

Кардиотоксичные лекарственные средства при лечении COVID-19

*А. С. ЗМИТРУКЕВИЧ^{1,2}, А. Е. МАМЕДОВА³

¹ ГБУЗ города Москвы «Городская поликлиника № 11 ДЗМ», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

³ Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Cardiotoxic Drugs Used in the Treatment of COVID-19

*ANDREI S. ZMITRUKOVICH^{1,2}, ANASTASIYA E. MAMEDOVA³

¹ City Clinic No. 11 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Grodno State Medical University, Grodno, the Republic of Belarus

Резюме

Актуальность. Пандемия COVID-19 вызвана вирусом SARS-CoV-2. Кардиотоксичному потенциалу лекарственных средств, используемых при лечении COVID-19, уделяется недостаточное внимание. **Цель.** Краткий отчет о влиянии на сердечно-сосудистую систему организма наиболее распространенных препаратов при лечении COVID-19. **Обсуждение.** Для лечения заболевания COVID-19 использовались разные лекарственные средства. Среди наиболее распространенных препаратов стоит выделить гидроксихлорохин, ремдесивир, фавипиравир, фторхинолоны, интерферон-α2b, глюкокортикоиды, молнупиравир и ритонавир/нирматрелвир. Большинство препаратов способны вызывать изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, особенно изменение интервала QT. **Заключение.** Врачи должны учитывать кардиотоксичный потенциал всех лекарственных средств, используемых при лечении COVID-19. Терапевты и врачи общей практики должны знать о сердечно-сосудистых рисках при ведении пациентов с COVID-19, а также диспансеризации населения.

Ключевые слова: COVID-19; гидроксихлорохин; глюкокортикоиды; интерферон; ремдесивир; фавипиравир; фторхинолоны

Для цитирования: Змитрукевич А. С., Мамедова А. Е. Кардиотоксичные лекарственные средства при лечении COVID-19. *Антибиотики и химиотер.* 2023; 68 (9–10): 85–92. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-9-10-85-92>.

Abstract

Background. The COVID-19 pandemic is caused by the SARS-CoV-2 virus. Insufficient attention is paid to the cardiotoxic potential of the drugs used in the treatment of COVID-19. **Aim.** A brief report on the effect of the drugs commonly used in the treatment of COVID-19 on the cardiovascular system. **Discussion.** Various medications have been used to treat COVID-19. Some of the most common drugs include hydroxychloroquine, remdesivir, favipiravir, fluoroquinolones, interferon-α2b, glucocorticoids, molnupiravir, and ritonavir/nirmatrelvir. Most medications can cause changes in the cardiovascular system, especially in the QT interval. **Conclusions.** Physicians should take into account the cardiotoxic potential of all medications used in the treatment of COVID-19. Therapists and general practitioners should be aware of cardiovascular risks in the management of patients with COVID-19, as well as the prophylactic medical examinations of the population.

Keywords: COVID-19; glucocorticoids; hydroxychloroquine; interferon; remdesivir; favipiravir; fluoroquinolones.

For citation: Zmitrukevich A. S., Mamedova A. E. Cardiotoxic drugs used in the treatment of COVID-19. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2023; 68 (9–10): 85–92. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-9-10-85-92>.

Введение

Новый коронавирус SARS-CoV-2 является причиной заболевания COVID-19. Первоначально вирус был выявлен 12 декабря 2019 г. в городе Ухань, Китай [1]. Пандемия COVID-19 была объявлена Всемирной организацией здравоохранения 11 марта 2020 г.

Множество данных подтверждают связь COVID-19 с патологией сердечно-сосудистой си-

стемы организма [2]. Наиболее частой причиной сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 является диссеминированная эндотелиопатия. Однако используемые при лечении COVID-19 лекарственные средства нередко являются кардиотоксичными.

В настоящем обзоре приведены данные о кардиотоксичном потенциале наиболее распространенных лекарственных средств при лечении COVID-19.

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции: ул. Кравченко, д.14, Городская поликлиника № 11, г. Москва, Россия, 119331.
E-mail: andrey1881889@gmail.com

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to: 14 Kravchenko str., Moscow, 119331 Russia. E-mail: andrey1881889@gmail.com

Материал и методы

Поиск статей и прочей литературы производился в PubMed, Google Scholar, eLibrary. Ключевыми словами при поиске информации стали: «COVID-19»; «SARS-CoV-2»; «Гидроксихлорохин»; «Глюкокортикоиды»; «Интерферон»; «Ремдесивир»; «Фавипиравир»; «Фторхинолоны»; «Hydroxychloroquine»; «Glucocorticoids»; «Interferon»; «Remdesivir»; «Favipiravir»; «Fluoroquinolones». Подбор источников информации ограничен временным интервалом (с 01.04.2022 г. по 31.06.2022 г.). В отчёт включены ретроспективные исследования, метаанализы, клинические рекомендации, систематические обзоры, описанные случаи заболеваний, ретроспективные исследования, базы данных, посвящённых кардиотоксичным лекарственным средствам и COVID-19. Врачи имеют опыт всесторонней и критической оценки литературы. Поэтому при поиске литературы оценивались исследования специалистов большого спектра профилей. Обзор литературы был ограничен опубликованными на русском и английском языках исследованиями. В общей сложности проанализировано более 250 источников информации, при этом отобрано 60.

Обсуждение

В качестве причин развития множества сердечно-сосудистых изменений при COVID-19 особую роль занимают кардиотоксичные препараты. Наиболее частым побочным эффектом кардиотоксичных препаратов, используемых при COVID-19, является изменение интервала QT. Опасные для жизни аритмии могут быть вызваны удлинением интервала QT [3]. Важно учитывать особенности некоторых лекарственных средств при лечении пациентов с COVID-19. Некоторые препараты уже запрещено использовать при COVID-19, однако с последствиями их приёма до сих пор сталкиваются врачи.

Хлорохин и его аналог гидроксихлорохин. Хлорохин и его аналог гидроксихлорохин долгое время используется в качестве профилактики и лечения малярии во многих странах мира. Известен хлорохин с 1934 г. Гидроксихлорохин (хлорохин) обладает интересными биохимическими свойствами. Касаясь COVID-19 рассмотрим 2 основных свойства данного препарата.

Противовирусное воздействие. В результате множества исследований доказано, что хлорохин (гидроксихлорохин), ингибируя pH-зависимые стадии репликации некоторых вирусов, может быть использован против заболеваний, вызванных ретровирусами [4], вирусами гриппа [5] и коронавирусами [6]. На клеточном уровне хлорохин и гидроксихлорохин накапливаются во внутриклеточных везикулах (эндосомы и лизосомы), где они протонируются, что приводит к повышению pH везикул. При этом доказано, что гидроксихлорохин более эффективный, чем хлорохин [7]. В контексте COVID-19 гидроксихлорохин влияет на SARS-CoV-2, вероятно, через воздействие на pH эндосом и возникающее в результате этого ингибирование гликозилирования рецепторов ангиотензинпре-

вращающего фермента 2, которые необходимы для проникновения вируса [8].

Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Гидроксихлорохин не так давно обрёл новую жизнь в качестве противоревматического препарата при лечении системной красной волчанки, ревматоидного артрита и прочих аутоиммунных заболеваний [9].

Данные препараты использовались в качестве этиотропной и патогенетической терапии COVID-19 в большинстве стран мира в начале пандемии. Гидроксихлорохин изучался более широко, чем хлорохин. К тому же, при лечении COVID-19 гидроксихлорохин использовался как отдельно, так в сочетании с азитромицином. Азитромицин является макролидным антибиотиком, обладающим, в том числе, иммуномодулирующими и противовирусными свойствами. Иммуномодулирующее и противовоспалительное свойства характеризуются снижением выработки провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- α , а также уменьшением окислительного стресса и модулированием функции Т-хелперов [10].

Гидроксихлорохин способен вызывать лизосомальную дисфункцию с накоплением патологических продуктов обмена, которые можно увидеть в ультраструктурной гистологии как патогномоничные цитоплазматические включения. Хорошо известен токсический эффект гидроксихлорохина в виде ретинопатии. Однако у гидроксихлорохина есть ряд побочных эффектов на сердечно-сосудистую систему. Они включают нарушения проводимости (блокада ветвей пучка, атриовентрикулярная блокада) и кардиомиопатию — часто с гипертрофией, ограничительной физиологией и застойной сердечной недостаточностью [11]. Блокада натриевых и калиевых каналов может привести к удлинению интервала QT на ЭКГ, что в последующем может привести к нарушению ритма сердца, в том числе фибрилляции предсердий.

Другие побочные эффекты включают задержку проводимости сердца, а также снижение сократительной способности из-за отрицательного инотропного эффекта. Эти эффекты могут привести к глубокой гипотензии, нарушениям ритма и сердечно-сосудистому коллапсу [12]. В результате систематического обзора 86 статей, нарушение проводимости является самым частым побочным эффектом гидроксихлорохина (хлорохина), что составляет 85% от всех сердечно-сосудистых осложнений. Другие неспецифические побочные сердечные явления включали гипертрофию желудочков (22%), гипокинезию (9,4%), сердечную недостаточность (26,8%), лёгочную артериальную гипертензию (3,9%) и клапанную дисфункцию (7,1%) [13]. Гидроксихлорохин, хлорохин

и/или азитромицин при лечении COVID-19 зачастую были связаны с удлинением интервала QT, однако не приводили к фатальным аритмиям [14].

Исследования проводились по всему миру. Некоторые подтверждали эффективность гидроксихлорохина, в том числе в комбинации с азитромицином [15], однако есть ряд исследований опровергающих пользу вышеуказанных препаратов при лечении COVID-19 [16]. В результате проведённых многочисленных исследований ВОЗ исключила хлорохин и гидроксихлорохин из списка рекомендуемых препаратов для лечения COVID-19.

Фторхинолоны. Особо важным классом антибактериальных препаратов широкого спектра действия, особенно в период пандемии COVID-19, является фторхинолоны. Они широко используются в качестве противомикробных средств для лечения бактериальных инфекций, включая вторичные в контексте вирусных инфекций. Существует гипотеза, согласно которой фторхинолоны могут связываться с вирусными нуклеиновыми кислотами или нуклеиновыми комплексами. Действительно, есть данные, подтверждающие эффективность фторхинолонов против вируса осповакцины и паповавирусов. Введение арильной группы в пиперазидную часть фторхинолона изменило активность с антибактериальной на противовирусную со специфическим действием против вируса иммунодефицита человека [17].

Есть также исследования на предмет противовирусной активности хинолина и хинолонов в отношении вируса Эбола [18]. Благодаря способности ингибировать репликацию вируса гепатита С, предположительно путём нацеливания на геликазу NS3 вируса, фторхинолоны могут быть перспективными для лечения вирусного гепатита С [19]. Изучая эффективность препарата левофлоксацин в отношении повреждения лёгких, вызванных вирусом гриппа, группа авторов предположила, что фторхинолоны могут ослаблять повреждения лёгких путём ингибирования образования активных форм кислорода и оксида азота (NO), производимых нейтрофилами [20]. Примечательно, что фторхинолоны обладают противовоспалительным свойством за счёт ингибирования провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 и ФНО- α [21].

Фторхинолоны также тестировались в отношении COVID-19. Есть данные, подтверждающие высокую способность ципрофлоксацина и моксифлоксацина связываться с основной протеазой COVID-19 (Mpro). Причём способность фторхинолонов связываться с активным центром белка оказалась выше, чем у хлорохина и нелфинавира [22]. Учитывая иммуномодулирующие свойства респираторных фторхинолонов, наряду с их потенциальной противовирусной активностью

против SARS-CoV-2, а также относительно хорошим профилем безопасности, данные препараты рекомендованы в качестве вспомогательных средств при лечении пациентов с COVID-19 [23].

Однако известны и побочные эффекты от использования фторхинолонов. Особый интерес вызывает способность хинолонов удлинять интервал QT, особенно это касается препарата моксифлоксацин. Левофлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин и гемифлоксацин связаны с более низким риском удлинения интервала QT и наименьшей частотой пируэтных тахикардий (Torsade de pointes) [24]. Удлинение интервала QT обычно связано с ингибирующей активностью фторхинолонов к связанному с эфиром человеческого геном (hERG), ингибирующего калиевые каналы. Эксперименты показали, что фторхинолоны, как и гидроксихлорохин, могут связываться с hERG и ингибировать отток ионов калия преимущественно на стадии реполяризации [25].

Невзирая на то, что частота побочных явлений при использовании фторхинолонов невелика, однако в рутинной клинической практике, особенно при ограничении средств и времени на обследования пациентов с COVID-19 во время пандемии, препараты могут влиять на сердечный ритм, особенно у пациентов с высоким риском.

Ремдесивир. Ремдесивир — нуклеотид-аналоговый ингибитор РНК-полимераз — обладает противовирусной активностью широкого спектра действия против РНК-вирусов. Эффективность ремдесивира больше исследовалась на вирусах Эбола и MERS-CoV.

Неструктурный белок коронавируса Nsp12 (праймер-зависимая RdRp) высококонсервативен, что делает его привлекательной мишенью для противовирусных препаратов широкого спектра действия. Ремдесивир представляет собой фосфорамидатный пролекарственный препарат аналога 1'-цианозамещённого нуклеозида (GS-441524). В отношении РНК-вирусов: ремдесивир ингибирует их репликацию конкурируя с эндогенными нуклеотидами за включение в реплицирующуюся РНК вируса с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp). Внутри клеток ремдесивир подвергается быстрому метаболическому превращению внутриклеточными киназами в его активный метаболит нуклеозидтрифосфат (GS-443902) [26].

В мае 2022 года экспериментальный препарат ремдесивир получил разрешение на экстренное применение в США для пациентов, госпитализированных с тяжёлой формой COVID-19. В последующем ремдесивир начал использоваться во многих странах мира.

Несмотря на широкое применение ремдесивира в качестве противовирусного препарата при COVID-19, нет достаточного количества данных о

побочных эффектах препарата на сердечно-сосудистую систему. В результате исследования *in vitro* авторы [27] продемонстрировали выраженное сродство ремдесивира к человеческим кардиомиоцитам с более высокими локальными концентрациями и активностью. Этим можно объяснить проаритмическую активность ремдесивира. Во время эпидемии лихорадки Эбола в 2016 г. проведено рандомизированное контролируемое исследование с участием 681 инфицированного различными противовирусными препаратами, включая ремдесивир. Был зарегистрирован случай артериальной гипотензии и остановки сердца, произошедший во время введения нагрузочной дозы ремдесивира [28].

Сообщается о ряде случаев развития брадикардии во время приёма ремдесивира. Причём развитие брадикардии при использовании ремдесивира не имело связи с параллельным приёмом катехоламинов [29]. Также есть данные о развитии бессимптомной синусовой брадикардии с ЧСС до 50 ударов в минуту у трёх из 4 наблюдаемых детей с COVID-19 на фоне приёма ремдесивира, но, к счастью, ЧСС нормализовалась после отмены данных препаратов [30]. Описан случай развития брадикардии с признаками удлинения интервала QT после начала приёма ремдесивира с последующей нормализацией состояния на фоне отмены препарата [31]. Несмотря на большое количество описанных случаев развития брадикардии на фоне приёма ремдесивира, тяжёлых сердечно-сосудистых событий не наблюдалось.

Фавипиравир. Фавипиравир является относительно новым противовирусным препаратом, который изначально использовался против вирусов гриппа. Механизм действия данного препарата до конца не изучен. Предполагается, что фавипиравир воздействует на РНК-зависимую РНК-полимеразу вирусов. В результате многочисленных исследований установлено, что фавипиравир индуцирует высокую частоту мутаций РНК вируса, которые генерируют нежизнеспособные вирусные фенотипы. Таким образом мутагенез является одним из основных противовирусных механизмов действия фавипиравира. Данный принцип объясняет широкий спектр противовирусной активности препарата [32].

Что касается COVID-19, то наряду с повышенной частотой мутаций фавипиравир воздействует на SARS-CoV-2 за счёт цитопатического эффекта, который индуцируется вирусом, а также уменьшения количества вирусной РНК и инфекционных частиц [33]. Во многих странах мира, таких как: Россия, Япония, Саудовская Аравия, Таиланд, Кения, некоторые штаты Индии — применение препарата фавипиравир при лечении лёгкой и средней степени тяжести COVID-19 было одобрено.

В некоторых исследованиях было установлено, что в сравнении с гидроксихлорохином, умифеновиром, интерфероном- α фавипиравир показал более высокую эффективность при лечении лёгкой и средней степени тяжести COVID-19 [34].

Описаны и побочные эффекты препарата, например: тератогенное и эмбриотоксическое действие, гиперурикемия, гепатотоксичность и прочие [35]. Однако препарат недостаточно широко изучен в контексте COVID-19. В виду того, что фавипиравир при лечении COVID-19 используется в высоких дозах, то предварительно о побочных эффектах можно говорить исходя из опыта использования препарата при лечении лихорадки Эбола. Исследования, изучающие влияние фавипиравира на блокаду hERG, показали, что при средних терапевтических дозах препарата наблюдалось умеренное подавление тока hERG. Это означает, что имеется высокий риск появления побочного эффекта в виде удлинения интервала QT при использовании фавипиравира в высоких дозах [36]. Были описаны случаи удлинения интервала QT при лечении лихорадки Эбола [37].

Интерферон- α 2b. Интерфероны (ИФН) представляют собой эффекторы врождённых и адаптивных иммунных реакций, связанных с развитием ряда иммунных клеток. ИФН активируют иммунные клетки для реагирования на патогены, раковые заболевания и прочие повреждения. ИФН делятся на 3 типа: тип I ($-\alpha$, $-\beta$, $-\delta$, $-\epsilon$, $-\zeta$, $-\kappa$, $-\tau$ и $-\omega$), тип II ($-\gamma$) и тип III ($-\lambda 1$, $-\lambda 2$, $-\lambda 3$).

Интерфероны способны блокировать транскрипцию и репликацию вирусов. Однако вирусы способны кодировать белки, которые противодействуют реакции ИФН типа I типа. ИФН типа I непосредственно ингибируют репликацию SARS-CoV перекрывая ингибирующие эффекты кодируемых вирусом факторов Nsp1, Nsp3, ORF6 и ORF3b. В этом заключается противовирусное свойство ИФН- α . Что касается иммуномодулирующего свойства, то ИФН оказывают разнообразное воздействие на иммунную систему. Помимо индукции противовирусных интерферон-стимулированных генов, ИФН типа I влияют на обновление и пролиферацию гемопоэтических стволовых клеток, регулируют экспрессию хемокинов и рецепторов клеточной адгезии, регулируют выживание и активацию врождённых и адаптивных иммунных клеток, регулируют эффекторные и запоминающие CD4+ и CD8+ Т-клетки [38]. Ввиду отсутствия большинства вакцин или специфического для патогена противовирусного средства, а также учитывая прямое и косвенное противовирусное свойство, ИФН типа I могут быть хорошими кандидатами на противовирусные препараты широкого спектра действия.

ИФН- α 2b стал широко использоваться при лечении пациентов с COVID-19. Лечение ИФН- α 2b значительно уменьшало продолжительность об-

наруживаемого вируса в верхних дыхательных путях и одновременно снижало повышенные уровни ИЛ-6 и С-реактивного белка в крови [39]. Также установлено, что благоприятные клинические реакции возможны только при введении ИФН- α 2b в ранней стадии COVID-19 [40]. На основании экспериментальных данных в отношении культуры клеток Vero C1008 ИФН- α 2b полностью подавляет репродукцию SARS-CoV-2 через 2 ч после инфицирования и за 24 ч до инфицирования. Поэтому ИФН- α 2b может быть перспективным препаратом для профилактики и лечения COVID-19, особенно в интраназальной форме [41]. Препараты на основе ИФН- α 2b были предложены для включения в схему лечения беременных с COVID-19.

Однако описан ряд побочных эффектов ИФН- α 2b. Так, например, установлена связь ИФН- α 2b со снижением уровня гемоглобина при лечении тяжёлых пациентов с COVID-19 [42]. Есть данные о негативном влиянии ИФН на сердечно-сосудистую систему. Токсичность ИФН зависит от следующих факторов: доза, тип ИФН, возраста пациента, наличия поражения сердца до начала терапии. ИФН способен вызывать: наджелудочковую и желудочковую аритмию, перикардит [43], дилатационную кардиомиопатию, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда и внезапную смерть [44]. Обобщая 44 нежелательных явления со стороны сердечно-сосудистой системы при лечении ИФН- α исследователи заметили, что чаще всего встречались желудочковые аритмии (58%), далее острый коронарный синдром (21%), кардиомиопатия (12%) [45]. В частности, описан случай нарушения атриовентрикулярной проводимости в виде АВ-блокады второй степени во время терапии ИФН с последующей имплантацией кардиостимулятора [46]. Также известен случай перикардита, вызванного терапией ИФН- α у молодой женщины без предшествующей сердечной патологии.

Особенностью большинства исследований является тот факт, что ИФН- α исследовался при лечении вирусного гепатита С и злокачественных новообразований, где требуются более высокие дозы препараты и продолжительность использования. У большинства пациентов ИФН-индуцированные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проходят после прекращения терапии.

Глюкокортикоиды. Кортикостероиды представляют собой класс вырабатываемых корой надпочечников стероидных гормонов, которые участвуют в широком спектре физиологических функций, включая иммунный ответ, регуляцию воспаления, метаболизм, электролитный баланс, стресс и поведение. Выделяют два основных класса кортикостероидов: глюкокортикоиды (кортизол) и минералокортикоиды (альдостерон). Кортикостероиды показаны при лечении

большого спектра патологических состояний: аллергические заболевания (бронхиальная астма, контактный дерматит, ангионевротический отёк, пневмонит), эндокринные заболевания (болезнь Аддисона, надпочечниковая недостаточность), желудочно-кишечные расстройства (язвенный колит, болезнь Крона, аутоиммунный гепатит), гематологические заболевания (лимфома, лейкопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопения), ревматологические заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, полимиозит, васкулит, ревматическая полимиалгия), офтальмологические заболевания (неврит зрительного нерва, увеит, кератоконъюнктивит) и прочие заболевания (рассеянный склероз, нефротический синдром, красный плоский лишай) [47].

В контексте COVID-19 стоит отметить, что глюкокортикоиды обладают противовоспалительным, сосудосуживающим, иммуносупрессивным действием с заметными катаболическими эффектами. Противовоспалительное свойство заключается в индукционном высвобождении противовоспалительных медиаторов и ингибировании высвобождения провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и ИФН- γ) [48]. Иммуносупрессивный эффект опосредован прямым подавлением Т-клеток с блокированием замедленных реакций гиперчувствительности. Благодаря свойству подавления высвобождения гистамина достигается сосудосуживающий эффект глюкокортикоидов [49]. В дополнение стоит отметить данные о противовирусном свойстве глюкокортикоидов, в частности препарата циклесонид.

Циклесонид является безопасным препаратом, широко используемым в качестве ингаляционного гормонального средства для лечения бронхиальной астмы от недоношенных детей и новорождённых до пожилых. По экспериментальным данным циклесонид обладает противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2 и MERS-CoV. Причём стоит отметить специфичное действие циклесонида в отношении коронавирусов. Вероятно, данный глюкокортикоид может действовать совместно с вирусным неструктурным белком Nsp15 для подавления вирусного биогенеза [50]. Противовирусная активность других глюкокортикоидов ещё не доказана.

Глюкокортикоидная терапия является весьма эффективным способом лечения COVID-19. Она снижает риск осложнения COVID-19 в виде острого повреждения лёгких и развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Самым распространёнными глюкокортикоидами при лечении COVID-19 являются дексаметазон и метилпреднизалон [51]. Однако применение глюкокортикоидов при тяжёлой форме ОРДС является спорным.

Дексаметазон (синтетический глюкокортикоид) с 1977 г. включён в Типовой перечень основных лекарственных средств ВОЗ в различных составах и в настоящее время доступен в большинстве стран мира по разумной цене и без патентов [52]. В 2020 г. ВОЗ объявила глюкокортикоиды эффективным средством при лечении COVID-19 и приветствовала результаты испытаний дексаметазона. Невзирая на спорную эффективность дексаметазона против COVID-19, некоторые побочные эффекты были связаны именно с приёмом данного препарата. Есть сообщение, согласно которому, лечение COVID-19 глюкокортикоидами не рекомендуется из-за возможности продления вирусемии и развития сахарного диабета [53].

Длительное применение глюкокортикоидов связано с развитием множества побочных эффектов, включая: остеопороз, остеонекроз, синдром Кушинга, глаукому, катаракту, вторичный сахарный диабет, иммунодефицит, вторичные инфекции и некоторые сердечно-сосудистые заболевания [49]. Пероральный приём глюкокортикоидов был определён как фактор риска развития сердечной недостаточности [54] и острого инфаркта миокарда [55]. Существует большое количество данных о связи глюкокортикоидов с развитием гипертонии, которая, как сообщается, проходит после отмены препарата [56]. Описаны случаи дозозависимого побочного эффекта метилпреднизалона в виде брадикардии [57].

Глюкокортикоиды зачастую использовались бесконтрольно вне зависимости от степени тяжести заболевания COVID-19, и не учитывать потенциальные побочные эффекты опасно для здоровья и жизни пациентов.

Прочие противовирусные средства. Молнупиравир и ритонавир/нирматрелвир — противовирусные препараты группы ингибиторов протеаз. Однако каждый препарат имеет свой механизм воздействия на SARS-CoV-2. Молнупиравир направлен на ингибирование RdRp [58]. Ритонавир/нирматрелвир является ингибитором Mpro [59]. Согласно проведённому метаанализу вышеуказанные препараты эффективны для пациентов с COVID-19 и снижали смертность или госпитализацию примерно на 67% у 2440 наблюдаемых [60]. На момент написания статьи не было найдено ни одного исследования относительно побочных эффектов данных препаратов на сердечно-сосудистую систему. Это можно объяснить относительной новизной препаратов, менее распространённым использованием по всему миру, а также появлением новых, менее опасных штаммов SARS-CoV-2. Однако вернёмся к ранее опи-

санным препаратам. Как мы видим, препарат молнупиравир по своему принципу действия во многом подобен ремдесивиру и фавипиравиру, а вот ритонавир/нирматрелвир, как ни странно это признавать, подобен противовирусному механизму действия фторхинолонам. Про побочные действия на сердечно-сосудистую систему препаратов ремдесивир, фавипиравир, фторхинолонов есть данные. Учитывая схожие механизмы действия препаратов можно сделать вывод — нужно больше исследований с препаратами молнупиравир и паксловид на предмет сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение

Врачи должны учитывать кардиотоксичный потенциал всех лекарственных средств, используемых при лечении COVID-19. Следует более детально оценивать сердечно-сосудистые риски при подборе лекарственных средств для лечения COVID-19. Терапевтам и врачам общей практики необходимо больше уделять внимания пациентам, которые получили лечение от COVID-19 при диспансеризации населения.

Дополнительная информация

Источник финансирования. При написании данной статьи авторы не использовали никаких грантов и прочих источников финансирования. Авторы заявляют, что у них нет конкурирующих интересов. Обзор составлен для публичного ознакомления.

Ограничения. Рассматриваемая литература, оценивающая кардиотоксичный потенциал лекарственных средств для лечения COVID-19 не даёт достаточно убедительных данных связи вышеуказанных препаратов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в контексте COVID-19. В связи со снижением опасности доминирующих штаммов COVID-19 по всему миру, а также более организованной медицинской помощи населению количество исследований становится меньше. Необходимо больше исследований, особенно независимых.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. А. С. Змитрукевич — анализ источников литературы, составление и анализ текста. А. Е. Мамедова — редактирование и анализ текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Литература/References

1. Ji W, Wang W, Zhao X. *et al.* Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020; 92 (4): 433–440. doi: 10.1002/jmv.25682.
2. Zmitrukevich A.S. Cardiovascular changes in COVID19. *Acta Scientific Medical Sciences.* 2022; 6 (Special Issue 2): 32–39. doi: <https://doi.org/10.31080/ASMS.2022.S02.0007>.
3. Elming H., Brendorp B., Køber L. *et al.* QTc interval in the assessment of cardiac risk. *Card Electrophysiol Rev.* 2002; 6 (3): 289–294. doi: 10.1023/A:1016345412555.
4. Romanelli E, Smith K.M., Hoven A.D. Chloroquine and hydroxychloroquine as inhibitors of human immunodeficiency virus (HIV-1) activity. *Curr Pharmaceutical Des.* 2004; 10 (21): 2643–2648. doi: 10.2174/1381612043383791.
5. Ooi E.E., Chew J.S., Loh J.P., Chua R. *In vitro* inhibition of human influenza A virus replication by chloroquine. *Virology.* 2006; 3 (1): 1–3. doi: 10.1186/1743-422X-3-39.
6. Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S. *et al.* Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology.* 2005; 2 (1): 1–0. doi: 10.1186/1743-422X-2-69.
7. Yao X., Ye F., Zhang M. *et al.* *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020; 71 (15): 732–739. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
8. Giudicessi J.R., Noseworthy P.A., Friedman P.A., Ackerman M.J. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc-prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc.* 2020; 95 (6): 1213–1221. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.03.024.
9. Schrezenmeier E., Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16 (3): 155–166. doi: 10.1038/s41584-020-0372-x.
10. Pani A., Lauriola M., Romandini A., Scaglione F. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. *Int J Antimicrobial Agents.* 2020; 56 (2): 106053. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106053.
11. Tönnemann E., Kandolf R., Lewalter T. Chloroquine cardiomyopathy — a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2013; 35 (3): 434–442. doi: 10.3109/08923973.2013.780078.
12. Radke J.B., Kingery J.M., Maakestad J., Krasowski M.D. Diagnostic pitfalls and laboratory test interference after hydroxychloroquine intoxication: a case report. *Toxicol Rep.* 2019; 6: 1040–1046. doi: 10.1016/j.toxrep.2019.10.006.
13. Chatre C., Roubille F., Vernhet H. *et al.* Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug Saf.* 2018; 41 (10): 919–931. doi: 10.1007/s40264-018-0689-4.
14. Hsia B.C., Greige N., Quiroz J.A. *et al.* QT prolongation in a diverse, urban population of COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine, chloroquine, or azithromycin. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020; 59 (2): 337–345. doi: 10.1007/s10840-020-00822-x.
15. Gautret P., Lagier J.C., Parola P. *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrobial Agents.* 2020; 56 (1): 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
16. Shah R.R. Chloroquine and hydroxychloroquine for COVID-19: Perspectives on their failure in repurposing. *J Clin Pharm Ther.* 2021; 46 (1): 17–27. doi: 10.1111/jcpt.13267.
17. Richter S., Parolin C., Palumbo M., Palù G. Antiviral properties of quinolone-based drugs. *Curr Drug Targets-Infect Dis.* 2004; 4 (2): 111–116. doi: 10.2174/1568005043340920.
18. Cui Q., Cheng H., Xiong R. *et al.* Identification of diaryl-quinoline compounds as entry inhibitors of Ebola virus. *Viruses.* 2018; 10 (12): 678. doi: 10.3390/v10120678.
19. Khan I.A., Siddiqui S., Rehmani S. *et al.* Fluoroquinolones inhibit HCV by targeting its helicase. *Antiviral Ther.* 2012; 17 (3): 467–476. doi: 10.3851/IMP1937.
20. Enoki Y., Ishima Y., Tanaka R. *et al.* Pleiotropic effects of levofloxacin, fluoroquinolone antibiotics, against influenza virus-induced lung injury. *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0130248. doi: 10.1371/journal.pone.0130248.
21. Dalhoff A. Immunomodulatory activities of fluoroquinolones. *Infection.* 2005; 33 (2): 55–70. doi: 10.1007/s15010-005-8209-8.
22. Marciniak K., Beberok A., Peçak P. *et al.* Ciprofloxacin and moxifloxacin could interact with SARS-CoV-2 protease: preliminary in silico analysis. *Pharm Rep.* 2020; 72 (6): 1553–1561. doi: 10.1007/s43440-020-00169-0.
23. Karampela I., Dalamaga M. Could respiratory fluoroquinolones, levofloxacin and moxifloxacin, prove to be beneficial as an adjunct treatment in COVID-19? *Arch Med Res.* 2020; 51 (7): 741–742. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.06.004.
24. Falagas M.E., Rafailidis P.I., Rosmarakis E.S. Arrhythmias associated with fluoroquinolone therapy. *International J Antimicrob Agents.* 2007; 29 (4): 374–379. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.11.011.
25. Yu R., Li P. Computational and experimental studies on the inhibitory mechanism of hydroxychloroquine on hERG. *Toxicology.* 2021; 458: 152822. doi: 10.1016/j.tox.2021.152822.
26. Siegel D., Hui H.C., Doerffler E. *et al.* Discovery and synthesis of a phosphoramidate prodrug of a pyrrolo [2, 1-f] [triazin-4-amino] adenine c-nucleoside (GS-5734) for the treatment of ebola and emerging viruses. *J Med Chem.* 2017; 60 (5): 1648–1661. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01594.
27. Choi S.W., Shin J.S., Park S.J. *et al.* Antiviral activity and safety of remdesivir against SARS-CoV-2 infection in human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Antiviral Res.* 2020; 184: 104955. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104955.
28. Mulangu S., Dodd L.E., Davey Jr R.T. *et al.* A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Eng J Med.* 2019; 381 (24): 2293–2303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993.
29. Rau C., Apostolidou S., Singer D. *et al.* Remdesivir, sinus bradycardia and therapeutic drug monitoring in children with severe COVID-19. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2021; 40 (12): e528. doi: 10.1097/INF.0000000000003309.
30. Eleftheriou I., Liaska M., Krepis P. *et al.* Sinus bradycardia in children treated with remdesivir for COVID-19. *Pediatr Infect Dis J.* 2021; 40 (9): e356. doi: 10.1097/INF.0000000000003214.
31. Gupta A.K., Parker B.M., Priyadarshi V., Parker J. Cardiac adverse events with remdesivir in COVID-19 infection. *Cureus.* 2020; 12 (10). doi: 10.7759/cureus.11132.
32. Baranovich T., Wong S.S., Armstrong J. *et al.* T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses *in vitro*. *J Virol.* 2013; 87 (7): 3741–3751. doi: 10.1128/JVI.02346-12.
33. Shannon A., Selisko B., Le N.T. *et al.* Favipiravir strikes the SARS-CoV-2 at its Achilles heel, the RNA polymerase. *BioRxiv.* 2020 May 15. doi: 10.1101/2020.05.15.098731.
34. Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А., и др. Эффективность и безопасность применения фавипиравира в комплексной терапии COVID-19 лёгкого и среднетяжёлого течения. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение.* 2020; 9 (4): 26–38. doi: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-26-38>. [Ruzhentsova T.A., Chukhlyayev P.V., Khavkina D.A. Efficacy and safety of favipiravir in mild and moderate COVID-19: results of a randomized trial. *Infectious diseases: News, Opinions, Training.* 2020; 9 (4): 26–38. doi: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-26-38>. (in Russian)]
35. Киселёв Ю.Ю., Матвеев А.В., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Мониторинг безопасности применения фавипиравира: управление рисками развития нежелательных лекарственных реакций в клинической практике. *Качественная клиническая практика.* 2020; Спецвыпуск S4: 115–119. doi: <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-S4-115-119>. [Kiselev Yu.Yu., Matveev A.V., Mirzaev K.B., Sychev D.A. Monitoring of safety using favipiravir: risk management of adverse drug reactions in clinical practice. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice.* 2020; (4S): 115–119. doi: <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-S4-115-119>. (in Russian)]
36. Michaud V., Dow P., Al Rihani S.B. *et al.* Risk assessment of drug-induced long QT syndrome for some COVID-19 repurposed drugs. *Clin Transl Sci.* 2021; 14 (1): 20–28. doi: 10.1111/cts.12882.
37. Chinello P., Petrosillo N., Pittalis S. *et al.* QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebola virus-infected patient. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11 (12): e0006034. doi: 10.1371/journal.pntd.0006034.
38. Kopecky-Bromberg S.A., Martínez-Sobrido L., Frieman M. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame (ORF) 3b, ORF 6, and nucleocapsid proteins function as interferon antagonists. *J Virol.* 2007; 81 (2): 548–57. doi: 10.1128/JVI.01782-06.
39. Zhou Q., Chen V., Shannon C.P. *et al.* Interferon-α2b Treatment for COVID-19. *Front Immunol.* 2020; 11: 1061. doi: 10.3389/fimmu.2020.01061.
40. Wang N., Zhan Y., Zhu L. *et al.* Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. *Cell Host Microbe.* 2020; 28 (3): 455–464. doi: 10.1016/j.chom.2020.07.005.
41. Логинова С.Я., Щукина В.Н., Савенко С.В., Борисевич С.В. Активность человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b *in vitro* в отношении вируса SARS-CoV-2. *Вопросы Вирусологии.* 2021; 66 (2): 123–128. doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-13>. [Loginova S.Y., Shchukina V.N., Savenko S.V., Borisevich S.V. *In vitro* activity of human recombinant alpha-2b interferon against SARS-CoV-2 virus. *Problems of Virology.* 2021; 66 (2): 123–128. doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-13>. (in Russian)]
42. Li X., Liu T., Hai X., Li L. Interferon-α2b induced anemia in severe coronavirus disease 2019 patients: a single centered, retrospective study.

- Immunopharmacol Immunotoxicol. 2021; 43 (6): 644–650. doi: 10.1080/08923973.2021.1992634.
43. Popescu C., Arama V., Gliga S. Acute pericarditis due to pegylated interferon alpha therapy for chronic HCV hepatitis-case report. BMC Gastroenterol. 2011; 11 (1): 1–4. doi: 10.1186/1471-230X-11-30.
 44. Вершинина С. Ф., Гершианович М. Л., Махнова Е. В., и др. Токсическое действие противоопухолевой терапии на сердечно-сосудистую систему. Вопросы онкологии. 2010; 56 (2): 234–239. [Vershinina S.F., Gershanovich M.L., Makhnova E.V. et al. Toxic effect of antitumor therapy on the cardiovascular system. Voprosy Onkologii. 2010; 56 (2): 234–239. (in Russian)]
 45. Sonnenblick M., Rosin A. Cardiotoxicity of interferon: a review of 44 cases. Chest. 1991; 99 (3): 557–561. doi: 10.1378/chest.99.3.557.
 46. Rechciński T., Matusik D., Rudziński T. et al. Cardiotoxic properties of interferon. Pol Arch Med Wewn. 2007; 117 (1–2): 49–52.
 47. Williams D.M. Clinical pharmacology of corticosteroids. Respir Care. 2018; 63 (6): 655–670. doi: 10.4187/respcare.06314.
 48. Patel S.K., Saikumar G., Rana J. et al. Dexamethasone: A boon for critically ill COVID-19 patients? Travel Med Infect Dis. 2020; 37: 101844. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101844.
 49. Whitehouse M.W. Anti-inflammatory glucocorticoid drugs: reflections after 60 years. Inflammopharmacology. 2011; 19 (1): 1–9. doi: 10.1007/s10787-010-0056-2.
 50. Iwabuchi K., Yoshie K., Kurakami Y. et al. Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: report of three cases. J Infect Chemother. 2020; 26 (6): 625–632. doi: 10.1016/j.jiac.2020.04.007.
 51. El-Saber Batiha G., Al-Gareeb A.I., Saad H.M., Al-Kuraishi H.M. COVID-19 and corticosteroids: a narrative review. Inflammopharmacology. 2022; 30 (4): 1189–1205. doi: 10.1007/s10787-022-00987-z.
 52. Broccoli M.C., Pigoga J.L., Nyirenda M. et al. Essential medicines for emergency care in Africa. Afr J Emerg Med. 2018; 8 (3): 110–117. doi: 10.1016/j.afjem.2018.05.002.
 53. Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet. 2020; 395 (10223): 473–475. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
 54. Souverein P.C., Berard A., Van Staa T.P. et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. Heart. 2004; 90 (8): 859–865. doi: 10.1136/hrt.2003.020180.
 55. Varas-Lorenzo C., Rodriguez L.A., Maguire A. et al. Use of oral corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction. Atherosclerosis. 2007; 192 (2): 376–383. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.019.
 56. Sanders B.P., Portman R.J., Ramey R.A. et al. Hypertension during reduction of long-term steroid therapy in young subjects with asthma. J Allergy Clin Immunol. 1992; 89 (4): 816–821. doi: 10.1016/0091-6749(92)90436-6.
 57. Üsküdar Cansu D., Bodakçi E., Korkmaz C. Dose-dependent bradycardia as a rare side effect of corticosteroids: a case report and review of the literature. Rheumatol Int. 2018; 38 (12): 2337–2343. doi: 10.1007/s00296-018-4167-1.
 58. Kabinger F., Stiller C., Schmitzová J. et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. Nature Structural & Molecular Biology. 2021; 28 (9): 740–746. doi: 10.1038/s41594-021-00651-0.
 59. Mahase E. COVID-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. BMJ. 2021; 375: n2713. doi: 10.1136/bmj.n2713.
 60. Wen W., Chen C., Tang J. et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19: a meta-analysis. Ann Med. 2022; 54 (1): 516–523. doi: 10.1080/07853890.2022.2034936.

Информация об авторах

Змитрукевич Андрей Станиславович — врач общей практики, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 11 Департамента здравоохранения города Москвы»; ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ЛФ, ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6665-8601. eLibrary SPIN: 9865-1760

Мамедова Анастасия Евгеньевна – ассистент кафедры Биологической химии, Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь. ORCID ID: 0000-0001-9183-3216. eLibrary SPIN: 7525-6743

About the authors

Andrei S. Zmitrukevich — General practitioner, City Clinic No. 11 of the Moscow Healthcare Department; Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6665-8601. eLibrary SPIN: 9865-1760

Anastasiya E. Mamedova — Assistant at the Department of Biological Chemistry, Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus. ORCID ID: 0000-0001-9183-3216. eLibrary SPIN: 7525-6743