

Комолятова В. Н.^{1,2}, Макаров Л. М.^{1,2}

¹ ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница» ФМБА России, «Центр синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков» ФМБА России (ЦСССА), Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

ИНТЕРВАЛ QT У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

С тех пор как в конце 2019 г. был зарегистрирован первый случай заболевания, вирус SARS-CoV-2 и связанная с ним болезнь легких COVID-19 распространились по всему миру и стали угрозой для общественного здравоохранения. Лекарственные препараты, используемые для лечения этого заболевания (азитромицин и гидроксихлорохин), способны приводить к удлинению интервала QT на электрокардиограмме, что увеличивает риск возникновения тахикардии «пируэт» и внезапной смерти. В статье дается обзор потенциальных рисков, связанных с медикаментозной терапией COVID-19, даются рекомендации для ведения пациентов во время пандемии.

Ключевые слова Интервал QT на ЭКГ; COVID-19; внезапная смерть

Для цитирования Komoliatova V.N., Makarov L.M. QT Interval in Patients With COVID-19. *Kardiologiia*. 2020;60(7):11–14. [Russian: Комолятова В. Н., Макаров Л. М. Интервал QT у пациентов с инфекцией COVID-19. *Кардиология*. 2020;60(7):11–14]

Автор для переписки Комолятова Вера Николаевна. E-mail.ru: verakom@list.ru

С тех пор как в конце 2019 г. в Китае впервые был выявлен вирус SARS-CoV-2, связанная с ним болезнь COVID-19 распространилась по всему миру и стала угрозой для общественного здравоохранения [1].

SARS-CoV-2 представляет собой РНК-вирус, патогенетическое действие которого связывают с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2). Наиболее распространенным клиническим симптомом заболевания является лихорадка (88,7%). Другие симптомы включают кашель (67,8%), одышку (18,7%), миалгию или артралгию (14,9%), головную боль (13,6%), диарею (3,8%), боль в горле (13,9%) и усталость (38,1%) [2]. Кроме того, пациенты, страдающие этим заболеванием, могут иметь различные кардиальные проявления. Наблюдение за 1099 пациентами с COVID-19 выявило, что у пациентов с тяжелым поражением по сравнению с пациентами с более мягкими формами заболевания выше распространенность артериальной гипертензии (23,7% против 13,4%) и ишемической болезни сердца (5,8% против 1,8%) [2].

У пациентов, поступающих в отделения интенсивной терапии, по сравнению с пациентами обычных отделений также выше распространенность артериальной гипертензии (58,3% против 21,6%; $p < 0,001$) и сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (25,0% против 10,8%; $p = 0,04$) [1].

Хотя большинство клинических проявлений относятся к дыхательной системе, вирус может влиять непосредственно на сердечно-сосудистую систему [3]. В некоторых исследованиях показано, что кардиальные симптомы (сердцебиения, боли в грудной клетке) были первыми признаками заболевания [4]. Другие опубликованные данные указывают на наличие миокардита, остановку сердца и острую сердечную недостаточность, причиной

которых могут быть как непосредственное повреждающее действие вируса на сердце, так и неспецифические осложнения у пациентов с ССЗ [5].

Помимо дыхательной системы, рецепторы ACE2 расположены непосредственно в других органах человека, включая сердце. К. Kuba и соавт. [6] предположили механизмы, посредством которых SARS-CoV-2 может вызывать повреждение миокарда. К ним относятся непосредственное повреждение вирусом рецепторов ACE2 в сердце (исследования на животных показали, что содержание ACE2 в клетках снижается при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2), «цитокиновый шторм» и воспалительное повреждение кардиомиоцитов [4, 7], о котором свидетельствуют высокие уровни тропонина I у некоторых больных [8]. Эти изменения в миокарде способны вызывать злокачественные аритмии. Следовательно, проаритмогенный эффект COVID-19 потенциально может влиять на исход заболевания. Это имеет наибольшее значение для пациентов с первичным повышенным риском аритмий сердца (наследственные каналопатии). Лечение пациентов с наследственными аритмическими синдромами, такими как синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия в условиях пандемии COVID-19, может оказаться особенно сложным. Помимо непосредственного влияния вируса на миокард, сопутствующие изменения, такие как гипертермия, стресс, электролитные нарушения, могут приводить к возникновению угрожающих жизни аритмий [9].

Особое внимание в связи с этим заслуживают лекарственные препараты, которые используются в настоящее время для лечения COVID-19. Согласно 6-й версии временных методических рекомендаций по профилак-

ке и лечению коронавирусной инфекции, принятых 24 апреля 2020 г., для лечения атипичной пневмонии, связанной с коронавирусами SARS-CoV-2 и MERSCoV, рекомендовано использовать хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир, азитромицин (в комбинации с гидроксихлорохином), препараты интерферонов [10]. Препараты ритонавир, гидроксихлорохин и азитромицин перечислены на сайте www.crediblemeds.org в качестве возможных факторов риска развития «тахикардии-пируэт». Описаны случаи, когда гидроксихлорохин удлинял интервал QT и провоцировал «тахикардию-пируэт» при использовании его для лечения больных с системной красной волчанкой [11–13].

В двух крупных обзорах, посвященных оценке кардиотоксичности противомаларийных препаратов, не выявлено осложнений у пациентов, получающих производные хинолина [14, 15]. В недавно опубликованном мета-анализе 9 исследований COVID-19 сообщается о клинических результатах в общей сложности у 1491 пациента, получавшего хлорохин или гидроксихлорохин [16]. У 2 пациентов из 28, получавших высокую дозу хлорохина (хлорохиндифосфат по 1 г 2 раза в день), развилась желудочковая аритмия. Впоследствии доза препарата была снижена из соображений безопасности. В одном исследовании сообщалось о развитии атриовентрикулярной блокады I степени и блокады левой ножки пучка Гиса у 2 пациентов. Авторы делают выводы о необходимости мониторинга интервала QT у пациентов, получающих лечение этими препаратами.

Широко используемый антибиотик азитромицин может быть причиной удлинения интервала QT [17, 18], развития клинически значимых аритмий [19, 20] и повышения риска внезапной смерти [21]. Пожилой возраст и женский пол рассматриваются как дополнительные факторы риска этих тяжелых осложнений. Азитромицин также может провоцировать полиморфную желудочковую тахикардию [22, 23].

Базовые электрофизиологические исследования показывают, что оба препарата могут провоцировать нарушения ритма путем влияния на электролитные токи в каналах кардиомиоцитов [24, 25]. Эффект комбинации этих агентов на интервал QT или риск развития аритмии не был изучен. Есть очень ограниченные данные, оценивающие безопасность комбинированной терапии азитромицином и гидроксихлорохином. E. Chorin и соавт. [26] опубликовали результаты наблюдения за 84 пациентами с COVID-19, которые в течение 5 дней получали пероральное лечение гидроксихлорохином и азитромицином. Гидроксихлорохин назначался в дозе 400 мг 2 раза в день в течение 1-го дня, а затем доза его была снижена в 2 раза; азитромицин использовался в дозе 500 мг/сут. Авторы исследования обратили внимание на удлинение интервала QTc в среднем по группе с 435 ± 24 до 463 ± 32 мс на 3-й

день приема препаратов. У 11% пациентов имелось выраженное удлинение интервала QT (более 500 мс). В этой группе интервал QTc удлинился с 447 ± 30 до 527 ± 17 мс. Ни у одного пациента не была зарегистрирована тахикардия типа пируэт. От полиорганной недостаточности умерли 4 больных, у которых имелось умеренное удлинение интервала QT и не было нарушений ритма. Авторы исследования делают вывод о выраженном удлинении интервала QT при комбинированном приеме этих двух препаратов и необходимости тщательного контроля за этим показателем на электрокардиограмме (ЭКГ).

В апреле 2020 г. опубликовано совместное мнение экспертов по ведению пациентов с COVID-19, получающих лечение гидроксихлорохином и азитромицином [27]. В этом руководстве отмечено, что с целью минимизации аритмического риска всем пациентам с исходным удлинением интервала QTc >500 мс или пациентам с известным врожденным синдромом удлиненного интервала QT, получающим эту терапию, необходимо контролировать ЭКГ и при удлинении интервала QTc >500 мс препараты отменять, стараться не использовать другие препараты, которые также могут влиять на величину интервала QT и мониторировать уровень электролитов крови так, чтобы уровень K^+ превышал 4 ммоль/л, а Mg^{2+} – 2 ммоль/л.

Опубликованный в это же время протокол ведения больных с наследственными каналопатиями и COVID-19 рекомендует в случае необходимости назначения дополнительных препаратов, удлиняющих интервал QT, провести контроль ЭКГ через 4 ч от начала приема дополнительного препарата и в отсутствие клинически значимого удлинения интервала QT, желудочковых аритмий терапия может быть продолжена [9]. При появлении этих изменений обязательны отмена препарата и консультация кардиолога. В тех случаях, когда требуется добавление препарата, удлиняющего интервал QT у пациентов без наследственных каналопатий, структурных заболеваний миокарда и выраженной брадикардии, контроль интервала QT на ЭКГ следует провести на следующий день после добавления терапии.

В опубликованном клиническом наблюдении за пациентом с тяжелым течением COVID-19 авторы рекомендуют придерживаться интервала QTc <550 мс и решать вопрос об изменении терапии в случае превышения интервала QTc именно этих значений [28]. В этом случае в качестве препарата, укорачивающего интервал QTc, использовался лидокаин в дозе 75–100 мг для внутривенного введения. Авторы продемонстрировали значительное укорочение интервала QTc на фоне введения этого препарата (QTc укоротился с 620 до 550 мс) и рекомендуют его использовать у больных с выраженным удлинением интервала QTc.

В российских методических рекомендациях по лечению новой коронавирусной инфекции сообщается о том, что у всех пациентов, находящихся на стационарном ле-

чении, необходимо регистрировать ЭКГ, так как вирус обладает кардиотоксическими свойствами [10]. Мониторинг интервала QT необходимо проводить у мужчин в возрасте старше 55 лет, у женщин в возрасте старше 65 лет и всех больных с ССЗ. В этой группе больных запись ЭКГ назначается перед началом лечения и через 5 дней приема препаратов.

В связи с этим необходимо напомнить об особенностях измерения и оценки интервала QT. Интервал QT измеряется от начала комплекса QRS до окончания зубца T и вычисляется в миллисекундах. Величина этого показателя в разных отведениях может отличаться, именно поэтому рекомендовано измерять этот показатель на ЭКГ во II стандартном или в отведении V₅, где он имеет средние значения. Для выявления удлинения или укорочения интервала QT рекомендуют вычислять скорректированный интервал QT (QTc), который рассчитывается по формуле Базетта: измеренный интервал QT, деленный на корень квадратный из предшествующего ему интервала RR [29].

$$QTc \text{ (мсек)} = QT \text{ (мсек)} / \sqrt{RR(c)}$$

Об удлинении интервала QT можно судить при увеличении интервала QTc более 450 мс у мужчин и более 460 мс у женщин [30].

Выводы

1. Всем пациентам с COVID-19, получающим препараты, удлиняющие интервал QT, необходимо регистрировать электрокардиограмму с оценкой скорректированного интервала QT (QTc) до начала лечения и на следующий день после назначения терапии.
2. В случае удлинения скорректированного интервала QT (QTc) более 500 мс необходима консультация кардиолога с целью коррекции терапии.
3. Всем пациентам с COVID-19, находящимся на лечении азитромицином и гидроксихлорохином, необходимо контролировать уровень электролитов: K⁺ крови должен быть выше 4 ммоль/л, а Mg²⁺ – выше 2 ммоль/л.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 20.05.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
2. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
3. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *European Journal of Clinical Investigation*. 2009;39(7):618–25. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x
4. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(5):259–60. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5
5. Ferrari R, Di Pasquale G, Rapezzi C. 2019 CORONAVIRUS: What are the implications for cardiology? *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;27(8):793–6. DOI: 10.1177/2047487320918102
6. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Medicine*. 2005;11(8):875–9. DOI: 10.1038/nm1267
7. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *European Heart Journal*. 2020;ehaa190. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa190
8. Wu C, Hu X, Song J, Du C, Xu J, Yang D et al. Heart injury signs are associated with higher and earlier mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Av.at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.26.20028589> [DOI: 10.1101/2020.02.26.20028589]. 2020.
9. Wu C-I, Postema PG, Arbelo E, Behr ER, Bezzina CR, Napolitano C et al. SARS-CoV-2, COVID-19, and inherited arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2020;S154752712030285X. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.03.024
10. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 6 (28.04.2020). Av. at: https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/194/attach/28042020_mR_COVID-19_v6.pdf. 2020. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-2019). Версия 6 (28.04.2020). Доступно на: https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/194/attach/28042020_mR_COVID-19_v6.pdf]
11. Chen C-Y, Wang F-L, Lin C-C. Chronic Hydroxychloroquine Use Associated with QT Prolongation and Refractory Ventricular Arrhythmia. *Clinical Toxicology*. 2006;44(2):173–5. DOI: 10.1080/15563650500514558
12. Morgan ND, Patel SV, Dvorkina O. Suspected Hydroxychloroquine-Associated QT-Interval Prolongation in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2013;19(5):286–8. DOI: 10.1097/RHU.0b013e31829d5e50
13. O’Laughlin JP, Mehta PH, Wong BC. Life Threatening Severe QTc Prolongation in Patient with Systemic Lupus Erythematosus due to Hydroxychloroquine. *Case Reports in Cardiology*. 2016;2016:4626279. DOI: 10.1155/2016/4626279
14. Haeusler IL, Chan XHS, Guérin PJ, White NJ. The arrhythmogenic cardiotoxicity of the quinoline and structurally related antimalarial drugs: a systematic review. *BMC Medicine*. 2018;16(1):200. DOI: 10.1186/s12916-018-1188-2
15. World Health Organization. The cardiotoxicity of antimalarials. WHO Evidence Review Group Meeting, 13–14 October 2016 Varembe Conference Centre, Geneva, Switzerland. 2017. [Av. at: <https://www.who.int/malaria/mpac/mpac-mar2017-erg-cardiotoxicity-report-session2.pdf>]
16. Jankelson L, Karam G, Becker ML, Chinitz LA, Tsai M-C. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. *Heart Rhythm*. 2020;S1547-5271(20)30431-8. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.008
17. Choi Y, Lim H-S, Chung D, Choi J, Yoon D. Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT Prolongation in Real-World Practice. *BioMed Research International*. 2018;2018:1574806. DOI: 10.1155/2018/1574806

18. Sears SP, Getz TW, Austin CO, Palmer WC, Boyd EA, Stancampiano FF. Incidence of Sustained Ventricular Tachycardia in Patients with Prolonged QTc After the Administration of Azithromycin: A Retrospective Study. *Drugs - Real World Outcomes*. 2016;3(1):99–105. DOI: 10.1007/s40801-016-0062-9
19. Huang B-H, Wu C-H, Hsia C-P, Yin Chen C. Azithromycin-Induced Torsade De Pointes. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2007;30(12):1579–82. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2007.00912.x
20. Kezerashvili A, Khattak H, Barsky A, Nazari R, Fisher JD. Azithromycin as a cause of QT-interval prolongation and torsade de pointes in the absence of other known precipitating factors. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2007;18(3):243–6. DOI: 10.1007/s10840-007-9124-y
21. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(20):1881–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1003833
22. Kim MH, Berkowitz C, Trohman RG. Polymorphic Ventricular Tachycardia with a Normal QT Interval Following Azithromycin. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2005;28(11):1221–2. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2005.50146.x
23. Yang Z, Prinsen JK, Bersell KR, Shen W, Yermalitskaya L, Sidorova T et al. Azithromycin Causes a Novel Proarrhythmic Syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2017;10(4):e003560. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003560
24. Zhang M, Xie M, Li S, Gao Y, Xue S, Huang H et al. Electrophysiologic Studies on the Risks and Potential Mechanism Underlying the Proarrhythmic Nature of Azithromycin. *Cardiovascular Toxicology*. 2017;17(4):434–40. DOI: 10.1007/s12012-017-9401-7
25. Capel RA, Herring N, Kalla M, Yavari A, Mirams GR, Douglas G et al. Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated current *I*_f: Novel electrophysiological insights and therapeutic potential. *Heart Rhythm*. 2015;12(10):2186–94. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.05.027
26. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Bar-Cohen R, Barbhaya C et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nature Medicine*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1038/s41591-020-0888-2
27. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for Drug Interactions on QTc Interval in Exploratory COVID-19 Treatment. *Heart Rhythm*. 2020;S1547527120303477. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.04.016
28. Mitra RL, Greenstein SA, Epstein LM. An algorithm for managing QT prolongation in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients treated with either chloroquine or hydroxychloroquine in conjunction with azithromycin: Possible benefits of intravenous lidocaine. *HeartRhythm Case Reports*. 2020;6(5):244–8. DOI: 10.1016/j.hr-cr.2020.03.016
29. Makarov L.M., Komoliatova V.N., Kiseleva I.I., Besportochnii D.A., Dmitrieva A.V., Akopian A.G. et al. Long QT syndrome – disease with high risk of sudden death. -М.: Медпрактика-М;2018. - 22 p. [Russian: Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Киселева И.И., Беспорточный Д.А., Дмитриева А.В., Акопян А.Г. и др. Синдром удлинённого интервала QT – заболевание с высоким риском внезапной смерти. - М.: Медпрактика-М, 2018. – 22с]. ISBN 978-5-98803-402-5
30. Postema P, Wilde A. The Measurement of the QT Interval. *Current Cardiology Reviews*. 2014;10(3):287–94. DOI: 10.2174/1573403X10666140514103612