

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Лекарственные взаимодействия и побочные эффекты совместного назначения хлорохина/гидроксихлорохина и азитромицина: к вопросу рациональной фармакотерапии пациентов с COVID-19 противомаларийными препаратами

Олег Владимирович Гайсенек*

Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ
Россия, 119285, Москва, Мичуринский пр-т, 6

С позиций рациональной фармакотерапии проведен анализ существующих подходов к лечению пациентов с COVID-19 противомаларийными препаратами. Особое внимание уделено лекарственным взаимодействиям и побочным эффектам совместного назначения хлорохина/гидроксихлорохина и азитромицина, с учетом проблемы кардиотоксичности и большой вероятности наличия сердечно-сосудистых заболеваний у лиц среднего и пожилого возраста с COVID-19. Рассматриваются перспективы применения еще одного представителя из группы противомаларийных препаратов – мефлохина в лечении COVID-19. Отдельное внимание уделено «проаритмогенным» побочным эффектам терапии азитромицином, а также проблеме резистентности микроорганизмов к макролидам при антибиотикотерапии пневмоний, в частности, к азитромицину. В заключении статьи рассматриваются возможности альтернативных методов лечения данного заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, хлорохин, гидроксихлорохин, азитромицин, лекарственные взаимодействия, побочные эффекты.

Для цитирования: Гайсенек О.В. Лекарственные взаимодействия и побочные эффекты совместного назначения хлорохина/гидроксихлорохина и азитромицина: к вопросу рациональной фармакотерапии пациентов с COVID-19 противомаларийными препаратами. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):481-486. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-08

Drug Interactions and Side Effects of Co-Administration of Chloroquine/Hydroxychloroquine and Azithromycin: on the Issue of Rational Pharmacotherapy of Patients with COVID-19 with Antimalarial Drugs

Oleg V. Gaisенок*

United Hospital with Outpatient Department, Administrative Department of the President of the Russian Federation
Michurinsky pr. 6, Moscow, 119285 Russia

This review analyzes existing approaches to the treatment of COVID-19 patients with antimalarial drugs from the standpoint of rational pharmacotherapy. Particular attention is paid to drug interactions and side effects of co-administration of chloroquine/hydroxychloroquine and azithromycin, considering the problem of cardiotoxicity and the high likelihood of cardiovascular disease in middle-aged and elderly people with COVID-19. The article discusses the prospects of using another representative from the group of antimalarial drugs – mefloquine in the treatment of COVID-19. Special attention is paid to the “proarrhythmogenic” side effects of azithromycin therapy, as well as to the problem of resistance of microorganisms to macrolides during antibiotic therapy of pneumonia, in particular to azithromycin. In conclusion, the article discusses the possibilities of alternative methods in the treatment of this disease.

Keywords: COVID-19, chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin, drug interactions, side effects.

For citation: Gaisенок O.V. Drug Interactions and Side Effects of Co-administration of Chloroquine/Hydroxychloroquine and Azithromycin: on the Issue of Rational Pharmacotherapy of Patients with COVID-19 with Antimalarial Drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3): 481-486. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-08

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ovgaisенок@fgu-obp.ru

Введение

Вызовы, связанные с пандемией коронавирусной инфекции, заставляют медицинское сообщество обращаться к поиску лекарственных стратегий, в том числе, к применению давно изученных препаратов для других заболеваний по новым показаниям.

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, по-видимому, имеют повышенный риск неблагоприятных исходов при заболевании новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19). Хотя в клинических проявлениях COVID-19 преобладают респираторные симптомы, у некоторых пациентов также может наблюдаться тяжелое поражение сердечно-сосудистой системы. В исследовании G. Grasselli с соавт., опубликованном в JAMA,

Received/Поступила: 16.04.2020

Accepted/Принята в печать: 02.06.2020

описываются клинические данные 1591 пациента с COVID-19 (возраст от 56 до 70 лет, 82% мужчин), поступивших в тяжелом состоянии в одну из больниц Ломбардии (Италия) в период с 20 февраля 2020 г. по 18 марта 2020 г. Пациенты в 68% случаях имели по меньшей мере 1 сопутствующее заболевание, наиболее распространенным из которых была артериальная гипертензия (49%), а также другие сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет [1]. Безопасность применяемых лекарственных стратегий в отношении пациентов с COVID-19 требует анализа и понимания возможных побочных кардиальных эффектов применяемых препаратов, учитывая, что большинство из заболевших пациентов являются лицами старшего возраста, и как следствие, вероятнее всего, имеют сердечно-сосудистые заболевания.

Процесс поиска новых терапевтических показаний для используемых в настоящее время лекарственных средств получает все большее распространение, и определяется таким термином, как «regrouping» («перепрофилирование»). Попытки активного применения во всем мире противомаларийных препаратов в сочетании с азитромицином привели к включению данной схемы и во временные клинические рекомендации Минздрава РФ для пациентов с COVID-19 [2]. Обоснованием для выбора данной комбинации препаратов послужили патогенетические суждения о вероятном механизме противовирусного действия хлорохина и гидроксихлорохина, который предположительно может быть основан на блокировании проникновения вируса в клетки путем ингибирования гликозилирования рецепторов клетки-хозяина и эндосомального подкисления. Однако стоит отметить, что о результатах клинического применения комбинации гидроксихлорохина и азитромицина для пациентов с COVID-19 сообщается только в нерандомизированных исследованиях с небольшим числом участников. Наиболее цитируемым и упоминаемым, в том числе, во временных клинических рекомендациях Минздрава РФ, является исследование, проведенное французскими авторами [3]. При анализе данных этого исследования обращает на себя внимание небольшой размер выборки, только 20 человек в группе вмешательства и только 6 пациентов получали комбинацию гидроксихлорохина и азитромицина. Исходя из этого, можно судить от том, что документированные преимущества данной комбинации препаратов над другими схемами лечения крайне ограничены, и не имеют серьезной доказательной базы с позиций «evidence-based medicine». Для ее широкого применения преимущества данной схемы лечения должны быть подтверждены в рандомизированных клинических испытаниях, которые проводятся в настоящее время.

На основании опыта применения хлорохина и гидроксихлорохина в клинической практике и предыдущих исследований принято расценивать желудочно-кишечные и кожные проявления данной терапии как несерьезные нежелательные явления, а ретинальную, нервно-мышечную и кардиальную токсичность классифицировать как серьезные нежелательные явления [4].

Анализ литературы заставляет высказать настороженность по поводу широкого применения данной лекарственной комбинации (хлорохина/гидроксихлорохина и азитромицина) у этой категории пациентов.

Хлорохин/гидроксихлорохин

Хлорохин является лекарственным препаратом из группы производных 4-аминохинолина, первоначально применявшимся как противопротозойное средство для лечения малярии и амебиоза. Механизм действия связан с торможением синтеза нуклеиновых кислот в клетках, также препарат обладает умеренным иммуносупрессивным противовоспалительным действием. В качестве иммуносупрессивного и противовоспалительного препарата применяется при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, аутоиммунном гломерулонефрите, саркоидозе, склеродермии. Кроме того, хлорохин обладает антиаритмическим действием, которое обусловлено снижением возбудимости сердечной мышцы. На основании инструкции к препарату официальными противопоказаниями к его применению являются гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность, угнетение костномозгового кроветворения, выраженные поражения сердечной мышцы (с нарушением ритма), нейтропения, псориатический артрит, порфиринурия, беременность. Ограничениями к приему препарата являются дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ретинопатия, эпилепсия, миастения, тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта, одновременный прием гепатотоксических средств. В прогнозировании развития побочных эффектов важно учитывать лекарственные взаимодействия: циметидин повышает концентрацию в плазме крови; несовместим с пеницилламином, фенилбутазоном, цитостатиками, левамизолом (возрастает нейротоксичность); он увеличивает риск развития миопатии и кардиомиопатии в комбинации с глюкокортикоидами, увеличивает гепатотоксичность при одновременном приеме с этанолом, увеличивает риск развития гликозидной интоксикации при одновременном приеме с сердечными гликозидами [5].

Кардиальная токсичность препарата хорошо известна и широко описана в литературе – чаще как случаи развития кардиомиопатии, нарушений сердечного ритма и проводимости [6-8].

Другим противомаларийным препаратом является гидроксихлорохин, который также оказывает противовоспалительное и иммунодепрессивное действие при системной красной волчанке и ревматоидном артрите, что зарегистрировано его официальными показаниями к применению. Инструкция к применению препарата обращает внимание на то, что он должен применяться с осторожностью при нарушении проводимости сердца (блокада ножек пучка Гиса/атрио-вентрикулярная блокада) и при гипертрофии миокарда [9]. Гидроксихлорохин обладает кумулятивной активностью, но побочные эффекты могут проявляться относительно рано. Побочные эффекты, связанные с нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, упоминаются в инструкции к препарату как «частота неизвестна». В то же время констатируется, что кардиомиопатия, которая может привести к сердечной недостаточности, в некоторых случаях может привести к летальному исходу. Что касается лекарственных взаимодействий, то гидроксихлорохин усиливает побочные эффекты глюкокортикоидов, салицилатов, антиаритмиков, гемато-, гепато- и нейротоксичных средств. У гидроксихлорохина также нельзя исключить перечисленных взаимодействий с другими лекарственными средствами, которые были описаны для хлорохина, но пока не наблюдались при приеме гидроксихлорохина.

Хлорохин или гидроксихлорохин-ассоциированное нарушение сердечной деятельности является редким, но тяжелым побочным эффектом, который может привести к смерти.

Нарушения проводимости являются основным побочным эффектом, который отмечался у 85% пациентов, получавших данные препараты. Клиницисты должны быть предупреждены, что связанные с приемом хлорохина или гидроксихлорохина побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, даже нарушения проводимости без тяжелых последствий, могут быть начальными проявлениями токсичности и потенциально необратимыми [10-12].

Пожилые пациенты подвергаются возрастным физиологическим изменениям, которые проявляются изменением фармакодинамики лекарственных препаратов, потенциально вызывая усиленное взаимодействие лекарств и риск развития их побочных эффектов. Лекарственные взаимодействия и побочные эффекты вследствие приема противомаларийных препаратов у пожилых людей могут возникать чаще из-за пролонгации интервала QT, уменьшения почечной элиминации и снижения метаболизма в печени [13]. Гидроксихлорохин удлиняет интервал QT, и не должен назначаться в сочетании с другими препаратами, имеющими потенциал развития сердечных аритмий. Существует повышенный риск развития желудочковой

аритмии при использовании гидроксихлорохина одновременно с другими аритмогенными препаратами (такими как амиодарон и некоторые антибиотики).

Азитромицин

Выбор антибактериального препарата в пользу азитромицина в схемах лечения COVID-19 в сочетании с хлорохином или гидроксихлорохином настораживает с двух позиций: увеличения риска кардиальных аритмических побочных эффектов и роста данных по резистентности к монотерапии этим препаратом, что может сказаться на эффективности лечения пневмонии у пациента с COVID-19. Кроме того, уменьшение эффективности лечения может усугубиться на фоне дополнительной иммуносупрессии и угнетения собственного иммунитета на фоне приема таких противомаларийных препаратов, как хлорохин или гидроксихлорохин.

По данным многих исследований можно сделать вывод, что терапия макролидами была связана с риском развития кардиальных осложнений [14-17]. В исследовании D.F. Postma с соавт. было отмечено, что кардиальные события на фоне терапии макролидами были зарегистрированы у 6,9% пациентов из всей группы исследования (n=2107): сердечная недостаточность (4,8%), нарушения сердечного ритма (2,5%), ишемия миокарда (0,7%) [15].

При обобщенном анализе разных баз данных было констатировано, что использование азитромицина было связано с повышенным риском желудочковой аритмии по сравнению с неиспользованием антибиотиков (скорректированное отношение шансов [ОШ] 1,97; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,35-2,86). Этот повышенный риск исчезал, когда в качестве антибиотика сравнения использовался амоксициллин (скорректированное ОШ 0,90; 95% ДИ 0,48-1,71) [16]. Прием азитромицина вызывает эффекты, связанные с блокировкой многих ионных каналов, что проявляется значительной синусовой брадикардией и увеличением интервалов PR, QRS, QT и QTc на электрокардиограмме (ЭКГ) [17].

В связи с этим хочется привести клинический пример из собственной практики, когда у пациентки 68 лет, страдающей фибрилляцией предсердий и получающей на протяжении длительного времени профилактическую дозу амиодарона, назначение азитромицина в качестве антибиотика по поводу внебольничной пневмонии на 2-й день приема препарата привело к выраженной брадикардии, развитию блокады задней левой ветви пучка Гиса на фоне полной блокады правой ножки пучка Гиса и выраженному удлинению интервала QT (рис. 1).

Второй вопрос, связанный с азитромицином – это проблема резистентности. Резистентность к макролидам

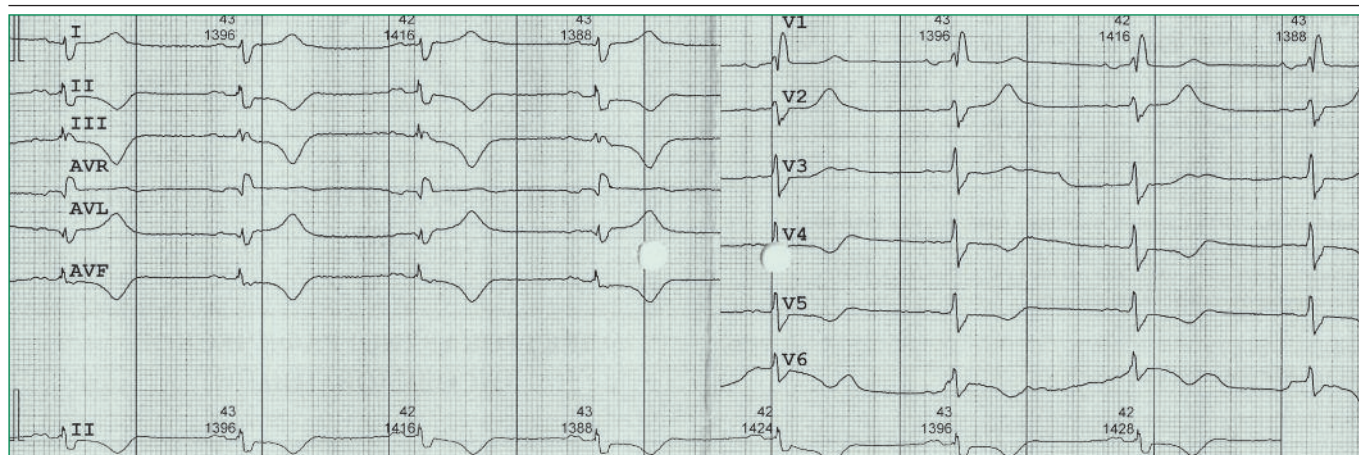


Figure 1. Electrocardiogram of a patient with impaired conduction and prolonged QT while taking azithromycin
Рисунок 1. Электрокардиограмма пациентки с нарушением проводимости и выраженным удлинением QT на фоне приема азитромицина

описывается в мире все чаще, в том числе, и к азитромицину, из-за его широкого использования в клинической практике за прошедшие десятилетия [18-22]. Особый интерес и внимание заслуживают последние публикации по данной проблематике из стран, в которых вспышка COVID-19 вывела их в первоначальные лидеры по числу заболевших, а также умерших от осложнений тяжелой пневмонии и респираторного дистресс-синдрома [23-24].

Мефлохин

Мефлохин является еще одним противомаларийным препаратом, и, согласно официальной инструкции к применению, не имеет других показаний [25]. Мефлохин был разработан в США в начале 1970-х гг. и получил широкое распространение в 1980-х гг. [26]. Мефлохин в сравнении с хлорохином и гидроксихлорохином лишен кардиальных побочных эффектов, но имеет психоневрологические побочные эффекты [27]. В 2013 г. на основании данных более ранних исследований Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США заявило, что психоневрологические побочные эффекты могут возникнуть в любое время в течении приема препарата и продолжаться длительно после прекращения приема препарата [28]. Систематический обзор литературы для выявления критической оценки дальнейшего применения мефлохина в связи с риском психиатрических нарушений и риска суицида не выявил критических замечаний, подтверждающих эти риски в клинической практике для профилактического применения мефлохина [29]. Имеются данные, что, несмотря на возможность этих реакций, многие путешественники предпочитают мефлохин для профилактики малярии в сравнении другими противомаларийными препаратами [30].

В исследовании Н.Н. Fan с соавт., выполненном в начале этого года, мефлохин, наряду с двумя другими препаратами – цефалантином и селамектином – изучался как средство для лечения COVID-19. Данное исследование показало, что цефалантин, селамектин и мефлохин продемонстрировали полное ингибирование цитопатических эффектов в клеточной культуре. При этом цефалантин продемонстрировал наиболее сильное ингибирование инфекции с концентрацией 50% максимального эффекта [EC50] 0,98 мкмоль/л. Выход вирусной РНК в клетках, обработанных цефалантином 10 мкМ/л, был в 15,393 раза ниже, чем в клетках без обработки препаратом ($[6,48 \pm 0,02] \times 10$ против $1,00 \pm 0,12$; $t=150,38$; $p<0,001$) через 72 ч после введения [31].

Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА) России в апреле этого года сообщило об перспективах применения мефлохина в лечении COVID-19. Руководитель ФМБА России Вероника Скворцова 10 апреля 2019 г. сообщила: «Доказано, что мефлохин полностью блокировал развитие цитопатического действия вируса SARS-CoV-2 в культуре клеток в концентрации 2 мкг/л. Такая концентрация в плазме крови достигается после приема препарата в терапевтических дозах, разрешенных к применению у человека» [32]. ФМБА России начало клинические исследования препаратов мефлохин, гидроксихлорохин и калидавир на базе Государственного медицинского центра им. А.И. Бурназяна ФМБА, в которых будут участвовать больные SARS-CoV-2, госпитализированные в данный центр.

Заключение

Учитывая описанные лекарственные взаимодействия и возможные побочные эффекты, клиницисты должны быть насторожены в выборе оптимальной

терапии в каждом конкретном случае, учитывая наличие определенных заболеваний и особенности конкретного пациента. Не стоит забывать, что у пациентов с высокой вирусной нагрузкой может развиваться миокардит [33] как следствие прямого токсического действия вируса на миокард и повреждения миокарда, на что указывают работы по изучению динамики уровня тропонина и прогноза у этой категории больных [34]. В этом случае стоит отметить, что назначение препаратов с кардиотоксическим действием должно быть ограничено.

Для уменьшения риска развития побочных эффектов, связанных с кардиотоксичностью, перед назначением препаратов стоит оценить наличие у пациента следующих состояний, которые являются противопоказанием для назначения гидроксихлорохина: выраженная кардиальная патология, в том числе, значимые нарушения ритма и проводимости, хроническая сердечная недостаточность, кардиомиопатия, выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка, плановый прием амиодарона или карбамазепина, вес 50 кг и менее. Более оправданной с точки зрения безопасности в случае необходимости назначения представляется комбинация азитромицина не с хлорохином/гидроксихлорохином, а с мефлохином. В то же время у пациентов с ранее зарегистрированной желудочковой тахикардией и/или значимым удлинением интервала QT, вероятнее всего, стоит воздержаться от назначения азитромицина.

Для контроля кардиотоксичности и безопасности проводимой терапии необходимо проведение инструментального и клинического мониторинга, в том числе, контроля ЭКГ до начала лечения и в динамике не реже 1 р в 5 дней с оценкой изменений скорректированного интервала QT у пациентов с повышенным риском (мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет), а также у пациентов вне зависимости от возраста, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания.

Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) назначение препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью «off-label» против вирусной инфекции возможно, но их назначение должно соответствовать этическим нормам, рекомендованным ВОЗ, и осуществляться на основании Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской

Федерации», Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика», приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения исследований с участием человека (Форталеза, Бразилия, 2013 г.) [35].

Патогенетически оправданным подходом в лечении новой коронавирусной инфекции могла бы рассматриваться этиотропная противовирусная лекарственная терапия, однако к настоящему моменту не определен эффективный противовирусный препарат с однозначно доказанным действием в отношении COVID-19 [36].

Перспективными для возможного последующего внедрения в клиническую практику являются противовирусные препараты, которые активно изучаются в настоящее время в клинических исследованиях у пациентов с COVID-19 – ремдесивир и фавипиравир [37-40].

Кроме того, другой патогенетически оправданной стратегией в лечении COVID-19 стоит рассматривать применение внутривенного иммуноглобулина и донорской реконвалесцентной плазмы, заготовленной методом плазмафереза у доноров, которыми могут быть пациенты, перенесшие инфекцию, в течение 2 нед после выздоровления и выписки [41].

Что касается выбора рациональной антибиотикотерапии внебольничной пневмонии, то он должен осуществляться в соответствии с существующими последними Национальными клиническими рекомендациями [42]. Дополнительным перспективным методом лечения пациентов с COVID-19 и пневмонией является хорошо зарекомендовавшая себя ранее методика [43], предложенная российскими авторами и активная изучаемая в настоящее время коллективом авторов во главе с академиком А.Г. Чучалиным – применение подогреваемой кислородно-гелиевой смеси («термического гелиока») [44].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. The author has not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. 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. DOI:10.1001/jama.2020.5394.
2. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnostics and treatment of new coronaviral infection (COVID-19). Version 5. 08.04.2020 [cited by Apr 15, 2020]. Available from: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf (In Russ.). [Временные методические рекомендации.

Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.2020) [цитировано 15.04.2020]. Доступно на: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf.

3. Gautret F., Lagier J.C., Parola P., et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID19: results of an open label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20;105949. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

4. Plantone D., Koudriavtseva T. Current and Future Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Infectious, Immune, Neoplastic, and Neurological Diseases: A Mini-Review. *Clin Drug Investig.* 2018;38(8):653-71. DOI:10.1007/s40261-018-0656-y.
5. Chloroquine (Chloroquinum). Instructions for use of the drug [cited by Apr 15, 2020]. Available from: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3a670ed0-fd8c-43f6-9001-46d752ea1a4e&t= (In Russ.) [Хлорохин. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения [цитировано 15.04.2020]. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3a670ed0-fd8c-43f6-9001-46d752ea1a4e&t=.
6. Haeusler I.L., Chan X.H.S., Guérin P.J., White N.J. 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.
7. Blignaut M., Espach Y., van Vuuren M., et al. Revisiting the Cardiotoxic Effect of Chloroquine. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33(1):1-11. DOI:10.1007/s10557-018-06847-9.
8. Yogasundaram H., Hung W., Paterson I.D., et al. Chloroquine-induced cardiomyopathy: a reversible cause of heart failure. *ESC Heart Fail.* 2018;5(3):372-75. DOI:10.1002/ehf2.12276.
9. Hydroxychloroquine (Hydroxychlorochinum). Instructions for use of the drug [cited by Apr 15, 2020]. Available from: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=252eb76a-5559-48aa-83be-cd1fa8341e9d&t= (In Russ.) [Гидрохлорохин. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения [цитировано 15.04.2020]. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=252eb76a-5559-48aa-83be-cd1fa8341e9d&t=.
10. 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(10):919-31. DOI:10.1007/s40264-018-0689-4.
11. Dogar M.U., Shah N.N., Ishtiaq S., et al. Hydroxychloroquine-induced restrictive cardiomyopathy: a case report. *Postgrad Med J.* 2018;94(1109):185-6. DOI:10.1136/postgradmedj-2017-135236.
12. Mollerach F.B., Scolinik M., Catoggio L.N., et al. Causes of fetal third-degree atrioventricular block and use of hydroxychloroquine in pregnant women with Ro/La antibodies. *Clin Rheumatol.* 2019;38(8):2211-7. DOI:10.1007/s10067-019-04556-8.
13. Lewis J., Gregorian T., Portillo I., Goad J. Drug interactions with antimalarial medications in older travelers: a clinical guide. *J Travel Med.* 2020;27(1). pii:ta2089. DOI:10.1093/jtm/ta2089.
14. Polgreen L.A., Riedle B.N., Cavanaugh J.E., et al. Estimated Cardiac Risk Associated with Macrolides and Fluoroquinolones Decreases Substantially When Adjusting for Patient Characteristics and Comorbidities. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(9). pii:e008074. DOI:10.1161/JAHA.117.008074.
15. Postma D.F., Spitoni C., van Werkhoven C.H., et al. Cardiac events after macrolides or fluoroquinolones in patients hospitalized for community-acquired pneumonia: post-hoc analysis of a cluster-randomized trial. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):17. DOI:10.1186/s12879-018-3630-7.
16. Trifiro G., de Ridder M., Sultana J., et al. Use of azithromycin and risk of ventricular arrhythmia. *CMAJ.* 2017;189(15):E560-E568. DOI:10.1503/cmaj.160355.
17. Yang Z., Prinsen J.K., Bersell K.R., et al. Azithromycin Causes a Novel Proarrhythmic Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(4). pii:e003560. DOI:10.1161/CIRCEP.115.003560.
18. Lee H., Yun K.W., Lee H.J., Choi E.H. Antimicrobial therapy of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(1):23-34. DOI:10.1080/14787210.2018.1414599.
19. Midouni Ayadi B., Mehiri E., Draoui H., et al. Phenotypic and molecular characterization of macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pneumoniae* isolated in Tunisia. *J Med Microbiol.* 2020;69(4):505-20. DOI:10.1099/jmm.0.001151.
20. Rodriguez N., Mondeja B., Sardiñas R., et al. First detection and characterization of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* strains in Cuba. *Int J Infect Dis.* 2019;80:115-7. DOI:10.1016/j.ijid.2018.12.018.
21. Kastrin T., Paragi M., Erčulj V., et al. Lack of correlation between reduced outpatient consumption of macrolides and macrolide resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Slovenia during 1997-2017. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019;16:242-8. DOI:10.1016/j.jgar.2018.10.022.
22. Tanaka T., Oishi T., Miyata I., et al. Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infection, Japan, 2008-2015. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(10):1703-6. DOI:10.3201/eid2310.170106.
23. Loconsole D., De Robertis A.L., Mallamaci R., et al. First Description of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* in Adults with Community-Acquired Pneumonia in Italy. *Biomed Res Int.* 2019;2019:7168949. DOI:10.1155/2019/7168949.
24. Noori Goodarzi N., Pourmand M.R., Arfaatabar M., et al. First Detection and Characterization of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* from People with Community-Acquired Pneumonia in Iran. *Microb Drug Resist.* 2020;26(3):245-50. DOI:10.1089/mdr.2019.0223.
25. Mefloquin (Mefloquinum) Instructions for use of the drug [cited by Apr 15, 2020]. Available from: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74e927b6-5498-4cf4-acf7-5dbe2ad5fa20&t= (In Russ.) [Мефлохин (Mefloquinum). Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения [цитировано 15.04.2020]. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74e927b6-5498-4cf4-acf7-5dbe2ad5fa20&t=.
26. Honegr K., Dulíček K., Mirovský P., Hožák A. Mefloquine in the treatment of malaria--initial experience in Czechoslovakia. *Cesk Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 1987;36(5):292-6.
27. Jensen J.J. Mefloquine: neuropsychiatric adverse effects are often severe and persistent long after withdrawal of the drug. *Ugeskr Laeger.* 1998;160(16):2413.
28. FDA Drug Safety Communication: FDA approves label changes for antimalarial drug mefloquine hydrochloride due to risk of serious psychiatric and nerve side effects [cited by Apr 15, 2020]. Available from: <https://www.fda.gov/media/86285/download>.
29. Tickell-Painter M., Saunders R., Maayan N., et al. Deaths and parasuicides associated with mefloquine chemoprophylaxis: A systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2017;20:5-14. DOI:10.1016/j.tmaid.2017.10.011.
30. Tickell-Painter M., Maayan N., Saunders R., et al. Mefloquine for preventing malaria during travel to endemic areas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD006491. DOI:10.1002/14651858.CD006491.pub4.
31. Fan H.H., Wang L.Q., Liu W.L., et al. Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) related coronavirus model. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(9):1051-6. DOI:10.1097/CM9.0000000000000797.
32. FMBA of Russia: the antiviral activity of Mefloquine against the pathogen COVID-19 has been proven [cited by Apr 15, 2020]. Available from: http://fmbaros.ru/press-tsentr/novosti/detail/?ELEMENT_ID=38239 (In Russ.) [ФМБА России: доказана противовирусная активность «Мефлохина» в отношении возбудителя COVID-19 [цитировано 15.04.2020]. Доступно на: http://fmbaros.ru/press-tsentr/novosti/detail/?ELEMENT_ID=38239].
33. Kim I.C., Kim J.Y., Kim H.A., Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1859. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa288.
34. Guo T., Fan Y., Chen M., et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020:e201017. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1017.
35. Temporary methodical recommendations. drug therapy of acute respiratory viral infections in out-patient practice during COVID-19 epidemic. Version 1 (04/12/2020) [cited by Apr 15, 2020]. Available from: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/991/original/RESP_REC_V1.pdf (In Russ.) [Временные методические рекомендации. лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19. Версия 1 (12.04.2020) [цитировано 15.04.2020]. Доступно на: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/991/original/RESP_REC_V1.pdf].
36. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;323(18):1824-36. DOI:10.1001/jama.2020.6019.
37. Agostini M.L., Andres E.L., Sims A.C., et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio.* 2018 Mar 6;9(2). pii:e00221-18. DOI:10.1128/mBio.00221-18.
38. 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. DOI:10.1038/s41422-020-0282-0.
39. Furuta Y., Komoto T., Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93(7):449-63. DOI:10.2183/pjab.93.027.
40. Delang L., Abdelnabi R., Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res.* 2018;153:85-94. DOI:10.1016/j.antiviral.2018.03.003.
41. Yu L., et al. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. [cited by Apr 15, 2020]. Available from: <https://gmcc.alibabacloud.com/prevention-manual>.
42. Clinical guidelines. Community-acquired pneumonia (2018) [cited by Apr 15, 2020]. Available from: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (In russ.) [Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония (2018) [цитировано 15.04.2020]. Доступно на: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>].
43. Krasnovskii A.L., Grigor'ev S.P., Alekhin A.I., Potapov V.N. Application of heated oxygen-helium mixture for combined treatment of community-acquired pneumonia. *Klin Med (Mosk).* 2013;91(5):38-41 (In Russ.) [Красновский А.Л., Григорьев С.П., Алехин А.И., Потапов В.Н. Применение подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексном лечении пациентов с внебольничной пневмонией. *Клиническая Медицина.* 2013;(91)5:38-41].
44. Protocol for the treatment of thermal heliox (t-He/O2) in patients with acute and exacerbation of chronic respiratory failure syndrome. Moscow, 2018 [cited by Apr 15, 2020]. Available from: <http://spulmo.ru/download/%D0%2018.01.19,%2017.15%.pdf> (In Russ.) [Протокол лечения термическим гелиоксом (t-He/O2) больных с синдромом острой и обострением хронической дыхательной недостаточности. Москва, 2018. [цитировано 15.04.2020]. Доступно на: <http://spulmo.ru/download/%D0%2018.01.19,%2017.15%.pdf>].

About the Author:

Oleg V. Gaisenk – MD, PhD, Head of Therapeutic Department, United Hospital with Outpatient Department, Administrative Department of the President of the Russian Federation

Сведения об авторе:

Гайсенко Олег Владимирович – к.м.н., зав. терапевтическим отделением, Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ