

# Коронавірусна хвороба: новий виклик людству і відомі підходи до лікування

Л.В. Хіміон

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті наведено огляд сучасних наукових даних щодо особливостей плейотропних ефектів азитроміцину та можливостей його застосування у комплексному лікуванні коронавірусної хвороби.

**Ключові слова:** коронавірусна хвороба, SARS-CoV-2, азитроміцин, гідроксихлорохін.

## Coronavirus disease: new humans challenge and known approaches to treatment

L. Khimion

The article is a review of the scientific data about pleiotropic effects of azithromycin and possibility of its use in system of treatment of coronavirus disease.

**Key words:** coronavirus disease, SARS-CoV-2, azithromycin, hydroxychloroquine.

## Коронавирусная болезнь: новый вызов человечеству и известные подходы к лечению

Л.В. Химион

В статье представлено обзор современных научных данных о плейотропных эффектах азитромицина и возможностей его применения в комплексной терапии коронавирусной болезни.

**Ключевые слова:** коронавирусная болезнь, SARS-CoV-2, азитромицин, гидроксихлорохин.

Одним із складних і найбільш значущих викликів сучасного світу є поява нових захворювань, які завдають нещадних ударів по здоров'ю і життю населення планети, вимагають проведення екстрених медичних заходів, наукових досліджень, додаткового фінансування і навчання медичних працівників. В останні декілька десятиліть такими викликами стали епідемії ВІЛ, SARS (2002, 2003) H1N1 (2009), MERS-CoV (2012); меншими за поширеністю, але з високими показниками смертності стали також періодично виникаючі локальні вогнища інфекцій, викликаних вірусами Ебола, Зіка та інші.

Наприкінці 2019 року стало відомо про нову інфекцію, яка всього за декілька місяців набула небаченого пандемічного поширення і глобального медико-соціального значення – COVID-19 (аббревіатура, що означає коронавірусна хвороба 2019). Уперше захворювання було виявлено в м. Ухань (Китай), де в грудні 2019 року національним центром контролю над захворюваннями (CDC) було зафіксовано багато випадків «пневмонії невідомого походження». Подальші дослідження встановили, що етіологічним чинником пневмонії був новий вірус сімейства коронавірусів.

Новий збудник виявився висококонтагіозним і швидко поширився світом. 30 січня 2020 року ВООЗ заявила, що поширення інфекції становить міжнародну загрозу, тому що епідемія на той час охопила вже 18 країн, у 4 із яких було доведено передачу вірусу між людьми, які не виїжджали з країни і не спілкувались з тими, хто приїхав з Китаю. Епідемія набула рівня надзвичайної ситуації в сфері охорони здоров'я міжнародного значення. Наступним значним етапом поширення інфекції стало виявлення першого хворого в США 26 лютого 2020 року, також не пов'язаного з Китаєм, 28 лютого ВООЗ визначила загрозу COVID-19 як дуже високу, а 11 березня визначила інфекцію як пандемію.

Китайськими вченими у січні 2020 року було встановлено генетичну структуру нового коронавірусу. Виявилось, що він на 70% відповідає вірусу SARS-CoV, який є етіологічним чинником важкого гострого респіраторного синдрому, і був названий експертами таксономії вірусів SARS-CoV-2 [30].

У наукових і політичних колах продовжуються дискусії та обговорення різних теорій появи нового вірусу, у тому числі можливість його лабораторного походження, однак на сьогодні доказів його штучного походження немає.

Коронавіруси є патогенами, які викликають спалахи респіраторних захворювань, деякі з них – зі значними показниками смертності, до 2020 року такі спалахи були локальними. Сімейство коронавірусів представлено значною кількістю односпіральных РНК-вірусів, які класифікуються залежно від генетичних особливостей на альфа-, бета-, гама- і дельта-коронавіруси. Саме альфа- і бета-віруси сімейства за невідомих причин набули здатності перетинати міжвидовий бар'єр і передаються спочатку від тварини до людини, а надалі – від людини до людини, викликаючи у людей широкий спектр респіраторних захворювань – від звичайної застуди або навіть безсимптомного інфікування до смертельного гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). Також вірус уражає травний тракт, ЦНС, гепатобіліарну систему. Для такого коронавірусного захворювання, як SARS, початковим резервуаром збудника вважаються летючі миші, від яких інфікувались свавці – гімалайські пальмові циветти (мусанги), які вже передали вірус людині. Вірус MERS початково вражав верблюдів. Для нового коронавірусу остаточно хазяїн тваринного світу залишається невизначеним. Припускають, що вірус міг передатись, як і SARS, від кажанів або змії. Відомо 7 підвидів коронавірусів, що є патогенами для людини, з них чотири – NL-63, 229E, HKU1 і OC4 – викликають легкі респіраторні захворювання (за виключенням рідкісних випадків важких захворювань у немовлят, імунокомпроментованих хворих та пацієнтів похилого віку), три – SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 – можуть викликати важкий дистрес-синдром і смерть [34].

Станом на 24 квітня 2020 року кількість інфікованих, важкохворих та померлих від SARS-CoV-2 продовжує зростати і в Україні, і в світі. Невизначеним залишається питання про подальший перебіг епідемії – до кінця року і надалі. Наразі немає точного розуміння патогенезу і всіх факторів ризику для важкого і летального перебігу інфекції, немає надій на швидку розробку дієвої вакцини. Водночас в усьому світі провідні на-

уковці і лікарі проводять наукові дослідження, тестуючи в експерименті і клініці можливість медикаментозної терапії для профілактики і лікування коронавірусної хвороби. Беручи до уваги відсутність специфічної противірусної терапії і профілактики SARS-CoV-2, а також щоденну потребу у лікуванні значної кількості хворих, у тому числі з низкою коморбідних хронічних захворювань, клініцисти розпочали пошук ліків серед відомих, доступних і безпечних медикаментозних засобів, які є в арсеналі для боротьби з інфекціями дихальних шляхів і можуть мати етіопатогенетичну дію щодо коронавірусної хвороби.

У такій складній ситуації з багатьма невідомими і постійною невизначеністю кожен лікар має щоденно приймати рішення щодо ведення пацієнтів із респіраторними симптомами, які мають підозру або підтверджену інфекцію SARS-CoV-2. Завдяки безпрецедентним зусиллям міжнародної медичної спільноти, національних асоціацій і професійних об'єднань лікарів різних країн світу, незважаючи на практичну відсутність проведених контрольованих досліджень, на сьогодні опубліковано декілька клінічних рекомендацій щодо лікування коронавірусної хвороби різного ступеня важкості. Враховуючи той факт, що рекомендації ВООЗ [15] стосовно ведення хворих на коронавірусну хворобу включають лише загальні рекомендації щодо застосування підтримувальної терапії (кисень, ШВЛ, протишокові заходи), національні експертні групи різних країн, які вже борються з епідемією, створюють власні клінічні рекомендації, що містять доступні на сьогодні дані з досвіду китайських лікарів та спеціалістів інших країн по застосуванню низки препаратів поза межами офіційної інструкції (off label), і які продемонстрували клінічну ефективність при лікуванні даного контингенту хворих.

Міністерство охорони здоров'я України на початку епідемії в нашій країні видало Наказ № 722 від 28.03.2020 р. «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)», в якому, спираючись на рекомендації ВООЗ, також не надало жодної конкретної вказівки на застосування тієї чи іншої медикаментозної терапії, зазначивши при цьому, що клінічні протоколи інших країн рекомендують застосування деяких противірусних, протималярійних та інших препаратів, але це є бездоказовим. Отже, МОЗ практично поставив клініцистів не лише у ситуацію медичної, але й юридичної невизначеності. Адже спроби призначення «бездоказової» терапії всупереч Наказу могли б обернутись лікарям юридичною відповідальністю. Водночас робочою групою клінічної лікарні Феофанія, на декілька днів раніше МОЗ, створюється локальний протокол роботи з хворими на COVID-19, який базується на досвіді і рекомендаціях китайських та італійських лікарів, в якому присутні чітко визначені медикаментозні засоби для застосування off label у лікуванні коронавірусної хвороби. В наступні декілька днів завдяки значним зусиллям лікарської спільноти України Верховною Радою вносяться зміни до статті 14 Основ законодавства України про охорону здоров'я згідно із Законом України від 30 березня 2020 року № 539-IX «Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», і МОЗ видає новий наказ № 762 від 02.04.2020 р., в якому присутні рекомендації застосовувати і протималярійні, і противірусні (у тому числі незареєстровані сьогодні в Україні) препарати, а також рекомендація щодо призначення антибіотикотерапії та протигрибкових засобів «відповідно до локальної епідеміології»).

Отже, пандемія коронавірусної інфекції продемонструвала реальну можливість глобально і для вітчизняного суспільства швидко ухвалювати рішення, вносити зміни і в законодавчі, і в медичні документи задля ефективного вирішення нагальних проблем суспільства. «Світ уже ніколи не буде таким, як раніше» – невідомо, хто перший висловив цю думку, але на сьогодні, коли третина населення планети перебуває в карантині, ми всі відчуваємо – природні події впливають

на нас набагато більше, ніж ми думали, а наслідки епідемії – психологічні, економічні, політичні – будуть відчуватись ще роками, і, можливо, змінять хід розвитку цивілізації.

Загальновідомо, що антибіотики не слід призначати при респіраторних вірусних захворюваннях. Однак інфекція SARS-CoV-2 має досить специфічний патогенез, який полягає у проникненні відразу в нижні дихальні шляхи і пошкодженні альвеол вже на ранніх етапах розвитку інфекції через зв'язування з рецепторами до ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ-2), які в значній кількості розташовані на поверхні пневмоцитів. Також значну кількість рецепторів АПФ-2 виявляють на поверхні ентероцитів (що, напевно, обумовлює появу діареї як одного із клінічних симптомів коронавірусної хвороби у 15–20% хворих). Водночас відомо, що вірус може проникати і в клітини без рецепторів АПФ-2, а також оминати деякі тканини людини з високою експресією таких рецепторів. Це свідчить про необхідність подальших досліджень варіантів патогенезу інфекції [26].

Раннє і масивне ураження пневмоцитів спричинює швидке приєднання вторинної бактеріальної інфекції дихальних шляхів, що підтверджується, у тому числі, підвищенням СРБ, часто – значним, характерним для нової коронавірусної хвороби, а також розвитком так званого цитокінового шторму – системної запальної реакції організму, що виникає внаслідок значного виходу прозапальних факторів – інтерлейкінів, фактора некрозу пухлин (ФНП- $\alpha$ ), гранулоцитарного колонієстимулювального фактора тощо. Китайські дослідження засвідчили, що рівень ІЛ-6 у сироватці крові у хворих на коронавірусну пневмонію корелює з тяжкістю подальшого перебігу захворювання [22].

Ураховуючи неоднозначний, складний і часто непрогнозований перебіг інфекції, рекомендованими кроками лікування хворих на SARS-CoV-2 із симптомами важкого і середньотяжкого перебігу захворювання є застосування антибіотикотерапії, противірусних та імуномодулювальних препаратів. Практично всі опубліковані протоколи різних країн містять таку рекомендацію, зазначаючи, що у пацієнтів, які мають показання до госпіталізації, або зміни на КТ легень, що виявляють вогнища запалення, необхідно призначати антибактеріальну терапію, а при лікуванні важких форм і пацієнтів в критичному стані – імуномодулювальних засобів, враховуючи призначення всіх препаратів off label, у деяких рекомендаціях вказується «рекомендується в рамках клінічних досліджень» [21, 25].

До рекомендованих антибактеріальних препаратів належать: азитроміцин, ампіцилін, фторхінолони.

Особливу увагу багатьох дослідників і клініцистів на сучасному етапі привертає азитроміцин – препарат, який продемонстрував противірусну дію і синергічний ефект щодо впливу на реплікацію SARS-CoV-2 із гідроксихлорохіном, а також антибіотик, який окрім антибактеріального ефекту, що широко застосовується в лікуванні інфекцій різного ступеня важкості як верхніх, так і нижніх дихальних шляхів, також володіє протизапальними й імуномодулювальними властивостями.

У низці експериментальних досліджень (2000–2020 р.) на лініях людських клітин дихальних шляхів продемонстровано противірусні властивості азитроміцину. Різними дослідниками у 2016–2017 рр. [4, 7, 24] опубліковано результати низки експериментальних досліджень, в яких продемонстровано зменшення вірусного навантаження та індукцію синтезу противірусних інтерферонів при застосуванні азитроміцину для оброблення клітин бронхіального епітелію у пацієнтів із ХОЗЛ, бронхіальною астмою (БА), кістозним фіброзом легень. Це клінічно проявляється у зменшенні кількості загострень ХОЗЛ і БА, кістозного фіброзу легень у пацієнтів, яких лікують у разі ГРВІ із застосуванням азитроміцину [6, 23].

Протизапальні властивості азитроміцину, які спостерігаються в клініці, мають також чітке експериментальне іму-

нологічне підтвердження. Так, у дослідженні на лінії макрофагів людини зазначено істотне зменшення продукції цими клітинами низки прозапальних цитокінів (насамперед ІЛ-6) у відповідь на дію основного бактеріального токсину – ліпополісахариду, при додаванні азитроміцину. Таке пригнічення азитроміцином арахідонового каскаду запальних реакцій було порівняне з протизапальним ефектом індометацину [3].

В опублікованому у 2018 році мета-аналізі досліджень імунотулювального ефекту макролідів [31] повідомляється про результати 33 клінічних досліджень, у тому числі рівня РКД, в яких продемонстровано істотне зниження кількості прозапальних цитокінів (таких, як ІЛ-6, ІЛ-8, інтерферонів, ФНП- $\alpha$ ), зменшення кількості нейтрофільних гранулоцитів, рівня СРБ, кальпротектину при застосуванні азитроміцину у лікуванні широкого спектра запальних захворювань дихальних шляхів, очей, ЛОР-органів. Авторами зроблено висновок про плейотропність ефектів цієї групи антибіотиків – антибактеріальний, протівірусний, протизапальний та імунотулювальний. Значний інтерес клініцистів також викликає доведений факт накопичення азитроміцину у вогнищах інфекційно-запального процесу із затримкою в них у терапевтичній дозі протягом до 10 днів після закінчення вживання препарату, що дає можливість скоротити тривалість лікування інфекцій порівняно з антибіотиками інших груп [9].

Ураховуючи обнадійливі дані експериментальних і клінічних досліджень, в яких було продемонстровано протівірусну активність азитроміцину щодо вірусів, які викликають респіраторні інфекції, а також доведену хорошу переносимість лікування препаратом азитроміцин при різних інфекційно-запальних захворюваннях, у тому числі у пацієнтів із коморбідністю, в багатьох клініках було розпочато застосування азитроміцину, найчастіше – в комбінації із гідроксихлорохіном для лікування пневмонії, яка ускладнила коронавірусну інфекцію [19].

На сьогодні результати аналізу такого застосування опубліковані [2] і свідчать про посилення ефекту протівірусної дії гідроксихлорохіну при застосуванні його у комбінації з азитроміцином (елімінацію вірусу з епітелію верхніх дихальних шляхів виявлено у більшості хворих на 6-й день лікування). Такі самі дані наводять у своєму обсерваційному дослідженні P. Gautret та співавтори [14]. Встановлено швидке зменшення показників вірусного навантаження (кількісна ПЛР) епітелію назофарингеальної зони – у 83% хворих негативний результат на 7-й день комбінованої терапії, у 93% – на 8-й день, при цьому негативні результати вірусологічного дослідження фіксували у 98% пацієнтів вже на 5-й день терапії, що істотно швидше, ніж при інших лікувальних режимах, опублікованих в науковій літературі.

Французькі дослідники також повідомили про результати лікування SARS-CoV-2 із застосуванням комбінації гідроксихлорохіну + азитроміцину протягом мінімум трьох днів: хороші результати та елімінація вірусу зафіксовано у 1061 (91,7%) хворого, збільшення тривалості персистенції вірусу – у 4,4%, погані результати лікування – у 4,3% (смерть у 5 випадках, 0,5%). Авторами зроблено висновок про безпечність застосування зазначеної комбінації ліків, що дозволяє запобігти розвитку важких форм COVID-19 та персистенції вірусу і подовження періоду контагіозності пацієнта [16, 20]. In vitro також продемонстровано синергійний ефект ГХ і АЗ щодо вірусу SARS-CoV-2 [1, 28].

Слід зазначити, що в різних дослідженнях застосувалися різні дози зазначеної комбінації ліків (ГХ у дозах від 800–600 мг у перший день лікування з переходом на підтримувальну терапію 600–400 мг на добу від 3 до 10 днів, АЗ 500 мг на другий день лікування з переходом на 250 мг в наступні 3–5 днів, або 500 мг щоденно протягом 5 днів). На сьогодні зареєстровано і розпочато проведення низки клінічних досліджень із залученням хворих на коронавірусну хворобу для

визначення найбільш дієвої і безпечної схеми лікування із застосуванням комбінації ГХ+АЗ, а також монотерапії в різних дозових режимах у США, Бразилії, Пакистані і різних країнах Європи, які безперечно нададуть уточнювальну інформацію щодо особливостей застосування наведених вище препаратів як для лікування, так і для профілактики SARS-CoV-2.

У закінчених клінічних дослідженнях із застосування комбінації гідроксихлорохіну + азитроміцину у лікуванні коронавірусної хвороби загалом сповіщається про хорошу переносимість і безпечність такого лікування, за виключенням повідомлень про випадки кардіотоксичних небажаних явищ, загалом – подовження інтервалу QTc на ЕКГ, що є фактором ризику виникнення загрозливих для життя аритмій, оскільки обидва препарати можуть викликати саме такий небажаний ефект, особливо у пацієнтів віком 60–79 років [10, 12]. Нещодавно проведений аналіз впливу комбінації зазначених ліків на серцеву провідність при лікуванні COVID-19 у 84 пацієнтів зафіксував розвиток значущого подовження QTc (>500 мс) лише в 11% пацієнтів, що призвело до припинення цього лікування, однак в жодному випадку розвиток аритмії не було зареєстровано [32].

У мета-аналізі результатів лікування COVID-19 [27] вказується на збільшення частоти серцево-судинної смертності серед пацієнтів, які одержали комбінацію ГХ+АЗ (1,8 на 1000 пролікованих) порівняно з комбінацією гідроксихлорохіну + амоксициліну (0,7 на 1000 пролікованих), що свідчить про можливий адитивний вплив ГХ і АЗ на пролонгацію QT. Водночас інші дослідники зазначають неоднорідність і непорівнюваність груп хворих, включених у мета-аналіз, можливість приєднання міокардиту до респіраторних симптомів SARS, що може супроводжуватись і подовженням QTc, і зростанням частоти серцево-судинної смерті в інфікованих [11, 33]. Результати застосування АЗ і ГХ для лікування інфекцій, не пов'язаних із коронавірусною хворобою, свідчать про хороший рівень безпечності застосування вказаних препаратів як у формі монотерапії, так і в комбінації [13, 17].

Окрім того встановлено, що медикаментозно-індуковане подовження інтервалу QT розвивається внаслідок блоку hERG калієвих каналів, що призводить до уповільнення реполяризації і може викликати раптову смерть. Однак АЗ має низьку афінність до hERG-каналів [18] і в доклінічних дослідженнях навіть значно збільшені порівняно із терапевтичними дозами АЗ не викликали загрозливих аритмій [8]. Крім того, жодного випадку важкої аритмії у дослідженні P. Gautret та співавторів (2020) зафіксовано не було.

Ураховуючи наведені вище дані, Канадським Товариством Аритмії (Canadian Heart Rhythm Society), Американським Коледжем Кардіологів (ACC) [29] для зменшення можливого впливу комбінації ГХ і АЗ на серцево-судинну смертність рекомендовано:

- припинити вживання інших ліків, які можуть викликати подовження інтервалу QT,
- проводити оцінювання ймовірності виникнення пролонгації QT (підвищений ризик мають пацієнти, в яких є задокументовані дані про наявність подовженого QT або важких аритмій в анамнезі; синкопальні стани в анамнезі; рання раптова кардіальна смерть в сімейному анамнезі; вживання препаратів, які можуть подовжувати QT) і щоденний моніторинг ЕКГ;
- у випадку наявного вихідного помірно подовженого QTc слід провести дослідження і корекцію водно-електролітного балансу, що може вирішити проблему і відкрити можливість для лікування. У випадку значного подовження QTc не призначати вказану терапію та інші препарати, які здатні подовжувати QTc, або провести консультування пацієнта аритмологом і призначити необхідне лікування із застосуванням додаткових заходів попередження.

Отже, на сучасному етапі існує достатньо експериментальних і клінічних доказів щодо доцільності та ефективності застосування азитроміцину у комплексній терапії вірусних і бактеріальних інфекцій дихальних шляхів, у тому числі при лікуванні коронавірусної хвороби, завдяки його доведеним плейотропним ефектам – антибактеріальним, протизапальним та імуномодулювальним. Таке застосування є патогенетично обґрунтованим та достатньо безпечним при урахуванні супутньої патології у пацієнта. Враховуючи загальні терапевтичні ефекти азитроміцину і доведену достатню безпеку у лікуванні різноманітних інфекційно-запальних захворювань,

у тому числі в осіб із коморбідністю, доцільним може бути його використання при лікуванні пацієнтів із респіраторними симптомами, які мають прояви бактеріальної інфекції або супутні хронічні захворювання (ХОЗЛ, СН, ЦД), підозру/підтвердження інфікування SARS-CoV-2 під амбулаторним наглядом медичного персоналу або в умовах стаціонару (при тяжкому і середньотяжкому перебігу інфекції).

Для більш точного визначення ролі різних відомих лікарських засобів у лікуванні і профілактиці SARS-CoV-2 необхідно одержати і проаналізувати результати розпочатих рандомізованих контрольованих досліджень.

### Сведения об авторе

**Химнион Людмила Викторовна** – Кафедра семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: ludmilahimion@hotmail.com

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Andreani J, Le Bideau M, Duflo I. In vitro testing of Hydroxychloroquine and Azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/La-Scola-et-al-V1.pdf>. 2020. [Preprint].
- Andrew A. Lover. Quantifying treatment effects of hydroxychloroquine and azithromycin for COVID-19: a secondary analysis of an open label non-randomized clinical trial. medRxiv 2020.03.22.20040949. 2020 [Preprint]
- Anti-inflammatory mechanism of action of azithromycin in LPS-stimulated J774A.1 cells/ Banjanac M, Munić Kos V., Nuić K. et al // Pharmacol Res. 2012 Oct;66(4):357-62. doi: 10.1016/j.phrs.2012.06.011. Epub 2012 Jul 3.
- Azithromycin augments rhinovirus-induced IFN $\beta$  via cytosolic MDA5 in experimental models of asthma exacerbation / Menzel M., Akbarshahi H., Tufveson E. et al. Oncotarget.- 2017, May 9;8(19):31601-31611. doi: 10.18632/oncotarget.16364.
- Azithromycin Binding to the SARS-CoV-2 Spike (S)Protein – ACE2 Complex. ChemRxiv. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12015792.v2>. 2020. [Preprint].
- Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. / Brussels GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. // Thorax. 2013;68:322–9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202698.
- Azithromycin induces anti-viral effects in cultured bronchial epithelial cells from COPD patients // Menzel M., Akbarshahi H., Bjerner L. et al., Sci Rep. 2016. – 6: 28698. Published online 2016 Jun 28. doi: 10.1038/srep28698
- Azithromycin can prolong QT interval and suppress ventricular contraction, but will not induce torsade de pointes / Ohara H, Nakamura Y, Watanabe Y. et al.// Cardiovasc Toxicol. 2015;15(3):232-40.
- Blood, Tissue, and Intracellular Concentrations of Azithromycin during and after End of Therapy / Matzner P., Krasniqi S., Kinzig M. et al.// Antimicrobial Agents and Chemotherapy p. 1736–1742 April 2013 Vol. 57, N 4.
- Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Drug Saf. 2018;41(10):919-931.
- Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome / Yu C.M., Wong R.S., Wu E.B. et al.// Postgrad Med J 2006;82(964):140-4.
- Choi Y, Lim HS, Chung D, Choi JG, Yoon D. Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT Prolongation in Real-World Practice. Biomed Res Int. 2018;2018:1574806.
- Chico RM, Chandramohan D. Azithromycin plus chloroquine: combination therapy for protection against malaria and sexually transmitted infections in pregnancy. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2011;7(9):1153-67.
- Clinical and antimicrobial effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day followup : an observational study. / Gautret P., Lagier J.C., Parola P. et al.// Travel Med Infect Dis. 2020AprA:101663
- Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. World Health Organization. Available at [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). 2020 Mar 13
- Early treatment of 1061 COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin, Marseille, France. / Million M, Lagier JC, Gautret P, et al. // <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/MS.pdf> 2020 [Preprint]
- Efficacy and safety of a combination of azithromycin and chloroquine for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in two multi-country randomised clinical trials in African adults. / Sagara I, Oduro AR, Mulenga M. et al. // Malar J. 2014;13:458.
- Giudicessi J, Ackerman M. Azithromycin and risk of sudden cardiac death: guilty as charged or falsely accused ? Cleve Clin J Med. 2013;80(9):539-44.
- Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial/ Gautret P., Lagier J.S., Parola P. et al.// Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [Epub ahead of print]
- Hydroxychloroquine-Azithromycin and COVID-19/ Gautret P., Lagier J.S., Parola P. et al. // Available at <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>. 2020 Mar 30.
- Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 // Adarsh Bhimraj, Rebecca L. Morgan, Shumaker A.H. et al., Published by IDSA, 4/11/2020.
- Ming Zhao. Cytokine storm and immunomodulatory therapy in COVID-19: role of chloroquine and anti-IL-6 monoclonal antibodies // Int J Antimicrob Agents.- 2020 Apr 16: 105982 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105982 [Epub ahead of print]
- New treatment regimes for virus-induced exacerbations of asthma / Edwards MR, Kebadze T, Johnson MW et al. // Pulm Pharmacol Ther. 2006;19:320–34.
- Novel antiviral properties of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells / Schogler A, Korpf B.S., Edwards M.R. et al.// Eur Respir J 2015; 45: 428–439.
- Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019 // Barlow A.; Landolf K.M.; Barlow B. et al., Pharmacotherapy. 2020; (ISSN: 1875-9114)
- Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak// J Autoimmun. 2020, 109: 102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433. Epub 2020 Feb 26.
- Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use of COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled series study/ Lane J, Weaver J, Kostka K. et al. // medRxiv 2020.04.08.20054551. 2020 [Preprint]
- Sandeep S, McGregor K (2020): Energetics Based Modeling of Hydroxychloroquine and Azithromycin Binding to the SARS-CoV-2 Spike (S)Protein - ACE2 Complex. ChemRxiv. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12015792.v2>. 2020. [Preprint].
- Simpson TF, Kovacs RJ, Stecker EC. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19. American College of Cardiology; Cardiology Magazine. Available at <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>. 2020 Mar 29.
- The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future /Jin-Yan Li, Zhi You, Qiong Wang at al. // Microbes Infect. - 2020, Mar 22(2).- p. 80-85.
- The Immunomodulatory Effects of Macrolides A Systematic Review of the Underlying Mechanisms/ Zimmermann P., Ziesenitz V.C., Curtis N., Ritz N.// Front. Immunol., 13 March 2018 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00302>
- The QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin / Chorin E, Dai M, Shulman E. et al. // medRxiv 2020.04.02.20047050. 2020 [Preprint]
- Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. Eur Heart J 2020mar18. pii:ehaa231.
- Yu Chen, Qian Liu, Deyin Guo. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis// J Med Virol. 2020 Apr; 92(4): 418–423. Published online 2020 Feb 7. doi: 10.1002/jmv.25681

Статья поступила в редакцию 28.04.2020