНФ-α 4) Умифеновир 5) <b>Иммуноглобулин против COVID-19</b>	1) Фавипиравир 2) Ремдесивир 3) Рекомбинантный ИНФ-α 4) Умифеновир 5) Иммуноглобулин против COVID-19
1) Гидроксихлорохин		1) Гидроксихлорохин	1) Гидроксихлорохин		
1) Азитромицин		1) Азитромицин			
1) <b>Тоцилизумаб</b> 2) <b>Сарилумаб</b> 3) <b>Олокизумаб</b> 4) <b>Канакинумаб</b> 5) <b>Левилимаб</b>		1) <b>Тоцилизумаб</b> 2) <b>Сарилумаб</b> 3) <b>Олокизумаб</b> 4) <b>Канакинумаб</b> 5) <b>Левилимаб</b>	1) <b>Тоцилизумаб</b> 2) <b>Сарилумаб</b> 3) <b>Олокизумаб</b> 4) <b>Канакинумаб</b> 5) <b>Левилимаб</b> 6) <b>Нетакимаб</b>	1) <b>Тоцилизумаб</b> 2) <b>Сарилумаб</b> 3) <b>Олокизумаб</b> 4) <b>Канакинумаб</b> 5) <b>Левилимаб</b> 6) <b>Нетакимаб</b>	1) <b>Тоцилизумаб</b> 2) <b>Сарилумаб</b> 3) <b>Олокизумаб</b> 4) <b>Канакинумаб</b> 5) <b>Левилимаб</b> 6) <b>Нетакимаб</b> 7) <b>Анакинра</b>
1) <b>Барицитиниб</b> 2) <b>Тофацитиниб</b>		1) <b>Барицитиниб</b> 2) <b>Тофацитиниб</b>	1) <b>Барицитиниб</b> 2) <b>Тофацитиниб</b>	1) <b>Барицитиниб</b> 2) <b>Тофацитиниб</b>	1) <b>Барицитиниб</b> 2) <b>Тофацитиниб</b>



# Профилактика новой коронавирусной инфекции

## Временные методические рекомендации Минздрава России

(версия 13 от 14.10.2021)

### Упреждающая противовоспалительная терапия

**Показания** для назначения ингибиторов **янус-киназ** (тофацитиниба или барицитиниба) или ингибитора **ИЛ-17** (нетакимаб) **антагониста рецептора ИЛ-6** (левилимаба) п/к или в/в, **блокатора ИЛ-6** (олокизумаба) п/к или в/в:

Патологические изменений в легких (КТ1 или пневмонии среднетяжелой степени по данным рентгенологического обследования)  
+ два и более признака:

- ✓  $SpO_2$  – 97 и выше, без признаков одышки;
- ✓  $3N \leq$  уровень СРБ  $< 6N$ ;
- ✓ температура тела  $37,5-37,9^\circ C$  в течение 3-5 дней;
- ✓ число лейкоцитов –  $3,5-4,0 \times 10^9/л$ ;
- ✓ абсолютное число лимфоцитов –  $1,5-2,0 \times 10^9/л$ .

**Показания** для в/в назначения **антагонистов рецептора ИЛ-6** (тоцилизумаба/сарилумаба/левилимаба) или **блокаторов рецептора ИЛ-6** (олокизумаба):

Патологические изменений в легких (КТ1 или пневмонии среднетяжелой степени по данным рентгенологического обследования)  
+ два и более признака:

- ✓  $SpO_2$  – 94-97, одышка при физической нагрузке;
- ✓  $6N \leq$  уровень СРБ  $< 9N$ ;
- ✓ температура тела  $\geq 38^\circ C$  в течение 3-5 дней;
- ✓ число лейкоцитов –  $3,0-3,5 \times 10^9/л$ ;
- ✓ абсолютное число лимфоцитов –  $1,0-1,5 \times 10^9/л$ .





# Эволюция схем лекарственной терапии новой коронавирусной инфекции в РФ

ВЕРСИЯ 8 (8.1)	ВЕРСИЯ 9	ВЕРСИЯ 10	ВЕРСИЯ 11	ВЕРСИИ 12 и 13
03.09.2020	27.10.2020	08.02.2021	07.05.2021	21.09. – 14.10
1) Фавипиравир 2) <b>Ремдесивир</b> 3) Рекомбинантный ИФН-α 4) Умифеновир	1) Фавипиравир 2) Ремдесивир 3) Рекомбинантный ИФН-α 4) Умифеновир	1) Фавипиравир 2) Ремдесивир 3) Рекомбинантный ИФН-α 4) Умифеновир	1) Фавипиравир 2) Ремдесивир 3) Рекомбинантный ИФН-α 4) Умифеновир 5) <b>Иммуноглобулин против COVID-19</b>	1) Фавипиравир 2) Ремдесивир 3) Рекомбинантный ИФН-α 4) Умифеновир 5) Иммуноглобулин против COVID-19
1) Гидроксихлорохин	1) Гидроксихлорохин	1) Гидроксихлорохин		
1) Азитромицин	1) Азитромицин			
1) Тоцилизумаб 2) Сарилумаб 3) Олокизумаб 4) Канакинумаб 5) Левелимаб	1) Тоцилизумаб 2) Сарилумаб 3) Олокизумаб 4) Канакинумаб 5) Левелимаб	1) Тоцилизумаб 2) Сарилумаб 3) Олокизумаб 4) Канакинумаб 5) Левелимаб 6) <b>Нетакимаб</b>	1) Тоцилизумаб 2) Сарилумаб 3) Олокизумаб 4) Канакинумаб 5) Левелимаб 6) Нетакимаб	1) Тоцилизумаб 2) Сарилумаб 3) Олокизумаб 4) Канакинумаб 5) Левелимаб 6) Нетакимаб 7) <b>Анакинра</b>
1) Барицитиниб 2) Тофацитиниб	1) Барицитиниб 2) Тофацитиниб	1) Барицитиниб 2) Тофацитиниб	1) Барицитиниб 2) Тофацитиниб	1) Барицитиниб 2) Тофацитиниб
1) <b>Метилпреднизолон</b> 2) Дексаметазон 3) <b>Гидрокортизон</b>	1) <b>Метилпреднизолон</b> 2) Дексаметазон 3) <b>Гидрокортизон</b>	1) <b>Метилпреднизолон</b> 2) Дексаметазон 3) <b>Гидрокортизон</b>	1) <b>Метилпреднизолон</b> 2) Дексаметазон 3) Гидрокортизон 4) <b>Будесонид</b>	1) <b>Метилпреднизолон</b> 2) Дексаметазон 3) Гидрокортизон 4) Будесонид

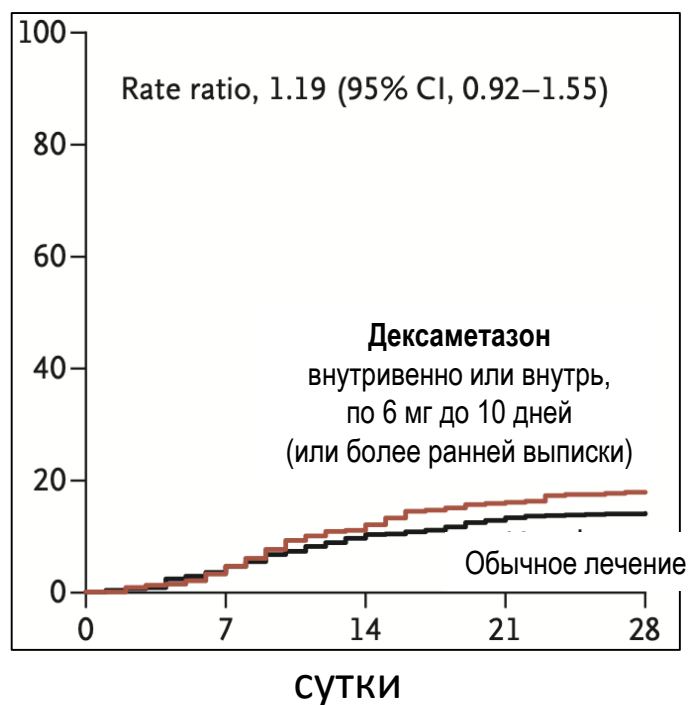


# Дексаметазон в лечении новой коронавирусной инфекции у госпитализированных больных

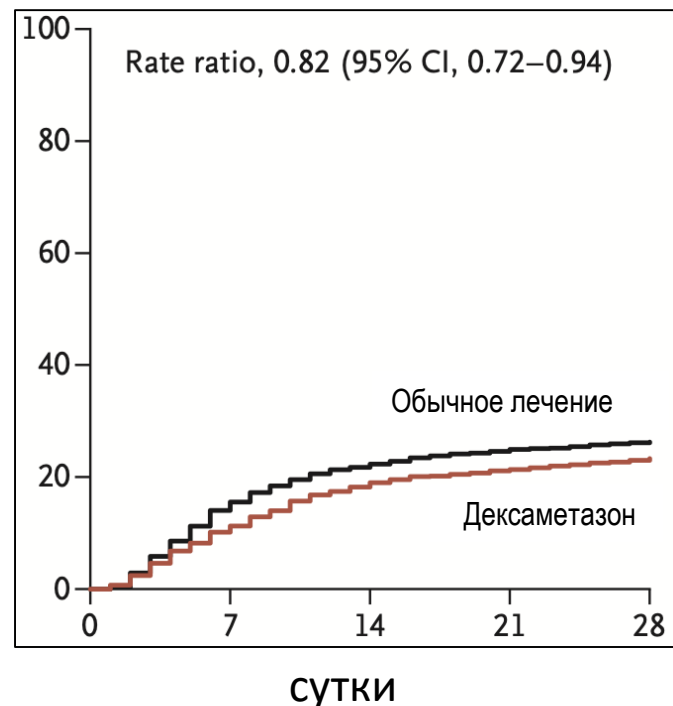
## Рандомизированное исследование RECOVERY (n=6 425)

### Смертность

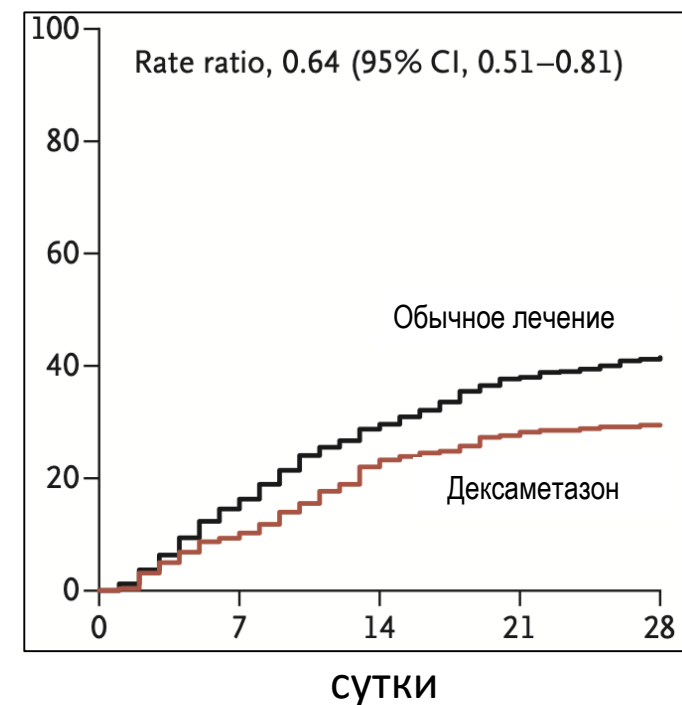
#### Не получавшие кислородотерапии



#### Только кислородотерапия



#### Механическая ИВЛ







**Ингалируемый глюкокортикоид будесонид  
у амбулаторных больных с давностью симптомов не более 14 дней  
и факторами риска тяжелого течения заболевания.**

**Рандомизированное открытое исследование PRINCIPLE (n=1 856).**

	<b>Будесонид (ингаляции 800 мкг 2 раза в сутки) 14 дней</b>	<b>Обычное лечение</b>	<b>Вероятность преимущества будесонида</b>
Время до ощущения выздоровления по мнению больного	2,4 дня	11,8 дней	>0,999
Госпитализация с новой коронавирусной инфекцией или смерть за 28 дней	6,8%	8,8%	0,963 (ниже порога преимущества 0,975)



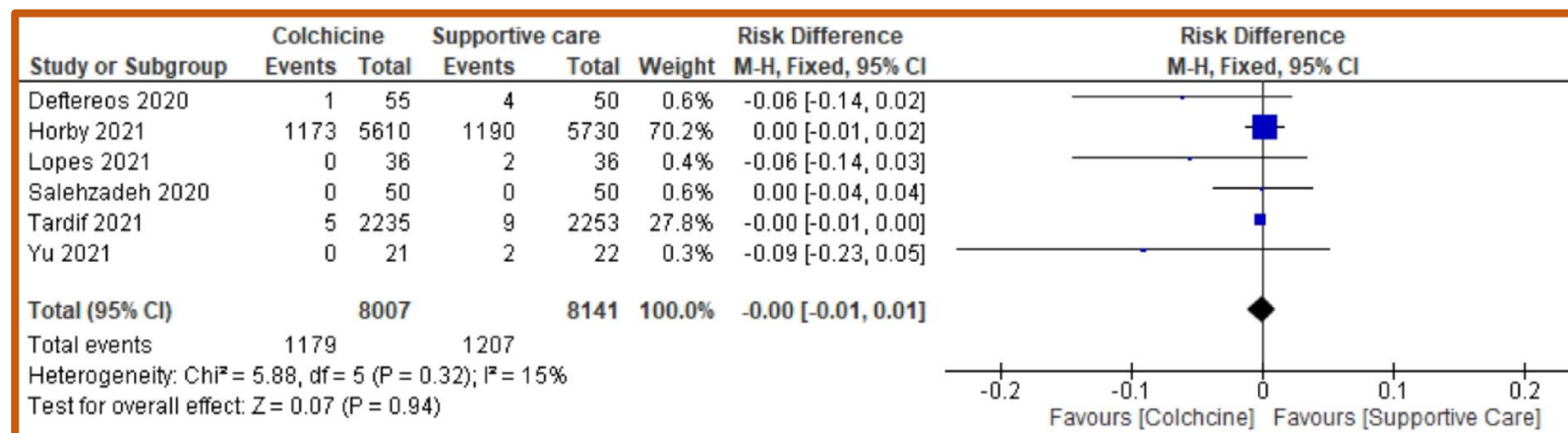




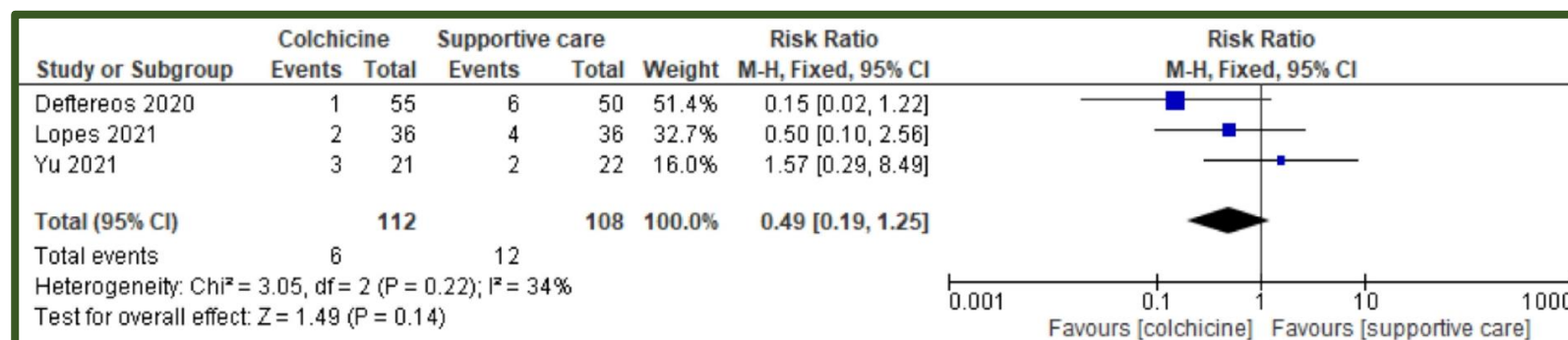
# Колхицин в лечении новой коронавирусной инфекции

## Мета-анализ 6 рандомизированных исследований (n=16 148)

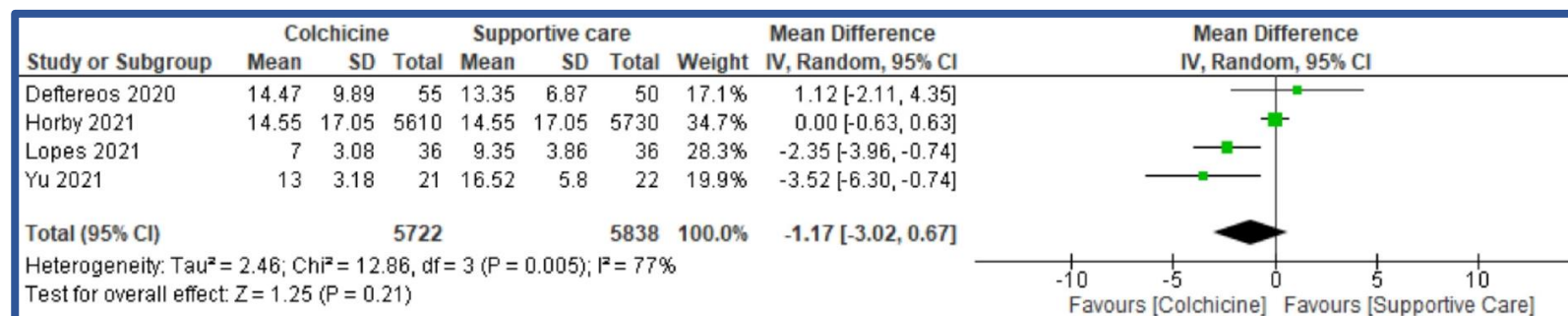
Смерть



Поступление  
в БИТ

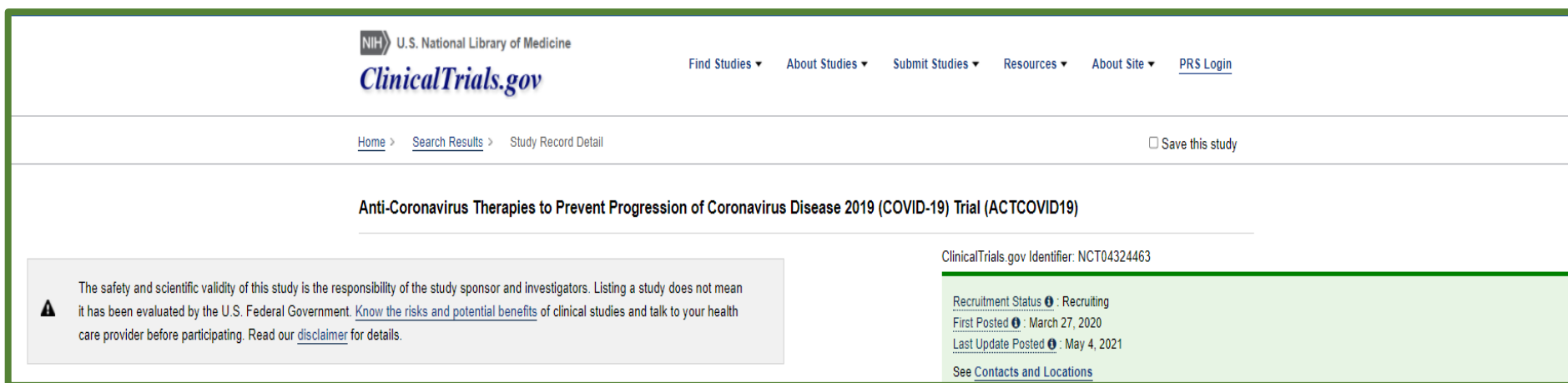


Длительность  
госпитализации





# Колхицин НЕ используется в лечении новой коронавирусной инфекции Исследования продолжаются



**4000 пациентов**

**Открытое, параллельное рандомизированное исследование с факториальным дизайном**

**У амбулаторных пациентов**



Сравнение колхицина со стандартным ведением (противовоспалительная линия)

**У госпитализированных пациентов**



Сравнение колхицина со стандартным ведением (противовоспалительная линия)





# Международное многоцентровое клиническое исследование: «Анти-Коронавирусная Терапия (АКТ) для предотвращения прогрессирования COVID-19»



**Спонсор исследования:** Научно-исследовательский институт здоровья населения (PHRI, Канада) под руководством всемирно известного ученого Салима Юсуфа

- **130 исследовательских центров из 14 стран мира:** Канада, Россия, Бразилия, Аргентина, Филиппины, ОАЭ, Саудовская Аравия, Пакистан, Индия, Непал, Египет, Руанда, Южная Африка, Уганда
- **Россия:** *старт исследования – январь 2021;*
  - Национальный координатор – член-корреспондент РАН, профессор О.М. Драпкина;
  - Главный исследователь – д.м.н. А.В. Концевая;
  - 9 активных центров: Москва, Ростов-на-Дону, Барнаул, Нижний Новгород, Воронеж, Липецк, Екатеринбург (2 центра), Тверь.
- Количество участников - 495 (по состоянию на 07/12/2021).





# Международное многоцентровое клиническое исследование: «Анти-Коронавирусная Терапия (АКТ) для предотвращения прогрессирования COVID-19»

**Цель исследования** - оценка эффективности противовоспалительной и анти тромботической терапии в отношении предотвращения клинического прогрессирования новой коронавирусной инфекции COVID-19 у амбулаторных и стационарных больных.

Протоколом РКИ предусмотрено проведение двух параллельных пострегистрационных клинических испытаний с факториальным дизайном 2x2, оценивающих эффективность исследуемых препаратов и их комбинаций: **Колхицин, Ацетилсалициловая кислота, Ривароксабан** по сравнению с базовым лечением (контроль) больных с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19.

Амбулаторное исследование  
N=3500

		Рандомизация 1: Противовоспалительная терапия	
		Колхицин	Контроль
Рандомизация 2: Анти тромботическая терапия	АСК	Колхицин + АСК n = 625	АСК n = 625
	Контроль	Колхицин n = 625	Базовое лечение n = 625

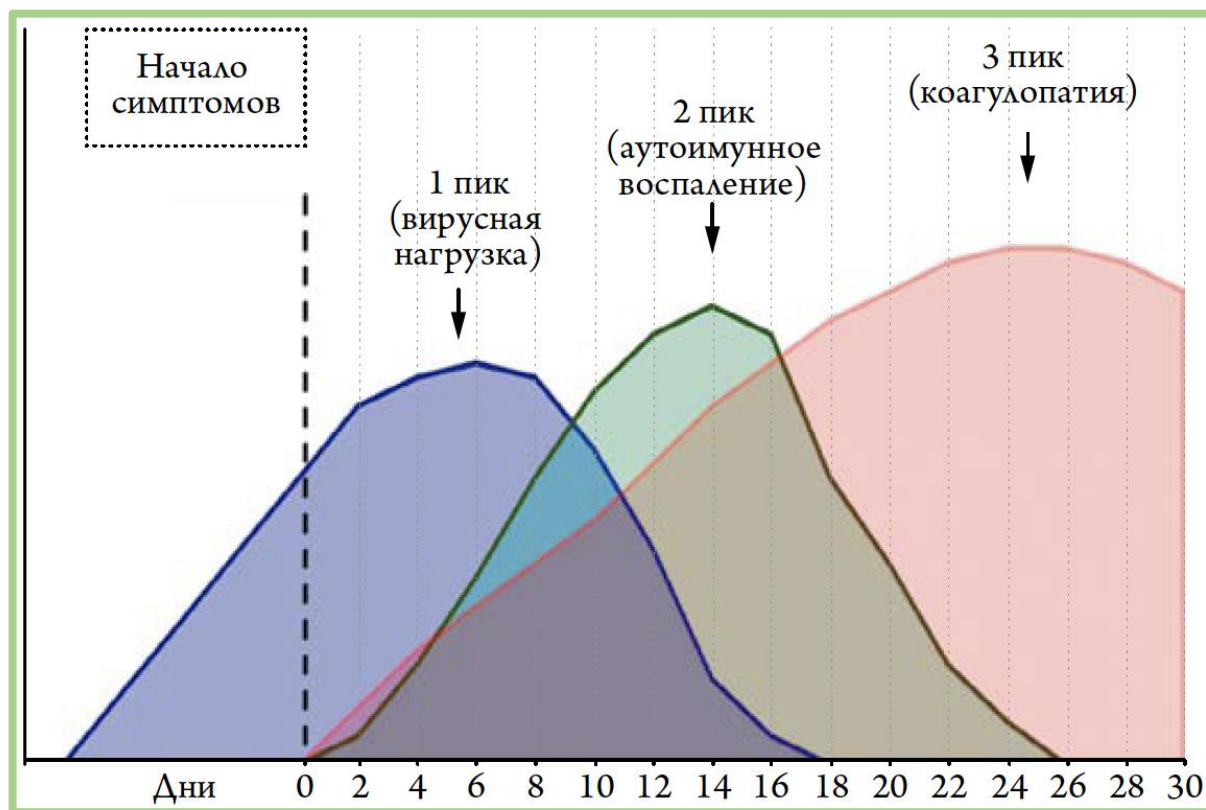
Стационарное исследование  
N=2500

		Рандомизация 1: Противовоспалительная терапия	
		Колхицин	Контроль
Рандомизация 2: Анти тромботическая терапия	АСК+ Ривароксабан	Колхицин + Ривароксабан + АСК n=375	Ривароксабан + АСК n=375
	Контроль	Колхицин n = 375	Базовое лечение n = 375





# Основные звенья направления терапии новой коронавирусной инфекции



1. Профилактика проникновения и репликации вируса
2. Устранение избыточного иммунного ответа и воспаления
3. Анти тромботическая терапия





# Эволюция схем лекарственной терапии новой коронавирусной инфекции в РФ

ВЕРСИИ 1 2 3	ВЕРСИЯ 4	ВЕРСИЯ 5	ВЕРСИЯ 6	ВЕРСИЯ 7
29.01. - 03.02. - 03.03.	27.03.	08.04.	28.04.	03.06.
1) Лопинавир+Ритонавир 2) Рекомбинантный ИНФ-бета-1b 3) Рекомбинантный ИНФ-α 4) Рибавирин	1) Лопинавир+Ритонавир 2) Рекомбинантный ИНФ-бета-1b 3) Рекомбинантный ИНФ-α  1) Хлорохин 2) Гидроксихлорохин  1) <b>Тоцилизумаб</b>	1) Лопинавир+Ритонавир 2) Рекомбинантный ИНФ-бета-1b 3) Рекомбинантный ИНФ-α  1) Хлорохин 2) Гидроксихлорохин 3) Мефлохин  1) Азитромицин  1) Тоцилизумаб  1) <b>Надропарин кальция</b>	1) Лопинавир+Ритонавир 2) Рекомбинантный ИНФ-бета-1b 3) Рекомбинантный ИНФ-α 4) Умифеновир  1) Хлорохин 2) Гидроксихлорохин 3) Мефлохин  1) Азитромицин  1) Тоцилизумаб 2) <b>Сарилумаб</b>  1) <b>Барицитиниб</b>  1) <b>Метилпреднизолон</b> 2) <b>Дексаметазон</b>  1) <b>Надропарин кальция</b> 2) <b>Нефракционированный гепарин</b> 3) <b>Далтепарин</b> 4) <b>Надропарин кальция</b> 5) <b>Эноксапарин натрия</b> 6) <b>Фондапаринукс натрия</b>	1) <b>Фавипиравир</b> 2) Лопинавир+Ритонавир 3) Рекомбинантный ИНФ-бета-1b 4) Рекомбинантный ИНФ-α 5) Умифеновир  1) Гидроксихлорохин 2) Мефлохин  1) Азитромицин  1) Тоцилизумаб 2) Сарилумаб 3) <b>Олокизумаб</b> 4) <b>Канакинумаб</b>  1) Барицитиниб 2) <b>Тофацитиниб</b>  1) Метилпреднизолон 2) Дексаметазон  1) <b>Надропарин кальция</b> 2) <b>Нефракционированный гепарин</b> 3) <b>Далтепарин</b> 4) <b>Надропарин кальция</b> 5) <b>Эноксапарин натрия</b> 6) <b>Фондапаринукс натрия</b>





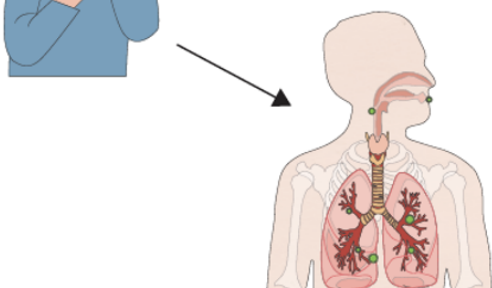
# Эволюция схем лекарственной терапии новой коронавирусной инфекции в РФ

ВЕРСИЯ 8 (8.1)	ВЕРСИЯ 9	ВЕРСИЯ 10	ВЕРСИЯ 11	ВЕРСИИ 12 и 13
03.09.2020	27.10.2020	08.02.2021	07.05.2021	21.09. – 14.10
1) Фавипиравир 2) <b>Ремдесивир</b> 3) Рекомбинантный ИФН-α 4) Умифеновир	1) Фавипиравир 2) Ремдесивир 3) Рекомбинантный ИФН-α 4) Умифеновир	1) Фавипиравир 2) Ремдесивир 3) Рекомбинантный ИФН-α 4) Умифеновир	1) Фавипиравир 2) Ремдесивир 3) Рекомбинантный ИФН-α 4) Умифеновир 5) <b>Иммуноглобулин против COVID-19</b>	1) Фавипиравир 2) Ремдесивир 3) Рекомбинантный ИФН-α 4) Умифеновир 5) Иммуноглобулин против COVID-19
1) Гидроксихлорохин	1) Гидроксихлорохин	1) Гидроксихлорохин		
1) Азитромицин	1) Азитромицин			
1) Тоцилизумаб 2) Сарилумаб 3) Олокизумаб 4) Канакинумаб 5) Левилимаб	1) Тоцилизумаб 2) Сарилумаб 3) Олокизумаб 4) Канакинумаб 5) Левилимаб	1) Тоцилизумаб 2) Сарилумаб 3) Олокизумаб 4) Канакинумаб 5) Левилимаб 6) <b>Нетакимаб</b>	1) Тоцилизумаб 2) Сарилумаб 3) Олокизумаб 4) Канакинумаб 5) Левилимаб 6) Нетакимаб	1) Тоцилизумаб 2) Сарилумаб 3) Олокизумаб 4) Канакинумаб 5) Левилимаб 6) Нетакимаб 7) <b>Анакинра</b>
1) Барицитиниб 2) Тофацитиниб	1) Барицитиниб 2) Тофацитиниб	1) Барицитиниб 2) Тофацитиниб	1) Барицитиниб 2) Тофацитиниб	1) Барицитиниб 2) Тофацитиниб
1) Метилпреднизолон 2) Дексаметазон 3) <b>Гидрокортизон</b>	1) Метилпреднизолон 2) Дексаметазон 3) Гидрокортизон	1) Метилпреднизолон 2) Дексаметазон 3) Гидрокортизон	1) Метилпреднизолон 2) Дексаметазон 3) Гидрокортизон 4) <b>Будесонид</b>	1) Метилпреднизолон 2) Дексаметазон 3) Гидрокортизон 4) Будесонид
1) <b>Надропарин кальция</b> 2) <b>Нефракционированный гепарин</b> 3) <b>Далтепарин</b> 4) <b>Надропарин кальция</b> 5) <b>Эноксапарин натрия</b> 6) <b>Фондапаринукс натрия</b>	1) <b>Надропарин кальция</b> 2) <b>Нефракционированный гепарин</b> 3) <b>Далтепарин</b> 4) <b>Надропарин кальция</b> 5) <b>Эноксапарин натрия</b> 6) <b>Бемипарин натрия</b> 7) <b>Фондапаринукс натрия</b>	1) <b>Надропарин кальция</b> 2) <b>Нефракционированный гепарин</b> 3) <b>Далтепарин</b> 4) <b>Надропарин кальция</b> 5) <b>Эноксапарин натрия</b> 6) <b>Бемипарин натрия</b> 7) <b>Фондапаринукс натрия</b>	1) <b>Надропарин кальция</b> 2) <b>Нефракционированный гепарин</b> 3) <b>Далтепарин</b> 4) <b>Надропарин кальция</b> 5) <b>Эноксапарин натрия</b> 6) <b>Бемипарин натрия</b> 7) <b>Фондапаринукс натрия</b>	1) <b>Надропарин кальция</b> 2) <b>Нефракционированный гепарин</b> 3) <b>Далтепарин</b> 4) <b>Надропарин кальция</b> 5) <b>Эноксапарин натрия</b> 6) <b>Бемипарин натрия</b> 7) <b>Фондапаринукс натрия</b>
	1) <b>Ривароксабан</b> 2) <b>Апиксабан</b>	1) <b>Ривароксабан</b> 2) <b>Апиксабан</b> 3) <b>Дабигатран</b>	1) <b>Ривароксабан</b> 2) <b>Апиксабан</b> 3) <b>Дабигатран</b>	1) <b>Ривароксабан</b> 2) <b>Апиксабан</b> 3) <b>Дабигатран</b>

# Состояние системы гемостаза у больных с COVID-19

## Амбулаторные

или  
госпитализированные  
по другим причинам



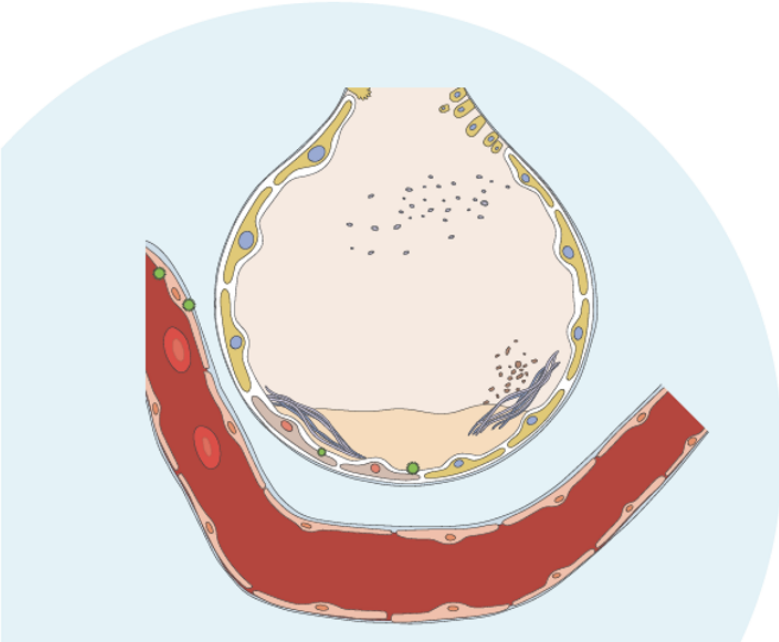
**Симптомы:** легкие, без респираторной поддержки

**Воспалительная реакция:** легкая

**Маркеры коагуляции:**

- D-димер 2-3 раз от ВГН
- Фибриноген нормальный
- ПВ нормальное
- Тромбоциты нормальные

**Тромботические события:** только локальные (воспалительные) микротромбы в легких



## В стационаре, оксигенотерапия



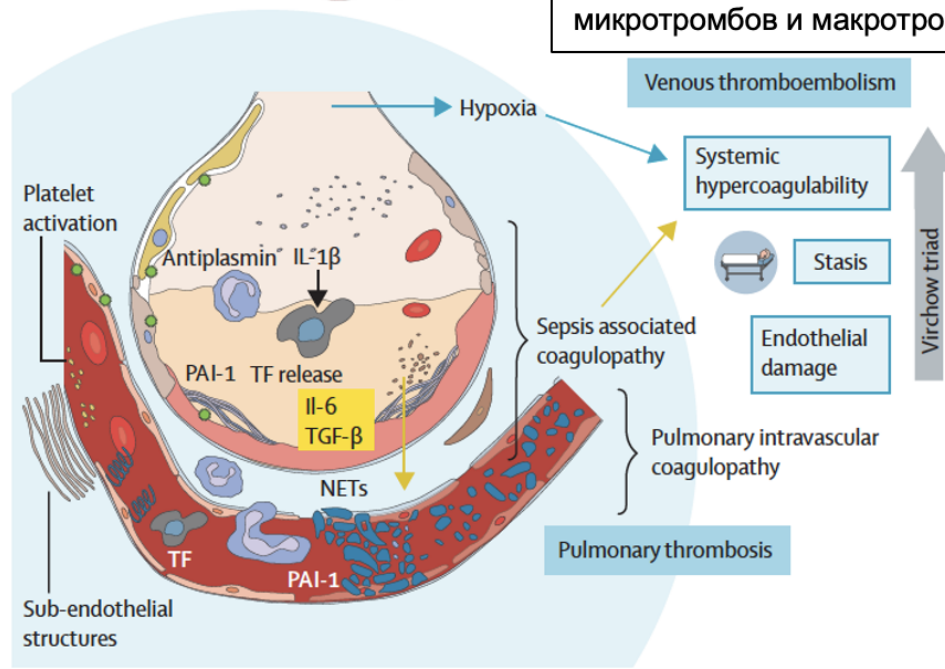
**Симптомы:** более тяжелые, респираторная поддержка

**Воспалительная реакция:** выраженная

**Маркеры коагуляции:**

- D-димер 3-6 раз от ВГН
- Фибриноген немного повышен
- ПВ немного повышено
- Тромбоциты  $100-500 \times 10^9/\text{л}$

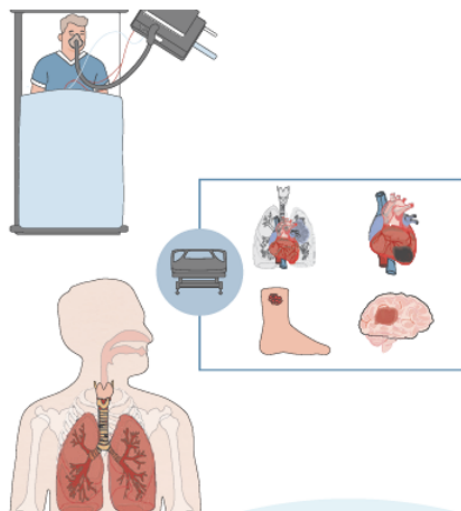
**Тромботические события:** повышенная частота локальных (воспалительных) микротромбов и макротромбов





# Состояние системы гемостаза у больных с COVID-19

## Критическая тяжесть



**Симптомы:** критические, нужна поддержка органов

**Воспалительная реакция:**

цитокиновый шторм

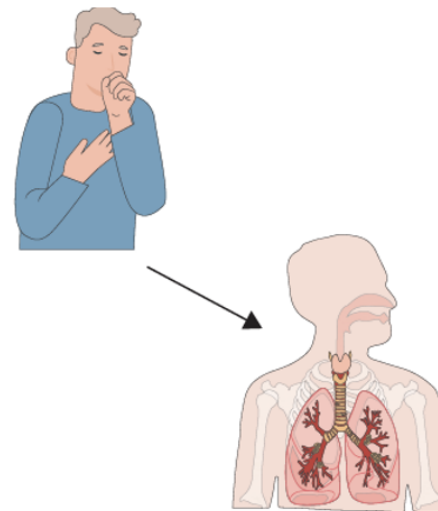
**Маркеры коагуляции:**

- D-димер >6 раз от ВГН
- Фибриноген сильно повышен
- ПВ сильно повышено
- Тромбоциты  $<100 \times 10^9/\text{л}$

**Тромботические события:**

высокая частота микротромбов и макротромбов

## После выписки



**Симптомы:** восстановление. Функциональные ограничения часто присутствуют 3 месяца после выписки

**Воспалительная реакция:**

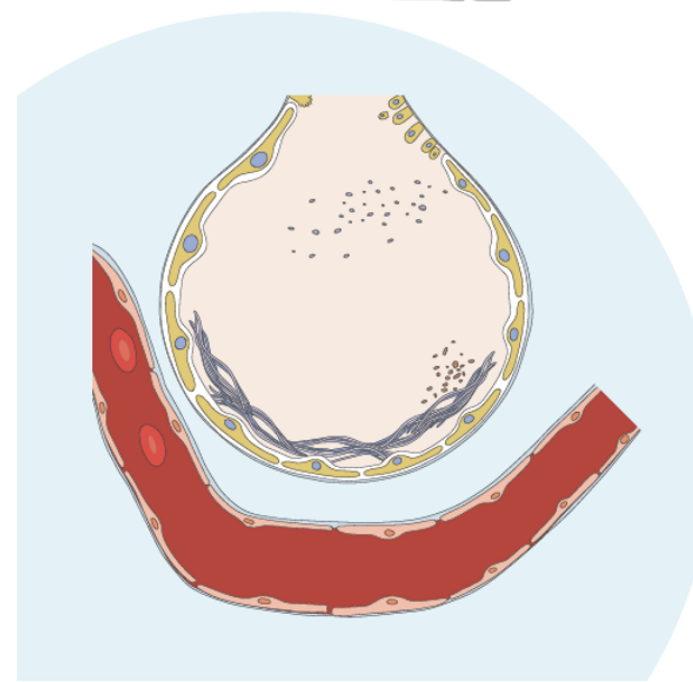
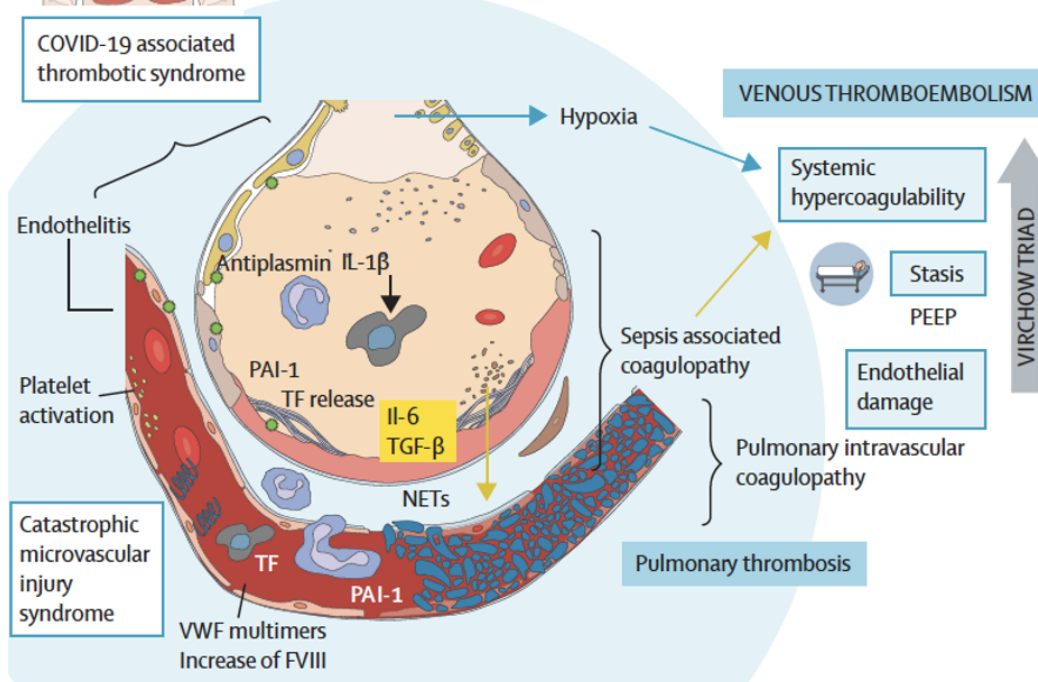
восстановление

**Маркеры коагуляции:**

восстановление

**Тромботические события:**

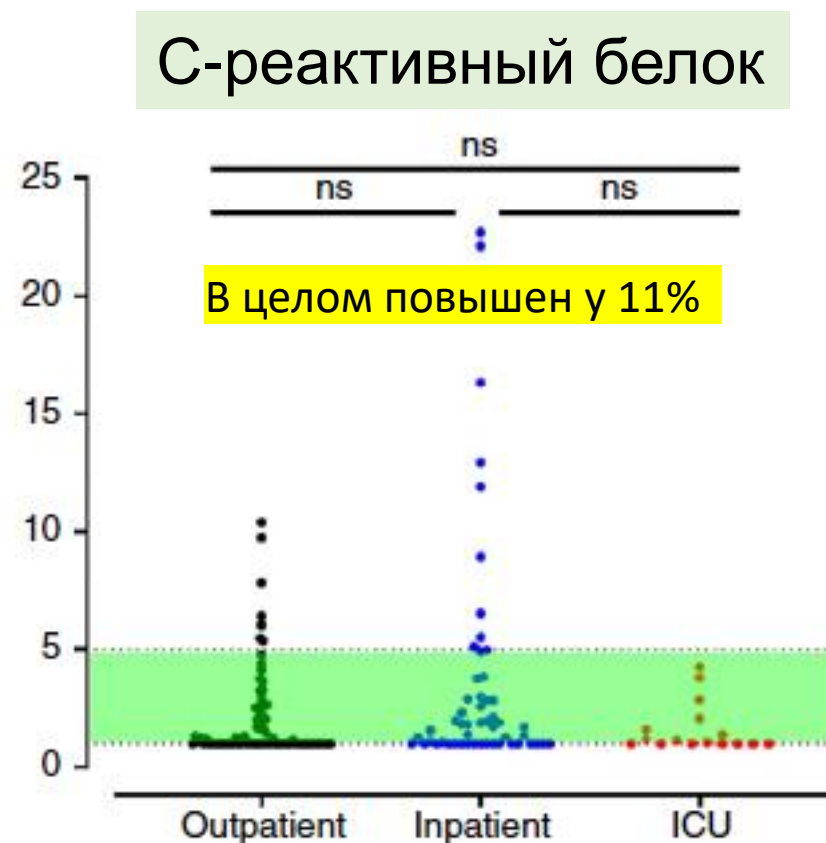
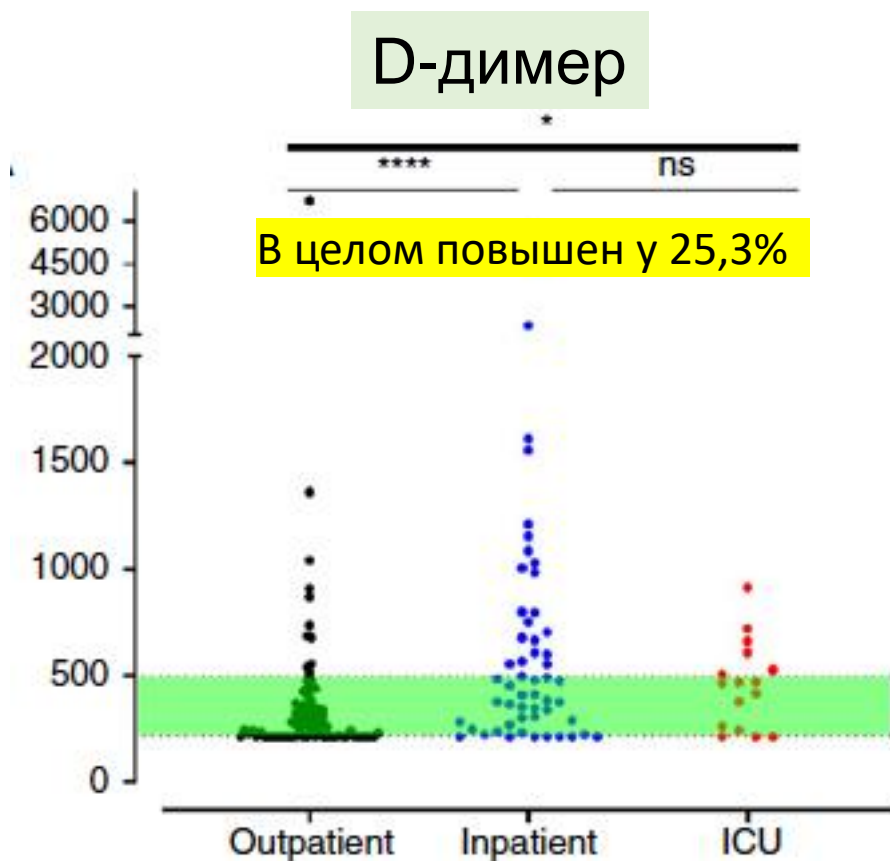
неизвестно





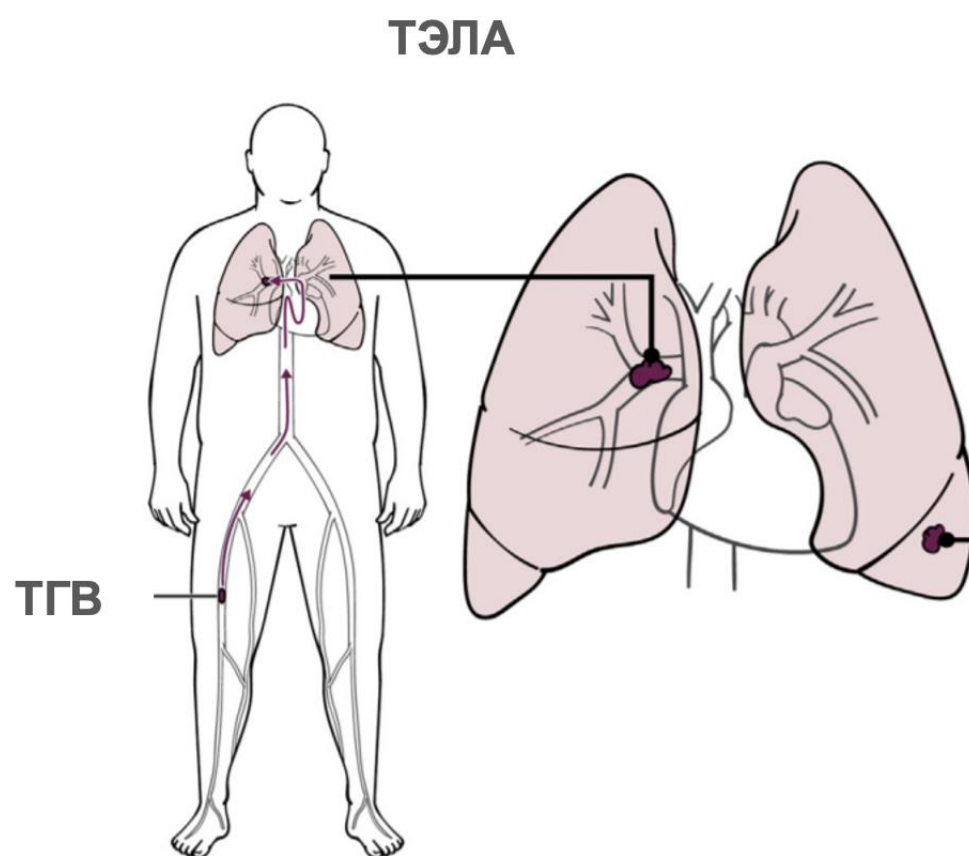
# Длительное сохранение высокого уровня D-димера после выписки у больных с новой коронавирусной инфекцией

Уровень D-димера после острой фазы новой коронавирусной инфекции  
(n=150, 44-155 дней после постановки диагноза)



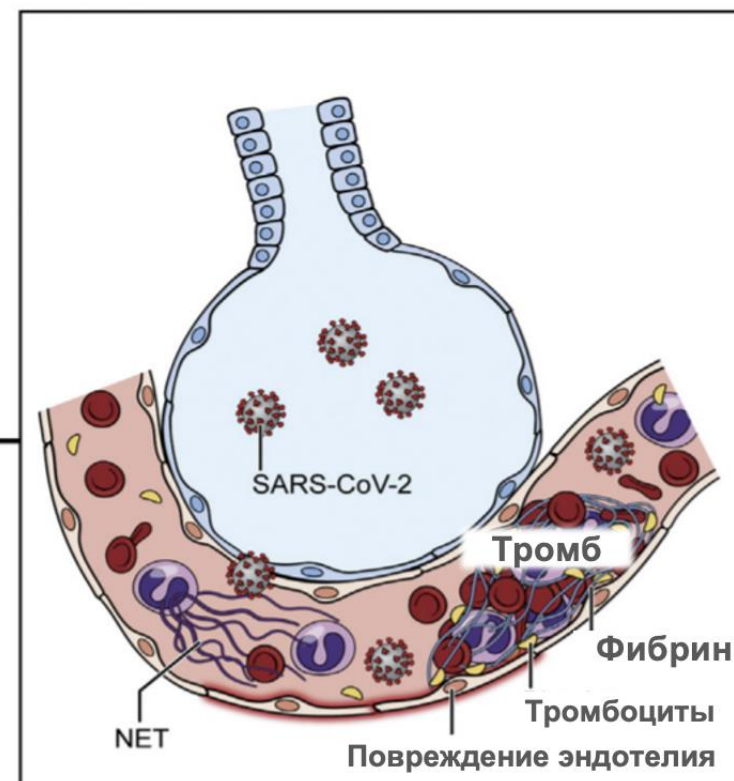
# Тромбообразование при COVID-19

## “Классический” (“макротромбоз”)



## Тромбоз in situ (“микротромбоз”)

### Микрососудистый тромбоз





# Частота тромботических осложнений у больных с новой коронавирусной инфекцией в стационаре Мета-анализ 43 исследований (n=8 271)

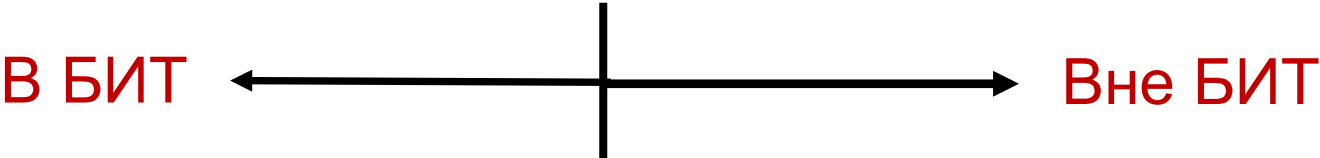
	Всего	В БИТ	Посмертно
ТГВ/ТЭЛА	21% (95% ДИ 17-26%)	31% (95% ДИ 23-39%)	
ТГВ	20% (95% ДИ 13-28%)	28% (95% ДИ 16-41%)	35% (95% ДИ 15-57%)
ТЭЛА	13% (95% ДИ 11-16%)	19% (95% ДИ 14-25%)	22% (95% ДИ 16-28%)
Артериальные ТЭ	2% (95% ДИ 1-4%)	5% (95% ДИ 3-7%)	

	Без ТЭ	С ТЭ	ОР
Смертность	13% (95% ДИ 6-22%)	23% (95% ДИ 14-32%)	1,74 (95% ДИ 1,01-2,98) p=0,04





# Дозы антикоагулянтов для лечения новой коронавирусной инфекции в стационаре. Результаты рандомизированных контролируемых исследований.



ATTACC, ACTIV-4a, REMAP- CAP (n=1 098)	INSPIRATION (n=562)	HEP-COVID (n=257): на кислороде, с D- димером >4 ВГН или индексом коагулопатии $\geq 4$ ; в БИТ 34%	ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP (n=2 219)	PARID (n=465): с повышенным D-димером	ACTION (n=615): с повышенным D-димером, в основном стабильные
НМГ/НФГ	НМГ/НФГ	НМГ/НФГ	НМГ/НФГ	НМГ/НФГ	Лечебная: в основном ривароксабан Профилактическая: НМГ/НФГ
Лечебные дозы не лучше профилактических	Промежуточные дозы не лучше профилакти- ческих	Лечебные дозы лучше профилакти- ческих или промежуточных вне БИТ	Лечебные дозы лучше профилакти- ческих вне зависимости от D-димера	Лечебные дозы лучше профилакти- ческих (тенденция, по смертности достоверно)	Лечебная доза до 30 дня не лучше профилакти- ческих в стационаре







# Частота тромботических осложнений у больных с новой коронавирусной инфекцией, которые лечатся дома

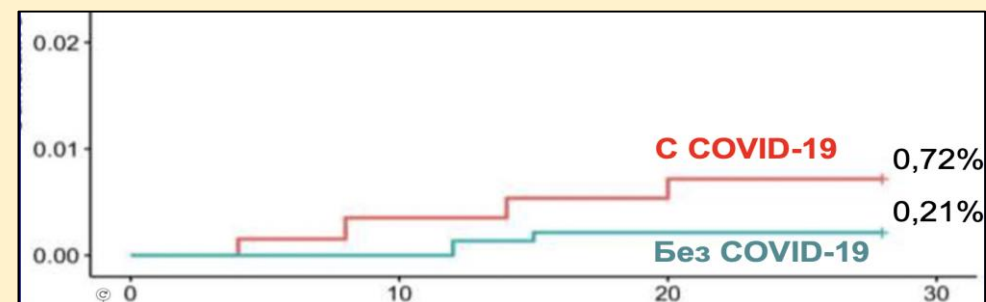
Ретроспективный анализ  
медицинских баз данных  
в Северной Каролине

30-дневная частота ТГВ/ТЭЛА  
у 220 588 человек с симптомами

ПЦР + (n=26 104)	ПЦР – (n=194 484)	p
0,18%	0,22%	0,16

Больные, поступившие в отделение  
неотложной помощи с острой  
одышкой или болью в груди,  
у которых исключили ТГВ/ТЭЛА:  
сопоставление результатов  
наблюдательных исследований

ТГВ/ТЭЛА за 28 дней  
в сопоставимых группах  
(propensity score matching)







# Антитромботическая терапия при амбулаторном лечении новой коронавирусной инфекции Исследование ACTIV-4B (n=657; остановлено из-за отсутствия исходов)

- Больные 40-80 лет без показаний к антикоагулянтам и антиагрегантам
- Медиана от диагноза до рандомизации 7 дней
- Медиана от рандомизации до начала изучения 10 дней
- Длительность лечения 45 дней

Смерть, венозные или артериальные ТЭ, ИМ, инсульт  
или госпитализация с СС или легочным заболеванием

	Aspirin (81 mg once daily) (n = 144)	Apixaban (2.5 mg twice daily) (n = 135)	Apixaban (5 mg twice daily) (n = 143) <sup>a</sup>	Placebo (n = 136) <sup>a</sup>
Suspected outcomes				
Composite primary end point <sup>b</sup>	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)
Deep vein thrombosis or pulmonary embolism	1 (0.7)	0	0	0
Adjudicated outcomes <sup>d</sup>				
Composite primary end point	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0
Deep vein thrombosis or pulmonary embolism	0	0	0	0





# Антитромботическая терапия при амбулаторном лечении новой коронавирусной инфекции РКИ (n=497 из 600; остановлено из-за бесперспективности)

## Легкие симптомы

Положительный ПЦР в пределах 10 дней до рандомизации

Высокий риск тяжелого течения: возраст 65 и старше,  
хроническое заболевание, требующее лечения  
(диабет, болезнь легких, АГ, ЗНО), ожирение (со слов больного)

Прогрессирование заболевания в умеренную и тяжелую формы за 35 суток

Ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки 21 сутки	Плацебо	p
20,7%	19,8%	0,78





# Антикоагулянты у больных с новой коронавирусной инфекцией, которые лечатся дома



**Антитромботическая терапия у пациентов, которые лечатся дома**

Профилактику ТГВ нижних конечностей/ТЭЛА с использованием профилактических доз низкомолекулярного гепарина (НМГ)/фондапаринукса натрия стоит рассматривать для больных со среднетяжёлой формой COVID-19, которые в условиях карантина лечатся дома и имеют высокий риск венозных тромбозмболических осложнений, низкий риск кровотечений и не получают антикоагулянтного лечения по другим показаниям. Это относится прежде всего к больным с сильно ограниченной подвижностью, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, активным злокачественным новообразованием, крупной операцией или травмой в предшествующий месяц, носителям ряда тромбофилий (дефициты антитромбина, протеинов С или S, антифиосфолипидный синдром, фактор V Лейден, мутация гена протромбина G-20210A), а также при сочетании дополнительных факторов риска ТГВ/ТЭЛА (возраст старше 70 лет, сердечная/дыхательная недостаточность, ожирение, системное заболевания соединительной ткани, гормональная заместительная терапия/приём оральных контрацептивов).





# Частота тромботических осложнений у больных с новой коронавирусной инфекцией после выписки из стационара

Независимые предикторы ТГВ/ТЭЛА, артериальных ТЭ или смерти

## Регистр CORE-19 (n=4 096)

Частота за 90 дней после выписки (профилактика тромбоза у 13,2%):

- ТГВ/ТЭЛА **1,55%**
- Артериальные ТЭ **1,71%**
- Смертность **4,83%**
- Крупные кровотечения **1,73%**

Predictor	OR	95% CI	P*
Age >75 y	3.66	2.84-4.71	<.0001
BMI >35 kg/m <sup>2</sup>	0.95	0.73-1.24	.691
Black race†	0.79	0.57-1.09	.149
Asian race†	1.18	0.75-1.84	.476
Other race†	0.68	0.50-0.93	.015
IMPROVE-DD ≥4	1.51	1.06-2.14	.023
Anticoagulants (discharge)	0.54	0.47-0.81	.003
Antiplatelets (discharge)	1.50	0.77-2.90	.231
D-dimer 4-6× ULN‡	1.17	0.74-1.85	.507
D-dimer >6× ULN‡	1.09	0.81-1.45	.577
Personal history of VTE	2.99	2.00-4.47	<.0001
Coronary artery disease	1.50	1.04-2.17	.032
Peripheral arterial disease history	2.04	1.10-3.80	.024
Carotid occlusive disease history	2.02	1.30-3.14	.0002
Heart failure	0.93	0.58-1.51	.787
Chronic renal disease	2.10	1.47-3.0	<.0001
ICU admission	2.22	1.78-2.93	<.0001
Lymphocyte count	0.97	0.96-0.99	<.0001







# Антикоагулянты у больных с новой коронавирусной Инфекцией после выписки из стационара



**Продленная профилактика ТГВ/ТЭЛА.** Продленная профилактика у больных с COVID-19 после выписки может быть рассмотрена при сохраняющемся повышенном риске венозных тромбоэмболических осложнений (см. стр 58) и низком риске кровотечений<sup>1</sup> в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям. В качестве антикоагулянта для продленной профилактики ТГВ/ТЭЛА у терапевтических больных имеется доказательная база для профилактической дозы эноксапарина (40 мг 1 раз в сутки) и ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Тенденция к преимуществу продленной профилактики ТГВ/ТЭА отмечалась также при использовании апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки.

Продленная профилактика ТГВ (вплоть до 30-45 дней после выписки) может назначаться пациентам при наличии одного из следующих признаков: возраст старше 60 лет, госпитализация в ОРИТ, активное злокачественное новообразование, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, сохраняющееся выраженное ограничение подвижности, концентрация D-димера в крови, в 2 и более раза превышающая верхнюю границу нормы.





# Антикоагулянты у больных с новой коронавирусной инфекцией, после выписки из стационара: возможные критерии отбора

## Модифицированная шкала IMPROVE с учетом D-димера

Фактор риска	Балл
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе	3
Известная тромбофилия (дефицит протеина С или S, фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт)	2
Парез или паралич нижних конечностей	2
Злокачественное новообразование (кроме карциномы кожи – не меланомы) в любое время последние 5 лет в состоянии ремиссии более 6 месяцев без активной химиотерапии/дополнительного лечения	2
Пребывание в отделении (блоке) интенсивной терапии	1
Полная иммобилизация $\geq 1$ дня (нахождение в кровати или на стуле с выходом в ванную комнату или без него)	1
Возраст $>60$ лет	1

- **Сумма баллов  $\geq 4$**
- **ИЛИ сочетание суммы баллов 2-3 с концентрацией D-димера во время госпитализации как минимум в 2 раза выше верхней референсной границы**







# Продленная использование антикоагулянтов после выписки больных с COVID-19 с помощью ривароксабана

## Рандомизированное открытое исследование MICHELLE (n=320)

Выписанные после COVID-19 (в стационаре не менее 3 суток)  
В стационаре профилактическая доза парентерального антикоагулянта

**Сумма баллов по модифицированной шкале IMPROVE  $\geq 4$   
или 2-3 в сочетании с D-димером выше ВГН во время госпитализации**



### Сумма случаев

- ТГВ/ТЭЛА,
- смерти от ТГВ/ТЭЛА\*\*,
- выявления ТГВ/ТЭЛА
- при УЗИ нижних конечностей
- и КТ-ангиографии,
- артериальных ТЭ с симптомами\*\*\*,
- ИМ\*,
- негеморрагического инсульта\*,
- крупных осложнений со стороны нижних конечностей\*
- и СС смерти\*\*\*

\* таких событий не было  
\*\* 3 случая в группе контроля  
\*\*\* 1 случай в группе контроля

до дня 35

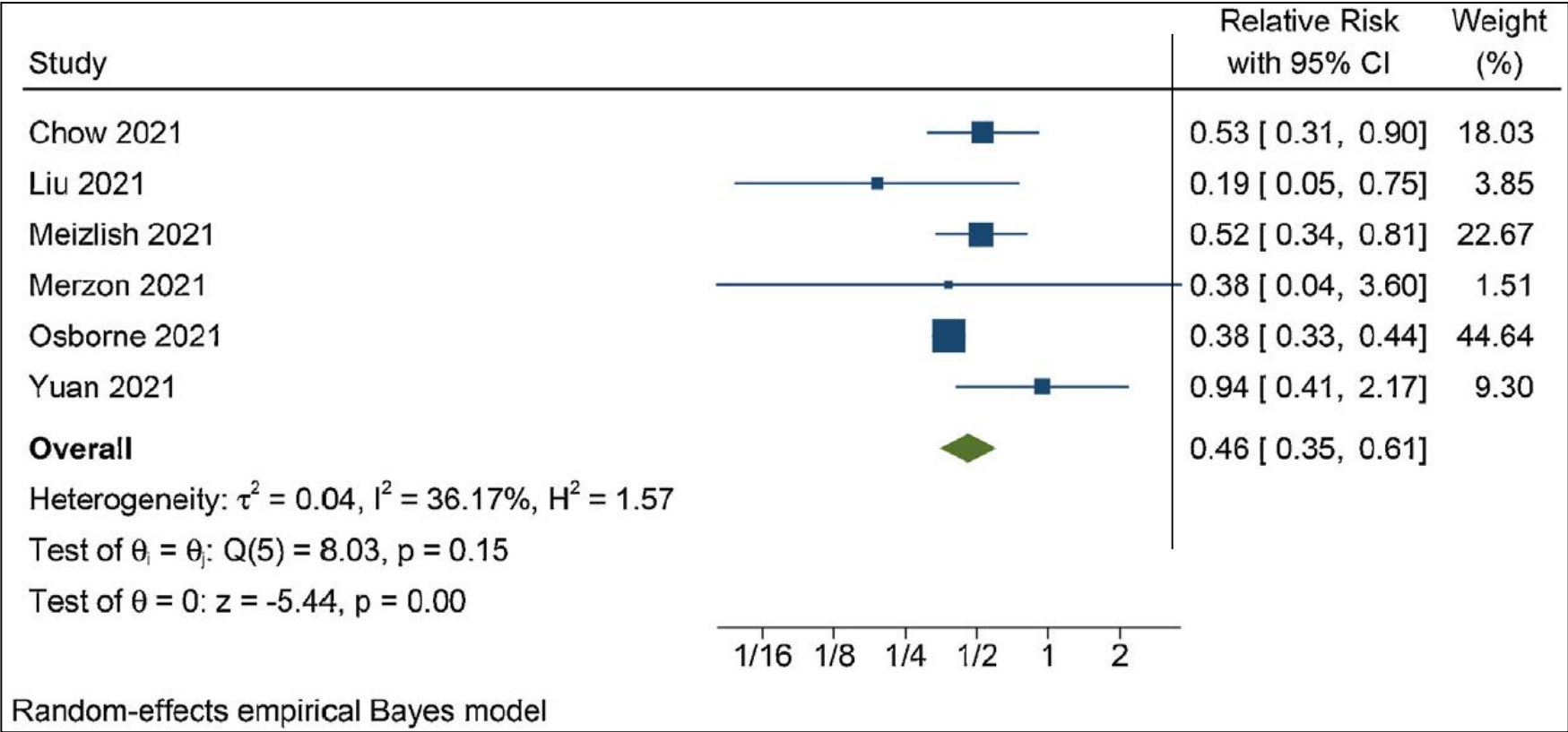




# Назначение низкой дозы ацетилсалициловой кислоты до и во время госпитализации и смертность при COVID-19

Мета-анализ 6 ретроспективных наблюдательных исследований (n=13 993)

## ОР смерти с учетом различий по другим факторам риска

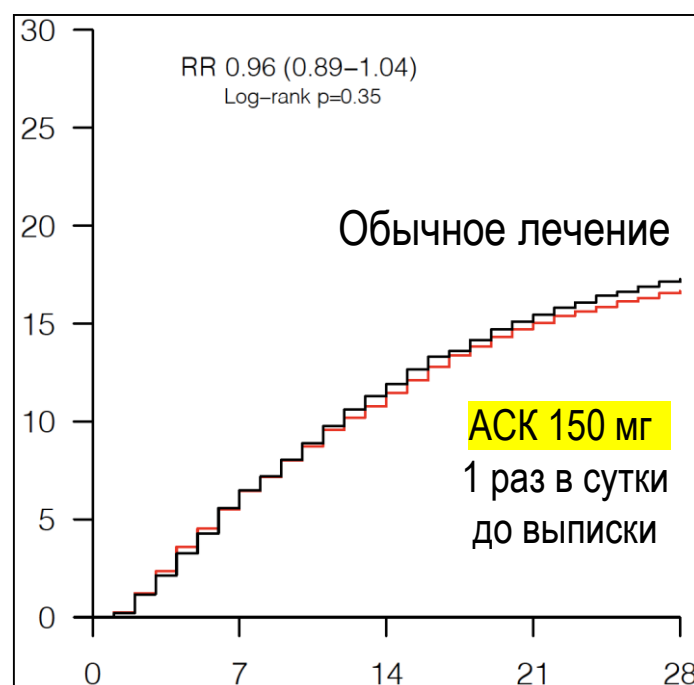




# Ацетилсалициловая кислота у госпитализированных с COVID-19

Рандомизированное открытое платформенное исследование RECOVERY (n=14 892)

## Смертность за 28 дней



Больные, не получающие антиагреганты без недавнего кровотечения

	Aspirin	Usual care	RR (95% CI)
<b>Age, years (<math>\chi^2_1=2.0</math>; p=0.15)</b>			
<70	578/5658 (10.2%)	619/5786 (10.7%)	0.95 (0.85–1.07)
≥70 <80	376/1163 (32.3%)	401/1165 (34.4%)	0.94 (0.81–1.08)
≥80	268/530 (50.6%)	279/590 (47.3%)	1.13 (0.95–1.34)
<b>Sex (<math>\chi^2_1=2.1</math>; p=0.15)</b>			
Men	763/4570 (16.7%)	833/4631 (18.0%)	0.92 (0.83–1.02)
Women	459/2781 (16.5%)	466/2910 (16.0%)	1.04 (0.91–1.18)
<b>Ethnicity (<math>\chi^2_1=0.0</math>; p=0.96)</b>			
White	943/5474 (17.2%)	1023/5655 (18.1%)	0.95 (0.87–1.04)
BAME	197/1176 (16.8%)	212/1202 (17.6%)	0.94 (0.78–1.15)
<b>Days since symptom onset (<math>\chi^2_1=0.8</math>; p=0.37)</b>			
≤7	493/2424 (20.3%)	563/2581 (21.8%)	0.93 (0.82–1.05)
>7	729/4923 (14.8%)	735/4954 (14.8%)	1.00 (0.90–1.11)
<b>Respiratory support at randomization (<math>\chi^2_1=0.3</math>; p=0.60)</b>			
None/simple oxygen	537/4936 (10.9%)	549/5036 (10.9%)	1.00 (0.89–1.13)
Non invasive ventilation	539/2057 (26.2%)	592/2133 (27.8%)	0.93 (0.83–1.05)
Invasive mechanical ventilation	146/358 (40.8%)	158/372 (42.5%)	0.97 (0.77–1.22)
<b>Use of corticosteroids (<math>\chi^2_1=0.6</math>; p=0.42)</b>			
Yes	1141/6906 (16.5%)	1227/7109 (17.3%)	0.95 (0.88–1.03)
No	79/441 (17.9%)	71/425 (16.7%)	1.09 (0.79–1.51)
<b>All participants</b>	<b>1222/7351 (16.6%)</b>	<b>1299/7541 (17.2%)</b>	<b>0.96 (0.89–1.04) p=0.35</b>

Частота прогрессирования до механической ИВЛ или смерти не изменилась





# Воздействие на эндотелий как способ лечения новой коронавирусной инфекции

Рандомизированное контролируемое исследование.

Амбулаторные больные  
первые 3 дня заболевания

	Сулодексид (внутри 1000 ЛЕ в сутки) 21 день	Плацебо	p
Потребность в госпитализации	17,7%	29,4%	0,03
Потребность в кислородной поддержке (дома или в стационаре)	30,0%	42,0%	0,05
Среднее число дней на кислородной поддержке	9,0	11,5	0,02

Рандомизированы 312,  
из них потеряны для  
наблюдения 12%  
Включено в анализ 243



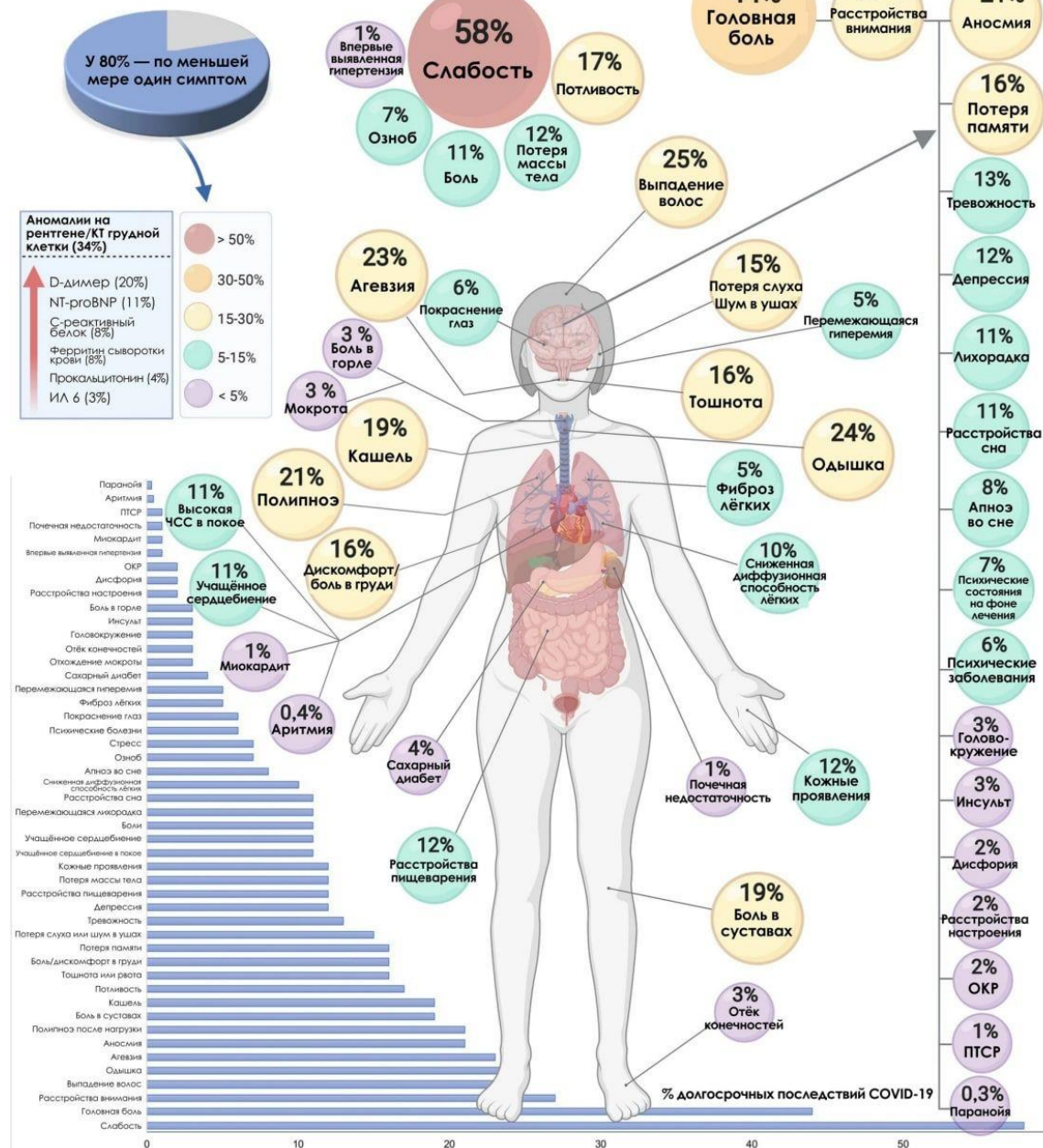


# Долгосрочные последствия новой коронавирусной Инфекции

Программа углубленной  
диспансеризации



## Долгосрочные последствия COVID-19







# Исследование коронавирусной инфекции в НМИЦ ТПМ

**Проспек<sup>Т</sup>ивный госпит<sup>А</sup>льный <sup>Р</sup>е<sup>Г</sup>истр паци<sup>Е</sup>нт<sup>О</sup>в с предполагаемыми  
либо подтвержденными корона<sup>В</sup>ирусной инфекцией (COVID-19)  
и внебольничной <sup>П</sup>невмонией (ТАРГЕТ-ВИП)**

**Цель:** изучить клинико-anamнестические характеристики, структуру коморбидности, исходы, госпитального и последующего амбулаторного лечения у больных с предполагаемыми либо подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной пневмонией.



**«<sup>П</sup>ерсонифицированная <sup>Р</sup>еабилитация пациентов, перене<sup>С</sup>ших  
к<sup>О</sup>ро<sup>Н</sup>авирусную инфекцию (ПЕРСОНА)**

**Цель:** изучить частоту, структуру и выраженность клинических проявлений, возникающих после перенесенной коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2), а также разработать схемы персонализированной реабилитации.





# «ПЕРсонифицированная Реабилитация пациентов, перенеСших кОроНАвирусную инфекцию (ПЕРСОНА)»

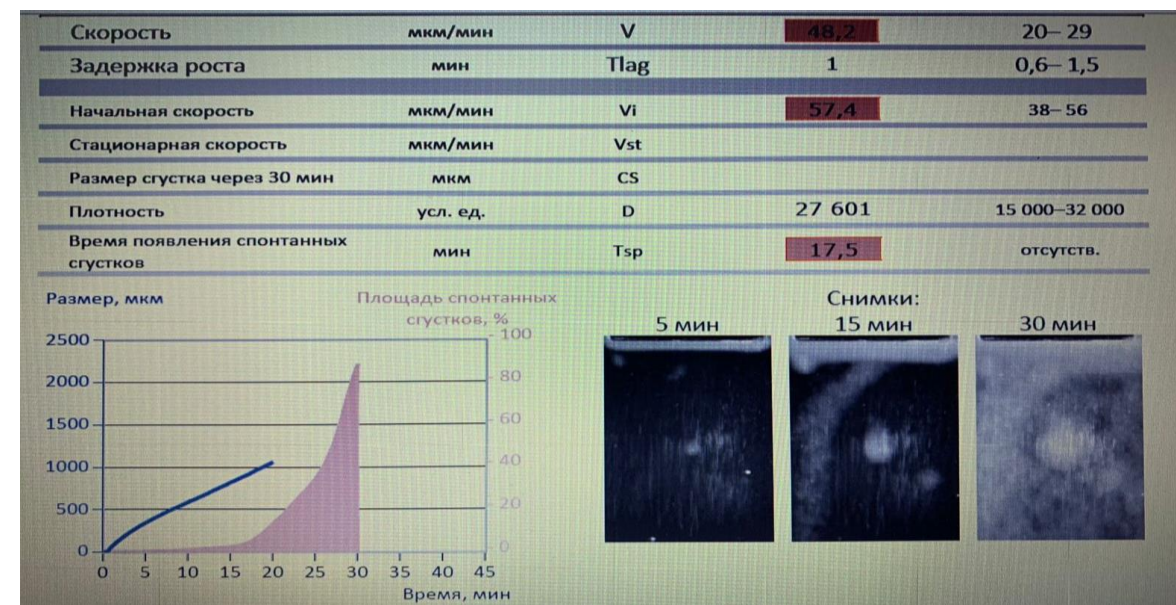
Изучение частоты, структуры и выраженности клинических проявлений, возникающих после перенесенной коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2), а также разработать схемы персонифицированной диагностики и реабилитации.

Включено **170** пациентов с различными постковидными проявлениями

## **КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР:** Пациентка М., 42 лет.

Поступила с явлениями одышки, учащенного сердцебиения, астении (за 2 месяца до госпитализации перенесла COVID-19).

Проведен анализ крови на биобанкирование (маркеры дисфункции эндотелия, цитокины, СРБ, Д-димер), параметры тромбодинамики (интегральный метод оценки плазменного гемостаза).



**Выраженное увеличение скорости роста фибринового сгустка**

**При этом локальные тесты коагуляции не изменены**



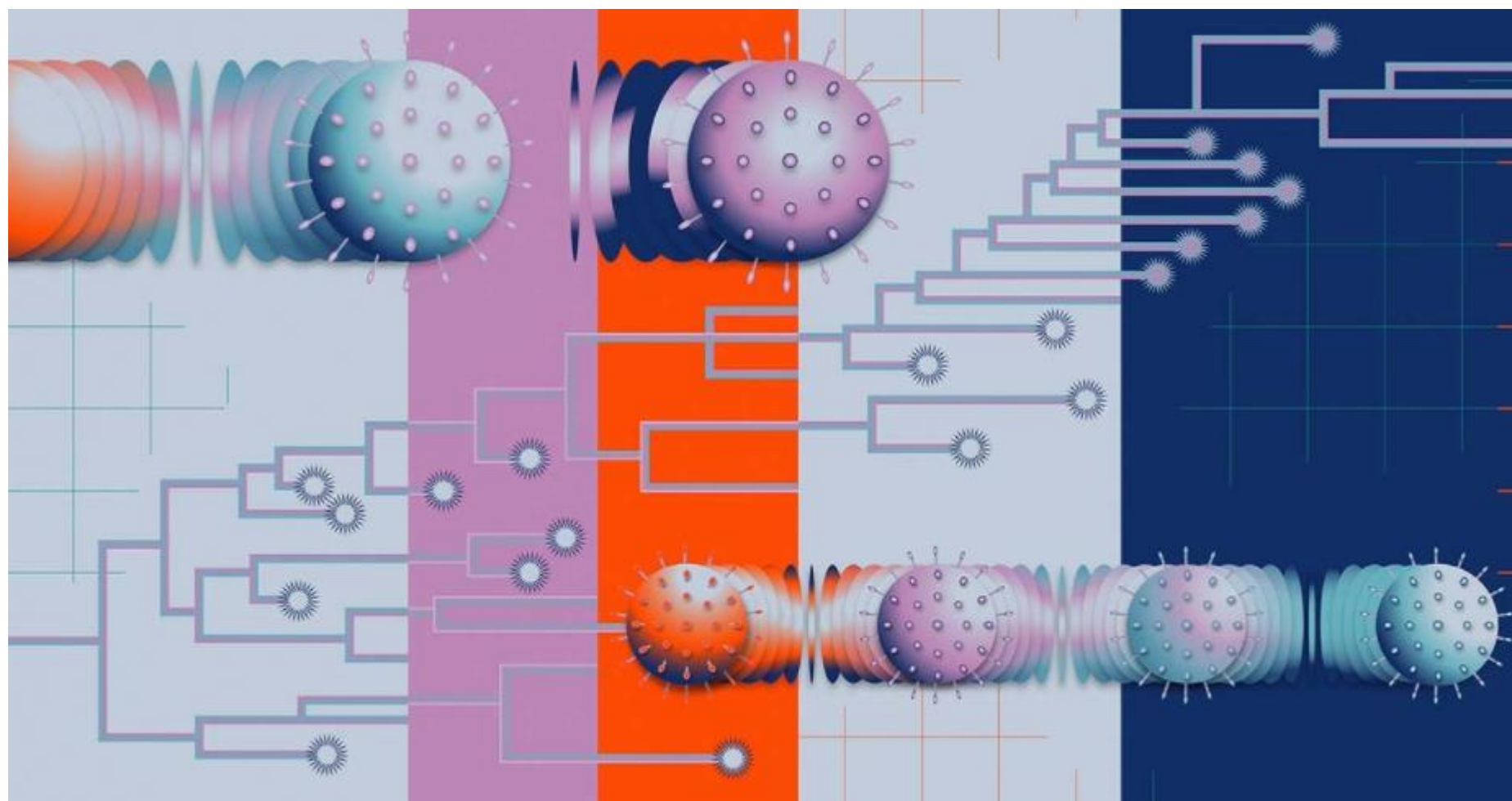
# Выводы

- Эффективность и безопасность далеко не всех вмешательств, первоначально казавшихся привлекательными, была подтверждена
- Данные анализа повседневной клинической практики могут ввести в заблуждение и выяснить это можно только в качественном РКИ
- Проведение РКИ требует времени и результаты РКИ не дают ответа на все вопросы. Значение их может устаревать из-за патоморфоза заболевания



«Ничто в биологии не имеет смысла,  
кроме как в свете эволюции»

Ф.Г. Добржанский, 1973



*Callaway E. Beyond Omicron: what's next for COVID's viral evolution. Nature. 2021;600(7888):204-207.*

