

Клиническое значение удлинения интервала QT на фоне применения антимикробных препаратов: анализ литературы и собственные наблюдения

С.В. Яковлев, Е.А. Юрина, Д.Р. Козакевич, М.П. Суворова

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва

Для корреспонденции:
С.В. Яковлев, Москва, 119991, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2. antimicrob@uap-dex.ru

Для цитирования:
Яковлев С.В., Юрина Е.А., Козакевич Д.Р., Суворова М.П. Клиническое значение удлинения интервала QT на фоне применения антимикробных препаратов: анализ литературы и собственные наблюдения. Клин фармакол тер 2024;33(2):76-83 [Yakovlev S, Iurina E, Kozakevich D, Suvorova M. The clinical significance of QT prolongation induced by antimicrobials: a literature review and case series. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2024;33(2):76-83 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-2-76-83.

В научном сообществе до сих пор нет однозначной позиции относительно способности антимикробных препаратов удлинять интервал QT и вызывать жизнеугрожающие аритмии, прежде всего, желудочковую тахикардию типа пируэт (*torsades de pointes*). По данным литературы, самый высокий риск удлинения интервала QT наблюдается при применении макролидов (азитромицина, кларитромицина) и фторхинолонов (левофлоксацина, моксифлоксацина), среди антифунгальных препаратов — вориконазола и флуконазола. Риск возникновения аритмий повышался при комбинированном назначении этих препаратов. Факторами риска удлинения QT были сердечно-сосудистые заболевания, гипокалиемия, гипомagneмиемия, исходно удлиненный интервал QT, пожилой возраст и женский пол. Нами представлен клинический случай удлинения интервала QT и развития желудочковой тахикардии у пациента 32 лет на фоне терапии моксифлоксацином, а также 16 случаев удлинения интервала QT на фоне применения антимикробных препаратов (левофлоксацин, моксифлоксацин, азитромицин, флуконазол) с 2017 по 2022 гг. Развитие нарушений ритма, в том числе желудочковых аритмий, при удлинении интервала QT отмечено у 87,5% пациентов. Среднее удлинение интервала QT составило 127,0 мс у мужчин и 98,2 мс у женщин и наблюдалось в среднем через 4,4 и 5,4 дня после начала лечения, соответственно. При назначении антимикробных препаратов, удлиняющих интервал QT, следует предварительно оценить наличие факторов риска и сопутствующую терапию, а также мониторировать ЭКГ до и во время лечения. Возможно использование интернет-ресурса для оценки риска развития удлинения QT и желудочковых аритмий.

Ключевые слова. Удлинение QT, *torsades de pointes*, фторхинолоны, макролиды, антифунгальные препараты.

Интервал QT отражает сумму процессов деполяризации и последующей реполяризации миокарда желудочков [1]. На уровне отдельной клетки интервал QT соответствует продолжительности потенциала действия, обусловленного трансмембранным током ионов по натриевым, кальциевым и калиевым каналам. Продолжительность интервала QT не является постоянной величиной и зависит от ряда факторов, в том числе частоты сердечных сокращений (ЧСС), поэтому для более точной его оценки используется не абсолютная, а скорректированная величина (QTc), которую можно рассчитать по нескольким формулам. Для ЧСС от 60 до 100 в минуту применяется формула Базетта ($QTc = QT/\sqrt{RR}$ в секундах), а для ЧСС ниже 60 или выше 100 в минуту — формулы Фредерика ($QTc = QT/\sqrt[3]{RR}$) или Саги (Framingham) ($QTc = QT + (0,154 \times (1 - RR)) \times 1000$) [2]. В норме QTc составляет 340-450 мс для женщин и 340-430 мс для мужчин [1]. QTc более 450 мс считают удлиненным, но полиморфные желудочковые тахикардии чаще возникают при QTc более 500 мс [3].

Синдром удлинения интервала QT (СУИQT) может быть врожденным (наследственным) или приобретенным. Врожденный СУИQT обусловлен мутациями генов, ответственных за синтез компонентов ионных каналов, которые регулируют токи ионов Na, K и Ca через мембрану кардиомиоцитов. Описано 6 типов врожденного СУИQT в зависимости от локализации мутации

ТАБЛИЦА 1. Лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT [9,53]

<ul style="list-style-type: none"> • Антиаритмические препараты Класс Ia (диэтиламид, прокаинамид, хинидин) Класс III (амиодарон, ибутилид, соталол) • Антигистаминные препараты: терфенадин, астемизол • Антисихотические препараты и антидепрессанты Нейролептики (дроперидол, мезоризазон, пимозид, сультоприд, тиоридазин, в меньшей степени галоперидол и хлорпромазин) Атипичные антипсихотики (зипрасидон, зимелидин, рисперидон, циталопрам) Антидепрессанты – в большей степени трициклические препараты (амитриптилин, дезипрамин, доксепин, имипрамин, кломипрамин) • Антибактериальные препараты Фторхинолоны (гatifлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин) Макролиды (азитромицин, кларитромицин, эритромицин) Противогрибковые препараты: вориконазол, кетоконазол, флуконазол • Противомаларийные препараты: хлорохин, гидроксихлорохин • Антиретровирусные препараты: лопинавир + ритонавир

ТАБЛИЦА 2. Факторы риска удлинения интервала QT [9]

<ul style="list-style-type: none"> • Женский пол • Возраст старше 65 лет • Врожденный синдром удлиненного интервала QT • Заболевания сердечно-сосудистой системы (брадикардия, сердечная недостаточность, артериальная гипертония, инсульт в анамнезе, гипертрофия левого желудочка) • Эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз) • Электролитные нарушения (гипокалиемия, гипокальциемия) • Нарушение функции почек
--

ровавшего гена [4]. Приобретенный СУИQT может быть вызван разными причинами, включая сердечно-сосудистые заболевания, электролитные нарушения и прием лекарственных препаратов, вызывающих удлинение интервала QT [5]. Механизм лекарственно-ассоциированного удлинения интервала QT заключается в ингибировании калиевых (IK_r, IK_s) каналов, кодируемых геном специфических калиевых каналов сердца (*hERG*) [6], в результате чего ионы калия накапливаются внутри кардиомиоцитов и увеличивается продолжительность реполяризации [7].

Удлинение интервала QT создает условия для формирования электрической нестабильности миокарда и приводит к развитию желудочковых аритмий, прежде всего полиморфной желудочковой тахикардии, называемой также желудочковой тахикардией типа пируэт – *torsades de pointes* (TdP), которая, трансформируясь в фибрилляцию желудочков, зачастую становится причиной летального исхода [8]. Знание клиницистами перечня препаратов, удлиняющих интервал QT (табл. 1), и факторов риска его удлинения (табл. 2) может предотвратить совместное назначение нескольких препаратов с таким побочным эффектом и сохранить жизнь пациенту [9,53].

Фармакокинетические взаимодействия препаратов могут возникать, если одно лекарственное средство уменьшает клиренс другого или оба препарата метаболизируются одним ферментом системы цитохрома. CYP3A4 отвечает за метаболизм широкого спектра

лекарственных средств [11]. Увеличение содержания в крови препаратов, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся цитохромом CYP3A4, под действием азолов или макролидов, которые подавляют активность данного цитохрома, повышает вероятность удлинения QT. Лекарственные взаимодействия с повышенным риском удлинения интервала QT могут наблюдаться при применении макролидов или фторхинолонов в сочетании с антифунгальными (вориконазолом, флуконазолом), противоаллергическими (астемизолом, терфенадином), антиретровирусными (лопинавиром/ритонавиром) и противомаларийными (гидроксихлорохином, хинидином) препаратами [12-15].

Антимикробные препараты, удлиняющие интервал QT

Макролиды и фторхинолоны являются одними из самых часто назначаемых антибиотиков, поэтому очень важно знать об их побочных эффектах. Действие макролидов и фторхинолонов ассоциировано с развитием жизнеугрожающей желудочковой аритмии TdP вследствие удлинения интервала QT. Кардиотоксичность этих препаратов вызывает озабоченность у клиницистов, поскольку все еще нет точных данных о том, для каких групп пациентов эти антибактериальные средства представляют реальную опасность.

Фторхинолоны. Препараты этой группы в различной степени удлиняют интервал QT посредством блокады калиевых каналов. По способности пролонгировать интервал QT фторхинолоны находятся в следующем порядке: спарфлоксацин = грепафлоксацин > моксифлоксацин, гatifлоксацин, левофлоксацин > ципрофлоксацин > офлоксацин [16]. Грепафлоксацин и спарфлоксацин были отозваны с фармакологического рынка США и некоторых Европейских стран в 1999 и 2001 гг. из-за их кардиотоксичности, документированных случаев TdP и высокого риска развития внезапной сердечной смерти [17]. Тем не менее, в нашем исследовании (неопубликованные данные) не было выявлено удлинения интервала QTc на фоне 7-10-дневной терапии спарфлоксацином у пациентов с внебольничной пневмонией (среднее значение QTc до лечения составило 442±64 мс, во время лечения – 419±51 мс). Остается также неясным, является ли удлинение интервала QT реальной причиной возникновения сердечных осложнений, таких как аритмия или внезапная сердечная смерть?

Левофлоксацин имеет меньший потенциал пролонгирования QT, чем моксифлоксацин, но и прием последнего также не ассоциировался с большим количеством сердечно-сосудистых осложнений [18]. Анализ 5 рандомизированных контролируемых исследований на здоровых добровольцах показал, что моксифлоксацин удлиняет интервал QT в большей степени, чем ципрофлоксацин и левофлоксацин, но не увеличивает риск сердечно-сосудистых событий. В 3 рандомизированных двойных слепых исследованиях не выявлено зависимости частоты сердечно-сосудистых последствий от применения фторхинолонов и отмечено только

незначительное удлинение интервала QT. В ретроспективных исследованиях риск развития TdP был выше при приеме левофлоксацина, а риск любых аритмий – моксифлоксацина [19].

В национальном когортном исследовании, проведенном в Южной Корее, оценивали риск развития аритмий при терапии фторхинолонами в течение 1-7 дней. Офлоксацин, левофлоксацин и цiproфлоксацин не оказывали аритмогенного действия, в то время как при лечении моксифлоксацином выявили увеличение риска развития аритмии [20]. E. Gorelik и соавт. при анализе 13 исследований показали, что риск возникновения аритмии и сердечной смерти при приеме моксифлоксацина в 2-3 раза выше, чем при лечении другими фторхинолонами [21].

Однако ряд авторов имеют иную точку зрения на кардиотоксичность фторхинолонов. В. Haring и W. Bauer считают, что цiproфлоксацин может представлять опасность только в комбинации с другими препаратами, удлиняющими QT. Соответственно, необходимо соблюдать осторожность при проведении комбинированной терапии, особенно у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT [22]. По мнению M. Inghammar и соавт., прием фторхинолонов не сопровождается увеличением риска развития аритмий. Однако в этом исследовании основным препаратом был цiproфлоксацин, а другие фторхинолоны могут отличаться от него по аритмогенной активности. Кроме того, низкий риск развития аритмий мог отражать молодой возраст пациентов, который в среднем составил 40 лет [23]. F. Khan и соавт. на основании обзора литературы пришли к выводу о том, что применение моксифлоксацина у здоровых людей сопровождается небольшим или умеренным риском удлинения интервала QT, которое не имеет клинического значения. Однако у пожилых пациентов удлинение интервала QT было более значительным, а риск развития TdP оказался выше [24]. Подобная тенденция наблюдается во многих исследованиях кардиотоксичности фторхинолонов, поэтому перед назначением препаратов данного класса необходимо учитывать наличие факторов риска развития аритмий вследствие удлинения интервала QT.

Макролиды. Некоторые макролиды обладают аритмогенным действием за счет удлинения интервала QT и вызывают увеличение риска внезапной сердечной смерти. По степени влияния на интервал QT макролиды располагаются в следующем порядке: эритромицин > кларитромицин > рокситромицин > азитромицин [25].

Азитромицин считался наименее кардиотоксичным среди макролидов. Однако были опубликованы сообщения о способности препарата повышать риск смерти в связи с его влиянием на сердце [26]. В исследовании W. Ray и соавт. сравнивали амбулаторных пациентов, принимавших азитромицин, не принимавших антибактериальные препараты и получавших амоксициллин, цiproфлоксацин и левофлоксацин [27]. После 5-дневной терапии были получены следующие результаты:

азитромицин значительно повышал риск сердечной смерти и смерти от любых причин по сравнению с контрольной группой пациентов, не получавших антибактериальные препараты, и с группой пациентов, получавших амоксициллин. Риск смерти при лечении азитромицином был значительно выше, чем при приеме цiproфлоксацина, но сопоставим с таковым при терапии левофлоксацином. При лечении азитромицином было выявлено небольшое абсолютное повышение риска сердечно-сосудистой смерти, преимущественно у пациентов, у которых исходно имелись сердечно-сосудистые факторы риска (курение, высокий индекс массы тела, нерациональное питание, низкий уровень физической активности). На основании этих результатов в 2012 году было опубликовано информационное письмо Американской администрации по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) о том, что азитромицин следует применять с осторожностью из-за риска сердечно-сосудистых осложнений [28].

Тем не менее, позднее N. Maisch и соавт. высказали предположение, что азитромицин можно применять без опасений у пациентов без факторов риска аритмий, однако у пожилых людей и пациентов с факторами риска необходимо тщательно взвешивать все за и против прежде, чем назначать этот антибиотик [29]. Позже при мета-анализе 12 рандомизированных исследований Z. Almalki и J. Guo не выявили повышенного риска смерти или сердечно-сосудистых осложнений при лечении азитромицином [30]. Эти данные противоречат результатам исследования W. Ray и соавт. [27], однако последние оценивали риск сердечно-сосудистых осложнений в острую фазу заболевания, поэтому увеличение их частоты могло быть частично связано с наличием активного бактериального воспаления в организме. В то же время Z. Almalki и J. Guo проводили анализ в более отдаленные сроки после окончания терапии [30].

В исследовании S. Sears и соавт. среди пациентов с СУИQT, принимавших азитромицин, был зарегистрирован всего 1 случай желудочковой тахикардии, что демонстрирует относительную безопасность препарата [31]. Однако количество пациентов в данном исследовании было небольшим (n=103), а для более достоверной оценки риска возникновения аритмии необходимы более крупные исследования. S. Sutton и соавт. в крупном ретроспективном исследовании оценивали риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов, получавших азитромицин или другие антибактериальные препараты (амоксициллин, клиндамицин, кларитромицин, левофлоксацин, цiproфлоксацин, моксифлоксацин) амбулаторно [32]. Статистически значимых различий риска сердечно-сосудистой смерти между группами пациентов выявлено не было.

Влияние кларитромицина на сердечно-сосудистую систему стали предметом исследования S. Schembri и соавт. у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей (обострением хронической обструктивной болезни легких [ХОБЛ] или внебольничной пневмонией) [33]. Лечение кларитромицином ассоциировалось с

повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, в том числе острого коронарного синдрома, у пациентов с ХОБЛ, в то время как у пациентов с внебольничной пневмонией при приеме кларитромицина было выявлено увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений в целом при отсутствии изменения риска острого коронарного синдрома. Также у пациентов с ХОБЛ, в отличие от пациентов с внебольничной пневмонией, была установлена связь между приемом кларитромицина и развитием внезапной сердечной смерти (но не смерти от любых причин). Более длительный курс приема кларитромицина сопровождался увеличением частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

А. Wong и соавт. изучали частоту развития сердечно-сосудистых осложнений после приема кларитромицина среди населения Гонконга [34]. Лечение кларитромицином ассоциировалось с повышенным риском развития инфаркта миокарда, аритмии и сердечной смерти в течение короткого срока после начала терапии, однако в отдаленном периоде не было выявлено связи приема препарата с этими осложнениями. Абсолютный риск развития инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти был выше среди пациентов в возрасте старше 75 лет, а также с артериальной гипертонией и сахарным диабетом. Эти данные необходимо учитывать при назначении макролидов пациентам группы высокого риска.

Н. Svanström с соавт. установили повышенный риск внезапной сердечной смерти при приеме кларитромицина (особенно у женщин) по сравнению с пенициллином и не выявили увеличения риска при лечении рокситромицином [35]. W.Vieweg и соавт. [37], ссылаясь на вывод других авторов [36], настаивают, что в графе “факторы риска развития СУИQT на фоне приема кларитромицина” должны быть указаны женский пол, пожилой возраст и наличие у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний. Именно эти пациенты наиболее уязвимы к развитию сердечно-сосудистых осложнений, поэтому назначение им кларитромицина требует особой осторожности.

У. Cheng и соавт. сравнивали риск внезапной сердечной смерти, желудочковой тахикардии, сердечно-сосудистой смерти и смерти от любых причин при лечении различными макролидами на основании анализа 33 исследований более чем у 20 млн участников [38]. Лечение макролидными антибиотиками ассоциировалось с повышенным риском развития внезапной сердечной смерти, желудочковой тахикардии и сердечно-сосудистой смерти, но не смерти от любых причин. Риск внезапной сердечной смерти и желудочковой тахикардии среди макролидов был самым высоким при лечении азитромицином, за ним следовали кларитромицин и эритромицин. Риск развития сердечно-сосудистой смерти при приеме азитромицина был выше, чем при приеме кларитромицина, но не эритромицина. Связи между приемом рокситромицина и сердечно-сосудистыми осложнениями выявлено не было.

Сравнение макролидов и фторхинолонов. В нескольких исследованиях сравнивали риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений при приеме фторхинолонов и макролидов или других антибактериальных препаратов. G. Rao и соавт. анализировали риск внезапной сердечной смерти в крупных когортах пациентов, принимавших азитромицин (n=594792), левофлоксацин (n=201798) или амоксициллин (n=979380) [39]. Длительность терапии азитромицином чаще всего составляла 5 дней, амоксициллином и левофлоксацином – 10 дней. По сравнению с амоксициллином прием азитромицина сопровождался достоверно более высоким риском смерти (отношение шансов 1,48) и аритмий (отношение шансов 1,77) в первые 5 дней лечения, в то время как в течение последующих 5 дней такой связи не установлено. Прием левофлоксацина был сопряжен с повышенным риском смерти (отношение шансов 2,49) или аритмии (отношение шансов 2,43) на протяжении всех 10 дней терапии.

Н. Chou и соавт. [40] изучали риск сердечно-сосудистых осложнений более чем у 10 млн амбулаторных пациентов, получавших различные макролиды (азитромицин, кларитромицин) или фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин, ципрофлоксацин). Группу сравнения составили пациенты, которым проводилась терапия амоксициллином/клавуланатом. По сравнению с последним азитромицин и моксифлоксацин достоверно повышали риск желудочковых аритмий (отношение рисков 4,32 и 3,30, соответственно). Риск сердечно-сосудистой смерти был повышен при лечении азитромицином (отношение рисков 2,62), моксифлоксацином (отношение рисков 2,31) и левофлоксацином (отношение рисков 1,77), но не кларитромицином и ципрофлоксацином.

Результаты исследования D. Niedrig и соавт. [41] в некоторой степени не согласуются с полученными ранее данными. Авторы выявили 38,7% пациентов, принимавших фторхинолоны и макролиды одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QT, в том числе при наличии факторов риска его удлинения и без мониторинга ЭКГ, однако нежелательные лекарственные реакции встречались крайне редко. Авторы подчеркивают важность отдельных факторов риска и сомневаются в необходимости интенсивного ЭКГ мониторинга у всех пациентов, получающих антибиотики этих групп.

Антифунгальные препараты. Проблема сердечно-сосудистой безопасности противогрибковых препаратов крайне важна, так как их часто назначают вместе с антибактериальными препаратами, в том числе удлиняющими интервал QT, – макролидами и фторхинолонами. В современной врачебной практике для лечения системных микозов широко используются производные азолов (флуконазол, вориконазол), которые сами по себе могут вызывать удлинение интервала QT и развитие TdP. Это необходимо учитывать при их назначении пациентам с факторами риска развития аритмий, а также при комбинации с другими препаратами, удли-

няющими интервал QT.

М. Khazan и А. Mathis [42] описали случай удлинения интервала QT и развития TdP при приеме высоких доз флуконазола у 25-летней пациентки, у которой имелись дополнительные факторы риска TdP (врожденный СУИQT, предшествующие эпизоды аритмий, брадикардия, женский пол, гипокалиемия, гипомagneмизм, прием диуретиков). С. Pham и соавт. [43] наблюдали удлинение интервала QT и развития двух эпизодов TdP у 33-летней пациентки на фоне терапии флуконазолом и домперидоном (оба могут удлинять интервал QT). Примечательно, что аритмия возникала и при комбинированной терапии, и при монотерапии вориконазолом. При этом у пациентки имелись факторы риска аритмий (исходно удлиненный интервал QT, нестабильность и изменчивость зубца T, женский пол, нарушение функции почек).

J. Esch и M. Kantoch [44] описали развитие желудочковых аритмий, в том числе TdP, у 11-летнего ребенка, получавшего флуконазол. Однако не все эпизоды аритмии сопровождались удлинением QT. По мнению авторов, флуконазол не вызывал значимого удлинения интервала QT (более 500 мс), а причинами TdP могли быть сочетанная терапия амиодароном, а также гипокалиемия.

Клиническое наблюдение Y. Alkan и соавт. [45] демонстрирует развитие бессимптомной брадикардии с удлинением интервала QT и эпизодов TdP у 15-летней пациентки на фоне лечения вориконазолом. По мнению авторов, данный эффект не зависел от дозы, концентрации и наличия других проаритмогенных факторов. В другой работе представлены данные о двух случаях удлинения интервала QT при терапии вориконазолом инвазивного аспергиллеза у гематологических пациентов [46]. В первом наблюдении у 62-летней пациентки на 4-й день терапии были выявлены удлинение QT и снижение фракции выброса левого желудочка, на 7-й день – зарегистрированы TdP и остановка сердца (пациентка была успешно реанимирована), в связи с чем лечение вориконазолом было прекращено. Повторное назначение препарата спустя 2 месяца не сопровождалось кардиотоксическими эффектами, но было отменено из-за повышения активности щелочной фосфатазы. Во втором наблюдении у 53-летней пациентки спустя 2 недели после начала лечения вориконазолом было выявлено удлинение интервала QTc до 525 мс, ввиду чего было принято решение о замене препарата. В дальнейшем из-за недостаточного эффекта альтернативной терапии и прогрессирования грибковой инфекции вновь был назначен вориконазол, при этом никаких изменений интервала QT не отмечено. Еще по два документированных случая удлинения интервала QT с развитием эпизодов TdP на фоне терапии вориконазолом приводятся в других публикациях [47].

P. Gandhi и соавт. наблюдали значимое удлинение интервала QT (до 655 мс) и развитие эпизода TdP у 53-летнего пациента через 2 дня после добавления флуконазола к терапии левофлоксацином. Поочередная

отмена препаратов продемонстрировала влияние каждого из них на интервал QT. Примечательно, что после эпизода TdP интервал QT вернулся к исходным нормальным значениям только через 12 дней. Авторы отмечают увеличение риска удлинения интервала QT и развития жизнеугрожающей аритмии при использовании комбинации левофлоксацина и флуконазола в сравнении с применением каждого препарата по отдельности [15]. J. Tilton и соавт. описали случай синкопального состояния как возможного проявления эпизода TdP у 32-летней пациентки, получавшей левофлоксацин и флуконазол. Данное предположение было высказано с учетом выявленного удлинения интервала QT до 551 мс, а также гипокалиемии и гипомagneмизма [14]. F. Berger и соавт. в проспективном исследовании у 170 пациентов выявили низкую частоту удлинения интервала QTc (4,7%) при комбинированной терапии ципрофлоксацином и флуконазолом. При этом удлинение QTc было незначительным по сравнению с суточной изменчивостью QTc. Авторы предлагают пересмотреть необходимость в рутинном мониторинговании ЭКГ у гематологических больных, получающих комбинацию этих препаратов [12].

COVID-19 и лекарственные взаимодействия азитромицина и гидроксихлорохина

В начале пандемии большинство госпитализированных и амбулаторных пациентов с COVID-19 получали антибактериальную терапию, прежде всего макролидами (преимущественно азитромицином) и фторхинолонами (преимущественно левофлоксацином) [48]. Согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции азитромицин в комбинации с защищенными аминопенициллинами или цефалоспоридами рекомендован пациентам в тяжелом состоянии (ОРИТ) при наличии признаков бактериальной инфекции, в качестве альтернативы рекомендованы цефалоспорины III поколения в комбинации с респираторным фторхинолоном. Азитромицин нередко применялся в сочетании с гидроксихлорохином, причем во Временных рекомендациях упоминается, что подобная комбинация может сопровождаться риском потенцирования кардиотоксического эффекта. На тему совместного применения азитромицина и гидроксихлорохина уже проведен ряд исследований.

Хлорохин и гидроксихлорохин считаются кардиотоксичными препаратами – они удлиняют интервал QT за счет блокады калиевых каналов, а при приеме в сочетании с азитромицином, обладающим сходным механизмом действия на кардиомиоциты, этот эффект усиливается и грозит риском развития более серьезных сердечных осложнений [49-57]. Поэтому специалисты рекомендуют применять комбинацию гидроксихлорохина с азитромицином только в стационаре под медицинским наблюдением с регулярным мониторингом ЭКГ [58] и не назначать такую комбинацию пациентам с риском удлинения интервала QT и желу-

ТАБЛИЦА 3. Документированные случаи удлинения QT на фоне применения антимикробных препаратов

№	Пол	Возраст, лет	Антибиотик	QTс, мс	Аритмии	Факторы риска	K ⁺ , мэкв/л	ЛС, удлиняющие QT	Исход
1	М	32	Моксифлоксацин	405/680	TdP, асистолия	СД, гипокалиемия	3,2	-	Выписан
2	М	56	Моксифлоксацин	386/495	ЖТ	ХБП, гиперкалиемия, гипонатриемия	6,4	-	Выписан
3	М	57	Левифлоксацин	409/495	Нет	Употребление алкоголя	4,1	Амиодарон	Выписан
4	Ж	80	Левифлоксацин	360/518	ЭС, ФП	ИБС, АГ, ОПП	4,0	-	Смерть
5	Ж	80	Левифлоксацин	448/503	ЭС, асистолия	ИБС, АГ, ЦВБ	3,7	Амиодарон	Смерть
6	Ж	83	Левифлоксацин	405/497	ЭС, ФП	ИБС, АГ, ХСН	4,0	-	Выписан
7	Ж	59	Левифлоксацин	351/497	ЭС, ЖТ	АГ, СД, ожирение, гипокалиемия	2,8	Амиодарон	Выписан
8	М	68	Левифлоксацин	396/488	ЭС	ИБС, СД	4,1	-	Смерть
9	М	48	Флуконазол	470/550	ЭС, асистолия	Алкоголь, ишемия миокарда, анемия, гипокалиемия	3,0	-	Выписан
10	Ж	61	Левифлоксацин	460/513	ЭС	СД, ОПП	3,8	Гидроксихлорохин	Выписан
11	Ж	37	Левифлоксацин	399/502	ЭС	Нет	4,4	Гидроксихлорохин	Выписан
12	Ж	51	Моксифлоксацин + азитромицин	409/509	ЭС, НЖТ	АГ	4,9	Гидроксихлорохин	Выписан
13	Ж	27	Левифлоксацин	383/490	Нет	Нет	4,4	Лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин	Выписан
14	Ж	70	Азитромицин	430/500	ЭС	АГ, ИБС, ишемия миокарда	4,4	Гидроксихлорохин	Выписан
15	М	30	Флуконазол	396/498	ЭС, НЖТ	АГ, ИБС, ОПП, гемодиализ	4,0	-	Смерть
16	М	61	Левифлоксацин	365/476	ЭС	АГ, ИБС	4,5	Гидроксихлорохин	Выписан

Примечание: ЖТ — желудочковая тахикардия, ЭС — экстрасистолия, ФП — фибрилляция предсердий, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, ОПП — острое повреждение почек, АГ — артериальная гипертензия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь

дочковой аритмии (СУИQT, лихорадка, гипокалиемия, гипомagnesия, семейный анамнез внезапной смерти, предшествующие аритмии) [59,60]. В настоящее время применение комбинации гидроксихлорохина и азитромицина при COVID-19 не рекомендуется, учитывая отсутствие пользы от такой терапии [61,62].

Самое крупное на данный момент исследование показало, что короткий курс лечения гидроксихлорохином не связан с повышенным риском сердечных осложнений, но при добавлении к терапии азитромицина могут наблюдаться острая сердечная недостаточность и сердечно-сосудистая смерть [63].

Собственный опыт

Первый случай удлинения интервала QT на фоне антибактериальной терапии мы наблюдали в 2017 году. 32-летний мужчина, страдавший сахарным диабетом, был госпитализирован в ОРИТ с лихорадкой до 39°C, кашлем с кровянистой мокротой и выраженной дыхательной недостаточностью (частота дыхания 36 в минуту, SpO₂ 86%). Диагностирована внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония пневмококковой этиологии тяжелого течения, осложненная сепсисом. В связи с прогрессирующей дыхательной недостаточностью была начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Проводилась терапия моксифлоксацином в дозе 400 мг внутривенно один раз в сутки и ампициллином/сульбактамом внутривенно в дозе 3 г три раза в сутки. На 3-й день состояние пациента улучшилось, уменьшились лейкоцитоз и уровень прокальцитонина, нормализовались показатели газообмена и гемодинамики, что позволило прекратить ИВЛ. На 4-й день лечения пациент потерял сознание, а на мониторе зафиксированы желудочковая тахикардия и затем асистолия. В результате реанимационных мероприятий

синусовый ритм восстановился через 2 минуты. Моксифлоксацин был отменен. Исходное значение интервала QTс составляло 405 мс, к третьему дню терапии оно увеличилось до 590 мс, а перед развитием TdP — до 680 мс (рис. 1). Кроме того, определялась гипокалиемия — 3,2 мэкв/л. В дальнейшем состояние пациента оставалось стабильным, интервал QT нормализовался, а пациент был в последующем выписан.

В период с 2017 по 2022 г. нами были выявлены и проанализированы 16 случаев удлинения интервала QT интервала на фоне приема антимикробных препаратов у пациентов реанимационного и терапевтического отделений (9 и 7, соответственно) (табл. 3). Удлинение интервала QT было зафиксировано у 10 пациентов на фоне приема левофлоксацина, у 2 — моксифлоксацина, у 2 — флуконазола, у 1 — азитромицина, у 1 — комбинации моксифлоксацина и азитромицина (табл. 3). Исходные значения интервала QTс у 15 из 16 пациентов находились в пределах нормы, а средние значения этого показателя были сопоставимыми у мужчин и женщин (табл. 4). На фоне антибактериальной терапии средний интервал QTс увеличился в сходной степени у мужчин и женщин на 127,0 мс (p=0,006) и 98,2 мс (p<0,001), соответственно, что не подтверждает роль женского пола как фактора риска удлинения QT в данной группе пациентов. Следует отметить, что средние значения QTс на фоне лечения в нашей выборке превышали порог в 500 мс, который ассоциирован с возникновением желудочковых тахикардий, в том числе TdP. У 14 из 16 пациентов удлинение интервала QT сопровождалось развитием нарушений ритма сердца, в том числе жизнеугрожающих желудочковых аритмий у 6. В 4 случаях они привели к асистолии. У 3 пациентов отмечены признаки ишемии миокарда. Четыре из 16 пациентов умерли, причем только в одном случае летальный исход

ТАБЛИЦА 4. Значения интервала QTc у мужчин и женщин до и во время лечения антибиотиками

Показатели	Мужчины	Женщины	p
Количество пациентов	9	7	
Средний возраст, лет	60,9±19,8	50,3±14,5	0,254
День лечения	4,4±2,2	5,4 ±2,9	0,454
Калий в крови, мэкв/л	4,0±0,6	4,2±1,1	0,748
QTc, мс			
исходно	405,0±37,0	397,4±36,5	0,689
во время лечения и/или аритмии	503,2±8,7	524,6±68,3	0,364

Примечание: p – достоверность различий между мужчинами и женщинами. Увеличение QTc было статистически значимым как у мужчин (p<0,001), так и женщин (p=0,006)

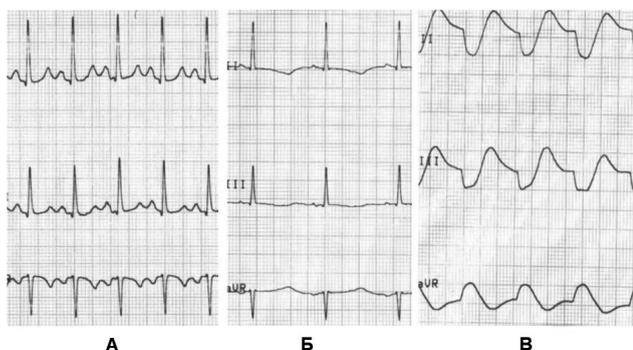


Рис. 1. Удлинение интервала QT у пациента О. на фоне терапии моксифлоксацином. А – исходная ЭКГ: ЧСС 122 в минуту, QTc 405 мс; Б – 3-й день терапии: ЧСС 72 в минуту, QTc 590 мс; В – 4-й день терапии: эпизод пароксизмальной желудочковой тахикардии

был следствием фатальной желудочковой аритмии и асистолии.

Заключение

Макролиды и фторхинолоны обладают свойством удлинять интервал QT за счет блокады калиевых каналов и пролонгирования реполяризации. Сходные эффекты дают антифунгальные препараты группы азолов. Исследования показывают, что аритмогенный потенциал не всегда коррелирует со способностью конкретного антибиотика удлинять интервал QT. Несмотря на противоречивые результаты исследований, при назначении макролидов или фторхинолонов всегда необходимо учитывать наличие у пациента факторов риска развития аритмии и прием других препаратов, удлиняющих интервал QT. Если назначение пролонгирующих интервал QT антимикробных препаратов необходимо, то целесообразно проводить мониторинг ЭКГ до начала терапии и ежедневно во время лечения. Следует отметить наличие полезного для врачей интернет-ресурса, где представлены актуальные данные по лекарственным препаратам, удлиняющим интервал QT, и риску развития желудочковых нарушений ритма. Этот сайт также позволяет самостоятельно оценить риск развития удлинения QT и TdP у пациентов, получающих несколько лекарственных препаратов [64].

Конфликт интересов: нет

1. Лиманкина И.Н. Синдром удлиненного интервала QT и проблема безопасности психофармакотерапии. Вестник аритмологии. 2008;52(52):66-71.
2. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. Ther Adv Drug Saf 2012;3(5):241-53.
3. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. Am J Psychiatry 2001;158(11):1774-82.
4. Cubeddu LX. Drug-induced inhibition and trafficking disruption of ion channels: pathogenesis of QT abnormalities and drug-induced fatal arrhythmias. Curr Cardiol Rev 2016;12(2):141-54.
5. van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BH. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. Br J Clin Pharmacol 2010;70(1):16-23.
6. Sánchez-Chapula JA, Ferrer T, Navarro-Polanco RA, Sanguinetti MC. Voltage-dependent profile of human ether-a-go-go-related gene channel block is influenced by a single residue in the S6 transmembrane domain. Mol Pharmacol 2003;63(5):1051-8.
7. Mitcheson JS, Chen J, Lin M, et al. A structural basis for drug-induced long QT syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97(22):12329-33.
8. Owens RC Jr, Nolin TD. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: points of interest. Clin Infect Dis 2006;43(12):1603-11.
9. Viskin S, Justo D, Halkin A, Zeltser D. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. Prog Cardiovasc Dis 2003;45(5):415-27.
10. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. J Am Coll Cardiol 2010 55:934-47.
11. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. Clin Pharmacol 2000;38:41-57.
12. Berger FA, Monadian N, de Groot NMS, et al. QTc prolongation during ciprofloxacin and fluconazole combination therapy: prevalence and associated risk factors. Br J Clin Pharmacol 2018;84(2):369-78.
13. Zeuli JD, Wilson JW, Estes LL. Effect of combined fluoroquinolone and azole use on QT prolongation in hematology patients. Antimicrob Agents Chemother 2013;57(3):1121-7.
14. Tilton JJ, Sadr R, Groo VL. Concomitant use of levofloxacin and fluconazole leading to possible torsades de pointes. J Oncol Pharm Pract 2019;25:2004-2006.
15. Gandhi PJ, Menezes PA, Vu HT, et al. Fluconazole- and levofloxacin-induced torsades de pointes in an intensive care unit patient. Am J Health Syst Pharm 2003;60(23):2479-83.
16. Lannini PB, Circumaru I. Gatifloxacin-induced QTc prolongation and ventricular tachycardia. Pharmacotherapy 2001;21:361-2.
17. Kang J, Wang L, Chen XL, et al. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG. Mol Pharmacol 2001;59:122-6.
18. Briassoulis A, Agarwal V, Pierce WJ. QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications. Cardiology 2011;120(2):103-10.
19. Mehrzad R, Barza M. Weighing the adverse cardiac effects of fluoroquinolones: A risk perspective. J Clin Pharmacol 2015;55(11):1198-206.
20. Cho Y, Park HS. Association of oral ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin and moxifloxacin with the risk of serious ventricular arrhythmia: a nationwide cohort study in Korea. BMJ Open 2018;8(9):e020974.
21. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, et al. Fluoroquinolones and cardiovascular risk: a systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. Drug Saf 2019;42(4):529-38.
22. Haring B, Bauer W. Ciprofloxacin and the risk for cardiac arrhythmias: culprit delict or watching bystander? Acta Cardiol 2012;67(3):351-4.
23. Inghammar M, Svanström H, Melbye M, et al. Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study. BMJ 2016;352:i843.
24. Khan F, Ismail M, Khan Q, Ali Z. Moxifloxacin-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: a narrative review. Expert Opin Drug Saf 2018; 17(10):1029-39.
25. Lu ZK, Yuan J, Li M, et al. Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin. Expert Opin Drug Saf 2015;14(2):295-303.
26. Shaffer D, Singer S, Korvick J, Honig P. Concomitant risk factors in reports of torsades de pointes associated with macrolide use: review of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. Clin Infect Dis 2002;35(2):197-200.
27. Ray WA, Murray KT, Hall K, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. N Engl J Med 2012;366(20):1881-90.
28. Food and Drug Administration. Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm341822.htm>.
29. Maisch NM, Kochupurackal JG, Sin J. Azithromycin and the risk of cardiovascular complications. J Pharm Pract 2014;27(5):496-500.
30. Almalki ZS, Guo JJ. Cardiovascular events and safety outcomes associated with azithromycin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am Health Drug Benefits 2014;7(6):318-28.
31. Sears SP, Getz TW, Austin CO, et al. Incidence of sustained ventricular tachycardia in patients with prolonged QTc after the administration of azithromycin: A retrospective study. Drugs Real World Outcomes 2016;3(1):99-105.
32. Sutton SS, Hyeche S, Magagnoli J, Hardin JW. Appraisal of the cardiovascular risks of azithromycin: an observational analysis. J Comp Eff Res 2017;6(6):509-17.
33. Schembri S, Williamson PA, Short PM, et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. BMJ 2013;346:f1235.
34. Wong AY, Root A, Douglas JJ, et al. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study. BMJ 2016;352:h6926.
35. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of clarithromycin and roxithromycin

- and risk of cardiac death: cohort study. *BMJ* 2014;349:g4930.
36. van Haarst AD, van 't Klooster GA, van Gerven JM, et al. The influence of cisapride and clarithromycin on QT intervals in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64(5):542-6.
 37. Vieweg WV, Hancox JC, Hasnain M, et al. Clarithromycin, QTc interval prolongation and torsades de pointes: the need to study case reports. *Ther Adv Infect Dis* 2013;1(4):121-38.
 38. Cheng YJ, Nie XY, Chen XM, et al. The role of macrolide antibiotics in increasing cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(20):2173-84.
 39. Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, et al. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med* 2014;12(2):121-7.
 40. Chou HW, Wang JL, Chang CH, et al. Risks of cardiac arrhythmia and mortality among patients using new-generation macrolides, fluoroquinolones, and beta-lactam/beta-lactamase inhibitors: a Taiwanese nationwide study. *Clin Infect Dis* 2015;60(4):566-77.
 41. Niedrig D, Maechler S, Hoppe L, et al. Drug safety of macrolide and quinolone antibiotics in a tertiary care hospital: administration of interacting co-medication and QT prolongation. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72(7):859-67.
 42. Khazan M, Mathis AS. Probable case of torsades de pointes induced by fluconazole. *Pharmacotherapy* 2002;22(12):1632-7.
 43. Pham CP, de Feiter PW, van der Kuy PH, van Mook WN. Long QTc interval and torsade de pointes caused by fluconazole. *Ann Pharmacother* 2006;40:1456-61.
 44. Esch JJ, Kantoch MJ. Torsades de Pointes ventricular tachycardia in a pediatric patient treated with fluconazole. *Pediatr Cardiol* 2008;29(1):210-3.
 45. Alkan Y, Haefeli WE, Burhenne J, et al. Voriconazole-induced QT interval prolongation and ventricular tachycardia: a non-concentration-dependent adverse effect. *Clin Infect Dis* 2004;39(6):e49-52.
 46. Brown J, Lim L, Koning S. Voriconazole associated torsades de pointes in two adult patients with haematological malignancies. *Med Mycol Case Rep* 2014;4:23-5.
 47. Philips JA, Marty FM, Stone RM, et al. Torsades de pointes associated with voriconazole use. *Transpl Infect Dis* 2007;9(1):33-6.
 48. Кароли Н.А., Апаркина А.В., Григорьева Е.В. и др. Антибактериальная терапия пациентов с COVID-19 на амбулаторном и стационарном этапах. *Антибиотики и химиотер* 2022;67;1-2:24-31 [Karoli NA, Aparkina AV, Grigoryeva EV, et al. Antibacterial therapy of patients with COVID-19 during the outpatient and hospital stages. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy* 2022;67(1-2):24-31 (In Russ.)].
 49. Funck-Brentano C, Salem JE. Chloroquine or hydroxychloroquine for COVID-19: why might they be hazardous? *Lancet* 2020;S0140-6736(20)31174-0.
 50. Bauman JL, Tisdale JE. Chloroquine and hydroxychloroquine in the era of SARS-CoV2: caution on their cardiac toxicity. *Pharmacotherapy* 2020;40:387-88.
 51. BessiPire F, Roccia H, DeliniPire A, et al. Assessment of QT intervals in a case series of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection treated with hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin in an intensive care unit. *JAMA Cardiol* 2020;5(9):1067-9.
 52. 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):919-31.
 53. Chorin E, Wadhvani L, Magnani S, et al. QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *Heart Rhythm* 2020;17(9):1425-33.
 54. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med* 2020;26(6):808-9.
 55. Cipriani A, Zorzi A, Ceccato D, et al. Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Int J Cardiol* 2020;316:280-4.
 56. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. 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). *JAMA Cardiol* 2020;5(9):1036-41.
 57. Murat B, Akgun H, Akarsu M, et al. The impact of hydroxychloroquine and azithromycin on the corrected qt interval in patients with the novel Coronavirus disease 2019. *Rev Assoc Med Bras* 2021;67(7):979-84.
 58. Kapoor A, Pandurangi U, Arora V, et al. Cardiovascular risks of hydroxychloroquine in treatment and prophylaxis of COVID-19 patients: A scientific statement from the Indian Heart Rhythm Society. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2020;20(3):117-20.
 59. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for drug interactions on QTc interval in exploratory COVID-19 treatment. *Heart Rhythm* 2020;17(7):e231-2.
 60. Sapp JL, Alqarawi W, MacIntyre CJ, et al. Guidance on minimizing risk of drug-induced ventricular arrhythmia during treatment of COVID-19: A Statement from the Canadian Heart Rhythm Society. *Can J Cardiol* 2020;36(6):948-51.
 61. Nguyen LS, Dolladille C, Drici MD, et al. Cardiovascular toxicities associated with hydroxychloroquine and azithromycin: an analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *Circulation* 2020;142(3):303-5.
 62. Sharma A. Chloroquine paradox may cause more damage than help fight COVID-19. *Microbes Infect* 2020;22(4-5):154-6.
 63. Lane JCE, Weaver J, Kostka K, et al; OHDSI-COVID-19 consortium. Risk of hydroxychloroquine alone and in combination with azithromycin in the treatment of rheumatoid arthritis: a multinational, retrospective study. *Lancet Rheumatol* 2020;2(11):e698-711.

The clinical significance of QT prolongation induced by antimicrobials: a literature review and case series

S. Yakovlev, E. Iurina, D. Kozakevich, M. Suvorova

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Macrolides and fluoroquinolones are the most widely used antimicrobials worldwide. However, there is still no definite position of the scientific community regarding their ability to lengthen the QT interval and to cause life-threatening arrhythmias, particularly torsades de pointes ventricular tachycardia. We studied the literature data in order to determine the most relevant antimicrobial drugs capable of prolonging the QT interval and to assess the risk factors for QT prolongation. The risk of clinically significant prolongation of QT was increased in patients treated with azithromycin and clarithromycin among macrolide antibiotics, levofloxacin and moxifloxacin among fluoroquinolones and voriconazole and fluconazole among azoles. The risk of arrhythmias was higher with the combined administration of these drugs. Cardiovascular diseases, hypokalemia, hypomagnesemia, initially prolonged QT interval, old age and female gender were the risk factors for QT prolongation. We present 16 cases of QT prolongation that occurred during treatment with antimicrobial drugs (levofloxacin, moxifloxacin, azithromycin and fluconazole) from 2017 to 2022. Rhythm disorders, including ventricular arrhythmias, developed in 87.5% of patients with documented prolongation of the QT interval. The average prolongation of the QT interval was 127.0 ms in men and 98.2 ms in women and was observed on average on 4.4 and 5.4 days of treatment, respectively. The presence of risk factors and concomitant therapy should be taken into account when prescribing antimicrobials that prolong the QT interval. Regular ECG monitoring before and during antimicrobial therapy is recommended. An online resource can be used to assess the risk of QT prolongation and ventricular arrhythmias.

Keywords: *QT prolongation, Torsades de Pointes, fluoroquinolones, macrolides, antifungal drugs.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S. Yakovlev. 8-2 Trubetskaya Str., Moscow, Russia, 119991. antimicrob@yandex.ru.

To cite: Yakovlev S, Iurina E, Kozakevich D, Suvorova M. The clinical significance of QT prolongation induced by antimicrobials: a literature review and case series. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(2):76-83 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-2-76-83.