Изменение роли монотерапии гидроксихлорохином и комбинированной терапии гидроксихлорохином в сочетании с азитромицином у пациентов с COVID-19

Отделенов В. А.¹, Киселёв Ю. Ю.², Мирзаев К. Б.¹, Матвеев А. В.¹, Сычёв Д. А.¹

¹ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

² — Университет Осло Метрополитен, Осло, Норвегия

Аннотация. Учитывая результаты последних исследований, необходимо рассматривать вопрос об отхождении от рутинного применения гидроксихлорохина в схемах лечения COVID-19, особенно в комбинации с азитромицином. Применение гидроксихлорохина, особенно в комбинации с азитромицином может быть ассоциировано с повышенным риском внутригоспитальной смертности, удлинения интервала QT при отсутствии убедительной доказанной эффективности в отношении клиренса вируса SARS-CoV-2 и исходов. Применение гидроксихлорохина, особенно в комбинации с азитромицином, может быть рассмотрено в отдельных случаях, при этом следует тщательно оценить соотношение пользы и риска, а также усилить контроль за безопасностью применения данных лекарственных препаратов. Безопасность применения гидроксихлорохина в амбулаторных условиях у больных с COVID-19 недостаточно изучена и сопряжена с рисками, связанными с трудностями обеспечения мониторинга интервала QT и уровня электролитов, поэтому не может рассматриваться в качестве терапии первой линии в амбулаторных условиях. Не рекомендуется амбулаторное применение гидроксихлорохина при COVID-19 без должного мониторинга безопасности (клинического, инструментального и лабораторного).

Ключевые слова: коронавирус; монотерапия гидроксихлорохином; гидроксихлорохин с азитромицином; COVID-19
Для цитирования:

Отделенов В.А., Киселёв Ю.Ю., Мирзаев К.Б., Матвеев А.В., Сычёв Д.А. Изменение роли монотерапии гидроксихлорохином и комбинированной терапии гидроксихлорохином в сочетании с азитромицином у пациентов с COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.53-59. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-53-59

Adjusting the role of hydroxychloroquine with or without azithromycin in patients with COVID-19

Otdelenov VA¹, Kiselev YuYu², Mirzaev KB¹, Matveev AV¹, Sychev DA¹

¹ — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

² — Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway

Abstract. Taking recent publications into account, one should consider avoiding routine use of hydroxychloroquine, especially if combined with azithromycin, for COVID-19. Such treatment may be associated with the increased risk for hospital mortality and QT prolongation, while there is no documented effectiveness regarding SARS-CoV-2 clearance and outcomes. This treatment may be considered in individual cases, provided potential benefit and risks are carefully weighted, and safety monitoring is enhanced. Hydroxychloroquine safety in outpatients with COVID-19 is poorly studied and risks are increased by challenges in monitoring QT and electrolytes, hence hydroxychloroquine cannot be considered as first line treatment in outpatient settings. Such use of hydroxychloroquine is not recommended if clinical, instrumental, and laboratory monitoring are not in place.

Keywords: coronavirus; hydroxychloroquine with or without azithromycin; COVID-19

For citations:

Otdelenov VA, Kiselev YuYu, Mirzaev KB, Matveev AV, Sychev DA. Adjusting the role of hydroxychloroquine with or without azithromycin in patients with COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:53-59. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-53-59

Введение

Гидроксихлорохин (ГХХ) — противомаларийное средство (код АТХ: P01BA02), зарегистрированное на территории РФ под торговыми наименованиями Плаквенил, Иммард [1]. ГХХ в соответствии с инструкцией по медицинскому применению показан для лечения некоторых ви-

дов малярии, ревматоидного артрита, системной красной волчанки [2].

По данным исследований *in vitro* ГХХ подавляет активность SARS-CoV-2 [3–5]. Предполагаемый механизм действия ГХХ [6]: ингибирование хинон-редуктазы-2 (фермент, участвующий в процессе биосинтеза сиаловых кислот, являющихся критическим компонентом для распознавания лигандов

трансмембранными протеинами), что приводит к снижению гликозилирования мембранного белка ангиотензин-превращающего фермента 2 (путь проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку), тем самым нарушая связь вирус-рецептор; кроме того, ГХХ нарушает эндоцитоз вирусных частиц путём повышения рН эндосом, захватывающих вирус. ГХХ обладает иммуномодулирующей активностью, которая теоретически может способствовать противовоспалительному ответу у пациентов с вирусными инфекциями [3, 6—8].

Перед назначением и во время приёма ГХХ следует уделить особое внимание результату ЭКГ, в частности, величине интервала QT. ГХХ обладает кардиотоксичностью и его приём может сопровождаться удлинением интервала QT и развитием серьёзных жизнеугрожающих желудочковых аритмий типа «пируэт» (*torsades de pointes*).

24.04.2020 Food and drug administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, FDA) выпустило информационное письмо [9] о необходимости более тщательного мониторинга безопасности применения ГХХ для лечения или профилактики COVID-19 в связи с высоким риском развития серьёзных и потенциально опасных для жизни нарушений сердечного ритма. Отчёты о развитии нежелательных реакций при применении ГХХ у пациентов с COVID-19, поступившие в FDA с момента начала пандемии COVID-19, включают в себя: удлинение интервала QT, желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков, в ряде случаев — летальный исход.

Гидроксихлорохин в качестве этиотропной и патогенетической терапии в национальных и международных клинических руководствах, руководствах экспертных сообществ

Во «Временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020)» в качестве перспективных и возможных к назначению препаратов для лечения COVID-19 рассматриваются противомаларийные препараты хлорохин, ГХХ и мефлохин. Рекомендуемая доза ГХХ: 400 мг 2 раза в первый день (утро, вечер), затем 200 мг 2 раза в сутки (утро, вечер) в течение 6 дней [10].

Согласно руководству по лечению COVID-19 Национального института здоровья США [11] в настоящее время имеется недостаточно клинических данных для того, чтобы рекомендовать или не рекомендовать использование хлорохина или гидроксихлорохина для лечения COVID-19 (сила рекомендаций — А (сильная), уровень научной обоснованности — III (экспертное мнение)). Эксперты

не рекомендуют применение высоких доз хлорохина (600 мг 2 раза в день в течение 10 дней) для лечения COVID-19 (сила рекомендаций — А (сильная), уровень научной обоснованности — I (1 или более рандомизированных клинических исследований с клиническими исходами и (или) валидизированными лабораторными конечными точками)).

В обновлённых 20 мая 2020 г. алгоритмах лечения пациентов с COVID-19, представленных Информационным центром COVID-19 Медицинского факультета Вашингтонского университета [12] рутинное применение гидроксихлорохина вне рандомизированных клинических исследований не рекомендовано. Основанием для данной рекомендации стали результаты исследований во Франции и Китае [13, 14], свидетельствующие об отсутствии пользы применения гидроксихлорохина при повышенном риске удлинения интервала QT.

Согласно протоколам лечения пациентов с COVID-19 Brigham and Women's Hospital, ГХХ вне клинического исследования может рассматриваться для лечения госпитализированных пациентов с COVID-19 только после оценки потенциальной пользы и риска, при этом рекомендуемый режим дозирования ГХХ 400 мг каждые 12 ч перорально в первый день, затем по 200 мг каждые 12 ч (либо каждые 8 ч при нарушениях абсорбции) в течение 4 дней [15].

Австралийская национальная рабочая группа по COVID-19 [16] и Британское агентство по лекарственным средствам [17] не рекомендуют применение гидроксихлорохина иначе как в рамках клинических исследований.

Клинические исследования гидроксихлорохина при COVID-19

По данным ClinicalTrials.gov в настоящее время зарегистрировано 173 клинических исследования ГХХ для лечения пациентов с COVID-19 [18] — 151 открытое исследование (88 исследований в стадии набора участников, в 63 набор пока не проводится), 22 закрытых исследования (3 исследования завершено, в 10 ограниченный набор по приглашениям, 6 исследований продолжается, но набор участников не проводится, 3 исследования приостановлено).

Результаты завершённых исследований (NCT04261517, NCT04343768, NCT04389320) не опубликованы.

Новые данные по безопасности применения ГХХ

По данным анализа мультинационального регистра, в который были включены 96 032 пациентов с лабораторным подтверждением инфицирования SARS-CoV-2 [19], применение гидроксихлорохина (HR [hazard ratio] 1,335; 95 % ДИ 1,223—1,457), ги-

гидроксихлорохина с макролидом (HR 1,447; 95 % ДИ 1,368—1,531), хлорохина (HR 1,365; 95 % ДИ 1,218—1,531) и хлорохина с макролидом (HR 1,368; 95 % ДИ 1,273—1,469) ассоциировано с повышением риска внутригоспитальной смертности. Выявлена ассоциация применения гидроксихлорохина (HR 2,369; 95 % ДИ 1,935—2,900), гидроксихлорохина в комбинации с макролидом (HR 5,106; 95 % ДИ 4,106—5,983) и хлорохина с макролидом (HR 4,011; 95 % ДИ 3,344—4,812) с развитием желудочковых аритмий во время госпитализации.

Метаанализ 3 исследований эффективности применения ГХХ ($n = 210$), оценённой по клиренсу вируса по данным ПЦР с обратной транскрипцией, показал отсутствие пользы применения ГХХ (ОР 1,05; 95 % 0,79—1,38; $p = 0,74$). Кроме того, оценена безопасность применения ГХХ — метаанализ 3 исследований ($n = 474$) показал статистически значимое увеличение смертности (ОР 2,17; 95 % ДИ 1,32—3,57; $p = 0,002$) [20].

Подходы к контролю безопасности терапии гидроксихлорохином в амбулаторной практике

В нескольких небольших клинических исследованиях у больных с COVID-19 было показано, что терапия гидроксихлорохином нередко ассоциирована с развитием серьёзных неблагоприятных побочных реакций (НПР), прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы. По данным Французских центров фармаконадзора из 120 поступивших за месяц спонтанных сообщений об развитии НПР у больных с COVID-19 — 85,8 % связаны с использованием гидроксихлорохина, причём в половине случаев НПР гидроксихлорохин был назначен совместно с азитромицином [21]. К сообщениям, связанным с использованием гидроксихлорохина в качестве этиотропной терапии COVID-19, относились: 1) 100 % сообщений о внезапных, необъяснимых смертях (7 % от общего числа сообщений); 2) 75 % сообщений о желудочковых аритмиях (5 % от общего числа сообщений); 3) 86 % сообщений об изолированном удлинении QTc; 4) 85 % сообщений о нарушении проводимости. При этом медиана возраста пациентов составила 65 лет, что говорит о том, что половина спонтанных сообщений об НПР приходилось на пациентов моложе 65 лет и что пациенты более молодого возраста так же подвержены риску сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии гидроксихлорохином. Данные Французских центров фармаконадзора коррелируют и результатами других международных регистров [19].

Учитывая недостаточные доказательства эффективности терапии COVID-19 гидроксихлорохином, относительно высокую частоту развития кардиальных осложнений, а также позиции ряда регуляторных органов и профессиональных сообществ (FDA

[22] и Heart Rhythm Society [23]) по ограничению амбулаторного применения гидроксихлорохина при COVID-19, при лечении инфекции SARS-CoV2 вне стационарных условий целесообразно рассмотреть соблюдение следующих условий:

- Исследование ЭКГ в 12 отведениях с расчётом и документированием скорректированного интервала QT (предпочтительно с использованием формул Fridericia или Framingham). Не рекомендуется использовать гидроксихлорохин без исходной ЭКГ с расчётом QTc.
- Не рекомендуется использовать гидроксихлорохин при исходном QTc ≥ 500 мс.
- Если QTc ≥ 460 мс (у детей) или ≥ 470 мс (у мужчин) и ≥ 480 мс (у женщин), но < 500 мс, то перед назначением гидроксихлорохина следует скорректировать уровень Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^{+} , отменить другие лекарственные препараты, которые могут удлинять интервал QT и не являются жизненно важными для пациента.
- Если QTc < 460 мс (у детей), < 470 мс (у мужчин), < 480 мс (у женщин), то возможно назначение гидроксихлорохина.
- Перед назначением гидроксихлорохина необходимо оценить наличие противопоказаний, функцию почек, функцию печени, и при наличии возможности — уровень K^{+} , Mg^{2+} .
- Для контроля кардиотоксичности при наличии возможности целесообразно проведение ЭКГ на 3-й день терапии гидроксихлорохином через 2-3 часа после введения дозы. Если QTc увеличивается более 60 мс (QTc ≥ 60 мс) или абсолютное значение QTc > 500 мс, необходимо рассмотреть возможность прекращения терапии.
- В условиях карантина либо ограниченности ресурсов, следует рассмотреть вариант ведения больного без дополнительной регистрации ЭКГ исходно и в динамике при низком риске лекарственно-ассоциированного удлинения интервала QT по шкале Тисдейла (≤ 6 баллов) [24] и отсутствии дополнительных факторов риска удлинения интервала QT согласно модифицированному чек-листу (Алгоритм прилагается ниже).
- Максимально возможная оценка симптомов возможного удлинения интервала QT по телефону: все амбулаторные пациенты должны тщательно следить за симптомами, обращая внимание на факторы риска аритмии (обмороки, обездвиживание, приём новых лекарств и ухудшение состояния здоровья). При выявлении факторов риска аритмии показано внеочередное ЭКГ.

Алгоритм оценки риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма при амбулаторном применении гидроксихлорохина

На сегодняшний день нет чётких указаний профессиональных сообществ относительно того, как организовать мониторинг безопасности при амбулаторном применении гидроксихлорохина, в том числе без возможности ЭКГ-контроля. Ряд регуляторных органов и профессиональных сообществ высказались против амбулаторного применения гидроксихлорохина при COVID-19 (Food and Drug Administration, [22] и Heart Rhythm Society [23]). В случае амбулаторного применения гидроксихлорохина в условиях карантина и ограниченности ресурсов (отсутствие возможности ЭКГ-контроля и контроля электролитов в плазме) следует рассмотреть вариант ведения больного с обязательным соблюдением двух ограничительных условий, указанных в алгоритме (Приложение 1): 1) низкий риск лекарственно-ассоциированного удлинения интервала QT по шкале Тисдейла (≤ 6 баллов); 2) отсутствии дополнительных факторов риска удлинения интервала QT согласно модифицированному чек-листу¹ [25, 26].

Основная цель применения алгоритма: стратифицировать и отсеять амбулаторных пациентов с потенциально более высоким риском развития тяжёлых жизнеугрожающих нарушений ритма в условиях карантина и ограниченности ресурсов (отсутствие возможности ЭКГ-контроля и контроля электролитов в плазме).

Инструкция к алгоритму (Приложение 1):

- Шаг 1. Обязательная оценка риска по шкале Тисдейла² всем амбулаторным пациентам перед назначением гидроксихлорохина.
 - Решение В — при умеренном и высоком риске по шкале Тисдейла (7 и более баллов).
- Шаг 2. При низком риске по шкале Тисдейла (≤ 6 баллов) обязательное заполнение всем пациентам модифицированного чек-листа наличия/отсутствия дополнительных факторов риска удлинения интервала QT.
 - Решение А — при отсутствии дополнительных факторов риска удлинения интервала QT.
 - Решение В — наличии дополнительных факторов риска удлинения интервала QT.

¹ — Наиболее значимые дополнительные факторы риска удлинения интервала QT, доступные для оценки в амбулаторных условиях отобраны и ряда ранее опубликованных документов [25, 26].

² — С учётом наличия в шкале оценки лекарственно-ассоциированного удлинения интервала QT Тисдейла признаков, которые, зачастую, недоступны для корректной оценки в амбулаторных условиях (сывороточный калий, исходный QTc), недостаточные доказательства эффективности терапии COVID-19 гидроксихлорохином, относительно высокую частоту развития кардиальных осложнений, рекомендации по ограничению амбулаторного применения гидроксихлорохина при COVID-19 со стороны ряда регуляторных органов и профессиональных сообществ предложено: при отсутствии возможности оценки какого-либо фактора из шкалы Тисдейла, считать этот фактор положительным и присвоить соответствующий балл.

Заключение

1. Применение гидроксихлорохина, особенно в комбинации с азитромицином, для лечения пациентов с COVID-19 может быть ассоциировано с повышенным риском внутригоспитальной смертности и удлинения интервала QT, при отсутствии убедительной доказанной эффективности в отношении клиренса вируса SARS-CoV-2 и исходов.
2. Следует рассматривать вопрос ограничения рутинного применения гидроксихлорохина, особенно в комбинации с азитромицином, в схемах лечения COVID-19.
3. При принятии решения о назначении гидроксихлорохина, особенно в комбинации с азитромицином, пациенту с COVID-19 следует тщательно оценить соотношение пользы и риска, а также усилить контроль за безопасностью применения данных лекарственных препаратов.
4. Безопасность применения гидроксихлорохина в амбулаторных условиях у больных с COVID-19 недостаточно изучена и сопряжена с рисками, связанными с трудностями обеспечения мониторинга интервала QT и уровня электролитов, поэтому не может рассматриваться в качестве терапии первой линии в амбулаторных условиях. Следует избегать амбулаторного применения гидроксихлорохина при COVID-19 без должного мониторинга безопасности (пункт 5 ответа). В случае амбулаторного применения гидроксихлорохина в условиях карантина и ограниченности ресурсов (отсутствие возможности ЭКГ-контроля и контроля электролитов в плазме) следует рассмотреть вариант ведения больного с обязательным соблюдением двух ограничительных условий, указанных в алгоритме (см. рис. 1).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Отделенов В.А. — написание текста; Киселёв Ю.Ю., Мирзаев К.Б., Матвеев А.В., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

Рис 1. Алгоритм оценки риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма при амбулаторном применении гидроксихлорохина.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Отделенов Виталий Александрович

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN-код: 8357-5770

доцент кафедры клинической фармакологии и терапии
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава
России, Россия, Москва

Киселёв Юрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, доцент факультета наук о здоровье OsloMet — Oslo
Metropolitan University (Норвегия)

Мирзаев Карин Бадавинович

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и
терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Россия, Москва

Матвеев Александр Витальевич

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN-код: 8518-1320

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и
терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафе-
дрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ
ДПО «Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Минздрава России,
Россия, Москва

Otdelenov Vitaly A.

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN code: 8357-5770

Associate Professor of the Department of Clinical
Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of
Continuing Professional Education, Ministry of Health of
Russia, Russia, Moscow

Kiselev Yuri Yu.

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, Associate Professor at the Faculty of Health Sciences
OsloMet — Oslo Metropolitan University (Norway)

Mirzaev Karin B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the
Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian
Medical Academy of Continuing Professional Education,
Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Matveev Alexander V.

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN code: 8518-1320

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the
Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian
Medical Academy of Continuing Professional Education,
Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding
Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical
Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of
Continuing Professional Education, Ministry of Health of
Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Государственный реестр лекарственных средств. Запрос «гидроксихлорохин», поиск по МНН [Electronic resource]. [State register of medicines. Query «hydroxychloroquine», search by INN. (In Russ.)]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=гидроксихлорохин&m=mnn> (accessed: 24.05.2020).
2. Государственный реестр лекарственных средств. Плаквенил. Инструкция по медицинскому применению [Electronic resource]. [State register of medicines. Plaquenil. Instructions for medical use. (In Russ.)]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dd41b667-c371-45bb-b9d0-f7053eab7c3d&t= (accessed: 17.05.2020).
3. Yao X. et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):732-739. DOI: 10.1093/cid/ciaa237
4. Vincent MJ et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J.* 2005 Aug 22;2:69. DOI: 10.1186/1743-422X-2-69
5. Keyaerts E et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Oct 8;323(1):264-8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.08.085
6. Devaux CA et al. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents.* 2020 May;55(5):105938. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938

7. Sahraei Z et al. Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Apr;55(4):105945. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105945
8. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Jul 1;75(7):1667-1670. DOI: 10.1093/jac/dkaa114
9. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Reiterates Importance of Close Patient Supervision for 'Off-Label' Use of Antimalarial Drugs to Mitigate Known Risks, Including Heart Rhythm Problems [Electronic resource]. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-reiterates-importance-close-patient-supervision-label-use> (accessed: 24.05.2020).
10. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020) [Электронный ресурс]. 2020. [Temporary guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 6 (28.04.2020). (In Russ.)]. Доступно по: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf Ссылка активна на 25.05.2020

11. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Electronic resource]. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (accessed: 25.05.2020).
12. UW Medicine COVID-19 Resource Site [Electronic resource] // University of Washington. 2020. URL: <https://covid-19.uwmedicine.org/Pages/default.aspx> (accessed: 25.05.2020).
13. Tang W et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *MedRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.10.20060558
14. Mahevas Metal. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *MedRxiv*. April 14, 2020. DOI: 10.1101/2020.04.10.20060699
15. Brigham and Women's Hospital COVID-19 Clinical Guidelines [Electronic resource]. URL: <https://covidprotocols.org/> (accessed: 25.05.2020).
16. Colleges C.A.M. and N. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce [Electronic resource]. 2020. P. Guidelines. URL: <https://covid19evidence.net.au/> (accessed: 25.05.2020).
17. Coronavirus (COVID-19): latest guidance for medicines safety — GOV.UK [Electronic resource]. URL: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/coronavirus-covid-19-latest-guidance-for-medicines-safety#chloroquine-and-hydroxychloroquine> (accessed: 25.05.2020).
18. Search of: Hydroxychloroquine treatment | COVID-19 — List Results — ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Hydroxychloroquine+treatment&cond=COVID-19&Search=Apply&age_v=&gndr=&type=&rslt= (accessed: 25.05.2020).
19. Mehra MR et al. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020 May 22;S0140-6736(20)31180-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6
20. Singh AK et al. "Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: A Systematic Review and meta-analysis." *Diabetes Metab Syndr*. Jul-Aug 2020;14(4):589-596. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.017
21. Gérard A et al. "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: a survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Thérapie*. Jul-Aug 2020;75(4):371-379. DOI: 10.1016/j.therap.2020.05.002
22. FDA Drug Safety Communication: FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. URL: <https://www.fda.gov/media/137250/download> (accessed: 25.05.2020).
23. HRS COVID-19 Task Force Update: April 21, 2020 URL: <https://www.hrsonline.org/COVID19-Challenges-Solutions/hrs-covid-19-task-force-update-april-21-2020> (accessed: 25.05.2020).
24. Timothy F. Simpson, MD, PharmD; Richard J. Kovacs, MD, FACC; and Eric C. Stecker, MD, MPH, FACC. American College of Cardiology. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19> (accessed: 25.05.2020).
25. Giudicessi JR et al. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc*. 2020 Jun;95(6):1213-1221. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.03.024
26. Jordan M Prutkin, MD, Bradley P Knight, Brian C Downey. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Arrhythmias and conduction system disease. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-arrhythmias-and-conduction-system-disease#H3480858110> (accessed: 25.05.2020).

Материал подготовлен: 17.05.2020 г.