

Кардиотоксичность хлорохина и гидроксихлорохина при лечении инфекции COVID-19

М.В. Леонова[✉]

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов», Россия

[✉]anti23@mail.ru

Аннотация

Кардиотоксичность аминохинолинов заключается в удлинении интервала *QT* и развитии жизнеугрожающей желудочковой аритмии *torsade de pointes*. Представлен научный обзор исследований и метаанализов по изучению частоты встречаемости и рисков кардиотоксичности аминохинолинов (хлорохина и гидроксихлорохина). Механизм развития синдрома *QT* на фоне применения аминохинолинов связан с ингибированием гена *hERG* открытых калиевых каналов 1A и 1A/1B, участвующих в процессе реполяризации, а также ингибированием калиевых, кальциевых и If-каналов сердца, что приводит к нарушению проводимости и брадикардии. В 3 систематических обзорах данных (1962–2018 гг.) по анализу кардиотоксических побочных эффектов хлорохина, гидроксихлорохина, мефлохина при лечении малярии и заболеваний соединительной ткани выявлены единичные случаи смерти в результате удлинения интервала *QT*/аритмии TdP, однако данных по частоте выявления удлинения интервала *QT* было недостаточно. В условиях чрезвычайной ситуации пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 аминохинолины репрофилированы Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, Food and Drug Administration – FDA (repurposing) для лечения тяжелой формы острого респираторного синдрома у госпитализированных пациентов. Препараты хлорохин и гидроксихлорохин предназначались для приема короткими курсами с мониторингом контроля интервала *QT*. Однако уже первые результаты клинических исследований выявили повышение риска госпитальной смертности пациентов с COVID-19. В первом систематическом обзоре исследований при COVID-19 (14 клинических исследований, n=1515) установлены клинически значимое удлинение интервала *QT* ($QT \geq 500$ мс или изменение более 60 мс) у 10% пациентов, получавших хлорохин/гидроксихлорохин, и единичные случаи аритмии со смертельным исходом. В последующих исследованиях выявлено, что частота случаев удлинения интервала *QT* на фоне применения хлорохина/гидроксихлорохина составляет от 10 до 23%, при этом зарегистрированы единичные случаи желудочковой аритмии TdP, но существенное увеличение смертности (относительный риск – ОР 1,3–1,50) и внезапной остановки сердца (ОР 1,91), особенно в комбинации с азитромицином (ОР>2,0). FDA и Всемирная организация здравоохранения ограничили применение препаратов при COVID-19. Перспективы дальнейшего лечения инфекции COVID-19 связаны с препаратами ремдесивир и фавипиравир.

Ключевые слова: COVID-19, хлорохин, гидроксихлорохин, удлинение *QT*, аритмия.

Для цитирования: Леонова М.В. Кардиотоксичность хлорохина и гидроксихлорохина при лечении инфекции COVID-19. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 15–21. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200270

Review

Cardiotoxicity of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 infection

Marina V. Leonova[✉]

Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists", Russia

[✉]anti23@mail.ru

Abstract

The cardiotoxicity of aminoquinolines presents as *QT* interval prolongation and life-threatening ventricular arrhythmia, *torsade de pointes* (TdP). A scientific review of studies and meta-analyses on the rate and risk of cardiotoxicity of aminoquinolines (chloroquine and hydroxychloroquine) is presented. The mechanism of development of *QT* syndrome during the use of aminoquinolines is associated with inhibition of the *hERG* gene open potassium channels 1A and 1A/1B, which are involved in the repolarization process, as well as inhibition of potassium, calcium and If-channels of the heart, which leads to an impaired conduction and bradycardia. In 3 systematic review of data (1962–2018) of analysis of cardiotoxic side effects of chloroquine, hydroxychloroquine, mefloquine in the treatment of malaria and connective tissue diseases, isolated cases of death due to *QT* interval prolongation/TdP arrhythmia were revealed, however, data on the rate of detecting *QT* interval prolongation was not enough. In the face of the COVID-19 novel coronavirus pandemic emergency, aminoquinolines are being repurposed by the Food and Drug Administration – FDA (repurposing) to treat severe acute respiratory syndrome in hospitalized patients. Chloroquine and hydroxychloroquine were intended to be administered in short courses with *QT* monitoring. However, the first data of clinical trials have revealed an increased risk for hospital mortality in patients with COVID-19. In the first systematic review of studies in COVID-19 (14 clinical trials, n=1515), a clinically significant *QT* interval prolongation ($QT \geq 500$ ms or change of more than 60 ms) in 10% of patients receiving chloroquine/hydroxychloroquine, and isolated cases of fatal arrhythmia was revealed. Subsequent studies showed that the incidence of *QT* interval prolongation during the use of chloroquine/hydroxychloroquine ranges from 10 to 23%, with isolated cases of ventricular arrhythmia TdP, but there is a significant increase in mortality (relative risk – RR 1.3–1.50) and sudden cardiac arrest (RR 1.91), especially in combination with azithromycin (RR>2.0). The FDA and the World Health Organization have limited the use of drugs for COVID-19. Perspectives for further treatment of COVID-19 infection are associated with remdesivir and favipiravir.

Key words: COVID-19, chloroquine, hydroxychloroquine, *QT* prolongation, arrhythmia.

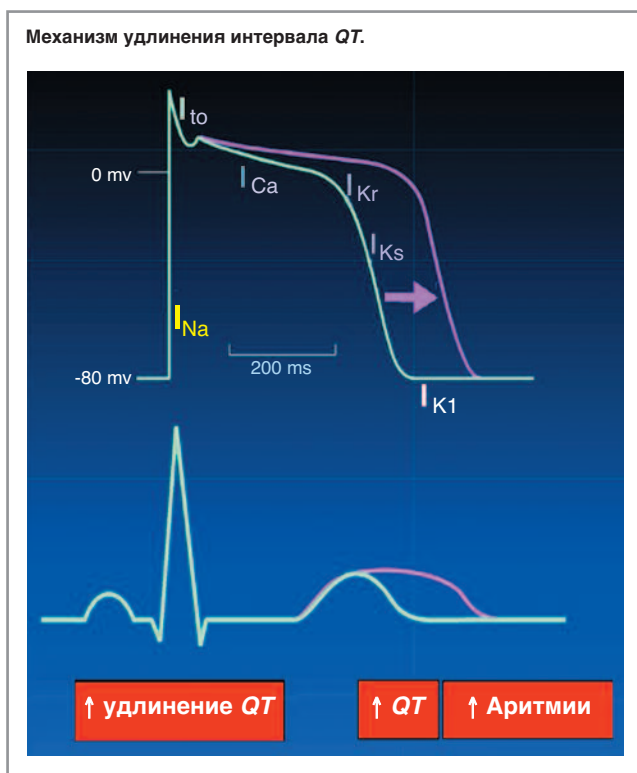
For citation: Leonova M.V. Cardiotoxicity of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 infection. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 15–21. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200270

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 12.03.2020 официально объявила пандемию новой коронавирусной инфекции COVID-19, которая продолжается по настоящее время, включает более 23 млн заболевших и более 800 тыс. смертей. Несмотря на то, что у большинства пациентов наблюдаются легкие симптомы, небольшая часть (около 20%) лиц могут иметь тяжелое и критическое течение. Тяжелый острый респираторный синдром при COVID-19 потребовал быстрого поиска инновационного лечения.

Помимо симптомов, подобных острой респираторной вирусной инфекции и гриппу, к настоящему времени уже описан патогенез COVID-19, связанный с поражением сер-

дечно-сосудистой системы. Прежде всего нашли подтверждение развитие коагулопатий и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания с тромботическими осложнениями различной локализации, что ассоциируют с непосредственным поражением коронариумом эндотелия сосудистой стенки. Кроме того, описаны случаи острого повреждения сердца у госпитализированных пациентов с COVID-19 в Ухани (Китай), которые включали травму сердца (7,2%), шок (8,7%) и аритмию (16,7%) [1].

Уже с начала вспышки новой коронавирусной инфекции Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, Food and Drug Administration (FDA) выдало экстрен-



ное разрешение на временное использование в чрезвычайных ситуациях в лечении тяжелой формы острого респираторного синдрома госпитализированных пациентов с COVID-19 в отношении нескольких препаратов, перепрофилированных (repurposing) для новой инфекции [2]. К ним относятся хлорохин и гидроксихлорохин, эффективность которых против SARS-CoV-2 продемонстрирована в исследовании *in vitro* [3, 4]. Изначально препараты разработаны в период Второй мировой войны и одобрены FDA для лечения и профилактики малярии; в последующем нашли применение в терапии некоторых аутоиммунных состояний, таких как системная красная волчанка и ревматоидный артрит у взрослых. Эти препараты разработаны до современных программ наблюдения за безопасностью лекарственных средств, несмотря на то, что они могут вызывать синдром удлинения интервала QT и желудочковую аритмию. Удлинение интервала QT является чувствительным, но не специфическим маркером риска развития желудочковой аритмии torsade de pointes (аритмии TdP) – потенциально летальной полиморфной желудочковой тахикардии. В соответствии с позицией ВОЗ абсолютное значение интервала QT > 500 мс или его удлинение на > 60 мс представляет опасность [5].

Механизмы кардиотоксичности производных аминохинолина

Эффекты влияния хлорохина и гидроксихлорохина на электрофизиологические свойства сердца стали известны десятилетия назад. Клинически они могут увеличивать интервал QT, отражающий продолжительность потенциала действия и потенциально приводящий к развитию желудочковой аритмии типа torsades de pointes. Изучение механизмов такого эффекта показало, что хлорохин, как и другие хинолины, является ингибитором гена hERG открытых калиевых каналов 1A и 1A/1B, которые обеспечивают калиевый ток и участвуют в процессе реполяризации; хлорохин связывается непосредственно с порой канала. Блокада калиевых каналов является основной причиной развития синдрома удлиненного интервала QT (см. рисунок), вызванного лекарственными средствами группы хинолинов. Хлорохин может также связываться с натриевыми и кальциевыми каналами сердца, что потенциально приводит к расширению комплекса QRS и нарушению про-

водимости [6]. Гидроксихлорохин также способен взаимодействовать и ингибировать калиевые и кальциевые каналы сердца, If-каналы, что приводит к брадикардическому эффекту и нарушению проводимости [7]. В недавнем обзоре сердечных осложнений, связанных с длительным употреблением хлорохина или гидроксихлорохина, кардиологические расстройства проводимости и сердечная недостаточность были наиболее распространенными данными [6]. Серьезной проблемой представляется и большая длительность персистенции кардиотоксического побочного действия хлорохина и гидроксихлорохина, что определяется активными метаболитами с большими периодами полувыведения (более 1 мес). Кроме того, хлорохин имеет узкое терапевтическое окно, что также способствует случаям передозировки, приводящей к смерти от гемодинамического коллапса или желудочковых аритмий.

Другим неблагоприятным сердечно-сосудистым эффектом хлорохина и гидроксихлорохина является кардиомиопатия, в том числе подтвержденная эндомикардиальной биопсией. Оба препарата могут индуцировать кардиотоксичность путем ингибирования лизосомальных ферментов в кардиомиоцитах, включая α -галактозидазу А, β -галактозидазу и арилсульфатазу [6, 8]. На ультраструктурном уровне кардиотоксичность гидроксихлорохина связана с внутриклеточным накоплением миелина и образованием криволинейных тел. Эта кардиомиопатия связана с бивентрикулярной концентрической гипертрофией и развитием диастолической дисфункции [6].

Кардиотоксичность производных аминохинолина при лечении малярии и заболеваний соединительной ткани

В ранних исследованиях частота и спектр неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов хлорохина и гидроксихлорохина недостаточно хорошо описаны, так как в давних исследованиях систематически не собрана информация о безопасности со стороны сердечно-сосудистой системы. В 2018 г. опубликованы 3 систематических обзора исследований по анализу кардиотоксических побочных эффектов хлорохина/гидроксихлорохина, а также мефлохина, один из обзоров выполнен экспертами ВОЗ.

Первый систематический анализ исследований (период с 1982 по 2016 г.) посвящен клиническим и электрокардиографическим сердечно-сосудистым побочным эффектам группы аминохинолинов, в том числе хлорохина и мефлохина, которые применялись в качестве противомалярийных препаратов [9]. Для мефлохина и хлорохина включено в анализ 45 (n=7874) и 17 (n=1207) публикаций соответственно, и только в 1/2 случаев имелись данные ЭКГ. Обращает внимание молодой возраст пациентов – в среднем около 20 лет. Основной акцент делал на удлинение QT и связанную с ним аритмическую кардиотоксичность. Анализ данных ЭКГ не выявил случаев желудочковой аритмии TdP, тахикардии или фибрилляции желудочков. Вследствие неоднородности методологии ЭКГ и малого количества данных невозможно провести количественный анализ частоты случаев удлинения интервала QT. Описаны другие, в основном незначительные нарушения ЭКГ, наиболее распространенные из которых брадикардия (3,9% для мефлохина), атриовентрикулярная блокада 1-й степени (0,2% для мефлохина).

В другом систематическом обзоре 86 публикаций (период с 1962 по 2017 г.) случаев или серии случаев, в которых применялись хлорохин/гидроксихлорохин для лечения заболеваний соединительной ткани, сообщено о кардиотоксичности у 127 пациентов, из них 65,4% женщины [6]. Большинство пациентов получали хлорохин (58,3%), остальные – гидроксихлорохин (39,4%) или оба препарата последовательно. По шкале Наранжо случаи кардиотоксичности оценены как вероятные в 30% и возможные в 54% в

Таблица 1. Данные об аритмогенном эффекте коротких курсов хлорохина и гидроксихлорохина в ранних небольших исследованиях при COVID-19 (опубликованные до 17.04.2020)

Характеристика исследования	Число больных	Средний возраст	Лечение	Результаты
Рандомизированное клиническое исследование [12]	81	51,1	Хлорохин – высокая и низкая доза	Удлинение QT>500 мс – 18,9% против 11,1%; 2 пациента в группе с высокой дозой имели желудочковую тахикардию и смертельный исход
Когортное [13]	84	59	Гидроксихлорохин 600 мг/сут; 20% азитромицин	Прирост $\Delta QT > 60$ мс у 7 (10%) пациентов, из них у 1 пациента удлинение QT>500 мс; у 1 пациента – атриовентрикулярная блокада 1-й степени
Когортное [14]	84	63	Гидроксихлорохин + азитромицин	Удлинение QT от 435 ± 24 до 463 ± 32 мс; у 12% прирост $\Delta QT > 60$ мс, у 11% удлинение QT>500 мс
Серия случаев [15]	11	58,7	Гидроксихлорохин 600 мг/сут + азитромицин	Удлинение QT с 405 до 460–470 мс у 1 пациента
Клиническое исследование [16]	13	68	Гидроксихлорохин	Удлинение QT>500 мс у 2 пациентов
Рандомизированное клиническое исследование [17]	70	48	Гидроксихлорохин	Нет изменения QT

связи с применением хлорохина/гидроксихлорохина. Анализ показал, что большинство пациентов с недифференцированной кардиотоксичностью получали лечение в высокой кумулятивной дозе (в среднем 1235 г для гидроксихлорохина и 803 г для хлорохина) и в течение длительного времени (в среднем 7 лет). Наиболее частыми проявлениями кардиотоксичности хлорохина/гидроксихлорохина были нарушения проводимости (85% случаев), менее часто встречались гипертрофия (22%) и гипокинез левого желудочка (9,4%), сердечная недостаточность (26,8%), легочная артериальная гипертензия (3,9%) и клапанная дисфункция (7,1%). Вместе с тем точная частота развития синдрома удлинения интервала QT не установлена. Лишь у 1 пациента с исходно нормальной ЭКГ через 1 год лечения гидроксихлорохином (общая кумулятивная доза составила 65 г) наблюдались удлинение интервала QT и развитие желудочковой аритмии TdP. Анализ тяжести сердечно-сосудистых побочных эффектов хлорохина/гидроксихлорохина показал, что у 61% пациентов потребовалась отмена препаратов, из них только в 45% побочные эффекты купировались, у остальных пациентов отмечались тяжелые проявления кардиотоксичности с неблагоприятным прогрессированием и необратимым повреждением (в 10,3% потребовалась имплантация водителя ритма), смертельными исходами (30,8%) или пересадкой сердца (2,6%) [6].

По аналитическим данным экспертов ВОЗ (WHO Evidence Review Group, 2018) по кардиотоксичности противомалярийных препаратов случаев лекарстваассоциированной внезапной смерти в клинических исследованиях для хлорохина (n=23 773) и мефлохина (n=6606) не зафиксировано [5]. По сообщениям в системе фармаконадзора из 40 случаев внезапной смерти и/или смерти в результате удлинения интервала QT/аритмии TdP при применении противомалярийных препаратов 6 случаев относились к хлорохину, 6 – к мефлохину и 5 – к гидроксихлорохину, причем в большинстве из них гидроксихлорохин назначался для лечения заболеваний соединительной ткани. Данные по электрокардиографическому удлинению интервала PQ получено крайне мало, но отмечены случаи для хлорохина; для мефлохина – случаи синусовой брадикардии. Возможным объяснением столь редкого выявления случаев развития удлинения интервала PQ в ходе лечения хинолинами является тот факт, что острая малярия имеет значительное влияние на укорочение интервала QT и его нормализацию в первые 3 дня лечения, что совпадает с пиковыми концентрациями препаратов [5].

Кардиотоксичность хлорохина и гидроксихлорохина при лечении COVID-19

В настоящее время хлорохин и гидроксихлорохин широко используются в качестве варианта этиотропного лечения

COVID-19, что создает повышенный риск развития аритмии TdP и внезапной смерти, ухудшает течение и прогноз коронавирусного заболевания. Режимы дозирования препаратов варьируют и обычно составляют 400–1200 мг/сут гидроксихлорохина и 450–900 мг/сут хлорохина курсом 5 дней. Однако в настоящее время ввиду высокого риска кардиотоксичности их применение рекомендуется только в рамках клинических исследований (сила рекомендации А, уровень доказательности II) и без комбинации с азитромицином (сила рекомендации А, уровень доказательности III) [10].

На сегодняшний день лишь в нескольких клинических исследованиях, в которых изучались хлорохин и гидроксихлорохин для лечения COVID-19, сообщалось о сердечно-сосудистой безопасности этих препаратов. В первый систематический обзор (до 17.04.2020) аритмогенного эффекта коротких курсов хлорохина или гидроксихлорохина включены 2 группы исследований – с не-COVID-19 (преимущественно с малярией) и с COVID-19 [11]. Изучался риск удлинения интервала QT, аритмии TdP, желудочковой аритмии и внезапной смерти при кратковременном применении хлорохина и гидроксихлорохина. В группу по лечению COVID-19 включено 14 исследований (n=1515). Электрокардиографические данные по интервалу QT у пациентов с COVID-19 представлены в 6 исследованиях (n=318) и примерно у 10% пациентов, получавших хлорохин/гидроксихлорохин, развилось удлинение интервала QT ($QT \geq 500$ мс или изменение более 60 мс); табл. 1 [12–17]. В 9 исследованиях (n=1491) по COVID-19, в которых оценивались клинические исходы пациентов, отмечены единичные случаи развития аритмии. Во включенном в систематический обзор рандомизированном двойном слепом дозозависимом исследовании фазы IIb оценивались 2 схемы приема хлорохина для лечения госпитализированных пациентов с подозрением на тяжелую форму COVID-19: высокая доза (600 мг 2 раза в день в течение 10 дней) с низкой дозой (450 мг 2 раза в день в 1-й день и 1 раз в день в течение 4 дней) [12]. Первичным исходом считали смертность, вторичными исходами стали клинические и электрокардиографические результаты. В группу с высокой дозой включен 41 пациент и в группу с низкой дозой – 40, средний возраст составил 51,1 года. Результаты показали, что летальность на 13-й день лечения составляла 39% в группе с высокой дозировкой и 15% – в группе с низкой дозировкой ($p=0,03$), что соответствовало относительному риску (ОР) 2,8. В группе с высокой дозировкой было больше случаев удлинения интервала QT>500 мс – 18,9% по сравнению с 11,1% в группе с низкой дозировкой; у 2 пациентов в группе с высокой дозой зафиксированы желудочковая тахикардия (не TdP-типа) и смертельный исход. Сопоставление клинических характеристик пациентов с не-COVID и COVID-19, получавших хлорохин/гидроксихлорохин, выявило значительные различия по среднему возрасту участников (20,8 и 46,9 года соответ-

ственно). Кроме того, пациенты с COVID-19 имеют больше сопутствующих заболеваний, включая сердечно-сосудистую патологию, а также высокую частоту факторов риска развития аритмии, таких как сепсис, полиорганная недостаточность, гипоксия, вызванная стрессом кардиомиопатия и использование других препаратов, удлиняющих интервал QT. Таким образом, пациенты с COVID-19 более подвержены удлинению интервала QT и аритмогенному эффекту хлорохина и гидроксихлорохина даже при коротких курсах применения.

После публикации систематического обзора последовали новые исследования, выполненные уже более целенаправленно для изучения риска и частоты аритмогенных эффектов хлорохина/гидроксихлорохина при лечении пациентов с COVID-19 (табл. 2).

В ретроспективном когортном наблюдательном исследовании во Франции (n=1061) изучали эффективность лечения COVID-19 комбинацией гидроксихлорохина 600 мг/сут и азитромицина [18]. Средний возраст составил 43,6 года. Только у 9 (0,5%) пациентов наблюдалось удлинение интервала QT > 60 мс от исходного уровня, но ни у кого интервал QT не превысил 500 мс. Никаких аритмических сердечных событий или внезапных смертей не зафиксировано.

В небольшом когортном исследовании в США изучали изменение интервала QT после применения гидроксихлорохина с азитромицином или без него у 90 госпитализированных пациентов с COVID-19 [19]. Средний возраст – 60,1 года. По данным ЭКГ среднее значение исходного интервала QT составляло 455 (диапазон 430–474) мс. На фоне лечения у получавших комбинацию гидроксихлорохин/азитромицин отмечено более выраженное удлинение интервала QT в сравнении с монотерапией гидроксихлорохином – средний Δ QT 23 мс против 5,5 мс ($p=0,03$). В группе получавших монотерапию гидроксихлорохином у 7 (19%) из 37 пациентов развился длительный QT > 500 мс и 3 (3%) – изменение Δ QT > 60 мс. В группе комбинации гидроксихлорохин/азитромицин у 11 (21%) из 53 пациентов отмечался удлинённый QT > 500 мс и 7 (13%) – изменение Δ QT > 60 мс; у 1 больного на фоне удлинения интервала QT до 499 мс развилась аритмия TdP. Вероятность удлинения интервала QT выше у пациентов, получавших сопутствующую терапию петлевыми диуретиками (ОР 3,38; $p=0,03$). Таким образом, в течение 4-недельного периода наблюдения 21 (23%) из 90 пациентов, получавших гидроксихлорохин или гидроксихлорохин/азитромицин, имели либо значительное удлинение QT > 500 мс, либо Δ QT > 60 мс.

В серии случаев при анализе 490 госпитализированных пациентов с COVID-19, получавших гидроксихлорохин, изучали интервал QT по данным ЭКГ [20]. Описаны изменения ЭКГ у 98 пациентов (средний возраст 62 года), получавших гидроксихлорохин или комбинацию с азитромицином. Отмечалось удлинение интервала QT с 448 ± 29 до 459 ± 36 мс ($p=0,005$). У 12% пациентов имелось критическое удлинение интервала QT > 500 мс. Наибольшее изменение интервала QT наблюдалось при комбинации гидроксихлорохина с азитромицином.

В другом исследовании в США ретроспективно проанализированы ЭКГ у 524 пациентов с COVID-19 [21]. В течение 2-недельного периода наблюдения у 103 (19,7%) больных зафиксировано удлинение интервала QT, определяемое как QT > 470 мс при QRS < 120 или QT > 500 мс в случае расширения QRS > 120 мс. Все пациенты с удлинением интервала QT получали гидроксихлорохин, лишь 2,9% в комбинации с азитромицином, но 60,2% пациентов принимали 1–4 дополнительных препарата, удлиняющих QT. У 48,5% с удлинением интервала QT выявлены электролитные нарушения. Во всех случаях включалась служба электрофизиологического консультирования и оказывалась поддержка – у 1/3 пациентов лечение гидроксихлорохином ± азитроми-

цином прекращено. Ни в одном случае не отмечено развития аритмии TdP, но у 1 пациента наблюдалась желудочковая тахикардия на фоне острого инфаркта миокарда.

В углубленном проспективном наблюдательном исследовании в США изучали влияние хлорохина/гидроксихлорохина на интервал QT при лечении 201 пациента с COVID-19, которые во время госпитализации получали хлорохин/гидроксихлорохин в качестве монотерапии (61%) или в комбинации с азитромицином (59%) [22]. Средний возраст когорты составил 58,5 года. Для оценки интервала QT получали данные ЭКГ 2 раза в день или с помощью пластыря для мобильной кардиологической амбулаторной телеметрии (Mobile Cardiac Outpatient Telemetry Patch, BioTelemetry), запрограммированной для передачи телеметрических полос 2 раза в день. Первичным исходом считали удлинение интервала QT и аритмию TdP. Максимальный скорректированный интервал QT во время лечения значительно удлинен в группе комбинации с азитромицином по сравнению с группой монотерапии ($470,4 \pm 45,0$ мс против $453,3 \pm 37,0$ мс; $p=0,004$) и с большим изменением Δ QT ($30,4 \pm 40,2$ мс против $14,4 \pm 25$ мс соответственно; $p < 0,001$). Удлинение интервала QT > 500 мс отмечалось у 7 (8,6%) пациентов в группе монотерапии против 11 (9,2%) в группе комбинации с азитромицином, а изменение Δ QT > 60 мс – 6,3 и 17,9%. В дополнение к удлинению интервала QT зафиксировано 17 (8,5%) новых случаев фибрилляции предсердий и 8 (4%) случаев желудочковой тахикардии. Первичный исход удлинения QT, приводящего к аритмии TdP, не наблюдался во всей популяции; аритмогенная смерть также не зафиксирована во всей когорте. Лечение прекращено в 3,5% случаев.

В следующем наблюдательном проспективном исследовании, проведенном в Вашингтонской университетской клинике, изучали проаритмические эффекты монотерапии гидроксихлорохина у 111 пациентов с COVID-19 [23]. Средний возраст – 62 года. Пациентам проводились серийные ЭКГ исходно и после 2-й дозы гидроксихлорохина для оценки интервала QT. Первичной конечной точкой стала желудочковая аритмия или аритмическая остановка сердца; вторичным исходом учитывали удлинение интервала QT. Не зафиксировано случаев желудочковой аритмии или аритмической остановки сердца. Вместе с тем случаи аритмии наблюдались у 19 (17%) пациентов, включая желудочковую эктопию (7%) и предсердную тахикардию или мерцательную аритмию (9%), в 1 случае имела место синусовая брадикардия. У 75 пациентов отмечалось удлинение интервала QT, и средний уровень удлинения составил 3%, но клинически значимое удлинение интервала QT (более 500 мс или увеличением Δ > 50 мс) наблюдалось только в 5 (7%) случаях. При этом не зафиксировано значимых изменений интервала QT в заранее определенных подгруппах пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или применением блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Одним из крупнейших исследований кардиотоксических эффектов гидроксихлорохина является ретроспективное когортное исследование в США у 1438 госпитализированных пациентов с COVID-19, в котором изучались смертность и остановка сердца на фоне лечения гидроксихлорохином в сочетании с азитромицином [24]. Пациенты разделены на группы в зависимости от вида терапии: гидроксихлорохин/азитромицин (n=735), гидроксихлорохин (n=271), азитромицин (n=211), контроль без препаратов (n=221). Средний возраст – 63 года. Первичным исходом стала внутрибольничная смертность, вторичными исходами – остановка сердца и патологические изменения ЭКГ (аритмия или удлинение интервала QT). Смертность в группе гидроксихлорохин/азитромицин оказалась наибольшей и составила 25,7% в сравнении с группой гидроксихлорохина (19,9%) и группой азитромицина (10,0%), в контроле – 12,7% ($p < 0,001$). Расчет ОР смертности составил в группах 1,35, 1,08, 0,56 соответственно, но не получено

Характеристика исследования	Число больных	Средний возраст, лет	Лечение	Результаты
Когортное, ретроспективное, Франция [18]	1061	43,6	Гидроксихлорохин 600 мг/сут + азитромицин	Прирост $\Delta QT > 60$ мс у 0,5% пациентов
Серия случаев, США [20]	490	62	Гидроксихлорохин; 64% азитромицин	Удлинение $QT > 500$ мс у 12% пациентов
Наблюдательное, ретроспективное, США [21]	524	64,5	Гидроксихлорохин; 2,9% азитромицин	Удлинение $QT > 500$ мс у 19,7% пациентов
Углубленное проспективное, наблюдательное, США [22]	201	58,5	Хлорохин/гидроксихлорохин; 59% азитромицин	Удлинение $QT > 500$ мс в 8,6% при монотерапии и 9,2% при комбинации; прирост $\Delta QT > 60$ мс в 6,3 и 17,9% соответственно
Наблюдательное, проспективное, США [23]	111	62	Гидроксихлорохин, монотерапия	Удлинение $QT > 500$ мс или прирост $\Delta QT > 50$ мс в 7% случаев
Когортное, ретроспективное, США [24]	1438	63	Гидроксихлорохин ± азитромицин	Удлинение QT 14,4% при монотерапии и 11% в комбинации с азитромицином; остановка сердца – 13,7 и 15,5% соответственно
Многонациональный регистр RETRACTED [25]	96 032	53,8	Хлорохин/гидроксихлорохин ± азитромицин	Частота желудочковых аритмий: 4,3% для хлорохина, 6,1% для гидроксихлорохина, 6,5 и 8,1% в комбинации с макролидом соответственно

статистической значимости. Частота остановки сердца была наибольшей в группах с гидроксихлорохином – 15,5% в комбинации с азитромицином ($OR=2,13$) и 13,7% в монотерапии ($OR=1,91$), тогда как в группе азитромицина и контроле не отличалась (6,2 и 6,8%; $p < 0,001$). Патологические изменения ЭКГ также отмечались с достоверно большей частотой в группах с гидроксихлорохином – 27,1% в комбинации с азитромицином ($OR=1,55$), 27,3% в монотерапии ($OR=1,50$) против группы азитромицина и контроля (16,1 и 14,0%; $p < 0,001$). Частота удлинения интервала QT составила в группах: гидроксихлорохин/азитромицин 11,0%, гидроксихлорохин – 14,4%, азитромицин – 7,1% и в контроле – 5,9% ($p=0,006$). Таким образом, применение гидроксихлорохина сопровождается ухудшением прогноза пациентов с COVID-19, в частности связанного с аритмическими эффектами.

Также с целью оценки пользы и риска применения хлорохина/гидроксихлорохина при лечении COVID-19 проведен анализ многонационального регистра RETRACTED госпитализированных пациентов за период с 20 декабря 2019 по 14 апреля 2020 г. [25]. Данные в регистре собраны из разных городских и сельских, академических или муниципальных больниц, а также коммерческих и некоммерческих больниц. С началом кризиса COVID-19 этот регистр использовался для сбора данных из клиник в США и на международном уровне, чтобы обеспечить представительство разных групп населения на 6 континентах (Северной Америки, Европы, Азии, Африки, Южной Америки, Австралии). В регистр включены 96 032 госпитализированных пациента из 671 больницы; средний возраст составил 53,8 года. Пациенты распределялись на 4 группы лечения: один хлорохин ($n=1868$), хлорохин с макролидом ($n=3783$), один гидроксихлорохин ($n=3016$) и гидроксихлорохин с макролидом ($n=6221$); остальные пациенты служили контрольной группой ($n=81 144$). Первичным исходом стала внутрибольничная смертность, вторичным исходом учитывали возникновение клинически значимых желудочковых аритмий de novo во время госпитализации. Результаты анализа показали, что применение аминохинолинов связано с повышенным риском внутрибольничной смертности по сравнению со смертностью в контрольной группе (9,3%): 16,4% для хлорохина ($OR=1,365$; $p < 0,0001$), 22,2% для хлорохина с макролидом ($OR=1,368$; $p < 0,0001$), 18,0% для гидроксихлорохина ($OR=1,335$; $p < 0,0001$), 23,8% для гидроксихлорохина с макролидом ($OR=1,447$; $p < 0,0001$). Частота развития желудочковых аритмий также достоверно повышена для аминохинолинов в сравнении с контролем (0,3%): 4,3% для хлорохина ($OR=3,561$; $p < 0,0001$), 6,5% для хлорохина с макролидом ($OR=4,011$; $p < 0,0001$), 6,1% для гидроксихлоро-

хина ($OR=2,369$; $p < 0,0001$), 8,1% для гидроксихлорохина с макролидом ($OR=5,106$; $p < 0,0001$).

Таким образом, в данном крупнейшем многонациональном анализе в условиях реального мира не зафиксировано какой-либо пользы хлорохина/гидроксихлорохина для исходов в стационаре, все режимы применения этих препаратов в отдельности или в сочетании с макролидом связаны с повышенной опасностью клинически значимого возникновения желудочковых аритмий и повышенным риском смерти в стационаре от COVID-19.

Возможными объяснениями повышенного риска развития желудочковых аритмий у пациентов с COVID-19 могут быть патогенетические особенности течения заболевания с повреждением миокарда и развитием сердечно-сосудистых осложнений [26]. Так, в одном исследовании в Китае сообщалось о развитии аритмии у 16,7%, в том числе у 44,4% пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии [27]. Продемонстрировано, что цитокины (интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α) могут модулировать функционирование ионных каналов в кардиомиоцитах, а ИЛ-6 прямо ингибирует экспрессию гена hERG калиевых каналов и ослабляет калиевый ток. Кроме того, «цитокиновый шторм» может потенцировать развитие воспаления в миокарде, что непрямым путем способствует аритмии. Гипоксия также предрасполагает к проаритмическому эффекту и может увеличивать поздний натриевый ток [28]. В результате пациенты с тяжелыми заболеваниями COVID-19 могут быть более предрасположены к синергетическому аритмогенному эффекту.

Принципиально важным для настоящей пандемии является то, что большая часть пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, либо имеют сердечно-сосудистые заболевания, либо пожилые люди. Пациенты с тяжелой формой течения COVID-19 также зачастую имели электролитные нарушения, такие как гипокалиемия, гипомagneмия, что могло усиливать удлинение интервала QT . Кроме того, пациенты с инфекцией COVID-19 получали эмпирические схемы с антимикробными препаратами, которые также могут удлинять интервал QT : азитромицин, левофлоксацин и азольные противогрибковые препараты. В частности, азитромицин признан причиной удлинения интервала QT и более высокого риска внезапной сердечной смерти, что чаще встречается у женщин и пожилых людей.

Случаи увеличения интервала QT на фоне применения азитромицина известны с 2003 г. [29]. Однако серьезная настороженность по поводу азитромицина и увеличения сердечно-сосудистой смерти появилась в 2012 г. в связи с повышенным риском у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, в крупном ретроспективном наблюдательном

исследовании обнаружено, что 5-дневная терапия азитромицином имела значимое увеличение сердечно-сосудистой смертности, вызванной внезапной сердечной смертью (ОР=2,88; $p<0,001$), и общей смертности (ОР=1,85; $p=0,002$) [30]. FDA признало это. А в недавнем крупном наблюдательном исследовании проведена оценка риска пролонгирования интервала QT на фоне терапии азитромицином и показаны повышенный риск на 40% ($p<0,0001$) и риск значимого удлинения интервала QT>500 мс на 43% ($p=0,003$) [31]. Механизм удлинения интервала QT для азитромицина связан не с блокадой калиевых каналов, а с увеличением пикового и позднего тока ионов натрия и кальция при хроническом его использовании, что вызывает потенциальную перегрузку кардиомиоцитов ионами натрия и кальция [32, 33]. А в 2020 г. FDA также рекомендовало внести указание на этикетке препарата – дозозависимое удлинение QT при сочетании с хлорохином [34].

Заключение

Кардиотоксические, прежде всего аритмогенные, побочные эффекты аминохинолинов известны уже давно. Данные, полученные в рамках применения препаратов для лечения малярии или заболеваний соединительной ткани, не позволили установить популяционную частоту сердечно-сосудистых эффектов, в частности удлинение интервала QT, в силу отсутствия данных клинических исследований, так как информация собиралась в основном системой фармаконадзора. Выявлены единичные случаи внезапной смерти при приеме противомаларийных препаратов в основном в высокой кумулятивной дозе. Временное применение off label хлорохина/гидроксихлорохина коротким курсом для лечения тяжелой формы острого респираторного синдрома у госпитализированных пациентов с COVID-19 одобрено FDA в связи с чрезвычайностью ситуации в отсутствие этиотропных противовирусных препаратов и распространено во многих странах мира. Иницировано около 20 клинических исследований по изучению эффективности и безопасности хлорохина/гидроксихлорохина при лечении COVID-19 [35], а также специальных наблюдательных и когортных исследований для изучения частоты аритмогенных эффектов и удлинения интервала QT. Выявлено, что от 10 до 23% случаев применения хлорохина/гидроксихлорохина отмечается удлинение интервала QT; при этом зарегистрированы единичные случаи желудочковой аритмии TdP, но существенное увеличение смертности и внезапной остановки сердца. В дополнение к удлинению интервала QT отмечались другие аритмогенные эффекты в виде брадикардии и атриовентрикулярной блокады благодаря ингибирующему действию препаратов на If-каналы. Таким образом, использование хлорохина/гидроксихлорохина для лечения COVID-19 сопровождается повышением рисков неблагоприятных исходов.

Уже первые сообщения о повышенном риске смертности пациентов с COVID-19 на фоне применения хлорохина/гидроксихлорохина послужили поводом для ограничений со стороны FDA от 24.02.2020 к их применению вне условий стационара [36]. В дальнейшем FDA продолжало расследовать сообщения в базе данных о нежелательных явлениях, случаях серьезных сердечных побочных эффектов и смерти у пациентов с COVID-19, получающих хлорохин/гидроксихлорохин отдельно или в сочетании с азитромицином или другими лекарственными средствами. После изучения имеющихся данных регулятор определил, что риски при назначении хлорохина/гидроксихлорохина превышают пользу. В связи с чем 15.06.2020 FDA отозвало экстренное разрешение на применение 2 противомаларийных препаратов для лечения COVID-19, кроме клинических исследований [2].

Со стороны ВОЗ на основе накопленных данных о повышении риска смертности при использовании хлорохина/гид-

роксихлорохина в лечении пациентов с COVID-19 дважды (26.05.2020 и 05.07.2020) принималось решение о приостановке крупнейшего клинического исследования SOLIDARITY по оценке эффективности разных препаратов в лечении инфекции, включавшего 3,5 тыс. пациентов из 35 стран мира, для использования гидроксихлорохина [37]. «Предварительные результаты испытаний показали, что гидроксихлорохин и лопинавир/ритонавир не вызывают или практически не вызывают снижения смертности среди госпитализированных пациентов с COVID-19», – говорится в заявлении представителей ВОЗ. Вместе с тем Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) не ограничивало применение хлорохина/гидроксихлорохина в лечении пациентов с COVID-19, но неоднократно указывало на необходимость тщательного контроля и мониторинга за этими пациентами, учитывая серьезные побочные эффекты, которые могут возникнуть в результате лечения. Во временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России указана возможность применения хлорохина/гидроксихлорохина в лечении пациентов с COVID-19, прописан комплекс мер безопасности на этапе назначения препаратов и мониторинг в ходе проведения лечения этими препаратами [38].

Перспективы поиска более эффективных и безопасных лекарственных препаратов для лечения инфекции COVID-19 связаны с новыми противовирусными препаратами – ремдесивиром и фавипиравиром.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
- Fact Sheet for health care providers. Emergency use authorization (EUA) of chloroquine phosphate supplied from the strategic national stockpile for treatment of COVID-19 in certain hospitalized patients. U.S Food and Drug Administration (FDA). Accessed April 3, 2020. <https://www.fda.gov/media/136535/download>
- Liu J, Cao R, Xu M et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020; 6: 16. DOI: 10.1038/s41421-020-0156-0
- Yao X, Ye F, Zhang M 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; ciaa237. DOI: 10.1093/cid/ciaa237
- WHO Evidence Review Group. The cardiotoxicity of antimalarials. 2017. <http://www.who.int/malaria/mpac/mpac-mar2017-erg-cardiotoxicity-report-session2.pdf>
- Chatre C, Roubille F, Vernhet H et al. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug Saf* 2018; 41: 919–31. DOI: 10.1007/s40264-018-0689-4
- Capel RA, Herring N, Kalla M et al. Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated current If: Novel electrophysiological insights and therapeutic potential. *Heart Rhythm* 2015; 12 (10): 2186–94. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.05.027
- Frustaci A, Morgante E, Antuzzi D et al. Inhibition of cardiomyocyte lysosomal activity in hydroxychloroquine cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2012; 157 (1): 117–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.112
- Haesler IL, Chan XHS, Guérin PJ, White NJ. The arrhythmogenic cardiotoxicity of the quinoline and structurally related antimalarial drugs: a systematic review. *BMC Med* 2018; 16 (1): 200. DOI: 10.1186/s12916-018-1188-2
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>
- Jankelson L, Karam G, Becker ML et al. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: a systematic review. *Heart Rhythm* 2020. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.008
- Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3 (4): e2008857. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857

13. Mahévas M, Tran VT, Roumier M et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* 2020; 369: m1844. DOI: 10.1136/bmj.m1844
14. Chorin E, Dai M, Shulman E et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med* 2020; 26: 808–9. DOI: 10.1038/s41591-020-0888-2
15. Molina JM, Delaugerre C, Goff JL et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect* 2020; 50 (4): 384. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.03.006
16. Perinel S, Launay M, Botelho-Nevers E et al. Towards optimization of hydroxychloroquine dosing in intensive care unit COVID-19 patients. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa394. DOI: 10.1093/cid/ciaa394
17. Tang W, Cao Z, Han M et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* 2020; 369: m1849. DOI: 10.1136/bmj.m1849
18. Million M, Lagier JC, Gautret P et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis* 2020; 35: 101738. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101738
19. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; e201834. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1834
20. Ramireddy A, Chugh HS, Reinier K et al. Experience with hydroxychloroquine and azithromycin in the COVID-19 pandemic: implications for QT interval monitoring. *J Am Heart Assoc* 2020; 9 (12): e017144. DOI: 10.1101/2020.04.22.20075671
21. Jain S, Workman V, Ganeshan R et al. LE Enhanced ECG monitoring of COVID-19 patients. *Heart Rhythm*. 2020. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.04.047
22. Saleh M, Gabriels J, Chang D et al. The effect of chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin on the corrected QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020; 13 (6): e008662. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.008662
23. Sridhar AR, Chatterjee NA, Saour B et al. QT interval and arrhythmic safety of hydroxychloroquine monotherapy in coronavirus disease 2019. *Heart Rhythm* 2020; DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.06.002
24. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020; 323 (24): 2493–502. DOI: 10.1001/jama.2020.8630
25. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020; S0140-6736(20)31180-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6
26. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031
27. Lazzzerini PE, Boutjdir M, Capecchi PL. COVID-19, arrhythmic risk and inflammation: mind the gap! *Circulation* 2020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293
28. Plant LD, Xiong D, Romero J et al. Hypoxia produces pro-arrhythmic late sodium current in cardiac myocytes by SUMOylation of NaV1.5 channels. *Cell Rep* 2020; 30: 2225–36.e4. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.01.025
29. Matsunaga N, Oki Y, Prigollini A. A case of QT-interval prolongation precipitated by azithromycin. *N Z Med J* 2003; 116: U666. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14615808/>
30. Ray W, Murray K, Hall K et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *New Engl J Med* 2012; 366: 1881–90. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1003833>
31. Choi Y, Lim HS, Chung D et al. Risk evaluation of azithromycin-induced QT prolongation in real-world practice. *BioMed Research International* 2018. DOI: 10.1155/2018/1574806
32. Yang Z, Prinsens JK, Bersell KR et al. Azithromycin causes a novel proarrhythmic syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10: e003560. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003560
33. Zhang M, Xie M, Li S et al. Electrophysiologic studies on the risks and potential mechanism underlying the proarrhythmic nature of azithromycin. *Cardiovasc Toxicol* 2017; 17: 434–40. DOI: 10.1007/s12012-017-9401-7
34. Pfizer Inc. Zithromax. Published 2019. <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=650>
35. Gérard A, Romani S, Fresse A et al, French Network of Pharmacovigilance Centers. "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. *Therapie* 2020. DOI: 10.1016/j.therap.2020.05.002
36. US Food and Drug Administration Emergency use authorization: coronavirus disease 2019 (COVID-19) EUA information. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#covidtherapeutics>
37. WHO drops hydroxychloroquine from Covid-19 clinical trial. <https://www.statnews.com/2020/06/17/who-drops-hydroxychloroquine-covid-19-clinical-trial/>
38. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Минздрав России. Версия 6 (28.04.2020). file: ///C:/Users/mv/Downloads/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf [Vremennye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)". Minzdrav Rossii. Versiia 6 (28.04.2020). file: ///C:/Users/mv/Downloads/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Леонова Марина Васильевна – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., клинический фармаколог, член МОО «Ассоциация клинических фармакологов». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114; Scopus ID: 7004151126

Marina V. Leonova – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RANS, Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists". E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114; Scopus ID: 7004151126

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2020