

**קיום מנחים פרקטיים לניטור QTc במטופלים בתרופות מאריכות QT
במהלך מגפת COVID-19**

המסמך הוכן לבקשת ראשי האיגוד ע"מ לסייע בהחלטות טיפוליות ומעקב אחר חולים המטופלים ב Hydroxychloroquine עם או בלי Azithromycin בתקופת התחלואה בקורונה.

מקורות המידע:

1. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19 ACC 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>
2. John R. Giudicessi, Peter A. Noseworthy, Paul A. Friedman and Michael J. Ackerman. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for COVID-19 https://mayoclinicproceedings.org/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/jmcp/jmcp_cov id19.pdf
3. Tisdale et al. Effectiveness of a Clinical Decision Support System for Reducing the Risk of QT Interval Prolongation in Hospitalized Patients Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2014;7:381-390
4. Tisdale 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

מידע קליני ממחקר קטן בצרפת הראה שטיפול ב Hydroxychloroquine לבד או בשילוב עם Azithromycin הראה יעילות בקיצור משך התחלואה והפרשת הנגיף בנוזלי הגוף. מידע נוסף התקבל גם מתיאורי מקרים וסדרות קטנות. כתוצאה מכך החלו שורה של מחקרים ברחבי העולם לבחון טיפולים אלו וכן רופאים רבים במדינות שונות החלו לתת טיפול זה במסגרת "טיפול חמלה".

ככלל הטיפול במשלב זה אמור להיות במסגרת פרוטוקול מחקרי מאושר או במסגרת מחקר קליני מבוקר עם הקצאה אקראית של טיפול וביקורת או במסגרת רשם טיפולי. בכל מקרה אחר של טיפול זה - ההחלטה על טיפול כזה אמורה להילקח ע"י מומחה במחלות זיהומיות או מומחה לטיפול ב Corona Virus שקבל סמכות זו מהרשויות המתאימות בבית החולים או הרשות הרפואית הרלבנטית.

טיפול בכל אחת מהתרופות ובמיוחד השילוב ביניהם עלולות לגרום להארכת QT, TDP ולמוות פתאומי.

מומלץ להעריך הסיכון להארכת QTc על פי קיומם של גורמי סיכון מקובלים להארכת QTc במטופל (2).

Table 2 Modifiable and Non-Modifiable Risk Factors for Drug-Induced Long QT Syndrome/Torsades de Pointes*	
Modifiable Risk Factors	
<u>Electrolyte disturbances</u>	
Hypocalcemia (< 4.65 mg/dL)	
Hypokalemia (< 3.4 mmol/L)	
Hypomagnesemia (< 1.7 mg/dL)	
<u>QT-prolonging medication polypharmacy</u>	
Concurrent use of ≥ 1 medication from www.crediblemeds.com	
Non-Modifiable Risk Factors	
<u>Common Diagnoses</u>	
Acute coronary syndrome	
Anorexia nervosa or starvation	
Bradycardias < 45 bpm	
Cardiac heart failure (Ejection Fraction < 40%; uncompensated)	
Congenital long QT syndrome or other genetic susceptibility	
Chronic renal failure requiring dialysis	
Diabetes mellitus (Type 1 and 2)	
Hypertrophic cardiomyopathy	
Hypoglycemia (documented and in the absence of diabetes)	
Pheochromocytoma	
Status post cardiac arrest (within 24 hours)	
Status post syncope or seizure (within 24 hours)	
Stroke, subarachnoid hemorrhage, or other head trauma (within 7 days)	
<u>Clinical History</u>	
Personal or family history of QT interval prolongation or sudden unexplained death in the absence of a clinical or genetic diagnosis	
<u>Demographic</u>	
Elderly (> 65 years of age)	
Female gender	
*A "pro-QTc" score ≥ 4 based on risk factors similar to those listed above was an independent predictor of mortality in patients with QT interval prolongation.	
^o Unfortunately, the predictive value of these risk factors in patients with normal or borderline QT intervals has not been assessed.	
Adapted from Giudicessi et al ²⁶ with permission. Copyright © 2018, Wiley.	

מומלץ להיעזר בסולם הסיכון של Tisdale וחב' ע"מ להעריך הסיכון של מטופל בודד להארכת QTc (3,4) חוקרים אלו נתנו ניקוד לכל גורם סיכון שמצאו כמנבא עצמאי להארכת QT.

Table 5. Calculation of Risk Score for QT_c Interval Prolongation

Risk Factors	Points
Age ≥68 y	1
Female sex	1
Loop diuretic	1
Serum K ⁺ ≤3.5 mEq/L	2
Admission QT _c ≥450 ms	2
Acute MI	2
≥2 QT _c -prolonging drugs	3
sepsis	3
Heart failure	3
One QT _c -prolonging drug	3
Maximum Risk Score	21

K⁺ indicates potassium; and MI, myocardial infarction.

מומלץ לדרג את הסיכון להארכת QTc ולהשתמש בסולם סיכון זה כעזר להחליט על מתן או אי מתן טיפול, צורך בניטור ואינטנסיביות הניטור.

Risk Score

Category	Risk Score
Low	<7
Moderate	7–10
High	≥11

פרוטוקול מוצע

סריקה והערכת סיכון לפני התחלת טיפול

מטרתה לא לגלות חולים שיישאל מהם טיפול שעשוי להציל את חייהם אלא לזהות חולים שייזקקו לניטור צמוד יותר והתערבויות רבות יותר ע"מ למנוע הארכת QTc מסכנת חיים

1. הפסקת תרופות אחרות מאריכות QTc
2. הערכת תפקודי כליה, כבד, Mg, K
3. מדידת ערך QTc בסיסי. החישוב ייעשה ע"י נוסחת Bazett או Fridericia מצ"ב קישור לאתר המציע חישוב בשתי הנוסחאות שהוצעו <https://www.mdcalc.com/corrected-qt-interval-qt>
4. הערכת סיכון בסיסי להארכת QTc על פי סולם Tisdale – ציון מעל 11 על פי סולם הסיכון מהווה הוראת נגד בהיעדר אפשרות לניטור QTc, או מהווה הוראה למתן רק כאשר יש אפשרות לניטור QTc. במצב זה אם מחליטים בכ"ז לטפל - יש לשקול מתן באשפוז בלבד ותחת טלמטריה.
5. במצבי קיצון של חסר משאבי ניטור, טלמטריה וכיו"ב כפי שעלול להתרחש במתווה COVID-19 מפושת ניתן לשקול בחולים עם ציון מתחת ל 6 שלא לנטר אק"ג במהלך הטיפול.

סכימה טיפולית

הערות	אופן ניטור ותדירות הניטור	צעדים טיפוליים	QTc בסיסי (מ"ש)
דורש ניטור רציף בעדיפות	ביחידת טלמטריה. בדיקת QT ראשונה כ 4 שעות לאחר מנה ראשונה ולאחר 24, 48, 72 ו 96 שעות. בחולה עם טלמטריה ניתן למדוד בחיבור אחד בטלמטריה כל 8 שעות רצוי lead II או V5.	- לשקול סיכון מול תועלת בטיפול - תיעוד הסיכון המוגבר והסבר למטופל ומשפחתו - תיקון אלקטרוליטים - הפסקת כל תרופה אחרת מאריכת QT	$500 \leq$
	בדיקה כל 24 שעות ב 4 ימים ראשונים לטיפול	- תיקון אלקטרוליטים - הפסקת כל תרופה אחרת מאריכת QT	460-500
	בדיקה כל 24 שעות ב 4 ימים ראשונים לטיפול	ניתן לטפל	<460

מעקב:

אם QTc מתארך אל מעל 500 מ"ש או ביותר מ 60 מ"ש מערך הבסיס יש לשקול שוב את המשך הטיפול, יש לבדוק ולתקן אלקטרוליטים, להעריך שוב טיפול תרופתי אחר ולשקול מעבר לטיפול אחר כנגד COVID-19. כמו כן ניתן להפסיק Azithromycin או להוריד מינון Hydroxychloroquine.

אם מחליטים להמשיך טיפול – מומלץ באשפוז ותחת טלמטריה.

אפשרויות הניטור

- מכשיר אק"ג בודד - יש לייעד מכשיר אק"ג אחד שימש לבדיקות בחולי קורונה ע"מ להימנע מזיהום מטופלים אחרים שאינם חולי קורונה. המכשיר לא ישמש לחולים אחרים.

במידת האפשר - בחולה מאושפז יש להשתמש במדידות QTc ע"י טלמטריה של 12 חיבורים שמאפשרת מדידת QTc. דבר זה מונע צורך מביצוע אק"ג יומיומי ומקטין זיהום ונטרול מכשיר אק"ג וכן מקטין חשיפת אנשי צוות לזיהום והדבקה צולבת.

יש לנסות להשתמש במכשירים והתקנים תומכי אפליקציות אק"ג אוטומטיות של מכשירים סולאריים שמאפשרות למדידות QTc על מנת לאפשר מדידה ע"י החולה בעצמו ושידור למכשיר הסולארי שלו או למכשיר סולארי או טאבלט מחלקתי.

חולים עם BBB או קיצוב חדרי

הגישה המוצעת ע"י אקרמן וחבריו היא לחשב QTc ע"י שימוש בנוסחה הבאה:

$$\text{Wide QRS adjusted QTc} = \text{QTc} - (\text{QRS} - 100 \text{ ms})$$

לדוגמא אם QTc נמדד הינו 530 מ"ש, ורוחב QRS 180 מ"ש, ה QTc המתוקן יהיה:

$$530 - (180 - 100) = 450 \text{ ms}$$