

Ризик од коморни аритмии и справување со ризикот, при третман со Hydroxychloroquine-Azithromycin за третман на COVID-19 болест

American College of Cardiology (ACC), на 30 март 2020 објави документ под наслов “**Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19**”, кој претставува збирен извештај за безбедносните карактеристики на клиничката примена на “hydroxychloroquine-azithromycin” комбинацијата за третман на тешките случаи на пациенти со COVID-19 инфекција. Трудот како pdf документ е достапен, ние ги пренесуваме клучните информации поради фактот што оваа комбинација на третман е прифатена во нашата земја и сметаме дека на ваков начин може да помогне во ширење на релевантни информации.

Еве кои се клучните информации кои ТРЕБА ДА ГИ ЗНАЕ СЕКОЈ ИНФЕКТОЛОГ И ЛЕКАР КОЈ ГИ ТРЕТИРА ОВИЕ БОЛНИ (ВКЛУЧУТЕЛНО И ИНТЕРНИСТИТЕ, ПУЛМОЛОЗИТЕ И АНЕСТЕЗИОЛОЗИТЕ кои се вклучени во третманот на овие болни), КАКО И СИТЕ КАРДИОЛОЗИ, од кои се бара експертиза за безбедносните аспекти на третманот **Hydroxychloroquine-Azithromycin**.

РЕЗИМЕ

- Прикажани се клучните размислувања за безбедносниот профил на хоспитално и амбулантски третирани пациенти со hydroxychloroquine-azithromycin во клиничката пракса. Дополнителен извор за оние кои сакаат поопсежни информации: *Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for COVID-19 Running Title: Possible COVID-19 Pharmacotherapies and QTc/TdP Liability Authors: John R. Giudicessi, MD, PhD^{1,3}, Peter A. Noseworthy, MD³, Paul A. Friedman, MD³, and Michael J. Ackerman, MD, PhD²⁻⁴*. линк: [mayoclinicproceedings.org > jmcp_covid19](http://mayoclinicproceedings.org/jmcp_covid19)
- Интензитетот на мониторирање на QT-интервалот и евентуалните аритмии зависи од нивото на ризик, расположливите ресурси и состојбата на карантин. Hydroxychloroquine или chloroquine терапијата треба да се дава во склоп на клинички студии и Регистри, до моментот на кумулирање на доволно докази.
- IRB-дозволените протоколи ја водат примената на hydroxychloroquine или chloroquine за пандемиски истражувања; подолу се наведени сугестиите.
- Hydroxychloroquine или chloroquine употребата вон клиничките студии е можна по директива на специјалистите за инфективни болести или експертите за COVID-19, со импут на кардиолозите во однос на мониторирањето на QT-интервалот.

In vitro и прелиминарните клинички истражувања сугерираат дека hydroxychloroquine сам и во комбинација со azithromycin може да се покаже ефективен во третманот на COVID-19. Мала студија во Франција која вклучува 26 третирани пациенти и 16 нерандомизирани контроли демонстрира дека hydroxychloroquine сам или во комбинација со azithromycin, го скратува времето до резолуција на виралното пролевање на COVID-19.¹ Базирано на оваа студија, клиничарите во многу земји ја почнаа клиничката примена на оваа комбинација, и отпочнаа бројни рандомизирани студии. Но, chloroquine, hydroxychloroquine и azithromycin се лекови кои го продолжуваат QT-интервалот, што ја нагласува грижата за ризикот од смрт поради аритмии поради нивната индивидуална примена, или конкомитантна примена на други лекови со ваков ефект.

Грижата во однос на ризикот од смртност, како и интензитетот на мониторирање на QT-интервалот и појавата на аритмии се разгедува во контекст на низа олеснителни фактори:

1. Траењето на примена на овие лекови кај пациентите со COVID-19 инфекција е кратко (5 – 10 дена за акутна болест).

2. Иако примена на лекови кои го продолжуваат QT-интервалот е асоцирана со зголемен ризик за смрт, апсолутната честота е веројатно помала од нивната потенцијална корист при третманот на COVID-19 меѓу специфичните подгрупи на пациенти со COVID-19 инфекција (пр. пациенти хоспитализирани во единици за интензивна нега, или амбулантски пациенти >70 години).
3. Голема е потенцијалната придобивка за здравјето на целокупната популација од забрзување на чистењето од вирусот COVID-19.

Затоа, се охрабрува вклучувањето на пациентите во клиничките истражувачки протоколи, секогаш кога тоа е возможно. Сите клинички употреби кои се надвор од истражувачките протоколи при донесувањето одлука треба да се водат од очекуваната корист наспроти ризикот. Во моментов постојат очекувања, но малку докази за ефикасноста hydroxychloroquine-azithromycin третманот, но оваа состојба брзо се менува.

Аритмогеност на Hydroxychloroquine и Azithromycin

Лек-индуцираното продолжување на QT-интервалот се користи како сурогатен индикатор за зголемен ризик од лек-индуцирани torsades de pointes (TdP), потенцијално летална полиморфна коморна тахикардија. Но, продолжувањето на QT-интервалот и ризикот од TdP е комплексен. Ризикот од TdP не е линеарна функција од времетраењето на QT-интервалот ниту од обемот на неговото менување; некои лекови кои го продолжуваат QTc не се асоцирани со зголемен ризик од аритмогена смрт.^{2,3} Иако само мал дел од пациентите со QTc продолжување страдаат од TdP, лек-асоцираното продолжување на QT-интервалот, е асоцирано со зголемена аритмогена и не-аритмогена смртност, и претставува важен параметар за безбедноста на лекот.^{4,5}

Chloroquine, и посовремениот дериват hydroxychloroquine, се во клиничка употреба повеќе од половина век, како ефикасна терапија за третман на маларија, лупус и ревматоиден артритис. Податоците покажуваат дека лесно продолжување на QT-интервалот е асоцирано со двата агенси. И покрај ваквите наоди, неколку стотини милиони третмани со chloroquine се користат во светот, и ова е еден од најчесто користените лекови во историјата, без извештаи за аритмогена смртност, според податоците од World Health Organization надгледувањето.⁴ Но, отсуството на активен систем за надгледување на безбедноста на лекот во мнозинството земји, ја ограничува сигурноста на овие опсервации.

Azithromycin претставува често користен макролиден антибиотик за кој недостасуваат јаки фармакодинамски докази за iKг инхибиција. **Епидемиолошките студии реферираат 47 случаи на кардиоваскуларна смрт, за кои се претпоставува дека се должат на аритмогена смрт, на 1 милион комплетни третмани, иако скорешни студии сугерираат дека се работи за натценување на бројката.**⁶⁻⁷ Нема доволно докази за безбедноста на комбинираната терапија, но in vivo студии покажуваат отсуство на синергистички аритмоген ефект на azithromycin со или без chloroquine.⁸

Бројни фактори придонесуваат за зголемување на ризикот од лек-индуцирани TdP, вклучително: женски пол, структурна срцева болест, вродено долг QT синдром, електролитно нарушување, хепатална/бубрежна слабост или конкомитантна примена на лекови кои го продолжуваат QT-интервалот.⁶ Безбедноста на овие лекови може да се зголеми до максимум со тесно мониторирање и оптимизирање на овие фактори. Развиен е, и валидиран **ризичен скор** од страна на Tisdale et al., **за предвидување на лек-асоцирано продолжување на QT-интервалот** меѓу пациентите хоспитализирани во единиците за кардијална нега (Табела 1).⁹ А Tisdale скор ≤ 6 предвидува низок, скор од 7-10 среден, и скор ≥ 11 висок ризик од со лек-асоцирано продолжување на QT-интервалот.

Ризик од коморни аритмии при третман со Hydroxychloroquine-Azithromycin за третман на COVID-19 болест

Табела 1. Ризичен скор за лек-асоцирано продолжување на QTc интервалот⁹ и ниво на ризик

Ризик фактор	Поени
Возраст ≥ 68 г.	1
Женски пол	1
Лоор диуретици	1
Серумски $K^+ \leq 3.5$ mmol/L	2
Почетен QTc интервал ≥ 450 ms	2
Акутен МИ	2
≥ 2 лека кои продолжуваат QTc-интервал	3

Сепса	3
Срцева слабост	3
1 лек кој продолжува QTc-интервал	3
Вкупен ризичен скор (Risk Score)	21

Легенда: K^+ -калиум; МИ-миокарден инфаркт

Ниво на ризик

Низок ризик = ≤ 6 поени

Среден ризик = 7-10 поени

Висок ризик = ≥ 11 поени

Предложен протокол за мониторирање во тек на клиничкото истражување

За разбирање на потенцијалната ефикасност и безбедност на hydroxychloroquine-azithromycin третманот, ние силно се залагаме за вклучување на сите пациенти кои ги исполнуваат критериумите за вклучување според IRB-одобрениот протокол за клиничко истражување. Со цел да се направи баланс помеѓу важноста на евалуација на нова терапевска опција, во услови кога не постои докажана ефективна терапија и максимизирање на безбедноста на употребата на лекови кои го продолжуваат QT-интервалот, го сугерираме следниот протокол:

1. Пред отпочнување на терапијата

1. Дисконтинуирање и избегнување на сите други медикаменти кои би можеле да доведат до не-критично продолжување на QT-интервалот.
2. Проценка на базично ECG, бубрежна функција, хепатална функција и серум концентрација на калиум и магнезиум.
3. Кога е возможно, искусен кардиолог/електрофизиолог да ги прави мерењата на QTc, и да се побара помош од фармацевт за дозирање на лековите во случај на акутна ренална или хепатална слабост.
4. Проценка на базичен ризик од продолжување на QT-интервалот со користење на Tisdale -ризик скорот.

2. Отпочнување на терапија

1. Воспоставете контраиндикации за вклучување во студијата, заради постоење на зголемен ризик од појава на проаритмоген ефект на лекови. Потенцијални апсолутни или релативни контраиндикации за употреба на hydroxychloroquine-azithromycin третман во склоп на клиничко истражување се:
 1. Познат "long QT" синдром
 2. За хоспитализирани пациенти:
 - Базичен QTc > 500 msec (или $> 530-550$ msec доколку QRS > 120 msec), или
 - Tisdale ризик скор ≥ 11 + неможност за ECG-мониторирање со сериски електрокардиограми или телеметрија
 - За амбулантки третирани пациенти:
 - Базичен QTc > 480 msec (или $> 510-530$ msec доколку QRS > 120 msec), или
 - Tisdale risk ≥ 11

Ризик од коморни аритмии при третман со Hydroxychloroquine-Azithromycin за третман на COVID-19 болест

3. Мониторирање во тек на терапија, адаптирање на дози и дисконтинуирање на третманот
4. Мониторирање и оптимизирање на серумска концентрација на калиум и магнезиум.
5. Мониторирање на употребата на лекови кои може да преципитураат електролитен дисбаланс, како што се “loop“ диуретици или тиазидни диуретици.
6. Задолжително направи план за континуирана ЕКГ телеметрија или ЕКГ снимање на определени временски интервали за мониторирање на QTc, според можноста што ја имаат определените центри.
7. Прекини ја терапијата во случај на појава на полиморфна вентрикуларна тахикардија или синкопа со евентуална аритмична етиологија.
8. Препорачај стратегија за редукција на дозата кај пациентите кај кои терапијата води кон продолжување на QT интервалот (QTc >500 msec со нормален QRS; >530-550 msec доколку QRS >120 msec; или зголемување на QTc >30-60 msec по отпочнување на третманот).

Предложено мониторирање за клиничка употреба кај хоспитализирани пациенти

Хоспитализираните пациенти со COVID-19 почесто имаат базично лесно продолжен QTc и имаат повисок потенцијален ризик од аритмии како резултат на метаболни и физиолошки нарушувања заради болеста и вообичаено имаат и повеќе коморбидитети. Како и да е, согласно тежината на болеста, хоспитализираните и критично болните пациенти се и тие кои може да имаат најголем бенефит од потенцијално ефективната терапија. Целта на QTc скринингот во овие околности не е да се селектираат пациенти кои не се кандидати за терапија, туку да се идентификуваат пациенти кои се со зголемен ризик од појава на малигни аритмии и со примена на агресивни контра-мерки да се намали ризикот.

- Базичен наод
 1. Прекини ги или избегни ги сите лекови кои потенцијално би имале ефект на продолжување на QT интервалот.
 2. Направи проценка на базично ECG, бубрежна функција, хепатална функција, серум концентрација на калиум и магнезиум.
 3. Кога е возможно, искусен кардиолог/електрофизиолог да ги прави мерењата на QTc, и да се побара помош од фармацевт за дозирање на лековите во случај на акутна ренална или хепатална слабост
- Релативни контраиндикации (може да се модифицираат согласно очекуваниот потенцијален бенефит од терапијата)
 1. Предходна анамнеза за “long QT” синдром, или
 2. Базичен QTc >500 msec (или >530-550 msec кај пациенти со QRS >120 msec)
- Мониторирање во тек на терапија, адаптирање на дози и дисконтинуирање на третманот
 1. Постави го пациентот на телеметрија пред отпочнување на терапијата
 2. Мониторирај и оптимизирај серум концентрација на калиум на дневна основа.
 3. Направи ECG 2-3 часа по втората доза на hydroxychloroquine, а потоа еднаш дневно.
 4. Доколку QTc се зголемува >60 msec или апсолутната вредност на QTc >500msec (или >530-550 msec доколку QRS >120 msec), прекини ја терапијата

Ризик од коморни аритмии при третман со Hydroxychloroquine-Azithromycin за третман на COVID-19 болест

со azithromycin (ако била отпочната) и/или редуцирај ја дозата на hydroxychloroquine и повторувај ECG на дневна основа.

5. Доколку QTc остане зголемено >60 msec и/или апсолутната вредност на QTc >500 msec (или $>530-550$ msec доколку QRS >120 msec), реevalуирај го ризикот/бенефитот од терапијата во тек, направи консултација со електрофизиолог и размисли за дисконтинуирање на третманот со hydroxychloroquine.

Предложено мониторирање за амбулантски лекувани пациенти (домашно лекувани)

Пациентите кои се клинички стабилни и може амбулантски да примаат терапија се смета дека се помалку склони на компликации, но имаат и помала можност за мониторирање. Исто како и кај хоспитализираните пациенти QTc скрининг треба да биде инкорпорирано во индивидуалната проценка на ризик кога се планира вклучување на третман. Земи го во предвид следниот помалку интензивен протокол за мониторирање:

1) Базичен наод

1. Прекини ги или избегни ги сите лекови кои потенцијално би имале ефект на продолжување на QT интервалот.
2. Направи проценка на базично ECG, бубрежна функција, хепатална функција, серум концентрација на калиум и магнезиум.
3. Кога е возможно, искусен кардиолог/електрофизиолог да ги прави мерењата на QTc.
4. Избегнувај вонболничко (амбулантско) отпочнување на терапија во услови на бубрежна или хепатална слабост.
 - Релативни контраиндикации (може да се модифицираат согласно очекуваниот потенцијален бенефит од терапијата)
 1. Предходна анамнеза за “long QT” синдром, или
 2. Базичен QTc >480 msec (или $>510-530$ msec, доколку QRS >120 msec), или
 3. Tisdale ризик скор ≥ 11 .
 - Мониторирање во тек на терапија, адаптирање на дози и дисконтинуирање на третманот
 6. Ако е препорачан карантин или е ограничен пристап до ресурси, не се препорачува понатамошно ECG мониторирање/телеметрија доколку Tisdale ризик скорот е ≤ 6 . Земи ги во предвид исто така и алтернативните механизми на QT и процека за ризик од аритмии наведени подолу.
 7. Во спротивно, повтори ECG 2-3 часа по примање на лекот на третиот ден од терапијата. Ако QTc се зголемува $>30-60$ msec или апсолутната вредност на QTc >500 msec (или $>530-550$ msec доколку QRS >120 msec), земи во предвид дисконтинуирање на терапијата.

Модификации на протоколот во услови на ограничени ресурси или карантин

Отпочнување на терапија со лекови кои го продолжуваат QT-интервалот може да се земе во предвид во отсуство на ECG, телеметрија или амбулантска проценка на пациентот само доколку Tisdale ризик скорот е ≤ 6 . Дополнително треба да се размисли за:

1. **Недостаток на лична заштитна опрема (Personal protective equipment PPE)**
:за минимизирање на употребата на PPE, ECG-мите може да се прават

Ризик од коморни аритмии при третман со Hydroxychloroquine-Azithromycin за третман на COVID-19 болест

кластерирани (групирани) во 2-4 часа по дозирање на лекот. За понатамошно намалување на експозицијата и штедење на PPE, QTc мониторирањето може да се направи со користење на сурогати на 12-канално ECG-мониторирање, како што е QTc мониторирање со телеметрија, мониторирање со апликации на мобилни уреди (пример: KardiaMobile 6-канално, KardiaMobile 1-канално и Apple Watch 1-канално), или употреба на мобилни уреди за телеметрија (пример: iRhythm, BioTel и Preventice).

- 2. Недостаток на телеметрија:** Доколку се лимитирани можностите за телеметрија, нивната употреба треба да се тријажира според клиничката важност. Треба да се креираат локални протоколи за проценка на ризикот од аритмии низ широкиот спектар на хоспитализирани пациенти. Пациентите кои се веќе на терапија со hydroxychloroquine-azithromycin и имаат QTc вредности во јасно прифатливи граници, може да продолжат со истата терапија без телеметрија. Кај пациентите со Tisdale-ризик скор ≤ 6 , слично на предходното, може да се отпочне со терапија без мониторирање. Во контекст на тријажа за телеметрија, при секоја епизода на синкопа, треба да се постави сомнение за полиморфна коморна тахикардија, веднаш да се направи ECG и да се ре-иницира телеметрија.
- 3. Минимизирање на експозиција/контакт:** Можеби е разумно да се одложи ECG скринингот за да им се овозможи на пациентите да останат во карантин доколку не постојат показатели за висок ризик (анамнеза за “long QT” синдром, истовремена употреба на други лекови кои го продолжуваат QT-интервалот, структурно или исхемично срцево заболување, анамнеза за продолжен QTc на било кој претходен ECG наод, анамнеза за претходно нарушен бубрежна или хепатална функција и/или електролитен дисбаланс).
- 4. Максимизирање на транс-телефонско мониторирање:** Сите пациенти /испитаници треба да имаат често мониторирање на симптомите со особено посветување на внимание на индикаторите за ризик од аритмија (синкопа, дехидратација, иницирање на нови лекови, влошување на здравствената состојба).

РЕФЕРЕНЦИ

1. Guatret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J of Antimi Agents*. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
2. Rock EP, Finkle J, Fingert HJ, et al. Assessing 13 proarrhythmic potential of drugs when optimal studies 14 are infeasible. *Am Heart J*. 2009;157(5):827- 836.e1. 15 Medline:19376308 doi:10.1016 /j.ahj.2009.02.020 16
3. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Singh BN. Amiodarone-17 associated proarrhythmic effects: a review with special 18 reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med*. 1994;121(7):529-535. Medline:8067651 1 doi:10.7326/0003-4819-121-7-199410010-00009
4. Chugh SS, Reinier K, Singh T, et al. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: The Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Circulation*. 2009;119:663-670.
5. Simpson T, Salazar J, Vittinghoff E, et al. Association of QT prolonging medications with risk of autopsy causes of sudden death. *JAMA Int Med*. 2020;180(5):1-9.
6. “The Cardiotoxicity of Antimalarials.” World Health Organization-Malaria Policy Advisory Committee Meeting. 22 Mar, 2017,
7. Ray W, Murray K, Hall K, Arbogast P, Stein M. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *New Engl J Med*. 2012;366:1881-1890.
8. Fossa A, Wisialowski T, Duncan J, et al. Azithromycin/chloroquine combination does not increase cardiac instability despite an increase in monophasic action potential

Ризик од коморни аритмии при третман со Hydroxychloroquine-Azithromycin за третман на COVID-19 болест

duration in the anesthetized guinea pig. Am J Trop Med Hyg. 2007;77(5): 929-38.
3/30/2020 Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19 – American College of Cardiology
<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-f...> 8/8 ©

9. Tisdale JE, Jayes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6:479-487.

Трудот во оригинал:

Timothy F. Simpson, MD, PharmD; Richard J. Kovacs, MD, FACC; and Eric C. Stecker, MD, MPH, FACC. “Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19”

Ова е линкот до оригиналниот труд: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment>

Содржината ја преведоа и адаптираа

Доц д-р Лидија Попоска

Проф д-р Марија Вавлукис

Кардиолози од Универзитетската клиника за кардиологија