

Sinusbradycardia mint lehetséges favipiravir-mellékhatás

Szigeti József dr.

Siklói Kórház Nonprofit Kft., Siklós

A koronavírus-19-pandémia hatalmas kihívás az egészségügyi ellátórendszerek számára. A hatékony kezelés iránti igény felerősítette a terápiás megoldásokra való törekvéseket. Ennek egyik eleme a favipiravir hatóanyag széles körű ambuláns és intézeti alkalmazása. A gyógyszer biztonsági információi korlátozottan említik a lehetséges cardialis mellékhatásokat: mindösszesen az igen ritka mellékhatások között lelhető fel a „szívritmuszavar” megjegyzés. A közlemény a favipiravirkezeléshez köthető átmeneti sinusbradycardia esetét ismerteti. *Orv Hetil.* 2022; 163(7): 267–270.

Kulcsszavak: koronavírus, COVID-19, favipiravir, mellékhatás, sinusbradycardia

Sinus bradycardia as a potential side effect of favipiravir treatment

The coronavirus pandemic is an enormously high challenge for medical health services worldwide. The demand for effective treatment amplified the pursuits for therapeutic solutions. One element of the possible treatment is the use of favipiravir in outpatient departments and hospitals. Safety information of favipiravir is limited with the risk of potential cardiac side effects: only the two words of „rhythm disturbances” can be found among the very rare side effects. This article describes the case of favipiravir-induced transient sinus bradycardia.

Keywords: coronavirus, COVID-19, favipiravir, side effect, sinus bradycardia

Szigeti J. [Sinus bradycardia as a potential side effect of favipiravir treatment]. *Orv Hetil.* 2022; 163(7): 267–270.

(Beérkezett: 2021. december 5.; elfogadva: 2021. december 20.)

Rövidítések

COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; EKG = elektrokardiogram; RNS = ribonukleinsav; RR = Riva-Rocci módszerrel mért vérnyomás; QTcB = Bazett szerint korrigált QT-idő; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2

A koronavírus-19 okozta pandémia hatalmas kihívás az egészségügyi ellátórendszerek számára. A hatékony kezelés iránti igény felerősítette a terápiás megoldásokra való törekvéseket. A társadalmi szintű preventív beavatkozások (maszkviselés, korlátozási intézkedések, fokozott intenzitású fertőtlenítések, vakcináció stb.) mellett a már fertőzött páciensek gyógyszeres kezelésének számos lehetősége van [1, 2]. Ennek egyik eleme egy antivirális szer, a favipiravir hatóanyag széles körű ambuláns és intézeti alkalmazása [3].

A favipiravir az influenza kezelésére Japánban kifejlesztett, orálisan alkalmazható gyógyszer. A SARS-CoV-2-pandémia kitörése óta a koronavírus-19-betegség (COVID-19) okozta pneumonia kezelésére is alkalmazzák [4]. Szerkezetét tekintve egy purinbázis-analóg, amely gátolja az RNS-vírusok RNS-függő RNS-polimeráz enzimének működését, ezzel megelőzve a vírus-replikációt. Néhány korábbi közlemény már beszámolt a favipiravirkezelés jótékony hatásáról, a vírusclearance gyorsult, illetve a betegség progressziója lassult [5], azonban a kezelési protokoll favipiravirral történő kiegészítése nem csökkentette az intenzív osztályos kezelések, illetve a lélegeztetést igénylő esetek számát, valamint a kórházi halálozási arányt a lopinavir/ritonavir kezeléssel összehasonlítva [6].

Egyre nagyobb beteganyagban alkalmazva a gyógyszer potenciális mellékhatásainak megjelenése is valószínűbbé válik. A COVID-19 esetén Magyarországon elfogadott

alkalmazott dózis (2×1600 mg az első napon, majd további 4 napon át 2×600 mg) biztonságosnak mondható, emellett ismereteink szerint relatíve gyakori mellékhatásai közé tartoznak a gastrointestinalis tünetek és a transzamináz enzimek értékeinek emelkedése, valamint neutropenia is előfordulhat, a cardialis mellékhatások azonban rendkívül ritkák. A gyógyszer biztonsági információi is csak korlátozottan említik ezeket: mindösszesen az igen ritka események között lelhető fel a „szívritmuszavar” megjegyzés.

A közlemény egy fiatal nőbeteg ambuláns esetét ismerteti, akinél enyhe klinikai tünetekkel járó átmeneti, enyhe mértékű sinusbradycardia alakult ki a favipiravirkezeléshez köthetően. Ismeretem szerint ez az első magyar nyelvű közlemény ebben a témában.

Esetismertetés

A 43 éves nőbeteg kórelőzményében ismert krónikus betegség, tartós gyógyszeres kezelés nem szerepel. Kockázati tényezőként említendő, hogy napi 20 szál cigarettát szív el, de tüdőbetegsége utaló klinikuma vagy tünete nincs. Funkcionális kapacitása a betegsége megelőzően korának megfelelő volt, cardiovascularis betegsége utaló klinikai adat nem volt. A COVID-19 kialakulása előtt 12, illetve 8 héttel Comirnaty mRNS-oltóanyaggal vakcinálták. Diagnózisát megelőzően 4 nappal

bal szemén enyhe conjunctivitiszes tünetek alakultak ki, melyekre lokális szteroidkezelést kapott; a tünetek lassan gyógyultak. Diagnózisa napján normális cardiovascularis paraméterek (RR: 123/79 Hgmm, pulzus: 84/perc) mellett megjelenő gyengeségérzés, visszatérő tüszögés, minimális vízszerű orrfolyás, fokozódó szaglásvesztés tüneteit panaszolta. Láz, köhögés, dyspnoe, mellkasi nyomás, hasmenés nem alakult ki. Antigéngyorsteszt-pozitivitás alapján a COVID-19 diagnózisa került felállításra. Háziorvosa a járványügyi bejelentés mellett napi 500 mg azitromicin (3 napon át), napi 0,6 ml enoxaparin subcutan alkalmazását (10 napon át) és favipiravir indítását (2×1600 mg az első napon, majd további 4 napon át napi 2×600 mg) javasolta. További terápiaként a páciens már hónapok óta tartósan napi 8000 NE D₃-vitamint, valamint 2000 mg koenzim-Q10 étrend-kiegészítőt szedett. A megkezdett kezelés hatására panaszai és tünetei gyorsan szűntek. A kezelés 5. napjától (a favipiravirkezelés befejezésének napján) általános gyengeség, enyhe, testhelyzettől független „szédülékenység” panaszai alakultak ki, alvászavar kíséretében.

Otthonában mért vérnyomása változatlanul normális volt, pulzusa azonban az általa szokványosnak mondott 85–90/perc helyett 52/percre csökkent. Enyhe fizikai aktivitás (10 guggolás) hatására is csak 58/percre emelkedett a szívfrekvenciája. A diagnózistól számított 6. napon végzett antigéngyorsteszt már negatív eredményű volt. A kezelés 7. napján készült EKG (1. ábra) a sinus-



1. ábra | Sinusbradycardia a favipiravirkezelés megkezdését követő 7. napon



2. ábra | A pulzuszórlve változása a favipiravirkezelés alatt

bradycardián kívül (48/perc) egyéb kórosat nem igazolt (PQ-idő: 166 ms; QTcB: 373 ms; ST-T szegmens eltérés nincs). Echokardiográfiája jó systolés és diastolés balkamra-funkciót írt le (ejekciós frakció: 79%, E/A: 0,7/0,5 m/s, enyhe mitralis regurgitáció kívül egyéb myocardialis strukturális vagy funkcionális eltérése nem volt). Tekintettel a benignus klinikai adatokra, intézeti elhelyezést, illetve további diagnosztikai vizsgálatot (például 24 órás Holter-EKG) nem kezdeményeztem. További 24 óra elteltével (a kezeléstől számított 8. nap) a páciens nyugalmi pulzusa 60/percre, majd újabb 24 óra után (a kezeléstől számított 9. nap) 84/percre változott, ezzel egyidejűleg panaszai is teljesen megszűntek (2. ábra).

A fenti adatokra támaszkodva az enyhe klinikummal járó bradycardia háttérben gyógyszerhatást feltételeztem. Enoxaparin alkalmazásával, D₃-vitamin, illetve koenzim-Q10 szedésével kapcsolatban bradycardiát előidéző hatás nem ismert. Azitromicin esetén kazuisztikai szinten írtak le sinusbradycardiát [7]; ezzel a hatóanyaggal kapcsolatban inkább a QT-időt nyújtó hatás ismert cardialis mellékhatásként [8]. Mivel korábban a már mellékhatásmentesen alkalmazott azitromicin, illetve az enoxaparin, valamint a szintén rendszeresen alkalmazott vitamin- és étrend-kiegészítő készítmények kizárhatók voltak, ez alapján a legvalószínűbb diagnózisként a favipiravir (rendkívül kicsi valószínűséggel favipiravir–azitromicin együtthatás) indukálta sinusbradycardia került felállításra. Az alkalmazási előiratban favipiravirral kapcsolatban ez a típusú mellékhatás nem szerepelt, így a nemzetközi irodalmat tekintettem át, ahol esettanulmányként találtam hasonló leírást [9].

Megbeszélés

A sinusbradycardiát 60/perc alatti szívfrekvencia esetén állapítjuk meg, melyhez normális P-hullám társul az EKG-n. A sinusbradycardia lehet tünetmentes és tünetes is, ez utóbbi széles skálán mozoghat: a bizonytalan „szédülékenység”, gyengeségérzés panaszától a mellkasi fájdalom, dyspnoe érzésén át egészen a syncopéig vezethet-

nek a tünetek. A sinusbradycardia háttérben számos ismert betegség állhat, úgymint ischaemiás szívbetegség, pajzsmirigy-alulműködés, magas szérumkáliumszint, amyloidosis vagy intracranialis nyomásfokozódás, emellett több gyógyszer ismert mellékhatása lehet (például digitális, béta-blokkolók, nondihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolók, ivabradin, amiodaron stb.) A tünetmentes bradycardia az esetek többségében nem igényel kezelést, a lehetséges háttérbetegség felderítése azonban a páciens kivizsgálásának alapvető eleme kell hogy legyen. Amennyiben bradycardiát előidéző hatású gyógyszert szed a beteg, úgy annak dóziscsökkentésével vagy elhagyásával a sinusfrekvencia normalizálható.

Ritka szövődményként súlyos COVID-19-tüdőgyulladás kapcsán is észleltek sinusbradycardiát [10–12]. Ezekben az esetekben hypoxiát és gyulladás okozta sinuscsomó-károsodást feltételeztek lehetséges mechanizmusként. A favipiravir ismert mellékhatásként a leggyakrabban emésztőrendszeri tüneteket, a transzamináz enzimek emelkedését, neutropeniát írtak le. Cardialis mellékhatás igen ritkán került közlésre. A gyógyszer okozta bradycardia relatíve gyakori és ismert jelenség, a favipiravir mellékhatásként kialakuló bradycardia azonban igen ritka; először egy megfigyelés tanulmányban közölték Japánban, 0,1%-os eseménygyakorisággal [13]. Ezt követően egy alkalommal közölték esettanulmányként favipiravirterápiához köthető súlyos, de aszimptomatikus sinusbradycardiát, 30/perc szívfrekvenciával [9]. Ebben az esetben a pulzuscsökkenés rögtön a töltődózis bevitelét követően indult, majd mindvégig megmaradt a fenntartó dózis alkalmazása során 40/perc körüli pulzussal, és a terápia felfüggesztését követően normalizálódott.

Esetünkben az orális favipiravirkezelés mellékhatásként enyhe klinikai tünetekkel jelentkező, enyhe sinusbradycardia alakult ki a kezelés 5., utolsó napján, mely rövid időn belül rendeződött a gyógyszer elhagyását követően. Az időbeli összefüggések, illetve a lehetséges egyéb kóros tényezők vizsgálata alapján a páciens benignus, tranzienst bradycardiája a favipiravir szedéséhez köthető mellékhatásnak véleményezhető. A lehetséges patomechanizmusok között szerepelhet a sinuscsomó spontán diastolés depolarizációs idejének megnyújtása, a pontos okok meghatározásához azonban további kísérletes elektrofiziológiai vizsgálatok hivatottak. A tényleges összefüggés megerősítésére további, nagyobb létszámú vizsgálatok szükségesek.

Következtetés

A COVID-19 kezelésére használt gyógyszerek hatékonyságáról és biztonságosságáról egyre több információval rendelkezünk, a kezeléssel kapcsolatos adatok folyamatosan monitorozás alatt állnak, változnak. Ezért fontos, hogy minden releváns adat ismertté váljon a gyakorló orvosok számára, akik közvetlenül részt vesznek a

COVID-19-páciensek gyógyításában. Ennek egyik módja a mellékhatások monitorozásáért felelős hatóság felé történő esetbejelentés, ám ennek a rendszernek a működése a felhasználók felé történő gyors információátadásra a gyakorlatban nem alkalmas. A másik lehetőség a megfigyelések esettanulmányként történő közlése, ez optimális esetben a szakmai felületeken gyorsabban jut el a felhasználók felé. Egy aktuálisan zajló pandémia esetén ez a megoldási stratégia az információk hatékony átadása tekintetében célravezetőbb. Természetesen a gyógyszerügyi hatóság felé történő mellékhatás-bejelentés is szükséges.

Esetismertetésemben egy fiatal, SARS-CoV-2-vel fertőzött nőbetegnél észlelt, favipiravirkezeléssel kapcsolatos mellékhatásra, a sinusbradycardiára hívom fel a figyelmet. Fontos ismerni ezt a mellékhatást, különösen, ha további, potenciálisan bradycardiát előidéző hatású gyógyszerek is alkalmazásra kerülnek. A jelenlegi COVID-19-kezelési protokoll alapján alkalmazott azitromicinkezelés esetén még hangsúlyozottabban kell az esetlegesen kialakuló bradycardia lehetőségére figyelni. A gyógyszeres kezelés megkezdésekor otthoni terápia kapcsán javasolt felhívni a páciens figyelmét a lehetséges pulzuscsökkenésre, illetve a pulzus rendszeres ellenőrzésének szükségességére a terápia megkezdésétől a terápia befejezését követő néhány (4–5) napig. Kórházi körülmények között is rutinszerűen, napi szinten szükséges a cardiovascularis paraméterek ellenőrzése, különösen a szívfrekvencia követése.

Anyagi támogatás: A közlemény szerzője a közlemény megírásával kapcsolatos anyagi támogatásban nem részesült.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőnek nincsenek érdekeltségei.

Irodalom

- [1] Fábíán Á, László I, Juhász M, et al. Pharmacological options in treating SARS-CoV-2 infection/COVID-19. [Farmakoterápiás lehetőségek SARS-CoV-2-fertőzés/COVID-19-betegség esetén.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 685–688. [Hungarian]
- [2] Szekanez Z, Bogos K, Constantin T, et al. Antiviral and anti-inflammatory therapies in COVID-19. [Antivirális és gyulladáscsökkentő kezelési lehetőségek COVID-19-ben.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 643–651. [Hungarian]
- [3] Keserű GyM. Antiviral therapies for COVID-19 infections. [Vírusellenes terápiás lehetőségek COVID-19-fertőzés kezelésére.] *Sci et Sec.* 2021; 2: 88–93. [Hungarian]
- [4] Joshi S, Parkar J, Ansari A, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021; 102: 501–508.
- [5] Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering* 2020; 6: 1192–1198.
- [6] Solaymani-Dodaran M, Ghanei M, Bagheri M, et al. Safety and efficacy of favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia. *Int Immunopharmacol.* 2021; 95: 107522.
- [7] Abdelazeem B, Hollander RM, Ayad S, et al. Azithromycin-induced bradycardia. *Cureus* 2021; 13: e16995.
- [8] Santos N, Oliveira M, Galrinho A, et al. QT interval prolongation and extreme bradycardia after a single dose of azithromycin. *Rev Port Cardiol.* 2010; 29: 139–142.
- [9] Habib MB, Elshafei M, Rahhal A, et al. Severe sinus bradycardia associated with favipiravir in a COVID-19 patient. *Clin Case Rep.* 2021; 9: e04566.
- [10] Hu L, Gong L, Jiang Z, et al. Clinical analysis of sinus bradycardia in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Crit Care* 2020; 24: 257.
- [11] Babapoor-Farrokhman S, Rasekhi RT, Gill D, et al. Arrhythmia in COVID-19. *SN Compr Clin Med.* 2020; 2: 1430–1435.
- [12] Amaratunga EA, Corwin DS, Moran L, et al. Bradycardia in patients with COVID-19: a calm before the storm? *Cureus* 2020; 12: e8599.
- [13] Favipiravir Observational Study Group. Preliminary report of favipiravir observational study in Japan released. Available from: <https://www.news-medical.net/news/20200602/Preliminary-report-of-Favipiravir-Observational-Study-in-Japan-released.aspx> [accessed: Dec 3, 2021].

(Szigeti József dr.,
 Mohács, Virág u. 67.; 7700
 e-mail: szigeti.jozsef@coronarocare.hu)

Háziorvosi praxis eladó

Móron 1500 kártyával, felnőttek körzet eladó.

Érdeklődni lehet: +36 70/26-20-977