

## **Proarrhythmia veszélye Covid-19 gyógyszeres kezelése során.**

### **Javaslat a megelőzésre.**

A Covid-19 járvány Magyarországon is az egész lakosságot fenyegeti. Az EMMI által kiadott Magyar Koronavírus Kézikönyv összefoglalja a betegséggel kapcsolatos legfontosabb tudnivalókat, és ajánlásokat tesz a kezeléssel kapcsolatban (1). Jelenleg a betegségnek nincsen specifikus farmakológiai ellenszere, a javasolt gyógyszerek és gyógyszer kombinációk hatékonyságát és biztonságosságát nem, vagy csak kisebb klinikai vizsgálatokban értékelték ez idáig (2). Emiatt a Covid-19-ben javasolt gyógyszereket un. „off-label” módon, vagy kisebb részben klinikai vizsgálatok keretein belül alkalmazzuk. A Covid-19 a betegek egy részében rendkívül súlyos kimenetelű, mely mindenképpen szükségessé teszi a lehetőség szerint leghatékonyabb kezelést még annak árán is, hogy az esetleg mellékhatásokkal járhat. Ennek ellenére fontos felhívni a figyelmet arra, hogy a magyar és nemzetközi COVID-19 ajánlásokban is szerepelnek olyan gyógyszerek, melyek alkalmazása életveszélyes torsades de pointes típusú polimorf kamrai tachycardia (TdP) kialakulásához vezethet (2).

A TdP olyan gyógyszer okozta ritmuszavar, mely a myocardium repolarizációs zavara következtében alakul ki, általában csak pár másodpercig tart, mely során átmeneti keringésleállítás következik be. A TdP veszélyét elsősorban az adja, hogy az esetek egy részében tartós kamrafiibrillációba megy át, mely hirtelen szívhalálhoz vezet (3). TdP-t okozhatnak a repolarizációt (ennek megfelelően a QT szakaszt) megnyújtó gyógyszerek, különösen akkor, ha bizonyos hajlamosító tényezők is jelen vannak a gyógyszer alkalmazásakor. Ilyen, TdP-re hajlamosító tényezők a különböző ion eltérések (pl. hypokalaemia, hypomagnesemia), bradycardia, hosszabb pauzák két ütés között, strukturális szívbetegségek (ischaemiás szívbetegség, szívelégtelenség, kamra hypertrophia), női nem, örökletes hosszú QT szindróma, vagy egyéb, repolarizációt nyújtó gyógyszer egyidejű szedése (2, 3).

Az EMMI által kiadott, jelenleg is érvényes szakmai ajánlásban a Covid-19 antivirális gyógyszeres kezelésére ajánlott gyógyszerek között szerepel a HIV gyógyszer lopinavir/ritonavir, az antimaláriás hatású chloroquin, és hydroxychloroquin, valamint az antibiotikus hatású azythromycin is. Ezek közül a legtöbb esetben a lopinavir/ritonavir mellé a másik három szer egyikét javasolják kombinációban (1). Fontos megjegyezni, hogy a lopinavir/ritonavir ismert QT nyújtó hatású (2), korábban már 48 esetben jelentettek hirtelen szívhalált a US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System-nek (4). A chloroquin, a hydroxychloroquin és az azythromycin nyújtja a QT szakaszt és proarrhythmias hatásuk is jól ismert, több esetben leírtak már TdP-t és hirtelen szívhalált ezekkel a gyógyszerekkel kapcsolatban is (2, 4, 5). Fontos továbbá, hogy a kombinációs kezelés során a szerek proarrhythmias hatása összeadódhat, ami végzetes lehet főleg, ha a fent felsorolt TdP-re hajlamosító tényezők is jelen vannak (2, 3, 6).

A Covid-19 kezelése során alkalmazott QT nyújtó gyógyszerek okozta ritmuszavarok megelőzése céljából - aktuális szakirodalmi összefoglalókra (6, 7) és az American Heart Association és az

American College of Cardiology aktuális ajánlására (4) támaszkodva - az alábbi javaslatokat tesszük:

1. Az ismert proarrhythmias hatású gyógyszerek vagy azok kombinációjának alkalmazása előtt javasolt a kiindulási, gyógyszermentes frekvencia-korrigált QT (QTc) szakasz hosszának meghatározása, és ha  $QTc \geq 500$  ms, vagy a betegnek ismert örökletes hosszú QT szindrómája van, akkor ne kapjon QT nyújtó gyógyszert.
2. A kezelés megkezdése előtt állítsunk le minden egyéb, a beteg által szedett, nem létfontosságú QT nyújtó gyógyszert.
3. A kezelés megkezdése előtt, és a kezelés során a hypokalaemia és hypomagnesaemia rendezése javasolt: szérum  $K^+$  szint legyen  $> 4,0$  mEq/l, szérum  $Mg^{2+}$  szint legyen  $> 0,8$  mmól/l.
4. A QT nyújtó gyógyszeres kezelés mellett javasolt a szívritmus és a QTc szakasz hosszának monitorizálása.
5. Állítsuk le a QT nyújtó gyógyszerek adását, ha a QTc szakasz hossza meghaladja az 500 ms-ot, vagy ha a kezelés hatására a QTc érték  $\geq 60$  ms-mal növekedett a kiindulási értékhez képest.
6. Állítsuk le a QT nyújtó szerek adását, ha a kezelés során TdP vagy egyéb, keringés leállást okozó ritmuszavar jelentkezik. A ritmuszavart dokumentáljuk le, és jelentsük! (Hatósági oldalról farmakovigilancia portál megszervezése folyamatban van.)
7. Amikor csak lehetséges kerüljük a kezelés során egyéb, nem létfontosságú QT nyújtó gyógyszerek adását, vagy azon szerek adását, melyek a QT nyújtó szerek hatását fokozzák valamilyen interakció révén. Az antivirális kezelés gerincét képező QT nyújtó szerek alkalmazásakor javasolt kerülni a flourokinolon típusú antibiotikumok, egyes antimycoticumok, protonpumpa gátlók, központi idegrendszeri szerek, az antiemetikum hatású ondansetron, és a hypokalaemiát okozó diuretikumok egyidejű adását. Az esetleges kölcsönhatásokról mindig tájékozódjunk!
8. A forgalomban lévő gyógyszerek QT nyújtó és proarrhythmias hatásáról és a lehetséges interakciókról a legfrissebb és legpontosabb információkat a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Kórházi Gyógyszerészeti Szervezete által kiadott tanulmányból (8) és ingyenes regisztráció után a CredibleMeds internetes honlapról lehet megszerezni (5). A Covid-19 betegek gyógyszeres terápiájának összeállításához nagy segítséget ad az ingyenes regisztráció után interneten keresztül használható MedSafety Scan™ decision making software (9), mely segít a beteg proarrhythmia kockázatának meghatározásában és a felírt terápia biztonságosságának megítélésében. A MedSafety Scan™ szoftver is a CredibleMeds adatbázisát használja.

Hangsúlyozzuk, hogy a Covid-19 betegek kezelése során mindig mérlegelni kell a kezelés haszon/kockázat arányát. A kritikus állapotú betegek esetében egyértelműen nagyobb kockázatot kell vállalnunk, de ennek ellenére nem hagyhatjuk teljesen figyelmen kívül a kezelés lehetséges proarrhythmias hatásait!

Irodalomjegyzék:

- 1) A 2020. évben azonosított új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta fertőzések (COVID-19) megelőzésének és terápiájának kézikönyve. Emberi Erőforrások Minisztériuma. 2020. március 25.  
[https://koronavirus.gov.hu/sites/default/files/sites/default/files/imce/magyar\\_koronavirus\\_kezikonyv.pdf](https://koronavirus.gov.hu/sites/default/files/sites/default/files/imce/magyar_koronavirus_kezikonyv.pdf)
- 2) Woosley RL. Covid-19 update. CredibleMeds Newsletter. 2020. március 29.  
<https://newsletter.lotsonile.com/w/LHac8JXl93mf7grdhHUX0Q/q6DqsJw1SkWYgOEpZnASVQ/lG763EZ5qtTBgXWsnH892pnTEQ>
- 3) Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, Philippides GJ, Roden DM, Zareba W; American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology, the Council on Cardiovascular Nursing, and the American College of Cardiology Foundation. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. Circulation. 2010 Mar 2;121(8):1047-60. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704.  
<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704>
- 4) Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Treatment. Circulation. 2020 Apr 8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521. [Epub ahead of print].  
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521>
- 5) <https://www.crediblemeds.org/>
- 6) John R. Giudicessi, Peter A. Noseworthy, Paul A. Friedman, Michael J. Ackerman. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for COVID-19. Mayo Clinic Proceedings, Article in press. DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024>
- 7) Simpson TF, Kovacs RJ, Stecker EC. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19. American College of Cardiology, Cardiology Magazine. 2020 március 29. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>
- 8) Gyimesi Nóra, Szalai Gábor. Útmutató gyógyszerészeknek és orvosoknak a SARS-CoV-2 okozta fertőzésekben (COVID-19) potenciálisan alkalmazható gyógyszerek kölcsönhatásainak kivédéséhez. <https://www.mgyt-kgysz.hu/docman/covid-19/743-covid-interakcio-kgysz20200413-vegleges4/file>
- 9) <https://medsafetyscan.org/>

Dr. habil. Farkas András

Az SZTE Covid-19 Tudományos Bizottság tagja

egyetemi docens

SZTE ÁOK, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ