

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.4.005>
УДК 616.12-008.318-02:[616.98:578.834.1]-036-08-084



Якубова Л.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Факторы, предопределяющие развитие нарушений сердечного ритма, возможности профилактики и лечения в контексте пандемии COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 08.05.2022

Принята: 13.06.2022

Контакты: yankovliuda@yandex.by

Резюме

В статье приведен обзор литературных данных по регистрации и течению различных аритмий у пациентов с COVID-19, частота развития которых была от 8 до 17% и достигала 44–60% в отделениях интенсивной терапии. Описаны основные патофизиологические механизмы, которые совпадают с клиническим течением COVID-19 и могут предопределять развитие аритмий. На сегодняшний день лечение нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с COVID-19 должно проводиться в соответствии с текущими национальными и международными рекомендациями. В статье приведена шкала стратификации риска лекарственно-индуцированного удлинения скорректированного интервала QT. Сделан акцент на необходимость выявить и скорректировать модифицируемые факторы риска развития аритмий, прежде всего гипокалиемию, гипомagneмию, одновременное применение препаратов, удлиняющих интервал QTc, и брадикардию. У пациентов, перенесших COVID-19, при наличии жалоб на сердцебиение, перебои в работе сердца, прекардиальный дискомфорт, одышку следует проводить диагностический поиск дебюта или рецидива нарушений ритма, своевременно диагностировать и проводить коррекцию электролитных нарушений, назначать рациональную антиаритмическую терапию.

Ключевые слова: COVID-19, аритмии, удлинение интервала QT, электролитные нарушения, калий, магний

Yakubova L.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Factors Predetermining the Development of Heart Rhythm Disorders, Prevention and Treatment Options in the Context of the COVID-19 Pandemic

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 08.05.2022

Accepted: 13.06.2022

Contacts: yankovliuda@yandex.by

Abstract

The article provides a review of the literature data on the registration and course of various arrhythmias in patients with COVID-19, the incidence of which was from 8 to 17% and reached 44–60% in intensive care units. The main pathophysiological mechanisms are described, which coincide with the clinical course of COVID-19 and may predetermine the development of arrhythmias. To date, the treatment of cardiac arrhythmias and conduction disorders in patients with COVID-19 should be carried out in accordance with current national and international guidelines. The article provides a risk stratification scale for drug-induced prolongation of the corrected QT interval. Emphasis was placed on the need to identify and correct modifiable risk factors for the development of arrhythmias, primarily hypokalemia, hypomagnesemia, concomitant use of drugs that prolong the QTc interval, and bradycardia. In patients who have undergone COVID-19, if there are complaints of palpitations, interruptions in the work of the heart, precordial discomfort, shortness of breath, a diagnostic search for the onset or recurrence of rhythm disturbances should be carried out, timely diagnosis and correction of electrolyte disturbances, and rational antiarrhythmic therapy should be prescribed.

Keywords: COVID-19, arrhythmias, prolongation of the QT interval, electrolyte disturbances, potassium, magnesium

Изучению развития нарушений сердечного ритма у пациентов, госпитализированных с COVID-19, посвящено много работ. Так, частота развития аритмий у госпитализированных пациентов варьировала от 8 до 17% и достигала 44–60% в отделениях интенсивной терапии [1–5]. В одном из крупных международных исследований с участием более 4500 пациентов частота появления аритмии составила 18%, при этом наиболее частыми их формами при COVID-19 были фибрилляция/трепетание предсердий [6]. По данным другого исследования (n=1053), нарушения ритма регистрировались у 25,6% госпитализированных пациентов при мониторинговом наблюдении в течение 7 дней. Фибрилляция предсердий регистрировалась у 15,8% пациентов, из них у 9,6% она диагностировалась впервые, тахикардия/фибрилляция желудочков – у 2,6%, атриовентрикулярная блокада – у 0,4% пациентов. Независимыми факторами риска развития аритмий были возраст, мужской пол и гипоксия. Наличие нарушений ритма коррелировало с тяжестью заболевания, повышением маркеров повреждения миокарда, воспаления и фибринолиза, а также независимо ассоциировалось с

30-дневной смертностью [7]. Неспецифическое, учащенное сердцебиение диагностировалось у 7,3% [8]. Жизнеугрожающие аритмии (желудочковая тахикардия / фибрилляция желудочков) чаще диагностировались у пациентов с повышенным уровнем тропонина и регистрировались у 4–6% госпитализированных с COVID-19. У пациентов с COVID-19 повышенный уровень тропонина был связан с появлением на электрокардиограмме (ЭКГ) фибрилляции/трепетания предсердий, блокады как левой, так и правой ножки пучка Гиса, признаков острой перегрузки правого желудочка (например, блокада правой ножки пучка Гиса или $S_1Q_3T_3$ -паттерн), преждевременных сокращений желудочков и отклонения сегмента ST [9]. Установленная взаимосвязь подчеркивает необходимость одновременного мониторинга ритма сердца при повышении уровня тропонинов [6].

Остановка сердца (cardiac arrest) как в больнице, так и вне ее – частое осложнение тяжелого течения COVID-19, в группе риска пациенты в возрасте 80 лет и старше [10]. Недавнее исследование, выполненное в Швеции, включало 3027 человек, перенесших остановку сердца (внегоспитальная остановка сердца – 64,3% и внутригоспитальная – 35,7%). Пациенты с COVID-19 имели 3,4-кратное и 2,3-кратное увеличение риска 30-дневной смертности после внегоспитальной и внутригоспитальной остановки сердца соответственно по сравнению с неинфицированными случаями [10]. Эти данные подчеркивают необходимость мониторинга ритма сердца у пациентов с COVID-19 и своевременность оказания неотложной помощи.

В настоящее время становится особенно актуальным изучение связи между перенесенной инфекцией COVID-19 и нарушениями сердечного ритма у пациентов в постковидный период. Лишь в одном исследовании ретроспективный анализ электронных медицинских карт показал увеличение в 1,7 раза аритмических событий в группе негоспитализированных пациентов с COVID-19 в сравнении с контрольной группой [11]. Такие результаты нацеливают на проведение диагностического поиска дебюта или рецидива аритмии, диагностированной в остром периоде COVID-19, и подчеркивают необходимость активного мониторинга ритма сердца в постковидном периоде, который, как известно, может быть очень длительным.

Возможные патофизиологические механизмы аритмий, развивающиеся при инфекции COVID-19

В настоящее время предполагают несколько патофизиологических механизмов, которые совпадают с клиническим течением COVID-19 и могут предрасполагать к развитию аритмий в остром периоде, а также определяют развитие нарушений сердечного ритма при пост-COVID-синдроме [12]:

- Существовавшие ранее проаритмические состояния (структурные заболевания сердца, нарушения работы ионных каналов) [13].
- Прямое кардиотропное действие вируса SARS-CoV-2 и рост уровня цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ) -2, -6, -8, а также фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) могут вызывать нарушения ритма [14, 15]. Повышение уровня цитокинов будет способствовать развитию синдрома удлинённого интервала QT, воздействуя на функцию K^+ и Ca^{2+} ионных каналов кардиомиоцитов (воспалительные сердечные каналопатии) [16]. Кроме того, тахикардия, связанная с воспалением, возникающая либо в результате повышенной симпатической активации β -адренорецепторов [17], либо под влиянием кардиостимулирующего действия

цитокинов [18], может спровоцировать опасные для жизни аритмии, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца. Использование бета-блокаторов в терапии тяжелобольных пациентов с COVID-19 было связано со сниженным риском смерти (HR, 0,219 (95% CI, 0,066–0,722); $P=0,013$) [19].

- Кардиореспираторная нестабильность, требующая интенсивной терапии и ИВЛ с положительным давлением [20]. Аритмии могут указывать на ухудшение основного состояния пациента. При этом потенциальным триггером развития аритмий могут выступать электролитные нарушения, возникающие из-за быстрого ухудшения почечной функции.
- Медикаментозная терапия препаратами, удлиняющими интервал QT. Использование в лечении COVID-19 таких препаратов, как гидроксихлорохин и азитромицин, может приводить к удлинению интервала QT с развитием желудочковых тахикардий, в том числе по типу *torsades de pointes* (TdP) [21]. Указывается, что применение хлорохина и гидроксихлорохина в период пандемии COVID-19 сопровождалось удлинением интервала QT с частотой до 10%, были выявлены единичные случаи смерти от аритмии TdP [22]. Кроме того, учитывая коморбидность пациентов, применение целого ряда других препаратов может приводить к удлинению интервала QT. Применение глюкокортикостероидов приводит к электролитным нарушениям [23], а уменьшение уровня калия в крови $\leq 3,5$ ммоль/л является фактором риска лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT [24].
- Поражение сердца инфекцией COVID-19 с развитием дисфункции миокарда, по аналогии с миокардитом, сопровождающейся снижением фракции выброса левого желудочка. Сохраняющиеся персистирующие изменения на ЭКГ, фиброз при выполнении кардиоваскулярного магнитного резонанса (CMR) являются потенциальным субстратом для развития аритмий и требуют долгосрочного наблюдения, как при пост-COVID-синдроме [25]. По данным CMR поражение сердца присутствует примерно у 80% пациентов, перенесших COVID-19, даже при его бессимптомном течении, а продолжающееся воспаление миокарда диагностируется у 60% пациентов в среднем через 71 день с момента постановки диагноза COVID-19 [26]. По данным отдельных исследований при сравнении со здоровым контролем пациенты, выздоровевшие от COVID-19, имеют более низкую фракцию выброса левого желудочка, более высокие объемы левого желудочка, позднее усиление гадолиния (LGE), отражающее необратимое предшествующее повреждение миокарда (фиброз) и признаки воспаления перикарда [27]. В то же время результаты другого исследования не выявили признаков миокардита, в то время как CMR-признаки тонких изменений в структуре и функции миокарда, перикардального воспаления присутствовали у 30% пациентов, перенесших COVID-19 [28].
- Электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомagneмия, гипокальциемия и др.), среди которых с наибольшей частотой встречается гипокалиемия – у 55% пациентов с COVID-19, а при тяжелом и критическом его течении – у 85% пациентов [29]. Выделяют несколько причин развития гипокалиемии при COVID-19: активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); потеря K^+ через кишечник: диарея как вирусного, так и лекарственного происхождения (прием диуретиков, кортикостероидов); недостаточное поступление K^+ с пищей из-за потери аппетита и неправильного питания вследствие инфекции; повреждение

почек: прямая вирусная цитотоксичность в отношении клеток почечных канальцев [30]. РААС можно представить как систему с двойной функцией, в которой сосудосуживающее/пролиферативное или сосудорасширяющее/антипролиферативное действие в первую очередь определяются балансом ангиотензин-превращающих ферментов (АПФ)/АПФ2. Известно, что вирус SARS-CoV-2 экспрессирует рецепторы АПФ2 в клетках сердечно-сосудистой системы, особенно в сосудистом эндотелии. АПФ2 жизненно важен для поддержания гомеостаза сердечно-сосудистой системы. Увеличение соотношения АПФ/АПФ2 приводит к увеличению образования ангиотензина II и усилению катаболизма ангиотензина (1–7), способствуя сужению сосудов, а также аритмогенному эффекту. Кроме того, известно, что низкий уровень магния в сыворотке крови ассоциируется с повышенным риском развития фибрилляции предсердий даже при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний [31].

В совокупности данные приведенных исследований подчеркивают необходимость динамического наблюдения за пациентами, перенесшими COVID-19, поскольку сохраняется много факторов, предопределяющих развитие нарушений сердечного ритма в постковидный период.

Лечение нарушений сердечного ритма, предопределенных COVID-19

На сегодняшний день не существует специфических рекомендаций по профилактике и/или лечению нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с COVID-19 и должны проводиться в соответствии с текущими национальными и международными рекомендациями по лечению аритмий [8, 12, 32–35]. Медикаментозная терапия COVID-19 может иметь лекарственное взаимодействие с антиаритмическими препаратами и/или применение такой терапии само по себе может быть ассоциировано с развитием тахи- и/или брадиаритмий [8]. У пациентов с COVID-19 могут возникать как наджелудочковые, так и желудочковые нарушения сердечного ритма. Появление наджелудочковых аритмий, как правило, имеет благоприятный прогноз и не требует госпитализации, исключения составляют пациенты с нестабильной гемодинамикой [32]. Возникновение желудочковых нарушений сердечного ритма следует расценивать как потенциально жизнеугрожающие аритмии, особенно если пациент получает противовирусную терапию. Частота развития желудочковой тахикардии на фоне этой терапии невысока, однако необходимо помнить о возможном удлинении интервала QT. Для стратификации риска лекарственно-индуцированного удлинения скорректированного интервала QT (QTc) используют шкалу Tisdale (см. таблицу) [24].

Шкала Tisdale риска лекарственно-индуцированного удлинения скорректированного интервала QT (QTc)

Tisdale risk scale for drug-induced prolongation of the corrected QT interval (QTc)

Фактор риска	Баллы
Возраст ≥ 68 лет	1
Женский пол	1
Петлевые диуретики	1
Калий плазмы крови $\leq 3,5$ ммоль/л	2

Окончание таблицы

Фактор риска	Баллы
Исходное удлинение интервала QTc ≥ 450 мсек	2
Инфаркт миокарда	2
Сепсис	3
Сердечная недостаточность	3
Каждый препарат, удлиняющий QTc	3
Максимальное количество баллов	21

Примечание: количество баллов ≤ 6 свидетельствует о низком риске, 7–10 – о среднем риске, ≥ 11 – о высоком риске медикаментозной пролонгации QT.

Вероятно, наиболее сложный пункт при оценке риска лекарственно-индуцированного удлинения QTc в шкале Tisdale – это каждый препарат, удлиняющий QTc. Список таких препаратов ведется Аризонским центром образования и исследований в области терапии (веб-сайт CredibleMeds) и регулярно обновляется [36]. На данном сайте лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, классифицируются в зависимости от того, связаны ли они с известным, возможным или условным риском развития аритмии TdP и следует ли их избегать у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT. В настоящее время в список включено более 200 препаратов, потенциально способных вызывать аритмию TdP и удлиняющих интервал QT [25, 36, 37].

К обязательным методам исследования пациентов с COVID-19 и нарушениями сердечного ритма относят: стандартную ЭКГ в 12 отведениях, определение уровня калия и магния в биохимическом анализе крови, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) [32, 34]. При оценке исходной ЭКГ важно учитывать длительность интервала QT и при QTc > 500 мсек или при увеличении QTc на ≥ 60 мсек следует пересмотреть назначенную терапию [12]. При исходно нормальном значении QTc (< 450 мсек) контроль ЭКГ необходимо выполнить на следующий день после первого приема противовирусной терапии. Если у пациента в анамнезе есть врожденный или приобретенный синдром удлиненного QT, брадикардия < 50 уд/мин, структурная патология сердца или пациент уже принимает препараты, удлиняющие интервал QTc, то контроль ЭКГ необходимо проводить через 4 часа после первого приема этих препаратов. Уровень калия в плазме крови до назначения противовирусной терапии и других препаратов, удлиняющих интервал QTc, не должен быть $< 3,5$ ммоль/л [32, 38].

Для снижения риска развития лекарственно-индуцированного удлинения QT, в том числе по типу TdP, необходимо выявить и скорректировать модифицируемые факторы риска, к которым прежде всего относятся гипокальциемия, гипокалиемия, гипомagneмизация, одновременное применение препаратов, удлиняющих интервал QTc, и брадикардия [36, 39]. При брадикардии следует пересмотреть прием бета-адреноблокаторов (ББ), блокаторов кальциевых каналов, ивабрадина и дигоксина. Уровень калия в сыворотке следует поддерживать на более высоком уровне ($\geq 4,5$ ммоль/л) [40].

Препараты калия и магния применяют в терапии сердечно-сосудистых заболеваний более 50 лет. В сравнительной оценке скорости компенсации дефицита калия и магния различными органическими и неорганическими солями наиболее эффективной

оказалась аспарагиновая кислота для компенсации внутриклеточного дефицита этих ионов. Аспарагинат в качестве аниона осуществляет эффективный транспорт калия и магния через мембрану кардиомиоцита, а также способствует активации синтеза АТФ, тем самым улучшая энергетический баланс в кардиомиоцитах [41]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование MAGICA по применению калия и магния аспарагината у пациентов с наличием частых эпизодов желудочковой тахикардии впервые доказало наличие антиаритмических эффектов у этих солей. Увеличение суточного потребления калия и магния на 50% от минимально рекомендуемых пищевых норм приводило к достоверному развитию антиаритмического действия в течение 3 недель терапии [42]. Внутривенное введение калия-магния аспартата приводит к достоверному снижению числа желудочковых экстрасистол уже через 1 час от начала инфузионной терапии. Максимальный эффект наступал на 6-й и 7-й час и сохранялся до 10-го часа после начала введения препарата [43].

Следует подчеркнуть, что лечение тахикардий без устранения дефицита калия и магния малоэффективно. В ряде работ показано позитивное влияние калия и магния аспарагината на сосудистое сопротивление, микроциркуляцию и состояние гемостаза [39, 44, 45], что приобретает особо важное значение у пациентов как в период острого COVID-19, так и при пост-COVID-синдроме.

Учитывая вышеизложенное, очевидно, что применение препаратов калия и магния, из которых доказанную эффективность показал аспарагинат, представленный на рынке Республики Беларусь лекарственным препаратом Панангин, представляется обоснованным терапевтическим подходом для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма. Одна таблетка Панангина содержит 140 мг магния аспарагината (эквивалентно 11,8 мг Mg 2+) и 158 мг калия аспарагината (эквивалентно 36,2 мг K+). Рекомендованная средняя суточная доза Панангина – по 2 таблетки 3 раза в день, продолжительность курса терапии от нескольких недель до месяцев, в зависимости от клинической ситуации, позволит снизить риск нарушений сердечного ритма и повысить выживаемость пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Проводимая терапия для лечения COVID-19 может иметь лекарственные взаимодействия, повышающие риск развития аритмий. При назначении хлорохина или гидроксихлорохина, комбинированной терапии лопинавира с ритонавиром следует с осторожностью использовать дабигатран, варфарин, дигоксин, ББ. Необходим обязательный мониторинг ЭКГ с возможной коррекцией дозы лекарственных препаратов. Применение амиодарона противопоказано при назначении хлорохина/гидроксихлорохина, а также комбинированной терапии лопинавира с ритонавиром [32]. При введении пациентам высоких доз глюкокортикоидов, инсулина, адреналина, диуретиков, антибиотиков из ряда макролидов возрастает риск нарушений сердечного ритма, связанный с возникновением гипокалиемии и гипомagneмией [23, 46, 47].

■ ВЫВОДЫ

У всех пациентов в остром периоде COVID-19 целесообразно оценивать предрасполагающие факторы риска развития нарушений ритма, проводить рациональный

выбор лекарственных средств и прогнозировать их взаимодействие, мониторировать ЭКГ. У пациентов, перенесших COVID-19, при наличии жалоб на сердцебиение, перебои в работе сердца, прекардиальный дискомфорт, одышку следует проводить диагностический поиск дебюта или рецидива нарушений ритма, своевременно диагностировать и проводить коррекцию электролитных нарушений, назначать рациональную антиаритмическую терапию.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Du Y, Tu L, Zhu P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1372–1379. doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC.
2. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
3. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382:2372–2374. doi: 10.1056/NEJMc2010419.
4. Wetterslev M, Jacobsen PK, Hassager C, et al. Cardiac arrhythmias in critically ill patients with coronavirus disease 2019: a retrospective population-based cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65:770–777. doi: 10.1111/aas.13806.
5. Parwani A.S., Haug M., Keller T., et al. Cardiac arrhythmias in patients with COVID-19: lessons from 2300 telemetric monitoring days on the intensive care unit. *J Electrocardiol*. 2021;66:102–107. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2021.04.001.
6. Coromilas E.J., Kochav S., Goldenthal I., et al. Worldwide survey of COVID-19-associated arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14:e009458. doi: 10.1161/CIRCEP.120.009458.
7. Peltzer B, Manocha K.K., Ying X, et al. Arrhythmic complications of patients hospitalized with COVID-19: incidence, risk factors, and outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13:e009121. doi: 10.1161/CIRCEP.120.009121.
8. Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the circulatory system (BSC) in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):129–148. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801 ISSN 2618-7620. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>. (in Russian)
9. Lanza G.A., De Vita A., Ravenna S.E., et al. Electrocardiographic findings at presentation and clinical outcome in patients with SARS-CoV-2 infection. *Europace*. 2021;23:123–129. doi: 10.1093/europace/euab245.
10. Sultanian P, Lundgren P, Stromsoe A, et al. Cardiac arrest in COVID-19: characteristics and outcomes of in- and out-of-hospital cardiac arrest. A report from the Swedish Registry for Cardiopulmonary Resuscitation. *Eur Heart J*. 2021;42:1094–1106. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1067.
11. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259–264. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9.
12. Cenko E., Badimon L., Bugiardini R., et al. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Cardiovascular Research*. 2021;117:2705–2729. doi: 10.1093/cvr/cvab298.
13. Kytomaa S., Hegde S., Claggett B., et al. Association of influenza-like illness activity with hospitalizations for heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA Cardiol*. 2019;4:363–369. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0549.
14. Guo Y., Lip G.Y., Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2263–2270. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.063.
15. Henry B.M., de Oliveira MHS, Benoit S., et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58:1021–1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.
16. Lazzarini P.E., Boutjdir M., Capecechi P.L. COVID-19, arrhythmic risk and inflammation: mind the gap! *Circulation*. 2020;142:7–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293.
17. Tracey K.J. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420:853–859. doi: 10.1038/nature01321.
18. Takayama K., Yuhki K., Ono K., et al. Thromboxane A2 and prostaglandin F2alpha mediate inflammatory tachycardia. *Nat Med*. 2005;11:562–566. doi: 10.1038/nm1231.
19. Gao P., Wu W., Tian R., et al. Association between tachyarrhythmia and mortality in a cohort of critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Transl Med*. 2021;9:883. doi: 10.21037/atm-21-2282.
20. Boriani G., Fauchier L., Aguinaga L., et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and postsurgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*. 2019;21:7–8. doi: 10.1093/europace/euy110.
21. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T., et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020;323:2493–2502. doi: 10.1001/jama.2020.8630.
22. Jankelson L., Karam G., Becker M.L., et al. 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;17(9):1472–1479. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.008>.
23. Ramiro S., Mostard RLM., Magro-Checa C., et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1143–1151. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218479.
24. Tisdale J.E., Jayes H.A., Kingery J.R., et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:479–487. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152.
25. Ali-Ahmed F., Dalgaard F., Al-Khatib S.M. Sudden cardiac death in patients with myocarditis: evaluation, risk stratification, and management. *Am Heart J*. 2020;220:29–40. doi: 10.1016/j.ahj.2019.08.007.
26. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:1265–1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.

27. Sandoval Y., Januzzi JL Jr, Jaffe A.S. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76: 1244–1258. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.068.
28. Brito D., Meester S., Yanamala N., et al. High prevalence of pericardial involvement in college student athletes recovering from COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14:541–555. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.10.023
29. Chen D, Li X, Song Q, et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2011122. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11122.
30. Gaetano A, Annachiara F, Francesco F, et al. Hypokalemia in Patients with COVID-19. *Clin Exp Nephrol.* 2021;25(4):401–409. doi: 10.1007/s10157-020-01996-4.
31. Khan A.M., Lubitz S.A., Sullivan L.M. et al. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2013;127(1): 33–8.
32. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchin V.L. et al. Features of management of comorbid patients during the pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19). National Consensus 2020. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2020;19(4). (In Russian)
33. Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of CVD during COVID-19: Part 2 – care pathways, treatment, and follow-up. *Eur Heart J.* 2022 May 7;43(18):1776. doi: 10.1093/eurheartj/ehab866.
34. Belenkov Yu.N., Snezhitskiy V.A., Ardashev A.V. et al. Recommendations of the Eurasian Arrhythmological Association (EURA) for the diagnosis and treatment of patients with heart rhythm and conduction disorders during the COVID-19 pandemic. *Cardiology.* 2020;60(5):4–8. (In Russian)
35. Ardashev A.V., Ozeroff O., Sansalone R., et al. Recommendations of the Eurasian Arrhythmological Association (EURA), the Argentine Society of Arrhythmias (SADEC) and the European Arrhythmological Society (ECAS) on antiarrhythmic therapy in patients with cardiac arrhythmias and conduction disorders and coronavirus infection COVID-19. *Cardiology.* 2020; 60(10):4–12.
36. Woosley R.L., Heise C.W., Gallo T., et al. QTdrugs List, AZCERT, Inc, 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755. Available at: <https://www.CredibleMeds.org>.
37. Schwartz P.J., Woosley R.L. Predicting the unpredictable: drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(13):1639–1650. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.063>.
38. Kolotsev L.V., Snezhitskiy V.A., Ardashev A.V. Algorithms of drug therapy of coronavirus infection QT. *Journal of Grodno State Medical University.* 2020;18(2):203–210. (In Russian)
39. Jakubova L.V. Relevance of compensation of micronutrient deficiency in people with cardiovascular diseases in the era of COVID-19. *Journal of Grodno State Medical University.* 2020; 18(6):750–754. doi: <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-6-750-754>. (In Russian)
40. Yang T., Roden D.M. Extracellular potassium modulation of drug block of IKr. Implications for torsade de pointes and reverse use-dependence. *Circulation.* 1996;93:407–411. doi: 10.1161/01.cir.93.3.407.
41. Thier S.O. Potassium physiology. *Am J Med.* 1986 Apr 25;80(4A):3–7. doi: 10.1016/0002-9343(86)90334-7.
42. Zehender M., Meinertz T., Faber T., et al. Antiarrhythmic Effects of Increasing the Daily Intake of Magnesium and Potassium in Patients With Frequent Ventricular Arrhythmias. *JACC.* 1997;29(5):1028–34. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00053-3.
43. Kühn P., Oberthaler G., Oswald J. Anti-arrhythmia effectiveness of potassium-magnesium-aspartate infusion. *Wien Med Wochenschr.* 1991;141(3):64–5.
44. Bukval'naja N.V., Jakubova L.V., Snezhitskiy V.A. Arterial hypertension and atrial fibrillation: molecular genetic aspects of pathogenesis and complex therapy, focus on the renin-angiotensin-aldosterone system. *Emergency cardiology and cardiovascular risks.* 2020;4(2):986–993. (In Russian)
45. Zhi Y.F., Huang Y.Sh, Xu B.Sh., et al. Clinical investigation of the protective effects of potassium magnesium aspartate against arrhythmia and its possible anti-oxidative mechanism. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2007 Nov;19(11):662–6.
46. Howard P.A. Azithromycin-induced proarrhythmia and cardiovascular death. *Ann Pharmacother.* 2013;47(11):547–51. doi: 10.1177/1060028013504905
47. Reno C.M., Daphna-Iken D., Chen Y.S., et al. Severe hypoglycemia-induced lethal cardiac arrhythmias are mediated by sympathoadrenal activation. *Diabetes.* 2013;62(10):3570–81. doi: 10.2337/db13-0216