

# Тактика ведения пациентов ковид с синдромом удлинённого QT.

## Конспект:

Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for COVID-19

Running Title: Possible COVID-19 Pharmacotherapies and QTc/TdP Liability

Authors: John R. Giudicessi, MD, PhD<sup>1,3</sup>, Peter A. Noseworthy, MD<sup>3</sup>, Paul A. Friedman, MD<sup>3</sup>, and Michael J. Ackerman, MD, PhD<sup>2,4</sup>

Institutional affiliations: <sup>1</sup>Department of Cardiovascular Medicine (Clinician-Investigator Training Program), Mayo Clinic, Rochester, MN.

<sup>2</sup>Department of Pediatric and Adolescent Medicine (Division of Pediatric Cardiology), Mayo Clinic, Rochester, MN. <sup>3</sup>Department of Cardiovascular Medicine (Division of Heart Rhythm Services). <sup>4</sup>Department of Molecular Pharmacology & Experimental Therapeutics (Windland Smith Rice Sudden Death Genomics Laboratory), Mayo Clinic, Rochester, MN.

Mayo Clinic Proceedings March 25, 2020

© 2020 Mayo Foundation for Medical Education and Research. Mayo Clin Proc. 2020;95(x):xx-xx. Journal Pre-proof

[https://www.elsevier.com/\\_data/assets/pdf\\_file/0004/996745/MCP\\_Possible-COVID-19-Pharmacotherapies.pdf](https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0004/996745/MCP_Possible-COVID-19-Pharmacotherapies.pdf)

Перевод, конспект и дополнения: Лялина В.В., кафедра госпитальной терапии №2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова vera\_lyalina@mail.ru

Гидроксихлорохин обладает свойством удлинять корригированный QT (кQT) и, таким образом, повышать риск лекарственно-индуцированной пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (ПЖТ) и лекарственно-индуцированной внезапной сердечной смерти (ВСС).

### **Фармакодинамика и аритмогенный потенциал антималярийных средств.**

Хлорохин и гидроксихлорохин применяются свыше 80 лет для лечения малярии. Гидроксихлорохин также используется в качестве базисного противоревматического препарата в лечении СКВ и РА.

На клеточном уровне хлорохин и гидроксихлорохин накапливаются в везикулах (эндосомах и лизосомах), где они протонируются, что приводит к повышению везикулярного pH до 7. Это, в свою очередь, ингибирует активность pH-зависимых протеаз, участвующих во внутриклеточном процессинге секреторных протеинов, в том числе - ФНО-альфа и интерлейкина-6. Уменьшение количества этих протеинов, по-видимому, приводит к накоплению цитотоксического гема и поражению плазмодия, а также - к снижению активности иммунных клеток и воспаления. Кроме того, хлорохин и гидроксихлорохин *in vitro* обладают противовирусными свойствами. Полагают, что они воздействуют на этапы проникновения и пост-проникновения вирусов SARS-CoV and SARS-CoV-2 в клетку посредством изменения эндосомального pH, а также недостаточной гликолизации рецепторов АПФ2, необходимых вирусам для проникновения.

Исходя из этого, предполагается, что гидроксихлорохин, в большей степени, чем хлорохин, может иметь терапевтический эффект в лечении ковид за счёт следующих механизмов: предотвращение проникновения вируса в клетку с участием рецептора АПФ (профилактическое действие), а также уменьшение выраженности цитокинового шторма, наблюдаемого у пациентов с тяжёлым течением ковид, посредством разнообразных иммуномодулирующих механизмов (лечение активной инфекции и пост-вирусных последствий).

В целом, профили безопасности хлорохина и гидросихлорохина вполне благоприятные, однако оба препарата блокируют калиевый канал (KCNH2-кодируемый hERG/Kv11.1), что

потенциально может вызывать удлинение QT. У пациентов группы риска, так называемые блокаторы каналов hERG, способны вызывать ПЖТ и ВСС, особенно на фоне длительного применения. Факторы риска, включающие врожденные и приобретенные состояния, а также прием некоторых препаратов, представлены в таблице.

Исходя из того, что гидроксихлорохин будет применяться у большого количества пациентов ковид в качестве терапии первой линии для лечения/профилактики, а также учитывая, что расчётное количество лиц с врождённым синдромом удлинённого QT составляет около 3 миллионов (по-видимому, имеется в виду, в США, то есть – 1% населения), то количество гидроксихлорохин-индуцированных ВСС может быть весьма значительным, если не уделить этому вопросу достаточного внимания.

Риск ВСС еще более увеличивается при комбинации препаратов, обладающих свойством удлинять QT; в случае лечения ковид – это гидроксихлорохин плюс азитромцин/лопинавир/ритонавир.

Таким образом, необходимо своевременное выявление пациентов из группы риска ПЖТ/ВСС. Среди них:

- пациенты с врождённой предрасположенностью к удлинению QT (таких – 1 на 2000) ;
- пациенты со вторичными причинами удлинения; вторичные причины подразделяются на модифицируемые и немодифицируемые, список которых можно посмотреть в таблице;
- пациентов, у которых уже имеется кQT более 500 мсек;
- пациенты с анамнезом удлинения кQT на фоне лекарств (более 60 мсек).

Учитывая масштаб эпидемии, примерно 1% инфицированных находятся в зоне риска лекарственно-индуцированной ПЖТ и ВСС (например, на сегодняшний день- 10 000 из миллиона инфицированных)

### Определение кQT и индивидуального риска ПЖТ/ВСС

Обычно, кQT измеряется во II или V5 отведении на 12-канальной ЭКГ и рассчитывается по формулам Базетта, Фридерика, Фрамингемской [1]. Также возможно использование телеметрии с автоматическим расчётом и приложений на смартфонах.

- 1) Формула Базетта:  $QTc = \text{интервал QT (с)} / \sqrt{\text{RR интервал (с)}}$ , где интервал RR = 60/ЧСС  
Формула Базетта рекомендуется использовать у пациентов с ЧСС от 60 до 100 ударов в минуту. При тахикардии или брадикардии значения могут быть искажены.
- 2) Фрамингемская формула:  $QTc = QT + (0,154(1-RR)) \times 1000$   
Фрамингемская формула рекомендована для подсчёта кQT при ЧСС ниже 60 или выше 100 ударов в минуту [2]
- 3) Формула Фридерика:  $\text{корригированный QT (QTc)} = QT / (RR)^{0,33}$   
Формула Фридерика имеет большую точность в сравнении с другими при ЧСС выше 60 уд/мин и у пациентов с фибрилляцией предсердий [3]
- 4) У пациентов с расширенным QRS вследствие желудочкового ритма или блокады правой/левой ножки, необходимо рассчитывать кQT особым образом. Иначе такие пациенты могут быть неверно отнесены в группу риска ПЖТ/ВСС с дальнейшим искажением тактики (задержка начала лечения, отмена лечения, отказ от лечения и др.). Рекомендуется применение формулы расчёта уточнённого кQT= pQT- (QRS- 100 мсек). Например, у пациента с блокадой левой ножки QRS= 200 мсек, а pQT= 520 мсек. Уточнённый кQT у него составит 520 мсек – (200 мсек-100мсек) = 420 мсек.

В среднем кQT у молодых мужчин и женщин равен, соответственно, 410 и 420 мсек. Резкие удлинения кQT в отсутствии внешних факторов, указывают на высокий риск желудочковых аритмий (460мсек у детей до полового созревания, 470мсек у взрослых мужчин и 480 мсек у взрослых женщин). По наблюдениям авторов, пациенты с кQT более 500мсек (за исключением получавших амиодарон), как вследствие врождённого, так и вторичного удлинения QT, имели резко повышенный риск ПЖТ/ВСС.

### **1. Низкий риск**

При лечении ковид, если кQT не более 460мсек у детей, 470мсек у мужчин и 480мсек у женщин, то риск лекарственно- индуцированных ПЖТ/ВСС **низкий**, и лечение гидроксихлорохином может быть начато незамедлительно, с дальнейшим мониторингом QT.

Если QT, зафиксированный любым методом (12-канальная ЭКГ, телеметрия, приложение на смартфоне) меньше в половину, чем предшествующий RR, то кQT всегда будет менее 460 мсек, и можно смело начинать лечение.

### **2. Высокий риск.**

Если кQT более или равен 500 мсек, то пациент находится в группе риска ПЖТ/ВСС. Такому пациенту необходимо:

- 1) уточнить и скорректировать электролитные нарушения (гипокальциемия, гипокалиемия, гипомagnesия)
- 2) пересмотреть и при возможности отменить препараты, удлиняющие QT или заменить на альтернативные.
- 3) продолжить лечение под телеметрическим контролем, заранее предусмотреть быструю доступность дефибрилятора или наличие носимого дефибрилятора.

Если кQT больше 500 мсек, то план лечения необходимо выработать с учётом соотношения пользы и риска.

*Например:* Пациента ковид, в возрасте до 40 лет, с умеренной симптоматикой, возможно, не следует лечить, поскольку риск аритмии перевешивает риск развития ковид-ОРДС.

Напротив, у пациентов с прогрессированием респираторных симптомов, а также у пациентов старше 65 лет, со сниженным иммунитетом или коморбидных, риск респираторных осложнений превышает риск аритмии.

**Таким образом, целью измерения кQT у пациентов не является определение пациентов, которых «нельзя» лечить. Целью является выявление пациентов со сниженным резервом реполяризации, которые требуют особого контроля и лечебных мер.**

Терапевтическая эффективность сочетания гидроксихлорохина с азитромицином пока не очень понятна. Если принимается решение лечить данным сочетанием, а у пациента выявлен кQT более 500 мсек, то следует начать с гидроксихлорохина, а потом уже при возможности присоединять азитромицин. Если у пациента на фоне комбинации гидроксихлорохина с азитромицином произошло удлинение кQT более, чем на 60 мсек, то рекомендуется отменить азитромицин и скорректировать электролиты, или усилить наблюдение и предусмотреть меры реагирования на ПЖТ.

**Периодичность контроля кQT на фоне лечения и уточнения в случае расширенного QRS.**

Периодичность определяется фармакокинетикой ковид-препаратов и также организационными аспектами.

При использовании 12-канальной ЭКГ:

– у пациентов с исходным кQT более 500 мсек, первый контроль- через 2-4 часа после приёма первой дозы, затем через 48 и 96 часов от начала лечения.

- пациенты с нормальными или пограничными показателями кQT контролируются через 48 и 96 часов от начала лечения.

Если кQT стал более 500 мсек на фоне лечения или исходный кQT увеличился более чем на 60 мсек, то необходимо пересмотреть лечение, как было сказано выше.

Если мониторинг осуществляется с помощью приложения на смартфоне или телеметрии, то кQT может оцениваться раз в смену или при необходимости в любой момент просто как один из показателей. В таких условиях изменения кQT выявляются быстрее и эффективнее.

**Таблица. Список причин удлиненного QT и потенцирующих факторов.**

<b>Идиопатические</b>
<b>Врождённые</b>
Синдром Романо-Варда
Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена (включая каналопатии)
<b>Вторичные нелекарственные</b>
1. Метаболические
▪ гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия
▪ голодание, нервная анорексия
▪ жидкая протеиновая диета
▪ гипотиреоз
2. Брадиаритмии
▪ дисфункция синусового узла
▪ АВ-блокада 2 и 3 степени
<b>Лекарственно-индуцированные</b>
1. Антиаритмики
▪ хинидин, прокаинамид, дизопирамид
▪ флекаинид, пропафенон
▪ соталол
▪ дофетилид, ибутилид
2. Препараты андрогенной депривации
Агонисты и антагонисты гонадотропного гормона: бусерелин, дегареликс, гозерелин, гистерилин, леупролид, трипторелин
3. Антиангинальные препараты
Ранолазин, ивабрадин
4. Препараты для лечения инфекций
4.1. Антималарийные препараты:
▪ высокий риск: артемизинин/люмефантрин, хлорохин, галофантрин, хинидин, хинин
▪ низкий/условный риск: гидроксихлорохин, мефлохин, примахин
4.2. Противогрибковые (азолы):
флюконазол, итраконазол, кетоконазол (системно), позаконазол, вориконазол
4.3. Фторхинолоны:
спарфлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин

4.4. Антиретровирусные препараты для лечения ВИЧ:
лопинавир, нелфинавир, саквинавир
4.5. Макролиды:
эритромицин, кларитромицин, телитромицин, азитромицин
4.6. Метронидазол
4.7. Пентамидин (в/в)
4.8. Телаванцин
4.9. Бедаквилин
5. Антигистаминные препараты
Терфенадин, астемизол, гидроксизин
6. Противоопухолевые препараты
Триоксид мышьяка, церитиниб, кризотиниб, дазатиниб, эрибулин, nilотиниб, лапатиниб, панобиносат, пазопаниб, ромидепсин, сорафениб, сунитиниб, торемифен, вандетаниб, вемурафениб, вориносат, хлорид цезия
7. Анальгетики и седативные препараты
7.1. Опиаты: метадон, оксикодон
7.2. Пропрофол
7.3. Хлоралгидрат
8. Диуретики (за счёт электролитных сдвигов - гипо К, гипо Mg)
9. Гастроэнтерологические препараты
9.1. Противорвотные:
Ондансетрон, гранисетрон, доласертон, дроперидол (безопасны в дозе 0,625-1,25 мг), гидроксизин, трописетрон
9.2. Прокинетики:
Цизаприд, домперидон, метоклопрамид
9.3. Ингибиторы протонной помпы (длительны приём приводит к гипо Mg)
10. Неврологические препараты
Апоморфин, донепезил, финголимод, тетрабеназин
11. Психотропные препараты
11.1. Антипсихотики:
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ высокий риск: тиоридазин, сертиндол, пимозид, сульпирид, zipрасидон, кветиапин, илоперидон</li> <li>▪ низкий/условный риск: азенапин, амисульприд, флупентиксол, палиперидон, зуклопентиксол, галоперидол, пипамперон, тиотиксен, локсапин, хлорпромазин, клозапин, рисперидон, оланзапин, арипипразол</li> </ul>
11.2. Трициклические и тетрациклические антидепрессанты
11.3. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (риск ниже, чем у 11.2)
Циталопрам, флуоксетин
12. Вазодилататоры
Бепридил, цилостазол
13. Другие медикаменты и растительные препараты
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ разные: анагрелид, алфуозин, арформотерол, формотерол, кокаин, мифепристон, папаверин, пасиреотид, пробукол, терлипрессин</li> <li>▪ растительные: хина (содержит хинин), экстракт лакрицы (глицирризин) – в больших дозах приводит к электролитным нарушениям</li> </ul>
<b>Другие причины</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ишемия/инфаркт миокарда (особенно с выраженной инверсией Т)</li> <li>▪ внутричерепная патология</li> <li>▪ ВИЧ</li> <li>▪ гипотермия</li> <li>▪ интоксикация органофосфатными инсектицидами</li> <li>▪ ДБСТ и антителами Ro/SSa (болезнь Шегрена, системная красная волчанка)</li> </ul>

1. Расчет скорректированного интервала QT. [Электронный ресурс]. URL: <https://medvestnik.ru/calculators/qt.html> (дата обращения: 07.04.2020).
2. Расчет скорректированного QT. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rusintervention.ru/специалистам/медицинские-калькуляторы/расчет-qtc/> (дата обращения: 07.04.2020).
3. Bert Vandenberg, Eline Vandael, Tomas Robyns [et al.] [Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring?](#) Journal of the American Heart Association. 2016;5:e003264