



Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при применении гидроксихлорохина в лечении и профилактике у пациентов с COVID-19. Заявление Индийского общества сердечного ритма (Indian Heart Rhythm Society)

Aditya Kapoor^a, Ulhas Pandurangi^b, Vanita Arora^c, Anoop Gupta^d, Aparna Jaswal^e, Ashish Nabar^f, Ajay Naik^g, Nitish Naik^h, Narayanan Namboodiriⁱ, Amit Vora^j, Rakesh Yadav^h, Anil Saxena^{e,*}

^a Sanjay Gandhi PGIMS, Lucknow, India

^b Madras Medical Mission Hospital, Chennai, India

^c Max Healthcare Superspeciality Hospital, New Delhi, India

^d Sterling Hospital, Ahmedabad, India

^e Fortis Escorts Heart Institute, New Delhi, India

^f KEM Hospital, Mumbai, India

^g CIMS Hospital, Ahmedabad, India

^h AIIMS, New Delhi, India

ⁱ SCTIMST, Trivandrum, India

^j Arrhythmia Associates, Mumbai, India

Настоящий документ не проверен экспертами на соответствие приказам Минздрава и может быть использован ТОЛЬКО для ознакомительного чтения

Информация о статье

Получена 3 апреля 2020

Принята 3 апреля 2020

Доступна онлайн xxx

Ключевые слова:

Hydroxychloroquine (гидроксихлорохин)

COVID-19

QTc interval (корректированный интервал QT)

интервал QT)

Torsade de pointes (пароксизмальная

желудочковая тахикардия типа «пируэт»)

Heart disease (заболевание сердца)

Коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) – заболевание, которое вызвало пандемию, объявленную 11 марта 2020 года Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Заболевание вызывается коронавирусом (SARS-CoV-2/2019-nCoV). На момент публикации этого заявления, по данным мировой статистики, этим заболеванием заразились 1,5 млн. человек по всему миру, 87 000 из которых умерли.[1]. В Индии количество инфицированных составляет 4714 человек и умерших 149 человек [2]. Высока вероятность того, что эта инфекция может привести к перегрузке системы здравоохранения Индии. Такие меры по сдерживанию распространению COVID-19, как социальное дистанцирование, гигиена рук, наблюдение, а также изоляция лиц с подтвержденной или предполагаемой инфекцией показали их преимущественную эффективность. В связи с этим правительство Индии составило рекомендации для работников системы здравоохранения и общественности в целом, призывающие к строгому соблюдению вышеназванных мер и к осознанию того факта, что при-

менение лекарственных препаратов играет ограниченную роль в лечении и профилактике COVID-19.

Данное заявление Индийского общества сердечного ритма (IHRS) освещает вопрос применения препарата гидроксихлорохин, который упоминается в рекомендациях правительства Индии, и включает в себя обзор того, как он влияет на сердечно-сосудистую систему с учетом его свойства вызывать удлинение интервала QT и аритмию, которая у некоторых пациентов может привести к смерти. Кроме того, в заявлении обсуждаются вопросы выявления групп пациентов высокого риска и вопросы наблюдения для предупреждения таких нежелательных явлений, как внезапная сердечная смерть.

1. Действие гидроксихлорохина на сердечно-сосудистую систему

Препарат Гидроксихлорохин – это производное 4-аминохинолина, которое широко используется в лечении определенных аутоиммунных заболеваний и связанных с ними воспалительных процессов, в том числе и кожных. Гидроксихлорохин – это гидроксированное производное хлорохина, антималярийного средства, которое применяется десятилетиями и обладает аналогичным механизмом действия. По данным клинических исследований, он считается более безопасным препаратом, чем хлорохин [3,4]. В настоящее время этот препарат начал применяться при лечении инфекции COVID-19 [3-10]. Отмечено, что за счет повышения внутрипузырного pH, угнетения лизосомальной активности, влияния на процессирование антигенов и т.д. он препятствует опосредованному рецептором ACE2 проникновению вируса SARS-CoV2 [3-7]. Кроме того, он обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, которые могут иметь значение при критических состояниях, вызванных цитокиновой бурей в рамках инфекции COVID-19 [8e10].

* Corresponding author. Fortis Escorts Heart Institute, New Delhi, 110025, India.

E-mail address: anil.saxena@hotmail.com (A. Saxena).

Peer review under responsibility of Indian Heart Rhythm Society.

<https://doi.org/10.1016/j.ipej.2020.04.003>

0972-6292/Copyright © 2020, Indian Heart Rhythm Society. Production and hosting by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

У пациентов, имеющих факторы риска, применение гидроксихлорохина может привести к удлинению интервала QT и к пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Риск тахикардии такого типа представляет собой не линейную функцию скорректированного интервала QT (QTc) на стандартной ЭКГ или медикаментозно индуцированного удлинения интервала QTc. Более того, не у всех пациентов медикаментозно индуцированное удлинение интервала QTc перейдет в пароксизмальную желудочковую тахикардию типа «пируэт». Этот побочный эффект редко встречается, но применение гидроксихлорохина в сочетании с другими препаратами, такими, как ацитромицин (который также рекомендуется для лечения COVID-19) могут повысить риск такого развития событий. Многие другие часто применяемые лекарственные средства, включая кинолоновые и антигистаминные препараты, могут также повысить риск возникновения пароксизмальной желудочковой аритмии типа «пируэт» (по ссылке: <https://www.crediblemeds.org/drugsearch> можно ознакомиться с препаратами, прием которых может вызвать медикаментозно индуцированное удлинение интервала QT). При сочетании гидроксихлорохина с другими сердечными препаратами, такими, как бетаблокаторами и дигоксином, он способствует повышению концентрации этих препаратов в сыворотке крови.

2. ЭКГ с измерением QTc

Для определения QTc у пациентов, которые проходят лечение гидроксихлорохином, рекомендуется применение стандартного ЭКГ. Расчет скорректированного интервала QTc проводится при помощи вычисления интервала QT на ЭКГ, снятого на 12 отведениях, и с применением формулы Базетта (Bazett's formula). Верхняя граница нормы QTc составляет 460 мс у женщин и 450 у мужчин. [11].

При недоступности ЭКГ на 12 отведениях интервал QT можно легко измерить на ритмограмме и сравнить его с интервалом RR. В качестве простого правила можно воспользоваться следующим принципом: длительность интервала QT должна составлять меньше, чем ½ длительности интервала RR. В сомнительных или пограничных случаях следует выполнить ЭКГ на 12 отведениях и вычислить QTc. Также для определения QTc можно воспользоваться приложением на смартфоне или калькулятором для расчета онлайн <https://www.qtcaculator.org>.

У пациентов с расширенным комплексом QRS на ЭКГ ввиду сопутствующих нарушений желудочковой проводимости или навязанного ритма следует применять следующую формулу для расчета QTc: скорректированный QT с учетом расширенного QRS равен QTc - (продолжительность QRS - 100 мс) [11].

3. Альтернатива стандартному ЭКГ на 12 отведениях в условиях пандемии COVID-19

Хотя ЭКГ относится к сравнительно простым инструментам для скрининга, проведение даже этого исследования может оказаться непростой задачей в условиях пандемии, так как запись ЭКГ у многочисленных пациентов с COVID-19 сопряжено с необходимостью средств индивидуальной защиты, риском контаминации аппаратуры, а также с риском для медицинских работников. Для точного расчета показателей

необходимы специалисты с большим опытом, что создает дополнительную нагрузку в условиях нехватки ресурсов. Выходом в данном случае могут быть следующие подходы.

1. Можно воспользоваться стандартными телеметрическими системами, которые оснащены функцией мониторинга QTc в режиме реального времени. Этот вариант особенно подходит для госпитализированных пациентов с COVID-19, которые подключены к системе постоянного кардиомониторинга. С учетом дизэлектrolитемии, которая может еще более повысить риск удлинения QTc у этих пациентов, телеметрия у этой группы представляется хорошей альтернативой ЭКГ на 12 отведениях.
2. Использование мобильного приложения для измерения QTc или утвержденного Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) мобильного устройства для измерения ЭКГ (Kardia Mobile- 6L device) избавляет от необходимости снимать ЭКГ персоналом. Приложение AliveCor получило чрезвычайное разрешение от Управления по контролю за продуктами и лекарствами США 20 марта 2020 года и в настоящее время доступно в Индии. При использовании смартфона или приложения AliveCor QTc может регистрироваться каждые 12 часов

4. Пациенты с высоким риском удлинения интервала QT и пароксизмальной желудочковой тахикардии «пируэт», вызванных приемом гидроксихлорохина.

Когда стоит вопрос о назначении гидроксихлорохина пациенту с подтвержденным или предполагаемым COVID-19, следует приложить все усилия для выявления тех лиц, у которых прием препарата может быть связан с высоким риском, и сделать им стандартную ЭКГ. В целом проведение ЭКГ для определения QTc рекомендуется всем госпитализированным пациентам с COVID-19 до назначения им гидроксихлорохина.

Пациентов можно разделить на группы низкого риска с нормальным интервалом QTc (группа А), умеренного риска с незначительно удлиненным интервалом QTc (до 500 мс; группа В) и высокого риска с удлинением интервалом QTc выше 500 мс (группа С) (см. рис. 1).

Наряду с удлинением интервалом QTc нужно учитывать и определенные клинические факторы, которые влияют на предрасположенность пациентов к токсичному эффекту гидроксихлорохина (табл 1).

5. Рекомендации по применению гидроксихлорохина в лечении пациентов с COVID-19

В рекомендациях по лечению COVID-19 правительства Индии и Министерства здравоохранения и семьи (от 31 марта 2020) [12] для лечения пациентов с тяжелым течением заболевания и применения в ОРИТ предлагается применять следующие препараты вне зарегистрированных показаний:

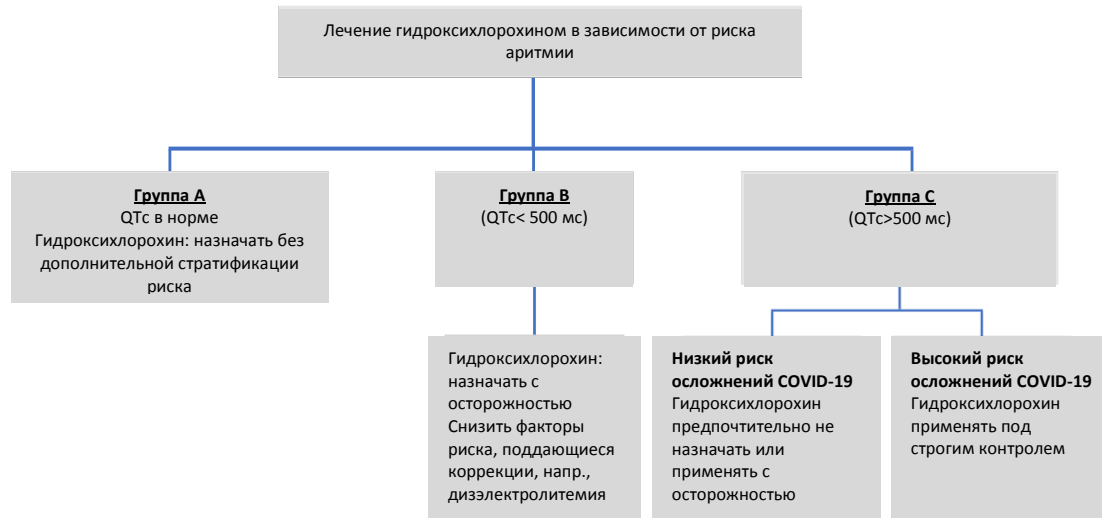


Рис. 1. Лечение гидроксихлорохином в зависимости от рисков сердечно-сосудистых заболеваний. QTc-корригированный интервал QT.

A. Kapoor et al. / Indian Pacing and Electrophysiology Journal xxx (xxxx) xxx

3

Табл. 1

Факторы риска возникновения аритмии, вызванной приемом гидроксихлорохина.

1. Органические заболевания сердца, в частности гипертрофия желудочков сердца или нарушение функции левого желудочка
2. Желудочковая аритмия или синкопальное состояние в анамнезе
3. Имплантация водителей ритма в анамнезе
4. Применение в сочетании с другими препаратами, которые удлиняют интервал QT (макролиды, квинолоны, антигистамины, противовирусные, антиаритмические и противогрибковые препараты и т.д.). (См. подробный список по ссылке <https://crediblemeds.org/pdftemp/pdf/CombinedList.pdf>)

- Гидроксихлорохин: 400 мг дважды в день в течение суток, а затем продолжать принимать 200 мг дважды в день в течение 4 дней в сочетании с
- Ацитромицином: 500 мг один раз в день в течение пяти дней.

Эти препараты следует назначать в условиях тщательного медицинского наблюдения с мониторингом побочных явлений, включая контроль корригированного интервала QT. Описанная выше схема приема не рекомендуется применять у детей младше 12 лет, а также у беременных и кормящих. Это рекомендации основываются на текущих данных (неконтролируемых клинических исследований) и могут быть пересмотрены при получении новой информации.

5.1. Рекомендации по лечению гидроксихлорохином с учетом риска аритмии

- а) Пациенты с QTc без отклонений от нормы (группа 1): гидроксихлорохин может назначаться без дополнительной стратификации риска.
- б) Пациенты с незначительно удлиненным QTc (<500 мс; группа В): Гидроксихлорохин должен применяться с осторожностью с попыткой снизить факторы риска, поддающиеся коррекции.
- в) Пациенты с QTc на исходной ЭКГ выше 500 мс (группа С): У пациентов этой группы следует оценить клиническое состояние в соответствии с табл. 1, а затем разделить на 2 категории на основании степени риска осложнений COVID-19.
 - Низкий риск возникновения осложнений, связанных с COVID-19: у пациентов этой группы желательно избегать назначение гидроксихлорохина или же использовать его с осторожностью.
 - Высокий риск возникновения осложнений, связанных с COVID-19: У пациентов этой группы гидроксихлорохин следует применять под тщательным контролем.

5.2. Частота проведения ЭКГ

1. Пациентам, на ЭКГ которых исходно отмечается QTc равный 500 мс, рекомендуется провести ЭКГ через 2-4 часа после первой дозы препарата, чтобы не пропустить возникновение изменения QTc, а затем через 48 и через 96 часов [13].
2. Если отмечается удлинение QTc на более, чем 60 мс от исходного, следует оценить целесообразность дальнейшего применения гидроксихлорохина.
6. Рекомендации по применению гидроксихлорохина для профилактики COVID-19

Национальной рабочей группой по COVID-19, организованной Советом Индии по медицинским исследованиям (ICMR) 22 марта 2020 г., рекомендуется применение гидроксихлорохина для профилактики [14]. Рекомендуется следующий подход в отношении дозировки.

1. Медицинские работники без проявления заболевания, которые принимают участие в лечении и уходе за пациентами с подтвержденным/подозреваемым COVID-19: 400 мг дважды в день в первые сутки, затем 400 мг раз в неделю на протяжении последующих 7 недель, принимать во время еды.
2. Члены семьи, контактировавшие с подтвержденным лабораторными тестами пациентом COVID-19, без проявления заболевания: 400 мг два раза в день в первые сутки, затем 400 мг раз в неделю на протяжении последующих трех недель, принимать во время еды.

Этот препарат не рекомендуется принимать для профилактических целей детям младше 15 лет. Кроме того, препарат противопоказан лицам с ретинопатией, гиперчувствительностью к гидроксихлорохину и производным 4-аминохинолина, а также беременным.

Согласно рабочей группе, эти рекомендации основываются на подтверждениях о пользе приеме препарата, подкрепленных доклиническими данными и в условиях чрезвычайной ситуации.

Профилактическое применение гидроксихлорохина должно сопровождаться фармацевтической настороженностью в отношении неблагоприятных явлений: все врачи должны оповещать о побочных эффектах Программу фармаконадзора Индии (PvPI) по телефону горячей линии и при помощи мобильного приложения.

Когда гидроксихлорохин применяется с целью профилактики, предпочтительно снимать ЭКГ всем пациентам для определения QTc, однако это может представлять определенные логистические сложности. Однако следует приложить все усилия, чтобы выявить пациентов высокого риска (табл.1) и снять им ЭКГ для вычисления QTc.

7. Выводы

Гидроксихлорохин применяется для лечения и профилактики COVID-19 по всему миру. В разных странах разработаны собственные рекомендации по его применению на основании данных *in-vitro* или небольших клинических исследований. В отсутствие рандомизированных данных исследований эти рекомендации отражают текущие представления о применении гидроксихлорохина в условиях чрезвычайной ситуации пандемии высококонтагиозного заболевания. Более чем вероятно, что при появлении новых данных рандомизированных исследований в эти рекомендации будут внесены изменения. При принятии решения о применении гидроксихлорохина для лечения и профилактики COVID-19 следует учитывать возможность возникновения аритмии.

Индийское общество сердечного ритма рекомендует применять гидроксихлорохин в соответствии с рекомендациями рабочей группы ICMR и настоятельно рекомендует широкой общественности не применять этот препарат без назначения врача и без должного

контроля. Несмотря на то, что стандартная ЭКГ является широко доступным диагностическим инструментом, проведение ЭКГ у каждого пациента с подтвержденным COVID-19 или с подозрением на него может оказаться маловыполнимым и привести к перегрузке системы здравоохранения в условиях пандемии. Поэтому применение мобильных приложений ЭКГ поможет сэкономить ценные ресурсы в данной ситуации. Меры по информационной поддержке в отношении потенциально благотворного влияния гидроксихлорохина и советы против самолечения могут помочь предотвратить неблагоприятные явления, связанные с данным препаратом.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованной литературы

- [1] <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
- [2] [Covid19india.org](https://covid19india.org).
- [3] Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020 Mar 18;6:16. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>.
- [4] Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Mar 4:105932. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>.
- [5] Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis* 2006;6:67e9.
- [6] Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, 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). *Clin Infect Dis* 2020 Mar 9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>.
- [7] Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents* 2020 Mar 11:105938. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>.
- [8] Gautret P, Lagier JC, 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. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Mar 20:105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
- [9] Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res* 2020 Mar 5:177:104762. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>.
- [10] Guastalegname M, Vallone A. Could chloroquine/hydroxychloroquine be harmful in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment? *Clin Infect Dis* 2020 Mar 24. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa321>. pii: ciaa321.
- [11] Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, 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. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:982e91.
- [12] <https://www.mohfw.gov.in/pdf/RevisedNationalClinicalManagementGuidelineforCOVID1931032020.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 COVID-19. *Mayo Foundation for Medical Education and Research. Mayo Clin Proc* 2020;95:1e20.
- [14] <https://www.mohfw.gov.in/pdf/AdvisoryontheuseofHydroxychloroquinasprophylaxisforSARSCoV2infection.pdf>.