

Ардашев А. В.<sup>1,13</sup>, Озерофф О.<sup>2</sup>, Сансалоне Р.<sup>2</sup>, Желяков Е. Г.<sup>1,13</sup>, Каппато Р.<sup>3,4</sup>, Снежицкий В. А.<sup>5,13</sup>, Канорский С. Г.<sup>6</sup>, Абзалиева С. А.<sup>7,13</sup>, Беленков Ю. Н.<sup>1</sup>, Карпенко Ю. И.<sup>8,13</sup>, Пуоджюкинас А.<sup>9,13</sup>, Сайганов С. А.<sup>10,13</sup>, Сантини Л.<sup>11</sup>, Сперанса Р.<sup>2</sup>, Яковлева М. В.<sup>12,13</sup>, Колоцей Л. В.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

<sup>2</sup> Аргентинское общество аритмий (SADEC), Буэнос-Айрес, Аргентина

<sup>3</sup> Европейское аритмологическое общество (ECAS)

<sup>4</sup> Научно-исследовательский госпиталь Хуманитас, Милан, Италия

<sup>5</sup> УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия

<sup>7</sup> Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Алма-Ата, Казахстан

<sup>8</sup> Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

<sup>9</sup> Клиника кардиологии Каунасской медицинской академии Литовского медицинского университета наук здоровья, Каунас, Литва

<sup>10</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>11</sup> Госпиталь Джовани Батиста Грасси, Рим, Италия

<sup>12</sup> Клиника «Медэлект», Москва, Россия

<sup>13</sup> Евразийская Аритмологическая Ассоциация (EURA)

## РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРАЗИЙСКОЙ АРИТМОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ (EURA), АРГЕНТИНСКОГО ОБЩЕСТВА АРИТМИЙ (SADEC) И ЕВРОПЕЙСКОГО АРИТМОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА (ECAS) ПО ПРОВЕДЕНИЮ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА И ПРОВОДИМОСТИ И КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Представлена информация о возможных проаритмических эффектах препаратов, используемых для лечения больных с коронавирусной инфекцией COVID-19, и особенностях терапии коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с нарушениями ритма и проводимости сердца, получающих постоянную антиаритмическую терапию. Цель: предоставить информацию сотрудникам медицинских подразделений любого уровня и прежде всего первичного лечебного звена о возможных проаритмических эффектах препаратов, используемых для лечения коронавирусной инфекции COVID-19 и особенностях терапии коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с нарушениями ритма и проводимости сердца, получающих постоянную антиаритмическую терапию.

**Ключевые слова** Коронавирусная инфекция (COVID-19); антиаритмическая терапия; гидроксихлорохин; интервал QT; полиморфная желудочковая тахикардия torsades de pointes

**Для цитирования** Ardashov A.V., Oseroff O., Sansalone R., Zhelyakov E.G. Cappato R., Snezhitskiy V.A. et al. Recommendations for the Management of COVID 19 Patients Regarding Proarrhythmic Effects of Some Current Treatments, Specifically if These Patients Suffer From Arrhythmias, and for Those Receiving Antiarrhythmic Therapy. Eurasian Arrhythmology Association (EURA), Argentinean Society of Arrhythmias (SADEC), European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS). Kardiologia. 2020;60(10):1–9. [Russian: Ардашев А. В., Озерофф О., Сансалоне Р., Желяков Е. Г., Каппато Р., Снежицкий В. А. и др. Рекомендации Евразийской аритмологической ассоциации (EURA), Аргентинского общества аритмий (SADEC) и Европейского аритмологического общества (ECAS) по проведению антиаритмической терапии у пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости и коронавирусной инфекцией COVID-19. Кардиология. 2020;60(10):1–9].

**Автор для переписки** Ардашев Андрей Вячеславович E-mail: ardashov@yahoo.com

### 1. Введение

Пандемия COVID-19 представляет собой серьезный вызов глобальной системе здравоохранения, поскольку количество инфицированных составляет миллионы, а препараты с убедительно доказанной клинической эффективностью в настоящее время отсутствуют [1]. Перечень лекар-

ственных средств предполагаемого позитивного действия у больных с COVID-19, применяемых не по назначению («off-label»), несмотря на отсутствие точных данных об их результативности, как правило, включает хлорохин/гидроксихлорохин, ингибиторы протеаз (обычно лопинавир-ритонавир) и азитромицин [2–4].

Одной из основных проблем при лечении этими препаратами является риск удлинения скорректированного интервала QT (QTc) с развитием угрожающей жизни желудочковой тахикардии *torsades de pointes*. Такой риск может существенно повышаться у пациентов с COVID-19 из-за действия ряда факторов: прямого повреждения миокарда в результате воспалительного каскада или высвобождения цитокинов; острого коронарного синдрома по причине дестабилизации атеросклеротических бляшек, вызванной воспалением; повреждения микрососудистого русла вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и тромбоза; прямого проникновения вируса в кардиомиоциты путем связывания с рецепторами ACE2; гипоксемии в сочетании с повышенными метаболическими потребностями сердца, что приводит к повреждению миокарда, сходному с инфарктом миокарда 2-го типа [5–7]. Во время COVID-19 риск удлинения интервала QTc может значительно возрасти на фоне преобладающей или переходящей брадикардии, а также при одновременном приеме удлиняющих интервал QTc препаратов и/или электролитном дисбалансе (гипокалиемия, гипомagneмия). С одной стороны, COVID-19 (лихорадка, гипоксия, адренергический тонус и др.) провоцирует нарушения ритма сердца, для лечения которых применяются антиаритмические препараты, с другой – пациенты могут получать ранее назначенную противоаритмическую фармакотерапию, к которой добавляют средства, предположительно эффективные при COVID-19. Суммарное влияние комбинации указанных препаратов на продолжительность интервала QTc у пациентов с COVID-19 способно оказаться значительно более выраженным. В подобной ситуации врачебные решения окажутся эффективными и безопасными только при обязательном учете пользы и риска взаимодействий лекарств.

Данные о потенциальном взаимодействии экспериментальной терапии COVID-19 в отношении риска удлинения интервала QTc и возникновения желудочковой тахикардии *torsades de pointes* доступны на сайте <https://www.covid19-druginteractions.org/>

## 2. Оценка длительности интервала QT

Интервал QT – это временной отрезок электрокардиограммы (ЭКГ) от начала зубца Q до возврата нисходящего колена зубца T к изолинии, отражающий процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков. Удлинение интервала QT на 12-канальной ЭКГ ассоциировано с развитием синкопальных состояний и высоким риском внезапной смерти вследствие развития желудочковой тахикардии *torsades de pointes*.

*Torsades de pointes* – полиморфная желудочковая тахикардия, для которой характерно частое и неравно-

мерное волнообразное изменение амплитуды комплексов QRS, что при затажных эпизодах напоминает форму веретена. Удлинение интервала QT значительно увеличивает риск развития *torsades de pointes*, но эта зависимость не является линейной. Ряд исследований подтверждает, что у пациентов, перенесших *torsades de pointes*, продолжительность интервала QT сопоставима с величиной этого показателя у больных, у которых регистрировались лишь единичные желудочковые экстрасистолы [8]. Большинство эпизодов *torsades de pointes* купируются спонтанно, но всегда существует риск их трансформации в фибрилляцию желудочков, что обуславливает необходимость рассматривать данную форму тахикардии как прогностически крайне неблагоприятную [9] (рис. 1).

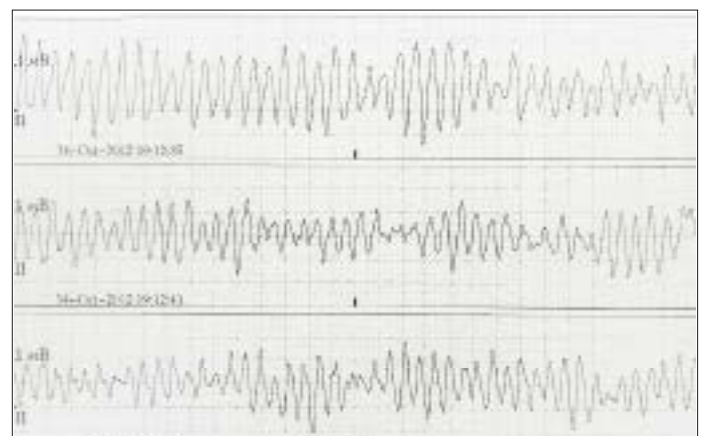
Согласно Рекомендациям АНА/ACCF/HRS по стандартизации и интерпретации ЭКГ интервал QT следует измерять во всех 12 отведениях ЭКГ, а в дальнейших расчетах использовать отведение с наибольшим значением интервала QT (обычно это отведение V<sub>2</sub> или V<sub>3</sub>). Если длительность интервала QT в этом отведении превышает его длительность в других отведениях более чем на 40 мс, измерение может считаться ошибочным, и предлагается использовать значение QT в одном из стандартных отведений [10].

Известно, что продолжительность интервала QT непостоянна и находится в обратной зависимости от частоты сердечных сокращений (ЧСС), что вызывает необходимость расчета QTc. Для расчета QTc традиционно используется введенная в практику в 1920 г. формула Bazett

$$(QTc = QT/\sqrt{RR}),$$

на смену которой предложено несколько десятков других формул, самыми распространенными из которых являются Fridericia, Framingham, Hodges и Spline (Rabkin) [11]. Нормальные и увеличенные значения интервала QT, рассчитанные с использованием этих формул, представлены в табл. 1.

**Рисунок 1.** Пароксизм *torsades de pointes* у 50-летнего пациента с синдромом удлиненного интервала QT



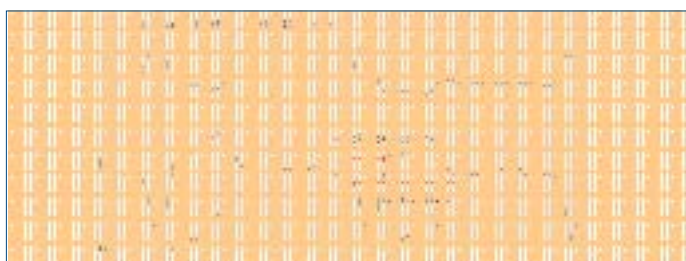
**Таблица 1.** Значения скорректированного интервала QT при использовании наиболее часто употребляемых формул для измерения QTc

Формула для измерения скорректированного интервала QT	Нормальный QTc, мс		Пограничный QTc, мс		Удлиненный QTc, мс	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Bazett ( $QTc = QT / \sqrt{RR}$ )	<430	<440	430–450	440–460	>450	>460
Fridericia ( $QTc = QT / \sqrt[3]{RR}$ )	<429	<438	429–441	438–451	>441	>451
Framingham ( $QTc = QT + 0,154 \times (1 - RR)$ )	<428	<438	428–440	438–450	>440	>450
Hodges ( $QTc = QT + 105 / RR - 105$ )	<428	<436	428–441	436–449	>441	>449
Spline-формула	<430	<430	430–442	430–442	>442	>442

Spline-формула:  $QTc = 523,29 - 76,94B1 (ЧСС) - 101,59B2 (ЧСС) - 130,81B3 (ЧСС) - 144,79B4 (ЧСС) - 196,76B5 (ЧСС) - 231,01B6 (ЧСС) - 247,84B7 (ЧСС) + 9,35f \cdot \text{женский пол} + 0,18 \cdot \text{возраст}$ , где  $B1(x), \dots, B7(x)$  – это 7 ортогональных базисных функций b-сплайна, позволяющих устанавливать нелинейную регрессионную связь между ЧСС и QT.

ЧСС – частота сердечных сокращений.

**Рисунок 2.** ЭКГ 70-летней пациентки с имплантированным электрокардиостимулятором (DDD=60), постоянная желудочковая стимуляция с базовой частотой 60/мин



Затруднения возникают при оценке интервала QT у пациентов с замедлением внутрижелудочкового проведения: при блокадах ножек пучка Гиса, а также при желудочковой электростимуляции. Продолжительность интервала QT у таких пациентов увеличена за счет расширения комплекса QRS, но это не должно автоматически относить их к группе пациентов с высоким риском развития аритмии. При расчете продолжительности интервала QT в подобной ситуации наиболее удобна формула Bogossian

$(QTc = QTc_{БЛНПГ/ЭКС} - 50\% \times QRS_{БЛНПГ/ЭКС})$ , либо формула

$$QTc = QTc - (QRS - 100 \text{ мс}),$$

где БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса, ЭКС – электрокардиостимуляция.

Так, интервал QT у пациентки с постоянной желудочковой стимуляцией (с базовой частотой 60/мин) на ЭКГ, представленной на рис. 2, превышает 500 мс, однако значительную его часть составляет деформированный комплекс QRS. При использовании формулы Bogossian

$$QTc = 540 - (200 \times 50\%) = 440 \text{ мс},$$

что находится в пределах нормы.

### 3. Оценка тяжести течения коронавирусной инфекции COVID-19

Оценка тяжести проводится путем совокупной оценки выраженности симптоматики, клинических данных, рентгенологической картины. Тяжесть поражения лег-

ких на компьютерной томограмме коррелирует с тяжестью заболевания, поэтому представляется рациональным проводить оценку вовлеченности легочной ткани.

О легком течении заболевания свидетельствует наличие не более 3 очагов уплотнения по типу «матового стекла», о среднем – более 3 очагов или участков уплотнения по типу «матового стекла» и о тяжелом – уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с очагами консолидации или диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями [12].

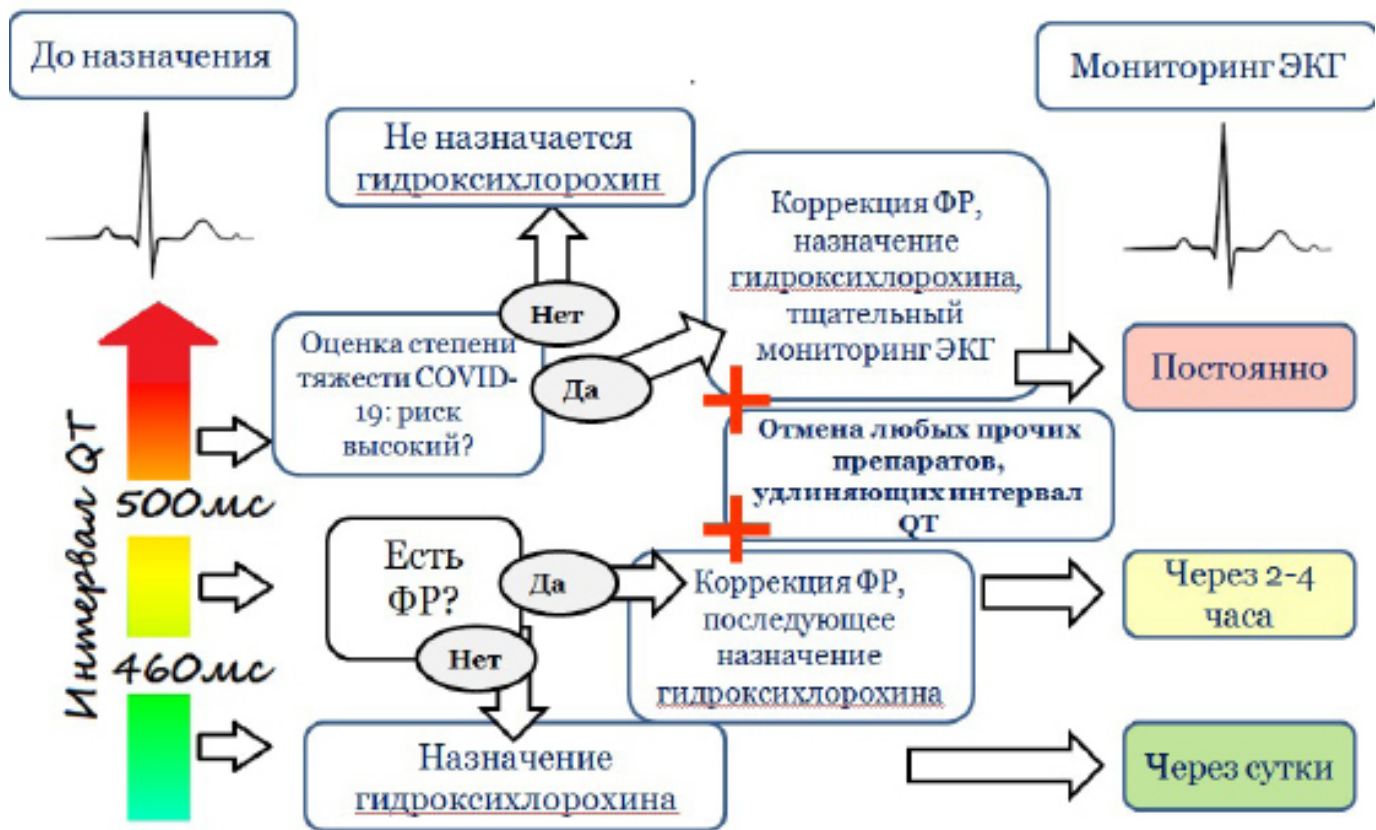
## 4. Назначение препаратов для лечения COVID-19, удлиняющих интервал QT, у пациентов, ранее не получавших антиаритмическую терапию

### 4.1. Категория низкого риска развития аритмогенного и проаритмического эффектов

Согласно протоколу, опубликованному клиникой Мейо 25 марта 2020 г., к этой группе пациентов могут быть отнесены больные COVID-19 с длительностью интервала QTcBazett <470 мс для мужчин, <480 мс для женщин и <460 мс для детей младше 17 лет без сопутствующих факторов риска (ФР):

- подтвержденный врожденный синдром удлиненного интервала QT;
- удлинение интервала QT в ответ на прием лекарственного препарата в анамнезе;
- постоянный прием препаратов, удлиняющих интервал QT (антиаритмические, антидепрессанты и т. п.);
- использование в терапии COVID-19 препарата лопинавир/ритонавир;
- структурное заболевание сердца;
- брадикардия (ЧСС менее 50/мин);
- гипокалиемия (уровень калия в сыворотке крови менее 3,5 ммоль/л);
- хроническая почечная или печеночная недостаточность.

Рисунок 3. Алгоритм действий при назначении гидроксихлорохина с учетом продолжительности интервала QT и факторов риска (ФР) возникновения torsades de pointes (Algorithm of actions when prescribing hydroxychloroquine, taking into account the duration of the QT interval and risk factors (RF) for the occurrence of torsades de pointes)



Считается, что такие пациенты имеют низкую вероятность возникновения желудочковых нарушений ритма, и гидроксихлорохин (или иной препарат, удлиняющий интервал QT) может быть назначен им непосредственно после записи ЭКГ с расчетом скорректированного интервала QT [13]. Если на фоне введения гидроксихлорохина на следующий день на ЭКГ наблюдается интервал QT более 500 мс или появляется желудочковая экстрасистолия, использование гидроксихлорохина целесообразно прекратить (рис. 3, 4).

#### 4.2. Категория умеренного риска развития аритмогенного и проаритмического эффектов

К группе умеренного риска развития желудочковых аритмий должны быть отнесены пациенты с COVID-19 и удлинением интервала QT, не превышающим 500 мс, а также больные с сопутствующими ФР (см. пункт 4.1.). У таких пациентов должны быть предприняты усилия для коррекции сопутствующих электролитных аномалий (прежде всего гипокалиемии). При легком течении COVID-19 (наличие не более 3 очагов уплотнения по типу «матового стекла») следует отменить любые препараты, удлиняющие интервал QT, но не имеющие существенного значе-

ния для оказания симптоматической помощи пациенту (антигистаминные, седативные препараты и т. п.). Так, у более молодых пациентов с легкими проявлениями COVID-19 и существенным удлинением интервала QT целесообразно отказаться от лечения, так как риск развития угрожающей аритмии может перевесить риск развития острого респираторного дистресс-синдрома, связанного с COVID-19.

Однако при среднетяжелом (более 3 очагов или участков уплотнения по типу «матового стекла») и тяжелом (уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с очагами консолидации или диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями) течении, а также у более пожилых пациентов (60–65 лет и старше) с прогрессирующим ухудшением респираторных симптомов или сопутствующими заболеваниями высокого риска респираторных осложнений (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, дисфункция почек, ожирение, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность) польза от назначения препаратов, удлиняющих QTc, может превышать риск возникновения желудочковых аритмий. В таких случаях

Рисунок 4. Алгоритм действий при назначении гидроксихлорохина в зависимости от данных мониторинга ЭКГ



ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; TdP – torsades de pointes (полиморфная желудочковая тахикардия типа пируэт).

после максимальной коррекции ФР следует рассмотреть назначение этих препаратов, включая гидроксихлорохин, с последующим мониторингом ЭКГ через каждые 2–4 ч после назначения (см. рис. 3). К схеме терапии можно добавить бета-адреноблокатор (предпочтительнее надолол) в терапевтической дозе. Если при этом на ЭКГ наблюдается удлинение интервала QT более 500 мс либо увеличение дисперсии интервала QT более 60 мс, или появляется желудочковая экстрасистолия, использование этих препаратов также целесообразно прекратить (см. рис. 4).

#### 4.3. Категория высокого риска развития аритмогенного и проаритмического эффектов

Пациенты с интервалом QTc, превышающим 500 мс (с QRS  $\leq$  120 мс), подвергаются повышенному риску еще большего удлинения интервала QT и возникновения полиморфной желудочковой тахикардии. Решение о назначении терапии, удлиняющей интервал QT, например гидроксихлорохином, в подобной ситуации должно оставаться за консилиумом врачей с обязательным участием кардиолога. В случае принятия решения о назначении терапии, удлиняющей интервал QT у таких пациентов, следует обеспечить возможность постоянного мониторинга ЭКГ всеми доступными средствами (прикроватный монитор, носимые регистраторы, включая гаджеты) и незамедлительного применения автоматического наружного дефибриллятора, а значит предусмотреть возможность его размещения в непосредственной близости от пациента (см. рис. 3).

#### 4.4. Комбинированное назначение препаратов, удлиняющих интервал QT, и риск развития аритмогенного и проаритмического эффектов

Актуальным является вопрос о возможности сочетанного назначения двух и более препаратов, удлиняющих интервал QT (например, гидроксихлорохина и азитромицина). В ряде исследований комбинации препаратов, удлиняющих интервал QTc, не вызывали большей степени удлинения интервала QTc, чем прием одного препарата (например, домперидон и ондансетрон) [14, 15]. Однако в недавнем исследовании A. Meid и соавт. [16] сделан вывод о том, что препараты с подтвержденным (но не с вероятным или условным) риском развития torsades de pointes по классификации AZCERT оказывают аддитивное влияние на продолжительность фазы реполяризации [16]. Таким образом, при наличии ФР фатальной аритмии (см. ранее) целесообразно избегать назначения подобных комбинаций препаратов, а если это невозможно, то назначать их на максимально короткий срок, осуществляя постоянный мониторинг ЭКГ и уровня электролитов в крови. При легком течении COVID-19 (наличие не более 3 очагов уплотнения по типу «матового стекла») следует по возможности избегать назначения любых препаратов, удлиняющих интервал QT. При среднетяжелом (см. выше раздел 3) и тяжелом течении, а также у более пожилых пациентов (60–65 лет и старше) с прогрессирующим ухудшением респираторных симптомов или сопутствующими заболеваниями высокого риска респираторных осложнений, польза от комбинированного назначения препаратов, удлиняющих интервал QTc, может превышать риск возникновения желудочковых аритмий. В таких случаях после максимальной коррекции ФР коллегиально, при обязательном участии и контроле кардиологов следует рассмотреть комбинированное назначение этих агентов.

Таблица 2. Шкала Tisdale

Фактор риска	Оценка, баллы
Возраст старше 68 лет	1
Женский пол	1
Лечение петлевым диуретиком	1
Уровень калия в сыворотке крови <3,5 ммоль/л	2
QTc при поступлении >450 мс	2
Острый период инфаркта миокарда	2
Сепсис	3
Острая или декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность	3
Использование одного препарата, удлиняющего интервал QT	3
Использование 2 препаратов и более, удлиняющих интервал QT	6

Для расчета риска удлинения интервала QT у пациентов, находящихся в реанимационных отделениях, предлагаем использовать разработанную в 2013 г. шкалу Tisdale [17] (табл. 2).

Пациенты, набравшие менее 7 баллов, относятся к группе низкого риска лекарственно обусловленного удлинения интервала QT и ассоциированных с ним желудочковых аритмий, от 7 до 11 баллов – к группе умеренного риска, более 11 баллов – к группе высокого риска.

#### **4.5. Практические рекомендации по назначению препаратов, удлиняющих интервал QT, для лечения пациентов с COVID-19, ранее не получавших антиаритмическую терапию**

В настоящее время не существует доказанной эффективной терапии COVID-19, а ее влияние на другие заболевания, в частности нарушения ритма сердца, также остается неясным. Экспериментальные стратегии лечения пневмоний должны учитывать возможность удлинения интервала QT. Следует использовать дифференцированный подход при назначении лечения. При легком течении COVID-19 следует избегать назначения любых препаратов, удлиняющих интервал QT. При среднетяжелом и тяжелом течении, а также у более пожилых пациентов (60–65 лет и старше) с прогрессирующим ухудшением респираторных симптомов или сопутствующими заболеваниями высокого риска респираторных осложнений польза от назначения препаратов, удлиняющих QTc, может превышать риск возникновения желудочковых аритмий. Решение о назначении лечения в таких случаях должно быть индивидуализировано, а принятие решений о применении препаратов – строго коллегиальным.

На основании изложенных данных организационным и научным комитетами, а также Советом учредителей Европейской аритмологической ассоциации предлагаются к практическому клиническому использованию следующие рекомендации по назначению препаратов для лечения пациентов с COVID-19, ранее не получавших антиаритмическую терапию.

#### **Рекомендации по ведению пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19) и удлинением интервала QT**

1. У каждого пациента с коронавирусной инфекцией (COVID-19) при поступлении необходимо выполнять запись стандартной ЭКГ с расчетом интервала QT и скорректированного интервала QT с использованием любой из предложенных для стандартизации формул.
2. Необходимо добиваться максимального устранения ФР удлинения интервала QT, осуществлять коррекцию электролитного обмена (особенно у пациентов с симптомами диареи), проводить ежедневный мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

3. Необходимо отменить прием любых препаратов, удлиняющих интервал QT, но не являющихся жизненно необходимыми для пациента.
4. У пациентов с нарушениями внутрижелудочкового проведения и имплантированными внутрисердечными устройствами с постоянной желудочковой стимуляцией для устранения риска гиперкоррекции при вычислении скорректированного интервала QT следует использовать формулу Bogossian (или иную формулу, разработанную для подобных пациентов).
5. Стратификацию риска возникновения угрожающих жизни аритмий у пациентов, находящихся в стационарных отделениях, следует проводить с учетом длительности интервала QT и сопутствующих ФР; у пациентов, находящихся в отделении анестезиологии-реанимации – с использованием шкалы Tisdale; уровень риска учитывать при назначении терапии коронавирусной инфекции (COVID-19).
6. При возникновении пароксизма torsades de pointes применение гидроксихлорохина, азитромицина и иных препаратов, удлиняющих интервал QT, следует немедленно прекратить, для купирования использовать внутривенное болюсное введение 2 г 25% раствора сульфата магния с последующим капельным введением со скоростью 2–4 мг в минуту (класс показаний IIIa).

#### **5. Назначение препаратов, удлиняющих интервал QT, у пациентов, получающих антиаритмическую терапию**

Следует с осторожностью реализовывать экспериментальные стратегии лечения пневмоний, вызванных COVID-19, у пациентов, получающих антиаритмическую терапию. Потенциальный риск опасного взаимодействия антиаритмических препаратов и средств лечения COVID-19 в отношении возникновения желудочковой проаритмии вследствие удлинения интервала QT целесообразно подразделять на высокий (сочетанное назначение препаратов следует исключить), умеренный (требуются корректировка доз и тщательный мониторинг) и низкий (требуются корректировка доз, но тщательный мониторинг обычно не нужен). Имеющиеся данные о потенциальном взаимодействии экспериментальной терапии COVID-19 в отношении риска удлинения интервала QT и возникновения желудочковой тахикардии torsades de pointes доступны на сайте <https://www.covid19-druginteractions.org/>

##### **5.1. Высокий риск взаимодействия лекарств**

Хлорохин/гидроксихлорохин имеет высокий риск взаимодействия с дофетилидом, соталолом, амиодароном, флекаинидом и мексилетином.

Азитромицин имеет высокий риск взаимодействия с дофетилидом, соталолом, амиодароном, флекаинидом, дизопирамидом и пропафеноном.

Лопинавир/ритонавир имеет высокий риск взаимодействия с дофетилидом, соталолом, амиодароном, дронедазоном, флекаинидом и дизопирамидом.

### 5.2. Умеренный риск взаимодействия лекарств

Хлорохин/гидроксихлорохин имеет умеренный риск взаимодействия с хинидином, дизопирамидом, пропафеноном и дигоксином; низкий – с бета-адреноблокаторами и верапамилом.

Азитромицин имеет умеренный риск взаимодействия с бета-адреноблокаторами и дигоксином.

Лопинавир/ритонавир имеет умеренный риск взаимодействия с лидокаином, мексилетином, пропафеноном, хинидином, бета-адреноблокаторами, верапамилом, дилтиаземом и дигоксином.

### 5.3. Низкий риск взаимодействия лекарств

Тоцилизумаб имеет низкий риск взаимодействия с амиодароном и хинидином.

Нет данных об отрицательном кардиотропном взаимодействии рибавирина и ремдесвира со средствами фармакотерапии аритмий.

### 5.4. Тактика антиаритмического лечения пациентов с COVID-19

Выбор тактики антиаритмического лечения должен основываться на ранее разработанных клинических рекомендациях. С целью предотвращения ятрогенного удлинения интервала QTc и желудочковой тахикардии torsades de pointes при фармакотерапии COVID-19 разработаны специальные методические рекомендации [13]. Учитывая перечисленные риски и показания к применению отдельных антиаритмических препаратов при определенных нарушениях ритма сердца, можно предположить возможные варианты врачебной тактики применительно к COVID-19.

#### 5.4.1. Рецидив фибрилляции/трепетания предсердий.

Более вероятен при COVID-19, являющейся комплексным провоцирующим фактором (гипокалиемия, гипомagneмизация, метаболический ацидоз, применение добутамина и дофамина, аппаратная искусственная вентиляция легких, перегрузка объемом, повышение симпатического тонуса, воспаление, ишемия, бактериальная суперинфекция и повреждение миокарда), и ассоциируется с ухудшением прогноза [18].

При дестабилизации гемодинамики из-за возникновения фибрилляции/трепетания предсердий амиодарон является антиаритмическим препаратом выбора для восста-

новления и поддержания синусового ритма, однако его сочетания с гидроксихлорохином или азитромицином следует избегать. При рассмотрении возможности применения амиодарона предполагаемая польза от лечения должна превышать риск проаритмии из-за удлинения интервала QT. В затруднительной ситуации альтернативой амиодарону может являться электрическая кардиоверсия. У госпитализированных пациентов с COVID-19, получающих противовирусное лечение, и имеющих рецидивирующие фибрилляцию/трепетание предсердий без гемодинамической нестабильности, прекращение приема антиаритмических препаратов (соталол, амиодарон, пропафенон, флекаинид) может являться предпочтительным. После их отмены показана терапия для контроля частоты желудочковых сокращений с помощью бета-адреноблокаторов (или верапамила, или дилтиазема) в отсутствие противопоказаний, в сочетании с дигоксином или без него с учетом лекарственного взаимодействия. После выздоровления от COVID-19 следует повторно оценить аргументы в пользу выбора контроля частоты желудочковых сокращений или восстановления и поддержания синусового ритма.

#### 5.4.2. Дебют злокачественной желудочковой аритмии

При COVID-19 ее первое возникновение является маркером острого повреждения миокарда и может требовать более агрессивного иммуносупрессивного и противовирусного лечения. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и желудочковыми аритмиями в анамнезе COVID-19 может играть роль триггера желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков [7].

При *устойчивой мономорфной желудочковой тахикардии* у пациентов, принимающих противовирусные препараты, удлиняющие интервал QT, особенно в случаях проведения искусственной вентиляции легких, должна рассматриваться электрическая кардиоверсия; при относительно стабильной гемодинамике у пациентов, получающих противовирусные препараты, удлиняющие интервал QT, можно рассматривать внутривенное введение прокаинамида или лидокаина; при структурном заболевании сердца и предсуществующем нарушении функции левого желудочка может рассматриваться внутривенное введение амиодарона (следует избегать его сочетания с гидроксихлорохином и азитромицином из-за влияния на продолжительность интервала QTc). Польза планируемого лечения должна превышать риск проаритмии из-за удлинения интервала QT.

У больных с тяжелой COVID-19 и *рецидивирующей устойчивой желудочковой тахикардией/рецидивирующей фибрилляцией желудочков* амиодарон является антиаритмическим препаратом выбора. Однако его комбинации с гидроксихлорохином и/или азитромицином следует из-

бегать, а польза от лечения должна превышать риск проаритмии из-за удлинения интервала QT. Целесообразны добавление бета-адреноблокаторов (например, эсмола) и седация.

#### 5.4.3. Профилактика желудочковой тахикардии *torsades de pointes* при COVID-19

Профилактика желудочковой тахикардии особенно актуальна при лечении удлиняющими интервал QT противовирусными лекарственными средствами (гидрохлорохин и азитромицин) в сочетании с антиаритмическими препаратами (особенно соталолом), электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипомagneмиемия), дисфункцией почек и/или брадикардией, особенно у женщин, пациентов с гипертрофией и/или сниженной функцией левого желудочка. Для предупреждения рецидива желудочковой тахикардии необходимо отменить все препараты, удлиняющие интервал QT, обеспечить уровень калия в сыворотке крови более 4,5 ммоль/л, ввести внутривенно сульфат магния, увеличить ЧСС путем отмены брадикардических агентов и, если потребуется, применить изопроterenол (противопоказан при синдроме врожденного удлинения интервала QT) или временную учащающую электрокардиостимуляцию.

## 6. Риск взаимодействия антибиотиков, применяемых для лечения COVID-19, с антиаритмическими препаратами

### 6.1. Риск возникновения *torsades de pointes*

Антибиотики из групп макролидов и фторхинолонов относятся к препаратам, вызывающим дозозависимое удлинение интервала QT и имеющим доказанный риск возникновения *torsades de pointes*, поэтому противопоказано их сочетанное назначение с антиаритмическими препаратами IA класса, IC класса (флекаинид) и III класса. Единичные случаи возникновения *torsades de pointes* описаны для метронидазола, ко-тримоксазола и пиперациллина-тазобактама, поэтому их сочетанное применение с указанными антиаритмическими препаратами нежелательно. [19–22].

### 6.2. Воздействие на цитохром P450

Большая часть антиаритмических препаратов подвергается метаболизму в печени с помощью цитохрома P450, поэтому антибиотики, выступающие в роли индукторов или ингибиторов изоферментов этого цитохрома, влияют на концентрацию и эффекты антиаритмических препаратов.

Так, некоторые макролиды (кларитромицин, эритромицин и тролеандомицин) являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, и их назначение приводит к увеличению концентрации в плазме и учащению побочных эффектов метаболизирующихся с помощью этого изофермента пропafenона (проаритмические эффекты), верапамила и дилтиазема (гипотония, брадикардия, атриовентрикулярная блокада) [23]. Более безопасной альтернативой в подобных случаях может выступать азитромицин.

Ципрофлоксацин как сильный ингибитор изофермента CYP1A2 повышает концентрацию мексилетина в плазме крови и увеличивает риск развития его побочных эффектов (головокружение, тремор, проаритмогенные эффекты) [24], поэтому альтернативным вариантом может послужить назначение другого антибиотика из группы фторхинолонов.

Рифампицин, рассматриваемый в качестве потенциального средства для терапии COVID-19, являясь индуктором изофермента CYP2D6, ускоряет метаболизм, снижает концентрацию в плазме и терапевтические эффекты мексилетина, пропafenона, этацизина, аллапинина, липофильных бета-адреноблокаторов (карведилол, метопролол, пропранолол), амиодарона, соталола, верапамила и дилтиазема [25], что ограничивает возможность его применения у пациентов, получающих антиаритмическую терапию.

### 6.3. Иные эффекты антибиотиков

Полипептидный антибиотик линезолид, используемый в терапии вторичных инфекций у пациентов с COVID-19, имеет свойства слабого ингибитора моноаминоксидазы, что при сочетанном назначении с бета-адреноблокаторами может приводить к развитию ортостатической гипотензии вследствие функционального блока симпатических нейротрансмиттеров, поэтому при подобной комбинации препаратов следует проводить мониторинг артериального давления, особенно в первую неделю лечения.

Сочетанное применение линезолида и амиодарона повышает риск развития и прогрессирования периферической полинейропатии, особенно у пациентов с сахарным диабетом и в возрасте старше 60 лет, поэтому нежелательно их длительное сочетанное применение.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Статья поступила 20.07.20

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jama.2020.6019
2. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International



- Journal of Antimicrobial Agents. 2020;105949. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
3. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raouf D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;55(4):105932. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
  4. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(19):1787–99. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
  5. Lala A, Johnson KW, Russak AJ, Paranjpe I, Zhao S, Solani S et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized with COVID-19 Infection. *Cardiovascular Medicine*. preprint. DOI: 10.1101/2020.04.20.20072702 [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.20.20072702>]. 2020.
  6. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020;CIRCULATIONAHA.120.047549. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
  7. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;e201017. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
  8. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant T–U Waves Precede Torsades de Pointes in Long QT Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(2):143–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.043
  9. Kalatsei L.V., Snezhitskiy V.A. Long QT syndrome. Part 2. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2018;16(5):533–41. [Russian: Колоцей Л.В., Снежицкий В.А. Синдром удлиненного интервала QT. Часть 2. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2018;16(5):533–41]. DOI: 10.25298/2221-8785-2018-16-5-533-541
  10. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(11):982–91. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.014
  11. Kalatsei L.V., Snezhitskiy V.A. Methodological approaches to measuring and estimating the duration of QT interval of a standard electrocardiogram. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(1):99–105. [Russian: Колоцей Л.В., Снежицкий В.А. Методологические подходы к измерению и оценке длительности интервала QT стандартной электрокардиограммы. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019;17(1):99–105]. DOI: 10.25298/2221-8785-2019-17-1-99-105
  12. Liang T. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. Zhejiang University School of Medicine;2020. - 68 p. [Av. at: [http://education.almazovcentre.ru/wp-content/uploads/2020/03/Spravochnik\\_po\\_profilaktike\\_i\\_lecheniju\\_COVID\\_19.pdf](http://education.almazovcentre.ru/wp-content/uploads/2020/03/Spravochnik_po_profilaktike_i_lecheniju_COVID_19.pdf)]
  13. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clinic Proceedings*. 2020;95(6):1213–21. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.03.024
  14. Charbit B, Alvarez JC, Dasque E, Abe E, Démolis JL, Funck-Brentano C. Droperidol and Ondansetron-induced QT Interval Prolongation: A Clinical Drug Interaction Study. *Anesthesiology*. 2008;109(2):206–12. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31817fd8c8
  15. Hreiche R, Plante I, Drolet B, Morissette P, Turgeon J. Lengthening of Cardiac Repolarization in Isolated Guinea Pigs Hearts by Sequential or Concomitant Administration of Two IKr Blockers. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011;100(6):2469–81. DOI: 10.1002/jps.22437
  16. Meid AD, Bighelli I, Mächler S, Mikus G, Carrà G, Castellazzi M et al. Combinations of QTc-prolonging drugs: towards disentangling pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in their potentially additive nature. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2017;7(12):251–64. DOI: 10.1177/2045125317721662
  17. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR et al. Development and Validation of a Risk Score to Predict QT Interval Prolongation in Hospitalized Patients. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2013;6(4):479–87. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152
  18. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jama.2020.4683
  19. Albert RK, Schuller JL. Macrolide Antibiotics and the Risk of Cardiac Arrhythmias. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;189(10):1173–80. DOI: 10.1164/rccm.201402-0385CI
  20. Cornett E, Novitch MB, Kaye AD, Pann CA, Bangalore HS, Allred G et al. Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review. *Postgraduate Medicine*. 2017;129(7):715–24. DOI: 10.1080/00325481.2017.1362938
  21. Kounas SP, Letsas KP, Sideris A, Efraimidis M, Kardaras F. QT Interval Prolongation and Torsades de Pointes Due to a Coadministration of Metronidazole and Amiodarone. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2005;28(5):472–3. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2005.09348.x
  22. Wiener I, Rubin DA, Martinez E, Postman J, Herman MV. QT prolongation and paroxysmal ventricular tachycardia occurring during fever following trimethoprim-sulfamethoxazole administration. *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York*. 1981;48(1):53–5. PMID: 6970886
  23. Wright AJ, Gomes T, Mamdani MM, Horn JR, Juurlink DN. The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers. *Canadian Medical Association Journal*. 2011;183(3):303–7. DOI: 10.1503/cmaj.100702
  24. Labbe L, Robitaille NM, Lefez C, Potvin D, Gilbert M, O’Hara G et al. Effects of Ciprofloxacin on the Stereoselective Disposition of Mexiletine in Man: Therapeutic Drug Monitoring. 2004;26(5):492–8. DOI: 10.1097/00007691-200410000-00006
  25. Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions. *Current Medical Research and Opinion*. 2013;29(1):1–12. DOI: 10.1185/03007995.2012.747952