



ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์  
Center for Continuing Pharmaceutical Education

---

## บทความวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่อง

รหัส 1015-1-000-004-08-2563

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 3 หน่วยกิต

วันที่รับรองบทความ 13 สิงหาคม 2563

วันที่หมดอายุ 12 สิงหาคม 2564

### เรื่อง

การใช้ยาในการรักษา Coronavirus disease 2019 (COVID-19) กักับการเกิด QT prolongation และ Torsades de Points

### ผู้เขียน

ภญ.อ.ดร.สุพรรณนิการ์ พรวิวัฒนกี

### วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้เกิดความรู้ความเข้าใจในการใช้ยาในการรักษา COVID-19 กักับการเกิด QT prolongation / Torsades de Points
2. เพื่อให้เกิดความรู้ความเข้าใจในปัจจัยของความเสี่ยง การติดตาม การจัดการการใช้ยาในการรักษา COVID-19 เพื่อลดความเสี่ยงและป้องกันการเกิด QT prolongation / Torsades de Points

คำสำคัญ : Coronavirus disease 2019, COVID-19, QT prolongation, Torsades de Points, Medication

## การใช้ยาในการรักษา Coronavirus disease 2019 (COVID-19) กับการเกิด QT prolongation และ Torsades de Points

ภญ.อ.ดร.สุพรรณนิการ์ พรวัฒนภวี  
สาขาวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติและการบริหาร  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

### วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้เกิดความรู้ความเข้าใจในการใช้ยาในการรักษา COVID-19 กับการเกิด QT prolongation / Torsades de Points
2. เพื่อให้เกิดความรู้ความเข้าใจในปัจจัยของความเสี่ยง การติดตาม การจัดการการใช้ยาในการรักษา COVID-19 เพื่อลดความเสี่ยงและป้องกันการเกิด QT prolongation / Torsades de Points

### บทนำ

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) เป็นโรคที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะหลายระบบในร่างกาย (multi-organ dysfunction) โดยระบบหัวใจและหลอดเลือดจัดเป็นหนึ่งในระบบที่พบภาวะแทรกซ้อนได้บ่อยครั้ง มีรายงานการมีระยะ QT interval ใน electrocardiography (ECG) ที่ยืดยาวขึ้นหรือที่เรียกว่า QT prolongation ในผู้ป่วย COVID-19<sup>1-5</sup> โดยภาวะดังกล่าวอาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคหัวใจเต้นผิดปกติที่รุนแรงคือ Torsades de Points (TdP) และอาจทำให้เกิด malignant ventricular arrhythmias เช่น ventricular tachycardia/fibrillation (VT/VF) เกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น จนทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตตามมาได้<sup>6</sup> สาเหตุสำคัญของการเกิด QT prolongation ในผู้ป่วย COVID-19 คือ การนำยาที่ทำให้เกิด QT prolongation (drug-induced QT prolongation) หลายชนิดมาใช้ในการรักษาโรคนี้ ได้แก่ ยา chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin และยาต้านไวรัสในกลุ่ม protease inhibitors (darunavir, lopinavir และ ritonavir) โดยกลไกสำคัญที่ทำให้เกิด QT prolongation เกิดจากยาเหล่านี้ไปออกฤทธิ์ยับยั้ง human ether-a-go-go-related gene (hERG) - K<sup>+</sup> channel ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ส่งผลทำให้ชะลอการเกิด repolarization ของ action potential จนทำให้ QT interval ยาวขึ้นได้<sup>6-8</sup> นอกจากนี้ ยา ritonavir ยังมีฤทธิ์เป็น enzyme inhibitors ต่อ CYP3A4 และ CYP2D6 ทำให้ยา chloroquine และ hydroxychloroquine ซึ่งเป็น substrate ต่อเอนไซม์ดังกล่าว ถูกขจัดออกจากร่างกายลดลง จนทำให้เสี่ยงต่อผลข้างเคียงต่าง ๆ รวมถึงการมี QT prolongation ที่มากขึ้นได้<sup>9-11</sup> มีรายงานพบว่าผู้ป่วย COVID-19 มี

การเพิ่มขึ้นของ cytokine ทั่วร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง interleukin-6 (IL-6) ซึ่งออกฤทธิ์กระตุ้น ion channel ต่าง ๆ ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ และยังออกฤทธิ์ทางอ้อมเป็น enzyme inhibitor ต่อ CYP3A4<sup>12</sup> ซึ่งอาจมีส่วนทำให้ผู้ป่วย COVID-19 มีความเสี่ยงต่อการเกิด QT prolongation จากการใช้ยาเหล่านี้ได้มากขึ้น รวมไปถึงผู้ป่วย COVID-19 อาจมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด QT prolongation ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุ มีประวัติหรือมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด มีภาวะ long QT syndrome (LQTS) หรือมี QT prolongation เดิมอยู่แล้วก่อนได้รับการรักษาด้วยยา มีระดับเกลือแร่ในร่างกายผิดปกติ โดยเฉพาะ hypokalemia, hypomagnesemia หรือมีอัตราการเต้นของหัวใจช้า (bradycardia)<sup>9</sup> ดังนั้นการใช้ยารักษา COVID-19 ควรได้รับการประเมินความเสี่ยง และมีวิธีการจัดการและติดตามอย่างเหมาะสมเพื่อลดความเสี่ยงการเกิด QT prolongation และ Torsades de Points

**คำสำคัญ:** Coronavirus disease 2019, COVID-19, QT prolongation, Torsades de Points, Medication

### การใช้ยาในการรักษาโรค coronavirus 2019 (COVID-19)

ตามแนวทางการรักษา COVID 19 โดยกรมการแพทย์ (ฉบับปรับปรุงวันที่ 1 พฤษภาคม 2563) แนะนำให้ใช้ยา 2-4 ชนิดขึ้นกับความรุนแรงของโรค ได้แก่ chloroquine หรือ hydroxychloroquine ร่วมกับ darunavir + ritonavir (DRV/r) หรือ lopinavir + ritonavir (LPV/r) หากมีภาพถ่ายรังสีปอดแย่ลง (progression of infiltration) ให้เพิ่ม favipiravir ขึ้นกับอาการทางคลินิก และยา azithromycin ระยะเวลาการใช้ยาดังกล่าวในการรักษานาน 5-10 วันขึ้นกับความรุนแรงของโรค โดยแนวทางดังกล่าวแนะนำให้เฝ้าระวังการเกิด QT prolongation ในการใช้ยา โดยเฉพาะการใช้ยา DRV/r หรือ LPV/r หรือ azithromycin<sup>13</sup>

### รายงานการเกิด QT prolongation

Chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir + ritonavir มีรายงานการเกิด QT prolongation และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้น การนำยาดังกล่าวมาใช้ร่วมกันเพื่อรักษาโรค COVID-19 จำเป็นต้องมีการเฝ้าระวังการเกิด QT prolongation โดยรายงานการเกิด QT prolongation มีดังต่อไปนี้

ยา chloroquine และ hydroxychloroquine มีกลไกการยับยั้ง KCNH2-encoded hERG/Kv11.1 potassium channel ทำให้เพิ่มความเสี่ยงการเกิด QT prolongation, TdP หรือ sudden cardiac death ได้ โดยเฉพาะการใช้เป็นระยะเวลานาน นอกจากนี้ การใช้ยา chloroquine หรือ hydroxychloroquine ซึ่ง

เป็น substrate ของ CYP3A4 และ CYP2D6 ร่วมกับยาที่เป็น potent enzyme inhibitors ต่อเอนไซม์ดังกล่าว เช่น ritonavir อาจไปลดการขจัดยา และเพิ่มระดับยา chloroquine หรือ hydroxychloroquine ได้ ส่งผลทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงต่าง ๆ มากขึ้น รวมถึงการมี QT prolongation <sup>9</sup>

ยา azithromycin มีกลไกยับยั้ง potassium channels ทำให้ prolong ของ action potential ที่ M cell และเพิ่ม repolarization ที่ left-ventricular wall จึงส่งผลทำให้เกิด QT prolongation ได้ มีรายงานกรณีศึกษาที่พบผู้ป่วยจำนวน 6 รายที่ยามีความสัมพันธ์ต่อการเกิด QT prolongation และมีผู้ป่วย 3 รายที่พบการเกิด proarrhythmic events การศึกษาแบบ prospective observational study ในผู้ป่วยจำนวน 47 ราย พบการเกิด mild QT prolongation จากการใช้ azithromycin แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับการศึกษาระบบ observational study ขนาดใหญ่ พบว่ามีการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นหลังใช้ยา azithromycin ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่ไม่พบการเพิ่มขึ้นของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดหลังในผู้ป่วยกลุ่มอายุ middle-aged จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการใช้ azithromycin อาจจะทำให้เกิด QT prolongation ได้ แม้จะพบได้น้อยก็ตาม แต่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงการเกิด QT prolongation เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ มีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือมีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด มีค่า baseline QT prolongation มีระดับ hypokalemia, hypomagnesemia หรือ bradycardia หรือใช้ยาร่วมกับยาที่มีความเสี่ยงการเกิด QT prolongation ควรเฝ้าระวังและติดตามการเกิด QT prolongation มากขึ้น <sup>10</sup>

มีรายงานการศึกษาแบบ in vitro พบว่ายาในกลุ่ม protease inhibitors มีกลไกยับยั้ง hERG current และส่งผลทำให้เกิด QT prolongation ได้เช่นกัน โดยยาในกลุ่มนี้ที่มีรายงาน ได้แก่ ยา lopinavir, nelfinavir, ritonavir และ saquinavir <sup>11</sup> โดยยา ritonavir ที่มีฤทธิ์เป็น potent enzyme inhibitors ต่อ CYP 3A4 และ CYP2D6 และนำมาใช้เพื่อเพิ่มระดับยา protease inhibitors ตัวอื่น (ritonavir boosted-protease inhibitors) อาจทำให้ยาที่นำมาใช้รักษาโรค COVID-19 และเป็น substrate ต่อ CYP 3A4 และ CYP2D6 ได้แก่ chloroquine และ hydroxychloroquine มีระดับยาเพิ่มขึ้น และอาจส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงการเกิด QT prolongation ได้

## การรายงานการเกิด QT prolongation ของยา chloroquine/hydroxychloroquine ร่วมกับ azithromycin

มีรายงานการเกิด QT prolongation ในผู้ป่วยที่ได้รับยา hydroxychloroquine ร่วมกับ azithromycin โดยเป็นกรณีศึกษาของผู้ป่วยหญิงอายุ 66 ปี ที่มีโรคประจำตัวได้แก่ rheumatoid arthritis, pulmonary fibrosis และหอบหืด มีประวัติรับยา methotrexate และยา steroids ทั้งชนิดรับประทานและแบบสูดพ่น ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรค COVID-19 หลังจากมีไข้ และไอ นานติดต่อกันประมาณ 2 สัปดาห์ ได้รับการรักษาด้วยยา doxycycline และ levofloxacin ตามลำดับแล้วอาการไม่ดีขึ้น หลังจากนั้นผู้ป่วยมีภาวะขาดออกซิเจนในเลือดและเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว จนต้องได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ และได้เริ่มใช้ยา azithromycin ในวันที่ 18 มีนาคม 2563 และเพิ่มยา hydroxychloroquine ในวันที่ 21 มีนาคม 2563 โดยได้รับยา hydroxychloroquine ไปเพียงมื้อเดียวเท่านั้นเนื่องจากพบค่า corrected QT (QTc) interval เท่ากับ 620 milliseconds (ms) ร่วมกับมี notched broad T wave โดยไม่พบความผิดปกติของระดับเกลือแร่ในร่างกาย (ระดับโพแทสเซียมและแมกนีเซียมในเลือดเท่ากับ 4.4 mg/dL และ 2.9 mg/dL ตามลำดับ) เมื่อทำการหยุดยา hydroxychloroquine พบว่า QTc interval ลดลงเหลือ 550 ms หลังจากนั้นได้มีการกลับมาเริ่มใช้ยา hydroxychloroquine ใหม่ โดยให้ร่วมกับ lidocaine พบว่าสามารถให้การรักษาต่อได้จนจบการรักษาโดยไม่เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ<sup>1</sup>

การศึกษาแบบ retrospective ของการใช้ยา hydroxychloroquine ร่วมกับ azithromycin ในผู้ป่วย COVID-19 จำนวน 84 ราย ในโรงพยาบาล NYU Langone Medical center โดยผู้ป่วยมีค่า QTc interval ก่อนได้รับการรักษาอยู่ในระดับปกติคือ  $435 \pm 24$  ms หลังจากใช้ยาไป 3-4 วัน พบว่า ผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 30 มีค่า QTc interval สูงขึ้นมากกว่า 40 ms โดยพบว่ามีค่า QTc interval สูงสุดคือ  $463 \pm 32$  ms ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงจากระดับก่อนได้รับการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) และมีผู้ป่วยร้อยละ 11 ที่มีค่า QTc interval มากกว่า 500 ms นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ของการมีภาวะ QTc prolongation ในระดับที่รุนแรง (ค่า QTc interval มากกว่า 500 ms) กับภาวะไตวายเฉียบพลันอีกด้วย<sup>2</sup>

การศึกษาความปลอดภัยของยา chloroquine ร่วมกับ azithromycin ในผู้ป่วย COVID-19 ที่มีอาการรุนแรงในประเทศบราซิล โดยเป็นการศึกษาแบบ preliminary, randomized, parallel, double-blinded ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป จำนวน 81 ราย ทำการเปรียบเทียบการใช้ยา chloroquine ขนาดสูงคือ 600 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง นาน 10 วัน และยา chloroquine ในขนาดต่ำคือ 450 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง ในวันแรกแล้วตามด้วย 450 mg วันละ 1 ครั้ง นาน 4 วัน รวมเป็นระยะเวลา 5 วัน

โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับยา ceftriaxone, azithromycin และร้อยละ 89 ได้รับยา oseltamivir ในขนาด 75 mg จำนวน 2 เม็ดต่อวัน นาน 5 วัน ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่า QTc interval ก่อนได้รับการรักษาอยู่ในระดับปกติ และมีค่าทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ไม่แตกต่างกัน ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา chloroquine ขนาดสูง พบว่ามีผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 75 ปี จำนวน 5 ราย แต่ไม่พบในกลุ่มที่ได้รับในขนาดต่ำ ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยที่มี QTc interval มากกว่า 500 ms เท่ากับร้อยละ 18.9 และร้อยละ 11.1 ในกลุ่มที่ได้ยา chloroquine ในขนาดสูงและขนาดต่ำตามลำดับ ผู้ป่วยที่ได้รับ chloroquine ขนาดสูงมีแนวโน้มที่จะเสียชีวิต (ร้อยละ 39) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำ จากผลการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการใช้ยา chloroquine ทั้งในขนาดต่ำหรือสูงร่วมกับยา azithromycin สามารถเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด QTc prolongation ได้ เมื่อได้รับยาเป็นระยะเวลา 5-10 วัน โดย chloroquine ขนาดที่สูงขึ้นมีความเสี่ยงการเกิด QTc prolongation มากขึ้น ซึ่งปัจจัยการเกิด QTc prolongation ในงานวิจัยนี้ ได้แก่ การมีผู้ป่วยสูงอายุ และการได้รับยา oseltamivir ที่มีรายงานว่าอาจทำให้การเกิด QT prolongation ได้<sup>3</sup>

การศึกษาความปลอดภัยของยา hydroxychloroquine ร่วมกับ azithromycin ในผู้ป่วย rheumatoid arthritis อายุ 18 ปีขึ้นไป โดยเป็นการศึกษาแบบ cohort และ self-controlled case series study ทำการเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูล electronic health records (EHRs) จำนวน 14 แห่งในประเทศเยอรมนี ญี่ปุ่น เนเธอร์แลนด์ สเปน สหราชอาณาจักร และสหรัฐอเมริกา แม้ว่าการศึกษานี้ไม่ได้ศึกษาการเกิด QT prolongation แต่พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา hydroxychloroquine ร่วมกับ azithromycin (จำนวน 956,374 ราย) เป็นระยะเวลา 30 วัน มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (CalHR 2.19 [95% CI 1.22-3.94]) อาการเจ็บเค้นบริเวณหน้าอก (CalHR 1.15 [95% CI 1.05-1.26]) และโรคหัวใจล้มเหลว (CalHR 1.22 [95% CI 1.02-1.45]) มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา hydroxychloroquine ร่วมกับ amoxicillin (จำนวน 310,350 ราย) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>4</sup>

### การรายงานการเกิด QT prolongation ของการใช้ยา Lopinavir/ritonavir ในผู้ป่วย COVID-19

การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา lopinavir/ritonavir ในการให้เป็นยาเสริม (add-on therapy) กับยามาตรฐานในผู้ป่วยโรค COVID-19 โดยเป็นการศึกษาแบบ randomized, open-label, control trial ทำการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา lopinavir/ritonavir ในขนาด 400 mg/100 mg วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับการรักษามาตรฐานจำนวน 95 ราย กับกลุ่มควบคุมที่ใช้ยารักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวจำนวน 99 ราย ทำการศึกษาเป็นระยะเวลา 14 วัน ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีข้อมูลพื้นฐานที่จำเป็นอย่างไม่แตกต่างกัน

ในการศึกษานี้พบรายงานการเกิด QT prolongation ในระดับที่แตกต่างกัน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Lopinavir/ritonavir จำนวนร้อยละ 1.1 โดยไม่พบรายงานในกลุ่มควบคุม<sup>5</sup>

### ปัจจัยที่ส่งผลทำให้เกิด drug-induced QT prolongation/ Torsades de Points

จากงานวิจัยดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการติดตามและเฝ้าระวังการเกิด drug-induced QT prolongation/ Torsades de Points ในผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาในการรักษา COVID-19 มีความสำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีปัจจัยต่างๆ ดังตารางที่ 1 เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ มีประวัติหรือมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด มีภาวะหรือประวัติครอบครัวมีภาวะ long QT syndrome (LQTS) หรือมี QT prolongation เดิมอยู่ก่อนได้รับการรักษาด้วยยา มีระดับเกลือแร่ในร่างกายผิดปกติ โดยเฉพาะ hypokalemia, hypomagnesemia หรือมีอัตราการเต้นของหัวใจช้า (bradycardia) โรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรัง รวมถึงผู้ป่วยที่มีการใช้ยาร่วมกับยาที่มีอันตรกิริยาหรือมีรายงานการเกิด QT prolongation ดังตารางที่ 3-4 โดยการประเมินความเสี่ยงการเกิด drug-associated QT prolongation สามารถใช้เครื่องมือในการประเมินได้ดังตารางที่ 2 ได้ โดยคำนวณคะแนนความเสี่ยงในการเกิด drug-associated QT prolongation หากมีค่าคะแนนความเสี่ยงน้อยกว่า 7 คือ low risk, ค่าคะแนนอยู่ในช่วงระหว่าง 7-10 คือ medium risk และค่าคะแนนตั้งแต่ 11 ขึ้นไป คือ high risk ในการเกิด drug-associated QT prolongation

### ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยที่ส่งผลทำให้เกิด drug-induced QT prolongation/ Torsades de Points<sup>9</sup>

#### 1. ปัจจัยที่เปลี่ยนแปลงได้ (modified risk factors)

ปัจจัยที่เปลี่ยนแปลงได้ (modified risk factors)	รายละเอียด
Electrolyte disturbances	Hypocalcemia (< 4.65 mg/dL) Hypokalemia (<3.4 mg/dL) Hypomagnesemia (<1.7 mg/dL)
QT-prolonging medication polypharmacy	ใช้ร่วมกับยาที่มีรายงาน/มีกลไกการเกิด QT prolongation

2. ปัจจัยที่เปลี่ยนแปลงไม่ได้ (nonmodifiable risk factors)

Common diagnosis	
1. Acute coronary syndrome	2. Hypertrophic cardiomyopathy
3. Anorexia nervosa or starvation	4. Hypoglycemia (documented and in absence of diabetes)
5. Bradyarrhythmias (HR <45 bpm)	6. Pheochromocytoma
7. Cardiac heart failure (EF <40%)	8. Cardiac arrest within preceding 24 hr
9. Congenital Long QT syndrome/ other genetic susceptibility	10. Syncope or seizure within preceding 24 hr
11. Chronic renal failure requiring dialysis	12. Stroke, subarachnoid hemorrhage, or other head trauma within preceding 7 days
13. Diabetes mellitus (type 1 and 2)	
Clinical history	
Personal or family history of QT-interval prolongation or sudden cardiac unexplained death in the absence of a clinical or genetic diagnosis	
Demographic	
1. Elderly (>65 y)	2. Female sex



ตารางที่ 2 แสดงเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยงการเกิด drug-associated QTc prolongation<sup>14</sup>

ค่าความเสี่ยง	ค่าคะแนน
อายุ ≥ 68 ปี	1
Female sex	1
Loop diuretics	1
Serum K <sup>+</sup> ≤ 3.5 mEq/L	2
Admission QTc ≥ 450 ms	2
Acute MI	2
≥ 2 QTc-prolonging drugs	3
Sepsis	3
Heart failure	3
One QTc-prolonging drug	3
<b>Maximum Risk Score</b>	<b>21</b>

หมายเหตุ: การแปลผลคะแนนความเสี่ยงในการเกิด drug-associated QTc prolongation:

low risk ≤ 6, medium risk 7-10, high risk ≥ 11

ตารางที่ 3 แสดงรายการยา antiarrhythmic drugs ที่ควรพิจารณาในการเกิดอันตรกิริยากับยาในการรักษา COVID-19 <sup>1</sup>

รายการยาในการรักษา COVID-19	ความรุนแรงการเกิดอันตรกิริยา	Antiarrhythmic drugs
Chloroquine/hydrochloroquine	รุนแรง	amiodarone, flecainide,
	ปานกลาง	propafenone
	น้อย	metoprolol, nebivolol, propranolol, timolol, verapamil
Azithromycin	รุนแรง	amiodarone, flecainide
	ปานกลาง	beta-blockers, digoxin
Lopinavir/ritonavir	รุนแรง	amiodarone, dronedarone, flecainide
	ปานกลาง	lidocaine, propafenone, quinidine, digoxin, beta-blockers, calcium channel blocker

หมายเหตุ: ความรุนแรงการเกิดอันตรกิริยา; รุนแรง: รายการยาที่ไม่ควรได้รับร่วมกัน, ปานกลาง: ต้องมีการปรับขนาดยาหรือติดตามอย่างใกล้ชิด, น้อย: อาจจะมีการปรับขนาดยาหรือติดตามการเกิด QT prolongation

ตารางที่ 4 แสดงตัวอย่างรายการยาที่มีรายงานการเกิด QT-prolongation<sup>16</sup>

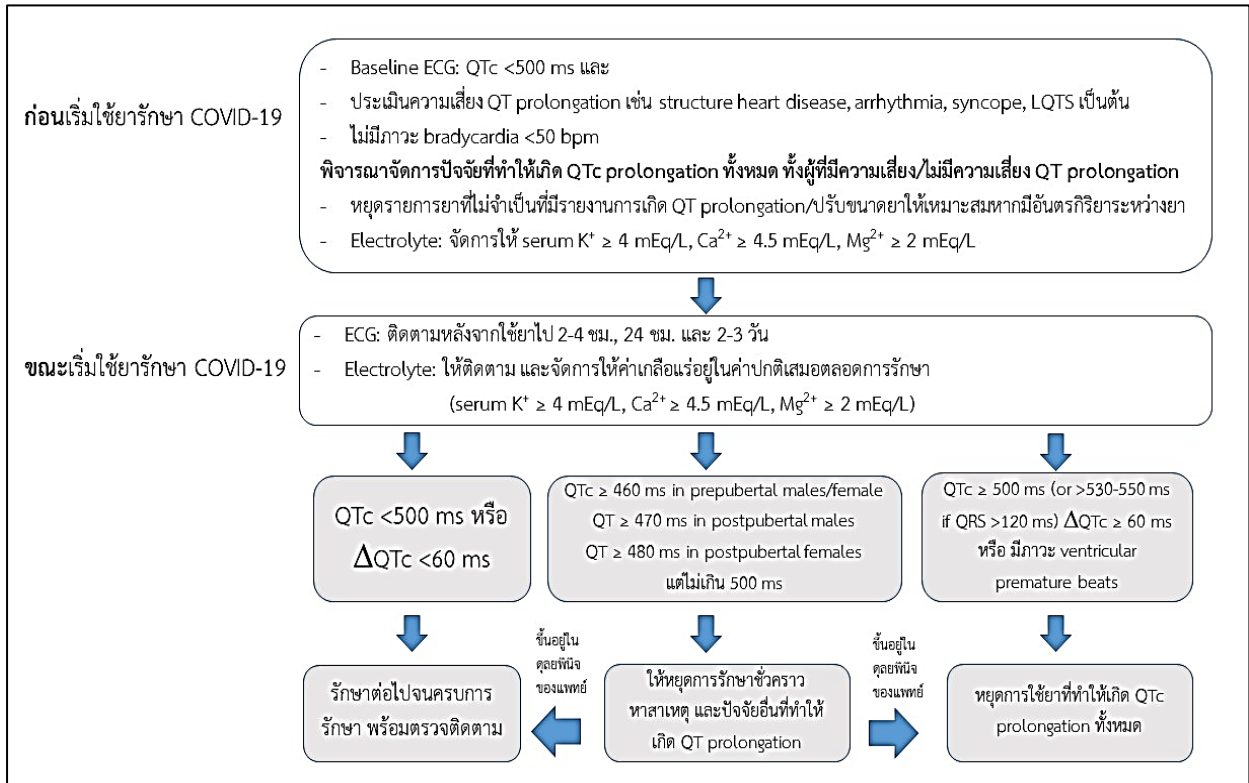
กลุ่มยา	รายการยา
Antipsychotics and antidepressant agents	Neuroleptic: haloperidol, chlorpromazine Atypical antipsychotics: ziprasidone, citalopram Antidepressants: amitriptyline, desipramine, imipramine, maprotiline, doxepin, fluoxetine
Antibiotics	Quinolone: levofloxacin, moxifloxacin

กลุ่มยา	รายการยา
	Macrolide: erythromycin, clarithromycin
Antimalarials	Quinine
Antifungal	Azole group
Antimotility Agents	Cisapride
Methadone	

**การจัดการและติดตามการให้ยาในการรักษา COVID-19 เพื่อลดความเสี่ยงการเกิด QT prolongation<sup>1,9,13-15,17</sup>**

ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการประเมินและกำจัดการปรับจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงการเกิด QT prolongation ตามรูปที่ 1 โดยก่อนเริ่มใช้ยาควรได้รับการตรวจ ECG ตั้งต้นก่อนเริ่มยารักษา COVID-19 ร่วมกับประเมินค่าเกลือแร่ของผู้ป่วยให้อยู่ช่วงปกติ (serum  $K^+ \geq 4$  mEq/L,  $Ca^{2+} \geq 4.5$  mEq/L,  $Mg^{2+} \geq 2$  mEq/L) ไม่มีภาวะ bradycardia หากผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องใช้ยาที่มีรายการการเกิดอันตรกิริยากับยารักษา COVID-19 ต้องปรับขนาดยาให้เหมาะสมก่อนเริ่มรักษา ในขณะที่เริ่มให้ยาผู้ป่วยควรได้รับการติดตาม ECG หลังเริ่มใช้ยาที่ 2-4 ชม., 24 ชม. และ 2-3 วัน ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ และติดตามและจัดการให้ค่าเกลือแร่อยู่ในค่าปกติตลอดการรักษา หากผู้ป่วยมีค่า ECG ที่ผิดปกติไป ตามรูปที่ 1 คือ QTc สูงขึ้น แต่ไม่เกิน 500 ms ให้หยุดยาชั่วคราวพร้อมหาสาเหตุ/ปัจจัยเสี่ยง และจัดการเมื่อค่า QT กลับมากปกติให้พิจารณาการรักษาอีกครั้ง ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ แต่หาก  $QTc \geq 500$  ms (or  $>530-550$  ms if  $QRS >120$  ms)  $\Delta QTc \geq 60$  ms หรือ มีภาวะ ventricular premature beats ให้หยุดยาที่มีรายงานการเกิด QT prolongation ทั้งหมด การรักษาขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์

รูปที่ 1 ผังแสดงการประเมิน ติดตามและการจัดการการใช้ยาในการรักษา COVID-19 เพื่อลดความเสี่ยงการเกิด QT prolongation



โดยสรุปการใช้ยารักษา COVID-19 ตามแนวทางการรักษาที่มีความสำคัญ ยิ่งไปกว่านั้นการประเมินความเสี่ยง กำจัดปัจจัยเสี่ยง ติดตามและจัดการเพื่อป้องกันการเกิด QT prolongation / Torsades de Points เป็นหนึ่งในบทบาทหน้าที่ของเภสัชกรมีความจำเป็นเพื่อให้ผู้ป่วยได้ยาเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. 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>.
2. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Cohen RB, Barbhaiya C, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050>.

3. Borba M, de Almeida Val F, Sampaio VS, Alexandre MA, Melo GC, Brito M, et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). *MedRxiv*. 2020 Apr 11.
4. Lane JCE, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abrahao MTF, Alghoul H. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551>.
5. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18.
6. Ponte ML, Keller GA, Di Girolamo G. Mechanisms of drug induced QT interval prolongation. *Curr Drug Saf* 2010;5:44-53.
7. Wood AJJ. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013-22.
8. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf* 2012;3:241-53.
9. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc*. n XXX 2020;nn(n):1-9.
10. Howard PA, editor. Azithromycin-induced proarrhythmia and cardiovascular death. *Ann Pharmacother*. 2013 Nov;47(11):1547-51.
11. Anson BD, Weaver JG, Ackerman MJ, Akinsete O, Henry K, January CT, Badley AD. Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors. *Lancet* 2005;365:682-6.
12. Lazzerini PE, Boutjdir M, Capecchi PL. COVID-19, Arrhythmic Risk and Inflammation: Mind the Gap!. *Circulation* (2020). doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293.
13. กรมการแพทย์. แนวทางการรักษาและการใช้ยาด้านไวรัส กรณีติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 [อินเทอร์เน็ต]. 1 พฤษภาคม 2563 [อ้างถึงเมื่อ 5 พฤษภาคม 2563]. เข้าถึงได้จาก : [https://covid19.dms.go.th/Content/Select\\_Landing\\_page?contentId=69](https://covid19.dms.go.th/Content/Select_Landing_page?contentId=69).
14. Simpson TF, Kovacs RJ, Stecker EC. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19. American College of Cardiology; *Cardiology Magazine*. Available at <https://www.acc.org/latest-in->

- [cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7061400/). 2020 Mar 29; Accessed: April 1, 2020.
15. 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.
  16. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM., Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf* (2012) 3(5) 241–253.
  17. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. The European Society of Cardiology 2020. Last updated on 21 April 2020. Accessed: May 1, 2020.