

A szerzett hosszú-QT-szindróma veszélye a koronavírus-járvány idején

Fókuszban a hidroxiklorokin

Tomcsányi János dr.¹ ■ Tomcsányi Kristóf dr.²

¹Budai Irgalmasrendi Kórház, Kardiológia, Budapest

²Uzsoki Utcai Kórház, Kardiológia, Budapest

A hidroxiklorokin egy immunmodulátor szer, amelyet elsősorban malária, lupus erythematosus és rheumatoid arthritis esetén alkalmaznak. A szerzők összefoglalják ennek a készítménynek a lehetséges proarrhythmias hatását és ennek kapcsán a gyógyszer indukálta hosszú-QT-szindróma felismerésének legfontosabb jeleit. A jelen összefoglaló aktualitását a COVID-19-járványban a hidroxiklorokin (jelenleg evidencia nélküli) gyakoribb alkalmazása adja. *Orv Hetil.* 2020; 161(17): 689–691.

Kulcsszavak: hidroxiklorokin, proarrhythmia, hosszú-QT-szindróma, torsade de pointes kamrai tachycardia, syncope

Hazard of acquired long QT syndrome during coronavirus pandemic

Focus on hydroxychloroquine

Hydroxychloroquine is an immunomodulatory drug that has been used to treat malaria and autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus and inflammatory arthritis. The authors conclude the proarrhythmic effects of hydroxychloroquine and the most important signs of drug-induced long QT syndrome. This article is especially relevant and timely due to the more frequent (currently not evidence-based) use of the drug during the 2019–2020 coronavirus pandemic.

Keywords: hydroxychloroquine, proarrhythmic effect, long QT syndrome, torsade de pointes ventricular tachycardia, syncope

Tomcsányi J, Tomcsányi K. [Hazard of acquired long QT syndrome during coronavirus pandemic. Focus on hydroxychloroquine]. *Orv Hetil.* 2020; 161(17): 689–691.

(Beérkezett: 2020. március 27.; elfogadva: 2020. március 31.)

Rövidítések

COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; EKG = elektrokardiográfia; FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; LQTS = (long QT syndrome) szerzett hosszú-QT-szindróma; SLE = szisztémás lupus erythematosus; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

A congenitalis hosszú QT *Jervell és Lange-Nielsen* általi első leírása óta [1] ismertté vált a szerzett hosszú-QT-szindróma (LQTS) is. Napjainkban a szerzett LQTS ese-

teinek száma messze meghaladja a veleszületett formáét. A szerzett forma egyik leggyakoribb oka a gyógyszer indukálta LQTS [2]. Mind a veleszületett, mind a szerzett formák klinikai jelentőségét az adja, hogy malignus kamrai ritmuszavart és ezáltal hirtelen szívhalált tudnak okozni. A LQTS okozta ritmuszavar legjellemzőbb formája a torsade de pointes polimorf kamrai tachycardia [3, 4].

A jelen összefoglaló aktualitását az adja, hogy a COVID-19-járvány miatt várhatóan számos olyan gyógyszer kerül alkalmazásra, amely szerzett LQTS-t okozhat. A jelen összefoglalónak nem célja, hogy a hid-

roxiklorokinnek a COVID-19-fertőzésben betöltött szerepéről állást foglaljon.

A nagy kockázatú, időskorú betegeknél súlyos felső légúti fertőzés esetén a COVID-19 gyanúja esetén (a WHO ajánlása alapján) korán megkezdik az *ex juvantibus* antibiotikumkezelést [5]. Ugyanakkor az FDA által jóváhagyott antivirális kezelés nem áll rendelkezésünkre. Magyarországon jelenleg a hidroxiklorokin az egyedüli kapható antivirális készítmény, amelynek experimentális vizsgálatok alapján jótékony hatása lehet COVID-19-fertőzés esetén [6]. A készítmény a SLE, a reumatoid arthritis és a malária kezelésének elfogadott gyógyszere. Az extrém helyzet miatt elkezdtek a COVID-19-fertőzötteket nagy számban kezelő intézményben a szer alkalmazását (személyes közlés).

A szerzett LQTS három tényezőre vezethető vissza:

- Genetikai tényezők: irodalmi adatok alapján az esetek 5–20%-ában kimutatható olyan genetikai variáció, amely kedvez a LQTS kialakulásának [7]. Ez általában kezdetben nem nyilvánvaló, rejtett veszély.
- Betegspecifikus jegyek: ezek közül a legfontosabbak: életkor, női nem, már meglévő QT-megnyúlás, lassú szívfrekvencia, máj/vese elégtelenség, balkamra-hypertrophia, systolés balkamra-diszfunkció, elektrolitzavar, krónikus alkoholizmus.
- Gyógyszerindukált forma: a teljesség igénye nélkül a legfontosabb gyógyszercsoportok: I/A és III-as típusú antiarrhythmias szerek; az antibiotikumok közül a levofloxacin, moxifloxacin [8], eritromicin, klaritromicin, azitromicin [9]; antimikotikumok, a központi idegrendszerre ható gyógyszerek, antihisztaminok, diuretikumok, antimaláriás szerek.

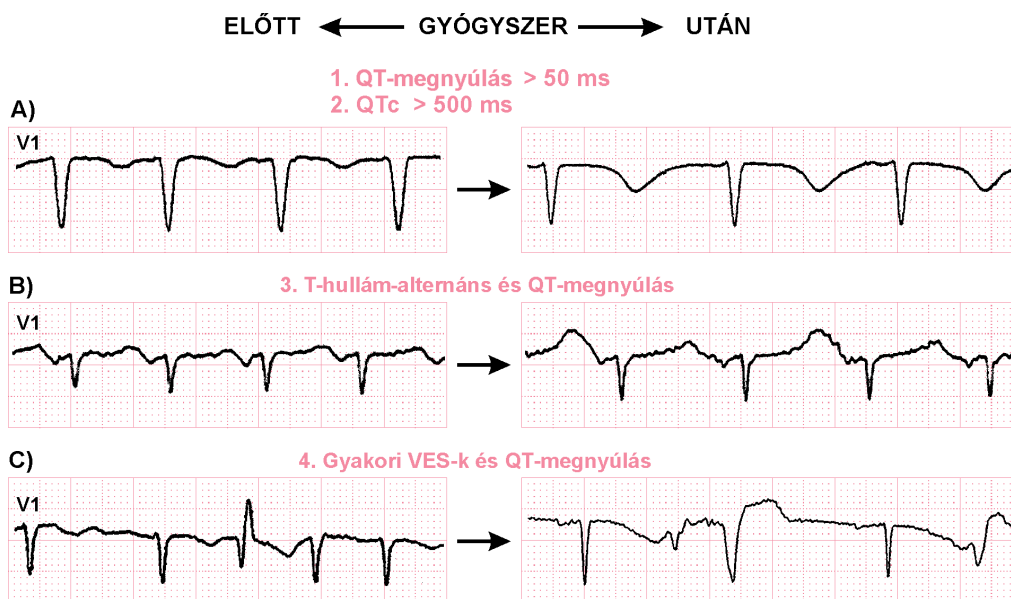
1. táblázat | A hidroxiklorokin okozta QT-megnyúlással járó esetek fontosabb klinikai jellemzőinek összefoglalása (cit: az irodalmi hivatkozások száma)

Életkor/nem	Megelőző orvosi történet	A hidroxiklorokin szedési ideje	Esemény	QT vagy QTc az esemény kapcsán
1. 50 éves nő Cit: 11	SLE, súlyos veseelégtelenség, pitvarfibrilláció	1 év	Recidív syncope. Előtte 2 évvel „reverzibilis” QTc-megnyúlás (500 ms)	QTc: 689 ms
2. 41 éves nő Cit: 12	SLE, congestív cardiomyopathia, súlyos veseelégtelenség	1 hét	Markáns QT-megnyúlás miatt gyógyszer-elhagyás	QT: 586 ms
3. 67 éves nő Cit: 13	SLE, postinfarctus	1 év	Recidív syncope és TdP	QT: 600 ms

SLE = szisztémás lupus erythematosus

Hidroxiklorokin és szerzett LQTS

A klorokin egy gyorsan abszorbeálódó szer, amelyet napjainkban elsősorban SLE és reumatoid arthritis esetén alkalmaznak. A szer felezési ideje hosszú, 6–14 nap az egyensúlyi állapot beállta után, amely 'steady state' 3–4 hónapot vesz igénybe [10]. Irodalmi adatok alapján a hidroxiklorokin extrém ritkán okoz hosszú-QT-szindró-



1. ábra

A potenciálisan QT-nyújtó gyógyszerek szedésének hatására kialakuló fontosabb EKG-eltérések, amelyek a malignus kamrai ritmuszavar figyelmeztető előjelei

EKG = elektrokardiográfia; VES = ventricularis extrasystole

mát. Az anekdotikus esetek mellett eddig 3 publikált, jól dokumentált esetről van irodalmi adat [11–13]. Az esetek fontosabb jellemzőit az 1. táblázat mutatja. A táblázatból látható, hogy az érintettek nőbetegek voltak, akiknél a kezelés indikációja a SLE volt. A háromból két esetben az alapbetegség szövődeményeként jelentkező súlyos veseelégtelenség is jelen volt. A QT, illetve a QTc minden esetben jóval meghaladta az 500 milliszekundumot. A gyógyszer elhagyása után általában az 5–7. napon normalizálódott a QT/QTc idő.

Felmerül a kérdés, hogy mivel lehet védekezni a gyógyszerindukált szerzett LQTS által okozott proarrhythmia, illetve hirtelen szívhalál ellen [14].

Öt szabályt érdemes megjegyezni:

- Lehetőség szerint ne alkalmazzunk potenciális QT-nyújtó szert olyan személy esetében, akinek már eleve QT-megnyúlása van, vagy ismert, hogy korábban előfordult „secundaer” LQTS az anamnézisében, illetve ha a családjában congenitalis LQTS szerepel.
- A gyógyszeres terápia alatt regisztrált EKG-n keresni kell az alarmírozó EKG-jeleket (1. ábra).
- Ezen alarmírozó jelek megléte esetén a gyógyszer fel függesztése és a beteg monitorozása szükséges.
- Syncope esetén mindig gondolni kell malignus ritmuszavar lehetőségére, ha a beteg potenciálisan QT-megnyújtó szert kap.
- Figyelni kell arra, hogy a beteg ne kapjon egyszerre több potenciális QT-megnyújtó szert.

Összefoglalva, a gyógyszer indukálta LQTS az esetek jelentős részében nem jósolható meg előre. Az időben felfedezett EKG-eltérések adekvát kezelése, illetve a kiváltó gyógyszer azonnali elhagyása életmentő lehet.

A hidroxiklorokinnek az autoimmun kórképekben történő alkalmazása igen ritkán okoz LQTS-t. Ilyen esetekben az EKG időszakos ellenőrzése, illetve a syncope segít az arrhythmogen hirtelen szívhalál megelőzésében.

Anyagi támogatás: A közlemény megírásával kapcsolatban a szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: Mindkét szerző részt vett az irodalomgyűjtésben és a kézirat megírásában: A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdeklőségek: A szerzőknek nincsenek a cikk megírásával, illetve tartalmával kapcsolatban érdeklőségeik.

Irodalom

- [1] Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutation, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J.* 1957; 54: 59–68.
- [2] El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired long QT syndrome and electrophysiology of torsade de pointes. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2019; 8: 122–130.
- [3] Fazekas T, Liszka G. Clinical proarrhythmias induced by antiarrhythmic drugs, non-cardiovascular agents and implantable cardioverter-defibrillators. [Antiarrhythmias és nem szív-érrendszeri gyógyszerek, valamint beültethető cardioverter defibrillátorok által előidézett klinikai pro-arrhythmiaik.] *Orv Hetil.* 2002; 143: 61–69. [Hungarian]
- [4] Topilski J, Rogowski O, Rosso R, et al. The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 320–328.
- [5] World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. WHO, Geneva, 13 March 2020. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) [accessed: 30 March 2020].
- [6] Wang M, Ca OR, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Research* 2020; 30: 269–271.
- [7] Paulussen AD, Gilissen RA, Armstrong M, et al. Genetic variations of KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1 and KCNE2 in drug-induced long QT syndrome patients. *J Mol Med.* 2004; 82: 182–188.
- [8] Tomcsányi J, Tomcsányi K. ECG pearl: acquired long QT syndrome. [EKG-gyöngyszem: szerzett hosszú-QT-szindróma. *Orv Hetil.* 2018; 159: 1607–1610. [Hungarian]
- [9] Cho Y, Lim HS, Chung D, et al. Risk evaluation of azithromycin-induced QT prolongation in real-world practice. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 1574806.
- [10] Jordan P, Brookes JG, Nikolic G, et al. Hydroxychloroquine overdose: toxicokinetics and management. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999; 37: 861–864.
- [11] O’Laughlin JP, Mehta PH, Wong BC. Life threatening severe QTc prolongation in patient with systemic lupus erythematosus due to hydroxychloroquine. *Case Rep Cardiol.* 2016; 2016: 4626279.
- [12] Morgan ND, Patel SV, Dvorkina O. Suspected hydroxychloroquine-associated QT-interval prolongation in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheum* 2013; 19: 286–288.
- [13] Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol.* 2006; 44: 173–175.
- [14] Drew JB, Ackerman MJ, Funk M, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings. Scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 934–948.

(Tomcsányi Kristóf dr.,
Budapest, Uzsoki u. 29–41., 1145
e-mail: ktomcsanyi@gmail.com)