



Антонович Ж.В.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Сердечные аритмии, вызванные приемом антимикробных препаратов

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 05.09.2024

Принята: 17.10.2024

Контакты: zhanonovich@mail.ru

Резюме

Антимикробные препараты, такие как некоторые макролиды и фторхинолоны, флуконазол, аминохинолоны, могут удлинять интервал QT и вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт» – torsades de pointes (TdP). У пациентов, принимающих препараты, потенциально вызывающие TdP, необходимы стратегии усиленного электрокардиографического мониторинга интервала QT, контроль функции почек и печени, а также контроль и поддержание электролитного баланса. Внимание к факторам риска, включая коррекцию электролитных нарушений препаратами калия и магния (Панангин®), может способствовать предотвращению этой жизнеугрожающей аритмии. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше определить общую частоту возникновения аритмий, вызванных приемом антибиотиков, их основные механизмы и оптимальные методы снижения риска. Важное значение имеет повышение осведомленности врачей о том, что аритмия у пациента может быть лекарственно-индуцированной.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные аритмии, антимикробные препараты, интервал QT, желудочковая тахикардия типа «пируэт», механизмы, факторы риска, мониторинг, лечение, электролитные нарушения, коррекция, панангин

Antanovich Zh.

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Cardiac Arrhythmias Caused by Antimicrobial Drugs

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 05.09.2024

Accepted: 17.10.2024

Contacts: zhantonovich@mail.ru

Abstract

Antimicrobial drugs, like some macrolides and fluoroquinolones, fluconazole, aminoquinolones, can prolong the QT interval and cause torsade de pointes (TdP). Strategies of enhanced electrocardiographic monitoring of the QT interval, monitoring of renal and hepatic function, and monitoring and maintenance of electrolyte balance are necessary in patients taking drugs that have the potential to cause TdP. Attention to risk factors, including correction of electrolyte disturbances with potassium and magnesium supplements (Panangin), may help prevent this life-threatening arrhythmia. Further research is needed to better define the overall incidence of antibiotic-induced arrhythmias, their underlying mechanisms, and optimal methods to reduce risk. It is important to raise awareness among physicians that a patient's arrhythmia may be drug-induced.

Keywords: drug-induced arrhythmias, antimicrobial drugs, QT interval, torsade de pointes, mechanisms, risk factors, monitoring, treatment, electrolyte disturbances, correction, panangin

■ ВВЕДЕНИЕ

Среди многочисленных лекарственных препаратов, широко используемых в амбулаторной и стационарной клинической практике, многие могут вызывать или усугублять различные аритмии.

Антимикробные препараты, антиаритмические и психотропные средства, а также препараты других фармакологических групп (противоопухолевые, анестетики, антидепрессанты и др.) способны удлинять интервал QT и приводить к развитию желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» – torsades de pointes (TdP) [1, 2].

Интервал QT отражает электрическую систолу желудочков (время в миллисекундах от начала комплекса QRS до конца зубца T) (рис. 1) [3].

Его продолжительность зависит от пола (у женщин QT длиннее), возраста (с возрастом QT удлиняется) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) (обратно пропорционально) [3].

Для объективной оценки интервала QT в настоящее время пользуются скорректированным (с поправкой на ЧСС) интервалом QT (QTc или QTk), определяемым по формулам Базетта и Фредерика [3, 4].

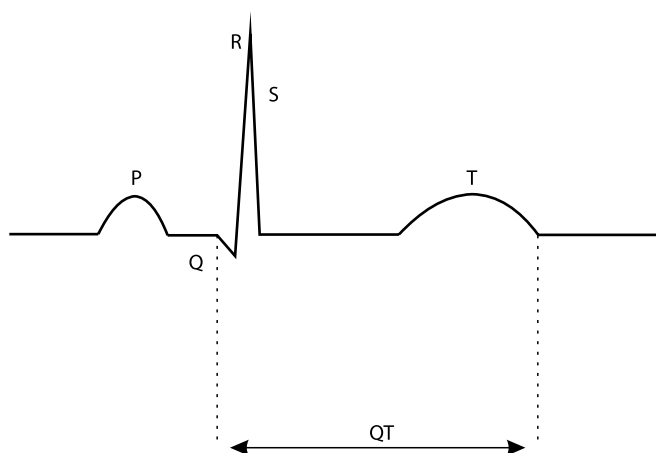


Рис. 1. Интервал QT на электрокардиограмме [3]
Fig. 1. Interval QT on the electrocardiogram [3]

Формула Базетта:

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}},$$

где QT_c – интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений.

В норме QT_c составляет 340–450 мс для женщин и 340–430 мс для мужчин [3]. Патологическим интервал QT считается при значении более 500 мс [3].

TdP – полиморфная ЖТ на фоне удлинённого интервала QT (рис. 2) [1]. Полиморфная ЖТ отличается нестабильной, меняющейся конфигурацией QRS-комплексов [3]. Электрокардиограмма (ЭКГ) во время TdP характеризуется «скручиванием» направленности комплексов QRS относительно изоэлектрической линии (рис. 2) [1, 3, 5].

Лекарственные препараты также могут провоцировать другие аритмии, включая брадиаритмии, фибрилляцию предсердий / трепетание предсердий, предсердную тахикардию, атриовентрикулярную узловую возвратную тахикардию, мономорфную ЖТ и синдром Бругада [1, 2].



Рис. 2. Желудочковая тахикардия типа «пируэт» [1]
Fig. 2. Torsades de pointes [1]

Некоторые лекарственно-индуцированные аритмии (брадиаритмии, предсердная тахикардия, реципрокная узловая тахикардия) являются значимыми преимущественно из-за их симптомов; другие (мономорфная ЖТ, синдром Бругада, TdP) часто приводят к серьезным последствиям, включая внезапную сердечную смерть (ВСС) [1–3, 5, 6].

Для одних лекарственных препаратов механизмы возникновения аритмий хорошо известны, тогда как для других – неясны и остаются плохо изученными.

Факторы риска (ФР) развития лекарственно-индуцированных аритмий представляют несомненный интерес для клинициста и четко определены, в частности для тахикардии типа «пируэт» [1]. Для профилактики лекарственно-индуцированных аритмий и снижения рисков важна модификация ФР, например, коррекция электролитных нарушений препаратами калия и магния с целью предупреждения развития тахикардии типа «пируэт» [1]. У пациентов с немодифицируемыми ФР, такими как врожденные аномалии (изменения проводящей системы сердца, полиморфизм ионных каналов), заболевания сердца с дилатацией полостей, ишемией миокарда, при необходимости приема препарата, потенциально вызывающего аритмию, необходимы стратегии усиленного электрокардиографического и другого мониторинга для раннего выявления и лечения лекарственно-индуцированных аритмий [1].

Лечение включает в себя прекращение приема препарата, вызвавшего аритмию, и последующую терапию конкретной аритмии согласно современным клиническим рекомендациям. В случае передозировки может потребоваться детоксикация [1].

Осведомленность о лекарственных препаратах, которые могут вызывать разного рода аритмии, и лекарственно-индуцированных аритмиях имеет важное значение в клинической практике.

Препараты, удлиняющие интервал QT и вызывающие аритмию типа «пируэт» – Torsades de pointes

TdP представляет собой полиморфную ЖТ, связанную с удлинением интервала QT, скорректированного по ЧСС (рис. 2) [1–7].

Синдром удлиненного интервала QT (LQTS) – самый частый наследственный синдром из группы каналопатий (частота 1 : 3000 – 1 : 2500 населения), характеризующийся удлинением интервала QT на ЭКГ покоя ($QT_c > 460$ мс у женщин и $QT_c > 440$ мс у мужчин), синкопальными состояниями и высоким риском ВСС вследствие развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий [3, 5].

Выделяют 2 типа синдрома LQTS [5]:

- 1-й тип – синдром Романо – Уорда – обусловлен мутациями в 12 различных генах, передается аутосомно-доминантным путем.
- 2-й тип – синдром Джервелла – Ланге – Нильсена – обусловлен мутациями в 2 генах, передается аутосомно-рецессивным путем. При этом типе обязательным отличительным признаком является врожденная глухота, она двусторонняя, перцепторного типа, не затрагивает низкий звуковой спектр. Возникает вследствие потери функции кортиева органа, из-за критического снижения количества ионов калия в омывающей его жидкости [5].

Таким образом, удлинение интервала QT может передаваться по наследству и быть врожденным либо иметь приобретенный характер. В этом случае наиболее частой его причиной является прием различных лекарств [1–3, 8].

Лекарственные препараты, включая терфенадин, астемизол, грепафлоксацин, цисаприд и левометадил, были изъяты с рынка США и других мировых рынков по причине смертей, связанных с TdP. Однако более 200 различных лекарств, способных индуцировать TdP, остаются на сегодняшний день доступными на рынке [8].

Частота TdP среди населения в целом неизвестна, но, как сообщается, она колеблется от 2,5 до 4,0 на 1 миллион человеко-лет у мужчин и женщин соответственно до 4,0 на 100 000 человек в год [9, 10]. Заболеваемость TdP среди пациентов в отделениях интенсивной терапии за 2-месячный период составила 0,07%; в 6% случаев остановка сердца была вызвана TdP [11]. Истинную заболеваемость TdP среди населения в целом трудно установить, и, вероятно, она существенно недооценена из-за занижения данных случаев обращений в организации фармаконадзора, отсутствия специального кода для TdP в 9-й и 10-й редакциях Международной классификации болезней и того факта, что многие пациенты с TdP не доживают до обращения в больницу [9, 12].

Центр образования и исследований в области терапии штата Аризона, США, регулярно обновляет список лекарственных препаратов, которые могут провоцировать TdP, удлиняя интервал QT [8]. В данном списке препараты, удлиняющие интервал QT, классифицированы в зависимости от их связи с риском TdP (известный, возможный или условный) и необходимости избегать их назначения у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT [8].

Препараты, удлиняющие интервал QT и вызывающие аритмию TdP, представлены в табл. 1 [8].

Таблица 1
Препараты, удлиняющие интервал QT и вызывающие аритмию TdP [8]
Table 1
Drugs that prolongs QT interval and cause arrhythmia TdP [8]

Группа препарата	Препарат	Частота, %	Механизм
Анестетики	Пропофол	1,93/млн	Ингибирование каналов I_{Ks} и I_{to}
	Севофлуран	–	
Антиаритмические	Амиодарон	0,7–0,8% при приеме внутрь; 1,5% при в/в введении	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Дизопирамид	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Дофетилид	1–10*	Ингибирование каналов I_{Kr} , augmentation по каналам I_{Na-L}
	Дронедарон	<0,1	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Флекаинид	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Гидрохинидин	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Ибутилид	1,2–11,5	Ингибирование каналов I_{Kr} , augmentation по каналам I_{Na-L}
	Прокаинамид	0,3–6	Ингибирование каналов I_{Kr} в первую очередь активным метаболитом н-ацетилпрокаинамидом
	Хинидин	2–12	Ингибирование каналов I_{Kr} , I_{K1} и I_{to}
	Соталол	0,2–23,6	Ингибирование каналов I_{Kr} , augmentation по каналам I_{Na-L}^{**}

Окончание таблицы 1

Группа препарата	Препарат	Частота, %	Механизм
Антибиотики	Эритромицин	0,4	Ингибирование каналов I_{Kr} , аугментация по каналам I_{Na-L}
	Азитромицин	0,97***	Ингибирование каналов I_{Kr} , аугментация по каналам I_{Na-L}
	Кларитромицин	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Рокситромицин	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Ципрофлоксацин	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Левифлоксацин	0,2	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Моксифлоксацин	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
Противогрибковые	Флуконазол	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Пентамидин	До 21	Ингибирование каналов I_{Kr}
Противомалярийные	Хлорохин	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Гидроксихлорохин	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
Противоопухолевые	Акларубицин (антраци- клин)	–	Не ясно
	Триоксид мышьяка	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Оксалиплатин	0,07	Не ясно
	Вандетаниб (ингибитор тирозинкиназы)	1,4–2,1	Ингибирование каналов I_{Kr}
Антидепрессанты (СИОЗС)	Циталопрам	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Эсциталопрам	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
Противорвотные	Домперидон	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Дроперидол	<0,1	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Ондансетрон	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
Нейролептики	Хлорпромазин	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Галоперидол	3,6	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Левомепромазин	–	Не ясно
	Левосульприд	–	Не ясно
	Пимозид	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Сульпирид	–	Не ясно
	Сультоприд	–	Не ясно
	Тиоридазин	–	Ингибирование каналов I_{Kr} , аугментация по каналам I_{Na-L}
Ингибитор холинэстеразы	Донепезил	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
Спазмолитик, вазоди- лататор	Папаверина гидрох- лорид	–	Ингибирование каналов $I_{\#}$
Наркотик	Кокаин	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
Миорелаксант	Теродилин	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
Агонист опиоидов	Метадон	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
Ингибиторы фосфоди- эстеразы-3 (антитром- боцитарные)	Анагрелид	–	Не ясно
	Цилостазол	–	Не ясно
Психоактивные	Ибогаин	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
Токсин	Цесиум хлорид	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
Сосудосуживающее средство	Терлипрессин	–	Не ясно

Примечания: I_{Kr} – быстрая составляющая калиевого тока, I_{Ks} – медленная составляющая калиевого тока, I_{K1} – калиевый ток внутренний, I_{to} – внешний калиевый ток, I_{Na-L} – поздний натриевый ток; СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина; – – неизвестно; * частота выше у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и может достигать 10%, если вводятся дозы, превышающие рекомендованные, или если доза не корректируется у пациентов с заболеванием почек; ** энантиомер d-сotalола; *** у 0,97% пациентов с корригированным по частоте сердечных сокращений интервалом QT >450 миллисекунд во время терапии азитромицином; # возможно из-за консерванта хлорбутанола.

Согласно представленным в табл. 1 данным, на фоне приема левофлоксацина частота удлинения интервала QT и развития TdP составляет 0,2%, на фоне приема эритромицина – 0,4%, тогда как при приеме азитромицина – 0,97% (у пациентов с QTк >450 миллисекунд во время терапии азитромицином) [8].

В ранний период пандемии COVID-19, в начале 2020 г., хлорохин, гидроксихлорохин и азитромицин широко использовались для лечения коронавирусной инфекции 2019 г. Эти препараты удлиняют интервал QT и, как известно, вызывают TdP (табл. 1) [8, 13, 14].

Частота возникновения TdP, связанной с приемом гидроксихлорохина или хлорохина при их использовании для борьбы с COVID-19, неизвестна, хотя сообщалось, что у пациентов с COVID-19 TdP ассоциировалась как с применением гидроксихлорохина в качестве монотерапии, так и в сочетании с азитромицином [15–17]. Общая частота удлинения интервала QT, связанного с приемом гидроксихлорохина или хлорохина, составляла $\approx 10\%$ [18], при этом частота встречаемости увеличивалась при добавлении к терапии азитромицина [16, 19].

Учитывая, что дисфункция ионных каналов клеточной мембраны является одним из механизмов проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки с последующим иммунновоспалительным ответом и развитием коагулопатий, можно предположить, что дисбаланс электролитов и микроэлементов в сыворотке крови играет значительную роль в развитии COVID-19 и смертности от этого заболевания [20–22]. В связи с этим сообщалось, что цинк участвует как во врожденных, так и в адаптивных иммунных реакциях и ингибирует активность РНК-зависимой РНК-полимеразы SARS-CoV-2 [23, 24]. Натрий модулирует активность иммунных клеток, и гипонатриемия тесно связана с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 [25, 26]. Калий необходим для потенциальной функции мембран, в то время как у пациентов с COVID-19 часто наблюдается гипокалиемия [27, 28]. Являясь неотъемлемой частью АТФ и, следовательно, клеточной энергетики, магний представляет собой жизненно важный микроэлемент, находящийся во взаимодействии с другими важными микроэлементами, необходимыми для метаболического баланса и здоровья [29, 30]. Дефицит магния, измеряемый как по параметрам питания, так и по параметрам крови, во многом имитирует ФР COVID-19 [31–34]. Кальций, двухвалентный катион, необходим для активации лимфоцитов, и гипокальциемия часто ассоциирована со смертностью от тяжелой COVID-19 [35–39]. Дисбаланс или дефицит этих и других микроэлементов может привести к ухудшению метаболизма, увеличить риск заражения, а также прогрессирования COVID-19 до тяжелого заболевания и осложнений, включая TdP, связанную с приемом лекарственных препаратов [40, 41].

Проаритмический риск на фоне лечения аминохинолонами и азитромицином могут увеличивать многие факторы, связанные с патофизиологией COVID-19. Например, у пациентов с COVID-19 часто наблюдаются лихорадка, электролитные нарушения, включая гипокалиемию и гипермагниемию, а также системный ацидоз [28, 42–44]. В связи с этим аминохинолоны и азитромицин могли оказывать более сильное воздействие на пациентов с COVID-19 в отношении удлинения интервала QT, чем на здоровых лиц, что предполагает роль характеристик организма пациента в изменении проаритмического риска [44, 45].

Известно, что и другие препараты, предложенные для лечения пациентов с COVID-19, такие как лопинавир/ритонавир, могут удлинять интервал QT и связаны

с возможным риском TdP [8]. Было опубликовано руководство по управлению проаритмическим риском, связанным с применением этих препаратов у пациентов с COVID-19 [13, 14].

Новым направлением в респираторной медицине является длительная терапия хронических бронхолегочных заболеваний, таких как ХОБЛ, тяжелая бронхиальная астма, муковисцидоз, бронхоэктазы, облитерирующий бронхиолит после трансплантации легких, диффузный панбронхит, низкими дозами макролидов [46–51]. Длительная терапия макролидами представляет собой прием азитромицина по 250 мг в день или по 250–500 мг три раза в неделю или эритромицина по 250 мг два раза в день в течение 6–12 месяцев [46–51].

Частота обострений хронических бронхолегочных заболеваний снижается при таком использовании макролидов благодаря механизмам, не связанным с прямым антибактериальным действием, а основанным на иммуномодулирующих свойствах препаратов этой группы [47].

Длительная терапия макролидами назначается врачом-специалистом. Перед началом лечения выполняется ЭКГ на предмет удлинения интервала QTк. QTк >450 мс для мужчин и >470 мс для женщин считается противопоказанием для длительной терапии макролидами. В дальнейшем ЭКГ и функциональные пробы печени контролируют через месяц лечения, а затем каждые 6 месяцев. Пациенты должны быть проинформированы о потенциальных побочных эффектах длительной терапии макролидами, которые включают риски аритмий, желудочно-кишечные расстройства, нарушения слуха и равновесия и микробиологическую резистентность [47].

Механизмы развития лекарственно-индуцированной аритмии типа «пируэт»

Известно, что основными механизмами ЖТ являются:

- механизм повторного входа волны возбуждения (re-entry);
- ускоренный нормальный автоматизм;
- аномальный автоматизм;
- триггерная активность, индуцированная ранней или поздней постдеполяризацией [3].

Взаимосвязь зубцов и комплексов ЭКГ и потенциала действия желудочков представлена на рис. 3 [4].

Феномен re-entry возникает, как правило, в патологически измененном миокарде с наличием зон замедленного проведения возбуждения и участков миокарда с разными по величине рефрактерными периодами [3, 5]. Поэтому пароксизмальная ЖТ в подавляющем большинстве случаев осложняет течение тяжелых заболеваний сердца, таких как ИБС с наличием постинфарктных рубцов, дилатацией и ишемией миокарда, воспалительные заболевания миокарда, кардиомиопатии, инфильтративные заболевания миокарда [3, 5].

Лекарственные препараты вызывают TdP главным образом за счет ингибирования быстрой составляющей калиевого тока (I_{Kr}), что приводит к увеличению продолжительности потенциала действия и повышению восприимчивости к ранним постдеполяризациям, которые могут вызвать TdP через механизм повторного входа во 2-ю фазу (табл. 1, рис. 3) [6–8, 52].

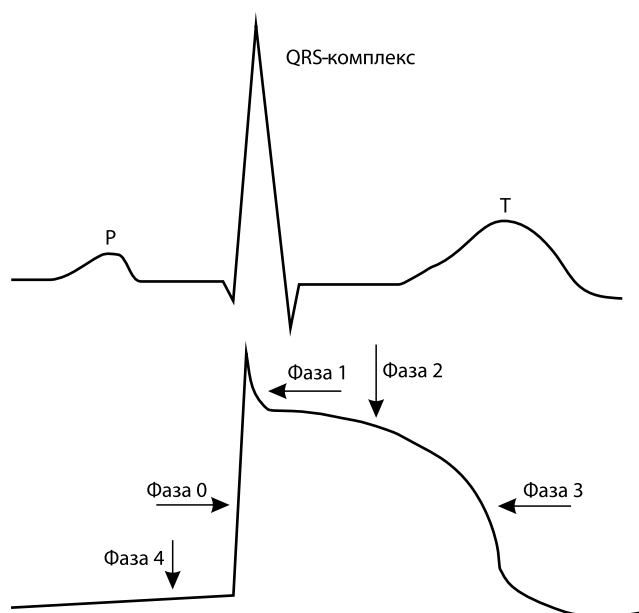


Рис. 3. Взаимосвязь электрокардиограммы и потенциала действия желудочков [4]
Fig. 3. Correlation between the electrocardiogram and the ventricular action potential [4]

Примечания:

Основные зубцы и комплексы на электрокардиограмме: зубец P представляет собой деполяризацию предсердий, комплекс QRS – деполяризацию желудочков и начальную часть реполяризации желудочков, зубец T – заключительную фазу реполяризации желудочков, интервал QT – полный период реполяризации желудочков.

Фазы потенциала действия желудочков: фаза 0 представляет собой деполяризацию желудочков, которая возникает в результате быстрого поступления натрия в кардиомиоцит; фаза 1 – начальная фаза реполяризации желудочков, обусловленная временным перемещением калия из клетки; фаза 2 – фаза плато реполяризации желудочков, обусловленная перемещением натрия и кальция в клетку; фаза 3 – заключительная фаза реполяризации желудочков, возникающая в результате выхода калия из клетки; фаза 4 – фаза покоя, поддерживаемая натриево-калиевым насосом.

Некоторые макролидные антибиотики (эритромицин, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), противогрибковые (флуконазол) и противомаларийные препараты (хлорохин, гидроксихлорохин) вызывают TdP за счет ингибирования быстрой составляющей калиевого тока (I_{Kr}) (табл. 1) [8]. Помимо этого, эритромицин и азитромицин также удлиняют продолжительность потенциала действия желудочков частично за счет увеличения позднего натриевого тока (I_{Na-L}), воздействуя также на фосфоинозитид-3-киназный путь (табл. 1) [53].

Подобным сочетанным механизмом развития лекарственно-индуцированной аритмии типа «пируэт» обладают также противаритмические препараты дофетилид, ибутилид, d-соталол и нейролептик тиоридазин (табл. 1) [8, 53].

Продолжительность потенциала действия варьируется среди эпикардиальных, миокардиальных и эндокардиальных миоцитов из-за различий в плотностях ионного

тока. Риск TdP увеличивается у пациентов с повышенной трансмуральной дисперсией/гетерогенностью реполяризации, которая может быть спровоцирована многими препаратами, индуцирующими TdP [52].

В отличие от антиаритмических препаратов хинидина и соталола, амиодарон не увеличивает дисперсию реполяризации желудочков, что может частично объяснять более низкий уровень TdP при его приеме [54].

Риск удлинения интервала QT, вызванного приемом лекарств, и TdP определяется концепцией резерва реполяризации, которая постулирует, что реполяризация модулируется множеством частично дублирующихся механизмов, включая баланс функции быстрой составляющей калиевого тока (I_{Kr}), медленной составляющей калиевого тока (I_{Ks}), позднего натриевого тока (I_{Na-L}) и других ионных токов [52].

Согласно концепции резерва реполяризации, если одна детерминанта реполяризации ненормальна или ингибирована, реполяризация (и интервал QT) могут оставаться нормальными или близкими к норме. Однако при возникновении дополнительного влияния, такого как введение препаратов, ингибирующих I_{Kr} , гипокалиемия, гипомagneмизм или другие негативные влияния на реполяризацию, резерв реполяризации уменьшается, что приводит к удлинению интервала QT и увеличению риска TdP [52].

Хотя TdP часто носит временный, самоограничивающийся характер, самопроизвольно прекращаясь, в ряде случаев она может перейти в фибрилляцию желудочков и вызвать ВСС [55, 56]. Некоторые препараты, включая типичные и атипичные антипсихотические средства, фторхинолоны и макролиды, связаны с повышенным риском ВСС или сердечно-сосудистой смерти, потенциально вызванной TdP [57].

Факторы риска развития лекарственно-индуцированной аритмии типа «пируэт»

Лекарственно-индуцированная TdP редко встречается у пациентов без ФР [1, 2, 58]. ФР лекарственно-индуцированных аритмий подразделяют на модифицируемые и немодифицируемые [2].

Немодифицируемые ФР представляют собой врожденные аномалии, такие как изменения проводящей системы сердца, полиморфизм ионных каналов, а также заболевания сердца с дилатацией полостей, ишемией миокарда; женский пол, возраст старше 65 лет [2, 58].

К модифицируемым ФР относятся различные электролитные нарушения (гипо-/гиперкалиемия, гипо-/гипермагнезиемия, гипокальциемия) [2, 5, 58].

ФР лекарственно-индуцированных аритмий включают [58]:

- удлинение интервала QT с коррекцией по частоте сердечных сокращений ($QT_c > 500$ миллисекунд или удлинение $QT_c \geq 60$ миллисекунд от исходного);
- женский пол;
- возраст > 65 лет;
- брадикардия;
- острый инфаркт миокарда;
- гипокалиемия;
- гипомagneзиемия;
- гипокальциемия;
- сердечная недостаточность со снижением фракции выброса;

- одновременный прием ≥ 2 препаратов, удлиняющих интервал QT;
- TdP, вызванная лекарственными препаратами, в анамнезе;
- условия, приводящие к повышенным концентрациям в плазме препаратов, удлиняющих интервал QT, такие как фармакокинетические взаимодействия лекарств, быстрое внутривенное введение и неадекватная доза препарата, связанная с отсутствием ее коррекции у пациентов с заболеваниями почек или печени [58].

Установлено, что электролиты играют ведущую роль в образовании и распространении электрической деполяризации в сердце (рис. 3) [4].

Для поддержания мембранного потенциала покоя между 70 мВ и 90 мВ Na^+-K^+ -АТФаза требует присутствия калия, следовательно, гипокалиемия может вызвать повышение мембранного потенциала покоя, приводя к увеличению автоматизма, формированию аномальных импульсов в кардиомиоцитах и аритмии [2]. Помимо этого, при гипокалиемии увеличивается потенциал действия и рефрактерный период, что способствует развитию аритмии механизма re-entry [2]. Гипокалиемия ведет к удлинению реполяризации, что лежит в основе механизма развития желудочковой тахикардии типа «пируэт», особенно у пациентов с ИБС, сердечной недостаточностью или гипертрофией левого желудочка [5]. Тогда как гиперкалиемия обычно вызывает снижение электрической проводимости в сердце и сопровождается расширением комплекса QRS с последующей потерей зубца Р [2]. При выраженной гиперкалиемии или при быстром внутривенном введении препаратов калия возможно развитие фибрилляции желудочков и асистолии [2].

Магний также играет ключевую роль в образовании и распространении электрических импульсов в сердце, регулируя трансмембранный транспорт ионов натрия и калия и действуя в качестве агента, блокирующего кальций. Функционирование насоса Na^+-K^+ -АТФаза невозможно без АТФазы, которую активирует магний, способствуя внутриклеточному переносу катионов, включая калий и кальций [2]. Дефицит магния затрудняет работу мембранной АТФазы, в результате чего страдает транспорт натрия из клетки и вход калия в клетку, нарушается равновесие калия между внутри- и внеклеточным пространством, что может приводить к изменению потенциала покоя мембраны кардиомиоцитов, изменению проницаемости клеточной мембраны для ионов калия, а также к нарушениям фазы реполяризации [59, 60]. Тяжелая гипомагниемия сопровождается усилением автоматизма и повышением риска развития аритмии TdP, тогда как гипермагниемия приводит к брадикардии, атрио-вентрикулярной блокаде 1-й степени и удлинению интервала QT [2].

При дефиците магния происходит значимая потеря калия кардиомиоцитами и его замещение натрием и водой [5]. Этот процесс ионного дисбаланса существенно усугубляет ишемическое повреждение кардиомиоцитов, а иногда и сам по себе ведет к ВСС на фоне TdP [5]. Поскольку гипомагниемия часто возникает одновременно с гипокалиемией и гипокальциемией, риск развития аритмий в результате дисбаланса магния может быть также связан с рефрактерной гипокалиемией и гипокальциемией, коррекция которых невозможна без восполнения запасов магния, что указывает на необходимость контроля уровня магния при коррекции других нарушений электролитного баланса [2].

Стоит отметить, что дисбаланс электролитов, а прежде всего клинически значимые нарушения уровней калия и магния, может приводить к нарушениям ритма и проводимости даже при структурно нормальном миокарде [5].

В клинической практике наиболее часто встречаются следующие ситуации, приводящие к развитию электролитных нарушений [5]:

- применение мочегонных препаратов (прежде всего тиазидных диуретиков);
- интоксикация сердечными гликозидами;
- острое повреждение почек и хроническая болезнь почек, в т. ч. хронический гемодиализ;
- постперфузионные электролитные нарушения, непосредственно связанные с проведением искусственного кровообращения;
- массивные гемотрансфузии;
- хронические интоксикации: алкогольная/наркотическая зависимость;
- голодание и анорексия.

Длительное голодание приводит к атрофии сердечной мышцы, синусовой брадикардии, удлинению интервала QT [5]. Эти нарушения усугубляются электролитными расстройствами (включая гипофосфатемию) и могут приводить к ВСС, в том числе во время возобновления питания [5].

Электролитные нарушения могут возникать в результате приема ряда лекарственных средств и требуют коррекции препаратами калия и магния [1, 2, 5, 59, 61].

В табл. 2 представлены препараты, которые могут вызывать дисбаланс отдельных электролитов, приводящий к развитию аритмии [59, 61].

Таблица 2
Препараты, вызывающие дисбаланс отдельных электролитов, приводящий к развитию аритмии [59, 61]
Table 2
Drugs that cause an imbalance of individual electrolytes, leading to the development of arrhythmia [59, 61]

Электролитные нарушения	Препараты
Гипокалиемия	Агонисты β-адренорецепторов Инсулин Петлевые диуретики Тиазидные диуретики Теofilлин Аминогликозиды Амфотерицин В Минералокортикоиды
Гиперкалиемия	Калийсберегающие диуретики Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента Блокаторы рецепторов ангиотензина II Нестероидные противовоспалительные препараты Блокаторы β-адренорецепторов Дигоксин
Гипомагниемия	Тиазидные диуретики Петлевые диуретики Аминогликозиды Амфотерицин В Цисплатин Циклоспорин Дигоксин Маннитол Метотрексат Слабительные
Гипермагниемия	Антациды, содержащие магний Слабительные, содержащие магний Продукты парентерального питания Препараты лития

Причиной лекарственно-индуцированных аритмий могут быть повышенные концентрации в плазме препаратов, удлиняющих интервал QT, в результате лекарственных взаимодействий либо отсутствия коррекции дозы препарата у пациентов с функциональной недостаточностью почек или печени [58].

Риск развития лекарственно-индуцированной аритмии типа «пируэт» повышен у пациентов с генетической предрасположенностью. Так, было установлено, что почти 30% пациентов, у которых развивается лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT, являются носителями мутаций по 1 из 5 основных генов синдрома удлиненного интервала QT, и удлинение интервала QT может проявляться, когда эти пациенты получают препарат, удлиняющий интервал QT [62]. Кроме этого, общие генетические варианты в совокупности могут увеличить риск, а полигенный показатель риска, как было показано, предопределяет TdP, вызванную лекарственными средствами [63]. Однако общий генетический скрининг для прогнозирования лекарственно-индуцированной TdP в настоящее время не рекомендуется [6].

Вероятность TdP, вызванной лекарствами, может быть снижена при коррекции модифицируемых ФР. У пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT, следует поддерживать на целевом уровне сывороточный калий и магний [1, 2, 59]. Необходимо избегать одновременного назначения препаратов, удлиняющих интервал QT, с препаратами, способными снижать уровни калия и магния [1, 2, 59].

У пациентов с немодифицируемыми ФР при необходимости приема препарата, потенциально вызывающего аритмию, для раннего выявления и лечения лекарственно-индуцированных аритмий необходимы стратегии усиленного электрокардиографического мониторинга, контроль функции почек и печени, а также контроль и поддержание электролитного баланса, прежде всего калия и магния [1, 2, 59].

Поскольку внимание к ФР удлинения интервала QT важно для предупреждения развития TdP, количественная оценка риска может быть полезна при отборе пациентов, наиболее нуждающихся в мониторинге. Разработана и валидирована оценка

Таблица 3
Оценка риска для выявления пациентов с наибольшим риском удлинения интервала QTc [64]
Table 3
Risk score for identifying patients at greatest risk of QTc interval prolongation [64]

Фактор риска	Баллы
Возраст ≥68 лет	1
Женский пол	1
Петлевой диуретик	1
Калий сыворотки ≤3,5 ммоль/л	2
Интервал QTc ≥450 мс	2
Острый инфаркт миокарда	2
Сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса	3
1 препарат, удлиняющий интервал QT	3
≥2 препаратов, удлиняющих интервал QT	3
Сепсис	3
Максимальный балл	21

Примечание: категория оценки риска: низкий риск – <7 баллов, умеренный риск – 7–10 баллов, высокий риск – 11 баллов.

риска для прогнозирования удлинения интервала QTк у госпитализированных пациентов и выявления пациентов с наибольшим риском (табл. 3) [64].

Стратегии усиленного электрокардиографического мониторинга для раннего выявления и лечения лекарственно-индуцированных аритмий

У пациентов, принимающих препараты, которые, как известно, вызывают TdP, особенно у пациентов с ФР, следует контролировать интервал QTк и поддерживать его на уровне <500 миллисекунд при отсутствии удлинения QRS [1].

До начала терапии необходимо выполнить исходную ЭКГ. У госпитализированных пациентов, получающих антиаритмические препараты с известным риском TdP, и у лиц с ФР TdP, принимающих проаритмические неантиаритмические препараты, интервал QT следует контролировать ежедневно, предпочтительно с помощью ЭКГ в 12 отведениях (как минимум с помощью ЭКГ в одном отведении) [65].

При наличии рекомендуется полностью автоматизированный мониторинг интервала QT, при котором подается сигнал тревоги, если у пациента выявляется удлинение интервала QT [55].

Пациенты, получающие длительную терапию препаратами, которые, как известно, индуцируют TdP, должны проходить ЭКГ в 12 отведениях для измерения интервала QT каждые 3–6 месяцев, в зависимости от наличия других ФР [1, 47].

Для пациентов, принимающих метадон, исходная ЭКГ должна быть выполнена при поступлении в программу лечения опиоидами и повторно через 30 дней у лиц с ФР. ЭКГ следует делать ежегодно или, когда доза метадона превышает 120 мг, ежедневно [1].

Удаленные носимые или иные портативные системы электрокардиографического мониторинга делают мониторинг интервала QT более простым и удобным [66, 67].

С целью снижения риска TdP разработаны инструменты поддержки принятия клинических решений [68]. В клинике Мэйо компьютерная система оповещения об интервале QT проверяет все ЭКГ и предупреждает врачей о пациентах с QTк ≥500 миллисекунд [69]. Другие клинические системы поддержки принятия решений предупреждают врачей, которые назначают препараты, удлиняющие интервал QT, пациентам с анамнезом QTк ≥500 миллисекунд или пациентам с умеренным и высоким риском удлинения интервала QT в соответствии с подтвержденным риском в баллах [68]. Эти инструменты сводят к минимуму назначение препаратов, удлиняющих интервал QT, или снижают риск его удлинения [70].

Лечение лекарственно-индуцированной TdP

Согласно клиническим рекомендациям по желудочковым тахикардиям и ВСС 2020 г., пациентам с диагностированным синдромом удлиненного интервала QT рекомендуется [3]:

1. Избегать приема медикаментов, способствующих удлинению интервала QT (перечень на сайте www.crediblemeds.org).
2. Корректировать нарушения электролитного баланса (гипокалиемию, гипомagneмию, гипокальциемию), которые могут развиваться на фоне диареи, рвоты или метаболических нарушений.
3. Избегать специфических триггеров аритмии (активное плавание, особенно при 1-м типе синдрома удлиненного интервала QT, и воздействие громких звуков при 2-м типе заболевания) [3, 71].

Пациентам с полиморфной ЖТ типа TdP рекомендовано выявление и устранение причин удлинения интервала QT (прежде всего отмена любых лекарственных средств, способных удлинять интервал QT, если таковые применяются, коррекция электролитных нарушений, устранение брадикардии) [3, 7, 72].

Эффективность лечения лекарственно-индуцированной TdP зависит от способности клинициста отличить ее от мономорфной ЖТ, полиморфной ЖТ, не связанной с TdP, или короткосопряженной ЖТ [73].

Следует отменить препараты, удлиняющие интервал QT, а также устранить гипокалиемию, гипомagneмию и гипокальциемию [6].

Для лечения аритмий, возникающих на фоне электролитных нарушений, необходима поддерживающая терапия препаратами калия и магния с целью восстановления физиологических концентраций электролитов [1, 2, 5, 6].

В национальных рекомендациях по определению риска и профилактике ВСС отражено, что применение солей калия и магния оправданно при лечении и для профилактики желудочковых аритмий у пациентов со структурно нормальным миокардом при приеме тиазидных диуретиков, на фоне интоксикации сердечными гликозидами, при острых и хронических алкогольных и наркотических интоксикациях, анорексии [5].

Комплексные пероральные препараты солей калия и магния могут применяться для профилактики и поддерживающей терапии электролитных нарушений [2, 59, 74]. Европейской комиссией при Европейском агентстве по безопасности пищевых продуктов (EFSA) рекомендуются органические соли на основе аспарагиновой кислоты, отличающиеся существенно лучшей биодоступностью по сравнению с неорганическими солями [74]. Эндогенный аспарагинат действует в качестве проводника ионов: обладает высоким сродством к клеткам, благодаря незначительной диссоциации его солей ионы в виде комплексных соединений проникают внутрь клетки. Таким образом, аспарагинат, имея высокую аффинность к клеткам и свободно проникая через клеточные мембраны, является «транспортером электролитов», облегчая поступление ионов в составе комплексных соединений [75]. Согласно заключению экспертного совета, начинать коррекцию электролитного баланса можно с калия и магния аспарагината (Панангин®); определены целевые уровни электролитов; представлен алгоритм ведения пациентов с гипокалиемией (табл. 4) [59].

Согласно данному алгоритму при уровне калия в плазме крови 2,5–3,9 ммоль/л и отсутствии выраженных нарушений со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и сердечно-сосудистой системы (ССС) возможна пероральная коррекция гипокалиемии [59].

Таблица 4
Целевые уровни калия и магния в плазме, ммоль/л [59]
Table 4
Target levels of potassium and magnesium in plasma, mmol/l [59]

Электролит	Оптимальный диапазон уровня в плазме, ммоль/л	Целевой уровень в плазме, ммоль/л
Калий	4,0–5,0	Более 4,0
Магний	0,85–1,10	Более 0,85

Примечание: гипокалиемия – калий в плазме ниже 4,0 ммоль/л; гипомagneмия – магний в плазме ниже 0,85 ммоль/л.

Терапию можно начинать с калия и магния аспарагината (Панангин), длительность приема которого при уровне калия плазмы 3,5–3,9 ммоль/л составляет не менее 4 недель [59]. При уровне калия плазмы 2,6–3,4 ммоль/л прием калия и магния аспарагината рекомендуется продолжительностью не менее 12 недель [59]. При уровне калия в плазме крови <2,5 ммоль/л (тяжелая гипокалиемия) и/или наличии выраженных нарушений со стороны ЦНС и ССС показана госпитализация и внутривенная коррекция гипокалиемии с последующим переходом на пероральную терапию [59].

Через 1 месяц терапии гипокалиемии проводят контроль уровня калия и креатинина в крови (для оценки функции почек). После достижения целевого уровня калия необходимо провести повторный анализ через 3–6 месяцев, если вновь выявляется гипокалиемия (<4,0 ммоль/л), рекомендуется назначить пролонгированный курс пероральных препаратов калия длительностью до 6 месяцев и скорректировать факторы, способствующие развитию гипокалиемии. Если при повторном анализе определяется нормальный уровень калия в крови (более 4,0 ммоль/л), то дальнейший его контроль можно проводить 1 раз в год [59].

Согласно клиническому протоколу «Интенсивная терапия критических для жизни состояний (взрослое население)» при легкой гипокалиемии (калий сыворотки крови 3–3,4 ммоль/л) рекомендован пероральный прием калия. Необходимо введение калия не менее суточной потребности (1 ммоль/кг в сутки). Интенсивная терапия проводится при среднетяжелой (калий сыворотки крови 2,5–2,9 ммоль/л) и тяжелой (калий сыворотки крови менее 2,5 ммоль/л) гипокалиемии и включает внутривенное введение 2 ммоль в минуту калия (1 ммоль калия = 1 мл калия хлорида (раствор для инфузий 75 мг/мл)) в течение 10 минут, затем 10 ммоль в течение 10 минут при гипокалиемии средней степени тяжести. Повторно калия хлорид вводится через 5 минут, если сохраняются изменения на ЭКГ с максимальной скоростью 20 ммоль/ч в периферическую вену или 40 ммоль/ч в центральную вену [76].

Интенсивная терапия гипомagneмией включает обеспечение адекватной вентиляции легких, лечение судорог, аритмий; внутривенное введение раствора магния сульфата (250 мг/мл) в дозе 2–4 г в течение 30–60 минут. При угрожающих аритмиях такое же количество может быть введено внутривенно одномоментно. Введение может повторяться до максимальной дозы 10 г за 6 часов. Заместительная внутривенная терапия продолжается 3–7 дней под контролем уровня магния в крови; в более легких случаях выполняется парентеральное введение раствора магния сульфата (раствор для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг/мл) в суточной дозе 0,03–0,06 г/кг, разделенной на 4–6 приемов, до восстановления уровня магния в крови [76].

Пациентам с TdP и нестабильной гемодинамикой показана дефибрилляция [6].

Внутривенное введение магния в дозе 1–2 г, при необходимости повторно, может прекратить TdP у гемодинамически стабильных пациентов, независимо от концентрации магния в сыворотке крови пациента, возможно, в результате подавления ранней постдеполяризации за счет ингибирования кальциевых каналов [6].

В соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения тахикардии и нарушений проводимости дополнительные меры по купированию ЖТ включают:

- при наличии веретенообразной ЖТ (torsades de pointes), подозрении на недостаток магния (интенсивная диуретическая терапия в анамнезе) – рассмотреть внутривенное струйное введение раствора сульфата магния (MgSO₄ 25%-й раствор 5–10 мл, 50%-й раствор 2–4 мл);

- при наличии брадизависимой веретенообразной ЖТ – наладить временную чрескожную/эндокардиальную стимуляцию желудочков;
- при наличии непрерывно рецидивирующей полиморфной ЖТ, которую можно квалифицировать как «электрический шторм», показано внутривенное болюсное введение бета-блокаторов (метопролол 0,1% 5,0 мл) [77].

У пациентов с рецидивирующей TdP, связанной с брадикардией и рефрактерностью к внутривенному введению магния, повышенная стимуляция или введение изопроterenолола могут купировать TdP, приводя к увеличению ЧСС и укорочению интервала QT [6]. Пациентам с синдромом удлинённого интервала QT типа 2 и 3 назначают мексилетин, поскольку было показано, что он укорачивает интервал QT [78, 79]. У пациентов без синдрома удлинённого интервала QT пероральный мексилетин в дозе 200–450 мг в день может предотвратить рецидив TdP, резистентной к прекращению приема препаратов, удлиняющих интервал QT, внутривенному введению магния и коррекции электролитных нарушений [80]. Предварительное лечение высокими дозами сульфата магния (5 г в течение 1 часа) использовалось для снижения риска TdP, связанной с ибутилидом [81].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антимикробные препараты, такие как некоторые макролиды и фторхинолоны, флуконазол, аминохинолоны, могут удлинять интервал QT и вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт» – torsades de pointes.

У пациентов, принимающих препараты, потенциально вызывающие TdP, необходимы стратегии усиленного электрокардиографического мониторинга интервала QT, контроль функции почек и печени, а также контроль и поддержание электролитного баланса.

Внимание к факторам риска, включая коррекцию электролитных нарушений препаратами калия и магния (Панангин®), может способствовать предотвращению этой жизнеугрожающей аритмии.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше определить общую частоту возникновения аритмий, вызванных приемом антибиотиков, их основные механизмы и оптимальные методы снижения риска. Важное значение имеет повышение осведомленности врачей о том, что аритмия у пациента может быть лекарственно-индуцированной.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tisdale J.E., Chung M.K., Campbell K.B., et al. (2020) Drug-induced arrhythmias. A scientific statement from the American heart association. *Circulation*, vol. 142, pp. e214–e233. doi: 10.1161/CIR.0000000000000905
2. Leonova M.V. (2020) Lekarstvenno-inducirovannye aritmii [Drug-induced arrhythmias]. *Medicinskij sovet*, vol. 21, pp. 26–40. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-26-40.
3. (2020) Zheludochkovye narusheniya ritma. Zheludochkovye tahikardii i vnezapnaya serdechnaya smert': klinicheskie rekomendacii MZ RF [Ventricular rhythm disturbances. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death]. 145 p.
4. Tisdale J.E. (2016) Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott)*, vol. 149, no 3, pp. 139–152.
5. (2018) Nacional'nye rekomendacii po opredeleniyu riska i profilaktike vnezapnoj serdechnoj smerti (2-e izdanie) [National guidelines for risk assessment and prevention of sudden cardiac death (2nd edition)]. M.: ID MeDpraktika, 247 p.
6. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., et al. (2018) 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, vol. 138, pp. e272–391. doi: 10.1161/CIR.0000000000000549

7. Schwartz P.J., Woosley R.L. (2016) Predicting the unpredictable: drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol.*, vol. 67, pp. 1639–1650. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.063
8. Woosley R.L., Heise C.W., Gallo T., et al. (2020) QDrugs List, AZCERT, Inc, 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755. <https://www.CredibleMeds.org>.
9. Sarganas G., Garbe E., Kimpel A., et al. (2014) Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany. *Europace*, vol. 16, pp. 101–108. doi: 10.1093/europace/eut214
10. Darpö B. (2001) Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. *Eur Heart J*, vol. 3 (suppl. K), pp. K70–K80.
11. Pickham D., Helffenstein E., Shinn J.A., et al. (2012) High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: results of the QT in Practice (QTIP) Study. *Crit Care Med.*, vol. 40, pp. 394–399. doi: 10.1097/CCM.0b013e318232db4a
12. Molokhia M., Pathak A., Lapeyre-Mestre M., et al. (2008) L'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France. *Br J Clin Pharmacol.*, vol. 66, pp. 386–395. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03229.x
13. Giudicessi J.R., Noseworthy P.A., Friedman P.A., et al. (2020) Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc-prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc.*, vol. 95, pp. 1213–1221. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.03.024
14. Roden D.M., Harrington R.A., Poppas A., et al. (2020) Considerations for drug interactions on QTc in exploratory COVID-19 treatment. *Circulation*, vol. 141, pp. e906–e907. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521
15. Mercurio N.J., Yen C.F., Shim D.J., et al. (2020) Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19) [published online]. *JAMA Cardiol.* doi: 10.1001/jamacardio.2020.1834. <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765631>.
16. Chorin E., Wadhwani L., Magnani S., Dai M., et al. (2020) QT interval prolongation and torsades de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin [published online]. *Heart Rhythm.*, vol. 12: S1547–S5271(20)30435–5. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.014. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547-5271\(20\)30435-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547-5271(20)30435-5).
17. Maraj I., Hummel J.P., Taoutel R., et al. (2020) Incidence and determinants of QT interval prolongation in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin [published online June 2, 2020]. *J Cardiovasc Electrophysiol.* doi: 10.1111/jce.14594. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jce.14594>.
18. Jankelson L., Karam G., Becker M.L., et al. (2020) QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: a systematic review [published online]. *Heart Rhythm.* doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.008. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547-5271\(20\)30431-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547-5271(20)30431-8).
19. Ramireddy A., Chugh H., Reinier K., et al. (2020) Experience with hydroxychloroquine and azithromycin in the coronavirus disease 2019 pandemic: implications for QT interval monitoring. *J Am Heart Assoc.*, vol. 9, pp. e017144. doi: 10.1161/JAHA.120.017144
20. Cavezzi A., Menicagli R., Troiani E., et al. (2022) COVID-19, cation dysmetabolism, sialic acid, CD147, ACE2, viroporins, hepcidin and ferroptosis: A possible unifying hypothesis. *F1000Research*, vol. 11, pp. 102.
21. Barhoumi T., Alghanem B., Shaibah H., et al. (2021) SARS-CoV-2 coronavirus spike protein-induced apoptosis, inflammatory, and oxidative stress responses in THP-1-like-macrophages: Potential role of angiotensin-converting enzyme inhibitor (perindopril). *Front. Immunol.*, vol. 12, pp. 728896.
22. Taheri M., Bahrami A., Habibi P., et al. (2021) A review on the serum electrolytes and trace elements role in the pathophysiology of COVID-19. *Biol. Trace Elem. Res.*, vol. 199, pp. 2475–2481.
23. Maeres M., Haase H. (2016) Zinc and immunity: An essential interrelation. *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 611, pp. 58–65.
24. Razaque M.S. (2020) COVID-19 pandemic: Can maintaining optimal zinc balance enhance host resistance? *Tohoku J. Exp. Med.*, vol. 251, pp. 175–181.
25. Wilck N., Balogh A., Markó L., et al. (2019) The role of sodium in modulating immune cell function. *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 15, pp. 546–558.
26. Zhang X., Cai H., Hu J., et al. (2020) Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 94, pp. 81–87.
27. Palmer B.F., Clegg D.J. (2016) Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv. Physiol. Educ.*, vol. 40, pp. 480–490.
28. Alfano G., Ferreri A., Fontana F., et al. (2021) Hypokalemia in Patients with COVID-19. *Clin. Exp. Nephrol.*, vol. 25, pp. 401–409.
29. Gout E., Rébeillé F., Douce R., et al. (2014) Interplay of Mg²⁺, ADP, and ATP in the cytosol and mitochondria: Unravelling the role of Mg²⁺ in cell respiration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 111, pp. E4560–E4567.
30. Guerrero-Romero F., Micke O., Simental-Mendia L. E., et al. (2023) Importance of Magnesium Status in COVID-19. *Biology*, vol. 12, no 5, pp. 735. <https://doi.org/10.3390/biology12050735>
31. Wolf F.I., Maier J.A., Rosanoff A., et al. (2021) The Magnesium Global Network (MaGNet) to promote research on magnesium in diseases focusing on COVID-19. *Magnes. Res.*, vol. 34, pp. 90–92.
32. Iotti S., Wolf F., Mazur A., et al. (2020) The COVID-19 pandemic: Is there a role for magnesium? *Hypotheses and perspectives. Magnes. Res.*, vol. 33, pp. 21–27.
33. Wallace T.C. (2020) Combating COVID-19 and building immune resilience: A potential role for magnesium nutrition? *J. Am. Coll. Nutr.*, vol. 39, pp. 685–693.
34. Trapani V., Rosanoff A., Baniasis S., et al. (2022) The relevance of magnesium homeostasis in COVID-19. *Eur. J. Nutr.*, vol. 61, pp. 625–636.
35. Feske S. (2007) Calcium signalling in lymphocyte activation and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 7, pp. 690–702.
36. Raesi A., Saedi Dezaki E., Moosapour H., et al. (2021) Hypocalcemia in COVID-19: A prognostic marker for severe disease. *Iran. J. Pathol.*, vol. 16, pp. 144–153.
37. Martha J.W., Wibowo A., Pranata R. (2021) Hypocalcemia is associated with severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Syndr.*, vol. 15, pp. 337–342.
38. Hadi J.M., Hassan S.M.J., Saeed M.M.M., et al. (2022) Estimation of serum calcium on the severity and mortality in COVID-19 infections in Sulaymaniyah City, Kurdistan Region of Iraq: A cross-sectional study. *Clin. Pract.*, vol. 12, pp. 1001–1008.
39. Alemzadeh E., Alemzadeh E., Ziaee M. et al. (2021) The effect of low serum calcium level on the severity and mortality of COVID patients: A systematic review and meta-analysis. *Immun. Inflamm. Dis.*, vol. 9, pp. 1219–1228.
40. Tsoukalas D., Sarandi E. (2020) Micronutrient deficiencies in patients with COVID-19: How metabolomics can contribute to their prevention and replenishment. *BMJ Nutr. Prev. Health*, vol. 3, pp. 419–420.

41. Tsoukalas D., Sarandi E., Georgaki S. (2021) The snapshot of metabolic health in evaluating micronutrient status, the risk of infection and clinical outcome of COVID-19. *Clin. Nutr. ESPEN*, vol. 44, pp. 173–187.
42. Lippi G., South A.M., Henry B.M. (2020). Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Annals of Clinical Biochemistry*, vol. 57, pp. 262–265. <https://doi.org/10.1177/0004563220922255>
43. Zhou F., Yu T., Du R., et al. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*, vol. 395, pp. 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
44. TeBay C., McArthur J.R., Mangala M., et al. (2022). Pathophysiological metabolic changes associated with disease modify the proarrhythmic risk profile of drugs with potential to prolong repolarisation *Br J Pharmacol.*, vol. 179, pp. 2631–2646. <https://doi.org/10.1111/bph.15757>
45. Chorin E., Dai M., Shulman E., et al. (2020). The QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *Medrxiv*. 04.02.20047050.
46. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2024 report)* [Electronic resource], 207 p. Mode of access: <http://www.goldcopd.org>. Date of access: 23.08.2024.
47. Smith D., Ingrid D.R., Louise A.C., et al. (2020). British Thoracic Society guideline for the use of longterm macrolides in adults with respiratory disease. *Thorax*, vol. 0, pp. 1–35. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-213929
48. *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2024 update)* [Electronic resource], 262 p. Mode of access: www.ginasthma.org. Date of access: 23.08.2024.
49. Lee E., Sol I.S., Kim J.D., et al. (2021) Long-term macrolide treatment for non-cystic fibrosis bronchiectasis in children: a meta-analysis. *Scientific Reports*, vol. 11, pp. 24287. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03778-8>.
50. Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A., et al. (2013) Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 187, no 7, pp. 680–689.
51. Antonovich Zh.V. (2023) Makrolidy v sovremennoj klinicheskoy praktike: chto novogo? [Macrolides in modern clinical practice: what's new?] *Medicinskie novosti*, no 9, pp. 19–27.
52. Roden D.M. (2016) Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol.*, vol. 594, pp. 2459–2468. doi: 10.1113/JP270526
53. Yang T., Chun Y.W., Stroud D.M., et al. (2014) Screening for acute IKr block is insufficient to detect torsades de pointes liability: role of late sodium current. *Circulation*, vol. 130, pp. 224–234. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007765
54. Zabel M., Hohnloser S.H., Behrens S., et al. (1997) Differential effects of D-sotalol, quinidine, and amiodarone on dispersion of ventricular repolarization in the isolated rabbit heart. *J Cardiovasc Electrophysiol.*, vol. 8, pp. 1239–1245. doi: 10.1111/j.1540-8167.1997.tb01014.x
55. Drew B.J., Ackerman M.J., Funk M., et al. (2010); on behalf of the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology, the Council on Cardiovascular Nursing, and the American College of Cardiology Foundation. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*, vol. 121, pp. 1047–1060. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704
56. Viskin S., Chorin E., Viskin D., et al. (2021) Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation*, vol. 144, pp. 823–839. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055783
57. Tisdale J.E. (2018) Ventricular arrhythmias. In: Tisdale J.E., Miller D.A., eds. *Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection and Management*. 3rd ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, pp. 523–567.
58. Zeltser D., Justo D., Halkin A., et al. (2003) Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine (Baltimore)*, vol. 82, pp. 282–290. doi: 10.1097/01.md.0000085057.63483.9b
59. Averin E.E., Nikitin A.E., Pozdnyak A.O., et al. (2020) Prakticheskie aspekty diagnostiki i korrekcii kalij i magnijdefitsitnyh sostoyanij. Mnenie ekspertov [Practical aspects of diagnosis and correction of potassium and magnesium deficiency conditions. Expert opinion]. *Kardiologiya*, vol. 60, no 2, pp. 155–164. DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n972
60. Dyckner T., Wester P.O. (2009) Relation between Potassium, Magnesium and Cardiac Arrhythmias. *Acta Medica Scandinavica Suppl.*, vol. 209, no 647, pp. 163–169. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1981.tb02652.x
61. Barnes B.J., Hollands J.M. (2010) Drug-induced arrhythmias. *Crit Care Med*. vol. 38 (6S), pp. 188–197. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181de112a.
62. Itoh H., Crotti L., Aiba T., et al. (2016) The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. *Eur Heart J.*, vol. 37, pp. 1456–1464. doi: 10.1093/eurheartj/ehv695
63. Strauss D.G., Vicente J., Johannesen L., et al. (2017) Common genetic variant risk score is associated with drug-induced QT prolongation and torsade de pointes risk: a pilot study. *Circulation*, vol. 135, pp. 1300–1310. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023980
64. Tisdale J.E., Jaynes H.A., Kingery J.R., et al. (2013) Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, vol. 6, pp. 479–87.
65. Sandau K.E., Funk M., Auerbach A., et al. (2017); on behalf of the American Heart Association Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Cardiovascular Disease in the Young. Update to practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, vol. 136, pp. e273–e344. doi: 10.1161/CIR.0000000000000527
66. Garabelli P., Stavakis S., Albert M., et al. (2016) Comparison of QT interval readings in normal sinus rhythm between a smartphone heart monitor and a 12-lead ECG for healthy volunteers and inpatients receiving sotalol or dofetilide. *J Cardiovasc Electrophysiol.*, vol. 27, pp. 827–832. doi: 10.1111/jce.12976
67. Castelletti S., Dagradi F., Goulene K., et al. (2018) A wearable remote monitoring system for the identification of subjects with a prolonged QT interval or at risk for drug-induced long QT syndrome. *Int J Cardiol.*, vol. 266, pp. 89–94. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.097
68. Tomaselli M.E., Tisdale J.E. (2018) Predictive analytics for identification of patients at risk for QT interval prolongation: a systematic review. *Pharmacotherapy*, vol. 38, pp. 813–821. doi: 10.1002/phar.2146
69. Haugaa K.H., Bos J.M., Tarrell R.F., et al. (2013) Institution-wide QT alert system identifies patients with a high risk of mortality. *Mayo Clin Proc.*, vol. 88, pp. 315–325. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.01.013
70. Tisdale J.E., Jaynes H.A., Kingery J.R., et al. (2014) Effectiveness of a clinical decision support system for reducing the risk of QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, vol. 7, pp. 381–390.
71. Priori S.G., Napolitano C., Schwartz P.J., et al. (2004) Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA*, vol. 292, pp. 1341–1344.
72. Jons C., Moss A.J., Goldenberg L., et al. (2010) Risk of fatal arrhythmic events in long QT syndrome patients after syncope. *J Am Coll Cardiol.*, vol. 55, pp. 783–788.

73. Leenhardt A, Glaser E, Burguera M., et al. (1994) Short-coupled variant of torsade de pointes: a new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*, vol. 89, pp. 206–215. doi: 10.1161/01.cir.89.1.206
74. Aguilar F., Charrondiere U.R., Dusemund B., et al. (2008) Scientific Opinion of the Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the Commission on magnesium aspartate, potassium aspartate, magnesium potassium aspartate, calcium aspartate, zinc aspartate, and copper aspartate added for nutritional purposes to food supplements. *EFSA J.*, vol. 883, pp. 1–23. Available at: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2008.883>.
75. Iezhica I.N., Spasov A.A. (2008) Kalij-magnievij gomeostaz: fiziologiya, patofiziologiya, klinicheskie posledstviya defitsita i osobennosti farmakologicheskoy korekcii [Potassium-magnesium homeostasis: physiology, pathophysiology, clinical consequences of deficiency and features of pharmacological correction]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, vol. 39, no 1, pp. 23–41.
76. *Intensive care for life-critical conditions (adult population): the clinical protocol approved by the resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated by June 13,2023 No. 100.*
77. *Diagnosis and treatment of tachycardia and conduction disorders: a textbook. The protocol approved by the resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, dated June 06,2017 No. 59.*
78. Bos J.M., Crotti L., Rohatgi R.K., et al. (2019) Mexiletine shortens the QT interval in patients with potassium channel-mediated type 2 long QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.*, vol. 12, pp. e007280. doi: 10.1161/CIRCEP.118.007280
79. Schwartz P.J., Priori S.G., Locati E.H., et al. (1995) Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate: implications for gene-specific therapy. *Circulation*, vol. 92, pp. 3381–3386. doi: 10.1161/01.cir.92.12.3381
80. Badri M., Patel A., Patel C., et al. (2015) Mexiletine prevents recurrent torsades de pointes in acquired long QT syndrome refractory to conventional measures. *JACC Clin Electrophysiol.*, vol. 1, pp. 315–322. doi: 10.1016/j.jacep.2015.05.008
81. Patsilinos S., Christou A., Kafkas N., et al. (2010) Effect of high doses of magnesium on converting ibutilide to a safe and more effective agent. *Am J Cardiol.*, vol. 106, pp. 673–676.