

Исследование кардиотоксичности у госпитализированных пациентов с COVID-19, получающих гидроксихлорохин в сочетании с азитромицином

**Ю.Н. Беленков, И.В. Меньшикова[✉], И.С. Ильгисонис, Ю.И. Найманн, Ю.В. Пак,
И.Р. Колосова, А.С. Раковская**

*ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия*

Аннотация

Гидроксихлорохин (ГХЛ) включен в схему лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Опубликованы данные о повышении риска развития сердечно-сосудистых побочных эффектов на фоне его применения.

Цель. Изучить безопасность и переносимость ГХЛ в сочетании с азитромицином (АЗМ) для лечения COVID-19 в рекомендованных Минздравом РФ дозах в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование, в которое включены 132 пациента (62 мужчин, 70 женщин, средний возраст $59,2 \pm 9,3$ года), из них 59% с сердечно-сосудистой коморбидностью. ГХЛ + АЗМ получали 112 пациентов (группа 1), другие схемы лечения, не обладающие потенциальным кардиотоксическим эффектом, принимали 20 пациентов (группа 2). При поступлении и через 5–7 дней терапии рассчитывался скорректированный интервал QT, регистрировались вновь выявленные нарушения ритма и проводимости, а также другие нежелательные явления; госпитальная летальность. Вычислен относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты. Удлинение скорректированного интервала QT в пределах нормальных значений отмечалось у 22,3% пациентов в группе 1 и у 15% в группе 2; увеличение до пограничных 480 мс зарегистрировано у 1,8% пациентов в группе 1. Статистически значимых различий между группами по числу пациентов с удлинением интервала QT не выявлено (ОР = 1,488, 95% ДИ: 0,496–4,466, $p = 0,478$). Возникновения новых аритмий и нарушений проводимости не зафиксировано, развития аллергических реакций не отмечено. Переносимость комбинации ГХЛ + АЗМ у большинства пациентов была удовлетворительной. Госпитальная летальность в группе 1 составила 1,8%, в группе 2 — 5%, разница между группами статистически незначима ($p = 0,374$).

Заключение. Применение комбинации ГХЛ + АЗМ по рекомендованной Минздравом РФ схеме у пациентов с COVID-19 и сердечно-сосудистой коморбидностью в стационарных условиях безопасно.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, гидроксихлорохин, сердечно-сосудистые осложнения

Рубрики MeSH:

ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ — ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ — ОСЛОЖНЕНИЯ

ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ — ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ БОЛЕЗНИ — ОСЛОЖНЕНИЯ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ БОЛЕЗНИ — ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА — ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ГИДРОКСИХЛОРОХИН — ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ГИДРОКСИХЛОРОХИН — ФАРМАКОЛОГИЯ

АЗИТРОМИЦИН — ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ЛЕКАРСТВО, ДОЗА — ЭФФЕКТ ЗАВИСИМОСТЬ

Для цитирования: Беленков Ю.Н., Меньшикова И.В., Ильгисонис И.С., Найманн Ю.И., Пак Ю.В., Колосова И.Р., Раковская А.С. Исследование кардиотоксичности у госпитализированных пациентов с COVID-19, получающих

гидроксихлорохин в сочетании с азитромицином. Сеченовский вестник. 2020; 11(2): 29–39. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.29-39>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Меньшикова Ирина Вадимовна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (910) 478-46-71

E-mail: ivmenshikova@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 29.07.2020

Статья принята к печати: 02.09.2020

Дата публикации: 15.10.2020

The study of cardiotoxicity of hydroxychloroquine and azithromycine combination in hospitalized patients with COVID-19

Yuri N. Belenkov, Irina V. Menshikova✉, Irina S. Ilgisonis, Yulia I. Naimann, Yulia V. Pak, Irina R. Kolosova, Alina S. Rakovskaya

*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia*

Abstract

Hydroxychloroquine (HCH) is included in guidelines for treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Data on increased risk of cardiovascular complications when using it have been published.

Aim. To evaluate the safety and tolerability of HCH and azithromycine (AZM) combination for the treatment of the patients with COVID-19 in recommended by Russian Ministry of Health doses in real practice.

Methods. 132 patients (62 men and 70 women of average age 59.2 ± 9.3 years), 59% of whom had cardiovascular comorbidities, were included in prospective cohort study. 112 patients took HCH + AZM (group 1) and 20 patients took other medications without potential cardiotoxicity (group 2). At the admission to the hospital and after 5–7 days of the treatment corrected QT interval was calculated, new rhythm and conduction disorders, other side effects and hospital mortality have been registering. Relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI) were calculated.

Results. Elongation of corrected QT-interval within the normal range was registered in 22.3% of patients in group 1 and in 15% — in group 2. An increase in the QT length to the upper limit of the norm (480 msec) was observed in 1.8% of patients in group 1. There were no statistically significant differences between the groups in the number of patients with prolonged QT interval (RR = 1.488, 95% CI: 0.496–4.466, $p = 0.478$). The occurrence of new arrhythmias, conduction disturbances and allergic reactions was not recorded. Tolerability of combination HCH + AZM was satisfactory in the majority of patients. The hospital mortality in group 1 was 1.8%, in group 2 — 5% without statistically significant difference ($p = 0.374$).

Conclusion. A combination of HCL + AZM according to the scheme recommended by the Ministry of Health of the Russian Federation for the treatment of the patients with COVID-19 and cardiovascular comorbidity in inpatient conditions is safe.

Keywords: novel coronavirus infection, COVID-19, hydroxychloroquine, cardiovascular complications

MESH terms:

SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME — DRUG THERAPY
SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME — COMPLICATIONS
SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME — PHYSIOPATHOLOGY
CARDIOVASCULAR DISEASES — COMPLICATIONS
CARDIOVASCULAR DISEASES — PHYSIOPATHOLOGY
CARDIOVASCULAR SYSTEM — DRUG EFFECTS
HYDROXYCHLOROQUINE — THERAPEUTIC USE

HYDROXYCHLOROQUINE — PHARMACOLOGY
AZITHROMYCIN — THERAPEUTIC USE
DOSE-RESPONSE RELATIONSHIP, DRUG

For citation: Belenkov Yu.N., Menshikova I.V., Ilgisonis I.S., Naimann Yu.I., Pak Yu.V., Kolosova I.R., Rakovskaya A.S. The study of cardiotoxicity of hydroxychloroquine and azithromycine combination in hospitalized patients with COVID-19. *Sechenov Medical Journal*. 2020; 11(2): 29–39. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.29-39>

CONTACT INFORMATION:

Irina V. Menshikova, MD, PhD, DMSc, Professor, Department of Hospital Therapy No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (910) 478-46-71

E-mail: ivmenshikova@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 29.07.2020

The article approved for publication: 02.09.2020

Date of publication: 15.10.2020

Список сокращений:

ACE2 — angiotensin-converting enzyme 2, ангиотензин-превращающий фермент 2

COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) — новая коронавирусная инфекция

АГ — артериальная гипертензия

АЗМ — азитромицин

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ГХЛ — гидроксихлорохин

ДИ — доверительный интервал

ИБС — ишемическая болезнь сердца

КТ — компьютерная томография

мс — миллисекунда

ОР — относительный риск

СД 2 — сахарный диабет 2-го типа

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ХБП — хроническая болезнь почек

ЭКГ — электрокардиограмма

С декабря 2019 года внимание мирового научного сообщества направлено на изучение патофизиологии, диагностики, поиска терапевтических подходов к ведению больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о развитии пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 [1]. По данным международных эпидемиологических регистров к июлю 2020 года подтверждено более 10 млн случаев инфицирования вирусом SARS-CoV-2 в более чем 200 странах с общей смертностью 508 тыс. человек [2]. Заболевание характеризуется быстрым распространением среди населения, особенно в мегаполисах, а также развитием серьезных системных осложнений, включая значимое вовлечение сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время уже известны основные патофизиологические механизмы воздействия вируса SARS-CoV-2. Инициация заболевания характеризуется связыванием поверхностного S-белка вируса с рецептором к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (ACE2 — angiotensin-converting enzyme 2) на мембране преимущественно альвеолярных эпителиальных клеток II типа, а затем проникновением вирусного генома в клетку посредством активации

трансмембранной сериновой протеазы 2-го типа [3, 4]. Рецепторы к ACE2 присутствуют и на мембранах эпителиальных клеток носовых ходов, бронхов, кишечника, почек, кардиомиоцитов, эндотелия [5]. Прогрессирующая репликация вируса ассоциируется с нарушением целостности эпителиально-эндотелиального барьера, моноцитарно-нейтрофильной инфильтрацией, развитием эндотелиопатии/эндотелиита, а следовательно, неконтролируемой эндотелиальной дисфункцией, активацией цитокинового воспаления, что играет ключевую роль в развитии микроваскулярной патологии, коагулопатии, системной гипоксии вследствие несостоятельности альвеолярно-капиллярной диффузии кислорода [6–8]. Течение заболевания может осложняться системной воспалительной реакцией, «цитокиновым штормом», сепсисом, острым респираторным дистресс-синдромом взрослых [9, 10]. Этиотропное лечение COVID-19 до конца не разработано. Предложено несколько схем, включающих противовирусные препараты, комбинацию аминоинолиновых производных с макролидами, а также моноклональные антитела к рецепторам интерлейкина-6.

Среди препаратов, оказывающих положительное влияние на течение COVID-19 по данным китайских исследователей [11], рассматривается

гидроксихлорохин (ГХЛ), применяемый для лечения малярии и некоторых протозойных инфекций. Механизм действия этого препарата против вирусных инфекций не до конца изучен. Предполагают несколько вариантов действия при COVID-19: препятствие проникновению вируса в клетку и его репликации. Ранее было показано противовирусное действие ГХЛ на РНК-содержащие вирусы, включая коронавирусы, вызывающие SARS и MERS, доказана *in vitro* активность против SARS-CoV-2 [12].

Дополнение терапии ГХЛ антибиотиком азитромицином (АЗМ) основано на данных небольшого неконтролируемого исследования, описывающего более быстрое снижение вирусной нагрузки у пациентов COVID-19 при лечении ГХЛ + АЗМ по сравнению с монотерапией ГХЛ [13], а также предположительное противовирусное и противовоспалительное действие АЗМ (ингибирование эндоцитоза, уменьшение репликации вируса, активация интерферонового ответа).

ГХЛ нарушает обмен нуклеиновых кислот, продукцию провоспалительных цитокинов и образование супероксидных радикалов, обладает мембраностабилизирующим действием, способен снижать внутрикапиллярную агрегацию тромбоцитов [14]. Препарат давно применяется в ревматологии, включен в стандарты лечения системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома, применяется в составе комбинированной базисной терапии ревматоидного артрита [15]. Среди наиболее значимых побочных действий — ретинопатия, развивающаяся при длительном применении препарата, и нарушения проводимости сердца — встречаются редко и, как правило, при сочетанном применении с другими лекарственными средствами. Могут наблюдаться также диспепсические явления, кожные сыпи, головная боль, редко — гематологическая токсичность, преимущественно в виде лейкопении [14].

ГХЛ в сочетании с АЗМ рекомендован Минздравом РФ для лечения новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, причем в больших дозах: в первый день 800 мг, далее по 400 мг в течение 5 последовательных дней [16]. Рекомендованные дозы ГХЛ вызывают обоснованные опасения кардиологов с точки зрения влияния на проводимость сердца (удлинение интервала QT), особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Цель исследования: изучить безопасность и переносимость ГХЛ в сочетании с АЗМ для лечения COVID-19 в рекомендованных Минздравом РФ дозах в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование, в которое были включены все пациенты ($n = 132$),

проходившие лечение в двух инфекционных отделениях, созданных на базе кардиологического и ревматологического отделений Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с 22 апреля по 2 июня 2020 г.

У всех пациентов была диагностирована внебольничная пневмония, вызванная новой коронавирусной инфекцией COVID-19. SARS-CoV-2 идентифицирован у 85 (64,4%) из 132 пациентов.

Терапию ГХЛ + АЗМ по стандартной схеме [16] получали 112 пациентов, отнесенных к группе исследования (группа 1), другие схемы лечения, не обладающие потенциальным кардиотоксическим эффектом, принимали 20 пациентов, которые составили контрольную группу (группа 2).

Следует отметить, что пациенты обеих групп получали назначенную ранее терапию сопутствующих заболеваний, а также витамин С — 85 (64,4%), низкомолекулярные гепарины — 130 (98,5%), мало-точную оксигенотерапию — 71 (53,8%) пациент.

Возраст больных колебался от 21 до 94 лет; средний возраст: $59,2 \pm 9,3$ года.

Всем пациентам при поступлении и через 5–7 дней терапии ГХЛ + АЗМ или другими схемами выполнялась электрокардиография (ЭКГ) с расчетом скорректированного интервала QT.

Особое внимание при анализе безопасности применения комбинации ГХЛ + АЗМ в соответствии с Временными рекомендациями Минздрава РФ (версия 5 от 08.04.2020) [16] было уделено подгруппе пациентов старшего возраста: мужчинам старше 55 лет и женщинам старше 65 лет.

Регистрируемые исходы:

- 1) удлинение скорректированного интервала QT на 5–7-й день лечения по сравнению с исходным;
- 2) вновь выявленные нарушения ритма и проводимости на ЭКГ;
- 3) другие нежелательные явления (аллергические реакции, диспепсические проявления, повышение трансаминаз, снижение уровня лейкоцитов крови);
- 4) госпитальная летальность.

Статистическая обработка данных

Данные представлены как абсолютное число пациентов и процент от общей численности группы или подгрупп. Для сравнения групп (подгрупп) использовался точный тест Фишера, критерий Манна — Уитни, T -критерий Уилкоксона. При значениях $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми. Вычислен относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистическая обработка данных производилась с помощью статистических пакетов: IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corporation, США) и MedCalc v.16.8.4.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Исходные характеристики пациентов в группах**

Группа пациентов, получавших ГХЛ + АЗМ, и группа контроля были сопоставимы по полу, возрасту, доле мужчин старше 55 лет и женщин старше 65 лет. В обеих группах преобладала КТ-картина, соответствующая 2–3-й степени распространения изменений в легких (двусторонние поражения 25–75% легочной паренхимы по типу «матового стекла», преимущественно периферической локализации, ретикулярные изменения и участки консолидации в различных отделах легких). Нарушения ритма и проводимости зафиксированы исходно с примерно одинаковой частотой в группах: у 22 (19,6%) в группе исследования и у 5 пациентов (25%) в группе контроля ($p = 0,806$).

Более подробная характеристика групп представлена в таблице 1.

Сопутствующие заболевания имелись у 2/3 пациентов в обеих группах, преобладала кардиоваскулярная коморбидность: артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС);

хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностирована у 4,5–10% пациентов. Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) встречался у 10–12% пациентов в обеих группах.

Регистрируемые исходы в обеих группах (табл. 2)

На ЭКГ, зарегистрированной при поступлении, у всех пациентов в обеих группах показатель скорректированного интервала QT оставался в пределах нормальных значений, при этом в группе 2 он был статистически значимо ниже, чем в группе 1 (рис.).

По результатам контроля ЭКГ на 5–7-й день у 25 (22,3%) пациентов в группе 1 и у 3 (15%) в группе 2 отмечалось удлинение скорректированного интервала QT, однако он оставался в пределах нормальных значений, и лишь у 5 (4,5%) пациентов в группе 1 он увеличился до пограничных 480 мс. При сравнении показателей скорректированного интервала QT в группе 1 статистически значимых изменений между данными при поступлении и на 5–7-й день не зафиксировано, в группе 2 — отмечалось статистически

Таблица 1. Исходные характеристики в группах 1 и 2
Table 1. Initial characteristics in group 1 and 2

| Параметр | Группа 1 | Группа 2 | Значение p |
|---|-------------------------|-----------------------|--------------|
| | ГХЛ + АЗМ ($n = 112$) | Контроль ($n = 20$) | |
| Мужчины, n (%) | 53 (47,3) | 9 (45) | 0,959 |
| старше 55 лет, n (%) | 26 (23,2) | 5 (25) | 0,911 |
| Женщины, n (%) | 59 (52,7) | 11 (55) | 0,959 |
| старше 65 лет, n (%) | 30 (26,8) | 6 (30) | 0,981 |
| Степень тяжести COVID-19 по КТ | | | |
| легкая, n (%) | 9 (8) | 2 (10) | |
| средняя, n (%) | 76 (67,9) | 13 (65) | 0,956 |
| тяжелая, n (%) | 27 (24,1) | 5 (25) | |
| Нарушения проводимости, всего, n (%) | 10 (8,9) | 3 (15) | 0,666 |
| внутрипредсердная блокада, n (%) | 1 (0,9) | - | |
| атриовентрикулярная блокада, n (%) | 1 (0,9) | - | |
| неполная блокада ЛНПГ, n (%) | 3 (2,7) | 1(5) | |
| полная блокада ЛНПГ, n (%) | 1 (0,9) | 1(5) | |
| нарушения фазы реполяризации, n (%) | 4 (3,6) | 1(5) | |
| Нарушения ритма, всего, n (%) | 12 (10,7) | 2 (10) | 0,766 |
| наджелудочковая ЭС, n (%) | 3 (2,7) | | |
| желудочковая ЭС, n (%) | 4 (3,6) | 1(5) | |
| фибрилляция предсердий, n (%) | 5 (4,5) | 1(5) | |
| Сопутствующие заболевания, всего, n (%) | 76 (67,9) | 13 (65) | |
| Кардиоваскулярная коморбидность, n (%) | 69 (61,6) | 9 (45) | 0,217 |
| АГ, n (%) | 51 (45,5) | 9 (45) | |
| ИБС, n (%) | 11 (9,8) | 3 (15) | |
| инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) | 2 (1,8) | 1 (5) | |
| ХСН, n (%) | 5 (4,5) | 2 (10) | |
| СД 2, n (%) | 14 (12,5) | 2 (10) | |

Примечание. ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса; ЭС — экстрасистолия.

Note. LBB — left bundle branch; ES — extrasystole.

Таблица 2. Регистрируемые исходы в группах
Table 2. The recorded outcomes in groups

| Параметр | Группа 1 ГХЛ + АЗМ (n = 112) | Группа 2 Контроль (n = 20) | Значение p |
|--|---------------------------------|-------------------------------|------------|
| Удлинение скорректированного интервала QT по сравнению с исходным, n (%) | 25 (22,3) | 3 (15) | 0,565 |
| Тошнота, n (%) | 29 (25,9) | 4 (20) | 0,780 |
| Диарея, n (%) | 19 (17,0) | 2 (10) | 0,739 |
| Повышение трансаминаз, n (%) | 62 (55,4) | 10 (50) | 0,657 |
| Лейкопения, n (%) | 5 (4,7) | 1 (5) | 0,915 |
| Госпитальная летальность, n (%) | 2 (1,8) | 1 (5) | 0,374 |

Примечание. * оценка точным критерием Фишера.

Note. * evaluation by Fisher's exact test.

значимое увеличение интервала QT, однако он остался в пределах 480 мс (рис.).

Статистически значимых различий между группами по числу пациентов с удлинением интервала QT не было выявлено (OR = 1,488, 95% ДИ: 0,496–4,466, $p = 0,478$).

По результатам контроля ЭКГ ни у одного больного не отмечено возникновения новых аритмий и нарушений проводимости.

У пациентов в обеих группах на фоне лечения аллергических реакций не отмечено.

Частота развития тошноты, рвоты, диареи, транзитного повышения трансаминаз (максимально до 2–3 норм) была сходной в исследованных группах (табл. 2). Ни у одного пациента не было отмечено нарастания симптомов сердечной недостаточности. Переносимость комбинации ГХЛ + АЗМ у большинства пациентов была удовлетворительной.

Общая госпитальная летальность составила 2,3%, в группе 1 умерли 2 (1,8%) пациента, в группе 2 — один пациент (5%), разница между группами статистически незначима ($p = 0,374$). У всех умерших пациентов отмечалось тяжелое течение

коронавирусной пневмонии на фоне коморбидных заболеваний: у 1 — декомпенсированного СД 2 и хронической болезни почек (ХБП) 3 ст., у 1 — ИБС, АГ и ХСН 3 ст., у 1 — ожирения 3 ст., АГ и СД 2 в фазе декомпенсации.

Анализ в подгруппах пациентов старшего возраста

Среди пациентов, получавших ГХЛ + АЗМ, проведен анализ кардиотоксичности в подгруппах мужчин старше 55 лет и женщин старше 65 лет по сравнению с более молодыми пациентами.

У женщин исходные нарушения ритма и проводимости отмечены у 4 (14%) только в подгруппе старше 65 лет; разница между подгруппами статистически незначима.

Среди мужчин нарушения ритма и проводимости статистически значимо преобладали в подгруппе старше 55 лет.

В старших возрастных подгруппах как у женщин, так и у мужчин прием ГХЛ + АЗМ не оказывал существенного влияния на длительность интервала QT и проводимость в целом. Удлинение скорректированного интервала QT, хотя и в пределах 480 мс, несколько чаще отмечено у мужчин старшего возраста.

Среди других побочных действий тошнота и диарея чаще встречались у женщин до 65 лет, а повышение трансаминаз — у мужчин моложе 55 лет. Летальные исходы наблюдались только у мужчин старшего возраста (табл. 3).

Следует отметить также большую частоту тяжелого течения коронавирусной пневмонии у мужчин старшего возраста: тяжелое течение наблюдалось у 13 (50%) мужчин старше 55 лет и лишь у 5 (19%) — моложе 55 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей статье мы не ставили перед собой задачу оценки эффективности применения ГХЛ для лечения или профилактики новой коронавирусной инфекции. Мнения исследователей по этому поводу менялись на протяжении нескольких месяцев

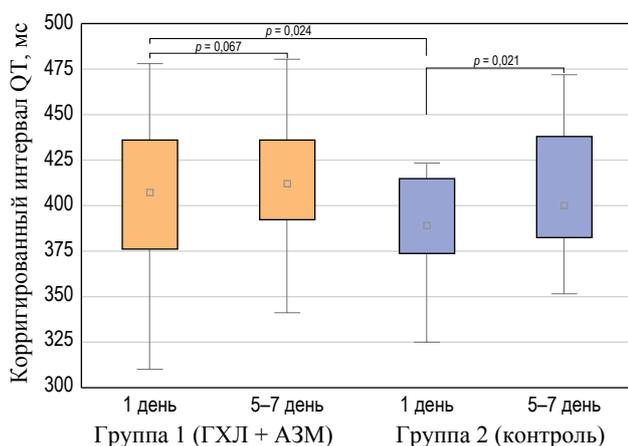


РИС. Динамика скорректированного интервала QT до и после терапии.

FIG. Dynamics of the corrected QT interval before and after therapy.

Таблица 3. Исходные характеристики и регистрируемые исходы в группе 1: мужчины ≤55 лет vs. >55 лет, женщины ≤65 лет vs. >65 лет
Table 3. Initial characteristics and recorded outcomes in group 1: men ≤55 years old vs. >55 years old, women ≤65 years old vs. >65 years old

| Параметр | Мужчины | | | Женщины | | |
|--|---------------------|---------------------|------------|---------------------|---------------------|------------|
| | ≤55 лет (n = 27) | >55 лет (n = 26) | Значение p | ≤65 лет (n = 29) | >65 лет (n = 30) | Значение p |
| Тяжелая степень по КТ, n (%) | 5 (19) | 13 (50) | 0,021 | 4 (14) | 5 (17) | 1 |
| Исходные нарушения ритма, n (%) | 1 (4) | 9 (35) | 0,005 | - | 2 (7) | 0,492 |
| Исходные нарушения проводимости, n (%) | 1 (4) | 7 (27) | 0,024 | - | 2 (7) | 0,492 |
| Удлинение скорректированного интервала QT по сравнению с исходным, n (%) | 5 (19) | 8 (31) | 0,352 | 6 (21) | 6 (20) | 1 |
| Тошнота, n (%) | 5 (19) | 5 (19) | 1 | 11 (38) | 8 (27) | 0,411 |
| Диарея, n (%) | 2 (7) | 5 (19) | 0,250 | 8 (28) | 4 (13) | 0,209 |
| Повышение трансаминаз, n (%) | 22 (81) | 18 (69) | 0,352 | 12 (41) | 10 (33) | 0,596 |
| Лейкопения, n (%) | - | 2 (8) | 0,235 | 1 (3) | 2 (7) | 1 |
| Госпитальная летальность, n (%) | - | 2 (8) | 0,235 | - | - | |

начиная с февраля 2020 г., когда китайские специалисты рекомендовали этот препарат в качестве первой линии терапии [11], а затем итальянские исследователи обобщили накопленные данные в систематическом обзоре [17]. Китайские и европейские ученые предполагали клинический эффект такого лечения в виде уменьшения тяжести пневмонии, сокращения длительности госпитализации и более быстрого исчезновения вирусной нагрузки [18, 19].

К настоящему моменту доступны результаты более 200 различных по выборке и дизайну клинических исследований по оценке эффективности и безопасности приема ГХЛ у пациентов с COVID-19. Основные результаты этих работ схожи: четкого доказанного положительного клинического и прогностического эффекта не выявлено (время до уменьшения вирусной нагрузки, риск применения интенсивных схем терапии, риск интубации, смертность) [1].

E.S. Rosenberg и соавт. [20] провели ретроспективное мультицентровое исследование, сравнивающее влияние терапии ГХЛ + АЗМ (n = 735), ГХЛ (n = 271), АЗМ (n = 211) и отсутствие ГХЛ/АЗМ (n = 221) на госпитальную летальность пациентов с COVID-19: значимых различий между группами выявлено не было.

Наибольший интерес для нас представляли вопросы кардиоваскулярной безопасности указанной схемы лечения. Мировое кардиологическое сообщество высказало серьезные сомнения в безопасности применения ГХЛ или ГХЛ + АЗМ в лечении пациентов с COVID-19 в связи с высоким риском развития значимых кардиоваскулярных побочных эффектов, которые обусловлены опосредованным влиянием на процессы проводимости, в первую очередь за счет гипокалиемии.

Подтверждением этому являются результаты крупного исследования, опубликованного N.S. Nguyen и соавт. [21]. Ученые проанализировали риск развития сердечно-сосудистых побочных эффектов

среди более 21 млн всех клинических случаев приема ГХЛ, АЗМ или ГХЛ + АЗМ по базе данных VigiBase (Фармаконадзор ВОЗ). Наиболее значимые побочные эффекты были представлены удлинением интервала QT (У-QT) и развитием жизнеугрожающих нарушений ритма (желудочковая тахикардия) для ГХЛ и АЗМ, а также нарушений проводимости (атриовентрикулярная блокада, блокады ножек пучка Гиса) и сердечной недостаточности в группе ГХЛ. При монотерапии АЗМ частота развития удлинения интервала QT и желудочковой тахикардии была больше, чем при монотерапии ГХЛ, и составила 0,8 и 0,3% соответственно (отношение шансов для зарегистрированных событий = 2,36, 95% ДИ: 2,05–2,71). При сравнении комбинации ГХЛ + АЗМ с монотерапией ГХЛ или АЗМ частота развития удлинения интервала QT и желудочковой тахикардии была больше и составила 1,5 и 0,6% соответственно (отношение шансов для зарегистрированных событий: 2,48, 95% ДИ: 1,28–4,79). Необходимо отметить, что в анализ включались все пациенты с любым диагнозом, предполагающим использование ГХЛ/АЗМ, в любых дозах, с любой длительностью приема препаратов, что может существенно отличаться от схем приема при COVID-19.

В мае 2020 г. в журнале Lancet была опубликована статья группы авторов об увеличении смертности и желудочковых аритмий у больных COVID-19, получавших ГХЛ и АЗМ в стационарных условиях, однако в июне она была ретрагирована журналом по запросу авторов из-за невозможности проверки достоверности первичных данных.

Согласно мировому опыту, средний возраст госпитализированных пациентов с COVID-19 составляет 47–73 года [22], что соответствует нашей выборке: в среднем 59,2 года. По данным международных обсервационных программ преобладающий пол — мужской [23], однако в нашей группе мужчины и женщины составили примерно равную пропорцию.

На примере большой когорты пациентов в Китае ($n = 44\ 672$) по степени тяжести заболевания больные распределялись следующим образом: легкая и средняя степень — 81%, тяжелая степень — 14%, крайне тяжелая степень — 5% [1]. В нашей группе наблюдалось несколько больше пациентов с тяжелым течением пневмонии: легкая и средняя степень суммарно наблюдались у 75%, а тяжелая — у 25% больных. Около 54% больных нуждались в кислородной поддержке.

По данным литературы, среди госпитализированных пациентов с COVID-19 у 60–90% пациентов имела место сопутствующая патология: АГ — 48–57%, ССЗ — 21–28%, хронические заболевания легких — 4–10%, ХБП — 3–13%, онкология — 6–8%, хронические заболевания печени — менее 5% [22, 24, 25].

В нашем исследовании более чем у половины пациентов (59,1%) наблюдалась кардиоваскулярная патология, включавшая АГ и другие ССЗ.

Установлено, что наличие COVID-19 может приводить к развитию различных сердечно-сосудистых осложнений (миокардит, кардиомиопатия, нарушения ритма, повреждение/ишемия миокарда с нарушением внутрисердечной гемодинамики, сердечная недостаточность, венозные/артериальные тромбозы) [26, 27], однако в описываемой нами когорте пациентов усугубления течения сопутствующих ССЗ или возникновения новых кардиоваскулярных симптомов не зарегистрировано.

Доказано, что возраст старше 60 лет, мужской пол и наличие коморбидной патологии являются самостоятельными факторами неблагоприятного прогноза (необходимости интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких, частоты летальных исходов) среди госпитализированных пациентов с COVID-19: смертность 10,5% у пациентов с сопутствующими ССЗ, 7,3% — с СД, 6% — с АГ по сравнению с 0,9% у больных без сопутствующих заболеваний [28].

Следует отметить, что в нашей когорте пациентов большее число случаев тяжелого течения COVID-19 отмечались у мужчин старшей возрастной группы. В этой же подгруппе чаще регистрировались исходные нарушения ритма и проводимости. Не отмечено значимого увеличения частоты случаев удлинения скорректированного интервала QT и частоты других побочных эффектов среди мужчин и женщин старших возрастных групп.

Среди проанализированной нами группы больных госпитальная летальность составила 2,3% (3 больных).

Несмотря на высокий риск развития кардиоваскулярных побочных эффектов, который может превалировать над предполагаемой пользой от использования ГХЛ, АЗМ или ГХЛ + АЗМ у пациентов с COVID-19, нами подобных осложнений

зарегистрировано не было. Удлинение интервала QT, выявленное у 22,3% в группе, получавшей ГХЛ + АЗМ, оставалось в пределах 480 мс.

Подобные наблюдения могут быть обусловлены несколькими факторами: несколько меньшие дозы ГХЛ и АЗМ, чем в зарубежных исследованиях; короткий срок приема препаратов (5–7 дней); наличие дополнительной терапии (антикоагулянты, витамин С, малопоточная оксигенотерапия и прочие); продолжение сопутствующей кардиальной терапии у пациентов с доказанными ССЗ во время специфического лечения.

В обеих группах пациентов отмечались также диспепсические явления (тошнота, диарея), повышение трансаминаз, что описывали и зарубежные исследователи [29]. Вероятно, эти симптомы были обусловлены в значительной степени воздействием вируса на эпителиоциты и гепатоциты в желудочно-кишечном тракте, чем побочным действием комбинации ГХЛ + АЗМ.

С учетом накопленного к настоящему моменту клинического и научного опыта в июне 2020 года проведен пересмотр «Рекомендаций по лечению и ведению пациентов с COVID-19 Американской ассоциации инфекционных болезней, версия 2.1.0»: использование ГХЛ рекомендовано только в формате проведения клинического исследования (отсутствие достаточных данных); использование ГХЛ + АЗМ не рекомендовано даже в формате проведения клинического исследования (очень низкий уровень доказательности). В Российских «Временных рекомендациях по лечению COVID-19», версия 7 от 03.06.2020 эта схема лечения сохраняется.

К ограничениям представленного исследования относится сплошной характер набора пациентов в рамках двух отделений, разная численность группы исследования и группы контроля, отсутствие рандомизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами данные позволяют сделать вывод о возможности безопасного применения комбинации ГХЛ + АЗМ по рекомендованной Минздравом РФ схеме у пациентов с COVID-19 и кардиоваскулярной коморбидностью в стационарных условиях. Удлинение скорректированного интервала QT до пограничных 480 мс отмечается у 4,5% пациентов; случаев вновь возникших аритмий и нарушений проводимости не отмечено. При наличии исходных нарушений проводимости у мужчин старшего возраста частота случаев удлинения скорректированного интервала QT не отличается от аналогичной у более молодых пациентов. Переносимость комбинации ГХЛ + АЗМ у большинства пациентов удовлетворительная. Госпитальная летальность в группе ГХЛ + АЗМ не отличается от контроля.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.Н. Беленков участвовал в разработке концепции статьи и окончательно утвердил публикуемую версию статьи. И.В. Меньшикова внесла основной вклад в разработку концепции статьи, провела анализ данных и подготовила текст статьи и согласна принять на себя ответственность за все аспекты исследования. И.С. Ильгисонис провела анализ данных литературы и написала часть текста статьи. Ю.И. Найманн участвовала в сборе и анализе данных и подготовила иллюстрацию. И.Р. Колосова, Ю.В. Пак и А.С. Раковская участвовали в сборе данных и подготовке материалов для публикации. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Yuri N. Belenkov made the significant contribution to the concept of the article and approved the final version of the publication. Irina V. Menshikova made the major contribution to the concept of the article, analyzed the data, wrote the text and agreed to take responsibility for all aspects of the work. Irina S. Ilgisonis studied the literature data and wrote a significant part of the text. Yulia I. Naimann participated in the collection of the data and prepared an illustration. Irina R. Kolosova, Yulia V. Pak and Alina S. Rakovskaya participated in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors approved the final version of the publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation. Report — 51. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10 (accessed 13.06.2020).
- 2 Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): review. JAMA. 2020; ePub 10.07.2020: E1–E13. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839> PMID: 32648899
- 3 Hoffman M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020; 181(2): 271–80. e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052> PMID: 32142651
- 4 Sungnak W., Huang N., Becavin C., et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med. 2020; 26(5): 681–7. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6> PMID: 32327758
- 5 Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-2019) and cardiovascular disease. Circulation. 2020; 141(20): 1648–55. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941> PMID: 32200663
- 6 Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. Lancet Hematol. 2020; 7(8): e575–82. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7) PMID: 32619411
- 7 Varga Z., Flammer A.J., Staiger P., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020; 395(10234): 1417–18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5) PMID: 32325026
- 8 Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020; 8(4): 420–2. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X) PMID: 32085846
- 9 Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395(10223): 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) PMID: 31986264
- 10 Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q., et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. J.Med.Virol. 2020; 92(6): 577–83. <https://doi.org/10.1002/jmv.25757> PMID: 32162702
- 11 Zhou D., Dai S.M., Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. J Antimicrob Chemother. 2020; 75(7): 1667–70. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114> PMID: 32196083
- 12 Wang M., Cao R., Zhang L., et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020; 30(3): 269–71. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0> PMID: 32020029
- 1 WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation. Report — 51. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10 (accessed 13.06.2020).
- 2 Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): review. JAMA. 2020; ePub 10.07.2020: E1–E13. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839> PMID: 32648899
- 3 Hoffman M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020; 181(2): 271–80. e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052> PMID: 32142651
- 4 Sungnak W., Huang N., Becavin C., et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med. 2020; 26(5): 681–7. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6> PMID: 32327758
- 5 Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-2019) and cardiovascular disease. Circulation. 2020; 141(20): 1648–55. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941> PMID: 32200663
- 6 Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. Lancet Hematol. 2020; 7(8): e575–82. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7) PMID: 32619411
- 7 Varga Z., Flammer A.J., Staiger P., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020; 395(10234): 1417–18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5) PMID: 32325026
- 8 Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020; 8(4): 420–2. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X) PMID: 32085846
- 9 Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395(10223): 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) PMID: 31986264
- 10 Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q., et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. J.Med.Virol. 2020; 92(6): 577–83. <https://doi.org/10.1002/jmv.25757> PMID: 32162702
- 11 Zhou D., Dai S.M., Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. J Antimicrob Chemother. 2020; 75(7): 1667–70. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114> PMID: 32196083
- 12 Wang M., Cao R., Zhang L., et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020; 30(3): 269–71. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0> PMID: 32020029

- 13 *Gautret P., Lagier J.C., Parola P., et al.* Hydroxychloroquine and Azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56(1): 105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949> PMID: 32205204
- 14 Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей. Под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-ното; 2017. 109 с.
- 15 Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с.
- 16 Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 5, утверждены Министерством здравоохранения РФ 08.04.2020. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf (дата обращения: 25.04.2020)
- 17 *Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., et al.* A systemic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020; 57: 279–83. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005> PMID: 32173110
- 18 *Gao J., Tian Z., Yang X.* Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19-associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020; 14(1): 72–3. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047> PMID: 32074550
- 19 *Delang L., Neyts J.* Medical treatment options for COVID-19. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.* 2020; 9(3): 209–14. <https://doi.org/10.1177/2048872620922790> PMID:32363880
- 20 *Rosenberg E.S., Dufort E.M., 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630> PMID: 32392282
- 21 *Nguyen L.S., Dolladille C., Drici M.-D., et al.* Cardiovascular toxicities associated with hydroxychloroquine and azithromycin: an analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *Circulation.* 2020; 142(3): 303–5. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048238> PMID: 32442023
- 22 *Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al.* Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020; 323(20): 2052–59. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775> PMID: 32320003
- 23 *Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., et al.* ISARIC4C investigators. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020; 369: m1985. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985> PMID: 32444460
- 24 *Garg S., Kim L., Whitaker M., et al.* Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69 (15): 458–64. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3> PMID: 32298251
- 13 *Gautret P., Lagier J.C., Parola P., et al.* Hydroxychloroquine and Azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56(1): 105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949> PMID: 32205204
- 14 Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей. Под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк [Rheumatology. Pharmacotherapy without mistakes]. Moscow: E-noto; 2017. 109 p. (In Russian).
- 15 Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya. Pod red. E.L. Nasonova. [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p. (In Russian).
- 16 Vremennye metodicheskie rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)», versiya 5, utverzhdeny Ministerstvom zdavoookhraneniya RF 08.04.2020 [Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)”, version 5, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation 08.04.2020]. (In Russian). URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf (accessed 25.04.2020)
- 17 *Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., et al.* A systemic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020; 57: 279–83. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005> PMID: 32173110
- 18 *Gao J., Tian Z., Yang X.* Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19-associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020; 14(1): 72–3. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047> PMID: 32074550
- 19 *Delang L., Neyts J.* Medical treatment options for COVID-19. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.* 2020; 9(3): 209–14. <https://doi.org/10.1177/2048872620922790> PMID:32363880
- 20 *Rosenberg E.S., Dufort E.M., 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630> PMID: 32392282
- 21 *Nguyen L.S., Dolladille C., Drici M.-D., et al.* Cardiovascular toxicities associated with hydroxychloroquine and azithromycin: an analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *Circulation.* 2020; 142(3): 303–5. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048238> PMID: 32442023
- 22 *Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al.* Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020; 323(20): 2052–59. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775> PMID: 32320003
- 23 *Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., et al.* ISARIC4C investigators. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020; 369: m1985. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985> PMID: 32444460
- 24 *Garg S., Kim L., Whitaker M., et al.* Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69 (15): 458–64. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3> PMID: 32298251

- 25 Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020; 323(16): 1574–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394> PMID: 32250385
- 26 Long B., Brady W.J., Kozyfman A., et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020; 38(7): 1504–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048> PMID: 32317203
- 27 Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., et al. COVID-19 and cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020; 116(10): 1666–87. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106> PMID: 32352535
- 28 Ruan S. Likelihood of survival of coronavirus disease 2019. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(6): 630–31. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30257-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30257-7) PMID: 32240633
- 29 Yang L., Tu L. Implication of gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul; 5(7): 629–30. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30132-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30132-1) PMID: 32405602
- 25 Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020; 323(16): 1574–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394> PMID: 32250385
- 26 Long B., Brady W.J., Kozyfman A., et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020; 38(7): 1504–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048> PMID: 32317203
- 27 Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., et al. COVID-19 and cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020; 116(10): 1666–87. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106> PMID: 32352535
- 28 Ruan S. Likelihood of survival of coronavirus disease 2019. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(6): 630–31. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30257-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30257-7) PMID: 32240633
- 29 Yang L., Tu L. Implication of gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul; 5(7): 629–30. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30132-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30132-1) PMID: 32405602

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Беленков Юрий Никитич, д-р мед. наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>

Меньшикова Ирина Вадимовна[✉], д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-5272>

Ильгисонис Ирина Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6817-6270>

Наймани Юлия Игоревна, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4099-1032>

Пак Юлия Владимировна, канд. мед. наук, врач-ревматолог ревматологического отделения Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5169-0740>

Колосова Ирина Раисовна, канд. мед. наук, врач-ревматолог ревматологического отделения Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3924-6345>

Раковская Алина Сергеевна, врач-ревматолог ревматологического отделения Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0582-8232>

Yuri N. Belenkov, MD, PhD, DMSc, Academician of RAS, Professor, Head of Department of Hospital Therapy No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>

Irina V. Menshikova[✉], MD, PhD, DMSc, Professor, Department of Hospital Therapy No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-5272>

Irina S. Ilgisonis, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6817-6270>

Yulia I. Naimann, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4099-1032>

Yulia V. Pak, MD, PhD, rheumatologist, Department of Rheumatology, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5169-0740>

Irina R. Kolosova, MD, PhD, rheumatologist, Department of Rheumatology, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3924-6345>

Alina S. Rakovskaya, rheumatologist, Department of Rheumatology, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0582-8232>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author