

การติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 กับภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

พัชร โกฉัยพัฒน์ (พ.บ.) และสุกฤษฎี คุ้มฉนวนเจริญชัย (พ.บ.)

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

บทคัดย่อ

บทนำ อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือดเป็นอาการที่พบได้ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 โดยเฉพาะภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะซึ่งส่งผลต่อพยากรณ์โรคของผู้ป่วย

วัตถุประสงค์ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมอุบัติการณ์ พยาธิกำเนิด พยาธิสรีรวิทยา ผู้ป่วยติดเชื้อที่มีโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะแต่กำเนิด การรักษาและผลข้างเคียงจากการรักษา รวมถึงแนวทางป้องกันผลข้างเคียงดังกล่าว

วิธีการศึกษา ทำการค้นคว้ารวบรวมวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องผ่านฐานข้อมูล Pubmed และ Google ในช่วงที่มีการแพร่ระบาดจนถึงเดือนเมษายน พ.ศ.2563

ผลการศึกษา พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะร้อยละ 5.9-16.7 พยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยาอาจอธิบายได้จากการบาดเจ็บโดยตรงของกล้ามเนื้อหัวใจ ภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ ภาวะอัมพาตทั่วร่างกาย ความผิดปกติของเกลือแร่ในร่างกาย และผลข้างเคียงจากการรักษา ผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะแต่กำเนิดที่ควรได้รับการดูแลเป็นพิเศษในช่วงการติดเชื้อไวรัสโคโรนา คือ ผู้ป่วยในโรค Long QT syndrome และ Brugada syndrome การใช้ยารักษาการติดเชื้อด้วย hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycin และ lopinavir/ritonavir อาจส่งผลให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะผ่านกลไก QT prolongation การเฝ้าติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นระยะ หยุดยาเมื่อมีภาวะ QT prolongation รักษาระดับเกลือแร่ในร่างกายให้เป็นปกติ และหยุดยาอื่นที่มีความเสี่ยงให้เกิด QT prolongation สามารถลดความเสี่ยงการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนาได้

สรุป ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะสามารถพบได้ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 และส่งผลต่อพยากรณ์โรคของผู้ป่วย การตระหนักถึงความสำคัญของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและจัดการความเสี่ยงที่ก่อให้เกิดภาวะดังกล่าวจะทำให้การดูแลรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ ไวรัสโคโรนา 2019, โควิด-19, SARS-CoV-2, หัวใจเต้นผิดจังหวะ

ผู้นิพนธ์ที่รับผิดชอบ

พัชร โกฉัยพัฒน์

อาจารย์ สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

E-mail: patcharak@go.buu.ac.th

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiac arrhythmias

Patchara Kochaiyapatana (M.D.) and Sukrisd Koowattanatienchai (M.D.)

Division of Medicine, Faculty of Medicine, Burapha University, Thailand

Abstract

Introduction The cardiovascular manifestation can occur commonly in patient who suffering from the coronavirus disease 2019 (also known as, COVID-19). This review will examine and focus on the cardiac arrhythmias in the patients with COVID-19 which is one of the cardiovascular manifestations, considered as one of the prognostic factors.

Aims This literature will emphasis on incidence, pathogenesis, pathophysiology, association of COVID-19 and inherited cardiac arrhythmia, management and adverse effects of medication, and the guidance to minimized arrhythmic risk in the patients with COVID-19.

Methods A literature review was done using PubMed and Google search engines to prepare a narrative review on this topic.

Results The author has found that the chance of arrhythmia incidence in COVID-19 patients was 5.9% to 16.7%. The directly myocardial injury, hypoxemia, electrolyte disturbance, and systemic inflammation were considered as mechanism of arrhythmia in these patients. Especially patients who have inherited arrhythmia, particularly Long QT syndrome and Brugada syndrome will requires special attention in this circumstance. Furthermore, we found that the medication used for COVID-19 treatment, including hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycin, and lopinavir/ritonavir may increase the risk of cardiac arrhythmia via the QT prolongation mechanism. To prevent this, closely monitoring, withhold or withdrawal these medication as indicated, till the normalization of the electrolyte level; is the key role to minimized arrhythmic risk strategies.

Conclusion The cardiac arrhythmias are not uncommon manifestation in the COVID-19 patients and may be considered as one of the prognostic factors. Realization and risk management are fundamental to ensuring efficiency in dealing with CODVID-19 patient.

Keywords Coronavirus 2019, COVID-19, SARS-CoV-2, Arrhythmia

Corresponding author Patchara Kochaiyapatana
Division of Medicine, Faculty of Medicine,
Burapha University, Thailand
E-mail: patcharak@go.buu.ac.th

บทนำ

สถานการณ์การแพร่ระบาดของไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ได้กลายเป็นวิกฤตการณ์ระดับโลก ส่งผลให้เกิดความเสียหายต่อประชาคมโลก ทั้งทางด้านสาธารณสุข เศรษฐกิจ สังคม และความสัมพันธ์ระหว่างประเทศ อ้างอิงข้อมูลสถานการณ์การแพร่ระบาดจากองค์การอนามัยโลกวันที่ 23 เมษายน ค.ศ. 2020 มีผู้ติดเชื้อแล้วกว่า 2,500,000 คน เสียชีวิตกว่า 175,000 คน แม้ว่าอาการทางระบบทางเดินหายใจจะเป็นอาการนำของโรคและนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต อย่างไรก็ตาม อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือดและภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องดังกล่าวยังเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อพยากรณ์โรค¹ โดยเฉพาะภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

บทความนี้จะทำการรวบรวมอุบัติการณ์ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ในผู้ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ศึกษาพยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยา ผู้ป่วยติดเชื้อที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะแต่กำเนิด ยาที่ใช้ในการรักษาและอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ แนวทางปฏิบัติเพื่อความปลอดภัยในการใช้ยา และข้อแนะนำสำหรับผู้ติดเชื้อที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะแต่กำเนิด

วิธีการศึกษา

ทำการค้นคว้ารวบรวมวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง โดยผ่านฐานข้อมูล Pubmed และ Google ใช้คำสำคัญ “Arrhythmia” และ “COVID-19” เนื่องจากเป็นโรคอุบัติใหม่ที่เกิดขึ้นในช่วงปลายปี ค.ศ. 2019 จนถึงปัจจุบันสถานการณ์ยังคงมีความรุนแรงต่อเนื่อง ช่วงระยะเวลาที่ทำการรวบรวมข้อมูลจึงเริ่มตั้งแต่ช่วงที่มีการแพร่ระบาดจนถึงปัจจุบัน

ผลการศึกษา

อุบัติการณ์ของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

จากการเก็บข้อมูลลักษณะทางคลินิก ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 จากเมือง Wuhan

ประเทศจีนจำนวน 138 ราย พบว่า มีผู้ป่วยมีการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจ (Acute cardiac injuries) (มีการเพิ่มขึ้นของระดับ cardiac biomarker เช่น troponin เกินค่าขอบบน 99th เปอร์เซ็นไทล์ หรือพบความผิดปกติจากคลื่นไฟฟ้าหัวใจ หรือภาพคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ) ร้อยละ 7.2 ภาวะ shock ร้อยละ 8.7 และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (ไม่ได้รับบุขนิตหรือความรุนแรง) ร้อยละ 16.7 โดยพบว่า ผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษา ในหอผู้ป่วยวิกฤติมีอุบัติการณ์สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ² อย่างไรก็ตามเป็นที่น่าสังเกตว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤติจะมีโรกระบบหัวใจและหลอดเลือดร่วมสูงกว่าผู้ป่วยทั่วไป เช่น ความดันโลหิตสูง (58% vs 21.6%, $p < 0.001$) โรคหัวใจและหลอดเลือดที่ไม่ได้ระบุรายละเอียด (cardiovascular disease) (25% vs 10.8%, $p = 0.04$)² การศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในประเทศจีนจำนวน 187 พบภาวะแทรกซ้อน Ventricular tachycardia (VT)/Ventricular fibrillation (VF) 11 ราย (ร้อยละ 5.9) โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีระดับ cardiac troponin T (cTnT) ที่สูงกว่าปกติจะมีอุบัติการณ์ของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่รุนแรง (malignant arrhythmia) ดังกล่าวได้มากกว่า³ ข้อมูลผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 จำนวน 1099 ราย พบว่าในรายที่มีการติดเชื้อรุนแรง มักจะพบโรกระบบหัวใจ และหลอดเลือดเป็นโรคร่วมอยู่เดิมสูงกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อไม่รุนแรง เช่น ความดันโลหิตสูง (23.7% vs 13.4%), โรคหลอดเลือดหัวใจ (Coronary artery disease) (5.8% vs 1.8%) โรคประจำตัวระบบหัวใจและหลอดเลือดจึงอาจเป็นหนึ่งในปัจจัยพยากรณ์โรคที่ทำให้ผู้ป่วยแย่ลง⁴

พยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยา

แม้ว่าจะมีหลายการศึกษาและสมมติฐานมาอธิบายกลไกการเกิดอาการและภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด แต่ปัจจุบันยังไม่สามารถอธิบายกลไกการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่พบใน

ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ได้อย่างชัดเจน ยกเว้นกรณีที่เกิดร่วมกับการใช้ยาที่มีความเสี่ยงให้เกิด QT prolongation

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 เกิดจากเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ซึ่งเป็น Novel enveloped RNA beta-coronavirus เป็นที่ทราบกันว่าใน coronavirus ทั้งหมดมีประมาณ 6 สายพันธุ์ที่มีข้อมูลการก่อโรคในมนุษย์ โดยในจำนวนนี้มีอยู่ 4 สายพันธุ์ (229E, OC43, NL63 และ HKU1) ทำให้เกิดการไข้หวัดในประชากรทั่วไปที่สุขภาพแข็งแรง ในขณะที่อีก 2 สายพันธุ์เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจที่รุนแรง SARS-CoV และ MERS-CoV จากการศึกษา complete genome sequences ของเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (2019-nCoV) พบว่าเป็นไวรัสสายพันธุ์ใหม่ที่อยู่ใน subgenus Sarbecovirus, Coronaviridae Family ซึ่งเป็น Subgenus เดียวกับ SARS-CoV⁵ แม้ว่าระบบทางเดินหายใจจะเป็นเป้าหมายหลักของการติดเชื้อ แต่ผู้ป่วยที่มีอาการหรือภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจ และหลอดเลือดร่วมก็สามารถพบร่วมได้และส่งผลกระทบต่อพยากรณ์โรค โดยรวมของผู้ป่วย⁶

จากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบัน ผู้ป่วยไวรัสโคโรนา 2019 มีอัตราการเสียชีวิตและทุพพลภาพซึ่งเป็นจากระบบหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มมากขึ้น⁷ ข้อมูลแสดงให้เห็นว่าภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะเป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิต⁸ อาการใจสั่นเป็นอาการนำที่พบได้ในผู้ป่วยระยะแรก พบได้ร้อยละ 7.3⁷ โดยเชื่อว่าการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial damage) อาจเป็นปัจจัยหลักที่ทำให้เกิดความเสียหายหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmic risk) ได้มากขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁹ การศึกษาพบว่าระดับ troponin (Tn) ที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับภาวะการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจ โดยในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรง (VT/VF) จะพบในผู้ป่วยที่มีการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจ (มีระดับ cTnT สูงขึ้น) มากกว่าผู้ป่วยที่ระดับ

cTnT ปกติ (17.3% vs 1.5%, $p < 0.001$)³ กลไกการเกิดการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจ ในปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัด มีหลายสมมติฐานที่พยายามอธิบายดังต่อไปนี้^{1, 5, 6}

1. การทำลายเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจโดยตรงจากไวรัส (Direct myocardial injury) จากการระบาดของ SARS-CoV ที่เป็นสาเหตุของโรค SARS ก่อนหน้า มีรายงานพบ SARS-CoV viral RNA 35% จากการตรวจชิ้นเนื้อหัวใจในผู้ป่วยที่เสียชีวิต⁹ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลในหนูที่มีการติดเชื้อ SARS-CoV ที่ปอดส่งผลให้เกิดการติดเชื้อที่กล้ามเนื้อหัวใจโดยอาศัยขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับ Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE2) ส่งผลให้เกิด myocardial inflammation⁹ และเนื่องจาก ACE2 เป็น type I integral membrane glycoprotein ที่พบมากใน Bronchus, lung parenchyma, heart, endothelium, kidney, duodenum และ small intestine¹⁰ จากการศึกษาพบว่า ACE2 เป็น receptor ที่ SARS-CoV-2 ใช้จับเพื่อเข้าสู่ host cell ซึ่งสามารถอธิบายกลไกการเกิดปอดอักเสบผ่านกลไกการใช้ ACE2 receptor ใน lung epithelial cell แล้ว และยังสามารถใช้อธิบายกลไกการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจ ผ่าน ACE2 receptor ใน myocardial tissue ได้⁵

2. การตอบสนองต่อภาวะอักเสบทั่วร่างกาย (Systemic inflammatory response) เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis รุนแรงจากสาเหตุอื่น ๆ จะมี inflammatory cytokine storm เกิดขึ้นระหว่างการดำเนินโรค การศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่ต้องได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต^{2, 11} และผู้ป่วยที่เสียชีวิต^{12, 13} พบว่ามีระดับ interleukin (IL)-6, IL-1 β , Interferon- γ , IP-10 และ MCP-1 สูงกว่าผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรงหรือรอดชีวิต และ inflammatory markers/cytokines เหล่านี้ยังอาจทำให้เกิดการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจได้อีกด้วย โดยพบว่า ผู้ป่วยที่มีการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อ

หัวใจ จะมีระดับ inflammatory markers (hsCRP, procalcitonin, globulin) สูงกว่าผู้ป่วยที่ระดับ cTnT ปกติ³ Proinflammatory cytokines ดังกล่าวจะไปกระตุ้นการทำงานของ T-helper-1 (Th-1) cell lymphocyte⁵ นอกจากนี้ยังพบว่า inflammatory cytokine ยังส่งผลต่อการทำงานของระดับเซลล์ในกระบวนการนำไฟฟ้าหัวใจ โดยมีการศึกษาพบว่า IL-6 สามารถยับยั้ง hERG-K⁺ channel ทำให้ action potential duration ใน ventricular myocyte ยาวนานขึ้น⁶ IL-6 ยังสามารถยับยั้ง cytochrome p450 โดยเฉพาะ CYP3A4 ซึ่งเพิ่ม bioavailability ของยาที่มีความเสี่ยงให้เกิด QT prolongation ได้⁶ ผลของ inflammatory cytokine ยังไปกระตุ้นให้เกิด cardiac sympathetic systemic hyperactivation ผ่านทาง central hypothalamus-mediated (inflammatory reflex) และ peripheral (left stellate ganglia activation) pathway ซึ่งเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิด life-threatening arrhythmic event ในผู้ป่วย long QT syndrome อีกด้วย⁸ ปัจจัยอื่นที่สนับสนุนให้เกิดการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจ ในระหว่างที่มีการอักเสบทั่วร่างกาย เช่น ภาวะวิกฤติในร่างกายก่อให้เกิดผลกระทบทางด้านจิตใจ มีภาวะเครียดและผลข้างเคียงจากยาที่ใช้ เช่น ยากระตุ้นความดันและการทำงานของหัวใจ (vasopressor/inotropic medication) ยังส่งผลให้ระดับ catecholamine ในผู้ป่วยสูงขึ้นทำให้เกิดการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจตามมาได้⁵

3. ภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ (Hypoxemia)

โดยมีสาเหตุจากปอดอักเสบและภาวะ Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) ระดับออกซิเจนในเลือดที่ต่ำไม่เพียงพอต่อความต้องการใช้ออกซิเจนระดับเซลล์ เกิดความเป็นกรดภายในเซลล์ (intracellular acidosis) และ oxygen free radical ส่งผลต่อโครงสร้างระดับเซลล์ นอกจากนี้ภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ ยังกระตุ้นให้เกิด การไหล (influx) ของแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ทำให้เกิด cardio-

myocyte injury และ apoptosis ตามมา⁵ ข้อมูลผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 จำนวน 187 คน พบภาวะแทรกซ้อน ARDS ร้อยละ 24.6 โดยพบว่าผู้ป่วยที่มี ARDS จะมีการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจมากกว่าผู้ป่วยที่ cTnT ปกติ (57.7% vs 11.9%, p<0.001)³

4. ภาวะเสียสมดุลของเกลือแร่ในร่างกาย (Electrolyte Disturbance) เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยภาวะวิกฤติ และยังเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจอยู่เดิม ภาวะเสียสมดุลของเกลือแร่ในร่างกายที่เป็นสาเหตุให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ เช่น ภาวะ โพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) และ แมกนีเซียมในเลือดต่ำ (hypomagnesemia)

5. ผลข้างเคียงจากการรักษา (Adverse effects) โดยเฉพาะอย่างยิ่งการรักษาด้วยยา ซึ่งส่งผลให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะดังที่จะกล่าวต่อไป

การติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 กับภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะแต่กำเนิด

ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะแต่กำเนิด เช่น Long QT syndrome, Brugada syndrome, Short QT syndrome และ Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia มักจะมีปัจจัยเสี่ยงสนับสนุนให้เกิดการเต้นผิดจังหวะ (Pro-arrhythmic effects) จากการติดเชื้ออยู่แล้ว เช่น ไข้, ภาวะเครียดในร่างกาย (stress), ภาวะเสียสมดุลของเกลือแร่ในร่างกาย, ยาบางชนิดที่มีข้อมูลใช้รักษาการติดเชื้อไวรัส⁴

Long QT syndrome (LQTS) เป็นความผิดปกติที่เกิดจาก Prolonged ventricular repolarization และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่รุนแรงโดยเฉพาะ *Torsades de Pointes (TdP)* และ Ventricular fibrillation มีสาเหตุเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน ที่ถอดรหัสสร้างโพแทสเซียม และโซเดียมไอออน channel

(*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*) การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่มีอาการรุนแรง โดยการให้ยาต้านไวรัส และยาต้านมาลาเรีย ซึ่งเป็นยาที่มีรายงานว่ามีความเสี่ยงให้เกิด QT prolongation และการใช้ยาอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อการเภสัชจลนศาสตร์ของยา เช่น ยับยั้ง CYP3A4 ซึ่งทำให้ยาที่มีความเสี่ยงให้เกิด QT prolongation อยู่ได้นานขึ้น ยาจึงเป็นสาเหตุสำคัญให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่รุนแรงได้ง่าย ในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁴ ดังที่จะกล่าวในรายละเอียดต่อไป สำหรับปัจจัยเสี่ยงอื่น เช่น ไข้ พบว่าเป็นสาเหตุของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่รุนแรงได้น้อย ในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁴ ยกเว้นผู้ป่วยที่เป็น type 2 LQTS ที่มี temperature sensitive mutant channels อาจจะมี fever-triggered arrhythmias ได้¹⁴

Brugada Syndrome (BrS) เป็นความผิดปกติที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมของยีน *SCN5A* ซึ่งถอดรหัสสำหรับ Cardiac sodium channel ผู้ป่วย BrS เพิ่มความเสี่ยงการเกิด VF และ Sudden cardiac death (SCD) ยาส่วนใหญ่ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ไม่มีข้อควรระวังเป็นพิเศษในผู้ป่วยกลุ่มนี้ซึ่งต่างจากผู้ป่วย LQTS ดังกล่าวข้างต้น อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่มีไข้อาจจะทำให้คลื่นไฟฟ้าหัวใจที่มีลักษณะ Brugada pattern เห็นได้ชัดเจนขึ้น และจากข้อมูลในปัจจุบัน ไข้ยังเป็นปัจจัยเสี่ยงของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่รุนแรงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้¹⁵ โดยอุณหภูมิร่างกายที่เพิ่มขึ้นส่งผลให้ผู้ป่วย BrS มีความยาวของ PR interval, และความกว้างของ QRS complex เพิ่มขึ้น และทำให้ J-point สูงขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยปกติ¹⁶

Short QT syndrome (SQTS) เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับยีนถอดรหัสโพแทสเซียม channel (*KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ2*) และ cardiac chloride-bicarbonate exchanger (*SLC4A3*) อย่างไรก็ตามเนื่องจากเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย ปัจจัยกระตุ้นให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่

รุนแรงยังไม่ชัดเจน นอกจากนั้นแล้ว ยาที่มีความเสี่ยงให้เกิด QT prolongation ซึ่งใช้รักษาผู้ป่วยติดเชื้ออาจส่งผลต่อผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงยังไม่มีข้อควรระวังที่พบในผู้ป่วย SQTS ที่ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019⁴

Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับยีนถอดรหัส human Ryanodine receptor 2 (*RyR2*) ผู้ป่วยจะเกิด ventricular arrhythmia ในขณะภาวะกระตุ้น adrenergic receptor เช่น ขณะออกกำลังกายหรือมีความเครียด อย่างไรก็ตาม ไข้ซึ่งเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะใน LQTS, BrS ยังไม่พบว่า เป็นปัจจัยกระตุ้นภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่รุนแรงในผู้ป่วย CPVT เช่นเดียวกับยาที่ใช้รักษาการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019⁴ ยาที่ควรระวังในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือยาในกลุ่ม alpha- และ/หรือ beta1-adrenergic receptor agonist ซึ่งมักใช้ในผู้ป่วยติดเชื้อที่มีภาวะวิกฤติ เช่นอยู่ในภาวะ shock ยาอื่นที่ยังสามารถใช้ได้ด้วยความปลอดภัยเช่น Milrinone ซึ่งเป็น phosphodiesterase 3 inhibitor และมีผลกระตุ้นต่อ RyR2 receptor⁴ ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย beta blocker อยู่ก่อนหน้านี้ สามารถให้ยาต่อได้ ถ้าไม่ส่งผลเสียต่อ hemodynamics ของผู้ป่วยในขณะนั้น Flecainide ซึ่งเป็นยาอีกชนิดที่ใช้รักษา CPVT สามารถให้ต่อเนื่องได้ เนื่องจากยาไม่มีผลต่อปฏิกิริยาระหว่างยาที่ใช้รักษาการติดเชื้อไวรัส⁴

การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ด้วยยาที่มีผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

Chloroquine และ Hydroxychloroquine มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ chloroquine และ hydroxychloroquine ใน *in vitro* และ open-label non randomized control trial ว่าสามารถยับยั้งเชื้อ SARS-CoV-2 ได้ แต่ยังคงขาดข้อมูลที่เป็น randomized control trial (RCT)¹⁷ มีรายงานว่า ยา

ดังกล่าวทำให้เกิด QT prolongation และ Torsade de pointes^{18, 19} โดยกลไกการเกิด QT prolongation เชื่อว่าเกิดจากการยับยั้ง hyperpolarization-activated current ion channel (funny current channel), delayed rectifier potassium currents, และ L-type calcium ion current ผลการยับยั้งนี้ทำให้การเกิด depolarization ช้าลง และทำให้การเกิด repolarization นานขึ้น ส่งผลให้เห็น QT prolongation²⁰ นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิด cardiomyopathy, AV block และ bundle branch block ทั้งการใช้ในระยะสั้นและระยะยาว แม้จะพบได้ไม่บ่อยก็ตาม¹⁷ โดยสรุปการใช้ Chloroquine และ Hydroxychloroquine ยังเป็นที่ถกเถียงถึงประสิทธิภาพที่แท้จริงของยาเนื่องจากข้อจำกัดในวิธีการศึกษา และหากเปรียบเทียบกับผลข้างเคียงจากยาที่มีรายงานว่าทำให้เกิด life threatening adverse effects โดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับยาที่ส่งผลต่อการนำไฟฟ้าหัวใจชนิดอื่นด้วย การพิจารณาใช้ยาดังกล่าวจึงควรเป็นไปด้วยความระมัดระวัง²¹

Azithromycin เช่นเดียวกับ Hydroxychloroquine/Chloroquine มีการศึกษาใน *in vitro* และ non-RCT ถึงประสิทธิภาพในการยับยั้ง viral activity และการตรวจพบ viral load¹⁷ แต่เป็นที่ทราบกันดีว่า Azithromycin เพิ่มความเสี่ยงการเกิด QT prolongation²², Torsade de pointes และ Sudden cardiac death แม้ absolute risk จะไม่มาก²³

Lopinavir/Ritonavir เป็นยาในกลุ่ม Protease inhibitor ใช้ในการรักษา HIV infection มีข้อมูลยืนยันการยับยั้ง Viral activity ใน SARS-CoV และ MERS-CoV¹⁷ และเนื่องจาก ritonavir เป็น potent CYP3A4 inhibitor เมื่อใช้ร่วมกับ Hydroxychloroquine/Chloroquine ที่ถูก metabolized ได้ด้วย CYP3A4 จึงส่งผลให้ระดับยามากกว่าปกติ และเพิ่มความเสี่ยงของ QT prolongation ได้⁴ อย่างไรก็ตามการศึกษาที่

เป็น randomized control trial ศึกษาประสิทธิภาพของ Lopinavir/Ritonavir ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่มีอาการรุนแรงยังไม่พบว่ายาดังกล่าวจะมีประสิทธิภาพแตกต่างจากการรักษามาตรฐานทั่วไป²⁴ การพิจารณาใช้ยาดังกล่าวควบคู่กับยาชนิดอื่น โดยเฉพาะ Hydroxychloroquine/Chloroquine จึงควรเป็นไปด้วยความระมัดระวัง

ความปลอดภัยในการใช้ Hydroxychloroquine/Chloroquine คู่กับ Azithromycin²⁵

แม้ว่าการใช้ยาที่มีความเสี่ยงให้เกิด QT prolongation จะเป็นดัชนีเฝ้าระวังความเสี่ยงที่สำคัญของการเกิด drug-associated Torsades de points แต่ duration of QT prolongation ไม่ได้เป็นเพียงปัจจัยเดียวที่สัมพันธ์โดยตรงกับการเกิด TdP ยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่นที่เกี่ยวข้อง เช่น เพศหญิง, ความผิดปกติทางโครงสร้างหัวใจ (structural heart disease), congenital LQTS, ภาวะเสียสมดุลของเกลือแร่ในร่างกาย, ภาวะตับวาย ไตวาย และการใช้ยาชนิดอื่นที่มีความเสี่ยงให้เกิด QT prolongation ร่วมด้วย²⁶ เพื่อความปลอดภัยในการใช้ยาที่มีความเสี่ยงให้เกิด QT prolongation จึงจำเป็นที่จะต้องเฝ้าระวัง ติดตาม และพิจารณาปัจจัยเสี่ยงข้างต้นร่วมด้วยการศึกษาโดย Tisdale และคณะ ได้สร้าง risk score สำหรับทำนายโอกาสเกิด QT prolongation ที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยโรคหัวใจ²⁷ โดยกำหนดคะแนนในแต่ละปัจจัยเสี่ยงดังต่อไปนี้ (คะแนนรวมสูงสุด 21 คะแนน)

3 คะแนน: การใช้ยาที่มีความเสี่ยง QT prolongation ตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป, sepsis, heart failure, การใช้ยาที่มีความเสี่ยง QT prolongation 1 ชนิด

2 คะแนน: acute myocardial infarction, serum K⁺ ≤ 3.5 mEq/L, admission QT_c ≥ 450 ms 1 คะแนน: female, อายุ ≥ 68 ปี, การใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretic

โดยผู้ป่วยที่มี Tisdale score ≤ 6 จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ คะแนน 7-10 จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง และตั้งแต่ 11 คะแนนขึ้นไป ถือว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด drug-associated QT prolongation โดยคะแนนที่สูงกว่า 11 พบว่ามีความไว ร้อยละ 77, ความจำเพาะ ร้อยละ 79%, ค่าทำนายผลบวก (positive predictive value) ร้อยละ 79 และค่าทำนายผลลบ (negative predictive value) ร้อยละ 76 ต่อการทำนายโอกาสเกิด drug-associated QT prolongation²⁷

โดยสรุปผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่รุนแรง มักจะมีปัจจัยสนับสนุนให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่รุนแรง เช่น ภาวะโพแทสเซียมและแมกนีเซียมในเลือดต่ำ, ไข้และภาวะอวัยวะทั่วร่างกาย จึงมีข้อแนะนำในการดูแลผู้ป่วย เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะดังนี้²⁸⁻³⁰

1. การติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจและค่า QT interval โดยแนะนำให้

1.1 หยุดยาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติ QT prolongation อยู่เดิมตั้งแต่ก่อนได้รับยา ($QT_c \geq 500$ มิลลิวินาที) หรือเป็นผู้ป่วยโรค congenital LQTS

1.2 ฝ้าติดตามลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (cardiac rhythm) และ QT interval และควรหยุดยาเมื่อ $QT_c \geq 500$ มิลลิวินาที อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยติดเชื้อที่อยู่ในภาวะวิกฤติ มีข้อจำกัดในเรื่องความถี่ในการเข้าเยี่ยมดูแลรักษา อาจจะทำให้การเฝ้าระวัง electrocardiographic interval และ rhythm ให้เหมาะสมเป็นไปได้ยาก

2. รักษาระดับโพแทสเซียมในเลือดให้สูงกว่า 4 mEq/L และระดับแมกนีเซียมในเลือดให้สูงกว่า 2 mg/dL

3. หลีกเลี่ยงยาอื่น ๆ ที่อาจทำให้เกิด QT prolongation

นอกจากนั้นแล้ว ยังมีคำแนะนำจาก Canadian Heart Rhythm Society¹⁷ ในการใช้ยา

รักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่มีความเสี่ยงให้เกิด QT prolongation ได้แก่ Azithromycin, Chloroquine, Hydroxychloroquine และ Lopinavir/ritonavir ดังนี้

1. ทบทวนรายการยาทุกครั้ง และควรหยุดยาที่ไม่จำเป็น โดยเฉพาะยาที่มีความเสี่ยงให้เกิด QT prolongation

2. ผู้ป่วยที่มีประวัติ inherited LQTS หรือมีประวัติ drug-induced TdP การใช้ยาที่มีความเสี่ยงเหล่านี้ควรอยู่ภายใต้คำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญทางด้านสรีรวิทยาไฟฟ้าหัวใจ ควรมีการเฝ้าระวังและติดตาม QT_c interval เป็นระยะ เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่รุนแรง

3. ผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงดังต่อไปนี้ prolonged QT, unexplained syncope หรือประวัติครอบครัวที่มี premature sudden cardiac death, ร่วมกับไม่ได้ใช้ยาที่มีความเสี่ยงให้เกิด QT prolongation, และมีหลักฐานว่า QT_c interval ปกติ สามารถเริ่มยาที่มีความเสี่ยงได้โดยไม่ต้องทำคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นพื้นฐานหรือติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นระยะ โดยเฉพาะกรณีที่การทำคลื่นไฟฟ้าหัวใจอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อของบุคลากรทางการแพทย์

4. ผู้ป่วยอื่นที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และไม่เข้าเกณฑ์ดังกล่าวข้างต้น

- ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ประเมิน QT_c interval (กรณีที่ไม่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจมาก่อนภายใน 3 เดือน)

- ส่งตรวจวัดระดับ Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ ถ้าทำได้

- กรณีที่ QT_c interval ≥ 500 มิลลิวินาที ให้ประเมินซ้ำอีกครั้งหลังจากการรักษาระดับเกลือแร่ในร่างกายให้เป็นปกติแล้ว หรือหยุดยาอื่นที่มีความเสี่ยงให้เกิด QT prolongation ถ้า QT_c interval ยังคง ≥ 500 มิลลิวินาที แนะนำปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ และประเมินความคุ้มค่าเสี่ยงจากการให้ยาต่อยอด

- กรณีที่ QT_c interval ≥ 470 มิลลิวินาทีในผู้ชาย หรือ ≥ 480 มิลลิวินาทีในผู้หญิงแต่ไม่เกิน 500 มิลลิวินาที สามารถเริ่มยาได้ และประเมินคลื่นไฟฟ้าหัวใจซ้ำที่ 48 ชั่วโมงหลังเริ่มยา

- ผู้ป่วยที่ติดเชื้อร์ุนแรงหรือได้รับยาที่มีความเสี่ยงให้เกิด QT prolongation แนะนำให้ประเมิน QT_c interval ที่ 48 ชั่วโมงหลังเริ่มยา

- กรณีที่ติดตาม QT_c interval พบว่าเพิ่มขึ้น ≥ 60 มิลลิวินาที หรือมี QT_c interval ≥ 500 มิลลิวินาที ควรหยุดยา หรือปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ

ข้อแนะนำสำหรับผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่มีโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะแต่กำเนิด⁴

ในผู้ป่วย LQTS หรือ acquired QT-prolongation หรือมีปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะ acquired QT-prolongation เช่น มีการใช้ยาที่มีความเสี่ยงให้เกิด QT prolongation ร่วมด้วย มีความผิดปกติทางโครงสร้างของหัวใจ (structural heart disease) หัวใจเต้นช้ากว่า 50 ครั้งต่อนาที ผู้ที่มีโรคตับหรือโรคไตร่วม ควรติดตาม QT_c interval ทุกครั้ง ถ้าพบ QT_c interval >500 มิลลิวินาที แนะนำให้ปรึกษาอายุรแพทย์โรคหัวใจ เพื่อร่วมให้การดูแล นอกจากนั้นแล้วผู้ป่วยที่มีภาวะ acquired QT-prolongation หรือใช้ยาที่มีความเสี่ยงให้เกิด QT prolongation หลายชนิด ควรติดตามไม่ให้ผู้ป่วยมีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ

ในผู้ป่วย BrS ควรให้คำแนะนำให้ผู้ป่วยดูแลตนเองเบื้องต้นไม่ให้มีไข้ ผู้ป่วยที่ไม่ได้ใส่ Implantable Cardiovert Defibrillator (ICD) และมีไข้ จะมีความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่รุนแรงในกรณีดังต่อไปนี้ แนะนำให้มาโรงพยาบาล ถ้ายังมีไข้มากกว่า 38.5 องศาเซลเซียสหลังการรักษาตนเองเบื้องต้น

- มี Sodium channel disease with or without type 1 ECG pattern

- อายุน้อยกว่า 26 ปี หรือมากกว่า 70 ปี

- ผู้ป่วยทุกรายที่เป็น spontaneous type 1 Brugada pattern และ/หรือมีประวัติ cardiac syncope

เมื่อผู้ป่วยมาโรงพยาบาลควรทำคลื่นไฟฟ้าหัวใจ เพื่อดูลักษณะ Brugada pattern และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะอื่น (แนะนำให้ติด lead คลื่นไฟฟ้าหัวใจในตำแหน่ง V1, V2 แตกต่างกันอย่างน้อย 3 ตำแหน่ง — ช่องซีโครงช่องที่ 4, 3, และ 2) ถ้าผู้ป่วยมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่เป็น type 1 Brugada pattern แนะนำให้การรักษานอกว่าไข้ และ/หรือ Brugada pattern จะหายไป ส่วนในผู้ป่วยที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ สามารถให้คำแนะนำกักตัวสังเกตอาการที่บ้านได้ (ขึ้นอยู่กับนโยบายทางสาธารณสุขในการกำหนดนโยบายการรับผู้ป่วยเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลตามบริบทของแต่ละประเทศ)

ผู้ป่วย BrS อื่นๆ ที่ไม่มีลักษณะเข้ากับกลุ่มความเสี่ยงสูงข้างต้น, มี drug-induced type 1 ECG pattern, ไม่มี syncope, และไม่มีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจของ spontaneous type 1 จัดอยู่ในความเสี่ยงต่ำ สามารถให้การดูแลรักษาตัวเองที่บ้านได้

สรุป

ผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 สามารถพบอาการหรือภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะเป็นหนึ่งในอาการที่พบได้และส่งผลกระทบต่อพยากรณ์โรคโดยรวมของผู้ป่วย โดยพยาธิสรีรวิทยาที่เกี่ยวข้องอาจเกิดจากการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจโดยตรง ภาวะการตอบสนองต่อการอักเสบทั่วร่างกายที่เกิดขึ้นในช่วงติดเชื้อ ภาวะออกซิเจนต่ำในเลือด ภาวะเสียสมดุลของเกลือแร่ในร่างกายโดยเฉพาะโพแทสเซียมและแมกนีเซียมในเลือดต่ำ และผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยา นอกจากนั้นแล้วผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ยังมีปัจจัยเสี่ยงบางประการที่ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่รุนแรงได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะแต่กำเนิด การให้ความสำคัญในการ

จำแนกผู้ป่วยตามความเสี่ยง การติดตามความผิดปกติ จากคลื่นไฟฟ้าหัวใจ โดยเฉพาะ QT interval เมื่อเริ่มยาที่ส่งผลต่อการนำไฟฟ้าหัวใจ และหยุดยา เมื่อมีข้อบ่งชี้ จะช่วยลดความเสี่ยงและพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้

Disclosure: No conflict of interest

เอกสารอ้างอิง

1. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(3): 247-50.
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-Infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11): 1061-9.
3. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 27:e201017.
4. Wu CI, Postema PG, Arbelo E, Behr ER, Bezzina CR, Napolitano C, et al. SARS-CoV-2, COVID-19 and inherited arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm.* 2020; S1547-5271(20)30285-X.
5. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020; 109(5): 531-8.
6. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J.* 2020; 41(19): 1798-800.
7. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020; 75(18): 2352-71.
8. Lazzerini PE, Boutjdir M, Capecchi PL. COVID-19, Arrhythmic risk and inflammation: Mind the gap! *Circulation.* 2020; 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293.
9. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *European Journal of Clinical Investigation.* 2009; 39(7): 618-25.
10. Brojakowska A, Narula J, Shimony R, Bander J. Clinical Implications of SARS-Cov2 Interaction with Renin Angiotensin System. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(24): 3085-95.
11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England).* 2020; 395(10223): 497-506.

12. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* (London, England). 2020; 395(10229): 1054-62.
13. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201(11): 1372-9.
14. Amin AS, Herfst LJ, Delisle BP, Klemens CA, Rook MB, Bezzina CR, et al. Fever-induced QTc prolongation and ventricular arrhythmias in individuals with type 2 congenital long QT syndrome. *J Clin Invest*. 2008; 118(7): 2552-61.
15. Michowitz Y, Milman A, Sarquella-Brugada G, Andorin A, Champagne J, Postema PG, et al. Fever-related arrhythmic events in the multicenter survey on arrhythmic events in Brugada Syndrome. *Heart Rhythm*. 2018; 15(9): 1394-401.
16. Amin AS, Meregalli PG, Bardai A, Wilde AA, Tan HL. Fever increases the risk for cardiac arrest in the Brugada syndrome. *Ann Intern Med*. 2008; 149(3): 216-8.
17. Sapp JL, Alqarawi W, MacIntyre CJ, Tadros R, Steinberg C, Roberts JD, et al. Guidance on minimizing risk of drug-induced ventricular arrhythmia during treatment of COVID-19: A statement from the Canadian Heart Rhythm Society. *Can J Cardiol*. 2020; 36(6): 948-51.
18. Stas P, Faes D, Noyens P. Conduction disorder and QT prolongation secondary to long-term treatment with chloroquine. *Int J Cardiol*. 2008; 127(2): e80-2.
19. 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.
20. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020; 31: 1003-8.
21. Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ* (Clinical research ed). 2020; 369: m1432.
22. Choi Y, Lim HS, Chung D, Choi JG, Yoon D. Risk evaluation of azithromycin-Induced QT prolongation in real-world practice. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 1574806.
23. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012; 366(20): 1881-90.
24. 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; 382: 1787-99.
25. Simpson FS, Kovacs, R.J., Stecker, E.C. Ventricular arrhythmia risk due to hydroxychloroquine-azithromycin treatment for COVID-19. *Cardiology Magazine*. 2020 (Mar 29, 2020).

26. World Health Organization. The cardiotoxicity of antimalarials. World Health Organization- Malaria Policy Advisory Committee Meeting. 2017.
27. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovascular Qual Outcomes*. 2013; 6(4): 479-87.
28. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for drug interactions on QTc in exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2020.
29. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Treatment. *Heart Rhythm*. 2020; S1547-5271(20)30347-7.
30. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Treatment. *Circulation*. 2020; 141(24) e906-e907.