

Bezpieczeństwo stosowania leków przeciwwirusowych i przeciwzapalnych wydłużających odstęp QT u pacjentów z COVID-19

Opinia Sekcji Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Autorzy: Elżbieta K. Biernacka^{1*}, Dariusz A. Kosior^{2,3}, Agnieszka Ziencuk-Krajka⁴, Maria Miszczak-Knecht⁵, Maciej Kempa⁴, Andrzej Przybylski^{6,7}

Recenzenci z ramienia Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego: Rafał Baranowski⁸, Piotr Kułakowski⁹

¹ Klinika Wad Wrodzonych Serca, Narodowy Instytut Kardiologii im. Prymasa Polski Stefana Kardynała Wyszyńskiego, Warszawa

² Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego z Pracownią Elektrofizjologii Klinicznej, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

³ Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk

⁴ Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁵ Klinika Kardiologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

⁶ Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

⁷ Klinika Kardiologii z Pododdziałem Ostrej Zespołów Wierciowych, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 w Rzeszowie

⁸ I Klinika Zaburzeń Rytmu Serca, Narodowy Instytut Kardiologii im. Prymasa Polski Stefana Kardynała Wyszyńskiego, Warszawa

⁹ Klinika Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

* Autor korespondujący

SŁOWA KLUCZOWE

leki przeciwwirusowe, leki przeciwmalaryczne, azytromycyna, COVID-19, zespół długiego QT

STRESZCZENIE

Celem dokumentu nie jest ocena skuteczności leczenia lekami przeciwwirusowymi i przeciwmalarycznymi u chorych z COVID-19 ani próba wpłynięcia na decyzje o rodzaju wdrażanego leczenia. Celem opracowania jest zwrócenie uwagi na możliwości ograniczenia ryzyka nagłego zgonu sercowego związanego ze stosowaniem tych leków i zapewnienie maksymalnego bezpieczeństwa pacjentom, którzy takiego leczenia wymagają.

SKRÓTY I AKRONIMY

BBB (*bundle branch block*) – blok odnogi pęczka Hisa

CA (*cardiac arrest*) – zatrzymanie krążenia

COVID-19 (*coronavirus disease*) – choroba spowodowana przez SARS-CoV-2

CPR (*cardiopulmonary resuscitation*) – resuscytacja krążeniowo-oddechowa

EKG – elektrokardiogram

i.v. (*intravenous*) – dożylnie

LQTS (*long QT syndrome*) – zespół długiego QT

QTc (*corrected QT interval*) – skorygowany odstęp QT

TdP – częstoskurcz komorowy *torsade de pointes*

VF (*ventricular fibrillation*) – migotanie komór

Wstęp

Niektóre leki stosowane w leczeniu COVID-19 (chlorochina, hydroksychlorochina, lopinawir/rytonawir i azytromycyna), wydłużając QT/QTc, mogą powodować wystąpienie groźnych zaburzeń rytmu pod postacią częstoskurczów

komorowych typu *torsade de pointes*, które prowadzą do utraty przytomności i mogą być przyczyną nagłego zgonu sercowego. Azytromycyna dodatkowo może powodować wielokształtne częstoskurcze komorowe, bradykardię i zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Elżbieta
K. Biernacka, Klinika Wad
Wrodzonych Serca, Narodowy
Instytut Kardiologii im. Prymasa
Polski Stefana Kardynała
Wyszyńskiego, ul. Alpejska 42,
04-628 Warszawa,
tel.: +48 22 343 44 00,
e-mail: k.biernacka@ikard.pl
© Polskie Towarzystwo
Kardiologiczne, Warszawa 2020

TABELA 1. Leki stosowane w leczeniu COVID-19, które działają proarytmicznie (na podstawie Giudicessi i wsp.)⁶

	ryzyko TdP/VF/CA	mechanizm
leki przeciwmalaryczne		
chlorochina	potwierdzone	blokowanie kanału potasowego Kv11.1
hydroksychlorochina	potwierdzone	blokowanie kanału potasowego Kv11.1
leki przeciwwirusowe		
lopinawir/rytonawir	możliwe	blokowanie kanału potasowego Kv11.1, jednak działanie proarytmiczne nieudowodnione
leki wspomagające		
azytromycyna	potwierdzone	wydłużenie QT w nieznanym mechanizmie (TdP rzadko) wielokształtne częstoskurcze komorowe w mechanizmie wzmożonej funkcji kanału Nav1.5 bradykardia, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego

Skróty: CA – zatrzymanie krążenia, TdP – częstoskurcz komorowy *torsade de pointes*, VF – migotanie komór

TABELA 2. Czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT i wystąpienia groźnych zaburzeń rytmu (zmodyfikowano wg Behr i wsp.)¹

płeć żeńska	
wiek >68 lat	
choroby serca	zawał serca niewydolność serca przerost lewej komory pierwsze godziny po kardiowersji migotania przedsionków do rytmu zatokowego zespół wydłużonego QT i czynniki genetyczne usposabiające do wydłużenia QT bradykardia i zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego
posocznica	
zwiększona biodostępność leku	genetyczne warianty cytochromu P450 jednocześnie stosowane inne leki metabolizowane przez cytochrom P450 choroby wątroby choroby nerek
zaburzenia elektrolitowe	hypokalemia hypomagnezemia hypokalcemia

(TAB. 1). Aby zminimalizować ryzyko związane ze stosowaniem wymienionych leków, przed włączeniem leczenia należy przeanalizować czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu (TAB. 2) i jeśli to możliwe – wyeliminować ich działanie. Należy wyrównać zaburzenia elektrolitowe i odstawić inne leki wydłużające QT. Lista leków wydłużających QT dostępna jest on-line pod adresem www.qtdrugs.org i www.crediblemeds.org. W trakcie leczenia pacjentów z grupy ryzyka obowiązują

monitorowanie odstępu QTc i zaburzeń rytmu (algorytm postępowania przedstawiono na RYC. 1 i 2).

W celu wyliczenia wartości skorygowanego odstępu QT (QTc) posługujemy się najczęściej wzorem Bazetta. W razie trudności z pomiarem QT (oceną końca załamka T) należy poprowadzić styczną do zstępującego ramienia załamka T (RYC. 3). Wynik powinien być średnią pomiarów z przynajmniej 3 ewolucji serca. Za górną granicę normy skorygowanego odstępu QT (QTc) przyjmuje się 450 ms dla mężczyzn i 460 ms dla kobiet, QTc między 460 ms i 500 ms wymaga uwagi.

Prostą metodą oceny wydłużenia QTc jest sprawdzenie, czy odstęp QT nie przekracza połowy poprzedzającego odstępu R-R – w takiej sytuacji QTc nie przekracza 460 ms, czyli pacjent ma małe ryzyko rozwinienia TdP.

Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia w wybranych sytuacjach klinicznych

Ograniczona dostępność sprzętu osobistej ochrony: wskazane jest wykonanie EKG 2–4 godziny po podaniu leku. Akceptowalny jest pomiar QTc z zapisów uzyskanych za pomocą teletetrii lub z urządzeń mobilnych (np. Apple Watch, AliveCor, KardiaMobile) lub innych. Odpowiednie zabezpieczenie telefonu i „blaszek” do nagrywania EKG zapewnia sterylność i minimalizuje ryzyko przenoszenia wirusa.

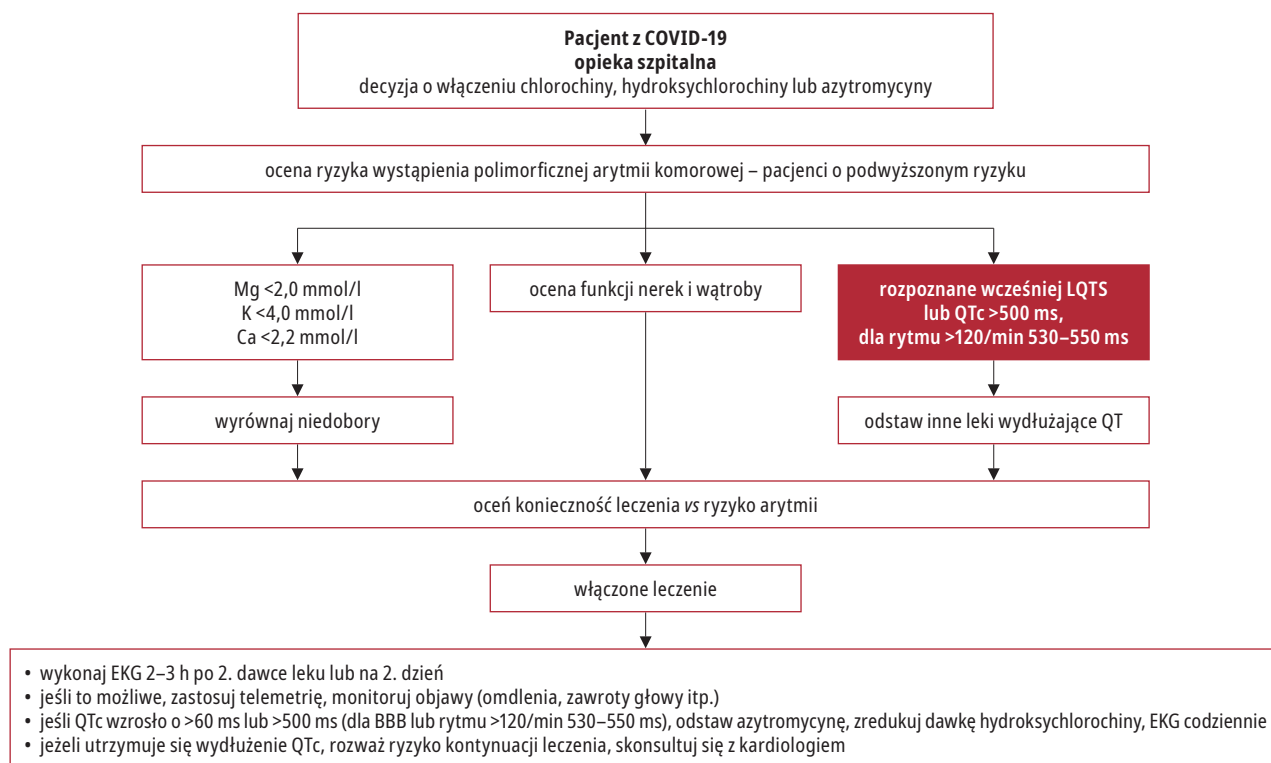
Ograniczona dostępność teletetrii: nie jest konieczne monitorowanie teletetryczne pacjentów będących w trakcie leczenia, u których wartości QTc ocenione po włączeniu leczenia są akceptowalne, oraz pacjentów z niskim ryzykiem. Pacjenci o wyższym ryzyku powinni być monitorowani, a w razie braku dostępności teletetrii szpitalnej akceptowalne jest stosowanie mobilnych metod monitorowania. Każde omdlenie należy traktować jako potencjalnie spowodowane polimorficznym częstoskurczem komorowym.

Minimalizacja kontaktów: u pacjentów pozostających w opiece domowej z niskim ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu można odstąpić od wykonania skryningowego EKG. Monitorowanie QTc należy wykonywać według proponowanych schematów – nie należy robić zbędnych, dodatkowych rejestracji EKG, gdyż zwiększa to ryzyko zakażenia personelu i wiąże się z użyciem dodatkowych środków ochronnych.

Bezpieczeństwo monitorowania: wszyscy pacjenci powinni być monitorowani pod kątem pojawienia się takich objawów, jak: omdlenie, odwodnienie, zaburzenia jonowe. Monitorowanie może się odbywać telefonicznie. Każde omdlenie należy traktować jako potencjalnie spowodowane polimorficznym częstoskurczem komorowym.²

Postępowanie w przypadku wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*

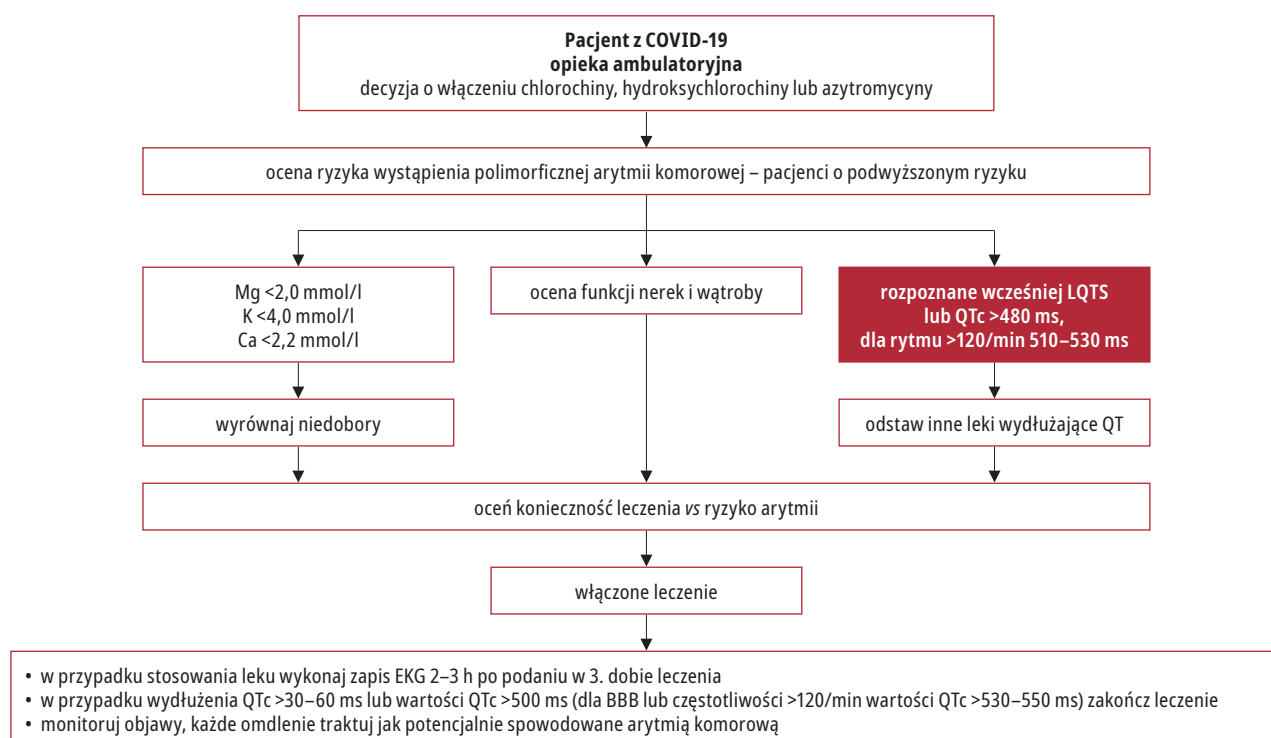
Utrwalony częstoskurcz typu TdP wywołujący niestabilność hemodynamiczną, utratę przytomności lub zatrzymanie krążenia wymaga



W przypadku QTc >500–550 ms, jeżeli nie występują zaburzenia rytmu i czynność serca ≥ 80 /min, można rozważyć podanie lidokainy (uwaga na funkcję wątroby!). Jeżeli czynność serca <80/min, można zastosować izoproterenol lub czasową stymulację. Włączyć ciągły wlew Mg. Po uzyskaniu skrócenia QTc można ponownie rozważyć włączenie leczenia.⁴

RYCINA 1. Algorytm postępowania u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 leczonych lekami wydłużającymi QT/QTc (na podstawie: Simpson i wsp.,² Mitra i wsp.)³

Skróty: BBB – blok odnogi pęczka Hisa, EKG – elektrokardiogram, LQTS – zespół długiego QT, QTc – skorygowany odstęp QT



RYCINA 2. Algorytm postępowania u pacjentów z COVID-19 leczonych lekami wydłużającymi QT/QTc w opiece ambulatoryjnej (na podstawie: Simpson i wsp.,² Mitra i wsp.)³

Skróty: BBB – blok odnogi pęczka Hisa, EKG – elektrokardiogram, LQTS – zespół długiego QT, QTc – skorygowany odstęp QT



$$QTc = QT/\sqrt{RR}$$

kalkulator online:

<http://zwr.cmj.org.pl/biblioteka-wiedzy/qt-skorygowany-odstep-qt-wzor-bazetta/>

RYCINA 3. Sposób wyliczenia skorygowanego odstępu QT (QTc)

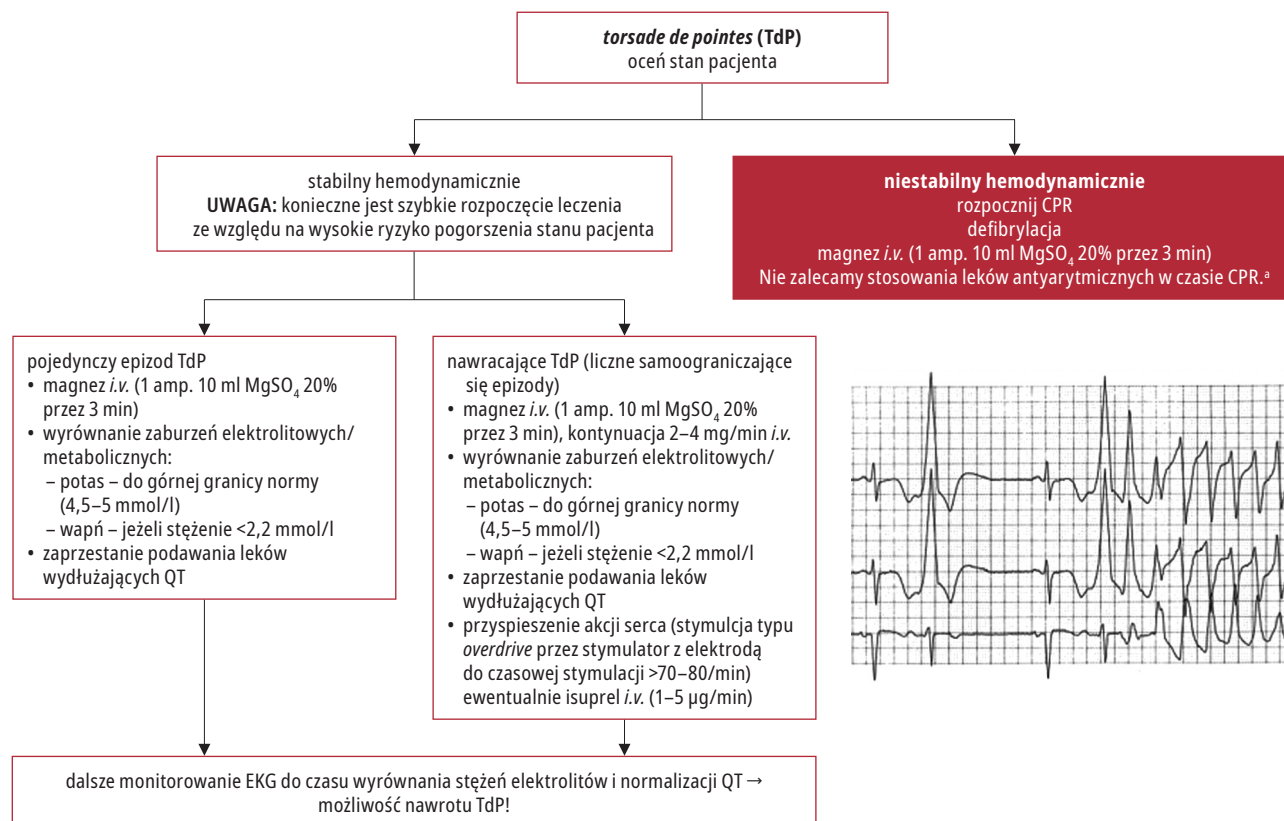
natychmiastowego podjęcia czynności resuscytacyjnych, z wykonaniem defibrylacji włącznej. W przypadku dobrej tolerancji arytmii (pojedyncze lub liczne samoograniczające się częstoskurcze) każdy chory wymaga monitorowania i wdrożenia leczenia z powodu istotnego ryzyka nagłego pogorszenia. Zaleca się dożylną podanie siarczuanu magnezu w dawce 2 g oraz uzupełnienie niedoborów potasu (do górnej granicy normy) i wapnia. W razie dalszych nawrotów TdP można zastosować czasową stymulację serca z częstotnością 70–80/min lub wlew dożylny izoproterenolu w dawce 1–5 µg/min (RYC. 4).^{4,5} W każdym przypadku pojawienia się TdP zaleca się pilną konsultację kardiologiczną.

INFORMACJE O ARTYKULE

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENNICTWO

- Behr ER, January C, Schulze-Bahr E i wsp. The International Serious Adverse Events Consortium (ISAEC) phenotype standardization project for drug-induced torsades de pointes. *Eur Heart J*. 2013; 34: 1958–1963.
- Simpson TF, Kovacs RJ, Stecker EC. Ventricular arrhythmia risk due to hydroxychloroquine-azithromycin treatment for COVID-19. Opublikowano online 29.03.2020. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19> (dostęp: 28.04.2020).
- Mitra RL, Greenstein SA, Epstein LM. An algorithm for managing QT prolongation in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients treated with either chloroquine or hydroxychloroquine in conjunction with azithromycin: Possible benefits of intravenous lidocaine. *Heart Rhythm Case Reports*. 2020; 6: 244–248. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2020.03.016> (dostęp: 21.05.2020).
- Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M i wsp. 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: 934–947; doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.001.
- Prutkin JM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): arrhythmias and conduction system disease. https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-arrhythmias-and-conduction-system-disease?search=torsade%20de%20pointes%20COVID§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H3480858110&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1#H3480858110 (dostęp: 28.04.2020).
- Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020; 1–9. [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(20\)30313-X/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(20)30313-X/fulltext) (dostęp: 21.05.2020).



RYCINA 4. Schemat postępowania w przypadku wystąpienia częstoskurczu typu torsade de pointes

a nie dotyczy ewentualnego stosowania lignokainy w późniejszym etapie

Skróty: CPR – resuscytacja krążeniowo-oddechowa, i.v. – dożylnie