

ПРЕПОРЪКИ ЗА ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ПАЦИЕНТИ СЪС СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ПРИ ПРИЛАГАНЕ НА ПОТЕНЦИАЛНО ЕФЕКТИВНИ МЕДИКАМЕНТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА COVID-19 С ОГЛЕД РЕДУЦИРАНЕ НА РИСКА ОТ УДЪЛЖАВАНЕ НА QT-ИНТЕРВАЛА И ВНЕЗАПНА СЪРДЕЧНА СМЪРТ

МОНИТОРИРАНЕ НА QTc ПРИ ТЕРАПИЯ С ХЛОРОХИН/ХИДРОКСИХЛОРОХИН ПРИ COVID-19

И. Гарвански, И. Петров, Я. Симова

Отделение по кардиология, Аджикадем Сити Клиник Кардиологичен център

RECOMMENDATIONS FOR THE FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE WHEN ADMINISTERING POTENTIALLY EFFECTIVE MEDICATIONS FOR THE TREATMENT OF COVID-19 WITH A PURPOSE TO REDUCE THE RISK OF QT PROLONGATION AND SUDDEN CARDIAC DEATH

MONITORING OF QTc DURING THERAPY WITH CHLOROQUINE/HYDROXYCHLOROQUINE

I. Garvanski, I. Petrov, I. Simova

Department of Cardiology, Acibadem City Clinic Cardiovascular Center

Резюме.

С нарастване на заболяемостта и обхвата на пандемията от COVID-19 по света е от голямо значение безопасното използване на потенциално ефективни медикаменти за лечение на инфекцията. В последните седмици се появиха редица публикации, описващи вероятен ефект от употребата на познати медикаменти, сред които хлорохин и хидроксихлорохин, както и комбинацията им с азитромицин. Един от най-сериозните рискове, свързани с употребата на тези медикаменти, е медикаментознообусловеното удължаване на QT-интервала, което от своя страна повишава риска от развитие на torsades de pointes (TdP) и внезапна сърдечна смърт (ВСС). В настоящия документ описваме подход за скриниране на пациентите и тяхното проследяване с оглед редукция на риска от нежелани лекарствени реакции.

Ключови думи:

COVID-19; удължен QTc; внезапна сърдечна смърт; хлорохин

Адрес

И. Гарвански, Отделение по кардиология, Аджикадем Сити Клиник Кардиологичен център, ул. Околовръстен път

за кореспонденция:

№ 127, 1307 София, e-mail: i.garvanski@gmail.com

Abstract.

With the rising incidence and wider spread of the COVID-19 pandemic worldwide, it is of great importance to safely use potentially effective medicines to treat the infection. In recent weeks, a number of publications have emerged describing the likely effect of the use of known drugs, including chloroquine and hydroxychloroquine, and their combination with azithromycin. One of the most serious risks associated with the use of these medications is the drug-induced QT prolongation, which in turn increases the risk of developing torsades de pointes (TdP) and sudden cardiac death (SCD). In this document, we describe an approach to screen patients and monitor them with the aim to reduce the risk of drug-induced side effects.

Key words:

COVID-19; prolonged QTc; sudden cardiac death; chloroquine

Corresponding address:

I. Garvanski, Department of cardiology, Acibadem City Clinic Cardiovascular Center, 1307 Okolovrasten pat 127 Sofia, Bulgaria e-mail: i.garvanski@gmail.com

ВЪВЕДЕНИЕ

От появата си от провинция Ухан в Китай в края на 2019 г. вирусът SARS-CoV-2, отговорен за болестта COVID-19, е отнел досега живота на над 25 000 пациенти по света [1, 2]. Броят на диагностицираните и на смъртните случаи, дължащи се на COVID-19, нарастват с всеки изминал ден. От здравна гледна точка в световен мащаб вероятно в момента няма по-належаща нужда от идентифициране на безопасни и ефикасни медикаменти за лечение на пациенти, инфектирани от SARS-CoV-2, както и на лекарствени средства, чрез които да се намали тежестта на произтичащото от инфекция с COVID-19 респираторно заболяване [2]. Въпреки че няма одобрени медикаменти за предотвратяване или лечение на COVID-19 от FDA и EMA, в литературата има редица многообещаващи публикации относно нови (ремдезивир) и стари медикаменти с утвърдена друга индикация, които са с потенциален ефект върху заболяването (хидроксихлорохин, азитромицин). Тези фармакологични средства демонстрират ефект, инхибирайки растежа на SARS-CoV-2 *in vitro* [3, 4]. Има няколко публикации, описващи начален клиничен опит с тези медикаменти с обещаващи резултати, и част от тях са залегнали вече в някои клинични ръководства [5, 6]. Предстои да бъдат подложени на рандомизирани клинични проучвания.

С оглед потенциала на някои от тези медикаменти, по-специално хидроксихлорохин, да удължават коригирания QT-интервал, увеличавайки по този начин риска от медикаментозно обусловен *torsades de pointes* (TdP) и внезапна сърдечна смърт (BCC), в този документ описваме подход за проследяване на пациентите при приложение на тези медикаменти с оглед намаляване на риска от потенциално фатални ритъмни нарушения.

Фармакодинамика и QTc-удължаващ/торсадогенен потенциал на антималярийните медикаменти хлорохин и хидроксихлорохин

Хлорохинът и неговият аналог хидроксихлорохин се използват от близо 80 години като профилактични медикаменти срещу малария. Освен че все още се прилагат като антималярийни средства в някои части на света с чувствителна към хлорохин *Plasmodium falciparum*, хидроксихлорохинът намери нов живот като антиревматично лекарство при пациенти със заболявания като системен лупус еритематозус и ревматоиден артрит. На клетъчно ниво тези антималярийни лекарства се натрупват във вътреклетъчни везикули като ендозоми и лизозоми, където те са протонирани, което води до повишено везикулозно pH (алкализиране) [7]. Това от

своя страна инхибира активността на pH-зависимите протеази, участващи във вътреклетъчната обработка на секреторни протеини с редица имунологични и неимунологични ефекти, включително TNF- α и IL-6 [7]. Смята се, че намаляването на тези секреторни протеини води до: 1) натрупване на цитоксичен хем, който действа токсично на *Plasmodium falciparum* и 2) модулация на клетъчния имунен отговор, с което се намалява възпалителния процес [7]. В допълнение, хлорохинът и хидроксихлорохинът притежават антивирусни свойства *in vitro*. Счита се, че както хлорохинът, така и хидроксихлорохинът действат на фазите на навлизане и ранните фази след навлизане на инфекция със SARS-CoV и SARS-CoV-2, вероятно чрез ефекти върху ендозомното pH (алкализиращ ефект) и последващото намалено гликозилиране на ACE2 рецептори, които са необходими за вирусното навлизане в клетките [3, 4, 8]. Въз основа на тези данни *in vitro* се предполага, че хидроксихлорохинът в по-голяма степен от хлорохина може да има терапевтична ефикасност при пандемията на COVID-19 чрез: 1) предотвратяване на SARS-CoV-2 инфекция посредством инхибиране на ACE2-медирано вирусно навлизане (т.е. преинфекционна профилактика) и 2) отслабване на следвирусната цитокинова буря, наблюдавана при тежки случаи на COVID-19, чрез множество имуномодулиращи механизми (т.е. лечение на активна инфекция). Обещаващите *in vitro* данни, както и първоначалните *in vivo* доказателства за терапевтична полза, накараха много болници и здравни системи да обмислят използването на хидроксихлорохин като първа линия на фармакотерапия при COVID-19 и стимулираха провеждането на редица клинични изпитвания, предназначени да оценят ефикасността на хидроксихлорохин както за профилактика, така и за лечение на COVID-19 [3, 4, 5]. Въпреки че профилите на безопасност на хлорохин и хидроксихлорохин са сравнително благоприятни, и двата медикамента блокират кодираните с KCNH2 hERG/Kv11.1 калиев канал и могат потенциално да удължат QTc-интервала. При рискови индивиди тези т.нар. hERG-блокери могат да предизвикат TdP и внезапна сърдечна смърт (BCC), особено при хронична употреба във високи дози (табл. 1). С теоретичната възможност значителна част от световното население да получи хидроксихлорохин като първа линия на профилактика или лечение, включително и приблизително 3 милиона индивиди с вроден дълъг QT-синдром (LQTS), броят на провокираните от хидроксихлорохин BCC може да се увеличи бързо, освен ако не са въведени подходящи алгоритми за наблюдение на QTc. Този риск от BCC може допълнително да нарасне, ако се използват комбинирани множество лекарства, всяко със

собствен QTc-удължаващ/торсадогенен потенциал (т.е. хлорохин/хидроксихлорохин плюс азитромицин и/или лопинавир/ритонавир) (табл. 1).

Освен приложението на медикаменти съществуват и редица публикации, подчертаващи значението на самия възпалителен процес за удължаване на QTc-интервала. Данните демонстрират, че вероятно възпалителното активиране е потенциалната причина за удължаване на QTc. Предполагаемите основни механизми са сложни и не напълно изяснени, но по същество най-вероятно се дължат на цитокин-медиран ефект върху експресията и функцията на кардиомиоцитни йонни канали, както и на индиректен ефект в резултат на повишен симпатиков тонус на нервната система, влияещ върху сърцето [9].

НАМАЛЯВАНЕ НА ПОТЕНЦИАЛНИЯ РИСК ОТ TdP И ВСС, СВЪРЗАН С ШИРОКОТО ИЗПОЛЗВАНЕ НА ХЛОРОХИН/ ХИДРОКСИХЛОРОХИН ПРИ ПАНДЕМИЯТА ОТ COVID-19

Въпреки че някои автори приемат, че рискът от ВСС във връзка с широко разпространената употреба на хлорохин/хидроксихлорохин представлява приемлив риск в борбата срещу SARS-CoV-2/COVID-19, ние вярваме, че чрез въвеждането на няколко прости и безопасни предпазни мерки, рискът може да бъде намален.

В крайна сметка това се свежда до идентифициране на малкия брой индивиди, които са с повишен риск от удължаване на QTc-интервала, независимо дали поради генетично предразположение (като вроден LQTS, който се среща при 1 на 2000 души), и/или вследствие на наличието на допълнителни модифицируеми и немодифицируеми рискови фактори за удължаване на QTc (табл. 2) [10].

Като високорискови пациенти се приемат лица с прекомерно изходно удължаване на QTc (QTc > 500 ms) и/или тези, при които се наблюдава тенденция за развитие на удължен QTc (т.е. Δ QTc > 60 ms) след излагане на лекарства с нежелан страничен ефект на потенциално удължаване на QTc. Въпре-

ки че процентът на рисковите индивиди е малък, като се има предвид пандемичният характер на COVID-19, в абсолютно изражение броят на хората, потенциално изложени на риск от смъртоносни странични ефекти от лекарството, е голям (поне 5000 индивиди от > 500 000 COVID-19-положителни пациенти по целия свят се очаква да бъдат изложени на повишен риск от TdP или внезапна сърдечна смърт, ако се лекуват с тези медикаменти). Това би било особено вярно, ако тези медикаменти се приемат и за профилактика срещу вируса.

Таблица 2. Рискови фактори за удължен QTc

Модифицируеми рискови фактори
Електролитни нарушения
Хипокалиемия (< 3.4 mmol/L)
Хипокалциемия (< 4.65 mg/dL)
Хипомагнезиемия (< 1.7 mg/dL)
Медикаменти, удължаващи QTc За справка www.crediblemeds.com
Немодифицируеми рискови фактори
Остър коронарен синдром
Анорексия/гладуване
Брадиаритмия < 45 уд./min
ЛК систолна дисфункция с ФИ под 40%
Вроден LQTS
ХБН
Захарен диабет тип 1 и тип 2
Хипертрофична кардиомиопатия
Хипогликемия
Феохромоцитом
Състояние след сърдечен арест (през последните 24 h)
Състояние след синкоп или гърч (през последните 24 h)
Инсулт, субарахноиден кръвоизлив или травма на главата
Данни за удължен QT в миналото и анамнеза за ВСС в семейството при липса на дефинитивна генетична диагноза.
Възраст > 65 год.
Женски пол

Съкращения: ВСС – внезапна сърдечна смърт; ХБН – хронична бъбречна недостатъчност

Традиционно QTc се изчислява чрез измерване на QT-интервала във II или V5 от 12-каналната електрокардиограма (ЕКГ) и се коригира според сърдечната честота, като се използва формулата на Bazett или Fredericia, преди да се правят каквито и да е вътрешни индивидуални или между отделни

Таблица 1. Риск от torsades de pointes (TdP) и внезапна сърдечна смърт (ВСС) при приложението на потенциално ефективни медикаменти за лечение на COVID-19

Медикамент с вероятен ефект при COVID 19	In-vitro ефект върху SARS-CoV-2	Риск от TdP	Докладвани случаи на VT/VF/LQTS	Докладвани случай на сърдечен арест	Източник
Антималарийни медикаменти					
Хлорохин	Да	Да	72	54	[3, 22, 23]
Хидроксихлорохин	Да	Да	222	105	[4, 24]
Противовирусни медикаменти					
Лопинавир/ритонавир	Неизвестно	Вероятен риск	27	48	[25, 26]
Допълнителна терапия					
Азитромицин	Неизвестно	Да	396	251	[27, 28]

QTc сравнения. За съжаление, в контекста на пандемията COVID-19, изчисляването на QTc на пациента от 12-канална ЕКГ, изискващо допълнително ангажиране на персонал (медицинска сестра или лекар) и необходимост от серийни ЕКГ, би могло да доведе до нуждата от допълнително снабдяване с лични предпазни средства (ЛПС) на персонала, които в момент на пандемия са дефицитни. Като алтернатива на стандартното мониториране чрез серийни ЕКГ записи при пациенти с COVID-19 може да се обмисли телемониторно наблюдение чрез устройства с функции за изчисляване на QTc в реално време, които могат да се използват за хоспитализирани пациенти, както и за пациенти, проследявани амбулаторно.

За пациенти с COVID-19, които ще бъдат лекувани с лекарства с повишен потенциал за TdP или BCC, базовият QTc статус трябва да бъде установен или чрез 12-канално ЕКГ, или чрез устройства за телемониторинг. Средно стойностите на QTc при иначе здрави пълнолетни мъже и жени са съответно около 410 ms и 420 ms. За разлика от тях QTc стойност, надвишаваща 99-ия перцентил за иначе здрави индивиди (т.е. 460 ms при двата пола преди пубертета, 470 ms при постпубертетни мъже и 480 ms при постпубертетни жени), при липса на външни QTc-удължаващи фактори, може да е сигнал за индивид с повишен риск от QT-свързани камерни аритмии [11, 12, 13]. За сравнение и като референт-

на рамка – средната QTc при над 1400 пациенти с вроден LQTS в серия, публикувана от Mayo Clinic, е 470 ms.

Освен това с много малки изключения (например при прием на амиодарон) пациенти с QTc в покой ≥ 500 ms независимо дали са вторични на вродени LQTS, или придобити (QTc-удължаващи лекарства, QTc-удължаващи електролитни аномалии, като хипокалиемия или други, както е описано в табл. 2) имат значително по-голям риск за TdP и BCC [14, 15, 16] (фиг. 1).

Съответно базовата QTc стойност може да се използва за приблизителна оценка на риска на пациента след започване на лечение с медикамент, удължаващ QTc. За онези пациенти с COVID-19 със стойности на QTc по-ниски от 99-ия перцентил за възраст/пол (т.е. 470 ms при мъже и 480 ms при жени) рискът от медикаментозно обусловено удължаване на QT-интервала е нисък и хлорохин/хидрокси-хлорохин (или други медикаменти, повлияващи COVID-19) може да започне незабавно (фиг. 1).

От друга страна, пациенти с COVID-19 с изходен QTc ≥ 500 ms са с повишен риск от TdP/BCC и при тях трябва да се положат всички усилия за оценка и корекция на обратими причини за удължаване на QT-интервала като: 1) електролитни аномалии (хипокалциемия, хипокалиемия и/или хипомагнезиемия), 2) преглед и прекратяване на други ненужни QTc-удължаващи лекарства, ако има такива, или



Съкращения: QTc – коригиран според СЧ QT-интервал

Фиг. 1. Подход за намаляване на риска от TdP/BCC при пациенти с COVID-19 при следване на хипотетичен алгоритъм за „off label“ лечение с хидрокси-хлорохин самостоятелно или в комбинация с азитромицин. И двата медикамента са известни hERG-блокери, удължаващи QTc и с описан торсадогенен потенциал

преминаване към алтернативна терапия с по-малко влияние върху QTc и/или 3) продължително стриктно телемониторинг на пациентите, ако се вземе решение за започване на терапия (фиг. 1).

При регистриране на QTc-стойност > 500 ms приложението на медикаменти, които биха могли допълнително да удължат QTc-интервала, зависи много от съотношението риск/полза и клиничното решение зависи от лекуващия екип. Например при по-млади пациенти с COVID-19 (т.е. на възраст под 40 години) със само леки симптоми и QTc > 500 ms, може да е разумно да се избягва лечение, тъй като рискът от аритмия може да надвиши риска от развитие на остър респираторен дистрес, свързан с COVID-19. Въпреки това при пациенти с COVID-19 с QTc > 500 ms, представящи се с прогресивно влошаващи се респираторни симптоми и изразени лабораторни и клинични симптоми на генерализирано възпаление и особено тези с висок клиничен риск за респираторни усложнения (т.е. над 65-годишна възраст, имуносупресирани и/или със съпътстващи заболявания), потенциалната полза на фармакотерапиите, удължаващи QTc, може да надвиши риска от аритмия. Следователно крайната цел на оценката на QTc-интервала в условията на пандемията с COVID-19 не трябва да бъде идентифициране на лицата, които не могат да получават тези лекарства, а установяване на тези с нарушена реполяризация, при които могат и трябва да се предприемат мерки за намаляване на обратимите причини за удължаване на QTc и за смекчаване риск от TdP/BCC [17, 18].

В крайна сметка за обективната оценка на съотношението полза/риск трябва се определи и терапевтичната ефикасност на хидроксихлорохин със или без азитромицин. Докато не е налична такава информация, изглежда разумно при пациентите с QTc > 500 ms да се започне само с хидроксихлорохин, а не с комбинация с азитромицин. В допълнение, ако комбинираната медикаментозна терапия с хидроксихлорохин и азитромицин е започната при пациент с QTc в норма в началото, при който след това се наблюдава Δ QTc > 60 ms, тогава трябва да се обмисли прекратяване на приложението на азитромицин, коригиране на стойностите на електrolитите или стриктно мониториране (поставяне на телеметрия/телемониторно наблюдение за непрекъсната оценка).

Честота на проследяване на QTc и корекции при широк QRS

След базовата оценка на QTc терапията може да се започне с QTc-проследяване (при пациентите с нисък риск) или с различни мерки за коригиране на QTc при лицата с повишен риск. Времето за мониториране на QTc по време на терапията се

определя не само от фармакокинетиката на използваните терапии за COVID-19, но и от организацията и логистиката във всяка болница. При подхода със серийни ЕКГ записи с 12-канално ЕКГ се препоръчва един ЕКГ апарат и един член на екипа да бъдат обособени за тази дейност с оглед минимизиране на възможността за контаминация и с оглед редукция на количеството на използваните лични предпазни средства. Броят ЕКГ записи също трябва да бъде сведен до минимум по споменатите вече причини. При пациентите с висок риск, а именно тези с QTc > 500 ms, първоначалната оценка на QTc след започване на лечението трябва да се извърши 2-4 часа след първата доза и отново след 48 и 96 часа от започване на лечението (фиг. 1)

При пациентите с нисък риск вероятно може да се избегне оценката на QTc на 2-4 час и да се изчака до 48 и 96 часа след започване на терапията. Ако QTc след започване на терапията е > 500 ms, или Δ QTc > 60 ms, тогава трябва да се предприемат мерки за коригиране на диселектролитемията (ако е налична) или да се обмисли корекция на медикаментозната терапия [19] (фиг. 1).

В някои болници и отделения съществува възможност за проследяване на QTc-интервала чрез устройствата за телемониторинг, както и чрез определени устройства, позволяващи дистанционно мониториране, например българската система за физиологичен телемониторинг CheckPoint Cardio. Това води до редукция на експозицията на персонала и дава възможност за по-ранно диагностициране на болните с патологично удължаване на QTc и би довело до по-ранна корекция на обратимите причини.

При пациенти с широк QRS поради камерен пейсинг или поради бедрен блок трябва да се извърши допълнителна корекция на QTc, съобразена с този широк QRS. В противен случай голяма част от тези лица ще попаднат във фалшива високорискова група с QTc над 500 ms, което може да доведе до забавяне на лечението им за COVID-19. При тези болни трябва да се приложи допълнителна формула, отчитаща широкия QRS [QTc = QTc – (QRS – 100 ms)]. Например, ако при пациент с ЛББ е с QRS от 200 ms и QTc от 520 ms, след като се приложи горната формула коригираният QTc ще бъде **520 ms – [200 – 100 ms] = 520 – 100 = 420 ms**, което означава че пациентът е с нисък риск от BCC.

Друг уместен подход за оценка на високорискови пациенти е използването на Tidsdale risk score (табл. 3), който включва в себе си описаните рискови фактори и ги систематизира в точкова система [20]. При рисков точков резултат над 11 се счита, че пациентът е високорисков и се препоръчва подход като описания по-горе за стриктно мониториране на пациента [21].

Таблица 3. Tidsdale рисков скор – при резултат над 11т пациентът се приема за високорисков.

Рискови фактори	Точки
Възраст ≥ 68 год.	1
Женски пол	1
Бримков диуретик	1
Серумен K+ ≤3.5 mEq/L	2
QTc ≥ 450 ms при приема	2
ОМИ	2
≥ 2 медикамента, удължаващи QTc	3
Сепсис	3
Сърдечна недостатъчност	3
1 медикамент, удължаващ QTc	3
Максимален резултат	21
Нисък риск при ≤ 6 точки	
Среден риск при 7-10 точки	
Висок риск при ≥ 11 точки	

Съкращения: ОМИ-остър миокарден инфаркт; QTc-коригиран според СЧ QT интервал

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С прогресиране на пандемията от COVID-19 и обхвата на все по-голям процент от популацията всяко едно потенциално лечение трябва да се има предвид. Що се отнася до употребата на хлорохин/хидроксихлорохин със или без комбинация с азитромицин, и риска от това лечение при пациенти с удължен QTc, смятаме че този терапевтичен подход има своето място в лечението на селектирана група пациенти, при които потенциалните ползи надвишават риска. Желателно е курсът на лечение със споменатите медикаменти да е относително кратък, което до голяма степен намалява допълнително риска от нежелани реакции, вкл. потенциално фатални ритъмни нарушения.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
- Shah A, Kashyap R, Tosh P, et al. Guide to understanding the 2019 novel coronavirus. *Mayo Clin Proc*. 2020.
- Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30:269-271.
- Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and Azithromycin as a treatment of COVID-19: preliminary results of an open-label non-randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020:2020.2003.2016.20037135.
- Colson P, Rolain JM, Lagier JC, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105932.

7. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003;3:722-727.

8. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J*. 2005;2:69.

9. Lazzarini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Long QT Syndrome: An Emerging Role for Inflammation and Immunity. *Front Cardiovasc Med*. 2015;2:26. Published 2015 May 27. doi:10.3389/fcvm.2015.00026

10. Haugaa KH, Bos JM, Tarrell RF, et al. Institution-wide QT alert system identifies patients with a high risk of mortality. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:315-325.

11. Garabelli P, Stavrakis S, Albert M, et al. Comparison of QT interval readings in normal sinus rhythm between a smartphone heart monitor and a 12-lead ECG for healthy volunteers and inpatients receiving sotalol or dofetilide. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:827-832.

12. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. *Eur Heart J*. 2018;39:1466-1480.

13. Vink AS, Neumann B, Lieve KVV, et al. Determination and interpretation of the QT interval. *Circulation*. 2018;138:2345-2358.

14. Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR, et al. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2008;117:2184-2191.

15. Hobbs JB, Peterson DR, Moss AJ, et al. Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome. *JAMA*. 2006;296:1249-1254.

16. Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S, et al. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:329-337.

17. Roden DM. Long QT syndrome: reduced repolarization reserve and the genetic link. *J Intern Med*. 2006;259:59-69.

18. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Ackerman MJ. The QT interval. *Circulation*. 2019;139:2711-2713.

19. Giudicessi JR, Noseworthy P, Friedman P, et al. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(x):xx-xx.

20. Traebert M, Dumotier B, Meister L, et al. Inhibition of hERG K⁺ currents by antimalarial drugs in stably transfected HEK293 cells. *Eur J Pharmacol*. 2004; 484: 41-48.

21. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients [published correction appears in *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Nov;6(6):e57]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):479-487. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152

22. Simpson T, Kovacs P, Stecker E. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment for COVID-19. *ACC Cardiology Magazine* 2020.03

23. Stas P, Faes D, Noyens P. Conduction disorder and QT prolongation secondary to long-term treatment with chloroquine. *Int J Cardiol*. 2008;127:e80-82.

24. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44:173-175.

25. Chen F, Chan KH, Jiang Y, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol*. 2004;31:69-75.

26. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.

27. Soliman EZ, Lundgren JD, Roediger MP, et al. Boosted protease inhibitors and the electrocardiographic measures of QT and PR durations. *AIDS*. 2011;25:367-377.

28. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Azithromycin and risk of sudden cardiac death: guilty as charged or falsely accused? *Cleve Clin J Med*. 2013;80:539-544.

29. Arellano-Rodrigo E, Garcia A, Mont L, et al. Torsade de pointes and cardiorespiratory arrest induced by azithromycin in a patient with congenital long QT syndrome]. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:118-119.