

Профилактическая медицина  
2020, Т. 23, №8, с. 74–82  
<https://doi.org/10.17116/profmed20202308174>

The Russian Journal of Preventive Medicine  
2020, vol. 23, no 8, pp. 74–82  
<https://doi.org/10.17116/profmed20202308174>

## Гидроксихлорохин: история одного препарата во время пандемии COVID-19

© Е.Л. НИКОНОВ<sup>1</sup>, М.В. ЖУРАВЛЕВА<sup>2,3</sup>, М.Е. ЖАРОВА<sup>1,4</sup>, М.В. ГОРЕЛОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Новый коронавирус (SARS-CoV-2) представляет собой серьезную угрозу для общественного здравоохранения во всем мире. С момента обнаружения вируса до настоящего времени наблюдается рост заболеваемости. До сих пор не найдено ни одного препарата с доказанной противовирусной эффективностью. Многие препараты уже прошли этапы от *in vitro* исследований до рандомизированных клинических испытаний *in vivo*.

**Цель исследования.** Выполнить обзор литературы по применению гидроксихлорохина для профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) за период с момента применения препарата до июня 2020 г.

**Ключевые слова:** COVID-19, коронавирус, SARS-CoV-2, гидроксихлорохин.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Никонов Е.Л. — <https://orcid.org/0000-0003-3021-6534>

Журавлева М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>

Жарова М.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-8325-5927>

Горелов М.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0061-5817>

**Автор, ответственный за переписку:** Жарова М.Е. — e-mail: [me.zharova@gastrostrsmu.ru](mailto:me.zharova@gastrostrsmu.ru)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Никонов Е.Л., Журавлева М.В., Жарова М.Е., Горелов М.В. Гидроксихлорохин: история одного препарата во время пандемии COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2020;23(8):74–82. <https://doi.org/10.17116/profmed20202308174>

## Hydroxychloroquine: the story of one drug during the COVID-19 pandemic

© E.L. NIKONOV<sup>1</sup>, M.V. ZHURAVLEVA<sup>2,3</sup>, M.E. ZHAROVA<sup>1,4</sup>, M.V. GORELOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian National Research Medical University named after Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>First Moscow State Medical University named after Sechenov of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Scientific Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia

### ABSTRACT

The new coronavirus (SARS-CoV-2) poses a serious threat to public health worldwide. From the moment of its finding to the present, the incidence of new cases is only increasing. So far, no drugs were proven to have antiviral activity in clinical practice. Many drugs have already gone a path from *in vitro* studies to randomized clinical trials *in vivo*.

**Objective.** To review the literature on the use of hydroxychloroquine for the prevention and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) for the period from the date of use until June 2020.

**Keywords:** COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2, hydroxychloroquine.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Nikonov E.L. — <https://orcid.org/0000-0003-3021-6534>

Zhuravleva M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>

Zharova M.E. — <https://orcid.org/0000-0002-8325-5927>

Gorelov M.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0061-5817>

**Corresponding author:** Zharova M.E. — e-mail: [me.zharova@gastrostrsmu.ru](mailto:me.zharova@gastrostrsmu.ru)

### TO CITE THIS ARTICLE:

Nikonov EL, Zhuravleva MV, Zharova ME, Gorelov MV. Hydroxychloroquine: the story of one drug during the COVID-19 pandemic. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(8):74–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20202308174>

## Введение

В статье рассмотрена история одного препарата — гидроксихлорохина (ГХХ) — в контексте пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (аббревиатура от англ. COronaVIrus Disease 2019).

Статья состоит из трех основных блоков: 1) начало пандемии и первые исследования ГХХ при COVID-19; 2) применение ГХХ для лечения COVID-19; 3) применение ГХХ для профилактики COVID-19. В каждой из частей статьи подробно разбирается существующая на сегодня информация (**рис. 1 на цв. вклейке**).

Для написания статьи были использованы ресурсы PubMed с запросом («hydroxychloroquine» AND («COVID-19» OR «coronavirus»)), medRxiv.org, clinicaltrials.gov, Medscape, сайт Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

ГХХ — противомаларийный препарат, оказывающий умеренное иммуносупрессивное, специфическое и неспецифическое противовоспалительное действие при аутоиммунных заболеваниях. Впервые препарат был синтезирован в 1940-х годах [1]. Именно с этого периода времени начинается история этого препарата (**рис. 2 на цв. вклейке**). В 1955 г. было показано, что ГХХ эффективен как при системной волчанке, так и при ревматоидном артрите [2]. В 1956 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило применение ГХХ для лечения системной красной волчанки и ревматоидного артрита [3].

Рассматривая историю ГХХ, нельзя не упомянуть хлорохин (ХХ), который был его предшественником. Первые работы, связанные с возможным противовирусным эффектом ХХ, появились еще в 1960-х годах [4, 5]. Противовирусный эффект обоих препаратов был показан в *in vitro* исследованиях для десятках вирусов, в том числе ВИЧ-1, SARS и вирус гриппа [6]. В 1990-х началось изучение ХХ и ГХХ как возможных противовирусных лечебных средств при ВИЧ-1 [7]. В 2003 и 2006 г. в журнале Lancet были опубликованы два крупных обзора, посвященных противовирусному эффекту ХХ и ГХХ [8, 9].

В упомянутом ранее и последующих исследованиях были перечислены несколько механизмов противовирусного эффекта ГХХ [10]:

- 1) ингибирование биосинтеза сиаловых кислот, которые используются вирусами в качестве рецепторов;
- 2) способность препятствовать гликозилированию ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2);
- 3) возможность повышать pH в клеточных эндосомах, предотвращая тем самым слияние мембран и образование аутофагосом, — этот процесс известен как «ловушка для лизосом» (lysosomal trapping);
- 4) препятствие активации киназы клеточного митоген-активированного белка (MAP), что может привести к ингибированию репликации вируса.

Кроме того, ГХХ обладает иммуномодулирующим действием, препятствуя высвобождению провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$ , ИФН- $\gamma$ ) [10].

В контексте настоящей статьи особое внимание следует обратить на применение ГХХ и ХХ во время эпидемий тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, англ. SARS) (2003) и ближневосточного респираторного синдрома (англ. Middle East respiratory syndrome — MERS) (2012) из семейства *Coronavirinae*. ГХХ и ХХ продемонстрировали противовирусный эффект в исследованиях *in vitro* и бы-

ли рекомендованы как потенциальные препараты для лечения этих инфекций [11–14].

Таким образом, еще до пандемии новой коронавирусной инфекции в декабре 2019 г. противовирусный эффект ХХ и его аналога ГХХ был известен и широко изучался в научной среде.

## Начало пандемии COVID-19

*Декабрь 2019 г.* Филогенетические исследования показали, что вирус SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) эволюционировал в ноябре 2019 г. [15]. Первые случаи новой коронавирусной инфекции были зарегистрированы в больнице Хубэй в городе Ухань в Китае в период с 27 по 29 декабря 2019 г. На 31 декабря 2019 г. органами здравоохранения города Ухань была опубликована статистика по 27 случаям пневмонии неизвестной этиологии [16]. В тот же день информация поступила в ВОЗ по официальным каналам [17] (**см. рис. 1 на цв. вклейке**).

*Январь 2020 г.* Появились первые данные по секвенированию генома нового коронавируса, получившего название «2019-nCoV». Подтвердились данные о возможности переноса вируса от человека к человеку, были зафиксированы первые случаи новой коронавирусной инфекции за пределами Китая [17]. ВОЗ 30 января признала новый коронавирус чрезвычайной ситуацией международного масштаба [17]. В России 31 января были выявлены первые два случая COVID-19 в Чите и Тюмени (оба пациента — граждане Китая) [18].

*Февраль 2020 г.* К концу февраля многие страны ограничили поездки в Китай, Южную Корею, Иран, Италию, поскольку эти страны расценивались как регионы с высоким риском распространения инфекции.

В это же время появились первые публикации о возможной эффективности ГХХ и ХХ для лечения COVID-19. В журнале Nature 4 февраля была опубликована статья М. Wang и соавт. [19], в которой были приведены данные о противовирусном эффекте ХХ против SARS-CoV-2 *in vitro* при EC<sub>50</sub>=6,90  $\mu$ M, что достижимо в ткани легкого при дозировке препарата 500 мг.

J. Gao и соавт. [20] 19 февраля опубликовали письмо о результатах набора в клинические исследования более 100 пациентов с COVID-19, получавших хлорохина фосфат. Лечение этим препаратом снижало продолжительность болезни, ускоряло вирусологический клиренс и разрешение пневмонии, по данным компьютерной томографии легких. Авторы на основании результатов исследования рекомендовали препарат для включения в следующую версию Национального руководства по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 Китайской Народной Республики. Несмотря на положительные результаты исследования, более подробной информации об исходах заболевания и токсичности препарата не было предоставлено.

*Март 2020 г.* В начале марта были опубликованы результаты еще двух независимых исследовательских групп, изучающих перспективные препараты для лечения COVID-19 *in vitro*.

X. Yao и соавт. [21] сравнивали противовирусный эффект ГХХ и ХХ против SARS-CoV-2 *in vitro*. Авторы обнаружили, что ГХХ более эффективен в подавлении вируса, чем ХХ. В своей статье X. Yao и соавт. рекомендовали применение ГХХ для лечения COVID-19 в дозировке 400 мг 2 раза

К статье *Е.Л. Никонова и соавт.* «Гидроксихлорохин: история одного препарата во время пандемии COVID-19»

To the article by *E.L. Nikonov, et al.* «Hydroxychloroquine: the story of one drug during the COVID-19 pandemic»

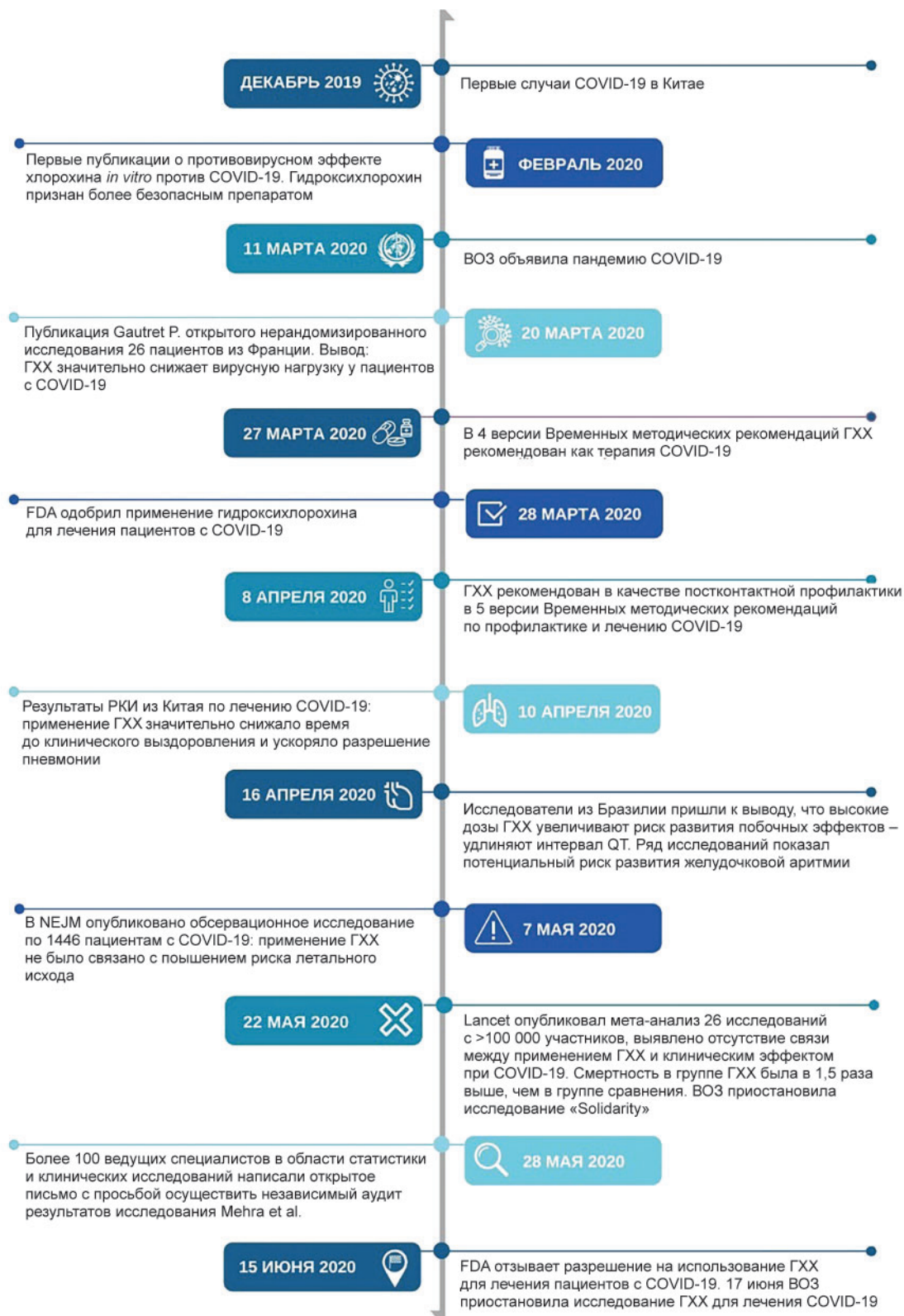


Рис. 1. Основные события пандемии COVID-19, связанные с ГХХ.

Fig. 1. Hydroxychloroquine in the context of COVID-19 pandemic.



К статье *Е.Л. Никонова и соавт.* «Гидроксихлорохин: история одного препарата во время пандемии COVID-19» (окончание)

To the article by *E.L. Nikonov, et al.* «Hydroxychloroquine: the story of one drug during the COVID-19 pandemic»

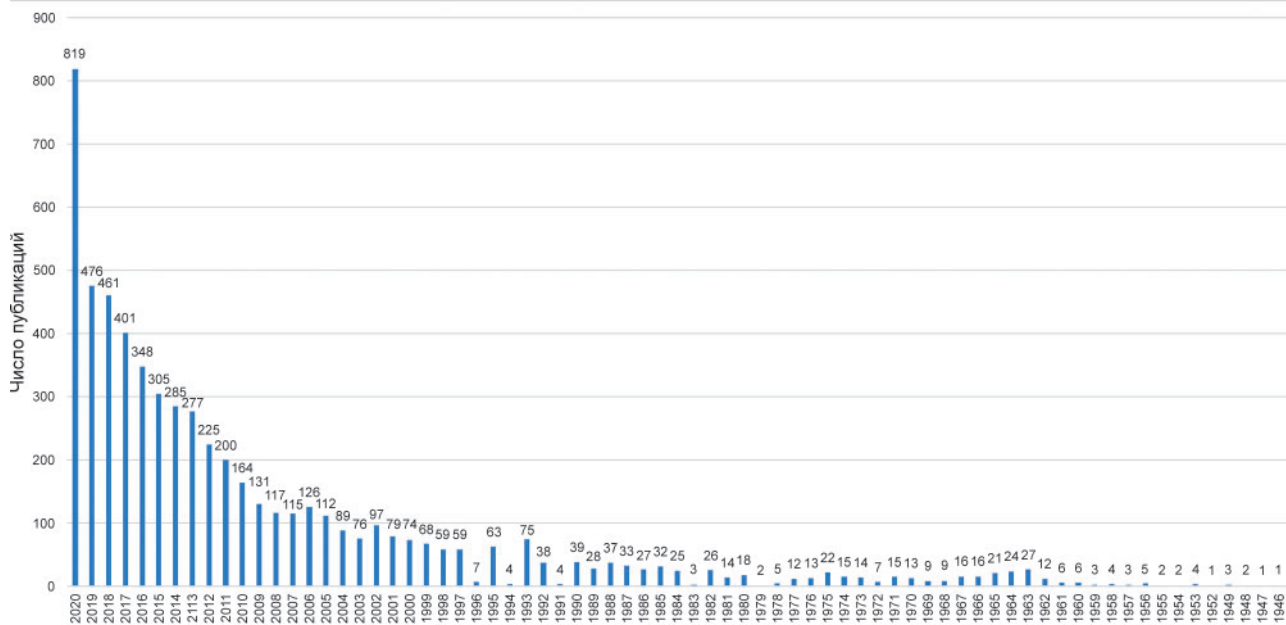


Рис. 2. Количество публикаций с 1946 г. по 18 июня 2020 г. по запросу «гидроксихлорохин» по данным PubMed.

Fig. 2. The number of publications from 1946 to 18.06.2020 with search terms «hydroxychloroquine» in PubMed.

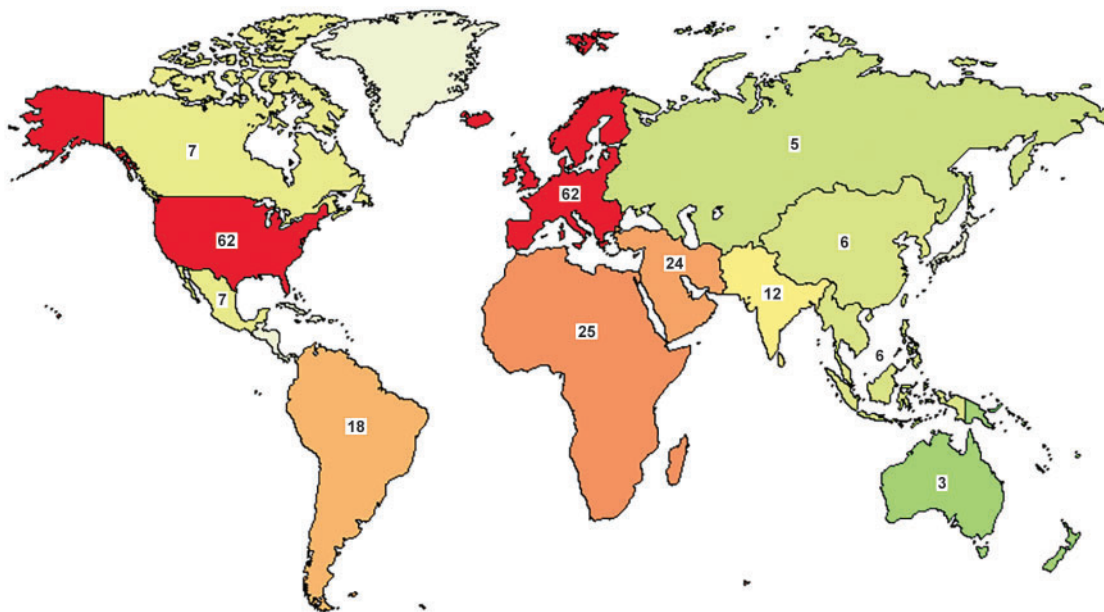


Рис. 3. Количество исследований, зарегистрированных на [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), по теме применения ГХХ для лечения и профилактики COVID-19 на 18.06.20.

В общей сложности на сайте зарегистрировано 255 исследований, из которых 50 посвящены изучению профилактической эффективности ГХХ при COVID-19 (рисунок взят с сайта [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map?term=hydroxychloroquine&cond=COVID-19&map=) <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map?term=hydroxychloroquine&cond=COVID-19&map=>).

Fig. 3. Studies registered on [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) on the use of Hydroxychloroquine (HCQ) for the treatment and prevention of COVID-19 as of 18.06.20.

A total of 255 studies are registered on the site, of which 50 are devoted to prophylactic use of HCQ in COVID-19 (The figure is taken from [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map?term=hydroxychloroquine&cond=COVID-19&map=) website <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map?term=hydroxychloroquine&cond=COVID-19&map=>).

в день в 1-е сутки, затем — 200 мг 2 раза в день в течение последующих 4 сут.

Аналогичные результаты были получены J. Liu и соавт. [22] из вирусологического института города Ухань (Китай). ГХХ, по результатам исследования, показал высокую эффективность в контроле SARS-CoV-2 *in vitro*.

По мнению авторов, дозировка в 6–6,5 мг/кг в сутки может создавать необходимую концентрацию в плазме крови в 1,4–1,5 мМ. Дополнительным положительным эффектом ГХХ может являться его противовоспалительный эффект.

11 марта ВОЗ объявила пандемию новой коронавирусной инфекции, что незамедлительно привело к реакции стран и ограничению международных передвижений.

Таким образом, планирование и проведение дальнейших исследований по применению ГХХ и других аналогов производных 4-аминохинолина основывалось на применении этих препаратов во время эпидемии SARS и MERS, результатах нескольких исследований *in vitro* и применения ГХХ в рамках исследования с участием 100 пациентов, результаты которого так и не были полностью опубликованы в научных рецензируемых журналах.

## Применение ГХХ для лечения COVID-19

Результаты первого пилотного исследования *in vivo*, включающего 30 пациентов с COVID-19 [23], были опубликованы 6 марта 2020 г. Пациенты основной группы получали ГХХ 400 мг/сут в течение 5 сут. Первичной конечной точкой рандомизированного клинического исследования (РКИ) была конверсия результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР; мазок из зева) на 7-е сутки после рандомизации. Авторы не обнаружили значимых различий между группами по всем конечным точкам.

Результаты первого открытого нерандомизированного исследования были опубликованы 20 марта [24]. Исследование включало 42 пациентов (26 пациентов основной группы получали ГХХ, 16 пациентов составили группу контроля). P. Gautret и соавт. использовали ГХХ в дозировке 600 мг/сут в течение 10 сут, при необходимости к лечению добавляли азитромицин. В группе пациентов, принимающих ГХХ, был отмечен более быстрый клиренс SARS-CoV-2 после 6 сут лечения по сравнению с контрольной группой (70 и 12,5% соответственно). Комбинация азитромицина и ГХХ была более эффективна, чем монотерапия ГХХ.

Результаты этого исследования были быстро распространены прессой и социальными сетями, некоторые видные политические деятели рекомендовали ускорить регистрацию препарата для лечения новой коронавирусной инфекции. Несмотря на позитивные результаты, исследование широко критиковалось научным сообществом за небольшую выборку, нескорректированный анализ и плохо описанную методику исследования, кроме того, более 20% участников были удалены из анализа по тем или иным причинам.

Тем не менее положительные результаты данного исследования и исследований *in vitro* привели к тому, что в США 23 марта FDA выдало разрешение на экстренное использование ГХХ для лечения пациентов с COVID-19 [25]. В России 27 марта была опубликована 4-я версия Временных

методических рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в которых ГХХ рекомендовали для лечения COVID-19 в качестве этиотропной терапии [26].

Группа авторов из Франции под руководством J. Molina 30 марта 2020 г. опубликовали результаты проспективного исследования применения ГХХ у 11 пациентов с COVID-19. ГХХ назначали в дозировке 600 мг в комбинации с азитромицином по схеме 500 мг в 1-е сутки, далее — 250 мг. Авторы не обнаружили противовирусной активности или клинического преимущества применения препарата. У 8 из 10 выживших пациентов на 5–6-е сутки терапии ПЦР-тестирование обнаружило наличие вируса, у 1 пациента наблюдалось увеличение интервала QT [27].

На интернет-портале medRxiv.org 31 марта 2020 г. были опубликованы данные первого завершеного РКИ по изучению ГХХ у пациентов с COVID-19 (город Ухань). В ходе исследования 62 пациента были рандомизированы на 2 группы. Группа лечения получала ГХХ в дозировке 400 мг/сут в течение 5 сут. По данным авторов, применение ГХХ значительно снижало время до клинического выздоровления и ускоряло разрешение пневмонии [28].

Таким образом, к концу марта после публикации нескольких успешных исследований *in vitro*, в виду условий пандемии ГХХ стал использоваться в клинической практике для лечения новой коронавирусной инфекции несмотря на противоречивые результаты *in vivo* исследований. По данным нескольких опросов среди медицинских работников из 30 стран, ГХХ расценивался как один из самых эффективных препаратов для лечения новой коронавирусной инфекции [29].

*Апрель 2020 г.* В связи с тем, что в разных странах и исследованиях дозировка ГХХ отличалась, необходимо было проведение фармакокинетических исследований для выявления оптимального режима дозирования.

В начале апреля практически в одно время появились два исследования на данную тематику.

В первом исследовании (дизайн: проспективное когортное) изучали концентрацию ГХХ в артериальной крови пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в дозировке 600 мг/сут. Авторы не смогли достичь рекомендуемой концентрации в 1–2 мг/л и пришли к выводу, что применение ГХХ по схеме 800 мг в 1-е сутки с последующим применением 400 мг/сут поможет достигнуть необходимой концентрации [30].

Вторая группа авторов описала фармакокинетические модели, однако ни одна из предложенных моделей не позволяла определить оптимальную дозировку ГХХ. Авторы заключили, что на момент публикации недостаточно данных о конкретных механизмах действия ГХХ при COVID-19, в связи с чем необходимо разрабатывать модели, учитывающие коморбидный фон пациентов и возможные отличия в распределении ГХХ в ткани легких при COVID-19. Было отмечено, что ввиду возможной кардиотоксичности целесообразно проводить мониторинг ЭКГ для раннего выявления возможных побочных эффектов [31].

Через 3 нед P. Gautret и соавт. [32] представили результаты лечения 80 пациентов с COVID-19 легкого течения. Для терапии COVID-19 ГХХ применялся в дозе 600 мг/сут в комбинации с азитромицином 500 мг в 1-е сутки, далее — 250 мг. Конечными точками в данном наблюдательном исследовании были развитие тяжелого течения заболевания, требующее кислородотерапии или перевода в ОРИТ

через минимум 3 сут от начала терапии, положительный тест ПЦР на наличие вируса и продолжительность госпитализации в инфекционном отделении. ГХХ в комбинации с азитромицином при лечении на ранней стадии заболевания до наступления необратимых респираторных осложнений продемонстрировал положительную динамику по всем конечным точкам, потенциально снижал распространение заболевания.

В более крупном французском исследовании авторы проанализировали результаты лечения 181 пациента с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 из 4 госпиталей во Франции. Для лечения пациентов ГХХ применялся в дозировке 600 мг. Первичными конечными точками были перевод пациента в ОРИТ или смерть в течение 7 сут от момента включения в исследование. Авторы не нашли подтверждения эффективности терапии ГХХ у пациентов с COVID-19. Было отмечено, что у 9,5% пациентов потребовалась отмена препарата в связи с удлинением интервала QT [33].

Однако 16 апреля было подписано распоряжение Правительства Российской Федерации №1030-р о разрешении использования ГХХ в качестве лечения пациентов с COVID-19 [34].

J. Magagnoli и соавт. [35], ученые из Южной Каролины, провели ретроспективный анализ лечения 368 пациентов, госпитализированных с COVID-19. Авторы оценивали результаты терапии в 3 группах: группа ГХХ — 97 пациентов; группа ГХХ+азитромицин — 113 пациентов; группа без ГХХ — 158 пациентов). Конечными точками в исследовании были смертность, частота перехода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), смертность от любых причин. В группе ГХХ не выявили достоверных отличий по частоте смерти или переходу на ИВЛ. Смерть от любых причин встречалась достоверно чаще в группе ГХХ. В связи с дизайном исследования и отсутствием данных о причинах смерти в группах, а также упомянутом авторами ограничением (ГХХ+азитромицин чаще назначались пациентам с более тяжелым течением), результаты исследования подверглись широкой критике.

Таким образом, к концу апреля 2020 г. начали накапливаться данные о результатах лечения из нескольких стран, на порядок возрос объем выборки и появились первые сообщения о развитии возможных побочных эффектов (ПЭ).

**Май 2020 г.** В мае произошли несколько важных событий, которые привели к широкому обсуждению не только в научной среде, но и в средствах массовой информации. Если в апреле 2020 г. появились первые сообщения, связанные с возможным развитием ПЭ при применении ГХХ в качестве терапии COVID-19, то в начале мая были опубликованы несколько исследований, непосредственно оценивающих частоту развития указанных ПЭ.

В когортное исследование из Бостона (США) были включены 90 пациентов с подтвержденным COVID-19, которые получали в качестве терапии ГХХ или ГХХ+азитромицин. Оценивались изменение длительности интервала QT и частота других ПЭ. По результатам исследования применение ГХХ было ассоциировано с удлинением интервала QT, эффект более выражен при одновременном применении ГХХ и азитромицина. У 7 (19%) пациентов в группе монотерапии (ГХХ) наблюдалось удлинение QTc более 500 мс, в группе ГХХ+азитромицин — у 11 (21%) из 53 пациентов [36]. В другой статье авторы описали серию из 40 клинических случаев у пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ и получав-

ших лечение ГХХ (200 мг 2 раза в день, 10 сут) с или без азитромицином (250 мг в день, 5 сут). Удлинение интервала QTc было зарегистрировано у 93% пациентов, необходимость отмены терапии возникла у 17,5% пациентов в связи с нарушениями ритма по данным ЭКГ [37].

В мае также стали известны результаты нескольких исследований (Китай) по оценке эффективности ГХХ при COVID-19. Большинство из них показали в целом положительные результаты терапии ГХХ при COVID-19, однако все они были представлены на портале medRxiv без рецензирования и имели при более детальном прочтении множество ограничений и проблем с методологией исследования [38–40].

Группа авторов из города Ухань под руководством В. Yu опубликовали ретроспективный анализ лечения 568 пациентов с тяжелым течением COVID-19, 48 пациентов из 568 получали ГХХ в дополнение к стандартной терапии. Смертность в группе ГХХ составила 18,8% (9/48), а в группе только стандартной терапии — 45,8%. Авторы также отмечали, что уровень IL-6 значительно снижался с 22,2 (8,3–118,9) до 5,2 (3,0–23,4) пг/мл в конце лечения в группе ГХХ, однако такой динамики не было зафиксировано в группе стандартной терапии. Авторы подчеркнули, что в группе ГХХ смертность и уровень провоспалительных цитокинов были значительно ниже, и сделали вывод, что применение ГХХ у критически больных пациентов может быть жизне-спасающей терапией [38].

М. Huang и соавт. [39] провели многоцентровое проспективное обсервационное исследование по применению ГХХ. В исследовании сравнивали результаты лечения 197 пациентов, принимающих в качестве терапии ГХХ, и 176 пациентов группы контроля (без ГХХ). Время конверсии результатов ПЦР-тестов в группе ГХХ было короче на 6 сут по сравнению с группой контроля.

W. Tang и соавт. [40] осуществили открытое РКИ, которое включало 150 пациентов из 16 центров, специализирующихся на лечении новой коронавирусной инфекции. По данным авторов, ГХХ ускорял конверсию результатов ПЦР-тестов на SARS-CoV-2. Кроме того, наблюдались более быстрое снижение С-реактивного белка (СРБ) и компенсация лимфопении в группе ГХХ, также в этой группе достоверно чаще выявлялась диарея.

Ряд исследований из Европы (Испания и Франция), включающих 166 и 1061 пациента соответственно, показали безопасность применения препарата, однако разница между группой ГХХ и контролем по выживаемости пациентов не была статистически значимой [41, 42].

В двух исследованиях, проведенных в Нью-Йорке, были получены аналогичные результаты: одно — обсервационное исследование под руководством J. Geleis (включало около 1446 пациентов), второе — ретроспективное когортное под руководством E. Rosenberg (1438 пациентов). Результаты обоих исследований не обнаружили разницы в смертности между группами пациентов, которые принимали или не принимали ГХХ [43, 44].

Теория о том, что цинк усиливает противовирусный эффект ГХХ, не подтвердилась в небольшом исследовании P. Carlucci и соавт. [45]. Добавление сульфата цинка к комбинации ГХХ+азитромицин не повлияло на продолжительность госпитализации и время нахождения на ИВЛ у пациентов с COVID-19.

Еще одно открытое РКИ, проведенное W. Tang и соавт. [46] с участием 150 пациентов с COVID-19, не выявило

значительной разницы в скорости выделения вируса и улучшения симптомов на 28-е сутки лечения между группой ГХХ и контрольной группой. Однако более быстрое снижение СРБ и разрешение лимфопении наблюдались в группе ГХХ. У 30% пациентов, применявших ГХХ, развились ПЭ, 2 из которых были серьезными нежелательными реакциями (инфекция верхних дыхательных путей и прогрессирование COVID-19). Следует отметить, что в среднем терапия ГХХ в этом исследовании начиналась на  $16,6 \pm 10,5$  сут после начала заболевания.

В сравнительном наблюдательном исследовании М. Mahévas и соавт. [47] статистически значимой разницы в выживаемости между 2 группами (84 пациентов, получавших ГХХ, и 89 пациентов, не получавших ГХХ) не выявили. Частота развития ПЭ (изменения на ЭКГ) составили 10%.

Ретроспективный анализ 3737 пациентов с COVID-19 (Франция) показал, что применение ГХХ в комбинации с азитромицином было связано со снижением риска перевода в ОРИТ или смерти и более быстрой конверсией результатов ПЦР-теста. Удлинение интервала QTc более 60 мс от изначального наблюдалось у 25 (0,67%) пациентов, что потребовало отмены ГХХ. Случаев развития *torsade de pointe* или внезапной сердечной смерти не наблюдалось [48].

К концу мая вышли в свет два систематических обзора литературы (метаанализа), посвященные новой инфекции, оба рассматривали результаты имеющихся на данный момент исследований.

J. Chacko и соавт. [49] проанализировали 11 исследований (3 РКИ и 8 наблюдательных исследований). Общее число пациентов в группе ГХХ составило 2354, в контрольной группе — 1952. Общая смертность и скорость клиренса вируса в обеих группах не различались. Частота нежелательных явлений была выше в 4 раза в группе ГХХ.

A. Shamshirian и соавт. [50] в свой метаанализ включили 21 исследование, в которых в общей сложности приняли участие 103 486 пациентов. Результаты метаанализа в сравнительных исследованиях показали отсутствие значительной клинической эффективности (конверсия результатов ПЦР) при применении ГХХ по сравнению с контрольной группой. Приблизительно в 1,5 раза более высокий уровень смертности наблюдался в группе ГХХ и в 2,5 раза — в группе ГХХ+азитромицин. Однако радиологическая картина улучшалась быстрее в группе ГХХ. Частота развития ПЭ (диарея, рвота, нарушения зрения, сыпь, головная боль и другие) была в 4 раза выше в группе ГХХ по сравнению с контрольной группой. Однако следует учитывать, что большинство исследований, включенных в метаанализ, были нерандомизированными, а гетерогенность данных была высокой.

В конце мая научное сообщество сформировало достаточно большой объем информации об эффективности ГХХ при COVID-19, однако качество большинства исследований оставались на достаточно низком уровне. Если исследования из Китая и частично из Франции преимущественно показывали высокую эффективность ГХХ, то данные из США либо не подтверждали гипотезы о пользе препарата, либо наоборот показывали более высокую частоту смертности в группе ГХХ. Особое внимание следует уделить исследованию, проведенному М. Mehra и соавт. [51], и резонансу, вызванному публикацией статьи.

*Последствия публикации М. Mehra и соавт. [51] в журнале Lancet.* 22 мая в журнале Lancet был опубликован анализ 96 032 историй болезни пациентов с COVID-19.

Из них 14 888 пациентов получали производные 4-аминоинолина в комбинации с азитромицином или без него, контрольную группу составили 81 144 пациента. Смертность в группе ГХХ составила 18,8%, в группе ГХХ+макролид — 23,8%, а в контрольной группе — 9,3%. Таким образом, смертность в группе ГХХ была в 2 раза выше, чем в группе контроля [51].

Публикация результатов в одном из самых уважаемых журналов в медицинской среде привела к немедленной реакции со стороны ВОЗ и правительства многих стран, которые запретили использование препарата с лечебной целью. В этот же день ВОЗ приостановила исследование Solidarity [52].

Однако 28 мая более 100 ведущих специалистов в области статистики и клинических исследований написали открытое письмо, в котором просили осуществить независимый аудит результатов исследования [53].

Деятельность аналитической компании Surgisphere, проводившей анализ результатов исследования М. Mehra и соавт., широко обсуждалась в СМИ, в частности, выяснилось, что ни один из специалистов компании не имеет медицинского образования. Позже компания не смогла предоставить исходные данные для независимого аудита результатов исследования.

В скором времени — 3 июня — ВОЗ возобновила исследование Solidarity [52].

5 июня 2020 г. журналы Lancet и NEJM отозвали статьи, написанные с помощью аналитической компании Surgisphere, в связи с опасениями относительно достоверности данных [54].

Описанная история подтверждает необходимость критического отношения ко всем публикуемым статьям, касающимся COVID-19. С одной стороны, в условиях пандемии необходимо ускорение процесса публикации статей, исследователи должны как можно раньше делиться полученными результатами, с другой — страдает качество статей без процесса рецензирования, что, несомненно, сказывается на тактике ведения пациентов.

*Июнь 2020 г.* 5 июня главный следователь РКИ RECOVERY P. Norby (Великобритания) опубликовал официальное заявление с предварительными результатами. РКИ включало 1542 пациентов, получавших ГХХ, и 3132 больных, принимавших стандартную терапию. В результате предварительного анализа было выявлено, что терапия ГХХ у госпитализированных пациентов с COVID-19 не имеет положительного эффекта по сравнению с контрольной группой. Не отмечалось статистической разницы в смертности (25,7 и 23,5%, соответственно). Также не было разницы в продолжительности пребывания в больнице между пациентами обеих групп [55].

После объявления результатов исследования RECOVERY, 15 июня организация FDA отозвала разрешение на использование ГХХ для лечения пациентов с COVID-19 [56]. Затем, 17 июня, ВОЗ остановила исследование ГХХ для лечения COVID-19 в своем исследовании Solidarity [52].

Особое внимание следует уделить работе М. Million и соавт. [57]: в своем метаанализе авторы сравнили результаты исследований производных ХХ, выполненных специалистами «больших данных» (big data) и клиницистами-исследователями. Авторы пришли к выводам, что результаты исследований big data в большей части случаев были негативными, в то время как исследования, выпол-

ненные врачами-исследователями, имели положительный результат. Более того, данные из электронных историй болезней не учитывали дозировку препарата, продолжительность терапии и чаще имели конфликт интересов. Среди проанализированных клинических исследований в 3 из 4 РКИ авторы сообщали о значительном благоприятном эффекте (снижение продолжительности кашля, продолжительности лихорадки, частоты летального исхода и более быстрая конверсия вируса). Метаанализ общедоступных клинических отчетов показывает, что применение производных ХХ при COVID-19 снижает смертность в 3 раза.

На данный момент применение ГХХ для лечения COVID-19 приостановлено в большинстве стран. Решение принято на основании имеющихся данных РКИ и метаанализов. Однако в 7-й версии Временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) от 03.06.2020 ГХХ рекомендован как для лечения, так и для профилактики новой коронавирусной инфекции [58].

Следует отметить, что выполнение качественного метаанализа на сегодняшний момент вряд ли возможно: данные имеющихся исследований разнородны как по дозировке препарата, так и по тяжести течения болезни у пациентов, что не позволяет сделать окончательный вывод. Более того, если учитывать, что большинство исследований, доступных на данный момент, не прошли рецензирования специалистами, возникает вопрос относительно достоверности этих данных и, как верно отмечено М. Million и соавт. [57], вопрос конфликта интересов.

## Профилактическое применение ГХХ

Особое внимание следует уделить применению ГХХ с профилактической целью, вокруг которого разгорелось множество споров на международном уровне.

С самого начала пандемии появились первые сведения о возможном профилактическом использовании ГХХ при COVID-19 [59, 60].

Профилактическое применение ГХХ, особенно среди групп высокого риска, было рекомендовано в нескольких странах. В Индии 22 марта ГХХ был рекомендован в качестве профилактики COVID-19 в группе высокого риска заражения [61]. Департаментом здравоохранения Москвы 1 апреля 2020 г. была запущена Программа профилактики новой коронавирусной инфекции гидроксихлорохином у медицинских работников, работающих с пациентами COVID-19 [62].

В ответ на массовое применение ГХХ в качестве профилактики новой коронавирусной инфекции в Индии у бессимптомных медицинских работников несколько ученых написали письмо в *Lancet*, выражая озабоченность созданием дефицита препарата на внутреннем и международном рынке и предупреждая о возможном развитии серьезных ПЭ у медицинских работников, в частности удлинения интервала *QTc* и гемолиза вследствие глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, который достаточно часто встречается среди коренных жителей Индии [63]. На данное письмо ответила группа авторов под руководством Р. Tilangi [64] из Всеиндийского института медицинских наук. По их мнению, профилактика ГХХ у лиц с высоким

риском заражения — разумный подход, а решение было основано на тщательном взвешивании всех рисков и пользы от применения препарата.

В начале апреля появились результаты первых исследований по применению ГХХ в качестве постконтактной профилактики COVID-19. Исследование из Южной Кореи показало, что у 189 пациентов, контактировавших с SARS-CoV-2 и использовавших ГХХ в качестве профилактики, данные ПЦР-тестов через 14 сут изоляции были отрицательными; 5 пациентов прекратили прием из-за побочных эффектов [65].

К середине апреля на портале *clinicaltrials.gov* было зарегистрировано 31 исследование ГХХ в качестве профилактики COVID-19 у медицинских работников. Систематический обзор показал, что большинство этих исследований являются рандомизированными и параллельными, а 74% — двойными слепыми. В данных исследованиях обращало на себя внимание большое разнообразие режима дозирования, что, несомненно, имеет как плюсы (возможность оценить эффективность разных дозировок и найти наиболее подходящую), так и минусы (трудность интерпретации и последующего анализа в систематических обзорах) [66].

К началу июня было закончено первое РКИ по применению ГХХ в качестве постконтактной профилактики COVID-19. Исследование было проведено с включением 821 участника. Частота развития заболеваний статистически значимо не различалась в группе ГХХ и в контрольной группе (11,8 и 14,3% соответственно;  $p=0,35$ ). Частота развития ПЭ была выше в группе ГХХ (40,1 и 16,8% соответственно), однако серьезных побочных реакций зарегистрировано не было. Результаты исследования немедленно были подвергнуты критике, в том числе за отсутствие подтверждения контакта с SARS-CoV-2 у участников исследования, низкий комплаенс и начало профилактики на 3–4-е сутки с момента возможного заражения [67].

Наблюдательное исследование по предконтактной профилактике, включающее 106 медицинских работников из Индии, показало, что ГХХ снижал вероятность заражения SARS-CoV-2. Частота заражения SARS-CoV-2 была ниже между теми, кто применял ГХХ с профилактической целью (54 добровольца), и теми, кто не применял ГХХ [68].

## Выводы

Пандемия COVID-19 стала большим испытанием для мирового здравоохранения. В условиях дефицита времени, сотрудников и данных за короткое время ученым удалось создать большой объем информации. Ярким примером является изучение препарата ГХХ: если в январе 2020 г. появились первые исследования *in vitro*, то к концу апреля — началу мая научное сообщество завершило десятки клинических исследований, что является беспрецедентной ситуацией. Однако для того, чтобы делать достоверные выводы об эффективности или неэффективности применения ГХХ как для лечения, так и для профилактики новой коронавирусной инфекции, необходимо проведение качественных клинических рандомизированных мультицентровых исследований.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2012; 42(2):145-153. <https://doi.org/10.1007/s12016-010-8243-x>
- Mullins JF, Watts FL, Wilson CJ. Plaquenil in the treatment of lupus erythematosus. *Journal of the American Medical Association*. 1956;161(9):879-881. <https://doi.org/10.1001/jama.1956.62970090020017k>
- Wallace D, Hahn B. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 8th ed. Saunders; 2020.
- Inglot AD. Comparison of the antiviral activity in vitro of some non-steroidal anti-inflammatory drugs. *The Journal of General Virology*. 1969;4(2):203-214. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-4-2-203>
- Gothberg LA. Severe infectious mononucleosis treated with chloroquine phosphate. *Journal of the American Medical Association*. 1960;173:53-57. <https://doi.org/10.1001/jama.1960.73020190016012>
- Rolain JM, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007;30(4):297-308. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.05.015>
- Sperber K, Kalb TH, Stecher VJ, Banerjee R, Mayer L. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication by hydroxychloroquine in T cells and monocytes. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 1993;9(1):91-98. <https://doi.org/10.1089/aid.1993.9.91>
- Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *The Lancet. Infectious diseases*. 2003;3(11):722-727. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00806-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00806-5)
- Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *The Lancet. Infectious diseases*. 2006; 6(2):67-69. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70361-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70361-9)
- Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;105938. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
- Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. *In vitro* inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004;323(1):264-268. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.08.085>
- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, Seidah NG, Nichol ST. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology Journal*. 2005;2:69. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>
- de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, van den Hoogen BG, Neyts J, Snijder EJ. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(8):4875-4884. <https://doi.org/10.1128/AAC.03011-14>
- Dyall J, Coleman CM, Hart BJ, Venkataraman T, Holbrook MR, Kindrachuk J, Johnson RF, Olinger GG, Jahrling PB, Laidlaw M, Johansen LM, Lear-Rooney CM, Glass PJ, Hensley LE, Frieman MB. Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(8): 4885-4893. <https://doi.org/10.1128/AAC.03036-14>
- Li X, Zai J, Zhao Q, Nie Q, Li Y, Foley BT, Chaillon A. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(6):602-611. <https://doi.org/10.1002/jmv.25731>
- Wén X. Wuhan CDC confirm: pneumonia infections of unknown cause has appeared in the local area, the number of infected people is being calculated. Beijing News Online. (In Chinese). Accessed May 18, 2020. <https://www.bjnews.com.cn/news/2019/12/31/668430.html>
- WHO. Timeline — COVID-19. Geneva: WHO; 2020. Accessed May 18, 2020. <https://www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
- Информационное агентство России «ТАСС». В России выявили первые два случая заражения, 31 января 2020 г. М.: ТАСС; 2020. Ссылка активна на 18.16.20.
- Informacionnoe agentstvo Rossii «TASS». В России выявили первые два случая заражения, 31 января 2020 г. М.: TASS; 2020. Accessed May 18, 2020. (In Russ.). <https://tass.ru/obschestvo/7656549>
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*. 2020;30(3):269-271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience Trends*. 2020;14(1):72-73. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
- Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. 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). *Clinical Infectious Diseases*. 2020;ciaa237. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
- Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, Li Y, Hu Z, Zhong W, Wang M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*. 2020;6(1):16. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>
- Chen J, Liu Da, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, Ling Y, Huang D, Song S, Zhang D, Qian Z, Li T, Shen Y, Lu H. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal Zhejiang University (Med Sci)*. 2020;49(1):215-219. <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- FDA authorizes widespread use of unproven drugs to treat coronavirus, saying possible benefit outweighs risk. Accessed May 18, 2020. <https://www.washingtonpost.com/business/2020/03/30/coronavirus-drugs-hydroxychloroquin-chloroquine/>
- Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4 от 27.03.20. Ссылка активна на 20.04.20. *Vremennye metodicheskie rekomendacii Ministerstva Zdravoohraneniya RF. Profilaktika, diagnostika i lechenie novej koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya ot 27.03.20. Accessed April 20, 2020. (In Russ.)*. [https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_v5.pdf](https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf)
- Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, de Castro N. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Medecine et Maladies Infectieuses*. 2020;50(4):384. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, Zhuang R, Hu B, Zhang Z. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020;2020.03.22.20040758. <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
- Carlson R. Doctors Rate Hydroxychloroquine Most Effective Therapy for Coronavirus Infection. Accessed May 18, 2020. <https://www.precisionvaccinations.com/fda-issued-emergency-authorization-hydroxychloroquine-treatment-covid-19-patients-usa>
- Perinel S, Launay M, Botelho-Nevers É, Diconne É, Louf-Durier A, Lachand R, Murgier M, Page D, Vermesch R, Thierry G, Delavenne X. Towards Optimization of Hydroxychloroquine Dosing in Intensive Care Unit COVID-19 Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;ciaa394. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa394>
- Arnold SLM, Buckner F. Hydroxychloroquine for Treatment of SARS-CoV-2 Infection? Improving Our Confidence in a Model-Based Approach to Dose Selection. *Clinical and Translational Science*. 2020;10.1111/cts.12797. <https://doi.org/10.1111/cts.12797>
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, Mailhe M, Doudier B, Aubry C, Amrane S, Seng P, Hocquart M, Eldin C, Finance J, Vieira VE, Tissot-Dupont HT, Honoré S, Stein A, Million M, Colson P, La Scola B, Veit V, Jacquier A, Deharo JC, Drancourt M, Fournier PE, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Clinical and microbiological effect of a com-

- ination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020;34:101663. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663>
33. Mahevas M, Tran V, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, Gallien S, Lepeule R, Szwebel TA, Lescure X, Schlemmer F, Matignon M, Khellaf M, Crickx E, Terrier B, Morbieu C, Legendre P, Dang J, Schoindre Y, Pawlotski JM, Michel M, Perrodeau E, Carlier N, Roche N, De Lastours V, Mouthon L, Audureau E, Ravaud P, Godeau B, Costedoat N. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medRxiv*. 2020;2020.04.10.20060699. <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699>
  34. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 16.04.20 №1030-р. Ссылка активна на 20.04.20. Rasporyazhenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 16.04.20 №1030-r. Accessed April 20, 2020. (In Russ.). <https://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202004160037>
  35. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton SS, Ambati J. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medRxiv*. 2020;2020.04.16.20065920. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.001>
  36. Mercuro NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, Gold HS. 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 Cardiology*. 2020;e201834. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1834>
  37. Bessière F, Rocchia H, Delinière A, Charrière R, Chevalier P, Argaud L, Cour M. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. *JAMA Cardiology*. 2020;e201787. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1787>
  38. Yu B, Wang DW, Li C. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020;2020.04.27.20073379. <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20073379>
  39. Huang M, Li M, Xiao F, Liang J, Pang P, Tang T, Liu S, Chen B, Shu J, You Y, Li Y, Tang M, Zhou J, Jiang G, Xiang J, Hong W, He S, Wang Z, Feng J, Lin J, Ye Y, Wu Z, Li Y, Zhong B, Sun R, Hong Z, Liu J, Chen H, Wang X, Li Z, Pei D, Tian L, Xia J, Jiang S, Zhong N, Shan H. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. *medRxiv*. 2020;2020.04.26.20081059. <https://doi.org/10.1101/2020.04.26.20081059>
  40. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, Wu Y, Xiao W, Liu S, Chen E, Chen W, Wang X, Yang J, Lin J, Zhao Q, Yan Y, Xie Z, Li D, Yang Y, Liu L, Qu J, Ning G, Shi G, Xie Q. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv*. 2020;2020.04.10.20060558. <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558>
  41. Membrillo FJ, Ramirez-Olivencia G, Estébanez M, de Dios B, Herrero MD, Mata T, Borobia AM, Gutiérrez C, Simón M, Ochoa A, Martínez Y, Aguirre A, Alcántara FDA, Fernández-González P, López E, Valle P, Campos S, Navarro M, Ballester LE. Early Hydroxychloroquine Is Associated with an Increase of Survival in COVID-19 Patients: An Observational Study. *Preprints*. 2020;2020050057. <https://doi.org/10.20944/preprints202005.0057.v2>
  42. Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, Hocquart M, Mailhe M, Esteves-Vieira V, Doudier B, Aubry C, Correard F, Giraud-Gatineau A, Roussel Y, Berenger C, Cassir N, Seng P, Zandotti C, Dhiver C, Ravaux I, Tomei C, Eldin C, Tissot-Dupont H, Honoré S, Stein A, Jacquier A, Deharo JC, Chabrière E, Levasseur A, Fenollar F, Rolain JM, Obadia Y, Brouqui P, Drancourt M, La Scola B, Parola P, Raoult D. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020;101738. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738>
  43. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, Labella A, Manson DK, Kubin C, Barr RG, Sobieszczyk ME, Schluger NW. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(25):2411-2418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>
  44. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, Weinberg P, Kirkwood J, Muse A, DeHovitz J, Blog DS, Hutton B, Holtgrave DR, Zucker HA. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *Journal of the American Medical Association*. 2020;323(24):2493-2502. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>
  45. Carlucci P, Ahuja T, Petrilli CM, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020;2020.05.02.20080036. <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080036>
  46. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, Wu Y, Xiao W, Liu S, Chen E, Chen W, Wang X, Yang J, Lin J, Zhao Q, Yan Y, Xie Z, Li D, Yang Y, Liu L, Qu J, Ning G, Shi G, Xie Q. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>
  47. Paule R, Guillaud C, Fois E, Lepeule R, Szwebel TA, Lescure FX, Schlemmer F, Matignon M, Khellaf M, Crickx E, Terrier B, Morbieu C, Legendre P, Dang J, Schoindre Y, Pawlotski JM, Michel M, Perrodeau E, Carlier N, Roche N, de Lastours V, Ourghanlian C, Kerneis S, Ménager P, Mouthon L, Audureau E, Ravaud P, Godeau B, Gallien S, Costedoat-Chalumeau N. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*. 2020;369:m1844. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1844>
  48. Early diagnosis and management of COVID-19 patients: a real-life cohort study of 3,737 patients, Marseille, France. Accessed April 20, 2020. <https://www.mediterranee-infection.com/early-diagnosis-and-management-of-covid-19-patients-a-real-life-cohort-study-of-3737-patients-marseille-france/>
  49. Chacko J, Brar G, Premkumar R. Hydroxychloroquine in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2020;2020.05.14.20101774. <https://doi.org/10.1101/2020.05.14.20101774>
  50. Shamshirian A, Hessami A, Heydari K, Alizadeh-Navaei R, Ebrahimzadeh MA, YIP GW, Ghasemian R, Sedaghat M, Baradaran H, Yazdi SM, Aboufazel E, Jafarpour H, Dadgostar E, Tirandazi B, Karimifard K, Eftekhari A, Shamshirian D. Hydroxychloroquine Versus COVID-19: A Periodic Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv*. 2020;2020.04.14.20065276. <https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20065276>
  51. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
  52. World Health Organization. *Hydroxychloroquine and COVID-19*. Geneva: WHO; 2020. Accessed June 18, 2020. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-hydroxychloroquine-and-covid-19>
  53. Watson J. An open letter to Mehra et al and The Lancet. Accessed June 18, 2020. [https://zenodo.org/record/3862789/files/Open Letter the statistical analysis and data integrity of Mehra et al\\_Final.pdf](https://zenodo.org/record/3862789/files/Open%20Letter%20the%20statistical%20analysis%20and%20data%20integrity%20of%20Mehra%20et%20al_Final.pdf)
  54. Lancet, NEJM retract controversial COVID-19 studies based on Surgisphere data. Accessed June 18, 2020. <https://retractionwatch.com/2020/06/04/lancet-retracts-controversial-hydroxychloroquine-study/>
  55. Horby P, Landray M. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19. Accessed June 18, 2020. <https://www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf>
  56. Howard J. CNN. FDA revokes authorization of drug Trump touted. Accessed June 18, 2020. <https://edition.cnn.com/2020/06/15/politics/fda-hydroxychloroquine-coronavirus/index.html>
  57. Million M, Gautret P, Colson P, Roussel Y, Dubourg G, Chabriere E, Honore S, Rolain J-M, Fenollar F, Fournier P-E, Lagier J-C, Parola P, Brouqui P, Raoult D. Clinical Efficacy of Chloroquine derivatives in COVID-19 Infection: Comparative meta-analysis between the Big data and the real world. *New Microbes and New Infections*. 2020;100709. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100709>
  58. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 от 03.06.20. Ссылка активна на 10.06.20. Vremennye metodicheskie rekomendacii Ministerstva Zdravoohraneniya RF. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya ot 03.06.20. Accessed June 10, 2020. (In Russ.). [https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020\\_%D0%9CR\\_COVID-19\\_v7.pdf](https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf)

59. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;105932. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>
60. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;55(3):105923. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105923>
61. Carlson. R. India Authorizes Hydroxy-Chloroquine For Coronavirus Infection Prevention. Accessed June 18, 2020. <https://www.precisionvaccinations.com/hydroxy-chloroquine-approved-asymptomatic-household-contacts-laboratory-confirmed-covid-19-patients>
62. Приказ Департамента здравоохранения Москвы от 30.03.20 №315 «О мерах профилактики у сотрудников медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы, привлеченных к реализации мероприятий по предупреждению распространения в городе Москве новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Ссылка активна на 16.06.20.  
 Prikaz Departamenta zdravoohraneniya Moskvy ot 30.03.20 №315 «O merah profilaktiki u sotrudnikov medicinskih organizacij gosudarstvennoj sistemy zdravoohraneniya goroda Moskvy, privlechennyh k realizacii meropriyatij po preduprezhdeniyu rasprostraneniya v gorode Moskve novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)». Accessed June 16, 2020. (In Russ.). [https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/document/default/search.html?phrase=315&interval=&group\\_id=0](https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/document/default/search.html?phrase=315&interval=&group_id=0)
63. Rathi S, Ish P, Kalantri A, Kalantri S. Hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19 contacts in India. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2020;S1473-3099(20)30313-3. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30313-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30313-3)
64. Tilangi P, Desai D, Khan A, Soneja M. Hydroxychloroquine prophylaxis for high-risk COVID-19 contacts in India: a prudent approach. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2020;S1473-3099(20)30430-8. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30430-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30430-8)
65. Lee SH, Son H, Peck KR. Can post-exposure prophylaxis for COVID-19 be considered as an outbreak response strategy in long-term care hospitals? *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;55(6):105988. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105988>
66. Biennu A-L, Marty AM, Jones MK, Picot S. Systematic review of registered trials of Hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19 health-care workers at the first third of 2020. *One Health*. 2020;10:100141. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100141>
67. Cohen MS. Hydroxychloroquine for the Prevention of Covid-19 — Searching for Evidence. *New England Journal of Medicine*. 2020;S1473-3099(20)30430-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2020388>
68. Bhattacharya R, Chowdhury S, Mukherjee R, Nandi A, Kulshrestha M, Ghosh R, Saha S. Pre exposure Hydroxychloroquine use is associated with reduced COVID19 risk in healthcare workers. *medRxiv*. 2020:2020.06.09.20116806. <https://doi.org/10.1101/2020.06.09.20116806>

Поступила 26.06.2020

Received 26.06.2020

Принята к печати 12.10.2020

Accepted 12.10.2020