

**Д.Г. Левитова*¹, С.А. Грачева¹, А.С. Самойлов^{1,2},
Ю.Д. Удалов^{1,2}, Е.А. Праскурничий², О.В. Паринов¹**

¹ — ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

² — Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», Москва, Россия

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ COVID-19

**D.G. Levitova*¹, S.A. Gracheva¹, A.S. Samoylov^{1,2},
U.D. Udalov^{1,2}, E.A. Praskurnichiy², O.V. Parinov¹**

¹ — State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

² — Medico-biological University of Innovation and Continuing Education «State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency», Moscow, Russia

Drug Safety Issues in Therapy COVID-19

Резюме

Одной из серьезных проблем современного здравоохранения является новая коронавирусная инфекция — COVID-19, объявленная Всемирной организацией здравоохранения глобальной пандемией, охватившей уже более 190 стран. Несмотря на предпринимаемые меры по ограничению контактов между людьми, изоляции пациентов с подозрением на коронавирусную инфекцию, число заболевших продолжает ежедневно расти. Ведущие лаборатории работают над созданием вакцины, однако по некоторым оптимистичным прогнозам, она может быть доступна не ранее чем через 11-12 месяцев. Согласно литературным данным о попытках применения различных схем препаратов, проводимых клинических исследований, постоянно происходит разработка и обновление методических пособий и клинических рекомендаций по ведению пациентов в зависимости от тяжести состояния.

Более серьезные поражения легочной ткани характерны для пациентов старшей возрастной группы (старше 60 лет) с наличием сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, цереброваскулярные, сахарный диабет и ожирение, заболевания бронхолегочной системы и почек, что подразумевает прием базисной терапии в постоянном режиме. Назначение ряда комбинаций препаратов должно быть выполнено с учетом определения индивидуальной оценки пользы и рисков, так как имеется достаточно данных о серьезных побочных эффектах, таких как удлинение интервала QT, гепатотоксичность, нежелательные явления со стороны центральной нервной системы. Необходимо проводить оценку взаимодействия препаратов, применяемых для лечения инфекции, вызванной вирусом COVID-19, с препаратами, применяемыми в амбулаторной практике.

Ключевые слова: COVID-19, лечение, безопасность, взаимодействие препаратов, противопоказания

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 17.04.2020 г.

Принята к публикации 28.05.2020 г.

Для цитирования: Левитова Д.Г., Грачева С.А., Самойлов А.С. и др. ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ COVID-19. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(3): 165-187. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-165-187

Abstract

One of the serious problems of modern Health care is a new coronavirus infection — COVID-19, which has been declared a global pandemic by the World Health Organization and has covered more than 190 countries. Despite the measures has been taken to limit contacts between people and isolate patients with suspected coronavirus infection, the number of cases grows exponentially every day. Leading laboratories are working on a vaccine, but according to some optimistic forecasts, it may be available no earlier than 11-12 months. According to published data on attempts using

*Контакты: Дарья Геннадьевна Левитова, e-mail: shmarova_dg@mail.ru

*Contacts: Darya G. Levitova, e-mail: shmarova_dg@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7107-0140>

various drug regimens in clinical trials, methodological manuals and clinical guidelines for patient management are constantly being developed and updated depending on the severity of the condition. The appointment of a number of drug combinations should be carried out taking into account the definition of an individual assessment of the benefits and risks, because there is ample evidence of serious side effects.

More serious lung tissue lesions are characteristic of patients of an older age group (over 60 years old) with the presence of concomitant diseases, such as cardiovascular, cerebrovascular, diabetes mellitus and obesity, diseases of the bronchopulmonary system and kidneys, which implies taking basic therapy in a constant mode. The appointment of a number of drug combinations should be carried out taking into account the definition of an individual assessment of the benefits and risks, because there is enough evidence of serious side effects, such as the QT interval prolongation, hepatotoxicity, adverse events from the central nervous system. It is necessary to evaluate the interaction of drugs used to treat infections caused by the COVID-19 virus with drugs used in outpatient practice.

Key words: COVID-19, treatment, safety, drug interaction, contraindications

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 17.04.2020

Accepted for publication on 28.05.2020

For citation: Levitova D.G., Gracheva S.A., Samoylov A.S. et al. Drug Safety Issues in Therapy COVID-19. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(3): 165-187. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-165-187

АЛТ — аланинаминотрансфераза, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ВГН — верхняя граница нормы, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения, ГКС — глюкокортикостероиды, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМТ — индекс массы тела, КИ — клинические исследования, НМГ — низкомолекулярные гепарины, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОПШ — острое повреждение почек, РНК — рибонуклеиновая кислота, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭКГ — электрокардиограмма, TdP — torsade de pointes, COVID-19 — coronavirus disease 2019

Наиболее актуальной проблемой медицины во всем мире на сегодняшний день является борьба с коронавирусной инфекцией — COVID-19, вызванной новым штаммом коронавируса — SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

Основными проблемами ведения пациентов с COVID-19 являются отсутствие лекарственных препаратов с доказанной эффективностью, общепринятых схем лечения, основанных на клинических исследованиях (КИ). В настоящее время повсеместно осуществляются попытки применения лекарственных препаратов с предполагаемой эффективностью, проводятся КИ. Оперативно анализируются данные о первых результатах КИ, опыте применения, создаются и постоянно обновляются клинические рекомендации.

Наиболее часто для терапии COVID-19, учитывая, в том числе, опыт предыдущих вспышек коронавирусных инфекций (тяжелый острый респираторный синдром, ближневосточный респираторный синдром), применяются следующие препараты: аминокинолиновые производные (хлорохин, гидроксихлорохин) [1], противовирусные препараты, в частности оказывающие эффекты против вируса иммунодефицита человека (лопинавир/ритонавир [2], дарунавир [3]), противовирусные против гриппа (осельтамивир [4], фавипиравир [5]), другие противовирусные препараты (рибавирин [6], ремдесивир [7]), антибактериальные препараты группы макролидов [8] (азитромицин), препараты интерферонов (рекомбинантный интерферон бета-1b [9] и другие), моноклональные антитела [10], есть данные об использовании и других препаратов: нафамостата [11], камостата [12], ни-

клозамида [13], барицитиниба [14], данопревира [15], нитазоксанида [16], тейкопланина [17].

В настоящее время широко обсуждается возможность применения в качестве противовирусного препарата для лечения инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, ремдесивира, который обеспечивает наиболее эффективное и высоко-селективное ингибирование синтеза РНК вируса в низких микромолярных концентрациях. Однако, данный препарат находится на стадии клинических исследований, и не доступен сегодня в реальной клинической практике [18].

В Российской Федерации к использованию рекомендованы: мефлохин, хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, дарунавир, азитромицин, рекомбинантный интерферон бета-1b, тоцилизумаб, сарилумаб, барицитиниб [19-21]. В настоящее время все вышеуказанные препараты используются «off-label», их назначение возможно только по решению врачебной комиссии при условии, что потенциальная польза от их применения превышает возможные риски для пациента. Следует помнить, что все препараты имеют побочные эффекты, которые могут проявляться или усиливаться при их совместном применении или в комбинациях, ранее широко не использовавшихся, например, в интенсивной терапии, особенно у пациентов старшей возрастной группы, наиболее часто подверженных заболеваемости новой коронавирусной инфекцией.

Нами был проведен литературный анализ возможных побочных эффектов, а также лекарственных взаимодействий между препаратами для терапии COVID-19 и возможной сопутствующей терапией,

что может помочь в выборе индивидуальной и наиболее безопасной схемы терапии для каждого пациента, с учетом его сопутствующей патологии и терапии. Результаты анализа взаимодействий представлены в таблицах 1-4. Большинство побочных эффектов препаратов против COVID-19 проявляются при их длительном применении по основным показаниям, клиническую значимость при краткосрочном применении в настоящее время оценить сложно, однако, их стоит учитывать при выборе схем лечения (таблица 1).

Риск нарушений ритма сердца при применении препаратов против COVID-19

Одним из серьезных побочных эффектов, характерных для нескольких групп препаратов (Табл. 2), применяемых для терапии COVID-19, является удлинение QT-интервала и риск развития аритмии по типу «пирует» (torsade de pointes — TdP), что требует внимания и обязательного контроля результатов электрокардиографии (ЭКГ).

Таблица 1. Особенности применения препаратов, используемых для лечения инфекции, вызванной вирусом COVID-19, у пациентов с факторами рисками *

Table 1. Features of the use of drugs against COVID-19 in patients with risk factors *

	Коррекция дозы при почечной недостаточности	Коррекция дозы при печеночной недостаточности	Риск удлинения интервала QT
Мефлохин/ Mefloquine	Не требуется / Not required	Данных нет — применять с осторожностью/ No data — use with caution	Да/ Yes
Хлорохин/ Chloroquine	Снижение дозы на 50%, при КК <40 мл/мин/ 50% dose reduction, with CC <40 ml/min	Данных нет — применять с осторожностью/ No data — use with caution	Да/ Yes
Гидроксихлорохин/ Hydroxychloroquine	Данных нет — применять с осторожностью/ No data — use with caution	Данных нет — применять с осторожностью/ No data — use with caution	Да/ Yes
Лопинавир/ ритонавир / Lopinavir/ritonavir	Данных нет — применять с осторожностью/ No data — use with caution	Данных нет — применять с осторожностью/ No data — use with caution	Да/ Yes
Дарунавир/ Darunavir	Не требуется / Not required	Не требуется, при тяжелых нарушениях функции печени данных нет — применять с осторожностью/ Not required, for severe violations of liver function no data — use with caution	Нет/ No
Рибавирин/ Ribavirin	При КК <50 мл/мин противопоказан/ With CC <50 ml/min is contraindicated	Противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности/ Contraindicated in severe liver failure	Нет/ No
Интерферон-β 1b/ Interferon-β 1b	Не требуется, при тяжелой почечной недостаточности — с осторожностью	Не требуется, применять под контролем уровня печеночных трансаминаз/ Not required, use under control of hepatic transaminase levels	Нет/ No
Тоцилизумаб/ Tocilizumab	Не требуется при легкой степени почечной недостаточности, у пациентов с умеренной тяжелой почечной недостаточностью данных нет — применять с осторожностью/ Not required for mild renal impairment; patients with moderate to severe renal impairment no data — use with caution	Данных нет — применять с осторожностью/ No data — use with caution	Нет/ No
Барicitиниб/ baricitinib	Требуется при КК <60 мл/мин, при КК <30 мл/мин противопоказан / Required for CC <60 ml / min, with CC <30 ml/min is contraindicated	Не требуется, при тяжелых нарушениях функции печени применять с осторожностью/ Not required, for severe violations of liver function use with caution	Нет/ No
Сарилумаб/ sarilumab	Данных нет — применять с осторожностью/ No data — use with caution	Данных нет — применять с осторожностью/ No data — use with caution	Нет/ No

Примечание: КК — клиренс креатинина

* Факторы риска: наличие почечной и/или печеночной недостаточности, нарушения ритма сердца в анамнезе, прием нефро-, гепато-, кардиотоксичных препаратов

Note: CC — creatinine clearance

* Risk factors: a medical history of heart rhythm disturbance, a presence of renal and / or liver failure, taking nephro-, hepato-, cardiotoxic drugs

Таблица 2. Взаимодействие препаратов между собой, использующихся для лечения инфекции, вызванной COVID-19
Table 2. The interaction of drugs among themselves, used to treat infections caused by the COVID-19 virus, with drugs used in the hospital

	Мефлохин / Mefloquine	Хлорохин / chloroquine	Гидрохлорохин / hydroxychloroquine	Лопинавир/ ритонавир/ lopinavir/ ritonavir	Дарунавир/ darunavir	Сарилумаб/ sarilumab
Теофиллин / Theophylline				Увеличивается концентрация теофиллина / Theophylline concentration increases	Увеличивается концентрация теофиллина / Theophylline concentration increases	Увеличивается метаболизм теофиллина / Theophylline metabolism increases
Салметерол / Salmeterol	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Увеличивается концентрация салметерола / Salmeterol concentration increases	Увеличивается концентрация салметерола / Salmeterol concentration increases	
Будесонида / Budesonide				Увеличивается концентрация будесонида, снижается концентрация лопинавира, ритонавира / Budesonide concentration increases, lopinavir and ritonavir concentration decreases	Увеличивается концентрация будесонида, снижается концентрация дарунавира / Budesonide concentration increases, darunavir concentration decreases	
Дексаметазон / Dexamethasone	Риск развития миопатии, в т.ч. кардиомиопатии / The risk of developing myopathy, including cardiomyopathies	Риск развития миопатии, в т.ч. кардиомиопатии / The risk of developing myopathy, including cardiomyopathies	Риск развития миопатии, в т.ч. кардиомиопатии / The risk of developing myopathy, including cardiomyopathies	Увеличивается концентрация дексаметазона, снижается концентрация лопинавира, ритонавира / Dexamethasone concentration increases, lopinavir and ritonavir concentration decreases	Увеличивается концентрация дексаметазона, снижается концентрация дарунавира / Dexamethasone concentration increases, darunavir concentration decreases	
Метилпреднизолон / Methylprednisolone	Риск развития миопатии, в т.ч. Кардиомиопатии / The risk of developing myopathy, including cardiomyopathies	Риск развития миопатии, в т.ч. Кардиомиопатии / The risk of developing myopathy, including cardiomyopathies	Риск развития миопатии, в т.ч. Кардиомиопатии / The risk of developing myopathy, including cardiomyopathies	Увеличивается концентрация метилпреднизолона, снижается концентрация лопинавира, ритонавира / Methylprednisolone concentration increases, lopinavir and ritonavir concentration decreases	Увеличивается концентрация метилпреднизолона, снижается концентрация дарунавира / Methylprednisolone concentration increases, darunavir concentration decreases	
Флутиказон / Fluticasone				Увеличивается концентрация флутиказона / Fluticasone concentration increases	Увеличивается концентрация флутиказона / Fluticasone concentration increases	
Беклометазон / Beclomethasone				Возможно развитие системных побочных эффектов беклометазона / Perhaps the development of systemic side effects of beclomethasone		

	Мефлохин / Mefloquine	Хлорохин / chloroquine	Гидрохлорохин / hydroxychloroquine	Лопинавир/ ритонавир/ lopinavir/ ritonavir	Дарунавир/ darunavir	Сарилумаб/ sarilumab
Парацетамол / Paracetamol	Риск меттемоглобинемии / The risk of methemoglobinemia	Риск меттемоглобинемии / The risk of methemoglobinemia	Риск меттемоглобинемии / The risk of methemoglobinemia			
Морфин / Morphine	Увеличивается концентрация морфина / Morphine concentration increases	Увеличивается концентрация морфина / Morphine concentration increases		Увеличивается концентрация морфина / Morphine concentration increases		
Фентанил / Fentanyl	Риск меттемоглобинемии / The risk of methemoglobinemia	Риск меттемоглобинемии / The risk of methemoglobinemia	Риск меттемоглобинемии / The risk of methemoglobinemia	Увеличивается концентрация фентанила / Fentanyl concentration increases	Увеличивается концентрация фентанила / Fentanyl concentration increases	
Диазепам / Diazepam	Увеличивается концентрация мефлохина, риск удлинения QT / Mefloquine concentration increases, risk of QT prolongation	Увеличивается концентрация галоперидола / Haloperidol concentration increases		Увеличивается концентрация диазепاما / Diazepam concentration increases	Увеличивается концентрация диазепاما / Diazepam concentration increases	
Галоперидол / Haloperidol	Риск удлинения QT / QT prolongation risk	Риск удлинения QT / QT prolongation risk	Риск удлинения QT / QT prolongation risk	Увеличивается концентрация галоперидола, риск удлинения QT / Haloperidol concentration increases, risk of QT prolongation		
Кветиапин / Quetiapine	Риск удлинения QT / QT prolongation risk	Риск удлинения QT / QT prolongation risk	Риск удлинения QT / QT prolongation risk	Увеличивается концентрация кветиапина / Quetiapine concentration increases	Увеличивается концентрация кветиапина / Quetiapine concentration increases	
Дроперидол / Droperidol			Риск удлинения QT, ЭКГ-контроль / QT prolongation risk, ECG monitoring			
Клоназепам / Clonazepam				Увеличивается концентрация клоназепاما / Clonazepam concentration increases	Увеличивается концентрация клоназепاما / Clonazepam concentration increases	
Рисперидон / Risperidone	Риск удлинения QT / QT prolongation risk	Увеличивается концентрация рисперидона / Risperidone concentration increases	Риск удлинения QT / QT prolongation risk	Увеличивается концентрация рисперидона / Risperidone concentration increases		

	Мefлохин / Mefloquine	Хлорохин / chloroquine	Гидрохлорохин / hydroxychloroquine	Лопинавир / ritonavir / lopinavir / ritonavir	Дарунавир / darunavir	Сарилумаб / sarilumab
Вальпроевая кислота / Valproic acid	Уменьшается концентрация вальпроевой кислоты / Valproic acid concentration decreases			Снижается концентрация вальпроевой кислоты, контроль концентрации / Valproic acid concentration decreases, concentration control		
Севофлуран / Sevoflurane	Риск удлинения QT / QT interval prolongation			Риск удлинения QT / QT interval prolongation		
Изофлуран / Isoflurane	Риск удлинения QT / QT interval prolongation			Риск удлинения QT / QT interval prolongation		
Дабигатран / Dabigatran etexilate	Увеличивается концентрация дабигатрана / Dabigatran concentration increases			Увеличивается концентрация дабигатрана, риск кровотечений / Dabigatran concentration increases, the risk of bleeding	Увеличивается концентрация дабигатрана, риск кровотечений / Dabigatran concentration increases, the risk of bleeding	
Ривароксабан / Rivaroxaban	Увеличивается концентрация ривароксабана, риск кровотечений / Rivaroxaban concentration increases, the risk of bleeding			Увеличивается концентрация ривароксабана, риск кровотечений / Rivaroxaban concentration increases, the risk of bleeding	Увеличивается концентрация ривароксабана, риск кровотечений / Rivaroxaban concentration increases, the risk of bleeding	
Апиксабан / Arixaban				Увеличивается концентрация апиксабана, риск кровотечений / Arixaban concentration increases, risk of bleeding	Увеличивается концентрация апиксабана, риск кровотечений / Arixaban concentration increases, risk of bleeding	
Тикагрелор / Ticagrelor	Увеличивается концентрация мefлохина / Mefloquine concentration increases			Увеличивается концентрация тикагрелора / Ticagrelor concentration increases	Увеличивается концентрация тикагрелора / Ticagrelor concentration increases	
Клопидогрель / Clopidogrel				Ритонавир уменьшает концентрацию клопидогреля / Ritonavir reduces clopidogrel concentration	Уменьшается концентрация клопидогреля / Clopidogrel concentration decreases	
Октреотид / Octreotide	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	
Ондансетрон / Ondansetron	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Увеличивается концентрация ондансетрона. Риск удлинения QT / Ondansetron concentration increases. QT interval prolongation	

	Мefлохин / Mefloquine	Хлорохин / chloroquine	Гидрохлорохин / hydroxchloroquine	Лопинавир/ ритонавир/ lopinavir/ ritonavir	Дарунавир/ darunavir	Сарилумаб/ sarilumab
Дигоксин / Digoxin			Увеличивается концентрация дигоксина / Digoxin concentration increases	Ритонавир увеличивает концентрацию дигоксина, контроль концентрации дигоксина / Ritonavir increases digoxin concentration, control digoxin concentration		
Амиодарон / Amiodarone	Увеличивается концентрация мefлохина, риск удлинения QT / Mefloquine concentration increases, risk of QT prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Увеличивается концентрация амиодарона, риск аритгий / Amiodarone concentration increases, the risk of arrhythmias	Увеличивается концентрация амиодарона / Amiodarone concentration increases	
Верапамил / Verapamil	Увеличивается концентрация верапамила, мefлохина, риск аритмии / Verapamil, mefloquine increases, the risk of arrhythmia			Увеличивается концентрация верапамила, лопинавира, ритонавира / Verapamil, lopinavir, ritonavir increases	Увеличивается концентрация верапамила / Verapamil concentration increases	
Эсмолол / Esmolol	Увеличивается концентрация эсмолола, риск аритмии / Esmolol concentration increases, the risk of arrhythmia					
Спиронолактон / Spironolactone				Увеличивается концентрация ритонавира / Ritonavir concentration increases		
Ампициллин / Ampicillin		Снижается концентрация ампициллина при приеме внутрь / Oral ampicillin concentration decreases				
Амикацин / Amikacin				Увеличивается концентрация амикацина / Amikacin concentration increases		
Моксифлоксацин / Moxifloxacin	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation

	Мефлохин / Mefloquine	Хлорохин / chloroquine	Гидроксихлорохин / hydroxychloroquine	Лопинавир/ ритонавир/ lopinavir/ ritonavir	Дарунавир/ darunavir	Сарилумаб/ sarilumab
Левиф- локсацин / Levofloxacin	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	
Ципроф- локсацин / Ciprofloxacin	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	
Азитромицин / Azithromycin	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Увеличивается концентрация ритонавира, увеличивается токсичность лопинавира, риск удлинения QT / Ritonavir concentration increases, the toxicity of lopinavir increases, the risk of QT prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	
Кларитро- мицин / Clarithromycin	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Увеличивается концентрация лопинавира/ритонавира, кларитромицина, риск удлинения QT / Lopinavir/ritonavir and clarithromycin concentration increases, the risk of QT prolongation		
Эритромицин / Erythromycin	Увеличивается концентрация мефлохина / Mefloquine concentration increases	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Увеличивается концентрация эритромицина, лопинавира, ритонавира. Риск удлинения QT / Erythromycin, lopinavir and ritonavir concentration increases. QT prolongation risk	Увеличивается концентрация эритромицина, дарунавир / Erythromycin and darunavir concentration increases	
Фуконазол / Fluconazole	Увеличивается концентрация мефлохина / Mefloquine concentration increases		Риск удлинения QT/ QT interval prolongation		Увеличивается концентрация дарунавир / Darunavir concentration increases	
Инсулин / Insulin				Снижается эффект инсулина, риск гипергликемии / The effect of insulin is reduced, the risk of hyperglycemia	Снижается эффект инсулина, риск гипергликемии / The effect of insulin is reduced, the risk of hyperglycemia	
Левотироксин/ Levothyroxine				Ритонавир снижает эффективность левотироксина, коррекция дозы / Ritonavir reduces the effectiveness of levothyroxine, dose adjustment		

К факторам риска развития TdP, вызванных токсичностью лекарственных средств относятся: пожилой возраст, женский пол, острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия, брадикардия, прием петлевых диуретиков, сепсис, генетические предрасположенности [22]. Для оценки риска может помочь шкала оценки риска удлинения QT (Табл. 3) [23, 24].

Обращает на себя внимание одна из самых часто назначаемых схем терапии против COVID-19 — комбинация гидроксихлорохина и азитромицина, а также другие возможные комбинации аминохинолиновых производных и макролидов, так как обе группы препаратов могут удлинять интервал QT. Лопинавир/ритонавир, кроме интервала QT, может удлинять интервал PQ. Кроме этого, пациенты могут уже принимать препараты, удлиняющие QT, например, амиодарон, алфузозин, амитриптилин, фторхинолоны и другие. При выборе схемы терапии, особенно, если ЭКГ и лабораторный контроль невозможен, например, при оказании медицинской помощи на дому или по средствам телемедицины, стоит серьезно оценивать возможные риски развития жизнеугрожающих аритмий перед выбором схемы терапии.

Аминохинолиновые производные

Неврологические и психиатрические побочные эффекты при применении аминохинолиновых производных требуют особого внимания со стороны медицинского персонала, они могут проявляться головной болью, тревожностью, спутанностью сознания, бессонницей, головокружением, изменениями личности, нарушением памяти, галлюцинациями, нарушением речи, нарушением зрения, депрессией, суицидальными мыслями, потерей слуха, психозами, судорогами, полинейропатией, парестезиями. Механизмы нейротоксичности разнообразны [25]. Следует отметить, что периоды полувыведения препаратов достаточно длительны (от 2-х до 8-ми недель), поэтому побочные эффекты могут отмечаться и после отмены препарата. Также стоит обратить внимание на риск взаимодействия аминохинолиновых производных и препаратов, применяемых в неврологии и психиатрии (Таблица 4).

Поражения глаз при применении аминохинолиновых производных — серьезное побочное явление, так как может привести к необратимой потере зрения, особенно у пациентов пожилого возраста и с уже имеющимися поражениями сетчатки. Механизм этого явления объясняется связыванием препаратов с меланином сетчатки, что приводит к дистрофии пигментного слоя. Симптомы ретинопатии могут проявляться снижением четкости и частичной потерей центрального или периферического зрения, появлением бликов и гало, нарушением восприятия цветов,

Таблица 3. Оценка риска удлинения интервала QT
Table 3. Risk assessment of QT interval prolongation

Фактор риска/ Risk factor	Баллы/ Points
Возраст ≥68 лет / Age ≥68 years	1
Женский пол / Female	1
Прием петлевых диуретиков / Receiving loop diuretics	1
Уровень калия в крови ≤3,5 ммоль/л / Blood potassium level ≤3.5 mmol / L	2
Исходный QTc ≥450 мс / Original QTc ≥450 ms	2
Острый инфаркт миокарда / Acute myocardial infarction	2
Сердечная недостаточность / Heart failure	3
Сепсис / Sepsis	3
Прием одного препарата, удлиняющего QT / Taking one QT extension drug	3
Совместный прием 2-х и более препаратов, удлиняющих QT* / Co-administration of 2 or more drugs that prolong QT *	3
Максимальное количество баллов / Maximum points	21
Оценка риска:	
Низкий риск / Low risk (15%)	<7
Средний риск / Medium risk (37%)	7-10
Высокий риск / High risk (73%)	≥11

Примечание: * — при приеме 2-х и более препаратов стоит суммировать баллы за прием одного препарата и совместный прием 2 и более препаратов, удлиняющих QT

Note: * — when taking 2 or more drugs, it is worth summing up the points for taking one drug and the combined intake of 2 or more drugs that extend QT

затруднением чтения, появлением грубых изменений пигментации по типу «бычий глаз», но в начальных стадиях протекают бессимптомно [26]. Как правило, симптомы проявляются при длительности терапии более пяти лет [27], но есть клинические наблюдения, где отмечено появление типичных повреждений сетчатки через два месяца от начала терапии гидроксихлорохином, что может быть объяснено генетической предрасположенностью [28, 29] или превышением безопасной концентрации в крови вследствие применения доз выше рекомендуемых, нарушениями функции почек или печени, совместным приемом с препаратами, влияющими на метаболизм гидроксихлорохина на уровне цитохрома P450 (CYP2D6) [30, 31]. Еще один редкий, но характерный для группы аминохинолинов побочный эффект — развитие метгемоглобинемии, и как следствие, нарушение доставки кислорода к тканям, что может привести к ухудшению состояния у пациентов с вирусной пневмонией. К факторам риска развития этого серьезного осложнения относят: возраст до 3-х месяцев, пожилой возраст, врожденные ферментопатии (дефицит цитохром-b5-редуктазы), врожденные гемоглобинопатии, сочетание препаратов, способных провоцировать метгемоглобинемии (бензокаин, прилокаин, парацетамол, фентанил и др.), сопутствующие тяжелые патологии (сердечно-сосудистая, почечная, дыхательная недостаточности, наличие гематологических заболеваний) [32].

Таблица 4. Взаимодействие препаратов против COVID-19 с препаратами, применяемыми в амбулаторной практике
Table 4. The interaction of drugs against COVID-19 with drugs used in outpatient practice

	Мefлохин/ mefloquine	Хлорохин/ chloroquine	Гидрохлорохин / Hydroxychloroquine	Лопинавир/ ритонавир/ Юривавир/ritonavir	Дарунавир/ darunavir	Рибавирин/ ribavirin	Барцитиниб/ baricitinib	Сари- лумаб/ sarilumab
Валсартан / Valsartan				Ритонавир увеличивает концентрацию валсартана / Ritonavir increases valsartan concentration				
Амлодипин / Amlodipine	Увеличивается концентрация амлодипина, риск аритмий / Amlodipine concentration increases, the risk of arrhythmia				Увеличивается концентрация амлодипина / concentration increases			
Фелодипин / Felodipine	Увеличивается концентрация фелодипина, риск аритмий / Felodipine concentration increases, the risk of arrhythmia			Увеличивается концентрация фелодипина / Felodipine concentration increases	Увеличивается концентрация фелодипина / Felodipine concentration increases			
Нифедипин / Nifedipine	Увеличивается концентрация нифедипина, риск аритмий / Nifedipine concentration increases, the risk of arrhythmia			Увеличивается концентрация нифедипина / Nifedipine concentration increases	Увеличивается концентрация нифедипина и дарунавира / Nifedipine and darunavir concentration increases			
Индапамид / Indapamide	Увеличивается токсичность индапамида, риск удлинения QT / Indapamide toxicity is increased, QT prolongation risk							
Бисопролол / Bisoprolol	Увеличивается концентрация бисопролола, риск аритмий / Bisoprolol concentration increases, the risk of arrhythmia							
Метопролол тарtrate, метопролол сукцинат/ Metoprolol tartrate, metoprolol succinate	Увеличивается концентрация метопролола, риск аритмий / Metoprolol concentration increases, the risk of arrhythmia	Увеличивается концентрация метопролола / Metoprolol concentration increases		Ритонавир увеличивает концентрацию метопролола / Ritonavir increases metoprolol concentration	Увеличивается концентрация метопролола / Metoprolol concentration increases			

	Мефлохин/ mefloquine	Хлорохин/ chloroquine	Гидрохлорохин/ Hydroxychloroquine	Лопинавир/ ригонавир/ lopinavir/ritonavir	Дарунавир/ darunavir	Рибавирин/ ribavirin	Барцитиниб/ baricitinib	Сари- лумаб/ sarilumab
Небивалол / Nebivolol	Увеличивается концентрация небивалола, риск аритмий / Nebivolol concentration increases, the risk of arrhythmia	Увеличивается концентрация небивалола / Nebivolol concentration increases		Ритонавир увеличивает концентрацию небивалола / Ritonavir increases neбивалол concentration				
Силденафил при лечении легочной артериальной гипертензии / Sildenafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension				Возможно значительное повышение концентрации силденафила, риск гипотензии, приапизма / Perhaps a significant increase in the concentration of sildenafil, the risk of hypotension, priapism	Увеличивается концентрация силденафила, риск гипотензии, синкопе, приапизма / Sildenafil concentration increases, the risk of hypotension, syncope, priapism			
Силденафил для лечения эректильной дисфункции / Sildenafil for the treatment of erectile dysfunction				Возможно значительное повышение концентрации силденафила, риск гипотензии, приапизма / Perhaps a significant increase in the concentration of sildenafil, the risk of hypotension, priapism	Увеличивается концентрация силденафила, риск гипотензии, синкопе, приапизма / Sildenafil concentration increases, the risk of hypotension, syncope, priapism			
Алфузозин / Alfuzosin	Риск удлинения QT / QT interval prolongation		Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Увеличивается концентрация алфузозина, риск тяжелой артериальной гипертензии / Alfuzosin concentration increases, the risk of severe arterial hypertension	Увеличивается концентрация алфузозина / Alfuzosin concentration increases			
Амиодарон / Amiodarone	Увеличивается концентрация мефлохина, риск удлинения QT / Mefloquine concentration increases, risk of QT prolongation		Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Увеличивается концентрация амиодарона, риск аритмий / Amiodarone concentration increases, the risk of arrhythmias	Увеличивается концентрация амиодарона / Amiodarone concentration increases			

	Мифлохин / mefloquine	Хлорохин / chloroquine	Гидрохлорохин / Hydroxychloroquine	Лопинавир / ритонавир / Iopinavir/ritonavir	Дарунавир / darunavir	Рибавирин / ribavirin	Барцитиниб / baricitinib	Сари- лумаб / sarilumab
Дигоксин / Digoxin			Увеличивается кон- центрация дигоксина / Digoxin concentration increases	Ритонавир увеличивает концентрацию дигок- сина, контроль концен- трации дигоксина / Ritonavir increases digoxin concentration, control digoxin concen- tration				
Аторвастатин / Atorvastatin				Увеличивается концен- трация аторвастатина, применение минималь- ных доз, риск рабдо- миолиза / Atorvastatin concentration increases, the use of minimal doses, the risk of rhabdomyolysis	Увеличивается концен- трация аторвастатина, применение минималь- ных доз, риск рабдо- миолиза / Atorvastatin concentration increases, the use of minimal doses, the risk of rhabdomyolysis			Снижение активности аторваста- тина/ reduced activity of atorvastatin
Розувастатин / Rosuvastatin				Увеличивается концен- трация розувастатина, применение минималь- ных доз, риск рабдо- миолиза / Rosuvastatin concentration increases, the use of minimal doses, the risk of rhabdomyolysis	Увеличивается концен- трация розувастатина, применение минималь- ных доз, риск рабдо- миолиза / Rosuvastatin concentration increases, the use of minimal doses, the risk of rhabdomyolysis			
Симвастатин / Simvastatin				Увеличивается концен- трация симвастатина, риск рабдомиолиза / Simvastatin concentration increases, the risk of rhabdomyolysis	Увеличивается концен- трация симвастатина, риск рабдомиолиза / Simvastatin concentration increases, the risk of rhabdomyolysis			Снижение активности симваста- тина/ reduced activity of simvastatin
Клопидогрель / Clopidogrel				Ритонавир уменьшает концентрацию клопидогреля / Ritonavir reduces clopidogrel concentration	Уменьшается концен- трация клопидогреля / Clopidogrel concentration decreases			
Тикагрелор / Ticagrelor	Увеличивается концен- трация мифлохина / Mefloquine concentration increases			Увеличивается концен- трация тикагрелора / Ticagrelor concentration increases	Увеличивается концен- трация тикагрелора / Ticagrelor concentration increases			

	Мефлохин / mefloquine	Хлорохин / chloroquine	Гидрохлорохин / hydrochloroquine	Лопинавир / ритонавир / lopinavir/ritonavir	Дарунавир / darunavir	Рибавирин / ribavirin	Барцитиниб / baricitinib	Сари- лумаб / sarilumab
Варфарин / Warfarin				Возможно увеличение концентрации варфарина / Warfarin concentration possible increased	Уменьшается концентрация варфарина / Warfarin concentration decreases	Уменьшается концентрация варфарина / Warfarin concentration decreases		Возможно увеличение концентрации варфарина / Warfarin concentration possible increased
Дабигатран / Dabigatran etexilate	Увеличивается концентрация дабигатрана / Dabigatran concentration increases			Увеличивается концентрация дабигатрана, риск кровотечений / Dabigatran concentration increases, the risk of bleeding	Увеличивается концентрация дабигатрана, риск кровотечений / Dabigatran concentration increases, the risk of bleeding			
Ривароксабан / Rivaroxaban	Увеличивается концентрация ривароксабана, риск кровотечений / Rivaroxaban concentration increases, the risk of bleeding			Увеличивается концентрация ривароксабана, риск кровотечений / Rivaroxaban concentration increases, the risk of bleeding	Увеличивается концентрация ривароксабана, риск кровотечений / Rivaroxaban concentration increases, the risk of bleeding			
Апиксабан / Apixaban				Увеличивается концентрация апиксабана, риск кровотечений / Apixaban concentration increases, risk of bleeding	Увеличивается концентрация апиксабана, риск кровотечений / Apixaban concentration increases, risk of bleeding			
Рабепразол / Rabeprazole				Ритонавир снижает уровень рабепразола / Ritonavir reduces Rabeprazole level	Увеличивается концентрация рабепразола / Rabeprazole concentration Increased			
Глимепирид / Glimepiride				Ритонавир может увеличивать или уменьшать концентрацию глимеперида, лопинавир снижает эффект глимеперида / Ritonavir may increase or interfere with the concentration of glimepiride, lopinavir reduces the effect of glimepiride	Снижается эффект глимеперида / Glimepiride effect is reduced			

	Мефлохин / mefloquine	Хлорохин / chloroquine	Гидрохлорохин / Hydroxochloroquine	Лопинавир / ритонавир / Lopinavir/ritonavir	Дарунавир / darunavir	Рибавирин / ribavirin	Барicitиниб / baricitinib	Сари- лумаб / sarilumab
Метформин / Metformin				Ритонавир снижает эффект метформина, риск гипергликемии / Ritonavir reduces the effect of metformin, the risk of hyperglycemia	Снижается эффект метформина / Metformin effect is reduced			
Салметерол / Salmeterol	Риск удлинения QT / QT interval prolongation			Увеличивается концентрация сальметерола, риск удлинения QT / Salmeterol concentration increases, QT interval prolongation	Увеличивается концентрация сальметерола, риск удлинения QT / Salmeterol concentration increases, QT interval prolongation			
Кларитромицин / Clarithromycin	Увеличивается концентрация мефлохина / Mefloquine concentration increases	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Увеличивается концентрация лопинавира / ритонавира / Lopinavir/ritonavir concentration increases	Увеличивается концентрация кларитромицина / Clarithromycin concentration increases			
Азитромицин / Azithromycin	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Увеличивается концентрация ритонавира, увеличивается токсичность лопинавира, риск удлинения QT / Ritonavir concentration increases, the toxicity of lopinavir increases, the risk of QT prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation			
Левофлоксацин / levofloxacin	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation			
Мокисифлоксацин / moxifloxacin	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation			
Метронидазол / metronidazole	Увеличивается концентрация мефлохина / Mefloquine concentration increases			Увеличивается концентрация лопинавира / ритонавира / Lopinavir/ritonavir concentration increases	Увеличивается концентрация метронидазола / Metronidazole concentration increases			

	Мефлохин/ mefloquine	Хлорохин/ chloroquine	Гидрохлорохин/ hydroxychloroquine	Лопинавир/ ритонавир/ lopinavir/ritonavir	Дарунавир/ darunavir	Рибавирин/ ribavirin	Барцитиниб/ baricitinib	Сари- лумаб/ sarilumab
Триметоприм/ сульфаметок- сазол	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation							
Фуконазол/ Fusconazole	Увеличивается концен- трация мефлохина / Mefloquine concentration increases		Риск удлинения QT/ QT interval prolongation		Увеличивается концен- трация дарунавира/ Darunavir concentration increases			
Кетоконазол/ Ketocozazole	Увеличивается кон- центрация мефлохина, риск удлинения QT/ Mefloquine concentration increases, QT interval prolongation			Увеличивается концентрация кетоконазола/ Ketocozazole concentration increases	Увеличивается концен- трация дарунавира, кетоконазола, исполь- зовать низкие дозы/ Darunavir, ketoconazole concentration increases, use low doses			
Итраконазол/ Itracozazole	Увеличивается кон- центрация мефлохина, риск удлинения QT/ Mefloquine concentration increases, QT interval prolongation			Увеличивается концентрация итраконазола/ Itracozazole concentration increases	Увеличивается да- рунавира., исполь- зовать низкие дозы/ Darunavir concentration increases, use low doses			
Вориконазол/ Voriconazole	Увеличивается концен- трация мефлохина/ Mefloquine concentration increases		Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Уменьшается кон- центрация ворико- назола/ Voriconazole concentration decreases	Darunavir concentration increases/ Увеличивается концен- трация дарунавира			
Парацетамол/ Paracetamol	Риск меттемогло- бинемии/The risk of methemoglobinemia	Риск меттемогло- бинемии/The risk of methemoglobinemia						
Колхицин/ Colchicine				Увеличивается кон- центрация колхицина/ Colchicine concentration increases	Увеличивается кон- центрация колхицина/ Colchicine concentration increases			
Цетиризин/ Cetirizine				Увеличивается уровень цетиризина/ Cetirizine concentration increases				
Лоратадин/ Loratadine		Увеличивается уровень лоратадина/ Loratadine concentration increases		Увеличивается концен- трация лоратадина, ритонавира/ Loratadine, ritonavir concentration increases	Loratadine concentration increases			

	Мефлохин/ mefloquine	Хлорохин/ chloroquine	Гидрохлорохин / Hydroxychloroquine	Лопинавир/ ритонавир/ lopinavir/ritonavir	Дарунавир/ darunavir	Рибавирин/ ribavirin	Барцитиниб/ baricitinib	Сари- лумаб/ sarilumab
Дексаметазон / Dexamethazone				Уменьшается концентрация лопинавира/ Lopinavir concentration decreases	Увеличивается концен- трация дарунавира/ Dexamethazone concentration increases, darunavir concentration decreases			
Флутиказон / Fluticasone				Увеличивается концен- трация флутиказона / Fluticasone concentration increases	Увеличивается концен- трация флутиказона / Fluticasone concentration increases			
Беклометазон / Beclomethazone				Возможно развитие си- стемных побочных эф- фектов беклометазона / Perhaps the development of systemic side effects of beclomethazone				
Такролимус/ Tacrolimus	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Увеличивается концентрация такролимуса/ Tacrolimus concentration increases	Усиление иммуносупрессивного эффекта, риск инфекций, риск удлинения QT/ Increased immunosuppressive effect, risk of infections, risk of QT prolongation	Увеличение концентрации такролимуса, контроль концентрации/ Tacrolimus concentration increases	Увеличивается концентрация такролимуса, контроль концентрации/ Tacrolimus concentration increases		Риск разви- тия аддитив- ной иммуно- супрессии/ risk of addi- tive immuno- suppressive	
Сиrolимус/ Sirolimus			Усиление иммуносупрессивного эффекта, риск инфекций/ Increased immunosuppressive effect, risk of infections	Увеличение концентрации сиrolимуса, контроль концентрации/ Sirolimus concentration increases	Увеличивается концентрация сиrolимуса, контроль концентрации/ Sirolimus concentration increases			
Циклоспорин/ Cyclosporine	Увеличивается концентрация мефлохина/ Mefloquine concentration increases	Увеличивается концентрация циклоспорина/ Cyclosporine concentration increases	Усиление иммуносупрессивного эффекта, риск инфекций/ Increased immunosuppressive effect, risk of infections	Увеличение концентрации циклоспорина, контроль концентрации/ Cyclosporine concentration increases	Увеличивается концентрация дарунавира, циклоспорина/ Darunavir, cyclosporine concentration increases		Риск разви- тия аддитив- ной иммуно- супрессии/ risk of addi- tive immuno- suppressive	

	Мефлохин/ mefloquine	Хлорохин/ chloroquine	Гидрохлорохин/ hydroxychloroquine	Лопинавир/ ритонавир/ ritonavir	Дарунавир/ darunavir	Рибавирин/ ribavirin	Барцитиниб/ baricitinib	Сари- лумаб/ sarilumab
Кветиапин / Quetiapine	Риск удлинения QT/ QT prolongation risk	Риск удлинения QT/ QT prolongation risk	Риск удлинения QT / QT prolongation risk	Увеличивается концен- трация кветиапина / Quetiapine concentration increases	Увеличивается концен- трация кветиапина / Quetiapine concentration increases			
Карбамазепин/ Carbamazepine				Уменьшается концен- трация лопинавира/ Lopinavir concentration decreases	Уменьшается концен- трация дарунавира, увеличивается концен- трация карбамазепина/ Darunavir concentration decreases, carbamazepine concentration increases			
Фенобарбитал/ Phenobarbital	Риск меттемоглобинемии/ The risk of methemoglobinemia	Риск меттемоглобинемии/ The risk of methemoglobinemia	Риск меттемоглобинемии/ The risk of methemoglobinemia	Уменьшается концен- трация лопинавира/ Lopinavir concentration decreases	Уменьшается концен- трация дарунавира/ Darunavir concentration decreases			
Фенитоин/ Phenytoin				Уменьшается концен- трация лопинавира/ Lopinavir concentration decreases	Уменьшается концен- трация дарунавира/ Darunavir concentration decreases			
Вальпрое- вая кислота/ Valproic acid	Уменьшается концен- трация вальпроевой кислоты/ concentration decreases			Снижается концен- трация вальпроевой кислоты, контроль концентрации / concentration decreases				
Ламотриджин/ Lamotrigine				Снижается концен- трация ламотрид- жина, контроль концентрации / Lamotrigine concentration decreases				

Клинически значимых взаимодействий не ожидается	Возможны взаимо- действия, применять с осторожностью	Риск развития нежела- тельных реакций, при- менять под контролем	Избегать совместного назначения, высокий риск осложнений
No clinically significant interactions expected	Possible interactions, use with caution	Risk of adverse reactions, apply under control	Avoid co-administration, high risk of complications

Есть клинические наблюдения, описывающие риск возникновения гипогликемии на фоне приема хлорохина и гидроксихлорохина, что может быть объяснено не только проявлением основного заболевания (малярия), но и другими факторами (снижение клиренса инсулина, повышение чувствительности периферических тканей к инсулину и стимуляция секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы) [33, 34].

Азитромицин

Редким, но серьезным побочным эффектом при приеме азитромицина, является лекарственное поражение печени, характеризующееся резким подъемом уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), при приеме короткими курсами (3-4 дня) [35, 36]. Хотя принято считать, что азитромицин обладает наименьшей кардиотоксичностью среди макролидов [37], тем не менее, существует небольшой риск внезапной смерти на фоне пятидневного курса приема у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [38].

Лопинавир/ритонавир

Отмечено, что прием лопинавира/ритонавира может быть независимым фактором риска поражения почек, которые могут проявляться острым повреждением почек (ОПП), хронической болезнью почек, острым и хроническим интерстициальным нефритом, нефролитолизом, бессимптомной кристаллурией, папиллярным некрозом у ВИЧ-положительных пациентов при длительном применении, как с нарушением функции почек в анамнезе, так и с исходно нормальной функцией [39-42]. Описан случай ОПП на фоне приема лопинавира/ритонавира пациентом без подтвержденной ВИЧ-инфекции с целью постконтактной профилактики длительностью менее 7 дней, с регрессом симптомов после отмены препарата [43]. Одной из причин ОПП при приеме лопинавира/ритонавира может быть взаимодействие с препаратами других групп на уровне цитохрома P450, так как ритонавир является ингибитором CYP3A4. При взаимодействии со статинами повышается их концентрация в крови и риск развития рабдомиолиза и ОПП [44]. Взаимодействие с нифедипином также повышает его концентрацию в крови, и есть сообщение о развитии тяжелой гипотонии и ОПП при совместном применении с лопинавиром/ритонавиром [45].

В небольшом исследовании на ВИЧ-отрицательных здоровых добровольцах было продемонстрировано, что уже через пять дней приема лопинавира/ритонавира повышаются уровни три-

глицеридов и свободных жирных кислот, а также появляются признаки инсулинорезистентности [46].

Тоцилизумаб и сарилумаб

Развитие инфекций является серьезным побочным эффектом при применении тоцилизумаба и сарилумаба, обусловленным основным фармакологическим эффектом препаратов — ингибированием интерлейкина-6 (ИЛ-6), участвующего в иммунном ответе на бактериальные, вирусные и грибковые патогены [47-50]. К факторам риска инфекций на фоне приема тоцилизумаба относятся: возраст (старше 50 лет), ожирение (индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м²), прием иммуносупрессивной терапии в анамнезе, сопутствующая иммуносупрессивная терапия (в том числе глюкокортикостероиды — ГКС), прием высоких доз препарата, хронические заболевания легких и сахарный диабет [51]. Для тоцилизумаба и сарилумаба транзиторная дозозависимая нейтропения является характерным побочным эффектом, не повышающим риск серьезных инфекций [52, 53]. Исследования с участием пациентов с ревматоидным артритом показали, что, как правило, повышается риск развития следующих инфекций: инфекций верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей [54, 55]. Также следует отметить повышение риска грибковых, вирусных инфекций и туберкулеза [56-58]. Риск развития тяжелых инфекций при краткосрочном применении тоцилизумаба и сарилумаба не ясен, однако, он должен быть учтен как возможный фактор риска бактериальных и грибковых осложнений у пациентов с тяжелой вирусной пневмонией в совокупности с другими факторами.

Гепатотоксичность — характерный побочный эффект тоцилизумаба и сарилумаба, проявляющийся повышением печеночных трансаминаз, механизм которого не ясен, возможно, это результат ингибирования ИЛ-6, который играет важную роль в регенерации печени. Были зарегистрированы случаи развития острой печеночной недостаточности, потребовавшей трансплантации печени при применении тоцилизумаба. Серьезных осложнений со стороны печени при приеме сарилумаба не зарегистрировано [59]. Назначение препаратов должно осуществляться под контролем уровня печеночных ферментов, необходимо избегать совместного назначения с другими гепатотоксичными препаратами, а у пациентов с нарушением функции печени применять с осторожностью. Имеются сообщения о развитии острого панкреатита при применении тоцилизумаба, что следует учитывать при инициации терапии [60].

Стоит отметить риск перфораций и кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне

приема ингибиторов ИЛ-6 [61], так как их применение может быть показано пациентам в отделениях интенсивной терапии, уже имеющим высокий риск образования стресс-язв [62]. К факторам риска осложнений со стороны ЖКТ можно отнести пожилой возраст, пероральный прием ГКС, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и наличие дивертикулита в анамнезе [63]. Есть наблюдение, описывающее появление воспалительных очагов в ЖКТ после первого введения тоцилизумаба и развитие множественных перфораций и кровотечения через восемь дней после повторного введения у 15-летнего пациента [64]. Механизм поражения не совсем понятен, но может быть связан с подавлением иммунного ответа и воздействием на сосудистый эндотелиальный фактор роста [65].

Интерферон бета-1b

Частым побочным эффектом при применении интерферона бета-1b является гриппоподобный синдром, проявляющийся лихорадкой, ознобом и головной болью, который при лечении острой вирусной инфекции, может быть ошибочно расценен как отрицательная динамика в ее течении [66].

Возможными побочными эффектами интерферона бета-1b могут быть психические нарушения (возникновение или обострение депрессии, суицидальные мысли, психоз), но их появление характерно при длительности терапии от двух месяцев [67].

Поражение печени, проявляющееся транзиторным повышением печеночных трансаминаз до 3-5 верхних границ нормы (ВГН), встречается довольно часто, в отличие от тяжелых поражений, которые встречаются реже [68].

Барицитиниб

Учитывая основной механизм действия барицитиниба — селективное ингибирование Янус-киназ 1 и 2 типа — проявляющееся иммунодепрессивным действием, при его применении может увеличиваться риск инфекционных осложнений. В проведенных исследованиях в группе пациентов с ревматоидным артритом было зарегистрировано повышение риска инфекций верхних дыхательных путей, мочевыводящих путей, реактивацией Herpes Zoster. Среди факторов риска наблюдались прием ГКС, терапия биологическими препаратами в анамнезе, недостаточный или избыточный ИМТ, пожилой возраст [69].

Отмечено незначительное повышение уровня креатинина крови при приеме барицитиниба через две недели от начала терапии, что может быть связано

с ингибированием канальцевой секреции креатинина препаратом. Также отмечено транзиторное, клинически не проявляющееся, повышение фосфокреатинкиназы до 5 ВГН и печеночных трансаминаз до 3-5 ВГН [70].

Противовоспалительный препарат кеторолак и антигипертензивный препарат валсартан (антагонист рецепторов ангиотензина II) повышают концентрацию барицитиниба, увеличивая риск побочных реакций, поэтому стоит избегать их совместного назначения. Комбинированное применение барицитиниба и тоцилизумаба может увеличить риск инфекционных осложнений за счет усиления иммуносупрессивного действия.

Низкомолекулярные гепарины

Антикоагулянтная терапия или профилактика низкомолекулярными гепаринами (НМГ) рекомендована всем госпитализированным пациентам при отсутствии противопоказаний, так как отмечено, что гиперкоагуляционный синдром является характерным для пациентов с COVID-19 [49, 71].

Основной побочный эффект НМГ, как и других антикоагулянтов, кровотечения различной степени тяжести, что требует контроля анти-Ха-активности, а также контроля функции почек. Совместное применение эноксапарина и дальтепарина с антибактериальными препаратами как макролиды (азитромицин, эритромицин), некоторые цефалоспорины (цефазолин, цефокситин, цефуроксим, цефтриаксон), пиперациллин, сульфаметоксазол, может увеличить риск кровотечения.

Снижение уровня тромбоцитов на фоне приема гепарина и, реже, НМГ может быть признаком гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ), являющейся противопоказанием для применения препаратов гепарина. Различают ГИТ двух типов: 1-й тип обусловлен прямым действием препарата на тромбоциты, проявляется, как правило, в первые три дня применения, проходит самостоятельно, не увеличивает риск тромбоза; 2-й тип обусловлен иммунной реакцией, проявляется, как правило, в срок до 14 дней от начала терапии, повышает риск тромбозов [72, 73]. Наибольшее клиническое значение имеет ГИТ 2-го типа, при котором уровень тромбоцитов снижается более чем на 50% от исходного, проявляется артериальными и венозными тромбозами различной локализации. К факторам риска ГИТ относят применение высоких (лечебных) доз нефракционированного гепарина, применение после оперативного вмешательства или травмы, женский пол [74, 75]. При подозрении или подтверждении ГИТ необходим переход на альтернативные препараты, например, фондапаринукс натрия.

Пероральные антикоагулянты

Пероральные антикоагулянты не рекомендованы для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19, но их разрешено продолжать у пациентов, получающих препараты по другим показаниям при нетяжелом течении заболевания [19]. Однако, стоит помнить о возможных лекарственных взаимодействиях с другими препаратами, рекомендованными для терапии коронавирусной инфекции, так как они могут значительно повышать концентрацию антикоагулянтов в крови и провоцировать кровотечения [76].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II

Активно обсуждается вопрос о роли ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в развитии и определении тяжести новой коронавирусной инфекции. Это обусловлено способностью вируса связываться с внеклеточным доменом трансмембранного рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2-типа (АПФ2), что приводит к инфицированию клеток-мишеней. Установлено, что уровень экспрессии АПФ2 самый высокий в тонком кишечнике, почках, сердце, щитовидной железе и жировой ткани, средний — в легких, толстом кишечнике, печени, мочевом пузыре и надпочечниках, а самый низкий — в селезенке, костном мозге, головном мозге, кровеносных сосудах и мышцах [77]. На животных моделях было продемонстрировано увеличение экспрессии АПФ2 на фоне терапии иАПФ и БРА, в то время как достоверных данных об изменении экспрессии у людей в настоящее время нет [78].

В связи с появившимися опасениями более тяжелого течения новой коронавирусной инфекции на фоне приема иАПФ и БРА, рядом авторов было рекомендовано отказаться от приема данных препаратов, которые имеют важное значение в комплексной терапии многих хронических заболеваний. В ответ на это профессиональные сообщества, такие как Американская кардиологическая ассоциация, Американский колледж кардиологов, Общество сердечной недостаточности Америки, Европейское общество кардиологов, Российское кардиологическое общество рекомендуют продолжать терапию вышеуказанными препаратами, в виду отсутствия убедительных клинических и экспериментальных данных об ухудшении течения COVID-19. Кроме того, отказ от терапии значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых

катастроф, что утяжеляет течение коронавирусной инфекции, также не рекомендуется инициировать терапию иАПФ/БРА у пациентов без клинических показаний (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сахарный диабет) [79].

В настоящее время проводится пилотное исследование с использованием рекомбинантного человеческого АПФ2 (APN01) у пациентов с COVID-19. Введение APN01 приводит к быстрому снижению уровня ангиотензина II и ИЛ-6 в плазме крови, а также может потенциально снизить вирусную нагрузку [80].

Таким образом, побочные эффекты препаратов, используемых в настоящее время против инфекции, вызванной вирусом COVID-19, разнообразны и являются потенциально значимыми, но могут быть существенно минимизированы при учете рисков их развития и возможного неблагоприятного взаимодействия.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку и написание статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией
Самойлов А.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9241-7238>): концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи

Левитова Д.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7107-0140>): сбор и анализ материалов рукописи, написание, редактирование текста и утверждение итогового варианта текста рукописи

Грачева Д.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2847-8711>): сбор и анализ материалов рукописи, написание, редактирование текста и утверждение итогового варианта текста рукописи

Праскурничий Е.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>): сбор и анализ материалов рукописи, написание, редактирование текста и утверждение итогового варианта текста рукописи

Удалов Ю.Д. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>): проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение итогового варианта текста рукописи

Паринов О.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2370-170X>): проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение итогового варианта текста рукописи

Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

Samoylov A.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9241-7238>): principal creation of review idea (plan, structure, issues of discussing concerns), final manuscript approval

Levitova D.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7107-0140>): collection and analysis of manuscript materials, writing of the text, text editing, final manuscript approval

Gracheva S.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2847-8711>): collection and analysis of manuscript materials, writing of the text, text editing, final manuscript approval

Praskurnichiy E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>): concept and design of the article, text editing, final manuscript approval

Udalov U.D. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>):
concept and design of the article, text editing, final manuscript approval

Parinov O.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2370-170X>):
concept and design of the article, text editing, final manuscript approval

Список литературы / References:

- Colson P., Rolain J.M., Lagier J.C. et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932.
- Dayer M.R., Taleb-Gassabi S., Dayer M.S. Lopinavir; A Potent Drug against Coronavirus Infection: Insight from Molecular Docking Study. *Arch Clin Infect Dis*. 2017;12(4):e13823. doi: 10.5812/archcid.13823.
- De Meyer S., Bojkova D., Cinatl J. et al. Lack of Antiviral Activity of Darunavir against SARS-CoV-2. 2020. 08 Apr. Preprint from medRxiv. doi: 10.1101/2020.04.03.20052548.
- Muralidharan N., Sakthivel R., Velmurugan D. et al. Computational studies of drug repurposing and synergism of lopinavir, oseltamivir and ritonavir binding with SARS-CoV-2 Protease against COVID-19. *J Biomol Struct Dyn*. 2020. Apr 06. Preprint. doi: 10.1080/07391102.2020.1752802.
- Li G., De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature reviews drug discovery*. 2020;19(3):149-150. doi:10.1038/d41573-020-00016-0.
- Zhang C., Huang S., Zheng F. et al. Controversial treatments: An updated understanding of the coronavirus disease 2019. *J Med Virol*. 2020 Mar 26;10.1002/jmv.25788. doi: 10.1002/jmv.25788. Epub ahead of print.
- Ko W.C., Rolain J.M., Lee N.Y. et al. Arguments in favor of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105933. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105933.
- Gautret P., Lagier J.C., Parola P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- Sheahan T.P., Sims A.C., Leist S.R. et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
- Zhang C., Wu Z., Li J.W. et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
- Yamamoto M, Matsuyama S, Li X, et al. Identification of Nafamostat as a Potent Inhibitor of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus S Protein-Mediated Membrane Fusion Using the Split-Protein-Based Cell-Cell Fusion Assay. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6532-9. doi:10.1128/AAC.01043-16.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020. 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Xu J., Shi P.Y., Li H. et al. Broad-Spectrum Antiviral Agent Niclosamide and Its Therapeutic Potential. *ACS Infect Dis*. 2020;6(5):909-15. doi: 10.1021/acinfedcis.0c00052.
- Richardson P., Griffin I., Tucker C. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):e30-e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
- H. Chen, Z. Zhang, L. Wang. First Clinical Study Using HCV Protease Inhibitor Danoprevir to Treat Naïve and Experienced COVID-19 Patients. 2020;03.22.20034041. doi: 10.1101/2020.03.22.20034041.
- Liu, Y.; Chan, W.; Wang, Z. et al. Ontological and Bioinformatic Analysis of Anti-Coronavirus Drugs and Their Implication for Drug Repurposing against COVID-19. Preprints 2020, 2020030413. doi: 10.20944/preprints202003.0413.v1.
- Zhang J., Ma X., Yu F. et al. Teicoplanin potently blocks the cell entry of 2019-nCoV. *bioRxiv* 2020.02.05.935387; doi: 10.1101/2020.02.05.935387.
- Grein J., Ohmagari N., Shin D. et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2007016. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Электронный ресурс]. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf (дата обращения: 17.04.2020)
- Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)», version 6 (28.04.20). [Electronic resource]. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf (date of the application: 17.04.2020). [in Russian].
- Временные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 Департамента здравоохранения г. Москвы, 2020 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/professional/scientific-activity/methodical.html>. (дата обращения: 17.04.2020)
- Temporary recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 of the Moscow Department of Health, 2020. [Electronic resource]. URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/professional/scientific-activity/methodical.html>. (date of the application: 17.04.2020). [in Russian].
- Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика Учебно-методическое пособие. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.medprofedu.ru/upload-files/koronovirus20.pdf>. (дата обращения: 17.04.2020)
- Academy of Postgraduate Education FSBI FNCs FMBA of Russia. New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention Training manual. 2020. [Electronic resource]. URL: <http://www.medprofedu.ru/upload-files/koronovirus20.pdf>. (date of the application: 17.04.2020). [in Russian].
- Tisdale J.E., Jaynes H.A., Kingery J.R., et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):479-87. doi: 10.1161/circoutcomes.113.000152.

23. Tomaselli Muensterman E., Tisdale J.E. Predictive Analytics for Identification of Patients at Risk for QT Interval Prolongation: A Systematic Review. *Pharmacotherapy*. 2018;38(8):813-21. doi: 10.1002/phar.2146.
24. Tisdale J.E., Jaynes H.A., Kingery J.R. et al. Effectiveness of a clinical decision support system for reducing the risk of QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(3):381-90. doi: 10.1161/circoutcomes.113.000651.
25. Bitta M.A., Kariuki S.M.O., Mwita C. Antimalarial drugs and the prevalence of mental and neurological manifestations: A systematic review and meta-analysis. *Wellcome Open Res*. 2017; 2:13. doi: 10.12688/wellcomeopenres.10658.2.
26. Marmor M.F., Kellner U., Lai T.Y. et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-94. doi: 10.1016/j.ophtla.2016.01.058.
27. Melles R.B., Marmor M.F. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(12):1453-60. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3459.
28. Shroyer N.F., Lewis R.A., Lupski J.R. Analysis of the ABCR (ABCA4) gene in 4-aminoquinoline retinopathy: Is retinal toxicity by chloroquine and hydroxychloroquine related to Stargardt disease? *Am J Ophthalmol*. 2001;131(6):761-6. doi: 10.1016/s0002-9394(01)00838-8.
29. Lee J.Y., Vinayagamoorthy N., Han. K. et al. Association of Polymorphisms of Cytochrome P450 2D6 With Blood Hydroxychloroquine Levels in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(1):184-90. doi: 10.1002/art.39402.
30. Pasaoglu I., Onmez F.E. Macular toxicity after short-term hydroxychloroquine therapy. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(2):289-92. doi:10.4103/ijoo.IJO_732_18.
31. Hernandez Bel L., Monferrer Adsuara C., Hernandez Garfella M. et al. Cervera Taulet E. Early macular toxicity following 2 months of hydroxychloroquine therapy. *Arc Soc Esp Oftalmol*. 2018;93(3):e20-1. doi: 10.1016/j.oftal.2017.12.004.
32. Alanazi M.Q. Drugs may be induced methemoglobinemia. *J Hematol Thrombo Dis*. 2017;5(3):1-5. doi: 10.4172/2329-8790.1000270.
33. El-Solia A., Al-Otaibi K., Ai-Hwiesh A.K. Hydroxychloroquine-induced hypoglycaemia in non-diabetic renal patient on peritoneal dialysis. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017223639. doi: 10.1136/bcr-2017-223639.
34. Ünübol M., Ayhan M., Guney E. Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a patient treated for rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(1):46-7. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182098e1f.
35. Moseley R.H. Macrolide antibiotics. Hepatotoxicity of antimicrobials and antifungal agents. In *Drug-induced Liver Disease*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier. 2013; pp. 466-7.
36. Longo G., Valenti C., Gandini G. et al. Azithromycin-induced intrahepatic cholestasis. *Am J Med*. 1997;102(2):217-8.
37. Owens R.C. Jr., Nolin T.D. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: points of interest. *Clin Infect Dis*. 2006;43(12):1603-11. doi: 10.1086/508873.
38. Ray W.A., Murray K.T., Hall K. et al. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(20):1881-90. doi:10.1056/nejmoa1003833.
39. Ryom L., Mocroft A., Kirk O. et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis*. 2013;207(9):1359-69. doi: 10.1093/infdis/jit043.
40. Mocroft A., Lundgren J.D., Ross M. et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *The Lancet HIV*. 2016;3(1):e23-32. doi:10.1016/S2352-3018(15)00211-8.
41. Shafi T., Choi M.J., Racusen L.C. et al. Ritonavir-induced acute kidney injury: kidney biopsy findings and review of literature. *Clin Nephrol*. 2011;75(Suppl 1):60-4. doi: 10.5414/cn106469.
42. Izzedine H., Harris M., Perazella M.A. The nephrotoxic effects of HAART. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(10):563-73. doi: 10.1038/nrneph.2009.142.
43. Chughlay M.F., Njuguna C., Cohen K. et al. Acute interstitial nephritis caused by lopinavir/ritonavir in a surgeon receiving antiretroviral postexposure prophylaxis. *AIDS*. 2015; 29(4):503-4. doi: 10.1097/QAD.0000000000000563.
44. Fichtenbaum C.J., Gerber J.G., Rosenkranz S.L. et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS*. 2002; 16(4):569-77. doi: 10.1097/00002030-200203080-00008.
45. Baeza M.T., Merino E., Boix V. et al. Nifedipine-lopinavir/ritonavir severe interaction: a case report. *AIDS*. 2007;21(1):119-20. doi:10.1097/qad.0b013e3280117f6f.
46. Noor M.A., Parker R.A., O'Mar E. et al. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *AIDS*. 2004; 18(16):2137-44. doi:10.1097/00002030-200411050-00005.
47. Rose-John S., Winthrop K., Calabrese L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(7):399-409. doi: 10.1038/nrrheum.2017.83.
48. Hunter C., Jones S. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015; 16(5):448-57. doi: 10.1038/ni.3153.
49. Campbell L., Chen C., Bhagat S.S., et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):552-62. doi:10.1093/rheumatology/keq343.
50. McCarty D., Robinson A. Efficacy and safety of sarilumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(3):61-7. doi: 10.1177/1759720X17752037.
51. Schiff M.H., Kremer J.M., Jahreis A. et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Research & Therapy*. 2011;13(5):R141. doi:10.1186/ar3455.
52. Pardeo M., Wang J., Ruperto N. et al. Neutropenia During Tocilizumab Treatment Is Not Associated With Infection Risk in Systemic or Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2019;46(9):1117-26. doi:10.3899/jrheum.180795.
53. Emery P, Rondon J, Parrino J, et al. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(5):849-58. doi:10.1093/rheumatology/key361.

54. Pawar A., Desai, R.J., Solomon D.H. et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(4):456-64. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214367.
55. Boyce, E.G., Rogan, E.L., Vyas D. et al. Sarilumab: Review of a Second IL-6 Receptor Antagonist Indicated for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Ann Pharmacother.* 2018;52(8): 780-91. doi: 10.1177/1060028018761599.
56. Vallabhaneni S., Chiller T.M. Fungal Infections and New Biologic Therapies. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(5):29. doi: 10.1007/s11926-016-0572-1.
57. Schiff M.H., Kremer J.M., Jahreis A. et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R141. doi:10.1186/ar3455.
58. Winthrop K.L., Mariette X., Silva J.T. et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(Suppl 2):S21-40. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.002.
59. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. 2012. [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643176/>
60. Flaig T., Douros A., Bronder E. et al. Tocilizumab-induced pancreatitis: case report and review of data from the FDA Adverse Event Reporting System. *J Clin Pharm Ther.* 2016; 41(6):718-21. doi: 10.1111/jcpt.12456.
61. Gout T., Ostor A.J., Nisar M.K. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. *Clin Rheumatol.* 2011;30(11):1471-4. doi: 10.1007/s10067-011-1827-x.
62. Peura D. Stress-related mucosal damage. *Clin Ther.* 1986; 8(A):14-23.
63. Curtis J.R., Lanasa A., John A. et al. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64(12):1819-28. doi: 10.1002/acr.21764.
64. Pfeil J., Grulich-Henn J., Wenning D. et al. Multiple upper gastrointestinal perforations in a 15-year-old patient treated with tocilizumab. *Rheumatology.* 2014;53(9):1713-4. doi: 10.1093/rheumatology/keu032.
65. Xie, F., Yun, H., Bernatsky, S. et al. Brief Report: Risk of Gastrointestinal Perforation Among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or Other Biologic Treatments. *Arthritis & Rheumatology.* 2016;68(11):2612-7. doi: 10.1002/art.39761.
66. Kappos L., Polman C.H., Freedman M.S. et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006;67(7):1242-9. doi:10.1212/01.wnl.0000237641.33768.8d.
67. Manfredi G., Kotzialis G.D., Sani G. et al. Persistent interferon- β -1b-induced psychosis in a patient with multiple sclerosis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 2010;64(5):584-6. doi:10.1111/j.1440-1819.2010.02122.x.
68. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD). 2012. Beta Interferon. [Updated 2018 May 4]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548080/>.
69. Winthrop K., Genovese M., Harigai M. et al. Serious infection and associated risk factors in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis treated with baricitinib. Oral Presentations. 2017. [Electronic resource]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_en.pdf
70. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): 2012. Baricitinib. [Updated 2018 Oct 20]. [Electronic resource]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_en.pdf.
71. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(5):1094-9. doi: 10.1111/jth.14817.
72. Ahmed I., Majeed A., Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J.* 2007;83(983):575-82. doi: 10.1136/pgmj.2007.059188.
73. Lee G.M., Arepally G.M. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(3):541-63. doi: 10.1016/j.hoc.2013.02.001.
74. Lubenow N., Hinz P., Thomaschewski S. et al. The severity of trauma determines the immune response to PF4/heparin and the frequency of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2010; 115(9):1797-803. doi: 10.1182/blood-2009-07-231506.
75. Prandoni P., Siragusa S., Girolami B. et al. BELZONI Investigators Group. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005;106(9):3049-54. doi: 10.1182/blood-2005-03-0912.
76. Testa S., Prandoni P., Paoletti O. et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost.* 2020. Online ahead of print. doi: 10.1111/jth.14871.
77. Li M.Y., Li L., Zhang Y. et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
78. Ferrario C.M., Jessup J., Chappell M.C. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005;111(20):2605-2610. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
79. Bavishi C., Maddox T.M., Messerli F.H. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection and renin angiotensin system blockers. *JAMA Cardiol.* 2020. Online ahead of print. doi:10.1001/jamacardio.2020.1282.
80. Zhang H., Penninger J.M., Li Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46(4):586-90. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.