



ИЗУЧИТЬ ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ИЛИ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Джуракулова Фируза Рахмоновна¹,

Абдуллаева Зарина Абдурашидовна²,

*Самаркандский Государственный Медицинский Университет²,
Самаркандский региональный филиал республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр кардиологии¹*

Аннотация. Среди сердечно-сосудистых проявлений у больных с COVID-19 преобладают разные виды аритмий. Аритмии были более распространены у пациентов, находящихся в ОРИТ по сравнению с другими стационарными пациентами (44,4% против 6,9%). Этиопатогенетическими факторами нарушений сердечного ритма и проводимости при COVID-19 могут являться гипоксия, гипертермия, возбуждение, гиперкатехоламинемия, электролитные и метаболические нарушения, повреждение миокарда, ишемия/инфаркт миокарда, нейрогормональные или воспалительные изменения в условиях вирусной инфекции и наконец, побочные эффекты лекарственных средств.

Противовирусные препараты могут приводить к удлинению интервала QT, что также требует регулярного контроля и консультации кардиолога.

Пациенты с COVID-19 подвержены риску аритмий и изменений на ЭКГ из-за самого заболевания или из-за лекарств, используемых для его профилактики или лечения, таких как хлорохин, гидроксихлорохин и



азитромицин. Эти три препарата могут удлинять интервал QT и предрасполагать пациента к пируэтной тахикардии.

Ключевые слова: коронавирус; COVID-19; повреждение миокарда; SARS CoV-2; аритмии; фибрилляция предсердий, противовирусные средства.

Проаритмический потенциал препаратов, используемых для лечения болезни COVID-19

Ингибиторы протеазы, которые ингибируют синтез вирусного белка, использовались для лечения пациентов с COVID-19. Было показано, что путем ингибирования 3-химотрипсиноподобной протеазы комбинация лопинавира и ритонавира проявляет активность *in vitro* против новых коронавирусов. Вопреки первоначальным ожиданиям, недавнее рандомизированное контролируемое исследование по применению лопинавира/ритонавира не показало положительного влияния на выживаемость.

Применение ингибиторов протеазы ассоциировалось с удлинением интервала QTc. Однако у пациентов с ВИЧ, получавших ингибиторы протеазы, удлинение интервала QTc не было связано с приемом наркотиков, а было связано с продолжительностью ВИЧ-инфекции и наличием известных факторов, приводящих к удлинению интервала QT. Кроме того, у пациентов с тяжелой формой COVID комбинация лопинавир-ритонавир не вызывала удлинения интервала QT или серьезных аритмических событий.

Исследования на клетках HEK293 и сердечных миоцитах показали, что саквинавир, лопинавир, ритонавир и нелфинавир обладают ингибирующим действием на I_{Kr}. Атазанавир ингибирует каналы hERG и токи I_{Kr}, вероятно, путем связывания с доменом канала S6 (остатки Y652 и F656). Кроме того,



при более длительном воздействии атазанавир препятствует гликозилированию каналов, уменьшает количество полностью гликозилированного мембранного hERG. Такое двойное действие, ингибирование каналов и уменьшенное количество зрелых каналов в мембране могут объяснить мощное ингибирующее действие атазанавира на ток I_{Cr}. Кроме того, ингибиторы протеаз могут повышать уровни активных форм кислорода (АФК), которые могут оказывать ингибирующее и стимулирующее действие на некоторые ионные каналы и переносчики. В сердечных миоцитах ингибиторы протеазы индуцируют деполяризующие потоки хлоридов наружу из - за увеличения митохондриальных АФК, которые могут играть проаритмическую роль.

Таким образом, все больше данных свидетельствует о том, что ингибиторы протеазы могут ингибировать канал hERG, приводя к удлинению интервала QT и повышая риск развития TdP у пациентов. Мониторинг интервала QT рекомендуется у пациентов с COVID-19, получающих ингибиторы протеазы, особенно в сочетании с азитромицином или с любыми препаратами, удлиняющими интервал QT.

Ингибиторы РНК-полимеразы Ремдесивир и фавипиравир ингибируют вирусную РНК-полимеразу, препятствующую синтезу РНК. Оба препарата являются противовирусными препаратами широкого спектра действия. Ремдесивир является аналогом нуклеотида аденозина, ингибитором RdRp, и Фавипиравир, аналогом нуклеотида гуанозина, ингибитором RdRp. В частности, ремдесивир используется для лечения COVID-19. Исследования *in vitro* показали, что ремдесивир является мощным ингибитором коронавирусов. Ремдесивир ингибирует SARS-CoV-2 со значениями EC₅₀ и EC₉₀ 0,77 мкМ и 1,76 мкМ соответственно. Концентрации в 5-10 раз выше,



чем у ремдесивира ЕС 90 для COVID-19 достигаются во время начальной инфузии 200 мг внутривенно в течение 30 минут.

Сообщений об удлинении интервала QT или сердечной аритмии при применении ремдесивира и фавипиравира не было обнаружено. Исследование QTc у взрослых японцев не выявило эффектов фавипиравира. Сообщалось о двух случаях удлинения интервала QTc: один во время терапии фавипиравиром у одного пациента, инфицированного Эболавирусом, и еще один у одного пациента, инфицированного COVID-19, во время терапии ремдесивиром; однако этот пациент также лечился азитромицином. Таким образом, мы не нашли никаких исследований, кроме этих двух случаев, чтобы предположить, что ингибиторы РНК-полимеразы удлиняют интервал QTc или что эти препараты влияют на ионные каналы сердца. Необходимы специальные исследования потенциального влияния ремдесивира и фавипиравира на интервал QT.

Хлорохин (CQ) и гидроксихлорохин (ОНСQ) использовались для лечения инфекции COVID-19. ОНСQ и CQ ингибируют синтез сиаловых кислот, влияя на гликозилирование белков и нарушая прикрепление и проникновение SARS-CoV-2 в клетки. Первоначально эти препараты широко использовались; однако последние данные свидетельствуют о том, что CQ и ОНСQ опасны для пациентов, госпитализированных с COVID-19. FDA США отозвало разрешение на экстренное использование для лечения госпитализированных пациентов с COVID-19. Попадание SARS-CoV-2 в эпителиальные клетки легких, по-видимому, не требует процессинга с низким рН в эндосомах, что может объяснять низкую эффективность CQ и ОНСQ против болезни COVID-19 в клинических испытаниях.



Сердечно-сосудистые нежелательные явления, о которых сообщалось при использовании CQ и ОНСQ, включают удлинение интервала QT, гипотензию и желудочковую тахикардию. У пациентов, перенесших передозировку, может развиваться сердечно-сосудистый коллапс, остановка сердца и гипокалиемия. Сердечно-сосудистые побочные эффекты, возникающие менее чем в 0,1% случаев, включают гипотензию, кардиомиопатию, инверсию зубца Т или депрессию с расширением комплекса QRS.

Воздействие CQ и ОНСQ на сердечные ионные каналы может объяснить сообщаемые побочные эффекты со стороны сердца. CQ ингибирует токи IK1 и канала hERG. В более высоких и токсичных концентрациях CQ также может блокировать натриевые и кальциевые каналы. В отличие от большинства блокаторов hERG и блокаторов ионных каналов, которые блокируют токи, действующие в трансмембранном участке, CQ ингибирует калиевый канал, действующий на цитоплазматической стороне. CQ связывается с кислотными остатками (Glu224, Glu299, Asp255, Asp259 и Phe 254), расположенными на цитоплазматической стороне поры канала. Таким образом, удлинение QTc, о которых сообщалось при применении этих препаратов, вероятно, является результатом ингибирования токов калия. Ингибирование HERG не ограничивается CQ и ОНСQ, поскольку оно наблюдается при применении большинства противомалярийных препаратов.

Сообщалось, что азитромицин, как и другие макролидные антибиотики, индуцирует удлинение интервала QTc и увеличивает риск желудочковых аритмий из-за ингибирования канала hERG и тока I_{kr}. Кроме того,



азитромицин увеличивает дисперсию реполяризации, благоприятствуя развитию TdP.

Сообщения о нежелательных явлениях с 2004 по 2011 г. выявили в общей сложности 203 явления, удлинение интервала QT-TdP (63 случая) и желудочковую тахикардию или ВСС (140 случаев), что, вероятно, привело к 65 смертельным исходам, связанным с лечением азитромицином. Удлинение интервала QRS и полная блокада сердца также были отмечены как нежелательные явления. Ретроспективные обсервационные исследования показали, что применение азитромицина, моксифлоксацина и левофлоксацина было связано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий, включая желудочковые аритмии. Однако в коллекции из 12 сообщений о возможном вызванном азитромицином/ассоциированным удлинении интервала QTc и TdP не было выявлено связи между продолжительностью QTc и применяемой дозой азитромицина. Более того, причинно-следственная связь не была доказана, поскольку у всех пациентов были дополнительные факторы риска удлинения интервала QTc. В ретроспективном исследовании у молодых людей сообщалось о повышенном риске сердечно-сосудистых смертей, связанных с применением азитромицина; однако дизайн исследования не позволял определить, были ли события вызваны азитромицином, сопутствующими заболеваниями, связанными с его применением, или комбинацией обоих факторов.

Таким образом, повышенный риск сердечно-сосудистых событий и смертности, зарегистрированный при использовании азитромицина, выше у пациентов с множественными ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушениями электролитного баланса и сложными схемами лечения. Следовательно, ожидается более высокий риск



при использовании азитромицина у пациентов с COVID-19. Эти пациенты, которым требуется тщательный мониторинг ЭКГ, в основном при наличии сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, электролитных нарушений, а также у пациентов, получающих лечение препаратами с удлинённым интервалом QT против COVID-19, такими как CQ, ОНСQ, ингибиторами протеазы, такими как лопинавир/ритонавир, ИТК и ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТКИ).

Комбинация ОНСQ, азитромицина и ингибиторов протеазы

Следует избегать комбинации препаратов с удлинённым интервалом QT, поскольку она связана с повышенным риском запуска TdP. В рандомизированном исследовании у субъектов, получавших ОНСQ (1000 мг/сут), добавление азитромицина удлиняло интервал QTc дозозависимым образом с 10 до 14 миллисекунд. Сообщения об удлинении интервала QT и желудочковой тахикардии, включая TdP, чаще встречались при монотерапии азитромицином, чем при монотерапии ОНСQ, и увеличивались при комбинированном лечении. Известно, что необходимость наблюдения за пациентом предотвращает TdP. В ретроспективном исследовании пациентов с COVID-19 Джейн и соавторы сообщили, что тщательный мониторинг интервала QT и связанных с ним факторов риска предотвращал развитие аритмических событий. Авторы проанализировали более 2000 ЭКГ от 524 пациентов, большинство из которых перенесли инфекцию COVID-19. Пациентов, у которых развился удлинённый интервал QT, лечили электролитной коррекцией и отменой несущественных препаратов для удлинения интервала QT.

У пациентов с COVID-19 использование ОНСQ в сочетании с атазанавиром или азитромицином потребовало превентивного прекращения



приема ОНСQ почти у одной трети пациентов. Ни у одного из их пациентов не развился TdP. Однако тяжелое удлинение интервала QT ($QTc > 500$ мс) наблюдалось у 11% пациентов, получавших ОНСQ и у 9% 52 пациентов, получавших препараты азитромицина. О прекращении лечения сообщалось у 3,5% пациентов, при этом ни TdP, ни летальных исходов от аритмий не наблюдалось.

Заключение. Таким образом, исследования на пациентах без COVID-19 и COVID-19 подтверждают, что и ОН-QC, и ингибиторы протеазы, и азитромицин удлиняют интервал QT и что их комбинация приводит к большему удлинению QT, что связано с повышенным риском развития TdP. Рекомендуется тщательное наблюдение за такими пациентами, прекращение приема второстепенных препаратов и коррекция электролитных нарушений, что успешно предотвращает развитие тяжелых желудочковых аритмий.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Тогаева Б. и др. COVID-19 YURAK QON TOMIR KASALLIKLARI BOR BEMORLARDA KECISHI //Журнал кардиореспираторных исследований. – 2021. – Т. 2. – №. 2. – С. 47-50.
2. Абдурашидовна, А. З., угли, П. З. Б., Ньматович, Н. Х., угли, Ж. Т. Ш., & Акбаровна, Н. З. (2022). Сердечно-Сосудистые Осложнения На Фоне Перенесенного COVID-19. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(2), 17-21. <https://doi.org/10.17605/cajmns.v3i2.615>
3. Rasuli F. O. et al. Clinical features of ihd course on the background of atrial fibrillation //Euro-Asia Conferences. – 2021. – Т. 1. – №. 1. – С. 195-199.
4. Абдуллаева З. А., Аблятифов А. Б. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АРИТМИЙ НА ФОНЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19



- //ОБРАЗОВАНИЕ НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ИДЕИ В МИРЕ. – 2024. – Т. 37. – №. 6. – С. 19-26.
5. Samvelovna P. K., Bakhtiyarovich A. A., Dilshodona A. M. INFLUENCE OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS ON INSULIN RESISTANCE AND LIPID SPECTRUM INDICATORS //ОБРАЗОВАНИЕ НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ИДЕИ В МИРЕ. – 2024. – Т. 37. – №. 6. – С. 27-30.
6. Abdullayeva Zarina Abdurashidovna, Tashkenbaeva Eleonora Negmatovna, Pulatov Zukhriddin Bakhridinovich, & Ne'matov Xumoin Ne'matovich. (2022). THE COURSE OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH COVID-19. *Galaxy International Interdisciplinary Research Journal*, 10(3), 270–276. Retrieved from <https://www.giirj.com/index.php/giirj/article/view/2126>
7. Халилов Н. Х., Маджидова Г. Т., Абдуллаева З. А. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИБС У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА //POLISH SCIENCE JOURNAL. – 2021. – С. 132.
8. Dilshodovna A. M., Bakhtiyarovich A. A., Samvelovna P. K. FEATURES OF ECHOCARDIOGRAPHIC INDICATORS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ACCOMPANYING NEUROVEGETATIVE DISORDERS //ОБРАЗОВАНИЕ НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ИДЕИ В МИРЕ. – 2024. – Т. 37. – №. 6. – С. 31-34.