

АЛГОРИТМЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) У ПАЦИЕНТОВ С УДЛИНЕНИЕМ ИНТЕРВАЛА QT

¹Колоцей Л. В., ¹Снежицкий В. А., ²Ардашев А. В.

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

С момента выявления первых случаев коронавирусной инфекции (COVID-19) не прекращается поиск эффективных препаратов для ее лечения. Наиболее перспективными в терапии COVID-19 стали противомалярийные, антиретровирусные препараты и антибиотики группы макролидов. Общим побочный эффект для данных групп препаратов – их способность к удлинению интервала QT и индуцированию пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии *torsades de pointes*, в особенности у пациентов с генетическими дефектами реполяризации миокарда желудочков. В настоящей статье представлены алгоритмы медикаментозной терапии пациентов с COVID-19 в зависимости от риска возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий на фоне удлинённого интервала QT, разработанные при поддержке Евразийской Аритмологической Ассоциации (EURA-3).

Ключевые слова: коронавирусная инфекция (COVID-19), гидроксихлорохин, интервал QT, полиморфная желудочковая тахикардия *torsades de pointes*.

Для цитирования: Колоцей, Л. В. Алгоритмы медикаментозной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с удлинением интервала QT / Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий, А. В. Ардашев // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. Т. 18, № 2. С. 203-210. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-2-203-210>

С тех пор, как в конце 2019 г. в китайском городе Ухань зарегистрирован первый случай коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, она распространилась по всему земному шару, и 11 марта 2020 г. объявлена Всемирной Организацией Здравоохранения пандемией. Высокая скорость передачи нового коронавируса, длительный инкубационный период и большое количество бессимптомных пациентов делают его существенной угрозой для здравоохранения во всем мире.

В настоящее время не существует доказанной эффективной терапии COVID-19, и ее влияние на другие заболевания, в частности нарушения ритма, также остается неясным. Экспериментальные стратегии лечения вызванных новым коронавирусом пневмоний включают использование таких препаратов, как противомалярийные (хлорохин, гидроксихлорохин) и антибиотики класса макролидов (азитромицин и др.), которые продемонстрировали способность ингибировать рост SARS-CoV-2 *in vitro* [1] и ассоциированы с уменьшением прогрессирования заболевания и ослаблением симптомов [2, 3]. Однако применение данных препаратов, как известно, ассоциировано с удлинением интервала QT, риском возникновения полиморфной желудочковой тахикардии *torsades de pointes* (TdP) и внезапной сердечной смерти, что затрудняет их использование у пациентов как с генетически детерминированным, так и с приобретенным удлинением интервала QT. Кроме того, на продолжительность интервала QT у пациентов с COVID-19 могут влиять такие сопутствующие состояния, как электролитные нарушения, лихорадка, ишемия миокарда, а также сепсис и септический

шок [4, 5, 6].

Хлорохин и его производное – гидроксихлорохин – широко используются для лечения и профилактики малярии в эндемических регионах, а также известны как болезнь-модифицирующие препараты для терапии аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка и ревматоидный артрит. Противовирусные свойства хлорохина (и в большей степени гидроксихлорохина) связывают с двумя основными механизмами. Первый из них ассоциирован с ингибированием терминального гликозилирования рецепторов ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2), которые необходимы для связывания с рецептором вируса SARS-CoV-2, второй – с ослаблением пост-вирусного цитокинового шторма с помощью иммуномодулирующих механизмов [1, 7].

Комбинация противомалярийных препаратов с антибиотиками класса макролидов (в частности с азитромицином) используется при COVID-19 с целью предотвращения лёгочной бактериальной супер-инфекции. Согласно данным P. Gautret et al (Марсель, март 2020 г.), подобная комбинация приводила к более быстрой элиминации вируса (отрицательный результат назофарингеальной ПЦР на 6-е сутки у 57,1% пациентов) [8].

Согласно данным Центра образования и исследований по терапии Аризоны (AZCERT), www.crediblemeds.org, как противомалярийные препараты, так и макролиды относятся к препаратам с подтвержденным риском TdP (т. е. способным вызывать удлинение интервала QT и возникновение TdP при приеме в терапевтических дозах). Хлорохин и гидроксихлорохин блокируют «быстрый» калиевый ионный канал

hERG/Kv11.1, кодируемый геном KCNH2, что удлиняет продолжительность реполяризации, препятствуя выходу калия из клетки, а гидроксихлорохин, кроме того, ингибирует цитохром CYP2D6, метаболизирующий некоторые антипсихотики и антидепрессанты, которые в свою очередь также увеличивают продолжительность реполяризации [9].

Макролидные антибиотики, в том числе кларитромицин и рокситромицин, также ингибируют калиевый hERG канал, однако азитромицин имеет довольно низкое сродство к данному каналу: при высокой концентрации (300 мкМ) сообщается об ингибировании калиевого тока всего на 22,5 процента [10]. Риск удлинения интервала QT при приеме азитромицина повышен у мужчин, а также в возрастной группе 60-79 лет [11].

В исследовании A. Fossa сообщается о том, что совместное применение азитромицина и гидроксихлорохина *in vivo* вызывает существенное удлинение потенциала действия, но не оказывает влияния на альтернацию зубца T; клинические данные относительно частоты возникновения TdP отсутствуют [12].

Антиретровирусный препарат лопинавир в комбинации с низкой дозой ингибитора протеазы ритонавира предложен к использованию в экспериментальных моделях лечения COVID-19 вследствие доказанной способности к ингибированию *in vitro* других SARS-вирусов. Однако данные ряда исследований продемонстрировали, что добавление этого препарата в схему лечения не приводило к существенному клиническому улучшению или снижению смертности пациентов с COVID-19 [13, 14].

Ни одно клиническое исследование не сообщает однозначно об удлинении интервала QT,

вызванном ингибиторами протеазы. Однако ритонавир может оказывать опосредованное действие на продолжительность интервала QT, ингибируя цитохром CYP3A4, с помощью которого метаболизируются хлорохин и гидроксихлорохин, таким образом повышая их концентрацию в плазме крови. Влияние на продолжительность интервала QT другого перспективного противовирусного препарата – ремдесивира – пока изучено недостаточно.

Интервал QT – это временной отрезок 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 сердечной смерти вследствие развития желудочковой тахикардии *torsades de pointes*.

Torsades de pointes – полиморфная желудочковая тахикардия, для которой характерно частое и неравномерное волнообразное изменение амплитуды комплексов QRS, что при затяжных эпизодах напоминает форму веретена. Удлинение интервала QT значительно увеличивает риск TdP, но эта зависимость не является линейной. Ряд исследований подтверждают, что продолжительность интервала QT у пациентов, перенесших TdP, сопоставима с теми, на ЭКГ которых регистрировались лишь единичные желудочковые экстрасистолы [15]. Большинство эпизодов TdP купируются спонтанно, но всегда существует риск трансформации в фибрилляцию желудочков, что относит эту форму тахикардии к прогностически крайне неблагоприятным [16] (рис. 1).

Согласно Рекомендациям АНА/ACCF/HRS по стандартизации и интерпретации электрокардио-

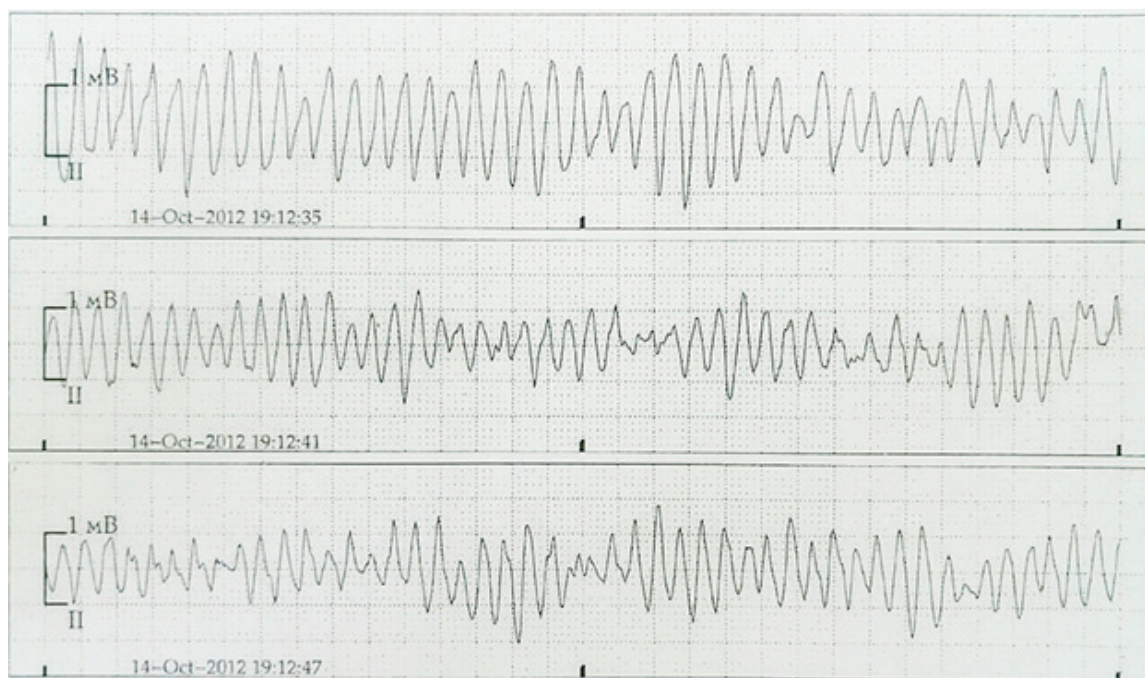


Рисунок 1. – Пароксизм *torsades de pointes* у 50-летнего пациента с синдромом удлиненного интервала QT
Figure 1. – Paroxysm of *torsades de pointes* in a 50-year-old patient with long QT syndrome

грамм, интервал QT следует измерять во всех 12 отведениях ЭКГ, а в дальнейших расчетах использовать отведение с самым длинным значением интервала QT (обычно это отведение V2 или V3). Если длительность интервала QT в этом отведении превышает его длительность в других отведениях более чем на 40 миллисекунд, измерение может считаться ошибочным и предлагается использовать значение QT в одном из стандартных отведений [17].

Известно, что продолжительность интервала QT непостоянна и находится в обратной зависимости от ЧСС, что вызывает необходимость расчета скорректированного интервала QT (QTc). Для подсчета QTc традиционно используется выведенная в 1920 г. формула Bazett ($QTc = QT \sqrt{RR}$), на смену которой предложено несколько десятков других формул, самые распространенные из которых – Fridericia, Framingham, Hodges и Spline (Rabkin)[18]. Нормальные и увеличенные значения интервала QT, рассчитанные с использованием данных формул, представлены в таблице 1.

Определенные затруднения возникают при оценке интервала QT у пациентов с замедлением внутрижелудочкового проведения: при блокадах ножек пучка Гиса, а также при наличии желудочковой стимуляции ЭКС. Продолжительность интервала QT у таких пациентов увеличена за счет уширения комплекса QRS, но это не должно автоматически относить их к группе пациентов с высоким аритмическим риском. При расчете продолжительности интервала QT в подобной ситуации наиболее удобна формула Bogossian ($QTc = QT_{\text{БЛНПГ/ЭКС}} - 50\% \times QRS_{\text{БЛНПГ/ЭКС}}$) либо формула $QTc = QTc - (QRS - 100 \text{ мс})$.

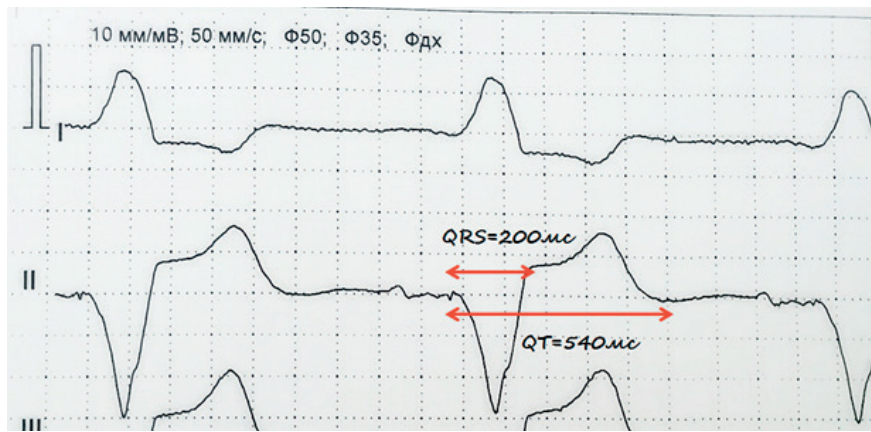


Рисунок 2. – ЭКГ 70-летней пациентки с имплантированным ЭКС (DDD=60), постоянная желудочковая стимуляция с базовой частотой 60/мин
Figure 2. – ECG of 70-year old patient with an implanted pacemaker (DDD = 60), permanent ventricular pacing with basic frequency 60 b.p.m.

Так, интервал QT пациентки с постоянной желудочковой стимуляцией (с базовой частотой 60/мин), на ЭКГ, представленной на рисунке 2, превышает 500 мс, однако значительную часть его составляет деформированный комплекс QRS. Воспользовавшись формулой Bogossian, мы получаем $QTc = 540 - (200 \times 50\%) = 440$ мс, что лежит в пределах нормальных значений.

Согласно протоколу, опубликованному клиникой Mayo 25 марта 2020 г., пациенты с COVID-19 и длительностью интервала QTcBazett (<470 мс для мужчин, <480 мс для женщин и <460 мс для детей до 17 лет) без наличия сопутствующих факторов риска (табл. 2) имеют низкую вероятность возникновения желудочковых нарушений ритма, и гидроксихлорохин (или иной удлиняющий QT препарат) может быть назначен им непосредственно после записи ЭКГ с расчетом скорректированного интервала QT [19]. Если на фоне введения гидроксихлорохина на следующий день на ЭКГ наблюдается удлинение интервала QT свыше 500 мс и (или) появляется желудочковая экстрасистолия, его использование целесообразно прекратить.

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

Table 1. – Values of the corrected QT interval applying the most frequently used formulas for measuring QTc

Формула для измерения скорректированного интервала QT	Нормальный QTc, мс		Пограничный QTc, мс		Удлиненный QTc, мс	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Bazett ($QTc = QT/RR$)	<430	<440	430-450	440-460	>450	>460
Fridericia ($QTc = QT / \sqrt{RR}$)	<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: $QTc = 523.29 - 76.94B1 (ЧСС) - 101.59B2 (ЧСС) - 130.81B3 (ЧСС) - 144.79B4 (ЧСС) - 196.76B5 (ЧСС) - 231.01B6 (ЧСС) - 247.84B7 (ЧСС) + 9.35f \times \text{женский пол} + 0.18 \times \text{возраст}$, где B1 (x), ..., B7 (x) – это семь ортогональных базисных функций b-сплайна, позволяющих устанавливать нелинейную регрессионную связь между ЧСС и QT.

Таблица 2. – Факторы риска развития желудочковых аритмий, ассоциированных с удлинением интервала QT, у пациентов с COVID-19

Table 2. – Risk factors for the development of ventricular arrhythmias associated with prolongation of the QT interval in patients with COVID-19

Факторы риска:
подтвержденный врожденный синдром удлинённого интервала QT
удлинение интервала QT в ответ на прием лекарственного препарата в анамнезе
постоянный прием удлиняющих QT препаратов (антиаритмики, антидепрессанты и т. п.)
использование в терапии COVID-19 препарата лопинавир/ритонавир
структурное заболевание сердца
брадикардия (ЧСС менее 50/мин)
гипокалиемия (уровень калия БАК менее 3.5 ммоль/л)
хроническая почечная и (или) печеночная недостаточность

Пациенты с COVID-19 и удлинением интервала QT, не превышающим 500 мс, а также при наличии сопутствующих факторов риска (см. табл. 2) относятся к группе умеренного риска развития желудочковых аритмий. У таких пациентов должны быть предприняты усилия для коррекции сопутствующих электролитных аномалий (прежде всего гипокалиемии), отмена любых препаратов, удлиняющих интервал QT, но не имеющих существенного значения для немедленной помощи пациенту (антигистаминные, седативные препараты и т. п.).

После максимальной коррекции факторов риска следует рассмотреть назначение гидроксихлорохина с последующим мониторингом ЭКГ через 2-4 часа после назначения. К схеме терапии можно добавить бета-блокатор (предпочтительнее всего надолол) в терапевтической дозе. Если на ЭКГ наблюдается удлинение интервала QT свыше 500 мс либо увеличение дисперсии интервала QT свыше 60 мс и (или) появляется желудочковая экстрасистолия, его использование также целесообразно прекратить.

Пациенты с интервалом QTc, удлинённым свыше 500 мс (с QRS ≤ 120 мс) подвергаются повышенному риску значительного удлинения интервала QT и возникновения полиморфной ЖТ. Решение о назначении терапии гидроксихлорохином в подобной ситуации должно оставаться за консилиумом, с обязательным участием кардиолога. Так, у более молодых пациентов с легкими проявлениями COVID-19 и существенным удлинением интервала QTc, может быть, разумно вообще отказаться от лечения, так как риск развития

аритмии может превесить риск развития острого респираторного дистресс-синдрома, связанного с COVID-19. Однако у более пожилых пациентов (60-65 лет и старше) с прогрессирующим ухудшением респираторных симптомов или сопутствующими заболеваниями высокого риска респираторных осложнений (ХОБЛ, бронхиальная астма, ожирение), потенциальная польза от назначения удлиняющих QTc препаратов может превышать риск возникновения желудочковых аритмий.

В случае принятия решения о назначении терапии гидроксихлорохином следует обеспечить пациента автоматическим наружным дефибриллятором.

Актуален вопрос о возможности совместного назначения двух и более препаратов, удлиняющих интервал QT (например, гидроксихлорохина и азитромицина). В ряде исследований комбинации препаратов, продлевающих интервал QTc, не вызывали большей степени удлинения



Рисунок 3. – Алгоритм действий при назначении гидроксихлорохина с учетом продолжительности интервала QT и факторов риска возникновения TdP

Figure 3. – The algorithm for the administration of hydroxychloroquine, based on the duration of the QT interval and the risk factors of TdP



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

Figure 4. – The algorithm for the administration of hydroxychloroquine, based on the ECG monitoring data

Таблица 3. – Шкала Tisdale
Table 3. – Tisdale score

Фактор риска	Баллы
Возраст старше 68 лет	1
Женский пол	1
Петлевой диуретик	1
Уровень калия БАК <3,5 ммоль/л	2
QTc при поступлении >450 мс	2
Острый период инфаркта миокарда	2
Сепсис	3
ОСН или декомпенсация ХСН	3
Использование 1 препарата, удлиняющего интервал QT	3
Использование 2 и более препаратов, удлиняющих интервал QT	6

интервала QTc, чем прием одного препарата (например, домперидон и ондансетрон) [20, 21]. Однако в недавнем исследовании A. Meid et al. сделан вывод о том, что препараты с подтвержденным (но не с вероятным или условным) риском TdP по классификации AZCERT обладают аддитивным влиянием на продолжительность реполяризации [22]. Таким образом, при наличии факторов риска аритмии целесообразно избегать назначения подобных комбинаций препаратов, а если это невозможно, назначать их на максимально короткий срок и осуществлять постоянный мониторинг ЭКГ и уровня электролитов крови.

Для расчета риска вероятности удлинения интервала QT у пациентов, находящихся в реанимационных отделениях, предложено использовать разработанную в 2013 г. шкалу Tisdale [23] (табл. 3).

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 промежуточного риска, более 11 баллов – к группе высокого риска.

На основании указанных выше данных могут быть сформулированы алгоритмы по ведению пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19) и удлинением интервала QT, разработанные при поддержке Евразийской Аритмологической Ассоциации (EURA-3):

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 факторов риска удлинения интервала QT, осуществлять коррекцию электролитного обмена (в особенности у пациентов с симптомами диареи), проводить ежедневный мониторинг уровня калия в плазме 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 жизнеугрожающих аритмий у пациентов, находящихся в стационарных отделениях, следует проводить с учетом длительности интервала QT и сопутствующих факторов риска; у пациентов, находящихся в ОАиР, – с использованием шкалы Tisdale; уровень риска учитывать при назначении терапии коронавирусной инфекции (COVID-19).

6. При возникновении пароксизма TdP 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 Pa).

Литература

- In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). / X. Yao [et al.] // *Clin Infect Dis*. 2020. – c1aa237. doi:10.1093/cid/ciaa237 [опубликована онлайн 09.03.2020].
- Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19 / P. Colson [et al.] // *Int J Antimicrob Agents*. 2020. – 105932. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105932 [опубликована онлайн 04.03.2020].
- Gao, J. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies / J. Gao, Z. Tian, X. Yang // *Biosci Trends*. 2020. – Vol. 4, №1. – P.72–73. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
- Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. / W.J. Guan [et al.] // *N Engl J Med*. 2020; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032> [опубликована онлайн 28.02.2020].
- SARS-CoV-2, COVID-19 and inherited arrhythmia syndromes. / C.I. Wu [et al.] // *Heart Rhythm*. 2020;S1547-5271(20)30285-X. doi:10.1016/j.hrthm.2020.03.024 [опубликована онлайн 31.03.2020].
- Lazzerini, P.E. COVID-19, Arrhythmic Risk and Inflammation: Mind the Gap! / P.E. Lazzerini, M. Boutjdir, P.L. Capecchi // *Circulation*. 2020; doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293 [опубликована онлайн 14.04.2020].
- Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. / M. Wang [et al.] // *Cell Res*. 2020. – Vol. 30, №3. – P.269–271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
- Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial / P. Gautret [et al.] // *Int J Antimicrob Agents*. 2020; doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [опубликована онлайн 20.03.2020].
- CredibleMeds [Electronic resource]. – Available from: <https://crediblemeds.org>. (accessed 14.04.2020).
- No proarrhythmic properties of the antibiotics moxifloxacin or azithromycin in anaesthetized dogs with chronic-AV block. / M. Thomsen [et al.] // *Br J Pharmacol*. 2006. – №149. – P.1039–1048.
- Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT Prolongation in Real-World Practice. / Y. Choi [et al.] // *BioMed Research International*. 2018. – №2018. – P.1–8. doi.org/10.1155/2018/1574806
- Azithromycin/chloroquine combination does not increase cardiac instability despite an increase in monophasic action potential duration in the anesthetized guinea pig. / A.A. Fossa [et al.] // *Am J Trop Med Hyg*. 2007. – Vol. 77, №5. – P.929–938.
- Systematic review of the efficacy and safety of antiretroviral drugs against SARS, MERS, or COVID-19: initial assessment. / N. Ford [et al.] // *Journal of the International AIDS Society*. 2020. – Vol. 23, №4. – e25489. doi: 10.1002/jia2.25489
- Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 / B. Cao [et al.] // *N Engl J Med*. 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2001282. [опубликована онлайн 18.03.2020].
- Giant T–U Waves Precede Torsades de Pointes in Long QT Syndrome A Systematic Electrocardiographic Analysis in Patients With Acquired and Congenital QT Prolongation. / P. Kirchhof [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. 2009. – Vol. 54, №2. – P.143–149. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.043.
- Колоцей, Л.В. Синдром удлиненного интервала QT. Часть 2 / Л.В. Колоцей, В.А. Снежицкий // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2018. – Т.16, №5. – С. 533–541. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-5-533-541
- AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology / P. Rautaharju [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 53, №11. – P. 982 – 991. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.014
- Колоцей, Л.В. Методологические подходы к измерению и оценке длительности интервала QT стандартной электрокардиограммы / Л.В. Колоцей, В.А. Снежицкий // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2019. – Т.17, №1. – С. 99–105. doi: 10.25298/2221-8785-2019-17-1-99-105
- Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19) / J.R. Giudicessi [et al.] // *Mayo Clin Proc*. 2020;doi:10.1016/j.mayocp.2020.03.024 [опубликована онлайн 07.04.2020].
- Droperidol and ondansetron-induced QT interval prolongation: a clinical drug interaction study / B. Charbit [et al.] // *Anesthesiology*. 2008. – №109. – P.206–212.
- Lengthening of cardiac repolarization in isolated guinea pig hearts by sequential or concomitant administration of two IKr blockers / R. Hreiche [et al.] // *J Pharm Sci*. 2011. – №100. – P.2469–2481.
- Combinations of QTc-prolonging drugs: towards disentangling pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in their potentially additive nature / A.D. Meid [et al.] // *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017. – Vol. 7, №12. – P.251–264. doi:10.1177/2045125317721662
- Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients / J.E. Tisdale [et al.] // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013. – Vol. 6, №4. – P.479–487. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152

References

- Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [published online ahead of print, 2020 Mar 9]. *Clin Infect Dis*. 2020;c1aa237. doi:10.1093/cid/ciaa237
- Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 4]. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105932. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72–73. doi: 10.5582/bst.2020.01047.

4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. [published online ahead of print, 2020 Feb 28] *N Engl J Med*. 2020; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
5. Wu CI, Postema PG, Arbelo E, et al. SARS-CoV-2, COVID-19 and inherited arrhythmia syndromes [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *Heart Rhythm*. 2020;S1547-5271(20)30285-X. doi:10.1016/j.hrthm.2020.03.024
6. Lazzerini PE, Boutjdir M, Capecchi PL. COVID-19, Arrhythmic Risk and Inflammation: Mind the Gap! [published online ahead of print, 2020 Apr 14] *Circulation*. 2020; doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293)
7. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
8. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial [published online ahead of print, 2020 Mar 20] *Int J Antimicrob Agents*. 2020; doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
9. CredibleMeds [Electronic resource]. – Mode of access: <https://crediblemeds.org>. – Date of access: 14.04.2020.
10. Thomsen M, Beekman J, Attevelt N, Takahara A, Sugiyama A, Chiba K, et al. No proarrhythmic properties of the antibiotics moxifloxacin or azithromycin in anaesthetized dogs with chronic-AV block. *Br J Pharmacol*. 2006;149:1039–48.
11. 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;2018:1–8. doi: [10.1155/2018/1574806](https://doi.org/10.1155/2018/1574806)
12. Fossa AA, Wisialowski T, Duncan JN, Deng S, Dunne M. Azithromycin/chloroquine combination does not increase cardiac instability despite an increase in monophasic action potential duration in the anesthetized guinea pig. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(5):929–38.
13. Ford N, Vitoria M, Rangaraj A, et al. Systematic review of the efficacy and safety of antiretroviral drugs against SARS, MERS, or COVID-19: initial assessment. *Journal of the International AIDS Society*. 2020;23(4):e25489. doi: [10.1002/jia2.25489](https://doi.org/10.1002/jia2.25489)
14. 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. [published online ahead of print, 2020 Mar 18] *N Engl J Med*. 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
15. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant T–U Waves Precede Torsades de Pointes in Long QT Syndrome A Systematic Electrocardiographic Analysis in Patients With Acquired and Congenital QT Prolongation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(2):143–9. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.043.
16. Kolocej LV, Snezhickij VA. Sindrom udlinennogo intervala QT. Chast' 2 [Long QT interval syndrome. Part 2]. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [Journal of the Grodno State Medical University]. 2018;16(5):533–41. (Russian) doi: [10.25298/2221-8785-2018-16-5-533-541](https://doi.org/10.25298/2221-8785-2018-16-5-533-541)
17. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, et al. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11):982-91. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.014.
18. Kolocej LV, Snezhickij VA. Metodologicheskie podhody k izmereniju i ocenke dlitel'nosti intervala QT standartnoj jelektrokardiogrammy [Methodological approaches to measuring and estimating the duration of QT interval of a standard electrocardiogram]. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [Journal of the Grodno State Medical University]. 2019;17(1):99–105. (Russian) doi: [10.25298/2221-8785-2019-17-1-99-105](https://doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-1-99-105)
19. 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) [published online ahead of print, 2020 Apr 7]. *Mayo Clin Proc*. 2020;doi:10.1016/j.mayocp.2020.03.024
20. 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;109:206–212.
21. Hreiche R, Plante I, Drolet B, Morrissette P, Turgeon J. Lengthening of cardiac repolarization in isolated guinea pig hearts by sequential or concomitant administration of two IKr blockers. *J Pharm Sci*. 2011;100:2469–2481.
22. Meid AD, Bighelli I, Mächler S, et al. Combinations of QTc-prolonging drugs: towards disentangling pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in their potentially additive nature. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017;7(12):251–264. doi: [10.1177/2045125317721662](https://doi.org/10.1177/2045125317721662).
23. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):479–487. doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152).

CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19) TREATMENT ALGORITHMS IN PATIENTS WITH QT INTERVAL PROLONGATION

¹Kalatsei L. V., ¹Snezhitskiy V. A., ²Ardashev A. V.

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University,
Moscow, Russia

Since the first cases of coronavirus disease (COVID-19) have been identified, the search for effective drugs for its treatment has not stopped. The most promising in the treatment of COVID-19 are antimalarial, antiretroviral drugs and macrolide antibiotics. A common side effect for these groups of drugs is their ability to prolong the QT interval and induce paroxysms of polymorphic ventricular tachycardia torsades de pointes, especially in patients with genetic defects of ventricular myocardial repolarization. This article provides management algorithms of COVID-19 in patients with QT interval prolongation and risk of life-threatening ventricular arrhythmias, developed with the support of the EurAsian Arrhythmology Association (EURA-3).

Keywords: coronavirus disease (COVID-19), hydroxychloroquine, QT interval, polymorphic ventricular tachycardia torsades de pointes.

For citation: Kalatsei LV, Snezhitskiy VA, Ardashev AV. Coronavirus disease (COVID-19) treatment algorithms in patients with qt interval prolongation. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2020;18(2):203-210. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-2-203-210>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

*Колоцей Людмила Владимировна / Kolotsey Ludmila, e-mail: lkolotsey@mail.ru

Снежицкий Виктор Александрович / Snezhitskiy Viktor, e-mail: snezh@grsmu.by, ORCID: 0000-0002-1706-1243

Ардасhev Андрей Вячеславович / Ardashev Andrey, e-mail: ardashev@yahoo.com

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 10.04.2020

Принята к публикации / Accepted for publication: 20.04.2020