

Supplementary material – Polish version

Biernacka EK, Kosior DA, Zienciuk-Krajka A, et al. Safety of antiviral and anti-inflammatory drugs prolonging QT interval in patients with coronavirus disease 2019: an opinion of the Heart Rhythm Section of the Polish Cardiac Society. Kardiologia Pol. 2020; 78: 493-497. doi:10.33963/KP.15354

Please note that the journal is not responsible for the scientific accuracy or functionality of any supplementary material submitted by the authors. Any queries (except missing content) should be directed to the corresponding author of the article.

Opinia Sekcji Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotycząca bezpieczeństwa stosowania leków przeciwwirusowych i przeciwzapalnych wydłużających odstępn QT u pacjentów z COVID-19

Elżbieta K. Biernacka¹, Dariusz A. Kosior^{2,3}, Agnieszka Zienciuk-Krajka⁴, Maria Miszczak-Knecht⁵, Maciej Kempa⁴, Andrzej Przybylski⁶

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 MSWiA w Warszawie

³ Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN

⁴ Klinika Kardiologii i Elektroterapii Gdański Uniwersytet Medyczny ul. Dębinki 7 80-952 Gdańsk

⁵ Klinika Kardiologii Instytut "Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka", Warszawa,

⁶ Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

⁷ Klinika Kardiologii z Pododdziałem Ostkich Zespołów Wieńcowych, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 w Rzeszowie

Tytuł skrócony: Bezpieczeństwo stosowania leków wydłużających QT używanych w leczeniu COVID- 19.

Recenzenci z ramienia Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego: Rafał Baranowski¹,
Piotr Kułakowski²

¹ I Klinika Zaburzeń Rytmu Serca, Narodowy Instytut Kardiologii w Warszawie

² Klinika Kardiologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Elżbieta K. Biernacka, Klinika Wad Wrodzonych Serca Narodowy Instytut Kardiologii im Prymasa Polski Stefana Kardynała Wyszyńskiego, Warszawa

Tel: +48 22 3434400;

Mail: k.biernacka@ikard.pl

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów

Dokument nie ma na celu oceny skuteczności leczenia lekami przeciwwirusowymi i przeciwmalarycznymi u chorych z COVID-19 ani wpłyńcia na decyzje o rodzaju wdrazanego 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.

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*, prowadzących do utrat przytomności i mogących być przyczyną nagłego zgonu sercowego. Azytromycyna dodatkowo może powodować wielokształtne częstoskurcze komorowe, bradykardię i zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (Tabela 1). Aby zminimalizować ryzyko związane ze stosowaniem powyższych leków przed włączeniem leczenia należy przeanalizować czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu (Tabela 2) i o ile to możliwe wyeliminować ich działanie. Należy wyrównać zaburzenia elektrolitowe, odstawić inne leki wydłużające QT. Lista leków wydłużających QT dostępna jest *online* pod adresem www.qtdrugs.org i www.crediblemeds.org. W trakcie leczenia pacjentów z grupy ryzyka obowiązuje monitorowanie odstępu QTc i zaburzeń rytmu (algorytm postępowania przedstawiono na Rycinie 1).

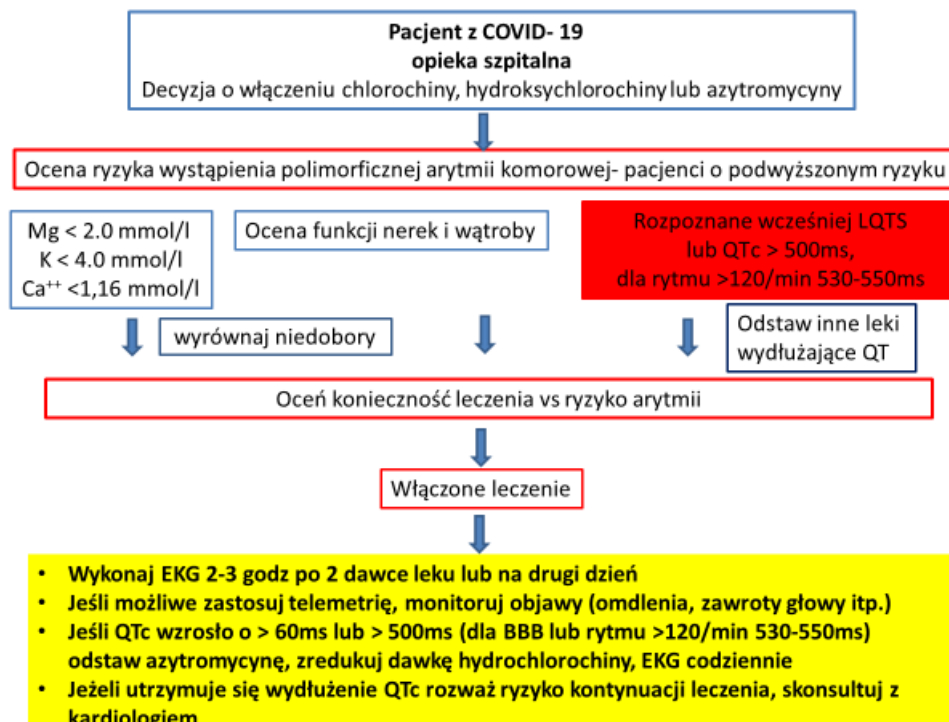
Tabela 1. Leki stosowane w leczeniu COVID-19, które działają proarytmicznie (na podstawie Giudicessi JR).

	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 nie udowodnione
Leki wspomagające		
Azytromycyna	potwierdzone	<ul style="list-style-type: none"> • wydłużenie QT w nieznanym mechanizmie (TdP rzadko) • wielokształtne częstoskurcze komorowe w mechanizmie wzmożonej funkcji kanału Nav1.5 • bradykardia, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego

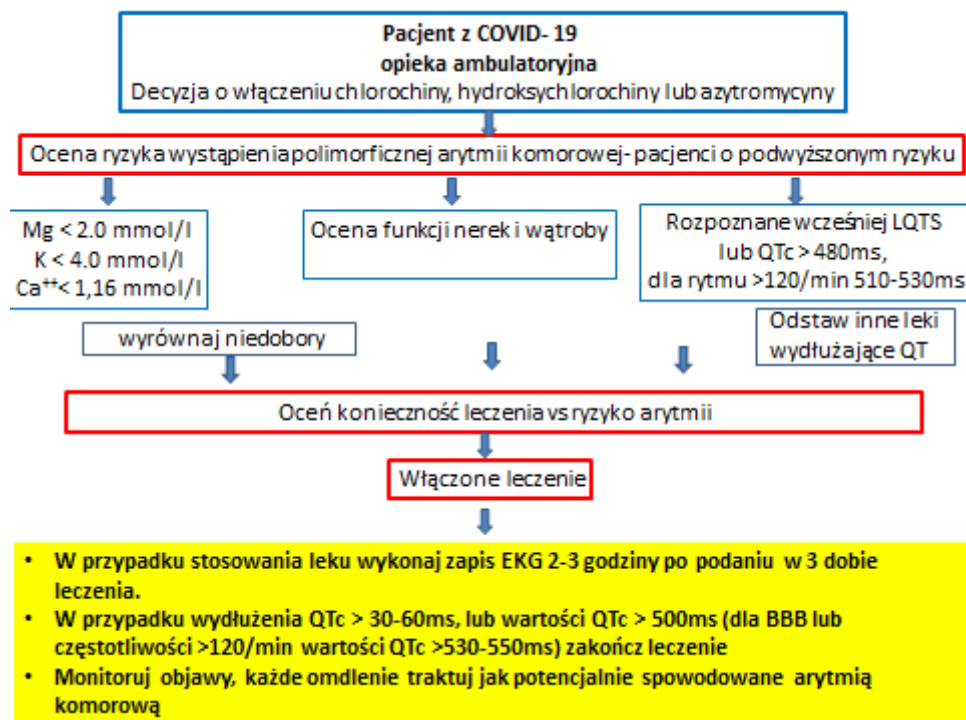
Skróty: TdP- częstoskurcz komorowy *torsade de pointes*, VF (*ang. ventricular fibrillation*) – migotanie komór, CA (*ang. cardiac arrest*) – zatrzymanie krążenia.

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



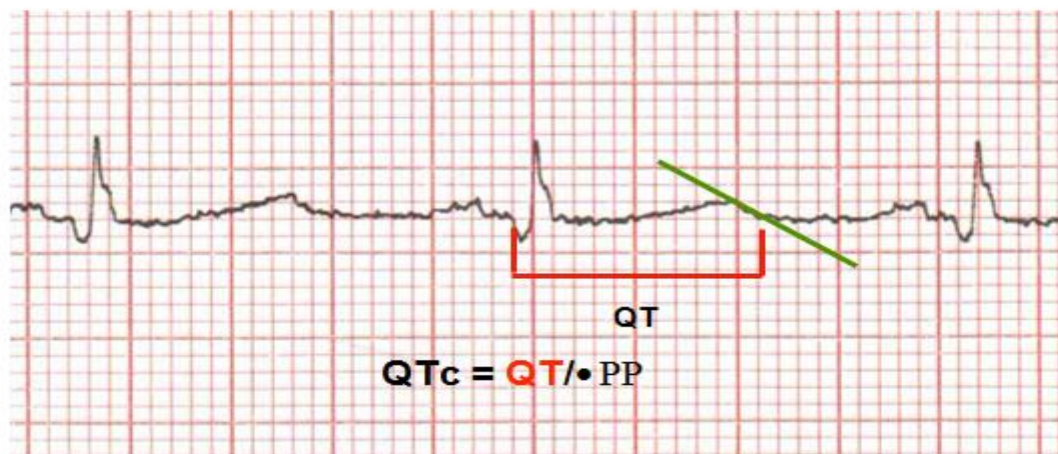
Rycina 1. Algorytm postępowania u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19, leczonych lekami wydłużającymi QT/QTc (na podstawie: Simpson i wsp [2], Mitra RL i wsp [3]. Skróty: BBB- blok odnogi pęczka Hisa.



Rycina 2. Algorytm postępowania u pacjentów z COVID-19, leczonych lekami wydłużającymi QT/QTc w opiece ambulatoryjnej (na podstawie: Simpson i wsp [2], Mitra RL i wsp [3]. Skróty: BBB- blok odnogi pęczka Hisa

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. 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 460ms, czyli pacjent ma małe ryzyko rozwinięcia TdP.



(kalkulator online: <http://zwr.cmi.org.pl/biblioteka-wiedzy/qtc-skorygowany-odstep-qt-wzor-bazetta/>)

Rycina 3. Sposób wyliczenia skorygowanego odstępu QT (QTc)

Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia w wybranych sytuacjach klinicznych

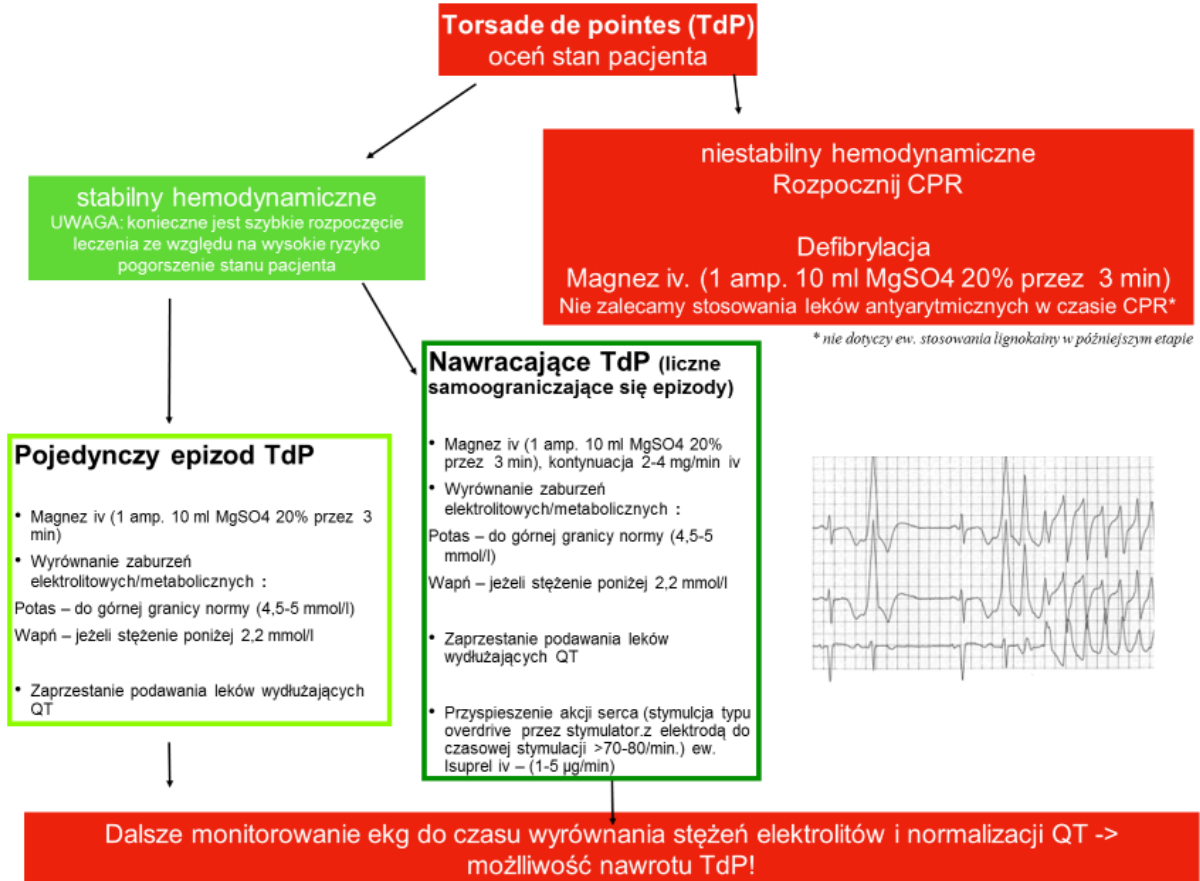
- **Ograniczona dostępność sprzętu osobistej ochrony:** wskazane jest wykonanie EKG w 2-4 godz. po podaniu leku. Akceptowalny jest pomiar QTc z zapisów uzyskanych za pomocą telemetrii lub z urządzeń mobilnych np. Apple Watch, AliveCor, KardiaMobile lub innych. Odpowiednie zabezpieczenie telefonu i „blaszek” do nagrywania EKG zapewnia sterylność i minimalizuje ryzyko przenoszenia wirusa .
- **Ograniczona dostępność telemetrii:** pacjenci będący w trakcie leczenia, u których wartości QTc ocenione po włączeniu leczenia są akceptowalne, mogą nie być monitorowani telemetrycznie, podobnie jak pacjenci z niskim ryzykiem. Pacjenci o wyższym ryzyku powinni być monitorowani, w przypadku braku dostępności telemetrii 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 objawów takich jak: omdlenie, odwodnienie, zaburzenia jonowe. Monitorowanie może odbywać się 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 natychmiastowego podjęcia czynności resuscytacyjnych z wykonaniem defibrylacji włącznie. W przypadkach dobrej tolerancji arytmii (pojedyncze lub liczne samoograniczające się częstoskurcze) każdy chory wymaga monitorowania i wdrożenia leczenia z powodu istotnego ryzyka nagłego pogorszenia. Zaleca się dożylnie podanie siarczanu magnezu w dawce 2g oraz uzupełnienie niedoborów potasu (do górnej granicy normy) i wapnia. W przypadku dalszych nawrotów TdP można zastosować czasową stymulację serca z częstością 70-80/min. lub wlew dożylny izoproterenolu w dawce 1-5 µg/min [4](Rycina 2). [4,5] W każdym przypadku pojawienia się TdP zaleca się pilną konsultację kardiologiczną.



Rycina 4. Schemat postępowania w w przypadku wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*. Skróty: CPR (*ang. cardiopulmonary resuscitation*) - resuscytacja krążeniowo-oddechowa

Bibliografia:

1. Behr ER, January C, Schulze-Bahr E, et al. The International Serious Adverse Events Consortium (iSAEC) phenotype standardization project for drug-induced torsades de pointes. *Eur Heart J*. 2013;34:1958–1963.
2. Simpson TF, Kovacs RJ, Stecker EC. Ventricular arrhythmia risk due to hydroxychloroquine-azithromycin treatment for COVID-19. Published online March 29, 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>. Accessed April 28, 2020.
3. 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. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2020.03.016> in press
4. 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(9):934-947. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.001
5. 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. Accessed April 28, 2020.

6. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, and 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