

doi: 10.3897/bgcardio.27.e63645

АРИТМИИ И COVID-19

В. Трайков, В. Гелев

Клиника по кардиология, Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда

ARRHYTHMIAS IN COVID-19

V. Traykov, V. Gelev

Clinic of Cardiology, Acibadem City Clinic Tokuda Hospital

Резюме. В хода на пандемията от коронавирус се натрупаха много данни за ролята на COVID-19 за изявата на аритмии. Аритмиите при COVID-19 са проявяват по-често при тежко или критично болните пациенти. Възможните механизми на аритмогенеза са хипоксията, миокардната увреда по директен или исхемичен тип, както и ролята на имунния отговор към вируса. Въпреки че поведението при тези аритмии в условията на пандемията от коронавирус не е различно от общоприетото, трябва да се има предвид потенциалът за лекарствени взаимодействия, както и ефектът на някои от антивирусните медикаменти върху QTc-интервала. Целта на настоящия обзор е да се обобщи публикуваната до момента информация относно диагностиката и поведението при пациенти с аритмии в хода на COVID-19 и да се предложат практически насоки за поведение.

Ключови думи: коронавирус, SARS-CoV-2, COVID-19, предсърдно мъждене, полиморфна камерна тахикардия, torsades-de-pointes, надкамерна тахикардия

Адрес за кореспонденция: д-р Васил Трайков, дм, Клиника по кардиология, Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда, бул. Н. Вапцаров 51 В, 1704 София, тел: 02/4034606, email: vtraykov@yahoo.com

Abstract. Coronavirus pandemic has led to the accumulation of substantial evidence about the arrhythmogenic potential of COVID-19. Arrhythmias in COVID-19 develop more frequently in severely and critically ill patients. Hypoxia, direct or indirect myocardial injury as well as the role of immune response to the virus are among the possible mechanisms of arrhythmia. Although management of these arrhythmias during the pandemic does not differ significantly from the currently accepted standard of care, the potential for drug interactions and the impact of some antiviral medications on the QTc interval should be taken into consideration. The current review aims to summarize the available evidence and provide practical guidance on the management of arrhythmia patients with COVID-19.

Key words: coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, atrial fibrillation, polymorphic ventricular tachycardia, torsades-de-pointes, supraventricular tachycardia

Address for correspondence: Vassil Traykov, MD, PhD, Clinic of Cardiology, Acibadem City Clinic Tokuda Hospital, 51B, N. Vaptzarov blvd, Bg – 1704 Sofia, tel: +35924034606, e-mail: vtraykov@yahoo.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Типовете аритмия, които се наблюдават при пациенти с COVID-19, са много разнообразни и включват предсърдно мъждене (ПМ), предсърдно трептене, надкамерни тахикардии, мономорфна и полиморфна камерна тахикардия, както и редица проводни нарушения. Това насочва към многообразие от механизми на възникване и поддържане на тези ритъмни и проводни нарушения. От 31 де-

INTRODUCTION

COVID-19 is associated with various types of arrhythmias which include atrial fibrillation (AF), atrial flutter, supraventricular tachycardias, monomorphic and polymorphic ventricular tachycardia as well as a myriad of conduction disturbances. This points out to the various mechanisms underlying the initiation and perpetuation of these rhythm and conduction disturbances. Since the first official description of

кември 2019 г., когато е направено първоначалното описание на COVID-19 – заболяване, причинено от новия коронавирус SARS-CoV-2, на базата на случаи от провинция Хубей в Китай [1] до настоящия момент в света са регистрирани над 100 млн. случаи на заразяване с този нов за човека коронавирус (източник СЗО: www.covid19.who.int). Поради бързото си и повсеместно разпространение през 2020 г. COVID-19 придоби мащабите на пандемия, в хода на която над 2 млн. души загубиха живота си. Най-често заболяването протича със засягане на дихателната система, вариращо по клиничен спектър от асимптомно или много леко протичане до тежък остър респираторен дистрес синдром [2]. Не са редки и случаите на засягане на сърцето с изява на миокардна увреда, презентиреща се с повишаване на нивата на сърдечния тропонин над 99-ия перцентил. Подобен клиничен сценарий може да се асоциира и с изявата на аритмии, като те могат да се изявят и при пациенти без установима сърдечна увреда. Настоящият обзор цели да представи известните до момента данни относно потенциалните механизми и характеристики на аритмиите, наблюдавани при пациенти с COVID-19, както и да даде практически насоки за поведение по отношение на тези пациенти.

ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ДАННИ ОТНОСНО ИЗЯВАТА НА АРИТМИИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С COVID-19

Началните данни относно изявата на аритмии при пациентите с COVID-19 са налични от популация пациенти от Ухан в Китай. В серия от 137 пациенти, заразени с коронавирус, 7,3% са съобщили сърцебиенето като начален симптом [3]. В друго проучване със сходен брой пациенти (138) изява на аритмии се докладва при 16,7% от пациентите [4]. В същата серия пациенти се наблюдава значима разлика в честотата на изява на ритъмни нарушения при пациентите, хоспитализирани в интензивни отделения, в сравнение с тези, приети в неинтензивни отделения – 44% срещу 6,9%. От друга страна, едно проучване на Sala и сътр., включващо 132-ма пациенти, хоспитализирани в неинтензивни отделения в Европа, посочва ниска честота на изява на аритмии при стабилни пациенти с COVID-19 [5]. Резултатите сочат, че аритмии са наблюдавани при 12 [9%] от изследваната група пациенти. Регистрираните аритмии са били ПМ при 8 пациенти и самоограничаващи се предсърдни тахиаритмии при 4 пациенти. В тази популация пациенти не са наблюдавани случаи на камерни тахиаритмии. За разлика от тези резултати Guo и сътр. докладват данни от 187 пациенти, хоспитализирани поради COVID-19 в китайски болници в началото на пандемията – март

COVID-19, caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 on the 31st of December 2019 in a group of patients from the Hubei province in China [1], there have been more than 100 million cases of infection with this new coronavirus (source WHO: www.covid19.who.int). Due to its rapid spread COVID-19 has turned into a pandemic which claimed the lives of more than 2 million people. The disease presents with respiratory tract symptoms but its clinical manifestation can vary from completely asymptomatic forms to severe acute respiratory distress syndrome [2]. Cardiac injury, presenting with elevation of troponin levels above the 99th percentile is not infrequent. Such a scenario can be associated with arrhythmias. These can also be manifested in patients without an identifiable cardiac injury. The aim of the current paper is to review the available data on potential arrhythmogenic mechanisms and arrhythmia characteristics in patients with COVID-19 as well as to provide practical guidance on the management of these patients.

EPIDEMIOLOGY OF ARRHYTHMIAS IN COVID-19

Initial data regarding development of arrhythmias in COVID-19 patients come from Wuhan in China. In a series of 137 patients, infected with coronavirus, 7.3% reported palpitations as the initial symptom [3]. Another study of a similar size (138) reported arrhythmia occurrence in 16.7% of the patients [4]. In the same series of patients there was a significant difference in the incidence of arrhythmias in patients admitted to intensive care units as compared to those hospitalized in non-intensive wards – 44% vs. 6.9%. On the other hand, another study by Sala et al., including 132 patients, hospitalized in non-intensive wards in Europe described low incidence of arrhythmias in stable COVID-19 patients [5]. Results from this study demonstrate that arrhythmias were present in 12 [9%] of the studied subjects – AF in 8 subjects and non-sustained atrial tachycardia in 4. No cases of ventricular tachyarrhythmias were reported. In contrast to this data Guo et al. report data from a series of 187 patients, hospitalized with COVID-19 at Chinese hospitals in the beginning of the pandemic – March 2020 [6]. Cardiac injury in this study was reported in 27.8%, manifesting as left ventricular dysfunction and arrhythmias. Sustained ventricular tachyarrhythmias were reported in 5.9%

2020 г. [6]. Сърдечна увреда, изявяваща се с левокамерна дисфункция и аритмии, е наблюдавана при 27,8%. Изява на продължителни камерни тахикардии е наблюдавана при 5,9% от изследваната група. Налице в тази публикация е ясна тенденция към значимо по-висока честота на изява на тежки камерни тахикардии при пациентите със сърдечна увреда, диагностицирана чрез повишаване на сърдечния тропонин (17,3% спрямо 1,5%). Докладваната смъртност в тази група пациенти е 23%. Данните от други страни по отношение на изявата на аритмии са съпоставими – в една публикация от САЩ, включваща 393-ма пациенти, хоспитализирани в два центъра, предсърдни тахикардии са установени при 7,1%, основно при болни на механична вентилация – 23 (17,7%), спрямо 5 (1,9%) при пациентите, които не са били лекувани с механична вентилация [7]. Честотата на изява на камерни тахикардии в тази серия е била ниска – 0,3%.

В скорошно проучване при 700 пациенти, хоспитализирани по повод COVID-19 инфекция, се докладват 53 случая на изява на аритмии [8]. От тях случаите на сърдечен арест са били 9, повечето асоциирани с електромеханична дисоциация и само един случай на полиморфна камерна тахикардия тип torsades-de-pointes. Описани са и 25 случая на ПМ, 9 случая на проводни нарушения с изява на брадикардия и епизоди на непродължителна камерна тахикардия при 10 пациенти. Проучването докладва значително повишен риск (над 10 пъти) от изява на всички типове тахикардии при пациентите, хоспитализирани в интензивни отделения. Всички случаи на сърдечен арест също са наблюдавани в условията на интензивно лечение. Докладваната в проучването смъртност е 4,3% за общата популация, а тази сред пациентите, лекувани в интензивни отделения, е малко над 20% и е съпоставима с данните от други проучвания [9].

МЕХАНИЗМИ НА АРИТМОГЕНЕЗАТА

Механизмите, обуславящи изявата на ритъмни и проводни нарушения в хода на COVID-19 инфекцията, са множествени. Те включват различни типове миокардна увреда, както и редица извънсърдечни състояния, които водят до изява на аритмии при предразположени пациенти. Също така, предшестващи хронични сърдечно-съдови заболявания могат да се обострят в условията на повишена метаболическа активност в хода на инфекцията.

От гледна точка на патогенезата и клиничната си изява прогресията на COVID-19 се характеризира с три основни фази [10]. Във фаза I е налице ранна вирусна инфекция с асоциирана обща симптоматика. Фаза II се характеризира с директна ви-

of the studied patients. This report demonstrates a clear trend towards significantly higher incidence of malignant ventricular tachyarrhythmias in patients with cardiac injury, diagnosed by elevated troponin level (17.3% vs. 1.5%). Mortality in this subgroup was 23%. Studies from other countries report similar data – in a US study including 393 patients, hospitalized at two centers atrial tachyarrhythmias were reported in 7.1%, most commonly in patients requiring mechanical ventilation – 23 (17.7%) vs. 5 (1.9%) among patients not treated with mechanical ventilation [7]. The incidence of ventricular tachyarrhythmias in this series was low – 0.3%.

A recent study encompassing 700 patients, hospitalized with COVID-19 reported 53 cases of arrhythmia [8]. Among them were 9 cases of cardiac arrest, the majority associated with pulseless electrical activity and only one case of torsades-de-pointes ventricular tachycardia. There were 25 cases of AF, 9 patients with bradyarrhythmia due to conduction disturbance and non-sustained ventricular tachycardia in 10 patients. The study reports a considerably higher likelihood (more than 10 times) of all arrhythmias in patients hospitalized at intensive care units. All cases of cardiac arrest occurred in the intensive care units. The reported mortality is 4.3% for the whole study population, while patients treated at intensive care units had a mortality of slightly more than 20% which is comparable to previously published data [9].

ARRHYTHMIA MECHANISMS

Multiple mechanisms play a role in arrhythmias and conduction disturbances in the course of COVID-19. They include various types of myocardial injury, as well as many extracardiac conditions which are associated with arrhythmias in susceptible individuals. In addition, preexisting cardiovascular diseases might become exacerbated due to increased metabolic demands in the course of the infection.

There are three main phases in the progression of COVID-19 from the pathogenetic and clinical standpoint [10]. In phase I there is early viral infection causing general symptoms. Phase II is characterized by direct viral cytotoxicity, mainly affecting the lungs, because ACE2 receptors located on type II pneumocytes represent the site of virus entry. This is the phase of lung injury which can be manifested

русна цитотоксичност, засягаща основно белодробната тъкан, най-вече поради факта, че ACE2 рецепторите върху пневмоцитите II тип са входна врата за вируса. В тази фаза се развива белодробното засягане, което може да протече субклинично или да доведе до хипоксия и тежък респираторен дистрес синдром. Ако вирусът не бъде елиминиран от организма посредством имунен отговор, заболяването прогресира до фаза III, когато се наблюдава хиперинфламаторен отговор със значително завишаване на маркерите на възпалението. В тази фаза пациентите развиват т.нар. *цитокинова буря*, водеща до многоорганно засягане, включително и сърдечна увреда. Аритмии могат да възникнат във всяка една от тези фази по различен механизъм.

Роля на хипоксията

Хипоксията, настъпваща вследствие на изявата на остра дихателна недостатъчност в хода на заболяването, притежава аритмогенен потенциал основно по механизма на активиране на анаеробни клетъчни процеси. Последните намаляват клетъчното рН, което води до повишаване на нивата на калций в цитозола. Повишеният втретклетъчен калций е предпоставка за изява на тригерирана активност по типа на късните следдеполяризации, както и за промяна на продължителността на акционния потенциал. Друг механизъм, по който хипоксията въздейства, е повишаването на извънклетъчните нива на калия, което повлиява мембранный потенциал и променя скоростта на провеждане [11]. Съществуват данни от проучвания при пациенти с исхемична болест на сърцето и за директно въздействие на хипоксемията върху междуклетъчните контакти в миокарда, което води до изява на тъканна анизотропия [12]. Може да се спекулира, че подобен механизъм оперира и в условията на дихателна недостатъчност в хода на COVID-19.

Роля на директната миокардна увреда

Директната миокардна увреда, дефинирана като повишаване на нивата на тропонин над 99-ия персентил, е описана в много серии като честотата ѝ е около 20% сред популацията пациенти с COVID-19 и се асоциира с по-висока смъртност [13]. Тя се развива основно по два механизма: директна вирусна инвазия и имуномедирана увреда [14]. Първият механизъм включва свързване на S-протеина на вируса с ACE2 рецепторите и навлизане на вируса в кардиомиоцитите. Това води до редукция на броя на тези рецептори и създава възможност за предоминиране на действието на ангиотензин II върху тип 1 ангиотензиновите рецептори с последващо миокардно ремоделиране [15]. Присъствието на вируса в кардиомиоцита и неговата репликация също се асоциира с клетъчна увреда. Вторият механизъм се свързва с навлизането на активирани Т-лимфоцити в миокарда, които предизвикват възпалителен отговор с последваща миокардна ув-

clinically with acute respiratory distress syndrome or might occur without any symptoms. If the virus is not cleared by the immune system, the disease enters phase III which is associated with a hyperinflammatory response. During this phase inflammatory markers become highly elevated and eventually the so-called *cytokine storm* ensues which might lead to multiorgan failure including severe cardiac injury. Arrhythmias may develop at any of these stages based on different mechanisms.

Role of hypoxia

Hypoxia which develops following acute respiratory failure in the course of the disease does have arrhythmogenic potential mainly by activation of anaerobic cellular processes. They reduce intracellular pH, leading to increased cytosolic calcium levels. This is a prerequisite for triggered activity based on delayed depolarization, and for prolonged action potential duration. Another mechanism is by increased extracellular potassium levels which affects membrane potential and alters conduction velocity [11]. There is data from studies in patients with coronary heart disease showing direct impact of hypoxemia on intercellular myocardial junctions with the subsequent development of tissue anisotropy [12]. It can be speculated that such a mechanism is operative in respiratory failure developing in the course of COVID-19.

Role of direct myocardial injury

Direct myocardial injury defined as elevation of troponin levels above the 99th percentile has been described in many series where it has been shown to occur in about 20% of the COVID-19 patients and it is associated with increased mortality [13]. It develops via two major mechanisms: direct viral invasion and immune system mediated injury [14]. The former involves S-protein binding to the ACE2 receptors and viral entry into cardiomyocytes. This leads to reduction of the number of these receptors and results in predominant activation of angiotensin type 1 receptors with subsequent myocardial remodeling [15]. Virus replication in the cardiomyocytes is also associated with cellular injury. Activated T-lymphocytes play a role in the second described mechanism. They enter the myocardium and cause inflammatory response and subsequent myocardial injury. On the other hand, inflammatory

реда. От друга страна, освободените в условията на цитокинова буря медиатори допълнително повлияват активирането на Т-лимфоцитите и способстват за допълнителна миокардна увреда [14]. Тези процеси имат ясен аритмогенен потенциал основно чрез директния цитопатичен ефект, некрозата, повлияването на междуклетъчните контакти и промени в експресията на йонните канали на кардиомиоцитите. В резултат на това настъпва структурно и електрическо ремоделиране на миокарда. Последното се извършва най-вече чрез нарушаване на калциевата хомеостаза на клетката и повлияване на калиевите канали. По този начин се създават условия за изява на тригерирана активност. Структурното ремоделиране от своя страна дава възможност за промени в скоростта на провеждане и анизотропия, което пък е предпоставка за изява на аритмии с риентри механизъм. Такива могат да възникнат и след отминаване на възпалителния процес в случай, че в миокарда се оформят зони на фиброза [16].

Роля на миокардната исхемия

Потенциална причина за изява на миокардна исхемия е основно микроваскуларната дисфункция в резултат на нарушенията на баланса между коагулационната каскада и фибринолитичната система и на възпалителният отговор, водещ до ендотелна дисфункция и вазоконстрикция [17]. Друга потенциална причина за микроваскуларната дисфункция е развитието на васкулит. SARS-CoV-2 се свързва и с ACE2 рецепторите, експресирани в ендотела на артериалните и венозните съдове, което може да обясни директния ефект на вируса по отношение на индукция на васкулитни промени [18]. Всички тези потенциални механизми създават условия за настъпване на миокардна исхемия, която е един от основните фактори за аритмогенеза в хода на заболяването.

Роля на имунния отговор

Един по-малко дискутиран потенциален аритмогенен механизъм на COVID-19 е хиперергичният имунен отговор, характерен за това заболяване. В литературата съществуват предклинични и клинични данни за директния ефект на цитокините върху електрофизиологията на миокарда. Известно е, че IL-6, IL-1 и TNF- α модулират експресията на йонните канали в кардиомиоцитите. Този ефект е особено изразен при калциевите и калиевите канали. Резултатът от това въздействие е удължаването на продължителността на акционния потенциал [19]. Някои автори дори въвеждат термина възпалителни каналопатии, за да обяснят този феномен [20]. Възпалителните цитокини могат да активират т. нар. централен хипоталамичен възпалителен рефлекс, който заедно с влиянието им върху ganglion stellatum (т.нар периферен възпалителен рефлекс) води до повишаване на симпатиковия тонус и съответно удължаване на QTc-интервала [19].

mediators released in the course of the cytokine storm activate T-lymphocytes further and lead to additional myocardial injury [14]. All these processes carry clear arrhythmogenic potential by direct cytopathic effect, necrosis, disruption of intercellular junctions and alterations in ion channel expression in cardiomyocytes. All these events lead to electrical and structural myocardial remodeling. The former involves mainly abnormal calcium homeostasis and dysfunction of potassium currents and thus facilitates triggered activity. Structural remodeling, on the other hand, leads to anisotropy and changes in conduction velocity which predispose to reentry. The latter might also occur late after the inflammation has subsided in case of scar formation [16].

Role of myocardial ischemia

A potential cause of myocardial ischemia is microvascular dysfunction which develops due to disbalance between coagulation and fibrinolysis as well as due to inflammatory response leading to endothelial dysfunction and vasoconstriction [17]. Another potential cause of microvascular dysfunction is vasculitis. SARS-CoV-2 has been shown to bind to ACE2 receptors in the endothelium of arterial and venous vessels which might explain the direct action of the virus causing vasculitis [18]. All these factors create conditions for myocardial ischemia which is one of the leading factors for arrhythmogenesis.

Role of immune response

Hyperergic immune response, typical for COVID-19 is another, less discussed, arrhythmogenic factor. There is data from preclinical and clinical studies demonstrating direct effects of cytokines on the myocardium. Some of them, such as IL-6, IL-1 and TNF- α have been shown to modulate ion channel expression, especially calcium and potassium channels. This results in prolongation of action potential duration [19]. Some authors have introduced the term inflammatory channelopathies to explain this phenomenon [20]. Inflammatory cytokines can activate the so-called central hypothalamic inflammatory reflex, which along with their action on ganglion stellatum (the so called peripheral inflammatory reflex) leads to sympathetic activation and subsequent QTc prolongation [19].

Роля на нарушенията във водно-електролитния баланс

Връзката между електролитните нарушения и изявата на ритъмни нарушения е известна отдавна. В едно проучване, включващо 416 хоспитализирани пациенти с COVID-19, се докладва честота на електролитни нарушения при 7,2% [13]. Те се дължат основно на асоциирана с COVID-19 диария или на нарушения в бъбречната функция. Последните се докладват при значителна част от пациентите – 14,4%, в проучването на Cheng и сътр., представляващо ретроспективен анализ на 701 хоспитализирани пациенти [21]. В същата серия честотата на изява на остра бъбречна недостатъчност е била 5,1%. Най-честите електролитни нарушения при пациенти с COVID-19 са хипокалиемията, хипомагнезиемията и хипофосфатемията.

Роля на прилаганите медикаменти

Много от прилаганите до момента медикаменти за лечение на COVID-19 имат потенциал за изява на полиморфна камерна тахикардия тип torsade-de-pointes. Това се дължи на ефекта на тези медикаменти върху QTc-интервала, както например е описано за (хидрокси) хлороквин, азитромицин и лопинавир/ритонавир [22-24]. Така например комбинацията от (хидрокси)хлороквин и азитромицин води до потискане на късния калиев ток. Този ефект води до удължаване на продължителността на акционния потенциал и това, в комбинация с нормално функциониращите натриев и калциев ток, може да доведе до изява на ранни следдеполяризации и възможност за развитие на torsade-de-pointes [24]. Едно скорошно проучване на 415 хоспитализирани пациенти с COVID-19, лекувани с комбинацията хидроксихлороквин/азитромицин, демонстрира значимо удължаване на QTc-интервала, като при 21% от пациентите е измерен QTc > 500 ms [23].

Удължаването на QTc-интервала при приложението на тези медикаменти не се дължи само на фармакодинамичните им ефекти, но също и на някои фармакокинетични взаимодействия. Комбинацията хидроксихлороквин/азитромицин например инхибира цитохром P450 2D6, който участва в метаболизма на редица медикаменти, най-вече антипсихотични, антидепресанти и антихистамини. Ритонавир от своя страна инхибира цитохром P450 3A4, който пък участва в метаболизма на макролиди, антимиотични медикаменти и други [11]. Този ефект може да е от значение в популацията пациенти с COVID-19, особено при тежка клинична изява или при коморбидност.

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С АРИТМИИ И COVID-19

Принципите на лечение на аритмиите при пациенти с COVID-19 като цяло не се различават от

Role of fluid and electrolyte disturbances

The association between electrolyte disturbances and arrhythmia occurrence is well established. One study of 416 patients hospitalized with COVID-19 reports electrolyte derangements in 7.2% [13]. They are mainly due to COVID-19 associated diarrhea or renal function impairment. The latter have been reported to occur in a considerable proportion of the patients – 14.4% in the study by Cheng et al. which is a retrospective analysis including 701 hospitalized patients [21]. In the same series acute renal failure has been reported in 5.1% of the patients. The most common electrolyte derangements in COVID-19 are hypokalemia, hypomagnesemia, and hypophosphatemia.

Role of medications

A great number of the medications used to treat COVID-19 have a potential to cause torsade-de-pointes ventricular tachycardia. This is mainly due to their effect on QTc as has been described for (hydroxy) chloroquine, azithromycin, and lopinavir/ritonavir [22-24]. The combination of (hydroxy)chloroquine and azithromycin leads to suppression of late potassium current. This leads to prolonged action potential duration which in combination with normally functioning sodium and calcium currents predisposes to early afterdepolarization and torsade-de-pointes [24]. A recent study of 415 hospitalized COVID-19 patients treated with the combination hydroxychloroquine/azithromycin demonstrates a significant QTc prolongation with 21% of the patients demonstrating QTc > 500 ms [23].

Prolongation of QTc induced by these medications is not due solely to their pharmacodynamic properties but is also the result of some pharmacokinetic interactions. For instance, the combination of hydroxychloroquine/azithromycin inhibits cytochrome P450 2D6 which is responsible for the metabolism of some other medications like antipsychotics, antidepressants and antihistamines. Ritonavir inhibits cytochrome P450 3A4 which participates in the metabolism of macrolides antifungals and other drugs [11]. These effects might play a role for COVID-19 patients with severe clinical manifestation or in those with comorbidities.

MANAGEMENT OF ARRHYTHMIAS IN COVID-19

In general, the management of arrhythmias in COVID-19 patients should follow the principles out-

тези, залегнали в актуалните ръководни правила [25-29]. При тези пациенти поведението трябва да е насочено към предотвратяване на разпространението на инфекцията и осигуряване безопасността на останалите пациенти и медицинския персонал. От особена важност при лечението на аритмиите е да се имат предвид множеството възможни лекарствени взаимодействия с проаритмичен потенциал. Европейското Кардиологично Дружество, както и редица други организации са публикували препоръки за лечение на пациентите със сърдечно-съдови заболявания в условията на пандемията от коронавирус [2].

Надкамърни тахикардии

Изявата на надкамърни тахикардии в условията на COVID-19 налага идентифициране и лечение на подлежащите състояния, които могат да обусловят ритъмното нарушение. Това са редица метаболитни и електролитни нарушения, миокардна исхемия, както и хипоксията в резултат на развиваща се дишателна недостатъчност.

При пристъп от надкамърна тахикардия се препоръчва използването на аденозин за прекъсването му. Тази препоръка се базира на наличните до момента данни за ефективността и безопасността на този медикамент, които не са валидирани при пациенти с COVID-19. При пациенти с хемодинамична нестабилност и неуспех от приложението на аденозин в съображение влиза и провеждането на синхронизирана електрокардиоверзия. Поддържащата терапия при тези пациенти трябва да се стартира рано като препоръчаните медикаменти са бета-блокери или недихидропиридиновите калциеви антагонисти. При това лечение не трябва да се допуска изява на брадикардия, която може да доведе до удължаване на QT-интервала.

Предсърдно мъждене и трептене

При всички пациенти с ПМ и предсърдно трептене основни цели на терапията са да се постигне контрол на честотата, профилактика на тромбоемболичните усложнения и при индикации – контрол на ритъма. В условията на COVID-19 тези принципни цели остават актуални, но спецификата на инфекциозното заболяване обуславя някои малки различия. При пациентите с нововъзникнало или рецидивиращо ПМ, които са със стабилна хемодинамика, е уместно да се обсъди прекратяване на антиаритмичната терапия и да се започне терапия за контрол на честотата. Това важи за повечето антиаритмици, прилагани в нашата страна – соталол, флекаинид, пропafenон и вероятно и за амиодарон, и се налага поради сериозния потенциал за лекарствени взаимодействия с антивирусните средства. Контролът на честотата е препоръчително да се осъществи с бе-

lined in the current guidelines [25-29]. Management of these patients should be directed towards containment of infection and providing safety for the staff and the other patients. It is particularly important to be aware of the numerous potential drug interactions which might be proarrhythmic. The European Society of Cardiology and other similar organizations have issued recommendations for management of patients with cardiovascular conditions in the time of coronavirus pandemic [2].

Supraventricular tachycardias

The occurrence of supraventricular tachycardias in the setting of COVID-19 requires identification and treatment of underlying condition which might cause the arrhythmia. These include many metabolic and electrolyte derangements, myocardial ischemia as well as hypoxia resulting from respiratory failure.

Adenosine is the medication recommended for the acute termination of paroxysms of supraventricular tachycardia. This recommendation is based on the available data on its efficacy and safety, but they have not been validated in COVID-19. Hemodynamically unstable patients in which adenosine fails to terminate tachycardia should undergo electrical cardioversion. Beta blockers and non-dihydropyridine calcium channel blockers are recommended for chronic therapy in COVID-19 patients which should be initiated early. Bradycardia should be avoided as it may result in QTc prolongation.

Atrial fibrillation and atrial flutter

Management of all patients with AF and atrial flutter should be directed towards rate control, prevention of thromboembolism and rhythm control if indicated. In the course of COVID-19 these principles should also be followed but there are some small differences dictated by the infectious disease itself. Discontinuation of antiarrhythmic therapy and initiating rate control therapy should be considered in hemodynamically stable patients with first episode or recurrent AF. This holds true for most of the antiarrhythmics available in the country – sotalol, flecainide, propafenone and possibly amiodarone and stems from the serious potential for drug interactions with antiviral medications. Rate control is best performed with beta blockers or non-dihydropyridine calcium channel blockers. Digoxin is also an option. Patients with atrial flutter should be managed similarly although it is important to note that achieving

та-блокатор или недихидропиридинов калциев антагонист. При нужда може да се приложи и дигоксин. По подобен начин могат да бъдат лекувани и пациентите с предсърдно трептене, но това, което е важно да се отбележи, че при тях контролът на честотата може да е по-труден. Пациентите с хемодинамична нестабилност, тези с прояви на сърдечна недостатъчност или тежко болните пациенти са показани за стратегия за контрол на ритъма. В тази ситуация в съображение влиза електрокардиоверзията, като трябва да се има предвид нуждата от допълнителен персонал, както и възможността да се наложи интубация, която е аерозол-генерираща процедура. Контрол на ритъма може да се постигне и с антиаритмични медикаменти, като в тези случаи предпочитаният медикамент е амиодарон. Трябва да се има предвид, че пациентите, получаващи амиодарон и антивирусни медикаменти – (хидроксид)хлороквин/азитромицин или финголимод, трябва да бъдат строго мониторираны. Всъщност според някои ръководни правила в тази ситуация при пациентите на лечение с финголимод контролът на ритъма може да се осъществи с пропafenон или флекаинид за кратък период [30].

Решението за започване на антикоагулантна терапия се базира на сбора по CHA_2DS_2 -VASC скалата, както е посочено в ръководните правила. При пациентите с COVID-19 е възможно емболичният риск да бъде подценен с CHA_2DS_2 -VASC скалата поради честата липса на възможност за извършване на трансторакална ехокардиография с оглед обективизирането на левокамерна систолна дисфункция. Всъщност препоръките дават индикация за извършване на трансторакална ехокардиография само при критично болни пациенти. Ранното започване на антикоагулантната терапия се препоръчва с оглед избягването на необходимостта от провеждане на трансезофагеална ехокардиография, която е аерозол-генерираща процедура.

Приложението на стратегия за контрол на ритъма или контрол на честотата трябва да се преоцени след възстановяване от COVID-19, а антикоагулантната терапия да бъде продължена в зависимост от сбора по CHA_2DS_2 -VASC скалата.

Камерни тахикардии

От изключителна важност при третирането на пациенти с COVID-19 е да се идентифицират и лекуват състояния, които биха могли да обусловят развитието на камерни тахикардии като например хипоксия, метаболитни нарушения, диселектролитемии или пък проаритмичен ефект на приемани медикаменти.

Пациентите със сърдечен арест, вследствие на камерна тахикардия или камерно мъждене, трябва да се третират съгласно актуалните ръководни правила [31]. Важно е да се отбележи, че в условията на кардиопулмонална ресусцитация се генерира

good rate control could be more difficult. Patients with hemodynamic instability or worsening heart failure should be managed following a rhythm control strategy. In this scenario electrical cardioversion may also be considered. It is important to be aware of the need for additional staff and of the potential need for intubation which is an aerosol-generating procedure. Rhythm control could be accomplished with antiarrhythmics among which amiodarone is the preferred option. Patients on amiodarone and antivirals – (hydroxy)chloroquine/azithromycin or fingolimod should be closely monitored. In fact, some guidelines recommend flecainide or propafenone for short term rhythm control in these patients when fingolimod is used as an antiviral [30].

The decision to start anticoagulation therapy should be based on the CHA_2DS_2 -VASC score as recommended by the guidelines. Thromboembolic risk in COVID-19 patients by CHA_2DS_2 -VASC might be underestimated because of frequently restricted access to transthoracic echocardiography that would diagnose left ventricular dysfunction. In fact, guidelines recommend transthoracic echocardiography only in critically ill patients. Early initiation of anticoagulation therapy is recommended as a measure to avoid transesophageal echocardiography which generates aerosol.

The exact strategy (rhythm or rate control) should be reassessed following recovery from COVID-19. Need for anticoagulation should be assessed by the CHA_2DS_2 -VASC scale.

Ventricular tachyarrhythmias

Identification and treatment of conditions predisposing to ventricular tachyarrhythmia in COVID-19 is of utmost importance. Among these are hypoxia, metabolic and electrolyte derangements or proarrhythmic effect of concomitant medications.

Patients presenting with cardiac arrest caused by malignant ventricular tachycardia or ventricular fibrillation should be treated according to the current recommendations [31]. It is important to note that during cardiopulmonary resuscitation one should be aware of the risk of aerosol generation. Intubation in these cases should be carried out only by staff provided with the recommended level of personal protection [2].

Monomorphic ventricular tachycardia in hemodynamically stable patients may be treated with

значително количество аерозол. При нужда от интубация в хода на ресусцитацията последната се провежда от персонал, снабден с необходимите предпазни средства съгласно препоръките [2].

При изява на мономорфна камерна тахикардия може да се приложи лидокаин (или прокаинамид, ако е наличен), ако хемодинамичният статус позволява – особено при пациенти, приемащи други медикаменти, които удължават QTc-интервала. Амiodаронът също е възможна алтернатива, особено при електрическа буря, но трябва да се има предвид (хидрокси)хлороквин с хидроксихлороквин и азитромицин. При суспекция за миокардна исхемия като причина за възникване на ритъмното нарушение, както и в случаите на електрическа буря към терапията следва да се добави и бета-блокери (например есмолол). При електрическа буря в съображение може да влезе интубацията с последваща седация за овладяване на честите епизоди на камерна тахикардия. При някои пациенти може да се обсъжда и имплантацията на временен електрокардиостимулатор за погасяваща стимулация.

Пациентите с COVID-19 и полиморфна камерна тахикардия тип torsades-de-pointes или камерно мъждене при удължен QTc-интервал изискват специално внимание. При тях стъпките за овладяване на състоянието включват незабавно преустановяване на медикаментите с потенциален ефект върху QTc-интервала, коригиране на налична хипокалиемия с прицелни нива на серумния калий над 4,5 mEq/L, започване на интравенозно приложение на магнезиев препарат, както и мерки за повишаване на сърдечната честота. Последните могат да включват приложение на симпатикомиметици (например изопротеренол), както и временна електрокардиостимулация. Медикаментът изопротеренол не е наличен в нашата страна, поради което може да се обмисли приложението на друг бета-симпатикомиметик, какъвто е например хексопреналинът. Важно е да се знае, че този медикамент не е одобрен за тази индикация и няма данни относно точната доза, която може да се приложи в тази ситуация. Също така трябва да се отбележи, че симпатикомиметиците от този тип са противопоказани при пациенти с вроден синдром на удължения QT-интервал. След възстановяване от COVID-19 е необходимо подобни пациенти да бъдат оценени в насока прецизиране на индикациите за вторична превенция на внезапната сърдечна смърт с имплантируеми кардиовертер-дефибрилатори. Някои от тези пациенти биха могли да са кандидати за катетърна аблация. В случаите, когато има суспекция за миокардит с изява на потенциално обратима кардиомиопатия в съображение може да влезе употребата на външен преносим дефибрилатор тип жилетка.

Брадиаритмии

Брадикардия вследствие на синусов арест или AV блок може да се срещне при пациенти с COVID-19

lidocaine (or procainamide if available), especially in those taking QTc prolonging medications. Amiodarone is an alternative, especially in the setting of electrical storm, but one must be aware of the potential interaction with (hydroxy)chloroquine and azithromycin. If myocardial ischemia is suspected as a cause of the arrhythmia, as well as in electrical storm, beta blockers (e.g., esmolol) should also be added. In the setting of electrical storm intubation followed by deep sedation may be considered to control the arrhythmia. Temporary pacemaker implantation used for overdrive pacing might also be considered in some patients.

Patients with COVID-19 presenting with torsade-de-pointes or ventricular fibrillation in the setting of prolonged QTc require special attention. In these patients the steps which should be taken include prompt discontinuation of QTc prolonging drugs, correction of hypokalaemia with target potassium levels of more than 4.5 mEq/L, initiation of intravenous magnesium supplementation and taking measures to increase heart rate. The latter might include administration of sympathomimetic agents (e.g., isoproterenol) and/or temporary cardiac pacing. Isoproterenol is not available in Bulgaria and thus other beta-mimetic medications might be taken into consideration such as hexoprenaline. It is important to note that the latter has not been approved for this indication and there is no data on the exact dose which should be given in this situation. It is also noteworthy that sympathomimetics are contraindicated in congenital LQT syndrome. After recovery from COVID-19 such patients need additional assessment of the indications for secondary prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators. Some of these patients might also be candidates for catheter ablation. When myocarditis with a potentially reversible cardiomyopathy is suspected wearable defibrillator vest could be taken into consideration.

Bradyarrhythmias

Bradycardia due to sinus arrest or AV block might occur in COVID-19 patients due to conduction system involvement as a result of a direct myocardial injury or due to the development of side effects of the medications used for its treatment – (hydroxy)chloroquine, lopinavir/ritonavir etc. [2]. Intubated patients might develop transient bradycardia during endotracheal aspiration or turning the patient to prone po-

поради засягане на проводната система вследствие миокардна увреда или пък поради странични ефекти на медикаментите, прилагани за лечението му – хидроксихлороквин, лопинавир/ритонавир и др. [2]. При интубирани пациенти може да се наблюдава преходна брадикардия при трахеална аспирация или при обръщането на пациента по корем поради преходното покачване на тонуса на парасимпатиковия дял на вегетативната нервна система. В случаите на продължителна брадикардия при синусов арест или поради AV блок може да се приложи атропин или изопроterenол (или хексопреналин, тъй като изопреналин не е наличен в България), преди да се вземе решение за имплантация на временен кардиостимулатор. Важно е да се ревизира прилаганата терапия и по възможност да се преустанови приемът на медикаменти, които биха могли да предизвикват брадикардия.

След възстановяване трябва да се преценят индикациите за имплантация на постоянен електрокардиостимулатор. При решение за имплантация в хода на заболяването трябва да се имат предвид недобрата прогноза на пациентите, при които се налага апаратна вентилация, както и повишеният риск от инфекция на устройството при тези пациенти.

Проследяването на пациентите с имплантирани електронни устройства трябва по възможност да става чрез методите на телемедицината. По този начин се намалява нуждата от пряк контакт с медицински персонал и възможността за предаване на инфекцията при посещение на здравно заведение [2].

Каналопатии

От гледна точка на лечението пациентите със синдром на удължения QTc-интервал (вроден или придобит) и COVID-19 представляват предизвикателство. При тези пациенти мониторирането на QTc-интервала и сърдечния ритъм е от особена важност. Най-важният фактор, определящ риска от развитие на малигнен аритмии при тази популация пациенти, е употребата на медикаменти, удължаващи QTc-интервала (подробен списък на тези медикаменти може да бъде намерен на www.crediblemeds.org). Поради това се препоръчва преустановяването на приема на всички медикаменти, потенциално удължаващи този интервал, които безопасно биха могли да бъдат спрени по време на COVID-19. В случай че се наблюдава увеличение на QTc над 500 ms или с повече от 60 ms от изходната стойност, трябва да се преоцени антивирусната терапия от гледна точка на безопасност. Освен това в хода на заболяването може да се изяви хипокалиемия в резултат на свързани с инфекциозното заболяване промени (например диария). Поради това препоръките са в хода на заболяването нивата на серумния калий да бъдат поддържани над 4,5 mEq/L.

Фебрилните състояния са доказан тригер на изявата на Бругада тип 1 ЕКГ промени при пациентите с това заболяване, както и за изява на малигнен

sition due to transient elevation of parasympathetic tone. In cases of persistent bradycardia due to sinus arrest or AV block atropine or isoproterenol (or hexoprenaline as isoproterenol is not available in Bulgaria) can be administered before a decision to implant a temporary pacemaker is taken. Concomitant therapy should be reviewed for medications which cause bradycardia.

Indications for implantation of a permanent pacemaker should be reassessed after recovery. Should such a decision be taken in the course of the disease one has to note the impaired prognosis and the higher risk of device infections in intubated and critically ill patients.

Device follow-ups should ideally be made using telemedicine. This reduces the need to contact medical staff and therefore reduces the risk of infection transmission when visiting a healthcare facility [2].

Channelopathies

Treatment of COVID-19 patients with long QT syndrome is challenging. These patients require strict monitoring of QTc interval and heart rhythm. The most important determinant of the risk of malignant arrhythmias is the use of QTc prolonging medications (a detailed list of these medications can be found at www.crediblemeds.org). Therefore, guidelines recommend discontinuation of all non-critical drugs which might cause QTc prolongation in the course of COVID-19. In case QTc increases to more than 500 msec or the increase is more than 60 msec from baseline QTc antiarrhythmic therapy has to be reassessed for safety. In addition, serum potassium levels might drop in the course of the disease due to associated conditions (e.g. diarrhea). Therefore, guidelines recommend keeping the potassium levels above 4.5 mEq/L.

Fever is an established trigger for the development of Brugada type 1 ECG in patients with this syndrome as well as for the occurrence of malignant ventricular tachyarrhythmias [32]. Therefore, fever has to be managed promptly and aggressively with the administration of paracetamol or acetaminophen. High-risk Brugada patients with COVID-19 and persistent fever despite antipyretics should be hospitalized and monitored closely, especially if the ECG shows Brugada type 1. Patients aged less than 26

камерни тахиаритмии [32]. Поради това фебрилните състояния при тези пациенти трябва да се лекуват своевременно и агресивно с парацетамол или ацетаминофен. Пациентите с COVID-19 и синдром на Бругада с високорискови характеристики, при които фебрилитетът персистира въпреки приложението на антипиретици трябва да бъдат хоспитализирани и наблюдавани, особено ако повърхностната ЕКГ регистрира Бругада тип 1. Като високорискови се считат пациентите под 26 г. и над 70 г., пациентите след кардиогенен синкоп или тези със спонтанна или предизвикана от фебрилитета изява на Бругада тип 1 на ЕКГ, както и пациентите с установена мутация на натриевите канали. Всички останали пациенти, включително и високорисковите, които имат имплантиран кардиовертер-дефибрилатор могат да бъдат лекувани в домашни условия с оглед ограничаване разпространението на инфекцията. При катехоламинергична полиморфна камерна тахиаритмия трябва да се избягва приложението на катехоламини (вкл. и адреналин в условията на ресусцитация) при лечението на тежките пациенти с COVID-19. Пациентите с тази каналопатия често пъти получават лечение с бета-блокери или флекаинид, които трябва да продължат да се прилагат, но с внимание по отношение на лекарствени взаимодействия с антивирусните препарати. Хемодинамично стабилните пациенти, получаващи системната си терапия с двата гореописани медикамента, могат да бъдат лекувани в домашни условия.

Проаритмогенен потенциал на антивирусното лечение и лекарствени взаимодействия

Някои от медикаментите, прилагани за лечение на COVID-19, притежават сериозен потенциал за удължаване на QTc-интервала. Скоростно проучване на Chorin и сътр. изследва ретроспективно 251 пациенти от два центъра, които са лекувани с комбинацията хидроксихлороквин/азитромицин [33]. Значимо удължаване на QTc-интервала (до над 500 ms) в хода на лечението се описва в 23% от случаите, като при един пациент е била регистрирана полиморфна камерна тахикардия тип torsades-de-pointes. При всички пациенти, демонстриращи екстремно удължаване на QTc, същият е бил в референтни граници в началото на лечението. В друго рандомизирано проучване, изучаващо ефектите на нискодозна спрямо високодозна схема на лечение с хлороквин (450 mg срещу 600 mg) в комбинация с азитромицин при пациенти с тежко протичане на COVID-19, се констатира по-висока смъртност в групата, лекувана с високата доза хлороквин (OR 3,6; 95% CI 1,2-10,6).

Обичайно за оценка на риска от удължаване на QTc-интервала при хоспитализирани пациенти се използва скалата на Tisdale. Тази скала би могла да се използва при рисковата стратификация на пациенти с COVID-19. Тя включва клинични и лабораторни характеристики като сбор ≤ 6 точки е предиктор за нисък

and more than 70 years, those having suffered cardiogenic syncope, those with Brugada type 1 ECG as well as the sodium channel mutation carriers are considered high risk. All the remaining patients, including the high-risk ones with a previously implanted ICD can be treated at home. In catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia catecholamines should be avoided if possible (including epinephrine during cardiopulmonary resuscitation) in the course of treatment if severe COVID-19 cases. These patients are frequently treated with beta blockers and flecainide, which should be continued but taking into account possible interactions with antiviral medications. Hemodynamically stable patients who receive their regular therapy with the two drugs mentioned above can be treated at home.

Proarrhythmic potential of antiviral therapy and drug interactions

Some of the medications used to treat COVID-19 have a serious QTc prolonging potential. A recent study by Chorin et al. studied retrospectively 251 patients from two centers who were treated with the combination hydroxychloroquine/azithromycin [33]. A significant QTc prolongation (up to more than 500 msec) during treatment was reported in 23% of the cases. One patient had torsade-de-pointes. In all the patients demonstrating an extreme QTc prolongation this interval was normal at baseline. Another randomized study examining the effects of low-dose versus high-dose chloroquine treatment in combination with azithromycin in severely ill COVID-19 patients demonstrated higher mortality in the high-dose chloroquine group (OR 3.6; 95% CI 1.2-10.6).

The risk of QTc prolongation in hospitalized patients is usually calculated using the Tisdale scale. It could be used in the risk stratification of COVID-19 patients as well. It includes clinical and laboratory characteristics. A score ≤ 6 points carries low risk, that in the range of 7 to 10 points is associated with moderate risk and a score ≥ 11 signifies high risk of drug-induced QTc prolongation (Table 1) [34].

The guidance document published by the European Society of Cardiology recommends QTc assessment before antiviral therapy initiation as well as correction of all modifiable factors associated with QTc prolongation [2]. If the ECG before

риск, сбор от 7 до 10 точки носи умерен риск и сбор ≥ 11 точки се асоциира с висок риск от медикаментозно обусловено удължаване на QTc-интервала (табл. 1) [34].

Препоръките на Европейското дружество по кардиология са да се оцени QTc-интервала преди започване на терапия с антивирусни медикаменти, както и да се коригират всички модифицируеми фактори, свързани с удължаване на QTc [2]. Ако на ЕКГ преди започване на терапията се регистрира QTc ≥ 500 ms, следва да се оцени съотношението полза/риск от антивирусното лечение. Ако лечението вече е започнало пациентът трябва да бъде проследен чрез телеметрия, ежедневни ЕКГ записи или чрез преносимо ЕКГ устройство [2]. Последните позволяват ефективно проследяване на QTc с методите на телемедицината в условията на домашно лечение. От преносимите устройства единствено KardiaMobile 6L (Alive Cor, САЩ) има одобрение за проследяване на QTc при пациенти с COVID-19. В случай че QTc-интервалът е под 500 ms, се препоръчва започване на лечението. Динамичното проследяване на QTc-интервала след започване на лечение става чрез ЕКГ, регистрирана след 1 ден или след 2 дози от медикаментите. Ако QTc-интервалът на този запис остава под 500 ms и не се удължава с повече от 60 ms лечението се продължава по съответната схема. При условие че QTc се удължи над 500 ms или с повече от 60 ms в сравнение с изходния ЕКГ запис, или пък се изяви камерна ектопия следва отново да се преоцени съотношението полза/риск от продължаване на антивирусното лечение. Други организации също са публикували препоръки за поведение в тази насока [24].

Както вече беше споменато, в хода на лечение на COVID-19 съществува риск от развитие на сериозни лекарствени взаимодействия на фармакодинамично и фармакокинетично ниво. Основните ефекти на противовирусните медикаменти върху сърцето и потенциалните им лекарствени взаимодействия са представени на табл. 2.

start of therapy shows QTc more than 500 ms the risk-benefit ratio of antiviral therapy should be carefully assessed. In case the therapy has started the patient should be monitored very closely with telemetry, daily ECG recordings or by a wearable device [2]. The latter allows for an effective telemonitoring of QTc while the patient is treated at home. Of the available wearable device only KardiaMobile 6L (Alive Cor, US) has been approved for monitoring of COVID-19 patients. In case QTc is less than 500 ms treatment can be initiated. Dynamic monitoring of QTc after treatment initiation is carried out by ECG recordings taken on the first day after treatment initiation or following two doses of the drugs. If the QTc on this recording remains less than 500 ms and is not longer than 60 msec as compared to baseline treatment can be continued with the same regimen. In case QTc prolongs to more than 500 ms or with more than 60 msec compared to baseline or in case premature ventricular beats start to occur the benefit of continuing antiviral therapy should be reassessed. Other organizations and bodies have also published recommendations on this topic [24].

As already mentioned, there is a risk of drug interactions on the pharmacodynamic and pharmacokinetic level in the course of treatment of COVID-19. The most important effects of antiviral medications and their potential interactions are summarized in Table 2.

Таблица 1. Скала на Tisdale за оценка на риска от удължаване на QTc-интервала
Table 1. Tisdale scale for assessment of the risk for QTc prolongation

Рисков фактор	Risk factor	Точки / Points
Възраст ≥ 68 г.	Age ≥ 68	1
Женски пол	Female gender	1
Прием на бримков диуретик	Treatment with a loop diuretic	1
Серумен калий $\leq 3,5$ mmol/l	Serum potassium $\leq 3,5$ mmol/l	2
QTc ≥ 450 ms при приемането	QTc ≥ 450 ms at admission	2
Остър миокарден инфаркт	Acute myocardial infarction	2
Прием на ≥ 2 медикамента, удължаващи QT-интервала	More than 2 QTc prolonging drugs	3
Сепсис	Sepsis	3
Сърдечна недостатъчност	Heart failure	3
Прием на един медикамент, удължаващ QTc-интервала	One QTc prolonging drug	3
Максимален брой точки	Maximum number of points	21

Таблица 2. Промени в електрофизиологичните параметри и проаритмичен потенциал на най-често прилаганите медикаменти за лечение на COVID-19

Table 2. Electrophysiological impact and proarrhythmic potential of the most frequently used medications in the treatment of COVID-19

Медикамент	СЧ	AV	QRS	QTc	Риск от TdP	Лекарствени взаимодействия
Drug	HR	AV	QRS	QTc	TdP risk	Drug interactions
Chloroquine	(-)	(+)	(+)	(++)	Много нисък Very low	Amiodarone, Flecainide, Mexiletine, Sotalol, Dofetilide, Disopyramide, Propafenone, Quinidine, Digoxin, Metoprolol, Nebivolol, Propranolol, Verapamil
Hydroxychloroquine	(-)	(+)	(+)	(++)	Много нисък Very low	Amiodarone, Flecainide, Mexiletine, Sotalol, Dofetilide, Disopyramide, Propafenone, Quinidine, Digoxin, Metoprolol, Nebivolol, Propranolol, Verapamil
Azithromycine	(-)	(+)	(+)	(++/+++)	Нисък Low	Amiodarone, Disopyramide, Flecainide, Propafenone, Sotalol, Dofetilide Бета-блокери / Beta blockers, Digoxin
Lopinavir/Ritonavir	0	(++)	(+)	(++)	Нисък Low	Amiodarone, Disopyramide, Flecainide, Dronedronone, Sotalol, Dofetilide Lidocaine, Mexiletine, Propafenone, Quinidine, Digoxin, Бета-блокери, калциеви антагонисти / Beta blockers, Calcium channel blockers
Tocilizumab	0	0	0	0	?	Amiodarone, Quinidine
Fingolimod Siponimod	(--)	(+)	?	(+)	?	Бета-блокери, недихидропиридинови калциеви антагонисти / Beta blockers, non-dihydropyridine calcium channel blockers, Ivabradine, Amiodarone, Flecainide, Propafenone
Remdesivir	?	?	?	?	?	?

Използвани съкращения: СЧ – сърдечна честота, AV – атриовентрикуларно провеждане, QRS – продължителност на камерния комплекс, QTc – QTc интервал, TdP – полиморфна камерна тахикардия тип torsades-de-pointes.

Abbreviations: HR – heart rate, AV – atrioventricular conduction, QRS – QRS complex duration, QTc – QTc interval, TdP – torsades-de-pointes.

Практически насоки при измерването на QTc-интервала

Повечето ЕКГ апарати изчисляват автоматично стойностите на QTc. При липсата на такава опция този интервал може да се изчисли на базата на QT-интервала, измерен ръчно, по следния начин от всеки един 12-канален ЕКГ запис:

1. QT-интервалът се измерва в едно от трите отвеждания II, V5 и V6. Избира се отвеждането, в което най-ясно се отграничава края на Т-вълната.

2. Краят на Т-вълната се дефинира като точката, в която тангентата към най-големия наклон на десцендентното рамо на Т-вълната пресича изоелектричната линия (фиг. 1) [35]. QT-интервалът представлява интервалът от началото на камерния комплекс до тази точка. Необходимо е интервалът да се измери в поне три комплекса, като за по-нататъшни измервания се взема най-дългият измерен QT.

3. QTc се изчислява по една от публикуваните формули, представени в табл. 3. Препоръчват се формулите на Fridericia или Framingham [36]. За улеснение са разработени онлайн калкулатори, достъпни и като приложения за мобилни устройства (напр. <https://qxmd.com/calculate/>).

Practical tips for QTc measurement

Most ECG recorders calculate the QTc automatically. If such an option is unavailable this interval can be calculated based on the QT interval measured manually on any ECG recording following the steps shown below:

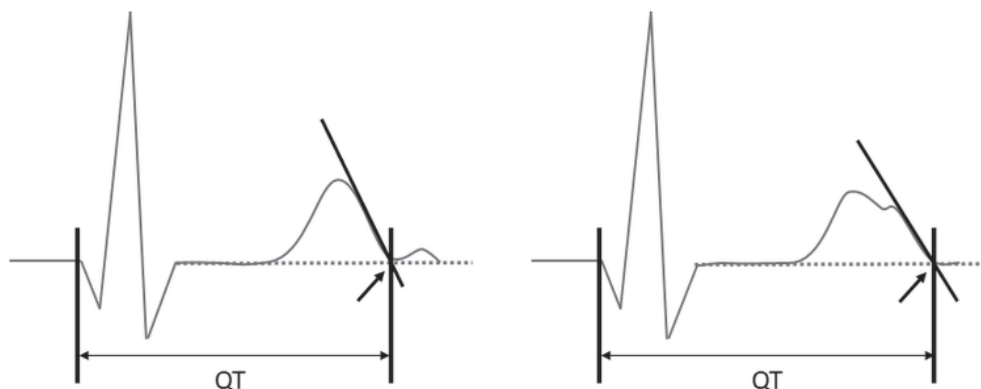
1. QT interval is measured in one of the three leads – II, V5, V6. Among these leads the best option is to choose the lead in which the end of the T wave is most discernible.

2. The end of the T wave is defined as the point in which the tangent to the steepest slope of the descending arm of the T wave crosses the isoelectric line (Figure 1) [35]. QT interval is defined as the time interval from the QRS onset up to that point and should ideally be measured in at least three beats and take the longest QT out of them for further calculations.

3. QTc is calculated using one of the already published formulae, shown in Table 3. Fridericia and Framingham formulae are preferred [36]. QTc can be calculated by using online calculators or the available smartphone applications (e.g. <https://qxmd.com/calculate/>).

Таблица 3. Формули за изчисляване на коригирания QT-интервал/ Table 3. Formulae used for QTc calculation

Fridericia	$QTc = \sqrt[3]{RR}$
Framingham	$QTc = QT + 0,154 (1-RR)$
Hodges	$QTc = QT + 1,75(HR-60)$
Bazett	$QTc = \sqrt{RR}$



Фиг. 1. Метод на тангентата за измерване на QT-интервала. Изоелектричната линия е представена чрез пунктир. Вертикалните пълтни линии отразяват началото на камерния комплекс и точката, в която тангентата пресича изоелектричната линия (стрелката). За повече подробности виж текста

Fig. 1. The tangent method to measure the QT interval. The isoelectric line is represented by the dotted line. The vertical lines denote the initiation of the ventricular complex and the point where the tangent crosses the isoelectric line (shown by the arrow). See text for further details.

При пациенти с широк камерен комплекс вследствие на бедрен блок или ефективна камерна стимулация, нарушената секвенция на активация на камерите променя продължителността на QT-интервала, но не за сметка на фазата на реполяризация. В тази ситуация QTc-интервалът, оценен по стандартния начин, не може да се използва за определяне на аритмогенния риск. Разработени са редица формули за изчисляване на т.нар модифициран QT-интервал. Една от най-популярните е тази на Bogossian и сътр. [37]:

$$mQT = QTLBBB - 0,5 * QRS,$$

където QTLBBB е измерения QT-интервал в условията на ЛББ или стимулиран ритъм, а QRS е продължителността на камерния комплекс.

Организация на ресурса за извършване на електрофизиологични процедури в условията на пандемия

С оглед ограничаване на разпространението на инфекцията и осигуряване на достатъчно здравни ресурси във всички държави беше ограничена плановата дейност. В полето на електрофизиологията това са повечето катетърни аблации и елективните имплантации на електронни устройства. Всъщност повечето описани в този обзор ритъмни нарушения

In patients with wide QRS complex due to bundle branch block or pacing the altered sequence of ventricular activation prolong QT which occurs because of prolonged depolarization and not repolarization. In this situation QTc calculated using standard formulae cannot be used to stratify arrhythmogenic risk. There are, however, multiple formulae to calculate the so-called modified QT interval. One of the most popular among them is the formula published by Bogossian et al. [37]:

$$mQT = QTLBBB - 0,5 * QRS,$$

where QTLBBB is the QT interval measured in left bundle branch block or paced QRS, QRS is the duration of the ventricular complex.

Management of resources for electrophysiological procedures during the pandemic

All countries introduced measures to restrict elective procedures to prevent infection transmission and to provide sufficient healthcare resources to struggle with the pandemic. In the field of electrophysiology the majority of catheter ablations and many pacemaker

подлежат на преценка на индикациите за катетърна аблация, която обикновено се осъществява след възстановяване на пациента, като процедурата може да бъде извършена веднага, когато епидемиологичната обстановка позволява. В електрофизиологията и кардиостимулацията съществуват състояния, при които процедурите трябва да бъдат извършени с елемент на спешност. Извършването им при пациенти с COVID-19 трябва да се осъществява в специално подготвена зала, при ограничен контакт на пациента с персонала и при използването на съответните предпазни средства. В случай че се налага интубация същата е добре да се извърши извън електрофизиологичната зала, за да се намали възможността за контаминация поради образуване на аерозоли. Важно е да се отбележи, че използването на електрокаутер при имплантацията на електронни устройства също е процедура, асоциирана с генериране на аерозоли.

Във всички случаи при нужда от извършване на електрофизиологична процедура е необходимо пациентите да бъдат скринирани за симптоми, асоциирани с COVID-19, и трябва да бъдат тествани за носителство на вируса. Предпазните средства, използвани от персонала по време на процедурата, трябва да отговарят на ниво II или III [2].

Препоръките на Европейското дружество по кардиология дават насоки относно категоризацията на електрофизиологичните процедури на спешни (трябва да бъдат извършени в рамките на дни), неотложни (могат да бъдат отложени в рамките на седмици, но не повече от три месеца) и планови (могат да бъдат отложени с повече от три месеца) [2]. Към първите спадат катетърната аблация на камерна тахикардия при изява на електрическа буря, катетърната аблация при предсърдно трептене и ПМ, което се изяснява клинично със синкоп или води до тахикардно-индуцирана кардиомиопатия, както и катетърната аблация при WPW синдром с изява на преексцитирано ПМ, синкоп или сърдечен арест. По отношение на имплантируемите устройства като спешни се третират процедурите, свързани с имплантация на електрокардиостимулатор при високостепенен AV блок или синусова дисфункция с продължителни асистолни паузи, имплантацията на кардиовертер-дефибрилатор за вторична превенция на внезапна сърдечна смърт, реимплантация на пулсов генератор при напълно изчерпан заряд на батерията при зависими от устройството пациенти, ревизия на електроди поради симптомна дисфункция, екстракция на електроди поради инфекция. При пациентите с ПМ или предсърдно трептене, рефрактерно на медикаментозно лечение и тежка симптоматика се налага спешно провеждане на електрокардиоверсия.

Към неотложните процедури спадат катетърната аблация при рефрактерна на лечение камерна

implantations are elective procedures. In fact, most of the arrhythmias mentioned in the current report should be assessed in terms of eligibility for catheter ablation to be carried out when the epidemiological situation is appropriate. However, there are conditions in electrophysiology and pacing when procedures must be performed urgently. In COVID-19 patients these should be carried out in a specially prepared cathab with minimal contact of the healthcare providers with the patient and using the recommended personal protection. In cases when intubation is deemed necessary it should ideally be performed outside the cathab to limit the chance of contamination by the produced aerosols. Electrocautery during device implantation is also a procedure with a significant risk of aerosol formation.

In all the cases when electrophysiological procedures are deemed urgent patients should be screened for COVID-19 associated symptoms and tested for SARS-CoV-2. Personal protection of the staff should comply with level II or III [2].

The recommendation of the European Society of Cardiology provide guidance on categorization of electrophysiological procedures into urgent (that have to be performed within days), semi-urgent (could be delayed for weeks but not more than three months) and elective (could be delayed for more than 3 months) [2]. The first group includes catheter ablation of electrical storm, catheter ablation of atrial flutter or AF, which presents with syncope or results in tachycardia-induced cardiomyopathy, as well as catheter ablation in WPW syndrome presenting with preexcited AF, syncope, or cardiac arrest. Urgent procedures in the field of pacing are the implantation of pacemakers in high-grade AV block or sinus node disease presenting with asystolic pauses, ICD implantation for secondary prevention of sudden cardiac death, pulse generator replacement in devices with complete battery depletion in pacemaker dependent patients, lead revision in cases of symptomatic pacing system dysfunction and lead extraction for infectious causes. Patients with AF or atrial flutter refractory to medical therapy and presenting with severe symptoms should undergo urgent electrical cardioversion.

тахикардия или ПМ/предсърдно трептене или надкамерна тахикардия, налагащи чести посещения в спешно отделение. Също така към тази група се причислява и имплантацията на кардиовертер-дефибрилатор за първична превенция при високорискови пациенти, реимплантацията на пулсов генератор при изчерпан заряд на батерията и електрокардиоверсията при пациенти със симптомно ПМ и предсърдно трептене, рефрактерна на медикаментозна терапия. Всички останали електрофизиологични процедури се считат за елективни и могат да търпят отлагане над 3 месеца.

АРИТМИИ ПРИ ПРОТРАХИРАН COVID-19

При някои пациенти се наблюдава персистираща симптоматика за дълъг период (над 3 седмици) след изявата на първите симптоми на COVID-19 като този клиничен сценарий се дефинира като „дълъг COVID“ [38]. Най-честата симптоматика при пациентите с това състояние се изразява в умора, мускулна слабост и нарушения на съня [39]. Описва се и изява на сърцебиене при около 10% от пациентите [40]. Последното се описва най-вече при заемане на изправено положение [41]. Въпреки малкото налични данни по въпроса някои автори обсъждат дисфункцията на вегетативната нервна система с изява на постурална ортостатична тахикардия като потенциално обяснение за този симптом [42]. Dani и сътр. дават и насоки за повлияване на симптомите чрез въвеждане на редовна физическа активност, приемане на достатъчно количество течности и препоръка за приложение на изометрични контраманеври при някои от пациентите. Медикаментозното лечение може да включва клонидин или бета-блокери, както и флудрокортизон и мидодрин. В литературата не се откриват систематизирани данни относно изявата на други типове аритмии при това състояние.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

COVID-19 се свързва с изявата на аритмии, най-вече при тежко болните пациенти. Механизмите на възникването им се асоциират най-вече със системните прояви на инфекцията, както и с директна миокардна увреда. При лечението на тези аритмии трябва да се има предвид потенциалът за възникване на лекарствени взаимодействия с антивирусните препарати. Това налага и системното проследяване на QTc-интервала. От изключителна важност е и минимизирането на потенциална вирусна експозиция на пациентите и персонала.

Semi-urgent procedures include catheter ablation in refractory ventricular tachycardia, AF/atrial flutter, or supraventricular tachycardia, requiring frequent visits to emergency department. ICD implantation for primary prevention of sudden cardiac death, pulse generator replacement due to battery depletion and electrical cardioversion in patients with AF or atrial flutter refractory to medical therapy. All the remaining procedures are considered elective and can be postpone for more than 3 months.

ARRHYTHMIAS IN LONG COVID

Some patients continue to report symptoms for a long period (for longer than 3 weeks) following the initial COVID-19 symptoms. This clinical scenario has been termed „long COVID“ [38]. The most frequent symptoms in this situation are fatigue, muscle weakness and sleep disturbances [39]. Palpitations have been reported to occur in about 10% of the patients [40]. The latter occurs mainly upon standing [41]. Despite the scarcity of data, some studies propose autonomic dysfunction with postural orthostatic tachycardia as a potential explanation of this phenomenon [42]. Dani et al. provide guidance on symptom management mainly by regular exercise, fluid repletion as well as by recommending physical counter-maneuvres to some of the patients. Medical management might include clonidine, beta blockers as well as fludrocortisone and midodrine. There is no systematic data available on the occurrence of other arrhythmia types in this condition.

CONCLUSION

COVID-19 is associated with arrhythmias which occur predominantly in critically ill patients. Mechanisms of arrhythmia development are mainly associated with systemic infection and with direct myocardial injury. An especially important issue to consider in the treatment of these arrhythmias is the possibility for drug interaction with antiviral medications. This mandates systemic QTc monitoring. Minimizing exposition of other patients and medical staff to the virus is also of utmost importance.

Библиография / References

1. Jee Y. WHO International Health Regulations Emergency Committee for the COVID-19 outbreak. *Epidemiol Health*. 2020;42:e2020013. DOI: 10.4178/epih.e2020013.
2. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Available at: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. Last access: 05.02.2021.
3. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1025-31. DOI: 10.1097/cm9.0000000000000744.
4. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
5. Sala S, Peretto G, De Luca G, et al. Low prevalence of arrhythmias in clinically stable COVID-19 patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43(8):891-3. DOI: 10.1111/pace.13987.
6. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-8. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
7. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2372-4. DOI: 10.1056/NEJMc2010419.
8. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1439-44. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.06.016.
9. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
10. Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, et al. COVID-19 for the Cardiologist: Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(5):518-36. DOI: 10.1016/j.jacbt.2020.04.002.
11. Lazzarini PE, Boutjdir M, Capecchi PL. COVID-19, Arrhythmic Risk, and Inflammation: Mind the Gap! *Circulation*. 2020;142(1):7-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293.
12. Koletis TM. Coronary artery disease and ventricular tachyarrhythmia: pathophysiology and treatment. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(2):210-7. DOI: 10.1016/j.coph.2013.01.001.
13. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-10. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
14. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463-71. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
15. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653-9. DOI: 10.1056/NEJMs2005760.
16. Peretto G, Sala S, Rizzo S, et al. Arrhythmias in myocarditis: State of the art. *Heart Rhythm*. 2019;16(5):793-801. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.11.024.
17. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-7. DOI: 10.1111/jth.14768.
18. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
19. Lazzarini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis. *Eur Heart J*. 2016;38(22):1717-27. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw208.
20. Lazzarini PE, Laghi-Pasini F, Boutjdir M, et al. Cardiology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(1):63-4. DOI: 10.1038/s41577-018-0098-z.
21. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829-38. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
22. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44(2):173-5. DOI: 10.1080/15563650500514558.
23. O'Connell TF, Bradley CJ, Abbas AE, et al. Hydroxychloroquine/Azithromycin Therapy and QT Prolongation in Hospitalized Patients With COVID-19. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(1):16-25. DOI: 10.1016/j.jacep.2020.07.016.
24. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, et al. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc*. 2020;95(6):1213-21. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.03.024.
25. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
26. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(5):655-720. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz467.
27. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.
28. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34(29):2281-329. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv206.
29. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013;10(12):1932-63. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014.
30. Rattanawong P, Shen W, El Masry H, et al. Guidance on Short-Term Management of Atrial Fibrillation in Coronavirus Disease 2019. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(14):e017529. DOI: 10.1161/JAHA.120.017529.
31. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2015;95:1-80. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.038.
32. Michowitz Y, Milman A, Sarquella-Brugada G, et al. Fever-related arrhythmic events in the multicenter Survey on Arrhyth-

- mic Events in Brugada Syndrome. *Heart Rhythm*. 2018;15(9):1394-401. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.04.007.
33. Chorin E, Wadhvani L, Magnani S, et al. QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1425-33. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.014.
34. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):479-87. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152.
35. Lepeschkin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation*. 1952;6(3):378-88. DOI: 10.1161/01.cir.6.3.378.
36. Vandenberk B, Vandael E, Robyns T, et al. Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring? *J Am Heart Assoc*. 2016;5(6):e003264. DOI: 10.1161/JAHA.116.003264.
37. Bogossian H, Frommeyer G, Ninios I, et al. A new experimentally validated formula to calculate the QT interval in the presence of left bundle branch block holds true in the clinical setting. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2017;22(2): e12393. DOI: 10.1111/anec.12393.
38. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026.
39. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
40. Venturelli S, Benatti SV, Casati M, et al. Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation. *Epidemiol Infect*. 2021;149:e32-e. DOI: 10.1017/S0950268821000145.
41. Nath A. Long-Haul COVID. *Neurology*. 2020;95(13):559-560. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010640.
42. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e63-e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896.