

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДОВ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ
И ЛЕЧЕНИЮ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

© 2022 г. О. М. Драпкина^{а,*}, И. С. Явелов^{а,**}

^аНациональный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия

*E-mail: odrapkina@gnicpm.ru

**E-mail: IYavelov@gnicpm.ru

Поступила в редакцию 31.01.2022 г.

После доработки 01.02.2022 г.

Принята к публикации 22.03.2022 г.

В статье рассматриваются средства медикаментозного вмешательства для профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Представлены изменения в подходах, направленных на основные звенья патогенеза и способных положительно повлиять на течение и исход заболевания, которые произошли после появления результатов многочисленных рандомизированных исследований. Охарактеризованы некоторые аспекты продолжающегося изучения проблемы.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, профилактика, лечение.

DOI: 10.31857/S0869587322070052

За два года, прошедшие с начала широкого распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), непрерывно уточнялись представления о патогенезе заболевания, оптимальных подходах к его профилактике и лечению. Довольно быстро выяснилось, что основные механизмы патогенеза при COVID-19 включают

проникновение и репликацию вируса с повреждением многих органов и тканей, активацию иммунного ответа и воспаления (во многих случаях чрезмерную, превращающуюся в основную причину неблагоприятного течения болезни) и сопряжённое с ними избыточное тромбообразование на уровне мелких и более крупных сосудов (тромбоз *in situ* и “макрососудистые” тромбы) [1, 2].

Первоначально подходы к профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции основывались на далеко не полных представлениях о её патогенезе, а также экстраполяции полученных ранее данных похожих контингентов больных. В дальнейшем стали накапливаться и систематизироваться результаты повседневной врачебной практики. Однако такого рода данные не дают уверенности в том, что эффект связан именно с анализируемым вмешательством, поскольку сопоставляемые группы пациентов неизбежно оказываются несбалансированными по многим факторам, способным повлиять на результат. Попытки уравновесить группы сравнения по известным факторам риска с помощью математических подходов далеко не всегда оказываются успешными, способны внести дополнительные искажения и не учитывают показатели, которые не зафиксированы при сборе данных. При ретроспективном изучении эти неясности усугубляются



ДРАПКИНА Оксана Михайловна — академик РАН, директор НМИЦ ТПМ Минздрава России, главный терапевт Минздрава России. ЯВЕЛОВ Игорь Семёнович — доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при инфекционных заболеваниях НМИЦ ТПМ Минздрава России.

возможной неполнотой информации и отсутствием строгих критериев оценки наличия и выраженности изучаемых показателей. Поэтому итоги анализа не рандомизированных исследований — это всегда только гипотеза, которая проверяется в ходе проспективных рандомизированных контролируемых клинических испытаний. Результаты последних активно публикуются со второй половины 2020 г. С учётом этих результатов, а также накопления клинического опыта менялись и представления об оптимальных подходах к профилактике и лечению COVID-19. В нашей стране их эволюцию можно проследить по временным методическим рекомендациям Минздрава России “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)”, которые регулярно обновляются по мере появления новых фактов, имеющих практическое значение (в настоящее время действует 14 версия этого документа от 27.12.2021) [3].

Вакцинация. С самого начала пандемии наиболее эффективным способом профилактики и предотвращения тяжёлых проявлений новой коронавирусной инфекции считалась вакцинация, и эта позиция многократно подтверждена. Число публикаций о роли вакцинации при COVID-19 огромно, и их рассмотрение выходит за рамки данной статьи. Организация массовой вакцинации требует значительных организационных усилий. На базе НМИЦ ТПМ Минздрава России (на основании Приказа Минздрава России от 19 марта 2020 г. № 198н “О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19” (с изменениями от 4 декабря 2020 г. № 1288н) создан Федеральный дистанционный консультативный центр. Разработаны стандартные операционные процедуры, включая гибкую матрицу расстановки медицинского персонала для оптимизации пропускной способности пунктов вакцинации. Создан интерактивный образовательный модуль для врачей. Для медицинских вузов, врачей и среднего медицинского персонала разработаны дополнительные профессиональные программы повышения квалификации по вакцинации взрослого населения. Организованы горячая линия для населения, телеграмм-канал “Всё о вакцинации”. Разработаны и актуализованы временные методические рекомендации “Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19)” (в настоящее время действует 7 версия этого документа от 22.12.2021) [4].

Для изучения особенностей иммунного статуса лиц, вакцинированных против вируса SARS-CoV-2, в НМИЦ ТПМ проводится проспективное наблюдательное исследование с участием более 2000 человек, не переносивших ранее

COVID-19 и не вакцинированных от него. Анализируются данные об уровне IgG к S-белку до введения вакцины, перед инъекцией второго компонента и на 42-й день после введения первого компонента. По предварительным данным уровень антител к S-белку через 42 дня после введения первого компонента вакцины “Гам-КОВИД-Вак” достоверно выше, чем при использовании вакцины “КовиВак”, притом что рост уровня IgG к 42 дню наблюдался в обеих группах вакцинированных. При оценке состояния плазменного гемостаза с использованием интегрального теста “тромбодинамика” не выявлено статистически значимых различий ни при сравнении вакцинированных “Гам-КОВИД-Вак” и “КовиВак”, ни при сопоставлении исходных показателей с полученными через 42 дня после введения первой дозы этих вакцин. Для оценки гуморального ответа В-клеток на введение вакцин к вирусу SARS-CoV-2 с января 2022 г. запланировано проведение исследования “Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности гетерологичных схем вакцинации против COVID-19”.

Другая важнейшая задача, решаемая органами здравоохранения, — организация медицинской помощи тем, кто не избежал инфицирования. Основными её направлениями являются: профилактика проникновения и репликации вируса; устранение избыточного иммунного ответа и воспаления; антитромботическая терапия.

Профилактика проникновения и репликации вируса. Для лечения новой коронавирусной инфекции было предложено (и временно одобрено) много лекарственных средств различного механизма действия, подавляющих проникновение и/или репликацию в организме вируса SARS-CoV-2. Однако результаты клинического изучения ряда из них оказались разочаровывающими. В частности, первоначально перспективными для лечения, постконтактной и даже преконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции представлялся хлорохин/гидроксихлорохин. Итоги многочисленных рандомизированных исследований не подтвердили эффективность этого лекарственного средства ни при одном из указанных сценариев [5–11]. Кроме того известно, что хлорохин/гидроксихлорохин обладает сердечной токсичностью, может способствовать удлинению интервала QT¹ и возникновению угрожающих жизни нарушений ритма сердца. Поэтому при его применении требуются соблюдение ряда предосторожностей, учёт множества противопоказаний и ограничений, контроль уровня калия в кро-

¹ Интервал QT — измерение электрокардиограммы, используемое для оценки электрических свойств сердца. Рассчитывается как время от начала волны Q до конца волны T и приближается ко времени, прошедшему с момента, когда сердечные желудочки начинают сокращаться, до момента, когда они заканчивают расслабляться.

ви, повторная регистрация ЭКГ. Очевидно, что в условиях пандемии всё это практически не реализуемо при амбулаторном лечении больных. В итоге хлорохин/гидроксихлорохин был исключён из временных методических рекомендаций Минздрава России [3].

У амбулаторных больных с COVID-19 и повышенным риском неблагоприятного течения заболевания (рандомизированное открытое исследование PRINCIPLE; $n = 2265$), а также у госпитализированных больных (рандомизированное открытое исследование RECOVERY; $n = 7763$) не получено доказательств пользы антибиотика азитромицина, обладающего противовирусными и противовоспалительными свойствами [12, 13]. Не было отмечено пользы и от противовирусного препарата лопинавир/ритонавир при лечении в стационаре (рандомизированные открытые исследования SOLIDARITY и RECOVERY; $n = 5499$ и $n = 1616$ соответственно) [11, 14]. При этом известно, что он вступает во множество нежелательных взаимодействий с препаратами, необходимыми для лечения COVID-19. В итоге азитромицин и лопинавир/ритонавир также были исключены из временных методических рекомендаций Минздрава России [3].

При амбулаторном лечении больных с факторами риска тяжёлого течения заболевания результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований указывают на пользу применения ремдесивира при начале лечения в первые 7 суток после появления симптомов COVID-19 (исследование PINETREE; $n = 562$) и молнупиравира при начале лечения в первые 5 суток после появления симптомов (исследование MOVE-OUT; $n = 1433$) [15, 16]. При изучении состояния больных, госпитализированных с признаками поражения лёгких и в большинстве нуждающихся в поддержке дыхания, отмечено более быстрое выздоровление в группе принимавших ремдесивир (рандомизированное плацебо-контролируемое исследование АСТТ-1; $n = 1062$) [17]. Результат анализа подгрупп в рандомизированных исследованиях предполагает, что у госпитализированных больных, не нуждающихся в интенсивной поддержке дыхания, при использовании ремдесивира можно ожидать снижения смертности [11].

При начале лечения в первые 5 суток после появления симптомов у невакцинированных больных с факторами риска тяжёлого течения заболевания отмечено уменьшение суммы случаев госпитализации или смерти при использовании комбинации двух препаратов: нирматрелвира, препятствующего размножению вируса SARS-CoV-2, и ритонавира, продлевающего действие нирматрелвира за счёт угнетения его метаболизма изоферментами цитохрома P450 3A (рандомизиро-

ванное плацебо-контролируемое исследование EPIC-HR; $n = 2246$) [18].

Быстро уменьшить вирусную нагрузку позволяет внутривенное введение моноклональных вируснейтрализующих антител. В настоящее время есть доказательства эффективности такого подхода при постконтактной профилактике, у амбулаторных пациентов с факторами риска тяжёлого течения заболевания, а также у отдельных категорий госпитализированных больных [19, 20]. Однако пока не ясно, как скажется на клинической эффективности этого подхода распространение новых штаммов вируса SARS-CoV-2.

Устранение избыточного иммунного ответа и воспаления. Иммунное воспаление — центральное звено патогенеза новой коронавирусной инфекции. Первоначально существовали опасения в отношении применения лекарственных средств, подавляющих воспаление, особенно на ранних стадиях заболевания. Однако в дальнейшем оказалось, что подобный подход достаточно безопасен и способен существенно улучшить клиническое течение и прогноз. В частности, у госпитализированных больных с достаточно тяжёлыми проявлениями заболевания (при необходимости кислородотерапии) доказана эффективность применения кортикостероидов. Так, внутривенное или пероральное применение дексаметазона способствовало снижению смертности у получающих кислородотерапию или находящихся на искусственной вентиляции лёгких и не приносило пользы больным, не нуждавшимся в поддержке дыхания (рандомизированное открытое исследование RECOVERY; $n = 6425$) [21]. В более тяжёлых случаях применимы более сильные противовоспалительные препараты: ингибиторы интерлейкина-6, ингибиторы янус-киназ [22, 23].

У амбулаторных больных COVID-19 с факторами риска тяжёлого течения и давностью симптомов не более 14 суток применение в течение двух недель ингалируемого кортикостероида будесонида способствовало ускорению выздоровления (рандомизированное открытое исследование PRINCIPLE; $n = 1856$). Наблюдалась также тенденция к меньшей совокупной частоте госпитализаций или смерти [24].

Перспективным и легко доступным средством, позволяющим уменьшить выраженность воспаления, служит колхицин. Опубликованные данные свидетельствуют об отсутствии положительного влияния на клиническое течение заболевания и смертность при его применении в стационаре (рандомизированное открытое исследование RECOVERY; $n = 11\,340$), но не исключают пользу при лечении амбулаторных больных с подтверждённым диагнозом (рандомизированное плацебо-контролируемое исследование COLCORONA, включавшее 4488 больных с факторами риска тяжёлого течения болезни) [25, 26].

Таблица 1. Сопоставление доз антикоагулянтов в стационаре при лечении новой коронавирусной инфекции: основные результаты рандомизированных контролируемых исследований

Место лечения в стационаре	В блоке интенсивной терапии			Вне блока интенсивной терапии			
	Исследование	АТТАСС, АКТИВ-4а, РЕМАР-САР (n = 1098) [30]	INSPIRATION (n = 562) [31]	HEP-COVID (n = 257) на кислороде, с D-димером >4 раз выше ВГН или индексом коагулопатии ≥ 4 ; в БИТ 34% [32]	АТТАСС, АКТИВ-4а, РЕМАР-САР (n = 2 219) [33]	RAPID (n = 465) с повышенным D-димером [34]	ACTION (n = 615) с повышенным D-димером, в основном стабильные [35]
Антикоагулянт	НМГ/НФГ	НМГ/НФГ	НМГ/НФГ	НМГ/НФГ	НМГ/НФГ	НМГ/НФГ	Лечебная: в основном ривароксабан/Профилактическая: НМГ/НФГ
Основной результат	Лечебные дозы не лучше профилактических	Промежуточные дозы не лучше профилактических	Лечебные дозы лучше профилактических или промежуточных вне БИТ	Лечебные дозы лучше профилактических вне зависимости от уровня D-димера	Лечебные дозы лучше профилактических (тенденция, по смертности достоверно)	Лечебная доза до 30 дня не лучше профилактических доз гепарина в стационаре	

Примечание: ВГН – верхняя граница нормы для лабораторного определения в данном лечебном учреждении; БИТ – блок (отделение) интенсивной терапии; НМГ – подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина; НФГ – нефракционированный гепарин (подкожно в профилактических или промежуточных дозах, внутривенная инфузия в лечебной дозе).

Однако для определения целесообразности широкого применения колхицина при COVID-19 данных пока недостаточно [27]. Активное изучение его эффективности продолжается. В частности, в Российской Федерации проводится международное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование с участием амбулаторных и госпитализированных больных [28] (на начало декабря 2021 г. в него были включены 495 пациентов).

Антитромботическая терапия. Очень быстро стало очевидным, что тромбоз играет важную роль в патогенезе новой коронавирусной инфекции. При увеличении тяжести заболевания нарастает частота как венозных, так и артериальных тромботических осложнений, которая, по совокупным данным, у тяжёлых больных в стационаре может достигать до 30 и 5%, соответственно [29]. Первоначально антитромботическая терапия была направлена на профилактику и лечение “макрососудистых” тромбозов. Однако по мере накопления фактов большое значение стали придавать тромбообразованию на уровне мелких сосудов, которое тесно связано с тяжестью инфекционного процесса и выраженностью иммунного воспаления. Поэтому от антитромботической терапии ждут также снижения риска перехода забо-

левания в более тяжёлые формы и уменьшения частоты неблагоприятных исходов. Опыт повседневной врачебной практики, а также анализ результатов проспективных рандомизированных исследований указывают, что антикоагулянты (предпочтительно – препараты гепарина) должны быть обязательной составляющей лечения COVID-19 в стационаре.

Вместе с тем итоги рандомизированных исследований по сопоставлению различных доз антикоагулянтов, опубликованные в 2021 г., полностью перевернули представление об оптимальных дозах препаратов гепарина, сложившееся на основании знаний о патогенезе заболевания и анализе результатов повседневной врачебной практики: если ранее полагали, что чем тяжелее больной, тем больше оснований для применения высоких доз антикоагулянтов, то результаты рандомизированных клинических исследований демонстрируют, что высокие (лечебные) дозы препаратов гепарина следует применять у больных, которые не нуждаются в пребывании в отделении интенсивной терапии, а при нарастании тяжести заболевания преимущество имеют профилактические дозы парентеральных антикоагулянтов (табл. 1) [30–35].

Целесообразность использования антикоагулянтов при амбулаторном лечении COVID-19 остаётся неясной. Первый опыт применения их профилактических доз у этой категории больных оказался неудачным. Приём этих препаратов не повлиял на течение заболевания, а частота клинически выраженных тромбозов была настолько низкой, что можно сделать вывод: широкое профилактическое применение антитромботических препаратов представляется неоправданным [36, 37]. Соответственно, существующие рекомендации по избирательному (не поголовному!) использованию низких (профилактических) доз антикоагулянтов у пациентов со среднетяжёлыми проявлениями заболевания, которые лечатся дома и имеют повышенный риск возникновения венозных тромбоемболических осложнений, пока опираются только на общие представления о патогенезе новой коронавирусной инфекции и экстраполиацию результатов рандомизированных контролируемых исследований с участием госпитализированных нехирургических больных до начала пандемии [3].

Во второй половине 2021 г. появилось свидетельство в пользу использования профилактических доз антикоагулянтов у больных COVID-19 после выписки из стационара. В сентябре были опубликованы результаты небольшого по охвату (участвовали 320 человек) рандомизированного открытого исследования MICHELLE, в котором применение прямого перорального антикоагулянта ривароксабана в дозе 10 мг раз в сутки в течение 35 суток привело к выраженному снижению риска венозных тромбоемболических осложнений с клиническими проявлениями [38]. Критерии отбора больных в это клиническое испытание вошли в обновлённую версию временных методических рекомендаций Минздрава России по лечению новой коронавирусной инфекции [3].

Роль антиагрегантов как способа лечения COVID-19 пока не ясна. Результаты повседневной врачебной практики указывают на возможное снижение смертности больных, которым назначаются низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, хотя положительный эффект и кажется неправдоподобно большим (по совокупным данным отмечено уменьшение риска на 54%) [39]. При этом в крупном рандомизированном открытом исследовании RECOVERY, включавшем 14892 госпитализированных пациентов, применение ацетилсалициловой кислоты в дозе 160 мг в сутки не способствовало снижению смертности, а также суммы случаев необходимости искусственной вентиляции лёгких или случаев смерти больных, исходно в искусственной вентиляции лёгких не нуждавшихся. Единственный положительный эффект ацетилсалициловой кислоты заключался в сокращении длительности госпита-

лизации на один день и увеличении доли больных, выписанных в первые 28 дней, на 1%, что было достигнуто ценой двукратного увеличения риска крупных желудочно-кишечных кровотечений, а также более частого возникновения крупных кровотечений, требующих переливания крови или хирургического вмешательства [40]. Неудачные результаты продемонстрировало и рандомизированное открытое исследование ACTIV-4a с участием 562 госпитализированных больных, проводившееся с целью изучения действия блокаторов P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов — тикагрелора или клопидогрела в дополнение к высокой (лечебной) дозе антикоагулянтов у не нуждавшихся в пребывании в блоке интенсивной терапии [41]. Накопленные к настоящему времени факты не подтверждают необходимость широкого применения антиагрегантов в дополнение к парентеральному антикоагулянту у больных, госпитализированных с COVID-19. Остаётся надежда, что монотерапия антиагрегантом может оказаться полезной при более раннем и/или достаточно длительном лечении заболевания, у больных, не получающих антикоагулянты, при более высоком риске неблагоприятного исхода и сердечно-сосудистых осложнений, а также при применении более низких доз ацетилсалициловой кислоты. Однако всё это не отменяет необходимости использования антиагрегантов при наличии известных показаний к препаратам указанной группы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, как это предписано действующими клиническими рекомендациями.

Данные одного небольшого плацебо-контролируемого исследования указывают на возможную пользу применения сулодексида у амбулаторных больных в первые 3 дня после начала клинических проявлений заболевания (снижение риска госпитализаций и потребности в кислородотерапии) [42]. Эти эффекты связывают с положительным влиянием сулодексида на эндотелий.

Последствия перенесённой новой коронавирусной инфекции. Одно из последствий COVID-19 — так называемый постковидный синдром. Клинические проявления и особенности патогенеза этого состояния активно изучаются, специфических методов профилактики и лечения пока не разработано [44]. Постковидные осложнения и отклонения проявляются в деятельности различных органов и систем, в первую очередь, дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной. Учитывая высокую частоту и клиническую значимость проявлений постковидного синдрома, важно своевременно выявлять возникшие изменения и предотвращать развитие осложнений. Это позволяет программа углублённой диспансеризации. Она стартовала 1 июля 2021 г., а к концу того же года её прошли 1 млн человек. В её разработке активное участие приняли сотрудники НМИЦ

ТПМ Минздрава России. Методы исследования, применяемые в ходе углублённой диспансеризации, позволяют своевременно выявлять отклонения в работе органов и систем, возможные осложнения после перенесённого COVID-19. Такая диспансеризация проводится в два этапа. На первом врач-терапевт или врач общей практики оценивает насыщение крови кислородом в покое, результаты теста с 6-минутной ходьбой, данные спирометрии, общий и биохимический анализ крови, концентрацию Д-димера в крови у перенёвших COVID-19 как минимум средней степени тяжести, а также результаты рентгенографии грудной клетки (если она не выполнялась ранее в течение года). На втором этапе, если это необходимо, проводятся дополнительные исследования (эхокардиография, компьютерная томография лёгких, дуплексное ультразвуковое сканирование вен нижних конечностей). По результатам определяются показания к диспансерному наблюдению и реабилитации.

В Национальном медицинском исследовательском центре терапии и профилактической медицины сформирован проспективный регистр ТАРГЕТ-ВИП, в который было включено 1130 пациентов с COVID-19 и/или внебольничной пневмонией, госпитализированных во время первой эпидемической волны в Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (директор — член-корреспондент РАН О.Е. Карпов) [44]. По данным регистра, в период эпидемической волны выявлено еженедельное увеличение возраста госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией, а также доли случаев сопутствующих ей сердечно-сосудистых заболеваний и/или хронической несердечной патологии. При этом еженедельно (в среднем на 4%) повышалась доля пациентов с более высоким риском развития фатальных и нефатальных осложнений [45]. В стационаре умерли 4.9% пациентов, за 12 месяцев постгоспитального периода — 2.4%. При повторной компьютерной томографии через 12 месяцев наблюдения после перенесённого COVID-19, осложнённого пневмонией (2—4 степень поражения по данным компьютерной томографии при госпитализации в 2020 г.), в репрезентативной выборке выживших пациентов в 91% случаев не выявлено остаточных изменений, в 9% случаев регистрировались незначительные остаточные изменения. Значительных постковидных изменений не выявлено. Динамику результатов компьютерной томографии планируется вновь оценить через 24 месяца наблюдения.

Продолжением регистра ТАРГЕТ-ВИП стало персонифицированное исследование состояния пациентов с целью изучения частоты, структуры и выраженности клинических проявлений, возникающих после COVID-19, а также разработки

схем персонифицированной диагностики и реабилитации.

* * *

Наиболее эффективное средство профилактики новой коронавирусной инфекции — вакцинация. Выбор лекарственных средств для лечения этого заболевания — сложная задача, требующая учёта фазы инфекционного процесса, его тяжести и особенностей конкретного больного. За период пандемии представления об оптимальном лечении заболевания неоднократно уточнялись и пересматривались. Активное изучение новых подходов продолжается. И хотя свойства вируса SARS-CoV-2 заметно меняются, понимание общих патологических процессов, лежащих в основе возникновения и прогрессирования COVID-19, крайне важно для совершенствования методов профилактики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Marik P.E., Iglesias J., Varon J., Kory P.* A scoping review of the pathophysiology of COVID-19 // *Int. Immunopathol. Pharmacol.* 2021. V. 35. 20587384211048026.
2. *Leentjens J., van Haaps T.F., Wessels P.F. et al.* COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents — lessons after 1 year // *Lancet. Haematol.* 2021. V. 8. P. e524–e533.
3. *Авдеев С.Н., Адамян Л.Т., Алексеева Е.И. и др.* Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.2021). Москва, Министерство здравоохранения Российской Федерации. https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/1213/attach/vmr_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf
4. *Драпкина О.М., Горшков А.Ю., Якимов Ю.В. и др.* Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия от 22.12.2021. Москва, Министерство здравоохранения Российской Федерации. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_404645/
5. *Boulware D.R., Pullen M.F., Bangdiwala A.S. et al.* A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Post-exposure Prophylaxis for Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 383 (6). P. 517–525.
6. *Rajasingham R., Bangdiwala A.S., Nicol M.R. et al.* Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers: a randomized trial // *Clin. Infect. Dis.* 2021. V. 72 (11). P. e835–e843.
7. *Abella B.S., Jolkovsky E.L., Biney B.T. et al.* Prevention and Treatment of COVID-19 With Hydroxychloroquine (PATCH) Investigators. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Intern. Med.* 2021. V. 181 (2). P. 195–202.

8. *Barnabas R.V., Brown E.R., Bershteyn A. et al.* Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis to Prevent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Randomized Trial // *Ann. Intern. Med.* 2021. V. 174 (3). P. 344–352.
9. *Mitjà O., Corbacho-Monné M., Ubals M. et al.* A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 384 (5). P. 417–427.
10. The RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 383 (21). P. 2030–2040.
11. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 384 (6). P. 497–511.
12. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial // *Lancet.* 2021. V. 397. P. 1063–1074.
13. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial // *Lancet.* 2021. V. 397. P. 605–612.
14. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial // *Lancet.* 2020. V. 396. P. 1345–1352.
15. *Gottlieb R.L., Vaca C.E., Paredes R. et al.* Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients // *N. Engl. J. Med.* 2022. V. 386 (4). P. 305–315.
16. *Bernal A.J., Gomes da Silva M.M., Musungaie D.B. et al.* Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Non-hospitalized Patients // *N. Engl. J. Med.* 2022. V. 386 (6). P. 509–520.
17. *Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 383. P. 1813–1826.
18. *Hammond J., Leister-Tebbe H., Gardner A. et al.* Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2022. V. 386. P. 1397–1408.
19. *Pinna S.M., Lupia T., Scabini S. et al.* Monoclonal antibodies for the treatment of COVID-19 patients: An umbrella to overcome the storm? // *Int. Immunopharmacol.* 2021. V. 101. Article number 108200.
20. *Weinreich D.M., Sivapalasingam S., Norton T. et al.* REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 385. P. e81 (1–12).
21. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 384. P. 693–704.
22. *Tharumarajah E., Buazon A., Patel V. et al.* IL-6 inhibition in the treatment of COVID-19: A meta-analysis and meta-regression // *Journal of Infection.* 2021. V. 82. P. 178–185.
23. *Lana S.-H., Wang B.-K., Chang S.-P. et al.* Janus kinase inhibitors for hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2021. Nov. 18. P. 1–7.
24. *Yu L.-M., Bafadhel M., Dorward J. et al.* PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial // *Lancet.* 2021. V. 398. P. 843–855.
25. RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial // *Lancet Respir. Med.* 2021. V. 9. P. 1419–1426.
26. *Tardif J.-C., Bouabdallaoui N., L'Allier P.L. et al.* Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial // *Lancet Respir. Med.* 2021. V. 9. P. 924–932.
27. *Mikolajewska A., Fischer A.-L., Piechotta V. et al.* Colchicine for the treatment of COVID-19 // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021. V. 10 (10). CD015045.
28. Anti-Coronavirus Therapies to Prevent Progression of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Trial (ACT-COVID19). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324463>
29. *Malas M.B., Naazie I.N., Elsayed N. et al.* Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis // *eClinical Medicine.* 2020. V. 29. 100639.
30. The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 385. P. 777–789.
31. INSPIRATION Investigators. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit. The INSPIRATION Randomized Clinical Trial // *JAMA.* 2021. V. 325. P. 1620–1630.
32. *Spyropoulos A.C., Goldin M., Giannis D. et al.* Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19. The HEP-COVID Randomized Clinical Trial // *JAMA Intern. Med.* 2021. V. 181 (12). P. 1612–1620.
33. The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 385 (9). P. 790–802.
34. *Sholzberg M., Tang G.H., Rahhal H.* Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial // *BMJ.* 2021. V. 375. n2400.
35. *Lopes R.D., de Barros e Silva P.G.M., Furtado R.H.M. et al.* Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial // *Lancet.* 2021. V. 397. P. 2253–2263.

36. *Connors J.M., Brooks M.M., Scirba F.C. et al.* Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2021. V. 326. P. 1703–1712.
37. *Ananworanich J., Mogg R., Dunne M.W. et al.* Randomized study of rivaroxaban vs. placebo on disease progression and symptoms resolution in high-risk adults with mild COVID-19 // *Clin. Infect. Dis.* 2021. Sep. 15. ciab813.
38. *Ramacciotti E., Agati L.B., Calderaro D. et al.* Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial // *Lancet*. 2022. V. 399. P. 50–59.
39. *Martha J.W., Pranata R., Lim M.A. et al.* Active prescription of low-dose aspirin during or prior to hospitalization and mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis of adjusted effect estimates // *Int. J. Infect. Dis.* 2021 V. 108. P. 6–12.
40. RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial // *Lancet*. 2022. V. 399. P. 143–151.
41. *Berger J.S., Kornblith L.Z., Gong M.N. et al.* Effect of P₂Y₁₂ Inhibitors on Survival Free of Organ Support Among Non–Critically Ill Hospitalized Patients With COVID-19. A Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2022. V. 327 (3). P. 227–236.
42. *Gonzalez-Ochoa A.J., Raffetto J.D., Hern A.G. et al.* Sildenafil in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial // *Thromb. Haemost.* V. 2021. V. 121. P. 944–954.
43. *Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al.* More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Sci. Reports*. 2021. V. 11. Article number 16144.
44. *Драпкина О.М., Карнов О.Э., Лукьянов М.М. и др.* Опыт создания и первые результаты проспективного госпитального регистра пациентов с предполагаемыми или подтверждёнными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП) // *Профилактическая медицина*. 2020. Т. 23. № 8. С. 6–13.
45. *Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Пулин А.А. и др.* Динамика возрастных показателей, частоты коморбидных сердечно-сосудистых и некардиальных заболеваний среди больных, госпитализированных по поводу COVID-19, в течение эпидемической волны (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021. Т. 20. № 8. С. 16–22.