

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE



DIPLOMOVÁ PRÁCA
VPLYV PULZNEJ TERAPIE GLUKOKORTIKOIDMI
NA EKG

Práca je podporená projektom Špecifického vysokoškolského výskumu SVV 260 417

NIKOLA JURÍKOVÁ

Vedúci diplomovej práce: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Konzultant: doc. MUDr. Tomáš Soukup, PhD.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2019

Pod'akovanie

Za inšpiráciu, trpezlivé odborné vedenie, drahocenný čas, podnetné konzultácie a cenné pripomienky, za všetky možnosti prezentácie nášho projektu zo srdca ďakujem svojmu školiteľovi prof. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc. Za všetky konzultácie, čas, pomoc pri zbere a hodnotení dát ďakujem doc. MuDr. Tomášovi Soukupovi, PhD., za poskytnuté EKG dáta MUDr. Jakubovi Šimkovi, za pomoc so štatistickým spracovaním dát Dipl.-Math. Erikovi Jurjen Duintjer Tebbensovi, Ph.D., za tímovú spoluprácu svojej kolegyni Lenke Pollákovej. V neposlednom rade ďakujem za podporu svojej rodine a svojmu snúbencovi Samuelovi Bosakovi.

Prehlásenie

„Prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovaní čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a sú náležite citované. Práca nebola použitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.“

V Hradci Králové, 13.5.2019

NIKOLA JURÍKOVÁ

ABSTRAKT

Kandidát: Nikola Juríková¹

Školiteľ: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.¹

Konzultant: doc. MUDr. Tomáš Soukup, PhD.²

¹ Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie

² II. Interní gastroenterologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Názov diplomovej práce: Vplyv pulznej terapie glukokortikoidmi na EKG

Pulzná terapia (PT) glukokortikoidmi sa využíva na zvládnutie akútnych exacerbácií chronických zápalových a autoimunitných ochorení. Cieľom tejto práce bolo zhodnotiť vplyv PT methylprednisolonom (MP) na EKG, najmä na QT interval, ktorého patologické predĺženie môže vyvolať život ohrozujúce komorové arytmie a identifikovať ďalšie rizikové faktory (RF) s vplyvom na QT predĺženie.

Dáta boli zbierané retrospektívne počas jedného roka zo zdravotníckej dokumentácie pacientov II. gastroenterologickej kliniky Fakultnej nemocnice v Hradci Králové. QT interval bol upravený na QTc podľa Bazzetovej (QTcB) aj Fridericiovej (QTcF) formuly, za hraničné hodnoty považované QTc >450 ms (muži), QTc >460 ms (ženy), zmena QTc (Δ QTc) >30 ms a >60 ms.

V sledovanej populácii bolo podaných 325 PT MP 277 pacientom (66,0 % žien), EKG bolo dostupné u 306 (94,2 %) PT. Po PT bola pozorovaná signifikantná Δ QTcF o 14,6 ms ($p < 0,001$) a Δ QTcB o 5,6 ms ($p < 0,001$). K predĺženiu QTcF došlo u 75,2 % ($n=230$ z 306) pacientov a QTcB u 57,5 % ($n=176$ z 306) pacientov. Hraničné predĺženie QTcF bolo nájdené u 7,7 % ($n=8$ z 104) mužov a 4,5 % ($n=9$ z 202) žien, QTcB u 16,3 % ($n=17$ z 104) mužov a 10,4 % ($n=21$ z 202) žien. Zaznamenaný bol signifikantný vplyv fibrilácie siení na Δ QTcF (26,0 vs 13,9 ms; $p < 0,05$) a arteriálnej hypertenzie na Δ QTcB (9,8 vs 2,2 ms; $p < 0,05$) aj Δ QTcF (17,6 vs 12,2 ms; $p < 0,05$). Signifikantné rozdiely boli pozorované medzi Δ QTcF u mužov a žien (18,5 ms vs 12,6 ms; $p < 0,05$). Vplyv ostatných RF na QTc nebol signifikantný. Hraničné QTc bolo porované aj u pacientov bez RF. Počas sledovania sa objavilo 19 kardiálnych nežiaducich javov u 5,9 % podaní pulzov ($n=18$ z 306), 2,9 % ($n=9$ z 306) viedlo k predčasnému ukončeniu terapie. Ventrikulárne arytmie neboli pozorované.

Výsledky tejto práce ukazujú výskyt QTc predĺženia a kardiálnych nežiaducich javov počas PT MP a z toho plynúcu potrebu minimalizácie kardiálneho rizika PT monitorovaním EKG (korigovaný QT interval), hladín elektrolytov, ochorení srdca a zápalových ochorení a revíziou farmakoterapie (substitúcia K⁺).

ABSTRACT

Candidate: Nikola Juríková¹

Supervisor: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.¹

Consultant: doc. MUDr. Tomáš Soukup, PhD.²

¹ Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University

² 2nd Department of Internal Medicine – Gastroenterology, University Hospital in Hradec Králové

Title of the master thesis: Effect of pulse glucocorticoid therapy on ECG

Glucocorticoid pulse therapy (PT) is used to terminate acute exacerbations of immunologically mediated diseases. The aim of this thesis was to analyze the influence of methylprednisolone (MP) PT on ECG changes, mainly on QT interval, as prolonged QT interval may induce ventricular arrhythmias and to identify other risk factors (RF) for QT prolongation.

Data were gained retrospectively from medical records of patients hospitalized at II. Internal Gastroenterology Clinic of University Hospital Hradec Králové. QT was corrected to QTc using Bazget (QTcB) and Fridericia (QTcF) formula, QTc >450 ms (men) and QTc >460 ms (women) was considered prolonged. QTc changes before and after pulse therapy were determined as Δ QTc.

325 pulses of MP were administered to 277 patients (66,0 % women), ECG was available in 94,2 % (n=306 from 325). After PT there was significant Δ QTcF 14,6 ms ($p < 0,001$) and Δ QTcB 5,6 ms ($p < 0,001$). Prolongation of QTcF was observed in 75,2 % (n=230 from 306) and QTcB in 57,5 % (n=176 from 306) courses of PT. QTcF above borderlines was found in 7,7 % (n=8 from 104) men and 4,5 % (n=9 from 202) women. QTcB above borderline was found in 16,3 % (n=17 from 104) men and 10,4 % (n=21 from 202) women. Significant impact of atrial fibrillation on Δ QTcF (26,0 vs 13,9 ms; $p < 0,05$) and arterial hypertension on Δ QTcB (9,8 vs 2,2 ms; $p < 0,05$) and Δ QTcF (17,6 vs 12,2 ms; $p < 0,05$) was found. Significant differences were found between Δ QTcF in men and women (18,5 ms vs 12,6 ms; $p < 0,05$). The influence of other RF was not significant. QTc above borderline was found also in patients without risk factors. 19 cardiac adverse events occurred in 5,9 % (n= 18 from 306) courses of PT, 2,9 % (n=9 from 306) lead to premature cessation of PT. Ventricular arrhythmias were not observed.

These results show the occurrence of QTc prolongation and cardiac adverse events during MP PT and the need of cardiac risk minimalization in patients receiving pulse therapy by monitoring ECG (corrected QT interval), serum electrolytes, heart and inflammatory disease and by the revision of pharmacotherapy (K^+ substitution).

OBSAH

ABSTRAKT	4
ABSTRACT	5
1. ÚVOD	8
2. TEORETICKÁ ČASŤ	9
2.1 Glukokortikoidy	9
2.1.1 Genomický mechanizmus účinku glukokortikoidov	9
2.1.2 Negenomický mechanizmus účinku glukokortikoidov	9
2.1.3 Pulzná terapia glukokortikoidmi	10
2.1.3.1 Využitie pulznej terapie v praxi	11
2.2 QT interval	13
2.2.1 Predĺženie QT intervalu – riziko arytmií	14
2.2.2 Mechanizmy predĺženia QT intervalu	14
2.2.2.1 Kongenitálny syndróm dlhého QT intervalu.....	15
2.2.2.2 Získaný syndróm dlhého QT intervalu.....	16
2.2.3 QT interval a Torsades de Pointes.....	17
2.3 Rizikové faktory pre predĺženie QT intervalu	19
2.3.1 Vek a pohlavie	23
2.3.2 Elektrolytová nerovnováha	24
2.3.3 Farmakoterapia	25
2.3.3.1 Vybrané liečiva so známym rizikom QT predĺženia a TdP	28
2.3.3.1.1 Ciprofloxacín, Moxifloxacín.....	28
2.3.3.1.2 Citalopram, Escitalopram.....	29
2.3.3.1.3 Flukonazol	31
2.3.3.1.4 Amiodaron	32
2.3.3.1.5 Klarithromycin.....	32
2.3.3.1.6 Sotalol	33
2.3.3.1.7 Levomepromazin	34
2.3.3.2 Vybrané liečivá s možným rizikom TdP	34
2.3.3.3 Vybrané liečivá s podmieneným rizikom TdP	35
2.3.3.4 Zmeny na EKG po pulznom podaní glukokortikoidov	36
2.3.3.5 Kombinácie rizikových liečiv.....	37
2.3.4 Vplyv komorbidity	40
2.3.4.1 Zápalové ochorenia	40
2.3.4.2 Ochorenia srdca	40
2.3.4.2.1 Ischemická choroba srdca	41
2.3.4.2.1.1 Infarkt myokardu	41
2.3.4.2.2 Kardiomyopatie.....	42
2.3.4.2.2.1 Hypertrofia ľavej komory	42
2.3.4.2.3 Srdcové zlyhávanie.....	43
2.3.4.2.4 Arytmie	43
2.3.4.2.4.1 Fibrilácia siení.....	43
2.3.4.2.4.2 Sínusová bradykardia	44
3. EXPERIMENTÁLNA ČASŤ	45

3.1	Metodika	45
3.2	Výsledky	47
3.2.1	Demografické údaje	47
3.2.2	Predĺženie QTc intervalu	48
3.2.3	Vplyv rizikových faktorov na predĺženie QTc intervalu	50
3.2.3.1	Vplyv rizikových liečiv na predĺženie QTc intervalu.....	52
3.2.3.2	Vplyv celkového počtu rizikových faktorov na predĺženie QTc	56
3.2.4	Vplyv diagnózy na predĺženie QTc intervalu	58
3.2.5	Kardiálne nežiaduce javy.....	59
3.2.6	Predĺženie QTcF nad patologické hranice	61
4.	DISKUSIA.....	64
5.	ZÁVER.....	68
6.	POUŽITÉ SKRATKY.....	69
7.	PREZENTÁCIA VÝSLEDKOV.....	72
8.	ZOZNAM TABULIEK	73
9.	ZOZNAM OBRÁZKOV.....	73
10.	ZOZNAM GRAFOV.....	74
11.	POUŽITÁ LITERATÚRA	75

1. ÚVOD

Pulzná terapia glukokortikoidmi (GK) - metylprednisolonom (MP) - znamená podávanie suprafyziologických dávok GK intravenózne (i.v.) na zvládnutie akútnych exacerbácií chronických zápalových a autoimunitných ochorení s cieľom dosiahnuť rýchlu úľavu od symptómov s minimálnymi nežiaducimi účinkami terapie (1, 2). Jedná sa o život zachraňujúcu terapiu. V literatúre sú publikované najmä kazuistiky rôznych typov arytmií po pulznej terapii MP, čo naznačuje zjavný proarytmogénny potenciál pulzov GK (3-7).

QT interval charakterizuje čas depolarizácie a repolarizácie komôr a jeho predĺženie vytvára vhodné klinické pozadie pre rozvoj život ohrozujúcich komorových arytmií typu Torsades de Pointes (TdP) (8). K predĺženiu QT intervalu môže prispievať viacero faktorov a niektoré liečivá. Zoznam liečiv predlžujúcich QT interval je dostupný v rôznych online databázach (napríklad CredibleMeds) a kategorizované sú do skupín podľa potenciálu na QT predĺženie a rozvoj TdP. MP nie je v tomto čase zaradený do žiadnej z rizikových kategórií podľa CredibleMeds, aktuálne prechádza aktívnou rešeršou literatúry pre možné riziko QT predĺženia a rozvoja TdP (9). V súhrne údajov o prípravku SOLU-MEDROL (10), ktorý je používaný pri pulznej terapii sú medzi nežiaducimi účinkami na kardiovaskulárny systém uvedené poruchy srdcového rytmu a/alebo cirkulačný kolaps a/alebo srdcová zástava a výskyt bradykardie.

Na základe toho, že sme mali k dispozícii veľkú skupinu pacientov, ktorí boli liečení pulznou terapiou GK a u ktorých boli dostupné rôzne klinické parametre, sme sformulovali hypotézu, či sme schopní v podmienkach reálneho života odhadnúť riziko arytmií a výskyt príslušných rizikových faktorov (RF) a zistiť, či je toto riziko v praxi optimálne minimalizované.

Cieľom teoretickej časti bolo z publikovanej literatúry zozbierať podklady o pulznej terapii GK a jej využití v praxi, informácie o predĺžení QT intervalu a o vybraných RF a vybraných rizikových liečivách vedúcich k predĺženiu QT intervalu, ktoré boli pozorované v rámci sledovanej populácie v praktickej časti.

Cieľom experimentálnej časti bolo stanoviť vplyv pulzných dávok MP podávaných pacientom s reumatickými ochoreniami v reálnom živote na zmeny QT intervalu. Ďalším cieľom bolo sledovať frekvenciu výskytu RF predĺženia QT intervalu a zhodnotiť ich vplyv na QT hodnoty.

2. TEORETICKÁ ČASŤ

Zdroje pre spracovanie teoretickej práce a dosiahnutia jej cieľov boli získané prehľadávaním databáz Web of Science a Pubmed. Rizikové liečivá boli vyhľadane v online databáze CredibleMeds, podľa ktorej boli liečivá rozkategORIZOVANÉ DO TROCH SKUPÍN NA ZÁKLADE DÔKAZOV O PREDĹŽENÍ QT INTERVALU ZÍSKANÝCH Z PUBMEDU POUŽITÍM MeSH termínov: „liečivo“ AND „QT OR Torsad*“.

2.1 GLUKOKORTIKOIDY

GKsa v terapeuticknej praxi využívajú hlavne pre ich protizápalový a imunosupresívny účinok. V rozdielnych dávkovacích režimoch majú odlišný terapeutický efekt, ktorý je sprostredkovaný genomickým a negenomickým mechanizmom (1).

2.1.1 Genomický mechanizmus účinku glukokortikoidov

Genomický účinok sa objavuje pri akýchkoľvek dávkach GK, spočíva v naviazaní GK na glukokortikoidný receptor v cytosole (cGKR) a vo vytvorení aktívneho komplexu GK-cGKR. Následne dochádza k translokácii tohoto komplexu do bunkového jadra, kde prebieha transaktivácia (vytvorenie diméru dvoch receptorových komplexov a naviazanie na promotorovú oblasť GK kontrolovaného génu) a transrepresia (monomér receptorového komplexu interferuje s aktivitou transkripčných faktorov). Výsledkom transktivácie je zvýšená syntéza niektorých regulačných molekúl, zároveň je transktivácia zodpovedná aj za nežiaduce účinky GK. Transrepresia vedie k potlačeniu syntézy prozápalových molekúl. Genomický účinok sa prejavuje pomaly (s odstupom hodín až dní) (1, 2).

2.1.2 Negenomický mechanizmus účinku glukokortikoidov

Negenomický účinok GK nastáva po podaní GK vo vysokých dávkach po niekoľkých sekundách alebo minútach, lebo nevyžaduje syntézu proteínov. Môže byť sprostredkovaný nešpecifickými interakciami GK s bunkovými membránami alebo s cGKR alebo je závislý na membránovo viazaných glukokortikoidných receptoroch (mGKR) (2, 11).

GK môžu vo vysokých koncentráciách zmeniť fyzikálno-chemické vlastnosti biologických membrán (zvlášť plazmatickej a mitochondriálnej membrány), vmedzeriť sa do týchto membrán a zmeniť funkciu membránovo asociovaných proteínov a týmto spôsobom ovplyvniť peroxidáciu lipidov a permeabilitu membrány. V bunkách imunitného systému táto interakcia GK

s plazmatickou membránou vedie k rýchlej redukcii obehu vápnika a sodíka cez membránu, k zníženiu tvorby ATP, čo pravdepodobne prispieva k imunosupresii a redukcii zápalu (11).

V neprítomnosti ligandu sa cGKR nachádza v inaktívnom stave a je súčasťou multimerného komplexu tvoreného regulačnými proteínmi. Po naviazaní GK na cGKR dochádza k disociácii týchto proteínov a predpokladá sa, že niektoré z nich môžu byť zodpovedné za rýchly efekt GK. Navyše, uvoľnenie kyseliny arachidonovej (esenciálny mediátor bunkového rastu, niektorých metabolických a zápalových reakcií) môže byť inhibované GK prostredníctvom cGKR, ktorý nie je závislý na transkripcii a preto sprostredkúva genomický aj negenomický efekt (2, 11).

Prítomnosť mGKR bola detekovaná na monocytoch a T bunkách. U pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) alebo s inými reumatickými ochoreniami bolo zistené, že počet mGKR-positívnych monocytov koreluje s aktivitou ochorenia. Funkčná rola týchto receptorov bola pozorovaná v štúdiách s dexamethasonom, kde sa zistilo, že dexamethason inhibuje T-bunkovú receptorovú signalizáciu prostredníctvom jeho efektu na mGKR. Pôsobenie dexamethasonu na mGKR vedie k inhibícii enzymatickej aktivity niektorých zložiek mGKR, ktoré majú kľúčovú rolu v iniciácii T- bunkovej receptorovej signalizácie a následnej cytokínovej syntéze, bunkovej migrácii alebo proliferácii (11).

2.1.3 Pulzná terapia glukokortikoidmi

Pod pojmom pulzná terapia sa rozumie zvyčajne i.v. podávanie ekvivalentu prednisonu („ekvivalent prednisonu“ sa používa na vyjadrenie dávky rozličných GK v miligramoch prednisonu) v dávkach vyšších ako 250 mg na deň po dobu jedného alebo niekoľkých dní (zväčša 5 dní). Tento typ liečby vedie k 100 % saturácii cytosolového receptora a vykazuje tak navyše negenomický mechanizmus pôsobenia (okamžitý účinok je aditívny ku genomickému). Okrem rýchleho účinku je výhodou pulznej terapie relatívne menší výskyt nežiaducich účinkov. V pulznej terapii je preferovaný MP pred prednisolonom, pretože hoci majú rovnaký genomický potenciál, vo vysokých dávkach je nešpecifický negenomický účinok MP viac ako trojnásobne silnejší (1, 2).

GK redukujú počet lymfocytov, neutrofilov a monocytov, T-bunkovú odpoveď na interleukín (IL) 1, proliferáciu B-buniek, celkovú produkciu imunoglobulínov G (IgG), chemotaxiu monocytov, produkciu tumor nekrotizujúceho faktora (TNF- α), interferónu (IFN- γ), produkciu IL-1, IL-2, IL-37 (12).

2.1.3.1 Využitie pulznej terapie v praxi

Cieľom pulznej terapie je dosiahnuť rýchlejšiu a silnejšiu účinnosť a znížiť potrebu dlhodobého užívania GK. Pulzná terapia má priaznivý pomer risk/benefit a ukazuje významnú účinnosť v krátkodobej kontrole zápalu. Hoci pulzná terapia môže poskytnúť symptomatickú úľavu u zápalových ochorení, nedokáže zmeniť dlhodobý priebeh akéhokoľvek špecifického ochorenia (13). Využitie pulznej terapie v praxi popisuje *Tabuľka 1*.

Tabuľka 1. Indikácie pre vysokodávkovú intravenóznú steroidnú terapiu

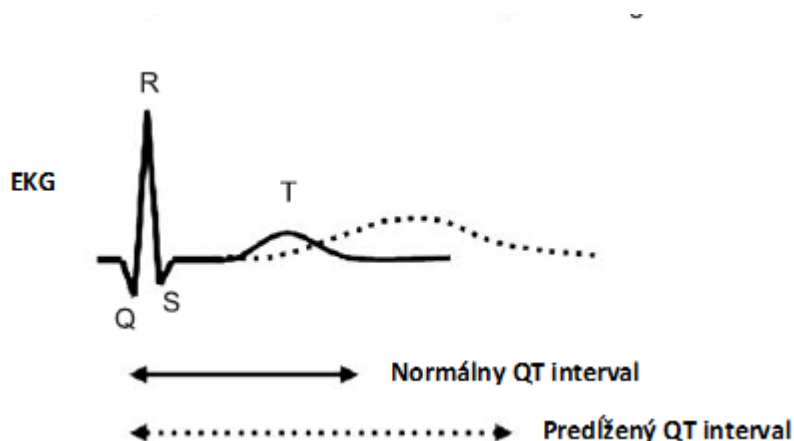
Systém	Bežne indikované GK	Zriedka používané GK
Muskuloskeletálny	Reumatoidná artritída	Psoriatická artritída
	Juvenilná reumatoidná artritída	Ankylozujúca spondylitída
Systémové ochorenia spojivových tkanív a ciev	Systémový lupus erythematosus	Systémová skleróza
	Systémová dermatomyozitída (polymyozitída)	Kawasakiho choroba
	Závažné formy vaskulitíd	Henoch-Schönlein purpura
Renálny	Steroid-rezistentný nefrotický syndróm	Steroid-senzitívny nefrotický syndróm
	Srpkovitá glomerulonefritída	Lupusová nefritída
	Vaskulitída s aktívnou nefritídou	
	Akútna rejekcia štepu	
Dermatologický	Pemphigus vulgaris	Pyoderma gangrenosum
	Bulózna herpetiformná dermatitída	Vitiligo
	Závažná psoriáza	Exfoliatívna dermatitída
	Alopécia	
Oftalmologický	Optická neuritída	Traumatická optická neuropatia
	Uveitída u roztrúsenej sklerózy	Vogt-Koyanagi-Harada syndróm
	Rejekcia štepu rohovky	Uveitída zadného segmentu u Behcetovej choroby
Hematologický	Získaná (autoimunitná) hemolytická anémia	Autoimunitná hemolytická anémia
	Idiopatická trombocytopenická purpura	Získaná aplastická anémia
Neurologický	Akútna diseminovaná encefalomyelitída	Myasthenia gravis
	Akútne exacerbácie roztrúsenej sklerózy	
Neoplastické ochorenia		Paliatívny manažment akútnej leukémie/non-Hodgkinovho lymfómu
Dýchací	Syndróm akútnej dychovej tiesne	
Gastrointestinálny	Akútna bunková rejekcia pečeneňového štepu	Závažná ulcerózna kolitída

Zdroj: prevzaté a preložené z (13).

2.2 QT INTERVAL

QT interval na elektrokardiograme (EKG) meria čas od začiatku ventrikulárnej depolarizácie (začiatok Q vlny) až po skončenie repolarizácie (koniec T vlny) (Obrázok 1). Hodnoty QT intervalu sa líšia pri rôznych srdcových frekvenciách, preto je QT interval korigovaný na QTc („QT corrected“) interval použitím RR intervalu. Táto úprava je potrebná na to, aby bolo možné porovnávať výsledky merania v rôznych časových bodoch a pri rôznych tepových frekvenciách (8). V praxi sa na tento prepočet najčastejšie používa Bazzetova formula z roku 1920: $\left(QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}\right)$. Avšak, limitom tejto rovnice je, že má tendenciu podhodnocovať QTc interval pri vysokých srdcových frekvenciách, a naopak nadhodnocovať pri nízkych frekvenciách, čo vo výsledku vedie k falošne predĺženému alebo skrátenému QTc intervalu. Na korekciu QT intervalu u osôb s poruchami tepovej frekvencie je viac preferovaná rovnica podľa Fridericia: $\left(QTc = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}\right)$ (14).

Obrázok 1. EKG krivka a QT interval



Zdroj: prevzaté a preložené z (15).

V štúdií Vandenberg et al. bolo zahrnutých 6609 pacientov, u ktorých bol QT interval upravovaný na QTc použitím rôznych rovníc (Bazzet, Fridericia, Framingham, Hodges, Rautaharju). Optimálna korekcia QT intervalu a predikcia tridsaťdňovej a ročnej celkovej mortality bola získaná použitím Fridericiovej a Framinghamovej rovnice, najhoršie výsledky boli získané úpravou podľa Bazzeta. Vzhľadom na súčasné klinické štandardy, Bazzetova rovnica nadhodnocuje počet pacientov s potenciálne nebezpečným QTc predĺžením, čo môže viesť k zbytočným bezpečnostným opatreniam (8).

2.2.1 Predĺženie QT intervalu – riziko arytmií

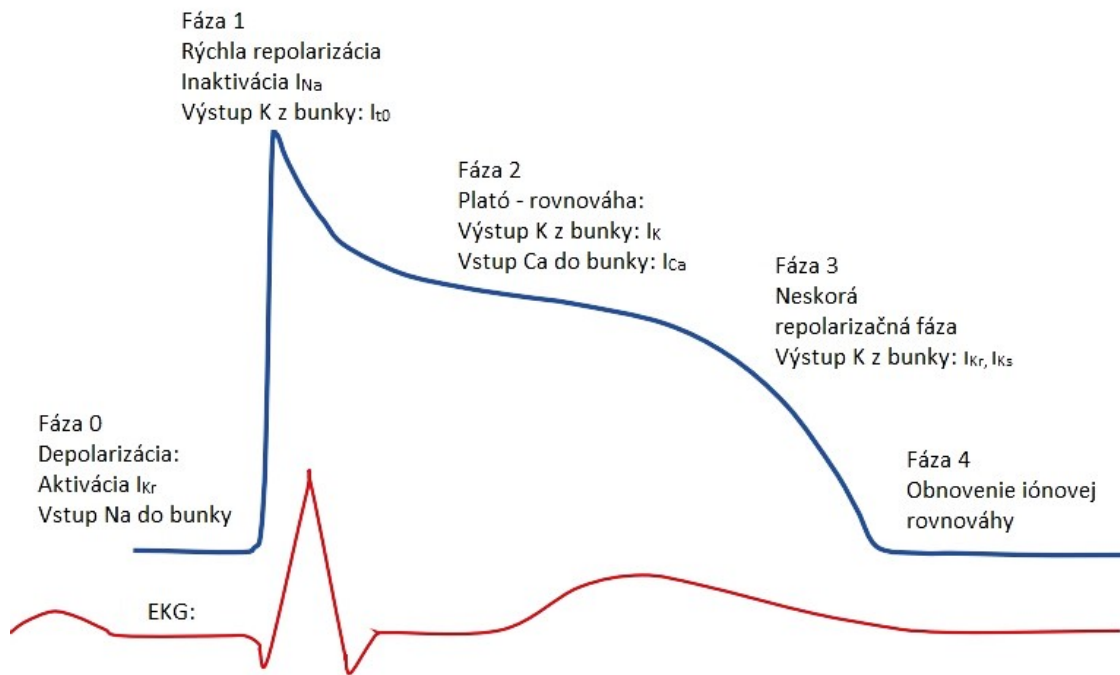
Podľa odporúčaní Americkej kardiologickej asociácie z roku 2009 sú hodnoty QTc ≥ 450 ms pre mužov a ≥ 460 ms pre ženy odporúčané ako predĺžené (16). Podľa odporúčaní pre prevenciu TdP v nemocničnom prostredí publikovaných v roku 2010, QTc hodnoty považované za abnormálne predĺžené u inak zdravých postpubertálnych jedincov sú od 470 ms pre mužov a 480 ms pre ženy. Pre obe pohlavia je hodnota QTc > 500 ms považovaná za vysoko abnormálnu a je spojená so zvýšeným rizikom arytmií typu TdP (17, 18). Riziko TdP je tiež zvýšené, ak dôjde v priebehu liečby k zmene QTc (Δ QTc) o viac ako 30 ms alebo o viac ako 60 ms v porovnaní s východzími hodnotami (19).

Pri posudzovaní QT intervalu je však potrebné vziať do úvahy viacero faktorov, ktoré sa môžu podieľať na jeho predĺžení. Podľa odporúčaní Úradu pre kontrolu potravín a liečiv („Food and Drug Administration“ - FDA) pre klinické hodnotenie QT/QTc predĺženia a arytmogénneho potenciálu liečiv nespádajúcich do skupiny antiarytmík, by mala byť vykonaná subanalýza z hľadiska veku, pohlavia, pre-existujúceho kardiálneho ochorenia, elektrolytovej nerovnováhy a konkomitantnej farmakoterapie (19).

2.2.2 Mechanizmy predĺženia QT intervalu

Srdcový rytmus a kontraktilita sú regulované aktivitou iónových kanálov v kardiomyocytoch. Fáza 0 akčného potenciálu a komplex QRS na EKG sú závislé hlavne na napäťovo riadených Na⁺ kanáloch. Ostatné fázy akčného potenciálu a QT interval sú kontrolované súhrou depolarizujúcich Ca²⁺ kanálov a repolarizujúcich K⁺ kanálov (Obrázok 2) (20). Dôležitú úlohu v repolarizácii hrá oneskorený prúd K⁺ sprostredkovaný dvoma typmi K⁺ kanálov, rýchlo (I_{Kr}) a pomaly (I_{Ks}) sa aktivujúcimi. I_{Kr} je kódovaný *human ether-à-go-go-related* (hERG) génom, I_{Ks} je kódovaný génmi KCNQ1 (kóduje pór-formujúcu α podjednotku I_{Ks}) a KCNE1 (kóduje regulačnú β podjednotku I_{Ks}) (21).

Obrázek 2. Akčný potenciál bunky myokardu a vplyv jednotlivých iónových kanálov.



Zdroj: prevzaté a preložené z (22). I_{Kr} rýchlo sa aktivujúce K^+ kanály, I_{Na} Na^+ kanály, I_{to} prechodný von z bunky smerujúci K^+ kanál, I_{Ca} vápnikové kanály, **EKG** elektrokardiogram

2.2.2.1 Kongenitálny syndróm dlhého QT intervalu

Kongenitálny syndróm dlhého QT intervalu („long QT syndrome“ - LQTS) je dedičné kardiálne ochorenie charakterizované predĺžením komorovej repolarizácie, vnímavosťou k TdP a rizikom náhlej smrti. Existujú rôzne typy kongenitálneho LQTS (v súčasnej dobe je popísaných 16 typov), ktoré vznikajú kvôli špecifickým defektom v génoch kódujúcich iónové kanály. Medzi najčastejšie formy LQTS, ktoré zodpovedajú za približne 90 % genotypovo-pozitívnych LQTS prípadov patria LQT1, LQT2 a LQT3. LQT1 vzniká mutáciou, ktorá vedie k strate funkcie KCNQ1 génu kódujúceho pór-formujúcu α podjednotku I_{Ks} kanálu. Pokles I_{Ks} vedie k predĺženiu akčného potenciálu komôr a predĺženiu QT intervalu na EKG. LQT2 vzniká mutáciou, ktorá vedie k strate funkcie KCNH2 génu kódujúceho pór-formujúcu α podjednotku I_{Kr} kanálu. LQT3 vzniká mutáciou, ktorá vedie k nadobudnutiu funkcie SCN5A génu kódujúceho pór-formujúcu α podjednotku I_{Na} kanálu.

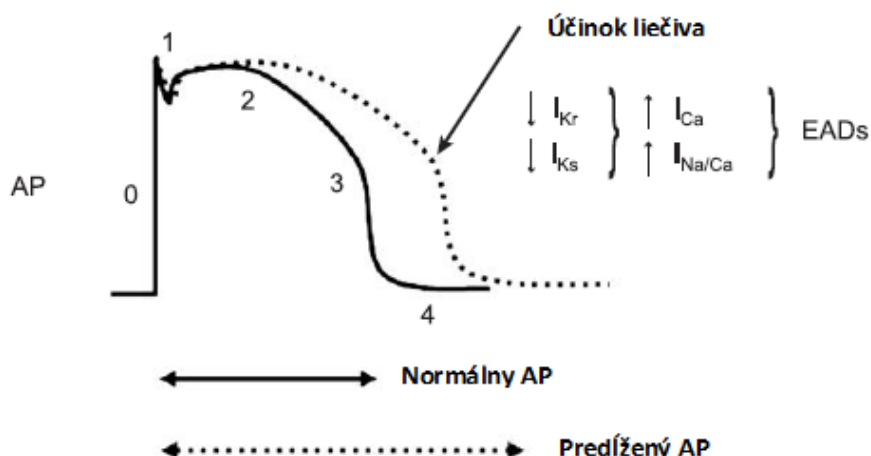
Takmer všetky iónové kanály, ktoré sú ovplyvnené rôznymi typmi LQTS génových mutácií sú tiež exprimované v sinoatriálnom uzle, preto nie je prekvapujúce, že LQTS je často asociovaný so zmenami v bazálnej srdcovej frekvencii kvôli poškodenej aktivite sinoatriálneho uzlu (23).

2.2.2.2 Získaný syndróm dlhého QT intervalu

Základným mechanizmom získaného LQTS a TdP je blokáda I_{Kr} kanálov špecifickými liečivami. Prevažná väčšina liečiv predlžujúcich QT interval u ľudí blokuje I_{Kr} kanál naviazaním sa do póru kanálu zvnútra bunky (24). Táto I_{Kr} blokáda spôsobuje oneskorenie vo fáze 3 rýchlej repolarizácie akčného potenciálu, čo sa prejaví QT predĺžením. Predĺžená repolarizácia môže spôsobiť predčasnú depolarizáciu kvôli aktivácii do bunky smerujúcich depolarizujúcich prúdov (sprostredkovaných cez L-typ Ca^{2+} kanálov alebo Na^+-Ca^{2+} výmenník) (Obrázok 3), čo sa prejaví ako kolísanie membránového napätia počas fázy 2 a 3 akčného potenciálu (Obrázok 4). Predčasné depolarizácie, ktoré dosiahnu prahové napätie môžu vyvolať komorovú extrasystolu, ktorej predchádza predĺženie QT intervalu na povrchu EKG. Na druhej strane, disperzia refraktérnej periódy kvôli rôznorodosti v komorovej repolarizácii môže vytvoriť zóny jednosmerného bloku. Opakované extrasystoly, jednosmerný blok a zóny pomalého vedenia môžu viesť k reentry a TdP. Krátka-dlhá-krátka EKG sekvencia zvyčajne predchádza TdP (25).

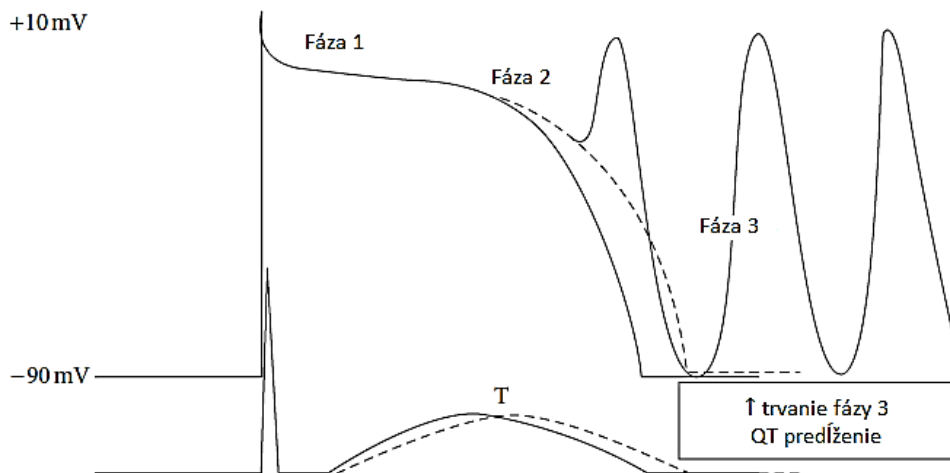
Ďalším mechanizmom predĺženia QT intervalu je hypokalémia, ktorá je aj RF pre liečivami indukovaný LQTS. Podľa Nernstovej rovnice by pokles extracelulárnej koncentrácie draslíka mal zvýšiť K^+ prúd smerujúci von z bunky a takto skrátiť QT interval. Avšak, hypokalémia u pacientov predlžuje QT interval. Základný mechanizmus tohto zdanlivého paradoxu je, že amplitúda I_{Kr} kanálov aktivovaných depolarizáciou klesá pri hypokalémii. S depolarizujúcimi pulzmi sú I_{Kr} kanály rozdelené medzi tie v otvorenom a inaktivovanom stave. Hypokalémia posúva túto rovnováhu smerom k inaktivovaným stavom a tým znižuje repolarizujúce prúdy (24). Navyše hypokalémia indukuje rýchlu endocytickú degradáciu zrelých hERG kanálov, ktorá vedie k zníženiu hustoty hERG kanálov na plazmatickej membráne a k predĺženiu akčného potenciálu (26). Blok otvorených I_{Kr} kanálov liečivami je pri hypokalémii vystupňovaný (24).

Obrázok 3. Mechanizmus predĺženia QT intervalu



Zdroj: prevzaté a preložené z (15). Vzťah medzi fázami komorového transmembránového akčného potenciálu (AP) a povrchom elektrokardiogramu (EKG). Redukcia von z bunky smerujúcich prúdov (I_{Kr} , I_{Ks}) počas fázy 2 a 3 AP vedie k predĺženiu QT intervalu. Aktivácia do bunky smerujúcich depolarizačných prúdov (I_{Ca} , $I_{Na/Ca}$) môže potom vyvolať predčasnú depolarizáciu (EAD).

Obrázok 4. Mnohonásobná predčasná depolarizácia



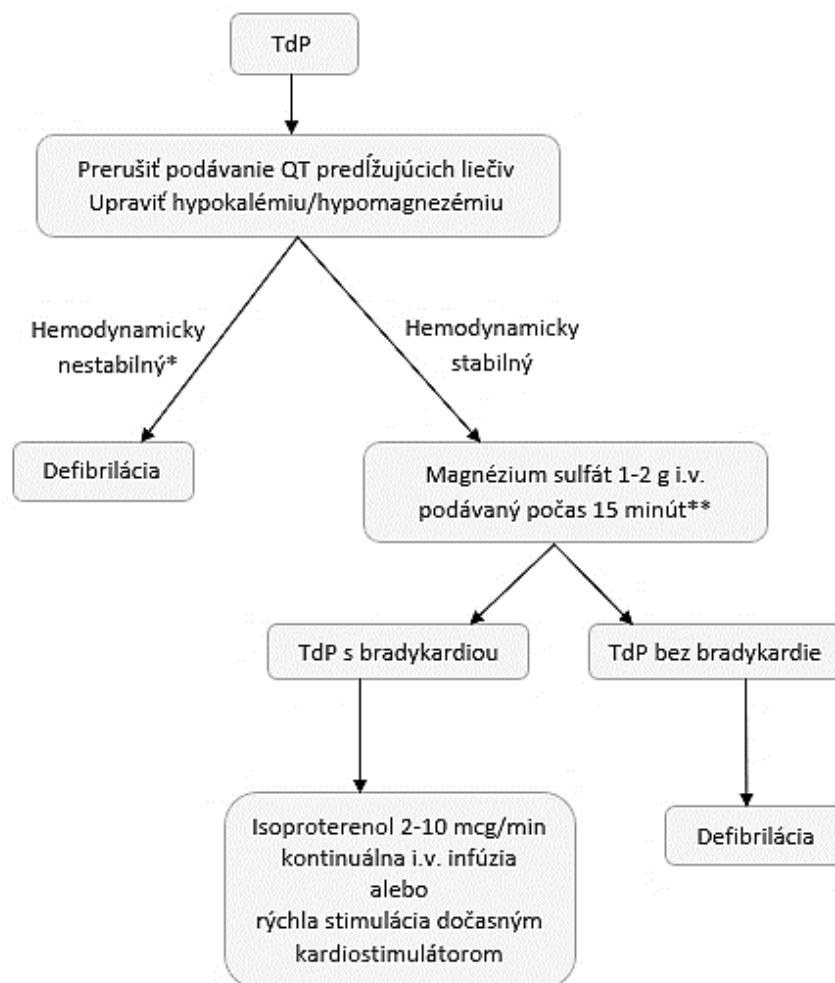
Zdroj: prevzaté a upravené z (25). mV milivolty

2.2.3 QT interval a Torsades de Pointes

V klinickom kontexte hrá predĺžený QTc interval rolu pri vzniku ventrikulárnych arytmií typu Torsades de Pointes. Tento termín použil francúzsky lekár Dessertenne v roku 1966 na označenie polymorfnej ventrikulárnej tachykardie. Typickou črtou tohto typu arytmie je otáčanie (tzv. "twisting") QRS komplexu okolo izoelektrickej línie EKG. Srdcová frekvencia

počas TdP je v rozhraní od 160 do 240 tepov za minútu (pomalšia ako u ventrikulárnej fibrilácie). Symptómy TdP zahŕňajú palpitácie, závraty, dýchavičnosť, synkopy. V niektorých prípadoch môžu byť TdP prerušované a končia spontánne. Avšak, často sa TdP rýchlo zvrhne do komorovej fibrilácie, čo vedie k náhlej srdcovej smrti. Liečba TdP je popísaná na *Obrázku 5*. Dôležité sú preto stratégie pre minimalizáciu rizika TdP (27).

Obrázok 5. Liečba Torsades de Pointes



Zdroj: preložené z (28). ***Hemodynamicky stabilný** spĺňa jedno alebo viac z nasledujúcich kritérií: systolický krvný tlak <90 mmHg (milimetre ortuťového stĺpca), srdcová frekvencia >150 tep/minúta, bezvedomie alebo strata vedomia alebo bolesť na hrudníku; **Magnézium sulfát podať aj v prípade, že pacient nemá hypomagnezémiu; **TdP** Torsades de Pointes; **g** gram, **i.v.** intravenózne, **mcg** mikrogram, **min** minúta

2.3 RIZIKOVÉ FAKTORY PRE PREDĹŽENIE QT INTERVALU

Bolo identifikovaných mnoho RF pre predĺženie QTc intervalu a TdP (21). Patria medzi ne vyšší vek, ženské pohlavie, srdcové zlyhávanie kvôli zníženej ejekčnej frakcii, akútny infarkt myokardu (IM), elektrolytové abnormality (hypokalémia, hypomagnezémia, hypokalciémia), bradykardia a súčasné užívanie jedného alebo viacerých liečiv predĺžujúcich QTc interval. Ďalšie faktory zahŕňajú sepsu, zvýšenie plazmatických koncentrácií QTc predĺžujúcich liečiv kvôli rýchlej i.v. infúzii, farmakokinetické interakcie, neprimerané upravenie dávky renálne eliminovaných alebo hepatálne metabolizovaných QTc predĺžujúcich liečiv u pacientov s ochorením obličiek a pečene (29). V literárnej rešerši sme sa zamerali na tie rizikové faktory, ktoré sme potom identifikovali v našom súbore.

V štúdií Zeltser et al. boli hodnotené všetky publikované záznamy TdP s cieľom definovať, ako často majú pacienti, u ktorých sa TdP rozvinula vo vzťahu k nekardiálnym liečivám, prítomné RF, ktoré môžu byť ľahko identifikovateľné pred začatím terapie daným liečivom. Vylúčené boli prípady TdP súvisiace s nekardiálnymi liečivami, ktoré nastali po masívnom predávkovaní pri pokuse o samovraždu; prípady náhlej smrti počas terapie nekardiálnymi QTc predĺžujúcimi liečivami, kde absencia arytmie a QT dokumentácie znemožňovala presnú diagnózu; prípady TdP vo vzťahu k nekardiálnym liečivám v prostredí závažnej bradyarytmie; prípady TdP, u ktorých autori rešerše zhodnotili, že arytmie reprezentovali monomorfnú komorovú tachykardiu alebo polymorfnú komorovú tachykardiu s normálnym QT. Každý prípad TdP asociovaný s nekardiálnymi liečivami bol analyzovaný z hľadiska prítomnosti RF – ženské pohlavie, srdcové ochorenie (IM, srdcové zlyhávanie, valvulopatia a kardiomyopatia), hypokalémia, toxicita liečiv (podanie vyšších dávok ako sú odporúčané alebo podanie štandardných dávok pacientom s porušeným metabolizmom kvôli zlyhávaniu obličiek alebo pečene), liekové interakcie, história familiárneho LQTS a predchádzajúca história liekmi indukovanej TdP alebo predĺženého QTc intervalu (QTc \geq 450 ms). Identifikovaných bolo 249 pacientov s TdP, najčastejší RF bolo ženské pohlavie (71 %). Srdcové ochorenie bolo prítomné u 41 % pacientov, hypokalémia u 28 %, \geq 2 QTc predĺžujúce liečivá u 39 % pacientov. Všetci pacienti s TdP mali aspoň 1 RF a 71 % pacientov malo \geq 2 RF (30).

Tisdale et al. vyvinuli a validovali rizikové skóre (*Tabuľka 2*), ktoré slúži na identifikáciu pacientov v najväčšom riziku rozvoja predĺženia QTc. Toto skóre môže byť použité na redukciu rizika a potenciálne na predchádzanie výskytu predĺženia QTc intervalu a TdP. Pri jeho tvorbe bolo prospektívne sledovaných 1200 pacientov prijatých na kardiologické jednotky, dáta boli použité od 900 pacientov. Vylúčení boli pacienti <18 rokov, prepustení z jednotky

po <24 hodinách, pacienti bez denného monitorovania EKG. Zo zdravotníckej dokumentácie boli získané demografické údaje, dôvod prijatia, minulé a súčasné zdravotné problémy, minulé a súčasná medikácia, laboratórne testy a poznámky o dennom vývoji stavu pacienta. Každý nezávislej premennej boli priradzované body (1-3) na základe logaritmu pomeru šancí (log OR) pre každý signifikantný nezávislý RF. Na stanovenie hraničných bodov pre nízke (<7 bodov), stredné (7-10 bodov) a vysoké (≥ 11 bodov) riziko QTc predĺženia, boli pacienti stratifikovaní podľa celkového bodového skóre a pomer pacientov s predĺženým QTc intervalom bol skúmaný pre každé bodové skóre (31).

Tabuľka 2. Výpočet rizikového skóre pre predĺženie QTc intervalu

Rizikové faktory	Body
Vek ≥ 68	1
Ženské pohlavie	1
Kľúčkové diuretiká	1
Sérum $K^+ \leq 3,5$ mEq/L	2
Vstupné QTc ≥ 450 ms	2
Akútny IM	2
≥ 2 QTc predlžujúce liečivá	3
Sepsa	3
Srdcové zlyhávanie	3
1 QTc predlžujúce liečivo	3
Maximálne rizikové skóre	21

Zdroj: prevzaté a preložené z (31), **mEq/L** miliekvivalent/liter, **ms** milisekundy, **IM** infarkt myokardu

Vyššie zmienené skóre je špecifické pre pacientov hospitalizovaných na kardiologických jednotkách. Preto v štúdií Vandael et al. na základe systematickej literárnej rešerše RF QTc predĺženia, v ktorej bolo hodnotené množstvo, sila a úroveň dôkazov jednotlivých RF, bolo vyvinuté rizikové skóre RISQ-PATH (Tabuľka 4) na identifikáciu pacientov vo vysokom/nízkom riziku QTc predĺženia v širokej populácii. Toto skóre bolo následne použité v prospektívnej, observačnej štúdií vybraných pacientov, ktorým bol prvýkrát predpísaný haloperidol, QTc predlžujúce antibiotiká alebo antivykotiká. RISQ-PATH skóre môže pomôcť vybrať vysoko rizikových pacientov, u ktorých je monitorovanie EKG vyžadované a vylúčiť pacientov s nízkym rizikom, ktorí ďalšie EKG monitorovanie nepotrebujú. Skóre má vysokú senzitivitu (väčšina

pacientov, u ktorých sa vyvinulo QTc predĺženie počas sledovania bola vybraná ako vysoko riziková) a vysokú negatívnu prediktívnu hodnotu (u vybraných nízko rizikových pacientov naozaj nedošlo ku QTc predĺženiu). V tomto skóre sú jednotlivým RF pridelené body v zhode s úrovňou dôkazu: veľmi silný dôkaz= 6 bodov, silný dôkaz= 3 body, mierny dôkaz= 1 bod a slabý dôkaz= 0,5 boda. QTc predlžujúce liečivá sú skórované podľa CredibleMeds zoznamu QTc liečiv (9). Medzná hodnota 10 bodov bolo nastavených ako nízke riziko QTc predĺženia (32).

Tabuľka 3. RISQ-PATH skóre

Rizikový faktor	Body
Vek ≥ 65	3
Ženské pohlavie	3
Fajčenie	3
BMI ≥ 30 kg/m ²	1
(Ischemická) kardiomyopatia	3
Hypertenzia	3
Arytmia	3
Predĺžený QTc (≥ 450 (M)/ 470 (Ž) ms) na základnom EKG	6
Poruchy štítnej žľazy	3
Poškodenie pečene	1
Neurologické poruchy	0,5
Diabetes	0,5
Draslík $\leq 3,5$ mmol/L	6
Vápnik $\leq 2,15$ mmol/L	3
CRP > 5 mg/L	1
Odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie ≤ 30 ml/min	0,5
Pre každé QT-liečivo zo zoznamu 1	3
Pre každé QT-liečivo zo zoznamu 2	0,5
Pre každé QT-liečivo zo zoznamu 3	0,25
Celkom	Max 40,5 bodov + suma QT liečiv

Zdroj: prevzaté a preložené z (32), BMI body mass index, M muži, Ž ženy, EKG elektrokardiogram, CRP C-reaktívny proteín, QT-liečivo QTc-predlžujúce liečivo podľa CredibleMeds, Zoznam 1 QTc predlžujúce liečiva so známym rizikom TdP, Zoznam 2 QTc predlžujúce liečivá s možným rizikom TdP, Zoznam 3 QTc predlžujúce liečivá s podmieneným rizikom TdP

2.3.1 Vek a pohlavie

Už Bazzet sa v roku 1920 zmienil o tom, že trvanie ventrikulárneho komplexu je u žien dlhšie (33). U novorodencov nie je patrný rozdiel medzi QTc hodnotami, zmeny v dĺžke QTc intervalu nastupujú až v období puberty, keď telo začnú nasycovať pohlavné hormóny. U mužov sa vtedy QTc interval začne skracovať, okolo 50. až 60. roku života sú hodnoty QTc intervalu znova podobné u mužov aj žien (34).

Stále existujú diskusie o tom, či rozdiel v hodnotách QTc intervalu u mužov a žien je spôsobený skrátením QT intervalu vplyvom testosterónu u mužov alebo predĺžením QT intervalu vplyvom estrogénu/progesterónu u žien. Počas tehotenstva sú QTc hodnoty značne kratšie, čo súvisí s vyššími koncentraciami estradiolu, zatiaľ čo progesterón nemá na QT žiadny vplyv. Pohlavné hormóny majú teda vplyv na aktivitu iónových kanálov genomickým alebo nengenomickým mechanizmom (35).

V prieskume NHANES III bolo zahrnutých 727 mužov, v štúdií MESA 2942 mužov a 1885 postmenopauzálnych žien, u ktorých boli merané hladiny testosterónu, estradiolu a globulínu viazajúceho pohlavné hormóny, z ktorého boli následne vyrátané hodnoty voľného testosterónu. Po úprave podľa veku, rasy/ethnicity, RR intervalu, boli zistené inverzné súvislosti medzi hladinami testosterónu (celkového aj voľného) a trvaním QT intervalu u mužov z NHANES III a MESA. To znamená, že vyššie hladiny voľného testosterónu sú spojené s kratším QT intervalom u mužov. Odlišnosti v hladinách testosterónu teda môžu vysvetliť rozdielne trvanie QT intervalu u oboch pohlaví. Testosterón pôsobí na niektoré repolarizačné kanály, čo má vo výsledku vplyv na QT interval (36).

V štúdií na králikoch sa zistilo, že predčasná depolarizácia (EAD) a TdP sú spojené s bázou komôr, kde bola vyššia expresia primárnej podjednotky L-typu Ca^{2+} kanálov a Na^+ - Ca^{2+} výmenníka (37). Na základe tejto štúdie bola prevedená ďalšia štúdia, v ktorej bola analyzovaná hustota iónových kanálov v ľavej srdcovej komore od zdravých ľudských postmortem darcov. Bolo zistené, že dospelé ženy majú signifikantne vyššie hladiny primárnej podjednotky L-typu Ca^{2+} kanálov a Na^+ - Ca^{2+} výmenníka, a preto sú vo vyššom riziku TdP v dôsledku väčšieho preťaženia vápenatými iónmi v oneskorenej repolarizácii. Toto zistenie však nebolo pozorované u mužov a postmenopauzálnych žien, čo podporuje interpretáciu, že estrogény regulujú expresiu týchto proteínov genomickým mechanizmom – väzba estrogénov a ich agonistov na estrogénové receptory môže zvýšiť transkripciu génov kódujúcich tieto kanály (38).

V štúdiu (39) bol pozorovaný vplyv komplexných interakcií medzi gonádotropínmi a niektorými pohlavnými hormónmi na trvanie ventrikulárnej repolarizácie u ľudí v závislosti na pohlaví. U žien s kongenitálnou adrenálnou hyperplaziou, vyššími hladinami progesterónu a nižšími hladinami folikuly stimulujúceho hormónu (FSH) bol zistený kratší QT interval ako u zdravých žien. Hodnoty FSH korelovali pozitívne, zatiaľ čo pomer progesterón/estradiol negatívne s hodnotami QTc. U mužov bola nájdená pozitívna korelácia medzi FSH a QTc a negatívna medzi hladinami testosterónu a trvaním QTc. Tieto výsledky teda podporujú hypotézu, že QT interval nie je regulovaný iba jednotlivými pohlavnými hormónmi, ale uceleným komplexom hormonálneho systému v závislosti na pohlaví, gonádotropínoch a periférnych pohlavných hormónoch. Na základe výsledkov tejto štúdie je podporená myšlienka, že testosterón moduluje QTc u mužov, zatiaľ čo progesterón a pomer progesterón/estradiol ovplyvňuje QTc u žien. Navyše, v tejto štúdiu sa prejavil protektívny efekt progesterónu u QT predĺženia u žien.

Efekt RF na dĺžku QTc intervalu bol sledovaný v retrospektívnej observačnej štúdiu v Holandsku, v ktorej bolo získaných 133 359 EKG od 40 037 pacientov. U žien bol QTcB dlhší v priemere o 13,9 ms (95 % CI 12,28 - 15,55; $p < 0,001$) ako u mužov. U oboch pohlaví sa QTc predlžoval s rastúcim vekom, pričom u mužov bol tento nárast väčší ako u žien. Rozdiel v dĺžke QTc medzi mužmi a ženami s rastúcim vekom vymizol (40).

2.3.2 Elektrolytová nerovnováha

Jedna z najčastejších a potenciálne život ohrozujúcich elektrolytových porúch je hypokalémia, charakterizovaná nízkymi koncentraciami draslíka $[K^+]$. Kuusela et al. sledovali vplyv nízkej extracelulárnej koncentrácie K^+ ($[K^+]_{Ex}$) na elektrofyziologické vlastnosti kardiomyocytov odvodených z ľudskej indukovanej pluripotentnej kmeňovej bunky, ktoré boli generované zo zdravého kontrolného subjektu a z dvoch symptomatických pacientov s LQTS 1 (každý s inou mutáciou génu). Študovaný bol efekt postupnej redukcie $[K^+]_{Ex}$ na 3, 2 a 1 mmol/l. Signifikantné predĺženie trvania akčného potenciálu u kardiomyocytov zdravého subjektu bolo pozorované až pri $[K^+]_{Ex}$ 1 mmol/l. U LQT1 kardiomyocytov došlo k signifikantnému predĺženiu už pri $[K^+]_{Ex}$ 3 mmol/l. Vystavenie nízkym $[K^+]_{Ex}$ predĺžilo trvanie akčného potenciálu koncentračne závislým spôsobom (41).

Kvantitatívna asociácia medzi QTc a sérovými hodnotami $[K^+]$ bola sledovaná v retrospektívnej kohortovej štúdiu. Trvanie QTc bolo vysoko citlivé na hypokalémiu,

zvlášť u žien. Pri $[K^+]$ pod 3,9 mmol/l došlo pri každom poklese $[K^+]$ o 1 mmol/l k predĺženiu QTc o 43 ms u žien a 29,5 ms u mužov (42).

U 282 pacientov s akútnou psychiatrickou poruchou boli prospektívne sledované ionogramy a elektrokardiogramy, následná univariantná analýza preukázala signifikantnú inverznú koreláciu medzi hypokalémiou a predĺžením QTc intervalu. Podľa výsledkov tejto štúdie jedine hypokalémia a ženské pohlavie boli nezávislými RF QTc predĺženia (43).

Medzi nezávislé RF, ktoré navodili predĺženie QTc o viac ako 10 ms, vo vyššie spomenutej štúdiu (40), patrili hypokalémia a hypokalcémia. U pacientov s $[K^+]$ pod 3,0 mmol/l, boli priemerné hodnoty $[K^+]$ 2,8 mmol/l a predĺženie QTc o 24,1 ms (95 % CI 22,51 – 25,66; $p < 0,001$). U pacientov s $[K^+]$ nad 5,0 mmol/l, boli priemerné hodnoty $[K^+]$ 5,6 mmol/L a QTc o 3,2 ms kratší (95 % CI 1,79 - 4,58; $p < 0,001$) v porovnaní s pacientmi s normálnymi $[K^+]$. Hladiny kalcia pod 1,69 mmol/L boli spojené s predĺžením QTc o 20,4 ms (95 % CI 16,47 – 24,26; $p < 0,001$) (40).

2.3.3 Farmakoterapia

Stále rastúce dôkazy naznačujú, že mnoho liečiv môže spôsobiť potenciálne letálne arytmie typu TdP. Nezisková organizácia AZCERT („The Arizona Center for Education and Research on Therapeutics“) preto vyvinula proces štandardizácie a identifikácie liečiv a ich zaradenia do rizikových kategórií podľa klinického potenciálu zapríčinenia TdP a QT predĺženia. AZCERT využíva model ADECA („Adverse Drug Event Causality Analysis“) na hodnotenie dôkazov a stratifikáciu liečiv podľa rizika týchto nežiaducich javov. Tento proces využíva kritériá Bradforda Hilla na identifikáciu kauzálneho vzťahu a na odlíšenie kauzality od jednoduchej asociácie medzi použitím liečiva a nežiaducim javom. Táto analýza zahŕňa tieto prvky:

- **sila** - číselná asociácia liečiva s hláseniami QT predĺženia/TdP v publikovanej lekárskej literatúre a/alebo s hláseniami spontánných nežiaducich javov QT predĺženia/TdP vo FAERS (Systém hlásenia nežiaducich javov Úradu pre kontrolu potravín a liečiv, FDA) a/alebo vo Vigibase (databáza nežiaducich javov Svetovej zdravotníckej organizácie),
- **koherencia** - podobná sila signálu s hláseniami vo FAERS alebo s ostatnými publikovanými hláseniami súvisiacich javov (QT predĺženie, zástava srdca, komorová tachykardia, synkopa),
- **pravdepodobnosť, prijateľnosť** - či má liečivo príslušný farmakologický účinok, o ktorom je známe, že spôsobuje TdP (napríklad blokáda hERG kanálu),

- **biologický gradient** - vzťah medzi dávkou a odpoveďou alebo expozíciou a odpoveďou,
- **experimentálny dôkaz** - in vitro dáta, klinické štúdie, challenge/dechallenge/rechallenge skúsenosti
- **dočasnosť** - interval medzi expozíciou liečiva a následným rozvojom QT predĺženia alebo TdP,
- **konzistencia** – zhodnosť hlásení QT predĺženia a TdP vo FAERS, Vigibase a vedeckej literatúre,
- **špecifickosť** - identifikovateľné faktory, ktoré predisponujú k TdP, napr. hypokalémia, hypomagnezémia, extrémna bradykardia, genetická predispozícia,
- **analógia** - porovnanie dôkazov s dôkazmi pre liečivá, ktoré majú podobné chemické, farmakologické a toxické vlastnosti.

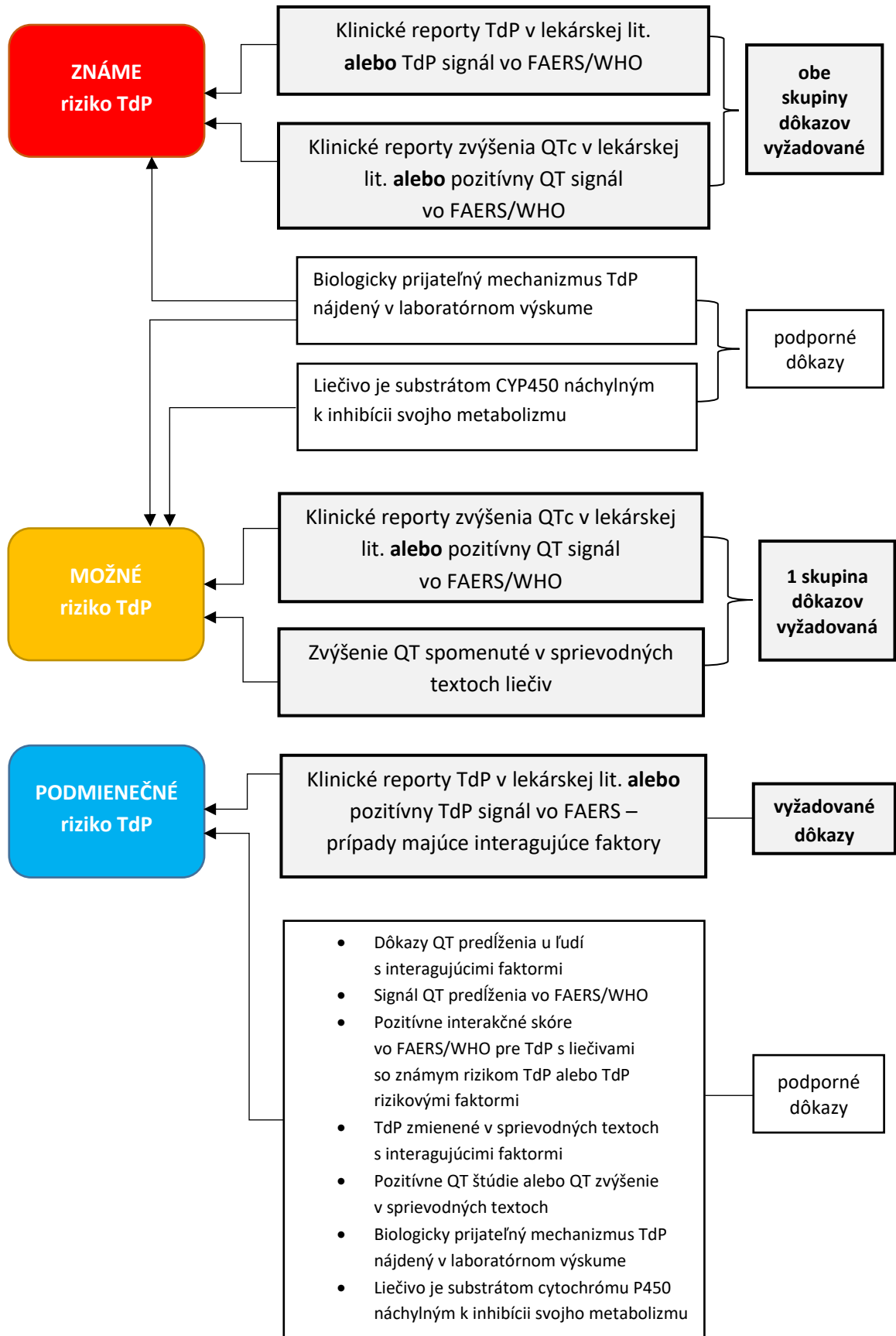
Tieto kritéria sú aplikované v hodnotení každého dôkazu a rizikové liečivá sú následne zaradené do troch kategórií:

- a) známe riziko TdP (môžu predĺžiť QT interval a sú spojené s TdP),
- b) možné riziko TdP (môžu predĺžiť QT interval, ale nie je dostatok dôkazov o tom, že sú spojené s TdP),
- c) podmienené riziko TdP (sú spojené s TdP iba za určitých okolností, napríklad pri použití nadmernej dávky, pri podaní pacientom s hypokalémiou/hypomagnezémiou alebo pri podaní s interagujúcimi liečivami alebo sa jedná o liečivo, ktoré má schopnosť vytvoriť jednu alebo viac podmienok, ktoré uľahčujú vznik TdP).

Vzhľadom na to, že dôkazy sa časom vyvíjajú, dochádza ku kontinuálnemu zhromažďovaniu a analýze nových dôkazov, čo môže viesť k zmenám v priradení do danej kategórie alebo k odstráneniu liečiv zo zoznamu. Dôkazy sú získavané z mesačnej rešerše literatúry (PubMed), z oficiálnych sprievodných textov liečiv schválených regulačnými autoritami, z FAERS a Vigibase.

Model ADECA posudzuje nové liečivá, ktoré vstupujú na americký alebo európsky trh; liečivá, u ktorých došlo k revízii sprievodných textov s cieľom zahrnúť zmienku o predĺžení QT intervalu; liečivá, u ktorých boli hlásené prípady TdP. Kazuistiky sú získavané e-mailom alebo z webových stránok www.crediblemeds.org, kde sú dostupné aj zoznamy liečiv s potenciálom predlžovať QT interval (44).

Obrázek 6. Algoritmus triedenia liečiv do jednotlivých skupín podľa rizika TdP.



TdP Torsades de Pointes, **lit.** literatúra, **FAERS** Systém hlásenia nežiaducich javov Úradu pre kontrolu potravín a liečiv, **WHO** Svetová zdravotnícka organizácia

2.3.3.1 Vybrané liečiva so známym rizikom QT predĺženia a TdP

V nasledujúcich podkapitolách sú z hľadiska QTc predĺženia bližšie charakterizované vybrané liečivá so známym rizikom QTc predĺženia a TdP, ktoré boli užívané pacientmi v experimentálnej časi práce.

2.3.3.1.1 Ciprofloxacín, Moxifloxacín

Blokáda napäťovo riadených K⁺ kanálov (kódovaných hERG génom) sa zdá byť hlavným mechanizmom, cez ktorý mnoho liečiv produkuje získaný LQTS a je asociovaný s ventrikulárnymi arytmiami. Kang et al. ako prví skúmali efekt fluorochinolónov (FCH) na ľudské K⁺ kanály a zistili, že každý z testovaných zástupcov (sparfloxacín, grepafloxacín, moxifloxacín, gatifloxacín, levofloxacín, ciprofloxacín, ofloxacín) inhibuje hERG kanál v závislosti na dávke a rozličnou silou. Sparfloxacín má najvyšší potenciál na inhibíciu hERG, ofloxacín najnižší. U moxifloxacínu bol pozorovaný stredný inhibičný potenciál, ciprofloxacín mal signifikantne nižší potenciál na inhibíciu hERG kanálu (45).

V dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií bol sledovaný účinok jednej vysokej dávky levofloxacínu (1000 mg), ciprofloxacínu (1500 mg) a moxifloxacínu (800 mg) na QT interval u zdravých dobrovoľníkov (bez histórie srdcových chorôb a bez súčasnej medikácie). Priemerné hodnoty QTc po liečbe moxifloxacínom boli signifikantne vyššie ako v kontrolnej skupine, QTc po liečbe levofloxacínom a ciprofloxacínom nebolo značne odlišné od kontrolnej skupiny. Tieto výsledky sa zhodujú s pozorovaniami, ktoré ukázali, že moxifloxacín má väčší efekt na rýchle I_{Kr} kanály ako ciprofloxacín alebo levofloxacín (46). V randomizovanej, jednoducho zaslepenej štúdií na zdravých čínskych dobrovoľníkoch bol sledovaný efekt perorálne (p.o.) podaného moxifloxacínu v dávke 400 mg na QT/QTc. Zo štúdie boli vylúčení dobrovoľníci s históriou alebo prídavným rizikom pre TdP (srdcové zlyhávanie, hypokalémia, história alebo rodinná história LQTS alebo QTc >450 ms). Vo všetkých časových bodoch po podaní moxifloxacínu došlo k predĺženiu priemernej hodnoty QTc, vrchol predĺženia QTc podľa Fridericia ($\Delta QTcF$) o 9,35 ms (90% CI 6,36, 12,34) bol dosiahnutý v tretej hodine po podaní. Farmakokinetickým-QTc modelom bolo zaznamenané predĺženie QTc intervalu o 2,1 ms na každé zvýšenie plazmatickej koncentrácie moxifloxacínu o 1000 ng/ml (47).

V kohortovej, populačnej štúdií v Taiwane bola sledovaná kardiovaskulárna mortalita medzi užívateľmi makrolidov, FCH a β -laktámových antibiotík. Sledovaní boli pacienti s prvým predpisom na p.o. moxifloxacín, ciprofloxacín, amoxicilín-klavulanát a ďalšie. Vylúčení boli pacienti liečení sledovanými antibiotikami šesť mesiacov pred zaradením do štúdie, pacienti liečení viacerými antibiotikami, pacienti s predchádzajúcou diagnózou arytmie, náhlejšieho srdcovej

smrti a tí, ktorí boli liečení antiarytmikami kedykoľvek v priebehu jedného roka pred začatím štúdie. K stanoveniu individuálneho zdravotného stavu bola použitá zdravotnícka dokumentácia, sledované boli komorbidity, konkomitantná medikácia (antidiabetika, kardiovaskulárna medikácia, proarytmogénne liečiva) a indikácia pre antibiotiká. Amoxicilín-klavulanát bol použitý ako aktívny komparátor. V porovnaní s liečbou amoxicilín-klavulanátom bolo p.o. užívanie moxifloxacínu spojené so signifikantne vyšším pomerom šancí (OR) ventrikulárnej arytmie, OR 3,30 (95 % CI 2,07 – 5,25) a kardiovaskulárnej smrti OR 2,31 (95 % CI 1,39 - 38,84). Pri užívaní ciprofloxacínu nebola preukázaná žiadna asociácia s ventrikulárnou arytmiou alebo kardiovaskulárnou smrťou (48).

V kohortovej štúdii (49) bol porovnávaný výskyt vážnych arytmií pri liečbe FCH a pri liečbe penicilínom V (nemá arytmogénny efekt), v dospeljej populácii Dánska a Švédska. Behom sledovania sa vyskytlo 144 prípadov vážnych arytmií, 66 medzi užívateľmi FCH a 78 medzi užívateľmi penicilínu. Liečba p.o. FCH nebola asociovaná so zvýšeným rizikom vážnych arytmií. Taktiež neboli pozorované zvýšené riziká v skupinách účastníkov s existujúcim kardiovaskulárnym ochorením (KVO) alebo s konkomitantnou terapiou liečivami, ktoré zvyšujú riziko TdP. Signifikantný rozdiel bol pozorovaný iba v skupine s ohľadom na vek.

V štúdii Täubel et al. bol retrospektívne analyzovaný denný profil QTc intervalu po p.o. podaní 400 mg moxifloxacínu. Δ QTcF vyvrcholila 6 hodín po podaní s rozdielom 14,2 ms od pôvodných hodnôt. Retrospektívne bolo analyzované Holterové meranie k preskúmaniu potenciálneho vzťahu medzi dennými zmenami QTc intervalu a rozsahom efektu moxifloxacínu. QTc interval bol predĺžený behom spánku (kvôli zvýšenému vagálnemu tonu a poklesu aktivity sympatika). Pomocou 24-hodinového profilu moxifloxacínu bol zobrazený pretrvávajúci QTcF predlžujúci efekt na konci Holterového monitorovania, 24 hodín po podaní dávky s predĺžením QTcF o 11,7 ms (50).

2.3.3.1.2 Citalopram, Escitalopram

Riziko ventrikulárnej arytmie v súvislosti s podávaním citalopramu a escitalopramu je kontroverzné. V populačnej, retrospektívnej, kohortovej štúdii Qirjazi et al. bola sledovaná asociácia medzi užívaním citalopramu a escitalopramu a rizikom ventrikulárnych arytmií u starších dospelých pacientov, u ktorých bol novo predpísaný citalopram, escitalopram, sertralín a paroxetín. Pacienti liečení sertralínom a paroxetínom boli zaradení do referenčnej skupiny, pretože tieto liečivá majú nízku kardiotoxicitu. Začiatok liečby citalopramom bol spojený s malým, ale štatisticky významným zvýšením 90-dňového rizika ventrikulárnej arytmie vedúcej k hospitalizácii a s vyšším rizikom mortality v porovnaní s referenčnou

skupinou. Escitalopram bol spojený s vyššou mortalitou a vyšším rizikom ventrikulárnych arytmií v podskupine pacientov so srdcovým zlyhávaním (51).

V prierezovej štúdii 91 psychiatrických pacientov nebola preukázaná korelácia medzi plazmatickou koncentráciou escitalopramu a dĺžkou QTc ani medzi dávkou escitalopramu a dĺžkou QTc. Iba konkomitantné užívanie antipsychotík a tricyklických antidepresív bolo signifikantným nezávislým prediktorom dĺžky QTc intervalu (52). Naopak slabý, ale pozitívny vzťah bol zaznamenaný medzi koncentráciou escitalopramu a zmenou QT. Zvýšenie plazmatickej koncentrácie o 10 ng/ml bolo spojené s predĺžením QTc podľa Bazzeta (QTcB) o približne 5 ms a QTcF o 4 ms. Maximálna zmena QTc bola pozorovaná 4 hodiny po podaní, čo môže súvisieť s vysokou koncentráciou escitalopramu. Srdcová frekvencia a QTc sú ovplyvnené aj jedlom, ktoré bolo podané po 4 a 10 hodinách od podania dávky, takže nemôže byť vylúčený efekt jedla na maskovanie ďalšieho QT predĺženia (53). V ďalšej štúdii na zdravých dobrovoľníkoch bolo zistené, že po p.o. podaní 20 mg escitalopramu došlo k signifikantnému QT predĺženiu s hornou hranicou 95 % konfidenčného intervalu nad 10 ms, k maximálnemu QT predĺženiu došlo 3 hodiny po dosiahnutí maximálnej koncentrácie. Je možné, že k oneskorenému maximálnemu efektu na QT interval môže prispievať efekt escitalopramu na premiestňovanie iónových kanálov, oneskorenie v distribúcii escitalopramu (rozsiahla a pomalá distribúcia do tkanív) a efekt metabolitov escitalopramu (zatiaľ žiadny efekt metabolitov escitalopramu na QT predĺženie nebol popísaný) (54).

V populačnej, kohortovej štúdii vstavanej do prospektívnej Rotterdamskej štúdie bol sledovaný vzťah medzi selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania serotonínu (SSRI) a QTcF hodnotami a vzťah medzi individuálnymi zástupcami SSRI a QTcF. Zahrnutí boli všetci pacienti z Rotterdamskej štúdie, u ktorých boli dostupné EKG merania a lekárenské dispenzačné záznamy, vylúčení boli pacienti s fibriláciou siení (FiS) alebo kardiostimulátorom a pacienti liečení ďalšími antidepresívami. Vek, pohlavie, index telesnej hmotnosti (BMI), užívanie liečiv, ktoré ovplyvňujú srdcovú frekvenciu alebo QTc, diabetes mellitus, hypertenzia, IM a srdcové zlyhávanie boli zvážené ako potenciálne confoundery. Hodnoty QTcF behom užívania SSRI boli o 2,9 ms dlhšie (90 % CI 1,3; 4,5) ako počas neužívania SSRI. V subanalýze jednotlivých SSRI, užívanie citalopramu viedlo k najdlhšiemu predĺženiu QTcF o 12,8 ms (90 % CI 7,3; 18,2) v porovnaní s EKG počas neužívania SSRI. Všetky výsledky ostali podobné po vylúčení EKG s kardiálnymi patológiami a po ďalšej úprave podľa confounderov. V podskupine pacientov nad 60 rokov užívajúcich maximálnu dennú dávku 20 mg citalopramu bol QTcF interval dlhší o 15,5 ms (90 % CI 6,8; 24,1) ako u neužívateľov antidepresív. Trvanie QTcF u užívateľov SSRI nebolo odlišné od trvania QTcF počas neužívania antidepresív. V analýze jednotlivých SSRI bol

iba citalopram asociovaný s dlhším QTcF. Napriek tomu, že SSRI blokujú hERG kanál, podľa výsledkov tejto štúdie nebolo u väčšiny SSRI pozorované klinicky významné predĺženie QTcF (55).

V komparatívnej štúdii vo Vigibase (56) boli sledované hlásenia QT predĺženia spojené s užívaním SSRI. Výskyt QT predĺženia bol zhodnotený stanovením pomeru šancí (prípady/nepřípady). Vo VigiBase bolo identifikovaných 855 hlásení, 35 % u citalopramu, 21,8 % u fluoxetínu, 20,1 % u escitalopramu, 11 % u sertralínu, 7,7 % u paroxetínu a 4,4 % u fluvoxamínu. Signifikantné hodnoty OR (>1) boli nájdené iba u citalopramu (OR 3,35; 95 % CI 2,90 – 3,87) a escitalopramu (OR 2,50; 95 % CI 2,11 - 2,95). V následnej deskriptívnej štúdii vo francúzskej farmakovigilančnej databáze bolo nájdených 8 hlásení QT predĺženia súvisiacich s citalopramom a 27 hlásení s escitalopramom. Táto štúdia ukazuje jasný signál pre QT predĺženie iba u dvoch SSRI, čo naznačuje, že QT predĺženie nie je skupinový efekt SSRI.

Rešerš dát zo švédskej farmakovigilančnej databázy bola zameraná na popis spontánne hlásených prípadov liekmi indukovaných TdP počas 15 rokov sledovania. Identifikovaných bolo 88 subjektov s TdP, zahrnutých bolo celkom 27 rozličných liečiv podozrivých z QT predĺženia, najčastejšie kardiálne liečivá (74 %) a antidepressíva (9 %). Z ďalších RF boli najčastejšie prítomné srdcové zlyhávanie (90 %), vek nad 65 rokov (72 %) a ženské pohlavie (70 %). Prevalencia hypokalémie nebola často identifikovaná (12 %). V 85 % prípadov boli okrem farmakoterapie prítomné ďalšie dva alebo viac RF. TdP boli objavené u 38 % podozrivých liečiv v rozsahu jedného mesiaca od začatia podávania liečiva. Citalopram bol zahrnutý v 9 (10 %) prípadoch TdP a v 5 prípadoch figuroval ako konkomitantná terapia (57).

2.3.3.1.3 Flukonazol

Azolové antimykotiká patria medzi najpotentnejšie reverzibilné inhibítory cytochrómu CYP450 3A. K inhibícii dochádza priamym, rýchlym naviazaním liečiva alebo jeho metabolitu na CYP450 3A (58). V štúdiách farmakokinetických a farmakodynamických interakcií bolo ukázané, že inhibítory CYP 3A4 zvyšujú plazmatické koncentrácie liečiv, ktoré sa metabolizujú touto cestou a zároveň predlžujú QT interval (59).

V štúdii Han et al. bol sledovaný priamy účinok flukonazolu na hERG kanály u ľudí. Bolo zistené, že flukonazol blokuje tieto kanály koncentračne závislým spôsobom. Flukonazol nemení na napätí závislú aktiváciu a inaktiváciu hERG kanálov a redukuje expresiu zrelých hERG kanálov na povrchu bunky, pravdepodobne narušením premiestnenia hERG kanálu z cytoplazmy na povrch bunky (v kontrolnej skupine boli hERG kanály exprimované hlavne na povrchu bunky, zatiaľ čo v skupine liečenej flukonazolom boli hERG kanály exprimované v cytoplazme) (60).

2.3.3.1.4 Amiodaron

Efekt amiodaronu na K^+ kanály v izolovaných kardiomyocytoch bol značne preskúmaný. Amiodaron signifikantne blokuje I_{Kr} kanály v koncentráciách, ktoré sú troj- až štvornásobne vyššie ako priemerné plazmatické koncentrácie počas antiarytmickej terapie. Amiodaron blokuje hERG kanály v zatvorenom, otvorenom a inaktivovanom stave. Blok otvorených kanálov vykazuje pomalú kinetiku (pomalé blokovanie a odblokovanie kanálov), ktorá vedie k akumulácii a bloku závislom na dobe užívania (61).

Incidenca QTc predĺženia asociovaného s užívaním amiodaronu bola hodnotená v deskriptívnej, retrospektívnej štúdii použitím dát zo zdravotníckej dokumentácie. Sledované boli 4 skupiny pacientov: a) pacienti s amiodaronom a ďalšími liečivami predlžujúcimi QTc, b) pacienti s amiodaronom a ďalšími liečivami, ktoré nepredlžujú QTc, c) pacienti s liečivami predlžujúcimi QTc, d) pacienti bez amiodaronu a bez liečiv predlžujúcich QTc (kontrolná skupina). K signifikantnému predĺženiu QTc intervalu došlo vo všetkých skupinách, avšak v prvých troch bol pozorovaný rovnaký rozsah QTc predĺženia, zatiaľ čo vo štvrtej skupine došlo k menšiemu predĺženiu QTc. Súčasné podávanie amiodaronu v kombinácii s liečivami predlžujúcimi QT interval nevedlo k ďalšiemu predĺženiu QTc intervalu (62).

Na testovanie hypotézy, že i.v. amiodaron homogénne predlžuje repolarizáciu bolo zaradených 27 pacientov s ventrikulárnou tachykardiou alebo fibriláciou liečených i.v. amiodaronom. U 70 % pacientov i.v. amiodaron potlačil arytmiu. QTc hodnoty počas liečby amiodaronom boli signifikantne predĺžené (476 ± 45 ms vs 511 ± 45 ms, $p < 0,05$) (63).

Amiodaron predlžuje refraktérnu periódu siení a komôr, pričom zvýšenie refraktérnej periódy siení bolo 1,6-krát väčšie ako komôr. Potenciálny mechanizmus sieňovej selektivity môže zahŕňať inhibíciu muskarínových, acetylcholínom aktivovaných K^+ kanálov alebo selektívnu inhibíciu sieňových Na^+ kanálov, ktoré hrajú dôležitú rolu v antiarytmickom pôsobení amiodaronu proti FiS. Zároveň amiodaron predlžuje QT interval a skrakuje JT_{pikc} interval (marker bloku do bunky smerujúcich kanálov – L-typu Ca^{2+} a neskorých Na^+ kanálov), čo naznačuje, že inhibícia K^+ kanálov môže byť vyrovnaná sumou inhibícií Ca^{2+} a Na^+ kanálov počas skorej repolarizácie. Keďže liečivá, ktoré predlžujú periódu skorej repolarizácie sú známe ako proarytmogénne, amiodaron môže byť považovaný za liečivo s malým rizikom proarytmie (64, 65). V literatúre sú publikované kazuistiky TdP u pacientov liečených amiodaronom (66, 67).

2.3.3.1.5 Klarithromycin

Makrolidové antibiotiká inhibujú hERG kanály koncentračne závislým spôsobom. Najvyšší potenciál k inhibícii hERG kanálov má klarithromycin a bol uňho tiež pozorovaný napäťovo

závislý inhibičný efekt na hERG kanál (vyššia inhibícia hERG bola zaznamenaná pri depolarizovanej membráne). Zdá sa, že táto blokáda sa rozvíja postupne behom depolarizácie, čo naznačuje, že inhibičný potenciál klarithromycinu je tiež časovo závislý.

Blokáda hERG niektorými zlúčeninami vyžaduje otvorenie kanálu a prístup k póru kanálu. Do buniek, ktoré boli držané pod napätím -80mV , aby ostali hERG kanály v uzavretej konformácii, bol podaný klarithromycin. Došlo k signifikantnej reverzibilnej blokáde týchto kanálov. Klarithromycin nemal žiadny signifikantný efekt na kinetiku hERG kanálu (na jeho aktiváciu, inaktiváciu a obnovu po inaktivácii) (68).

Kohorta starších pacientov, ktorým boli predpísané makrolidové antibiotiká bola porovnávaná so skupinou pacientov, ktorým boli v podobnej indikácii predpísané nemakrolidové antibiotiká. Užívanie makrolidov bolo spojené s podobným 30-dňovým rizikom ventrikulárnej arytmie ako užívanie nemakrolidových antibiotík a s mierne nižším rizikom celkovej mortality (69). Naopak, hlavný záver prospektívnej kohortovej štúdie z Dánska bol, že riziko srdcovej smrti bolo značne zvýšené pri liečbe klarithromycinom v porovnaní s penicilínom-V. U žien bolo relatívne riziko kardiálnej smrti signifikantne vyššie, avšak analýza ďalších podskupín z hľadiska veku a konkomitantného používania inhibítorov CYP3A nepreukázala žiadne značné rozdiely (70).

2.3.3.1.6 Sotalol

Sotalol je kompetitívny antagonist β adrenoreceptorov (bez preferenčného pôsobenia na β_1 alebo β_2), ktorý nemá membránu stabilizujúcu ani vnútornú sympatomimetickú aktivitu. Vďaka blokáde β receptorov patrí medzi antiarytmiká triedy II. Okrem toho sotalol predlžuje trvanie akčného potenciálu, atriálnu a ventrikulárnu repolarizáciu pôsobením na K^+ kanály, a teda má tiež aktivitu antiarytmík triedy III (71).

V prospektívnej štúdii na zdravých dobrovoľníkoch, GENEREPOL, bolo zistené, že pri podaní jednej p.o. dávky 80 mg sotalolu boli napodobnené EKG zmeny, ktoré sú typicky pozorované u typu 2 kongenitálneho LQTS. V tejto štúdii boli zároveň hľadané spoločné genetické varianty spojené so sotalolom indukovanou inhibíciou I_{Kr} . Avšak žiadne spoločné jednonukleotidové polymorfizmy s extrémnym efektom na individuálnu variabilitu v sotalolom indukovanej inhibícii I_{Kr} kanálov neboli nájdené (72).

Nízke dávky sotalolu podané i.v alebo p.o. spôsobujú signifikantné predĺženie QT intervalu. Predĺženie akčného potenciálu sotalolom je funkciou jeho sérovej koncentrácie. Rozsah QT predĺženia môže byť predpovedaný pomocou sérovej koncentrácie sotalolu a zároveň rozsah QT predĺženia môže predpovedať koncentráciu sotalolu v sére. Už po podaní jednej nízkej

dávky sotalolu bol pozorovaný veľmi skorý repolarizačný efekt, ktorý má jednak farmakologický prínos, ale aj potenciál toxicity, preto je EKG monitorovanie dôležité pri zahájení podávania sotalolu (73).

2.3.3.1.7 Levomepromazin

Potenciál antipsychotík predlžovať QT interval bol hodnotený v japonskej štúdií, v ktorej boli analyzované EKG záznamy 1017 pacientov so schizofréniou. Využitím logistickej regresie na stanovenie relatívneho rizika bolo zistené, že okrem iných, levomepromazin signifikantne predlžil QT interval. Pridanie 100 mg levomepromazinu malo za následok rozšírenie QTc intervalu o 4,65 ms (74).

2.3.3.2 Vybrané liečivá s možným rizikom TdP

V *Tabuľke 4* sú uvedené mechanizmy QT predĺženia vybraných liečiv s možným rizikom QT predĺženia a TdP užívaných v sledovanej populácii v rámci experimentálnej časti práce.

Tabuľka 4. Liečivá s možným rizikom TdP a mechanizmus predĺženia QT intervalu.

Liečivo	Mechanizmus predĺženia QT
Alfuzosin	Agonistický efekt na Na ⁺ kanály (zvyšuje potenciál plateau, predlžuje trvanie akčného potenciálu a QT) (75)
Isradipin	Slabá blokáda hERG kanálu (76)
Lacidipin	Blok kardiálneho I _{CaL} kanálu, K ⁺ kanálov, génové reprogramovanie iónových kanálov (bradykardia pri chronickom podávaní lacidipinu indukuje downreguláciu kardiálnych K ⁺ kanálov) (77)
Mirtazapin	Nedohľadateľný
Ofloxacín, Norfloxacín	Inhibícia hERG kanálu (45)
Risperidon	Koncentračne závislý blok I _{Kr} (78)
Takrolimus	Inhibícia K ⁺ kanálov (79)
Tiaprid	Blok I _{Kr} kanálov (80)
Tramadol	Slabá inhibícia hERG kanálu (predĺženie QT až pri expozícii 5 až 6-násobku terapeutickú koncentrácie) (81)

Zdroj: (9), **hERG** human ether-a-go-go-related gen, I_{CaL} L-tytu Ca²⁺ kanálu, I_{Kr} rýchlo sa aktivujúce K⁺ kanály

2.3.3.3 Vybrané liečivá s podmieneným rizikom TdP

V Tabuľke 5 sú uvedené mechanizmy predĺženia QT intervalu u vybraných liečiv s podmieneným rizikom QT predĺženia identifikovaných u pacientov v experimentálnej časti.

Tabuľka 5. Liečivá s podmieneným rizikom TdP a mechanizmus predĺženia QT intervalu.

Liečivo	Mechanizmus predĺženia QT
Setralín	Inhibícia hERG, I_{Ks} , Na^+ , L typu Ca^{2+} kanálu (82)
Amitriptylín	Napätovo závislá blokáda hERG kanálu (83)
Esomeprazol, Lanzoprazol, Omeprazol, Pantoprazol	Hypomagnezémia (84-87)
Furosemid	Hypokalémia (88)
Hydrochlorothiazid	Hypokalémia (88)
Indapamid	Blok I_{Ks} (89)
Famotidín	Nejasný (možný vplyv inhibície cholinesterázy v nervových zakončeníach) (90)
Metronidazol	Nejasný (potentný inhibitor CYP3A4 a CYP2C9, môže spôsobiť QT predĺženie inhibíciou metabolizmu liečiv, ktoré majú potenciál predlžovať QT) (91)
Piperacilin-tazobaktam	Hypokalémia (PT je primárne eliminovaný obličkami, v tubule sa chová ako nevstrebateľný anión → elektronegativita pozdĺž tubulu → zvýšené dodanie Na^+ do distálneho tubulu → stimulácia aldosterónu → absorpcia Na^+ , sekrécia K^+ a H^+) (92)
Propafenon	Blokáda hERG kanálu (93)
Ivabradín	Blokáda hERG kanálu (94)
Quetiapín	Koncentračne závislá blokáda hERG kanálu (95)
Ziprasidón	Koncentračne a napätovo závislá blokáda hERG kanálu (96)
Trazodon	Koncentračne závislá blokáda hERG kanálu (97)
Hydroxyzín	Koncentračne závislá inhibícia hERG kanálu (98)
Hydroxychlorochin	Inhibícia I_{Kr} , I_{CaL} (99)
Metoklopramid	Koncentračne závislá blokáda hERG kanálu (100)
Solifenacín	Predĺženie trvania Ca^{2+} výkyvu (zvýšenie a zníženie cytosolických Ca^{2+} koncentrácií) a indukcia signálov podobných EAD (101)

Zdroj: (9), **hERG** human ether-a-go-go-related gen, **I_{Kr}** rýchlo sa aktivujúce K^+ kanály, **I_{Ks}** pomaly sa aktivujúce K^+ kanály, **CYP3A4**, **CYP2C9** izoformy cytochrómu P450, **PT** piperacilin-tazobaktam, **I_{CaL}** L-typ Ca^{2+} kanálu, **EAD** predčasná repolarizácia

2.3.3.4 Zmeny na EKG po pulznom podaní glukokortikoidov

Podľa CredibleMeds databázy QT predĺžujúcich liečiv nie je v tomto čase MP zaradený do žiadnej z kategórií, avšak prechádza aktívnou rešeršou pre možné riziko QT predĺženia a TdP (9).

Efekt vysokých i.v. dávok MP na srdcový rytmus bol sledovaný u 52 pacientov s exacerbáciou roztrúsenej sklerózy, ktorým bol na zvládnutie akútneho relapsu i.v. podaný jeden gram MP po dobu troch až piatich nasledujúcich dní. EKG bolo monitorované 4 hodiny pred, počas a 18 hodín po podaní pulzu pomocou Holtera. Najčastejším typom arytmie bola sínusová tachykardia prítomná u 55,7 % záznamov pred, 65,3 % počas a 83,8 % záznamov rytmu po pulze. Sínusová bradykardia bola nájdená u 41,9 % záznamov rytmu po pulze. FiS nebola prítomná pred ani počas pulzov, ale bola pozorovaná u 3 pacientov po pulzoch. Komorová tachykardia sa rozvinula po pulznej terapii u jedného pacienta (25-ročný diabetik s dva roky trvajúcou sekundárnou progresívnou roztrúsenou sklerózou) (102).

V roku 2018 bola publikovaná štúdia, ktorej cieľom bolo zhodnotiť efekt vysokých i.v. dávok MP na ukazovatele ventrikulárnej repolarizácie u 50 pacientov s rôznymi zápalovými a autoimunitnými ochoreniami. Po pulznej terapii bola nájdená signifikantne znížená srdcová frekvencia ($87,16 \pm 17,45$ vs $73,86 \pm 17,45$; p: 0,001), čo potvrdzuje bradykardizujúci efekt GK. PR interval bol skrátený, trvanie QRS komplexu bolo podobné pred aj po pulznej terapii, QT ($361,0 \pm 29,91$ vs $388,20 \pm 42,84$; p: 0,001) a QTc ($401,60 \pm 19,79$ vs $413,72 \pm 26,38$; p: 0,01) intervaly boli značne predĺžené. Toto predĺženie naznačuje zvýšené riziko letálnych arytmií obzvlášť v krátkom časovom období po podaní pulzov (103). Je potrebné zdôrazniť, že okrem malého počtu pacientov zahrnutých do tejto štúdie je ďalším limitom to, že pri hodnotení predĺženia QT intervalu nebol braný ohľad na možnú prítomnosť RF QT predĺženia u jednotlivých pacientov.

Vplyv i.v. pulznej terapie MP na myokardiálnu repolarizáciu, zvlášť na QT disperziu (rozdiel maximálnej a minimálnej hodnoty QT intervalu na povrchu EKG), bol sledovaný u 50 pacientov s dermatologickým ochorením pemphigus vulgaris. Zo štúdie boli vyradení pacienti s históriou srdcových ochorení, s hypertenziou, abnormálnou echokardiografiou, pacienti s klinickým alebo EKG dôkazom abnormality v prevodovom systéme a tiež tehotné pacientky. Najčastejším typom arytmie pred (16 % pacientov) a po (50 % pacientov) pulznej terapii bola sínusová tachykardia, čo sa zhoduje s výsledkami z predošlej štúdie Vasheghani-Farahani et al. (102). Hodnota QTc disperzie bola signifikantne väčšia po pulznej terapii ($19,92 \pm 8,2$ ms pred pulznou terapiou;

40,68 ± 18,12 ms po pulznej terapii; p <0,001). Zmena QTc disperzie korelovala s vekom, pohlavie nepredikovalo zmeny QT v univariantnej analýze (104).

V literatúre sú tiež publikované kazuistiky FiS (3, 4), supraventrikulárnej tachykardie (5), sínusovej bradykardie (6) a komorovej arytmie (7) po pulznej terapii.

Negenomický účinok GK manifestovaný v imunitnom systéme a v ďalších systémoch môže byť tiež prítomný v kardiovaskulárnom systéme. Avšak, priame dôkazy nešpecifického pôsobenia vysokých dávok GK na membránovej úrovni zahŕňajúce narušenie fluidity membrány a funkcie vsadených iónových kanálov a receptorových proteínov v kardiovaskulárnom systéme chýbajú (105).

Podľa rešerše literatúry je zjavné, že pulzná terapia GK má istý proarytmogénny potenciál, avšak toho času nebola publikovaná žiadna štúdia, ktorá by sledovala vplyv pulzných dávok MP na QT interval berúc do úvahy prítomnosť možných confounderov.

2.3.3.5 Kombinácie rizikových liečiv

Z pozorovaní Tisdale et al. vyplýva, že medzi nezávislé prediktory QTc predĺženia okrem iného patrí podávanie QTc predlžujúcich liečiv (za QTc predlžujúce liečivá boli považované tie, pre ktoré boli dostupné silné dôkazy QTc predĺženia a TdP v publikovaných experimentoch a kazuistikách). Podobné šance QTc predĺženia boli pozorované pri podaní jedného rizikového liečiva OR 2,8 (2,0 - 4,0) aj pri podaní ≥2 QTc predlžujúcich liečiv OR 2,6 (1,9 - 5,6) (31).

Regulačné agentúry odporúčajú vyhnúť sa konkomitantnému používaniu viacerých QTc predlžujúcich liečiv, aby sa predchádzalo aditívnemu QTc predĺženiu a arytmiám. Cieľom Rotterdamskej štúdie bolo stanoviť efekt konkomitantného užívania rizikových liečiv na trvanie repolarizácie. Jedná sa o prospektívnu, kohortovú štúdiu, do ktorej bolo zahrnutých 13 009 účastníkov s 26 908 EKG, u ktorých bol porovnávaný stupeň QTc predĺženia medzi liečivami z kategórie so známym a možným rizikom predĺženia QTc podľa CredibleMeds. Sledované boli aj ďalšie faktory, ktoré môžu mať potenciálny vplyv na QTc predĺženie (BMI, hypertenzia, fajčenie, ischemická choroba srdca, srdcové zlyhávanie, diabetes mellitus), ktoré však výsledky nezmenili. S pridaním druhého alebo tretieho QTc predlžujúceho liečiva nedošlo k významnému QTc predĺženiu v porovnaní s užívaním jedného liečiva: predĺženie 11,3 ms (95 % CI 9,5; 13,1) pri užívaní jedného QTc liečiva a 12,4 ms (95 % CI 2,5; 22,3) pri užívaní ≥2 QTc predlžujúcich liečiv. Užitie jedného liečiva so známym rizikom bolo asociované s nárastom QTc o 15,4 ms (95 % CI 13,1; 17,7), užívanie jedného liečiva s možným rizikom viedlo k predĺženiu o 3,3 ms (95 % CI 0,7; 5,9). Konkomitantné užívanie viacerých liečiv so známym

rizikom nebolo asociované s prídavným predĺžením trvania QTc intervalu v porovnaní s užívaním jedného liečiva z tejto skupiny, a teda nebolo asociované so zvýšením rizika arytmií. To, že druhé liečivo so známym rizikom QTc predĺženia nemá takmer žiadny pridaný efekt na QTc interval, zatiaľ čo zvyšuje riziko plynúce z predĺženého QTc je pravdepodobne dané tým, že s použitím jedného QTc predĺžujúceho liečiva, QTc interval takmer dosiahne hraničnú hodnotu predĺženého QTc. S pridaním druhého liečiva dôjde k malému zvýšeniu QTc, ktoré tlačí QTc cez hranicu a pacient sa ocitne vo vysokom riziku arytmie. Avšak, je otázne, či toto malé zvýšenie QTc intervalu je klinicky relevantné (106).

Zistenia Rotterdamskej štúdie boli potvrdené aj v prierezovej štúdiu 2558 hospitalizovaných aj ambulantných psychiatrických pacientov. Zo zdravotníckej dokumentácie boli získané informácie o veku, pohlaví, rozličných RF asociovaných s QTc predĺžením (elektrolytová nerovnováha K^+ a Ca^{2+} , súčasné alebo predchádzajúce zneužitie nelegálnych drog), EKG záznamy, užívanie liečiv (predpísaná denná dávka). Cieľom bolo zistiť, ako vplyvajú kombinácie QTc predĺžujúcich liečiv kategorizovaných podľa CredibleMeds na trvanie QTc intervalu. Liečivá zo skupiny so známym rizikom TdP boli zodpovedné za najväčšie zmeny v trvaní QTc, zatiaľ čo takáto asociácia bola menej výrazná u liečiv z kategórie s podmieneným rizikom a nebola prítomná u liečiv zo skupiny s možným rizikom QTc predĺženia a TdP. Tieto zistenia preto podporujú koncept rozlišovania rôznych kategórií QTc predĺžujúcich liečiv. Kombinácie liečiv s možným rizikom nemali aditívne riziko na predĺženie QTc intervalu, a dokonca sa javili ako antagonistické (boli asociované s kratšími QTc hodnotami). Naopak, s rastúcim počtom liečiv z kategórie so známym alebo podmieneným rizikom sa riziko QTc predĺženia javilo ako aditívne a jeho rozsah bol závislý na prítomnosti ďalších RF. Tieto výsledky teda naznačujú, že nie všetky kombinácie QTc predĺžujúcich liečiv majú rovnakú náchylnosť k predĺženiu QTc intervalu (107).

V retrospektívnej, observačnej štúdiu bol kvantifikovaný efekt RF na dĺžku QTc intervalu u hospitalizovaných pacientov. Analyzovaný bol vek, ženské pohlavie, hypokalémia a hyperkalémia, hypokalcémia a hyperkalcémia, hypomagnezémia a hypermagnezémia, poškodenie renálnej funkcie, použitie antidiabetík, kľúčkových diuretík a nízкодávkovej kyseliny acetylsalicylovej (tieto liečivá boli sledované ako zástupcovia pre diabetes mellitus, KVO, srdcové zlyhávanie, históriu trombotických ochorení a IM). Z liečiv predĺžujúcich QTc boli sledované iba tie zo skupiny so známym rizikom QTc predĺženia a TdP podľa CredibleMeds. Do analýzy bolo zahrnutých 133 359 EKG od 40 037 pacientov. U pacientov užívajúcich 1 QTc predĺžujúce liečivo bol nájdený QTcB dlhší o 11,08 ms (95% CI 10,63 - 11,52; $p < 0,001$) a QTcF dlhší o 6,35 ms (95% CI 5,93 - 6,78; $p < 0,001$). U pacientov s dvoma QTc predĺžujúcimi liečivami bol

QTcB o 3,04 ms dlhší (95 % CI 2,06 - 4,02; $p < 0,001$) a QTcF bol o 3,74 ms kratší (95 % CI 2,71 - 4,76; $p < 0,001$) v porovnaní s pacientmi s jedným rizikovým liečivom. Liečivami indukované QT predĺženie bolo menšie u pacientov s viacerými RF ako u pacientov bez ďalších prítomných RF. Výsledky tejto štúdie naznačujú, že ak je predpísaných viac ako jedno QTc predlžujúce liečivo, ich QTc predlžujúci efekt už nespôsobí ďalšie predĺženie QTc intervalu (40).

Kombinovaná terapia ciprofloxacínom a flukonazolom je často používaná na profylaxiu a liečbu infekcií u pacientov s hematologickými malignitami. O oboch týchto liečivách je známe, že predlžujú QTc interval rovnakým mechanizmom (blok I_{Kr}). V prospektívnej, observačnej, kohortovej štúdii pacientov liečených súčasne ciprofloxacínom (2x 500 mg) a flukonazolom (1x 400 mg) bola sledovaná prevalencia QTc predĺženia. Sekundárnym výsledkom meraní boli potenciálne rizikové faktory asociované s QTc predĺžením (vek, pohlavie, rasa, BMI, hodnoty sérových elektrolytov, dávky interagujúcich liečiv, komorbidity, parametre renálnych a hepatálnych funkcií, konkomitantné užívanie ďalších QTc predlžujúcich liečiv a CYP3A4 inhibítorov). Vylúčení boli pacienti s kardiostimulátorom alebo defibrilátorom, s diagnózou kongenitálneho LQTS, pacienti s blokádou ľavého alebo pravého Tawarového ramienka, s FiS, ischémiou a QTc >700 ms alebo QTc <300 ms. Zahrnutých bolo 170 pacientov, z nich 149 bolo liečených na hematologické malignity. Ku QTc predĺženiu došlo u 8 pacientov (prevalencia 4,7 %). QTc interval bol zvýšený o 10,7 ms (95 % CI 7,2; 14,1 ms) počas kombinovanej terapie. U žiadneho pacienta neboli nájdené hodnoty QTc >500 ms, u dvoch pacientov došlo k predĺženiu QTc o viac ako 60 ms. Nájdená bola asociácia medzi vekom a QTc predĺžením (OR 1,08; 95 % CI 1,00; 1,17) a medzi užívaním troch QTc predlžujúcich liečiv so známym rizikom TdP a QTc predĺžením (OR 5,67; 95 % CI 1,00, 32,15). Podľa výsledkov multivariantnej analýzy nebol žiadny RF signifikantne asociovaný s QTc predĺžením. Väčšina pacientov bola vystavená konkomitantnej terapii dvoma alebo viacerými QTc predlžujúcimi liečivami s možným alebo podmieneným rizikom TdP podľa CredibleMeds, avšak tieto liečivá neboli signifikantne spojené s QTc predĺžením. Dokonca ani podanie tretieho liečiva so známym rizikom TdP nebolo asociované s QTc predĺžením, čo naznačuje, že nemusí existovať synergický QTc predlžujúci efekt pri kombinácii dvoch alebo viacerých QTc predlžujúcich liečiv so známym rizikom TdP (108).

Výsledky týchto štúdií tak vyvracajú rizikové skóre uvedené v kapitole 2.3, podľa ktorého sa rizikovosť pacienta z hľadiska QTc predĺženia zvyšuje s rastúcim počtom QTc predlžujúcich liečiv, podľa RISQ PATH skóre ide zvlášť o liečivá zo skupiny so známym rizikom QTc predĺženia a TdP.

2.3.4 Vplyv komorbidity

Z vyššie uvedených rizikových skóre je zjavné, že na predĺženie QT intervalu môže mať vplyv samotné základné zápalové ochorenie, na ktorého akútnu liečbu je pulzná terapia indikovaná.

2.3.4.1 Zápalové ochorenia

V roku 2015 bola prvýkrát oznámená korelácia medzi zvýšenými sérovými hladinami prozápalových a protizápalových cytokínov a QTc predĺžením u pacientov s RA. IL-10 je hlavný protizápalový cytokín uvoľňovaný monocytmi, makrofágmi a B bunkami ako odpoveď na zápalový stimul. Zvýšené hladiny IL-10 (prítomné aj u RA) môžu predstavovať zvýšený zápal. IL-10 inhibuje tvorbu a uvoľňovanie prozápalových cytokínov (TNF- α , IL-1 β , IL-6), znižuje expresiu receptorov pre TNF- α na povrchu buniek a zvyšuje ich uvoľňovanie do cirkulácie. Práve IL-10 bol nezávisle asociovaný s predĺžením QTc. Naopak, nedetekovateľné hladiny IL-10 môžu indikovať nižšie koncentrácie TNF- α a IL-1, čo má za následok kratší QTc interval. Výsledky tejto štúdie naznačujú, že zníženie zápalovej záťaže môže chrániť pacientov s RA pred QTc predĺžením (109).

Systémový zápal bez ohľadu na jeho pôvod môže predstavovať opomenutý RF pre QTc predĺženie a TdP. Do štúdie Lazzerini et al. bolo prospektívne zahrnutých 40 pacientov s TdP. V kohorte pacientov s TdP boli pozorované zvýšené hladiny C - reaktívneho proteínu (CRP) (80 % pacientov) a zvýšené hodnoty IL-6 porovnateľné s hodnotami u pacientov s aktívnou RA, ktoré silne korelovali s koncentraciami CRP. Jednoznačné zápalové ochorenie bolo prítomné u 45 % pacientov s TdP. V kohorte pacientov s aktívnymi zápalovými ochoreniami bola pozorovaná vysoká prevalencia QTc predĺženia (muži >470 ms/ ženy >480 ms: 26 %, QTc >440 ms: 65 %). Terapeutická intervencia (antibiotiká, protizápalové liečivá, inhibitory proteáz) bola asociovaná s rapídny a signifikantným poklesom koncentrácie CRP a trvania QTc (110).

2.3.4.2 Ochorenia srdca

V nasledujúcich podkapitolách je popísaný vplyv jednotlivých ochorení srdca na hodnoty QT intervalu.

2.3.4.2.1 Ischemická choroba srdca

Vzťah medzi ischemickou chorobou srdca (ICHS) a QT intervalom bol sledovaný u 304 pacientov, ktorí podstúpili koronárnu angiografiu kvôli podozreniu na ICHS. Zahrnutí boli pacienti bez valvulopatií a známk hypertrofiie ľavej komory, so sínusovým rytmom bez známk blokády Tawarových ramienok, s normálnymi plazmatickými koncentráciami draslíka a vápnika, bez liečiv, o ktorých je známe, že môžu značne predĺžiť QT interval (antiarytmiká, tricyklické antidepresíva, sotalol). U pacientov s ejekčnou frakciou (EF) $\geq 60\%$ neboli QTc dáta rozpoznateľne ovplyvnené rastúcou závažnosťou ICHS. Pri EF $< 60\%$ bolo pozorované štatisticky nevýznamné predĺženie QTc intervalu asociované s výraznejšou aterosklerotickou léziou. Pacienti s EF $< 60\%$ boli klasifikovaní do troch skupín podľa počtu poškodených veľkých ciev (1, 2 alebo 3) a bolo nájdená signifikantná korelácia medzi počtom postihnutých ciev a QTc, zároveň bolo QTc ďalej zvýšené pri zvýšení kritickej stenózy zahrnutých ciev od $\geq 50\%$ do $\geq 90\%$ (111).

2.3.4.2.1.1 Infarkt myokardu

V roku 1976 Schwartz a Wolf naznačili, že predĺženie QT intervalu môže predikovať náhlu srdcovú smrť u pacientov s nedávnym IM (112). V štúdiu Taylor et al. bol prospektívne hodnotený časový priebeh zmien ventrikulárnej repolarizácie počas akútneho infarktu myokardu (AIM). Podľa ich výsledkov bola predĺžená ventrikulárna repolarizácia počas akútnej fázy AIM zahrnutá v patogenéze ventrikulárnej tachykardie. U pacientov s rozvojom ventrikulárnej tachykardie boli nájdené najdlhšie počiatkové hodnoty QTc a ku skráteniu QTc došlo v priebehu piatich dní. Toto pozorovanie prechodne predĺženého QTc môže pomôcť objasniť, prečo sa komplexné ventrikulárne tachyarytmie vyskytujú najčastejšie v priebehu prvých 24 - 48 hodín po AIM (113).

Podľa teórie najviac podporenej dôkazmi môže v myokardiálnych bunkách ireverzibilne poškodených ischemiou dôjsť k značnému narušeniu koncentrácií elektrolytov. Tieto zmeny sa môžu rozvinúť relatívne pomaly, ak je ischemia vyvolaná permanentnou oklúziou koronárnej artérie alebo veľmi rýchlo, ak sú bunky usmrtené prechodnou epizódou ischemie nasledovanou obnovením prekrvenia. K značnému nárastu koncentrácie kalcia dochádza v tkanivách poškodených prechodnou ischemiou s následnou reperfúziou (114). Poškodené myokardiálne bunky prevezmú veľké množstvo kalcia, dochádza k lokálnej extracelulárnej hypokalcémii, ktorá má za následok predĺženie QT intervalu (115).

Anketa NHANES III bola zameraná na RF QTc predĺženia v dospeljej americkej populácii, zahrnutých bolo 8561 subjektov s vekom nad 40 rokov. Okrem iného, aj história IM bola asociovaná s QTc predĺžením u mužov, nie však u žien (116).

2.3.4.2.2 Kardiomyopatie

2.3.4.2.2.1 Hypertrofia ľavej komory

Hypertrofia ľavej komory (HĽK) je sprevádzaná signifikantným remodelovaním komorového myokardu na rôznych úrovniach – remodelovanie iónových kanálov, vodivých spojov, cytoskeletu, proteínov, vápnikovej homeostázy; zmeny depolarizácie (predĺžený QRS interval) a repolarizácie (predĺžený QT interval); abnormálne vedenie; poruchy elektromechanickej kontrakcie (117).

V štúdiu Zhao et al. boli hodnotené zmeny QT intervalu v skupine pacientov s hypertenziou a HĽK, v skupine pacientov s hypertenziou bez HĽK a v skupine pacientov bez hypertenzie a HĽK (kontrolná skupina). Žiadny z pacientov nebol liečený liečivami, ktoré môžu ovplyvňovať QT interval. Pacienti so sekundárnou hypertenziou, elektrolytovou nerovnováhou, FiS, blokom Tawarových ramienok, atrioventrikulárnym blokom, IM alebo s kardiostimulátorom boli vylúčení zo štúdie. QTc interval bol signifikantne dlhší v skupine s HĽK ako v kontrolnej skupine. V skupine s hypertenziou bez HĽK nebolo preukázané QTc predĺženie v porovnaní s kontrolnou skupinou. K signifikantnému zvýšeniu QTc došlo v skupine s hypertenziou a HĽK v porovnaní s hypertenziou bez HĽK (118). Prevalencia QTc predĺženia bola tiež vysoká u hospitalizovaných pacientov s HĽK v dôsledku hypertenzie, čo naznačuje, že hypertenzívna HĽK je pravdepodobne najbežnejšia príčina získaného syndrómu dlhého QT intervalu v populácii (119).

V štúdiu Hu et al. bola sledovaná regulácia expresie hERG kanálov počas myokardiálnej hypertrofie na potkanoch. Na EKG bol pozorovaný predĺžený QT a QTc interval a na molekulovej úrovni signifikantná redukcia hERG u HĽK, ktorá inverzne korelovala s predĺženým QTc intervalom. Downregulácia hERG génu teda môže stanoviť nový mechanizmus QT predĺženia počas kardiálnej hypertrofie (120).

Hypertrofovaný myokard je náchylnejší k arytmiám aj v reakcii na známe torzádogénne liečivá. Zaznamenané boli aj zmeny v pasívnych elektrických vlastnostiach hypertrofovaného myokardu kvôli intersticiálnej fibróze ako aj kvantitatívne a kvalitatívne zmeny v proteínoch vodivých spojov. Je známe, že zvýšená masa ľavej komory je spojená so zvýšenou aktivitou sympatika a vykazuje priamy proarytmogénny efekt, ktorý môže viesť ku komorovým tachykardiám. Medzi ďalšie elektrofyziologické mechanizmy arytmogenicity hypertrofovaného myokardu patrí upregulácia $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výmenníka, ktorá vedie k zvýšenému uvoľňovaniu vápnika zo sarkoplazmatického retikula a vytvára vhodné prostredie na predčasnú depolarizáciu (117).

2.3.4.2.3 Srdcové zlyhávanie

Predĺženie akčného potenciálu a z toho vyplývajúce predĺženie QT intervalu sú charakteristické arytmogénne zmeny v zlyhávajúcom myokarde, ktoré potenciálne plynú zo zmien v repolarizačných draselných prúdoch. V štúdií Holzem et al. bolo sledované, či znížená expresia I_{Kr} kanálov prispieva k repolarizačným abnormalitám u srdcového zlyhávania u ľudí. Použité boli srdcia ľudských darcov, ktoré boli odmietnuté na transplantáciu a srdcia v konečných štádiách srdcového zlyhávania od príjemcov transplantátu a zamerané bolo trvanie akčného potenciálu pred a po podaní blokátora I_{Kr} . I_{Kr} blokáda v srdciach darcov mala za následok silne signifikantné zvýšenie trvania akčného potenciálu, zatiaľ čo menej signifikantné rozdiely boli pozorované v zlyhávajúcom srdci. Tieto výsledky ukazujú badateľnú redukciu v odpovedi na I_{Kr} blokádu v zlyhávajúcej ľavej komore, čo silne naznačuje, že I_{Kr} kanály sú funkčne downregulované pri srdcovom zlyhávaní (121).

V štúdií Devkota et al. boli retrospektívne sledované EKG zmeny u hospitalizovaných pacientov so systolickým srdcovým zlyhávaním (EF < 50 %). QTc interval bol predĺžený u 70,7 % pacientov v rámci sledovanej populácie, 83 % z nich malo ejekčnú frakciu \leq 35 % (122).

V štúdií MESA bolo počas 12 ročného sledovania analyzovaných 6664 účastníkov, u ktorých na začiatku sledovania nebolo prítomné KVO. Identifikovaných bolo 244 prípadov srdcového zlyhávania, 127 (52 %) s redukovanou ejekčnou frakciou a 117 (48 %) so zachovanou ejekčnou frakciou. Okrem iného predĺžené trvanie QRS, QT intervalu, HĽK, abnormality ST/T vlny a blok ľavého Tawarového ramienka boli asociované so srdcovým zlyhávaním s redukovanou ejekčnou frakciou. Predĺžený QT interval a abnormality ST/T vlny detekujú subklinické anatomické abnormality, ktoré predisponujú k srdcovému zlyhávaniu s redukovanou ejekčnou frakciou skôr než k srdcovému zlyhávaniu so zachovanou ejekčnou frakciou (123).

2.3.4.2.4 Arytmie

2.3.4.2.4.1 Fibrilácia siení

FiS indukuje zmeny (remodelovanie) komorovej repolarizácie, ktoré znižujú repolarizačnú rezervu (schopnosť komory dokončiť repolarizáciu aj v prítomnosti QT predĺžujúcich faktorov). Po ukončení FiS je obnovená normálna komorová repolarizácia (reverzné remodelovanie), tento proces vyžaduje čas na dokončenie. Repolarizáciu predĺžujúce liečivá (napr. antiarytmiká triedy IA a III používané pri FiS) môžu vyvolať nadmerné QT predĺženie, ak sú použité v čase, keď ešte reverzné remodelovanie nie je ukončené a repolarizačná rezerva je stále redukovaná. Táto hypotéza bola testovaná v retrospektívnej štúdií pacientov s FiS, v ktorej bol pozorovaný signifikantne a prechodne predĺžený QTc interval pri sínusovom rytme po FiS. Rozsah

QTc predĺženia bol determinovaný iba pôvodnými hodnotami trvania QTc, pričom bola nájdená inverzná korelácia so zvýšením QTc trvania pri sínusovom rytme po FIS (najmenšie predĺženie QTc pri sínusovom rytme po FIS bolo nájdené u pacientov s najdlhšími pôvodnými QTc hodnotami). U pacientov užívajúcich antiarytmiká trval návrat QTc do pôvodných hodnôt dlhšie (124).

V multicentrickej štúdií bola sledovaná preskripcia QT predĺžujúcich liečiv pri prijíme a prepustení z nemocnice a RF asociované s používaním týchto liečiv. Bolo zistené, že hlavná diagnóza fibrilácie siení a srdcového zlyhávania boli stále často asociované s preskripciou QT predĺžujúcich liečiv (125).

2.3.4.2.4.2 Sínusová bradykardia

Bradykardia je jeden z hlavných faktorov predisponujúcich k TdP. Inverzný vzťah medzi srdcovou frekvenciou a dobou repolarizácie primárne zodpovedá za bradykardiou indukované QT predĺženie. Bradykardia zvyšuje torzádogenicitu liečiv, ktoré blokujú I_{Kr} kanál, pretože tieto liečivá blokujú K^+ kanály obrátenou závislosťou účinku na dávke („reverse use dependence“ - so zvyšovaním frekvencie srdca klesá účinnosť liečiva) (126). Chronická bradykardia vedie k elektrickej remodelácii, ktorá zahŕňa downreguláciu K^+ kanálov (I_{Kr} a I_{Ks}), repolarizačné abnormality a predispozíciu k potenciálne letálne spusteným tachydysrytmiám. Bradykardická komorová remodelácia sa u ľudí prejavuje oneskorením repolarizácie a predĺžením QT intervalu na EKG krivke (127).

3. EXPERIMENTÁLNA ČASŤ

3.1 METODIKA

Naša práca má charakter prierezovej, observačnej štúdie a bola schválená Etickou komisiou Fakultnej nemocnice v Hradci Králové. Zahrnutí boli do nej pacienti hospitalizovaní na II. internej gastroenterologickej klinike Fakultnej nemocnice v Hradci Králové v období 2004 - 2017, ktorým boli podávané pulzné dávky (1000 mg) MP. Počas jednej pulznej terapie bolo pacientovi podaných 3 - 5 dávok MP v priebehu 5 - 10 dní. Dáta a informácie o priebehu hospitalizácie boli získané retrospektívne z listinnej zdravotníckej dokumentácie týchto pacientov. Zber dát prebiehal od novembra 2016 do novembra 2017.

Do hodnotiacej databázy v MS Excel boli zaznamenávané nasledujúce údaje: dátum hospitalizácie, demografické údaje (vek, pohlavie), dostupné biochemické parametre (sérové hladiny sodíka, draslíka, vápnika, horčíka, kyseliny močovej, glukózy) pred a po pulznej terapii, EKG pred a po pulznej terapii, indikácie pulznej terapie, hlavné diagnózy a komorbidity, komedikácia, nežiaduce účinky počas pulznej terapie, dôvody ukončenia pulzov. Hodnotiaca databáza bola následne vyčistená (november 2017 – január 2019). Po vylúčení pacientov s neúplnými dátami, chýbajúcimi parametrami potrebnými pre hodnotenie a nečitateľnými EKG, bolo do výsledného súboru zaradených celkom 325 podaní pulznej terapie, u 306 podaní pulznej terapie bolo dostupné EKG.

Na EKG bol meraný QT a RR interval, následne boli stanovené hodnoty QTc podľa Bazettovej a Fridericiovej formuly vtedajším študentom Lekárskej fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovej. Hodnoty QTc intervalu pred začatím pulznej terapie boli porovnávané s hodnotami QTc po ukončení pulznej terapie. Sledovaná bola prítomnosť predĺženia QTc intervalu ($\Delta QTc = QTc_2 - QTc_1$) a predĺženie nad patologické hranice ($\Delta QTc > 30$ ms, $\Delta QTc > 60$ ms, $QTc > 450$ ms u mužov, $QTc > 460$ ms u žien).

Následne bola sledovaná prítomnosť a vplyv RF, ktoré majú potenciál na predĺženie QTc intervalu – vek ≥ 65 rokov, ženské pohlavie, vstupná hypokalémia ($K^+ \leq 3,5$ mmol/l), vstupné $QTc \geq 450$ ms, užívanie rizikových liečiv, komorbidity (sledovaný bol vplyv ochorení srdca – ICHS, IM, srdcové zlyhávanie, FiS), arteriálna hypertenzia (AH) a vplyv diagnóz v rámci celej sledovanej populácie (Populácia 1) a v subpopulácii pacientov, u ktorých došlo k predĺženiu QTcF (Populácia 1a) a QTcB (Populácia 1b) v porovnaní s počiatočnými hodnotami QTc.

Farmakoterapia pacientov bola analyzovaná s cieľom nájsť liečivá s potenciálom predĺženia QTc intervalu podľa CredibleMeds - online databázy QTc predlžujúcich liečiv. Rizikové

liečivá boli podľa CredibleMeds následne rozkategorizované do troch skupín – so známym (Kategória I), možným (Kategória II) a podmieneným (Kategória III) rizikom QTc predĺženia a TdP. Rizikové liečivá boli obodované podľa RISQ-PATH skóre (známe riziko – 3 body, možné riziko - 0,5 boda, podmienené riziko – 0,25 boda pre každé liečivo z danej skupiny) v samostatnej analýze.

Do celkového rizikového skóre boli zaradené RF popísané v teoretickej časti práce (vek ≥ 65 , ženské pohlavie, FiS, ICHS, IM), AH (ako RF hypertrofie ľavej komory), vstupné QTc ≥ 450 ms, liečivá so známym rizikom QTc predĺženia a liečivá z ostatných kategórií iba v tom prípade, že bol súčet bodov pridelených podľa RISQ-PATH skóre rovný minimálne trom bodom a pridelený im bol jeden bod.

Dáta boli spracované deskriptívnou štatistikou (medián, priemer) v MS Excel pomocou Data analysis. Hodnoty QTc pred a po pulznej terapii boli porovnané u všetkých pacientov s dostupným EKG pomocou párového t testu. Vplyv jednotlivých RF na Δ QTc bol hodnotený dvojitým t testom s rovnosťou alebo nerovnosťou rozptylu. Výber vhodného typu dvojitým t testu bol založený na výsledkoch F testu. Na porovnanie rozdielov medzi skupinami pacientov s rôznym počtom liečiv alebo s rôznym počtom RF bol použitý ANOVA test.

3.2 VÝSLEDKY

V nasledujúcich kapitolách sú rozobraté výsledky experimentálnej časti práce.

3.2.1 Demografické údaje

V sledovanom súbore bolo podaných 325 pulzných terapií MP 277 pacientom (66,0 % žien). Dostupné, hodnotiteľné EKG záznamy boli k dispozícii u 306 (94,2 %) pulzných terapií. Informácie o predĺžení QTc (vrátane predĺženia nad stanovené patologické hranice) sú v *Tabuľke 6*, o základných diagnózach a indikáciách pulzných terapií v *Tabuľke 7*.

Tabuľka 6. Základné demografické údaje sledovanej populácie.

DEMOGRAFIA	Pulzy s EKG, n=306
Vek (roky)	54,5 (18-82)
Ženy, n (%)	202 (66,0)
BMI (kg/m ²)	25,3
Súčasní fajčiari, n (%)	71 (23,2)
PREDĹŽENIE QTcF	
Δ QTcF >0 ms, n (%)	230 (75,2)
Δ QTcF >30 ms, n (%)	67 (21,9)
Δ QTcF >60 ms, n (%)	13 (4,2)
Muži, QTcF \geq 450 ms, n (%)	8 (7,7)
Ženy, QTcF \geq 460 ms, n (%)	9 (4,5)
QTcF >500 ms, n (%)	3 (0,98)
PREDĹŽENIE QTcB	
Δ QTcB >0 ms, n (%)	176 (57,5)
Δ QTcB >30 ms, n (%)	42 (13,7)
Δ QTcB >60 ms, n (%)	9 (2,9)
Muži, QTcB \geq 450 ms, n (%)	17 (16,3)
Ženy, QTcB \geq 460 ms, n (%)	21 (10,4)
QTcB >500 ms, n (%)	3 (0,98)

n počet, **EKG** elektrokardiogram, **BMI** index telesnej hmotnosti, **QTcF** QTc podľa Fridericia, **QTcB** QTc podľa Bazzeta, **Δ QTcF** predĺženie QTcF, **Δ QTcB** predĺženie QTcB, **ms** milisekundy,

Tabuľka 7. Základné ochorenia sledovanej populácie a indikácie pulznej terapie.

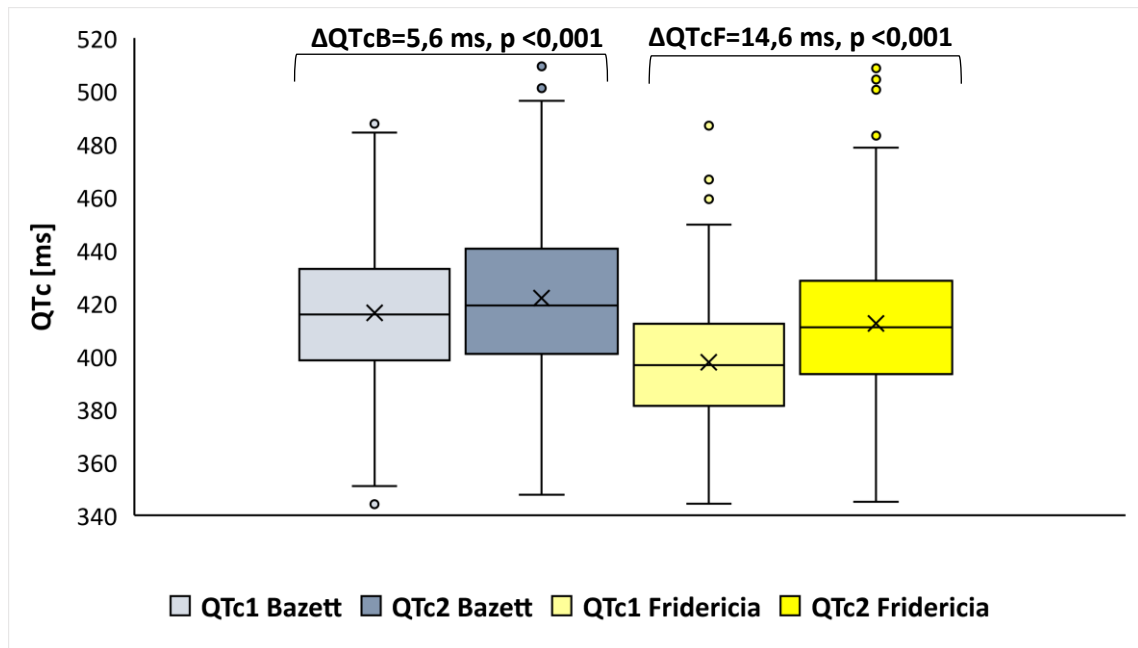
ZÁKLADNÉ OCHORENIA, n (%)	Pulzy s EKG, n=306
Systémové vaskulitídy	115 (37,6)
RA	8 (2,6)
SLE	73 (23,8)
Sklerodermie	29 (9,5)
Iné systémové ochorenia spojiva	70 (22,9)
Iné ochorenia	11 (3,6)
INDIKÁCIE PULZNEJ TERAPIE, n (%)	
Poškodenie srdca a pľúc	79 (25,8)
Poškodenie svalov	44 (14,4)
Poškodenie obličiek	39 (12,8)
Poškodenie sietnice a optického nervu	30 (9,8)
Zápalový stav	18 (5,9)
Aortitída	16 (5,2)
Iné indikácie	80 (26,1)

n počet, **EKG** elektrokardiogram, **RA** reumatoidná artritída, **SLE** systémový lupus erythematosus

3.2.2 Predĺženie QTc intervalu

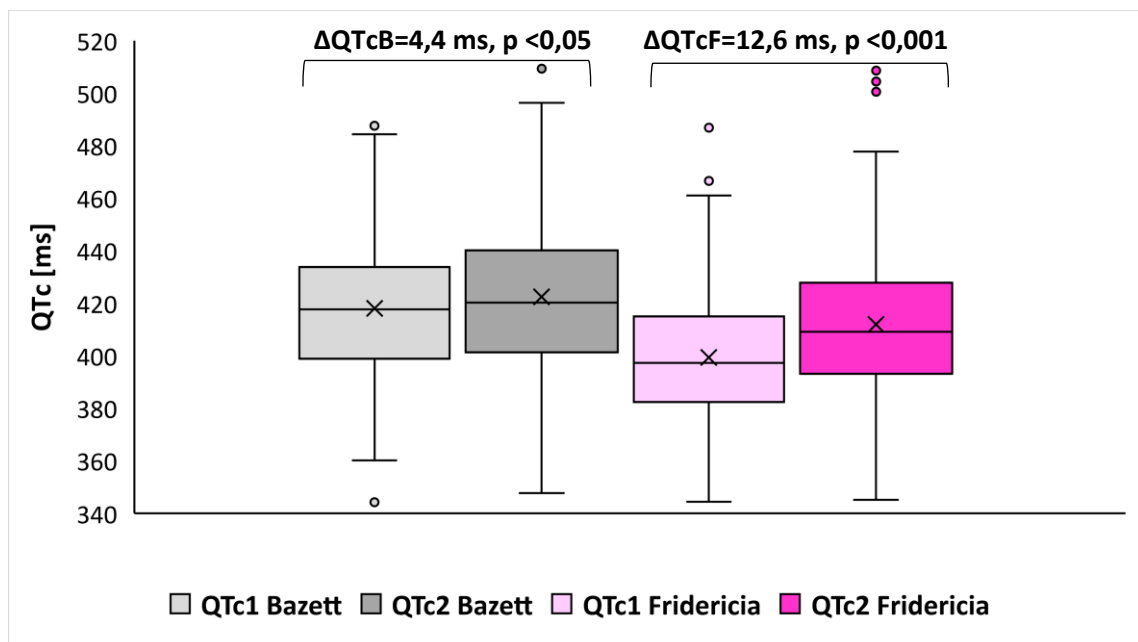
V *Grafe 1* je zobrazené signifikantné predĺženie QTcB ($416,4 \pm 26,5$ vs $422,0 \pm 29,2$ ms; $p < 0,001$) a QTcF ($397,7 \pm 23,9$ vs $412,3 \pm 26,9$ ms; $p < 0,001$) hodnôt počas pulznej terapie v populácii 1. U žien (*Graf 2*) bolo tiež pozorované signifikantné predĺženie QTcB ($418 \pm 26,0$ vs $422,4 \pm 28,8$; $p < 0,05$) a QTcF ($399,3 \pm 24,8$ vs $411,9 \pm 26,8$ ms; $p < 0,001$). V *Grafe 3* je znázornené signifikantné predĺženie QTcF ($394,6 \pm 22,0$ vs $413,1 \pm 27,1$ ms; $p < 0,001$) a QTcB ($413,2 \pm 27,3$ vs $421,0 \pm 30,0$ ms; $p < 0,01$) počas pulznej terapie u mužov.

Graf 1. Predĺženie QTc po pulznej terapiie v populácii 1.



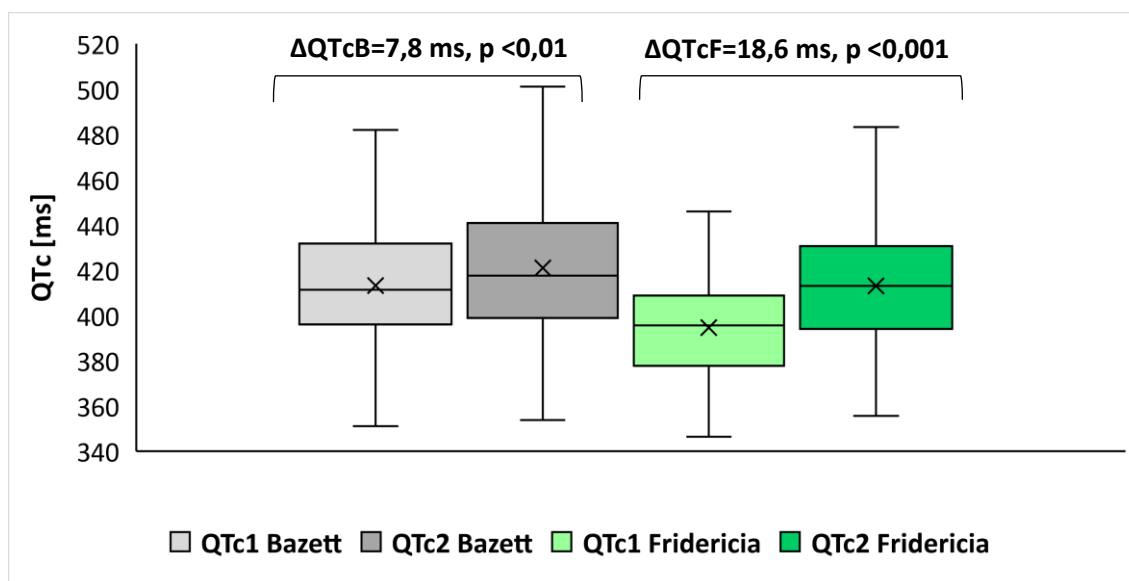
$\Delta QTcB$ priemerné predĺženie QTc podľa Bazzeta, $\Delta QTcF$ priemerné predĺženie QTc podľa Fridericia, **ms** milisekundy, **p** štatistická významnosť, **QTc1** QTc pred pulznou terapiou, **QTc2** QTc po pulznej terapii

Graf 2. Predĺženie QTc intervalu po pulznej terapii u žien.



$\Delta QTcB$ priemerné predĺženie QTc podľa Bazzeta, $\Delta QTcF$ priemerné predĺženie QTc podľa Fridericia, **ms** milisekundy, **p** štatistická významnosť, **QTc1** QTc pred pulznou terapiou, **QTc2** QTc po pulznej terapii

Graf 3. Predĺženie QTc intervalu po pulznej terapii u mužov.



$\Delta QTcB$ priemerné predĺženie QTc podľa Bazzeta, **$\Delta QTcF$** priemerné predĺženie QTc podľa Fridericia, **ms** milisekundy, **p** štatistická významnosť, **QTc1** QTc pred pulznou terapiou, **QTc2** QTc po pulznej terapii

3.2.3 Vplyv rizikových faktorov na predĺženie QTc intervalu

Signifikantné predĺženie QTcF bolo pozorované u mužov o 18,5 ms napriek tomu, že RF predĺženia QTc je ženské pohlavie a u pacientov s fibriláciou siení o 26,0 ms. Signifikantné predĺženie QTcB o 8,9 ms aj QTcF o 17,6 bolo pozorované u pacientov s AH. U pacientov so vstupnými hodnotami QTcB ≥ 450 ms došlo k priemernému skráteniu QTcB intervalu o 6,9 ms. Vplyv ostatných RF na predĺženie QTc intervalu nebol štatisticky významný. Užívanie rizikových liečiv zo všetkých kategórií síce viedlo k predĺženiu QTc intervalu, ale nebola dosiahnutá štatisticky významná asociácia (Tabuľka 8).

Identifikovaných bolo 19 (6,2 %) pacientov so vstupnou hypokalémiou ($K^+ \leq 3,5$ mmol/l), u žiadneho z týchto pacientov neboli zistené hodnoty $K^+ < 3$ mmol/l. U všetkých týchto pacientov bola hypokalémia upravená v priebehu terapie.

Tabuľka 8. Vplyv rizikových faktorov na predĺženie QTcF v populácii 1.

Rizikový faktor	n (%)	Δ QTcF (ms)		
		RF áno	RF nie	P
Vek ≥ 65	78 (25,5)	15,6	14,3	0,634
Ženské pohlavie	202 (66,0)	12,6	18,5	0,041
Hypokalémia	19 (6,2)	14,3	14,0	0,959
LČ z kategórie I*	60 (19,6)	19,4	13,4	0,133
LČ z kategórie II*	19 (6,2)	20,0	14,2	0,309
LČ z kategórie III*	294 (96,1)	14,8	10,7	0,567
Vstupné QTc ≥ 450 ms	4 (1,3)	6,9	14,7	0,516
AH	135 (44,1)	17,6	12,2	0,049
ICHS	14 (4,6)	15,6	14,6	0,878
FiS	18 (4,2)	26,0	13,9	0,035
IM	2 (0,7)	7,3	14,7	0,664

*RF rizikový faktor, ms milisekundy, p štatistická významnosť, Δ QTcF priemerné predĺženie QTc intervalu podľa Fridericia, ms milisekundy, p štatistická významnosť, LČ liečivo, AH arteriálna hypertenzia, ICHS ischemická choroba srdca, FiS fibrilácia siení, IM infarkt myokardu, *prítomnosť liečiva z jednotlivých skupín bez ohľadu na počet užívaných liečiv*

Tabuľka 9. Vplyv rizikových faktorov na predĺženie QTcB v populácii 1.

Rizikový faktor	n (%)	Δ QTcB (ms)		
		RF áno	RF nie	P
Vek ≥ 65	78 (25,5)	8,6	4,5	0,233
Ženské pohlavie	202 (66,0)	4,4	7,8	0,287
Hypokalémia	19 (6,2)	1,2	5,6	0,480
LČ z kategórie I*	60 (19,6)	7,8	5,0	0,456
LČ z kategórie II*	19 (6,2)	10,5	5,2	0,390
LČ z kategórie III*	294 (96,1)	5,7	2,6	0,471
Vstupné QTc ≥ 450 ms	34 (11,1)	-6,9	7,1	0,003
AH	135 (44,1)	8,9	3,0	0,047
ICHS	14 (4,6)	9,9	5,4	0,330
FiS	18 (4,2)	16,0	4,9	0,080
IM	2 (0,7)	-4,9	5,6	0,568

RF rizikový faktor, *ms* milisekundy, *p* štatistická významnosť, Δ QTcB priemerné predĺženie QTc intervalu podľa Bazzeta, *ms* milisekundy, *p* štatistická významnosť, *LČ* liečivo, *AH* arteriálna hypertenzia, *ICHS* ischemická choroba srdca, *FiS* fibrilácia siení, *IM* infarkt myokardu, *prítomnosť liečiva z jednotlivých skupín bez ohľadu na počet užívaných liečiv

3.2.3.1 Vplyv rizikových liečiv na predĺženie QTc intervalu

V Tabuľke 10 sú jednotlivé liečivá používané v sledovanej populácii priradené do príslušných rizikových kategórií. Najčastejšie používanými liečivami so známym rizikom QTc predĺženia boli ciprofloxacín (11,1 %), citalopram (4,2 %) a flukonazol (4,2 %), s možným rizikom QTc predĺženia tramadol (1,6 %) a s podmieneným rizikom QTc predĺženia omeprazol (85,3 %).

Tabuľka 10. Kategorizácia a prevalencia QTc predĺžujúcich liečiv v populácii 1.

AZCERT riziková kategória	Liečivo	Počet pulzov, n (%)	Pacienti so súčasnou expozíciou ďalším AZCERT liečivám z kategórií s rizikom:		
			Známe riziko, n	Možné riziko, n	Podmienečné riziko, n
Známe riziko	Ciprofloxacín	34 (11,1)	6	2	31
	Citalopram	13 (4,2)	4	2	12
	Flukonazol	13 (4,2)	7	0	13
	Klarithromycin	3 (1,0)	2	0	3
	Amiodaron	3 (1,0)	1	0	3
	Escitalopram	2 (0,7)	1	0	2
	Moxifloxacín	1 (0,3)	0	1	1
	Sotalol	1 (0,3)	0	0	1
	Levomepromazín	1 (0,3)	0	0	1
Možné riziko	Tramadol	5 (1,6)	0	0	5
	Mirtazapín	3 (1,0)	0	1	3
	Norfloxacín	3 (1,0)	0	0	3
	Tiaprid	3 (1,0)	2	0	3
	Isradipín	1 (0,3)	1	0	1
	Lacidipín	1 (0,3)	1	0	1
	Ofloxacín	1 (0,3)	1	0	1
	Risperidon	1 (0,3)	0	1	1
	Takrolimus	1 (0,3)	0	0	1
	Alfuzosín	1 (0,3)	0	0	1
Podmienečné riziko	Omeprazol	261 (85,3)	46	17	74
	Hydroxychlorochin	27 (8,8)	2	2	26
	Pantoprazol	23 (7,5)	7	2	7
	Hydrochlorotiazid	19 (6,2)	4	2	18
	Setralín	16 (5,2)	2	2	15
	Furosemid	10 (3,3)	3	0	9
	Metoklopramid	8 (2,6)	2	2	7
	Metronidazol	6 (2,0)	3	0	5
	Piperacilín-tazobaktam	6 (2,0)	4	1	5
	Indapamid	5 (1,6)	0	1	5
	Propafenon	3 (1,0)	0	0	3
	Esomeprazol	2 (0,7)	0	0	0
	Lansoprazol	1 (0,3)	0	0	1
	Amitriptylín	1 (0,3)	0	0	0
	Famotidín	1 (0,3)	0	0	1
	Ivabradín	1 (0,3)	1	0	1
	Quetiapín	1 (0,3)	0	0	1
	Ziprasidon	1 (0,3)	1	0	0
	Trazodon	1 (0,3)	0	0	1
	Hydroxyzín	1 (0,3)	0	0	1
Solifenacín	1 (0,3)	0	0	1	

n počet

V populácii 1 a v populácii 1a boli pozorované signifikantné rozdiely QTcF predĺženia pri užívaní rôzneho počtu rizikových liečiv (bez ohľadu na rizikovú kategóriu) (Tabuľka 11). V populácii 1 sa javí predĺženie QTc ako aditívne so zvyšujúcim sa počtom rizikových liečiv, avšak model lineárnej regresie v tomto prípade nie je možné použiť.

Tabuľka 11. Vplyv kumulácie rizikových liečiv (bez ohľadu na kategóriu) na QTc predĺženie v populácii 1, 1a, 1b.

SUMA LČ, n	Populácia 1, n=306			Populácia 1a, n=230		Populácia 1b, n=176	
	n (%)	Δ QTcF (ms)	Δ QTcB (ms)	n (%)	Δ QTcF (ms)	n (%)	Δ QTcB (ms)
0	8 (2,6)	7,0	- 0,3	5 (2,2)	14,5	5 (2,8)	4,9
1	168 (54,9)	13,3	4,4	124 (53,9)	22,4	91 (51,7)	22,3
2	90 (29,4)	13,5	4,5	70 (30,4)	20,9	52 (29,5)	19,9
3	26 (8,5)	18,5	12,0	20 (8,7)	27,0	18 (10,2)	24,4
4	11 (3,6)	26,4	15,3	8 (3,5)	40,2	7 (4,0)	31,8
5	3 (1,0)	65,4	27,4	3 (1,3)	65,4	3 (1,7)	27,4
p	-	0,002	0,290	-	0,0004	-	0,331

LČ liečivo, n počet, Δ QTcF priemerné predĺženie QTc intervalu podľa Fridericia, Δ QTcB priemerné predĺženie QTc intervalu podľa Bazzeta, ms milisekundy, p štatistická významnosť

Počet bodov priradených jednotlivým rizikovým liečivám podľa RISQ-PATH skóre a ich vplyv na predĺženie QTc intervalu je uvedený v Tabuľke 12. So zvyšujúcim sa počtom bodov ale nebolo pozorované narastajúce predĺženie QTc intervalu, v skupine so štyrmi a siedmimi bodmi dokonca došlo k skráteniu QTcB v populácii 1. Signifikantné rozdiely boli pozorované v predĺžení QTcF v populácii 1 a v populácii 1a pri rôznom počte bodov.

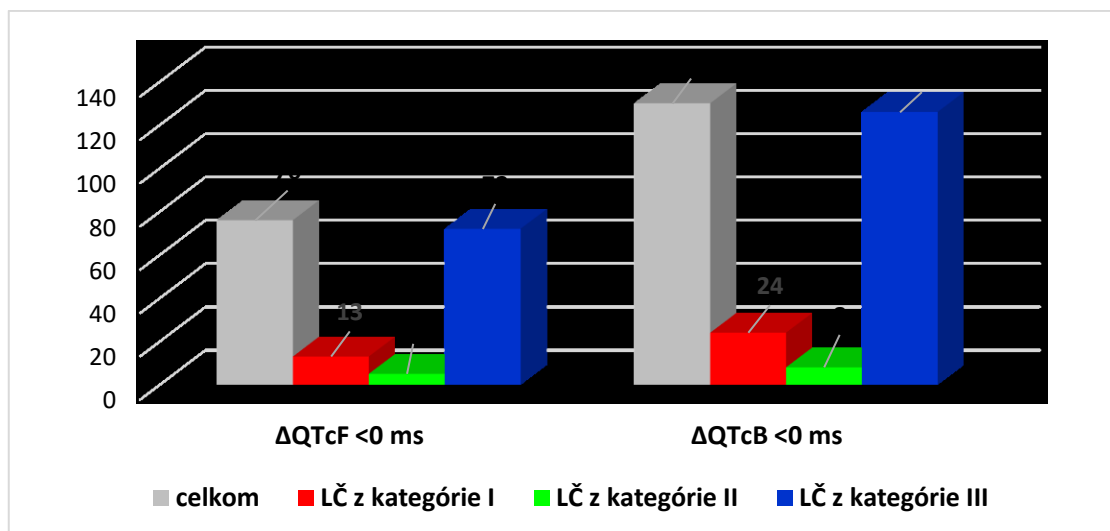
Tabuľka 12. Vplyv celkového počtu bodov rizikových liečiv podľa RISQ-PATH skóre na $\Delta Q T c$.

Počet bodov	Populácia 1, n=306			Populácia 1a, n=230		Populácia 1b, n=176	
	n (%)	$\Delta Q T c F$ (ms)	$\Delta Q T c B$ (ms)	n (%)	$\Delta Q T c F$ (ms)	n (%)	$\Delta Q T c B$ (ms)
0	8 (2,6)	7,0	-0,3	5 (2,2)	14,5	5 (2,8)	4,9
0,25	164 (53,6)	13,2	4,3	121 (52,6)	22,3	88 (50,0)	22,5
0,50	48 (15,7)	11,9	3,4	37 (16,1)	19,4	29 (16,5)	17,1
0,75	20 (6,5)	16,0	11,5	14 (6,1)	27,2	12 (6,8)	26,9
1,00	3 (1,0)	36,4	32,3	3 (1,3)	36,4	3 (1,7)	32,3
1,25	1 (0,3)	29,8	11,7	1 (0,4)	29,8	1 (0,6)	11,7
1,50	2 (0,7)	28,6	14,9	2 (0,9)	28,6	2 (1,1)	14,9
3,00	4 (1,3)	18,3	8,5	3 (1,3)	27,9	3 (1,7)	15,7
3,25	33 (10,8)	16,8	6,5	28 (12,2)	21,6	20 (11,4)	22,0
3,50	6 (2,0)	4,0	-0,7	3 (1,3)	21,9	3 (1,7)	11,9
3,75	5 (1,6)	4,6	-6,5	3 (1,3)	11,5	1 (0,6)	4,9
4,00	2 (0,7)	53,6	47,1	2 (0,9)	53,6	2 (1,1)	47,1
6,25	4 (1,3)	30,0	18,7	4 (1,7)	30,0	3 (1,7)	26,8
6,50	3 (1,0)	13,8	-4,9	1 (0,4)	69,7	1 (0,6)	27,8
6,75	2 (0,7)	83,7	31,2	2 (0,9)	83,7	2 (1,1)	31,2
9,25	1 (0,3)	53,5	40,0	1 (0,4)	53,5	1 (0,6)	40,0
p	-	0,002	0,284	-	0,0007	-	0,596

n počet, $\Delta Q T c F$ priemerné predĺženie QTc intervalu podľa Fridericia, $\Delta Q T c B$ priemerné predĺženie QTc intervalu podľa Bazzeta, *ms* milisekundy, *p* štatistická významnosť

V populácii 1 bolo zaznamenaných 76 (24,8 %) pacientov, u ktorých nedošlo k predĺženiu QTc intervalu, ale naopak k skráteniu QTcF. U 73 (96,1 %) týchto pacientov boli nájdené QTc predĺžujúce liečivá z rôznych rizikových kategórií, pričom liečivá so známym rizikom QTc predĺženia a TdP užívalo 13 (17,1 %) pacientov. K skráteniu QTcB intervalu počas pulznej terapie došlo u 130 (42,5 %) pacientov, 127 (97,7 %) z nich užívalo QTc predĺžujúce liečivá z rôznych skupín (Graf 4).

Graf 4. Prevalencia rizikových liečiv u pacientov so skrátením QTc počas pulznej terapie.



LČ liečivo, $\Delta QTcF$ priemerné predĺženie QTc intervalu podľa Fridericia, $\Delta QTcB$ priemerné predĺženie QTc podľa Bazzeta, ms milisekundy

3.2.3.2 Vplyv celkového počtu rizikových faktorov na predĺženie QTc

Pri rôznom počte prítomných RF neboli pozorované štatisticky významné rozdiely QTc predĺženia (Tabuľka 13).

Tabuľka 13. Vplyv kumulácie rizikových faktorov na predĺženie QTc.

RF, n	Populácia 1, n=306				Populácia 1a, n=230		Populácia 1b, n=176	
	n (%)	$\Delta QTcF$ (ms)	n (%)	$\Delta QTcB$ (ms)	n (%)	$\Delta QTcF$ (ms)	n (%)	$\Delta QTcB$ (ms)
0	41 (13,4)	17,0	41 (13,4)	7,9	34 (14,8)	21,9	23 (13,1)	24,5
1	102 (33,3)	10,4	96 (31,4)	2,8	67 (29,1)	23,1	52 (29,5)	20,9
2	90 (29,4)	16,4	86 (28,1)	6,2	75 (32,6)	22,0	51 (29,0)	20,9
3	48 (15,7)	16,8	48 (15,7)	7,2	37 (16,1)	25,1	29 (16,5)	21,5
4	20 (6,5)	14,7	26 (8,5)	5,8	13 (5,7)	29,0	14 (8,0)	23,3
5	4 (1,3)	19,7	8 (2,6)	4,3	3 (1,3)	27,1	6 (3,4)	13,2
6	1 (0,3)	49,3	1 (0,3)	49,5	1 (0,4)	49,3	1 (0,6)	49,5
p	-	0,341	-	0,605	-	0,729	-	0,742

RF rizikový faktor, n počet, $\Delta QTcF$ priemerné QTc predĺženie QTc podľa Fridericia, $\Delta QTcB$ priemerné QTc predĺženie QTc podľa Bazzeta, ms milisekundy, p štatistická významnosť

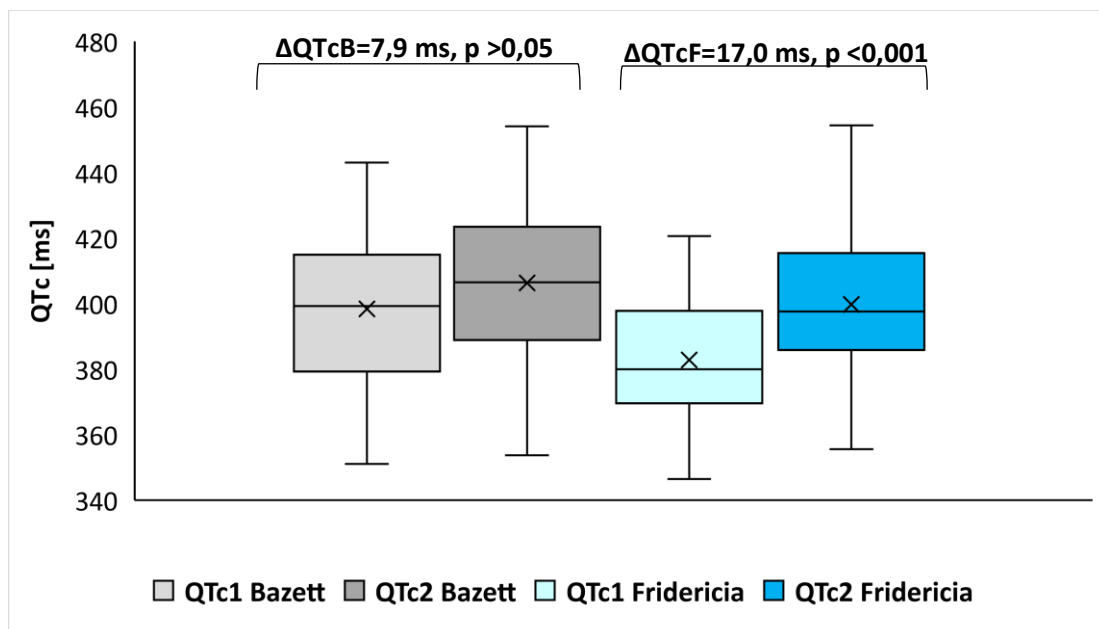
V sledovanej populácii bolo identifikovaných 41 (13,4 %) pacientov bez prítomných RF predĺženia QTc intervalu (Tabuľka 14). Jedná sa o mužov, pretože ženské pohlavie je rizikovým faktorom predĺženia QTc intervalu. U týchto mužov bolo zistené signifikantné priemerné predĺženie QTcF intervalu o 17,0 ms ($p < 0,001$), ale predĺženie QTcB v priemere o 7,9 ms nebolo signifikantné ($p > 0,05$) (Graf 5).

Tabuľka 14. Prevalencia QTc predĺženia u pacientov bez rizikových faktorov.

Parameter	0 RF (n=41), n (%)
QTcF2 >450 ms	1 (2,4)
Δ QTcF >0 ms	34 (82,9)
Δ QTcF >60 ms	2 (4,9)
QTcB2 >450 ms	2 (4,9)
Δ QTcB >0 ms	23 (56,1)
Δ QTcB >60 ms	2 (4,9)

RF rizikový faktor, **QTcF1/QTcB1** QTc pred pulznou terapiou podľa Fridericia/Bazzeta, **QTcF2/QTcB2** QTc po pulznej terapii podľa Fridericia/Bazzeta, **Δ QTcF/ Δ QTcB** priemerné QTc predĺženie podľa Fridericia/Bazzeta, **ms** milisekundy, **n** počet

Graf 5. Priemerné QTc predĺženie u pacientov bez rizikových faktorov pre QTc predĺženie.



Δ QTcB priemerné predĺženie QTcB, **Δ QTcF** priemerné predĺženie QTcF, **ms** milisekundy, **p** štatistická významnosť, **QTc1** QTc pred pulznou terapiou, **QTc2** QTc po pulznej terapii

3.2.4 Vplyv diagnózy na predĺženie QTc intervalu

V našej populácii nebol zistený signifikantný vplyv hlavnej diagnózy pacientov liečených pulznou terapiou na predĺženie QTc intervalu (Tabuľka 15).

Tabuľka 15. Vplyv hlavnej diagnózy na QTc predĺženie.

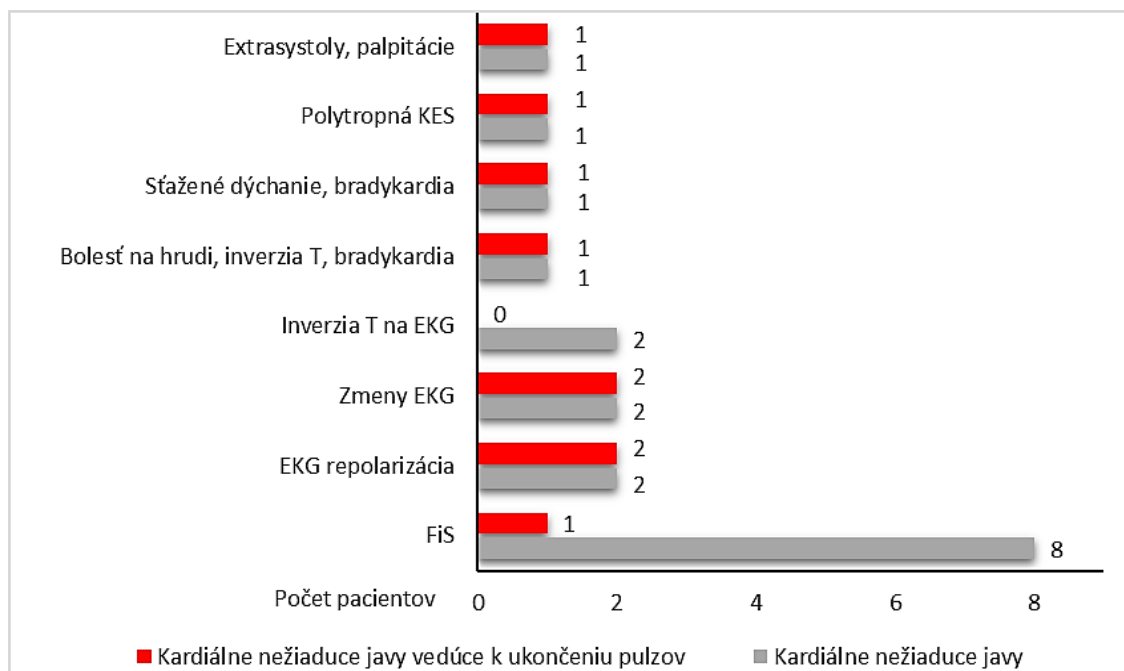
Diagnóza	$\Delta QTcF$ (ms)			$\Delta QTcB$ (ms)		
	RF áno	RF nie	p	RF áno	RF nie	p
vaskulitída	16,3	13,6	0,309	8,8	3,6	0,089
RA	13,3	14,6	0,872	8,1	5,5	0,784
SLE	11,8	15,5	0,297	2,2	6,6	0,241
sklerodermia	15,4	14,5	0,858	4,7	5,7	0,843
dermatomyozitída	23,0	14,0	0,113	11,0	5,2	0,351
polymyozitída	9,6	15,1	0,243	-0,5	6,2	0,194

RF rizikový faktor, $\Delta QTcF$ / $\Delta QTcB$ predĺženie QTc podľa Fridericia/Bazzeta, *p* štatistická významnosť, *RA* reumatoidná artritída, *SLE* systémový lupus erythematosus

3.2.5 Kardiálne nežiaduce javy

V priebehu nášho sledovania sa objavilo 19 (6,2 %) kardiálnych nežiaducich javov u 18 (5,9 %) pulzných terapií, u 9 (2,9 %) pulzných terapií bol tento kardiálny jav príčinou predčasného ukončenia terapie (*Graf 8*).

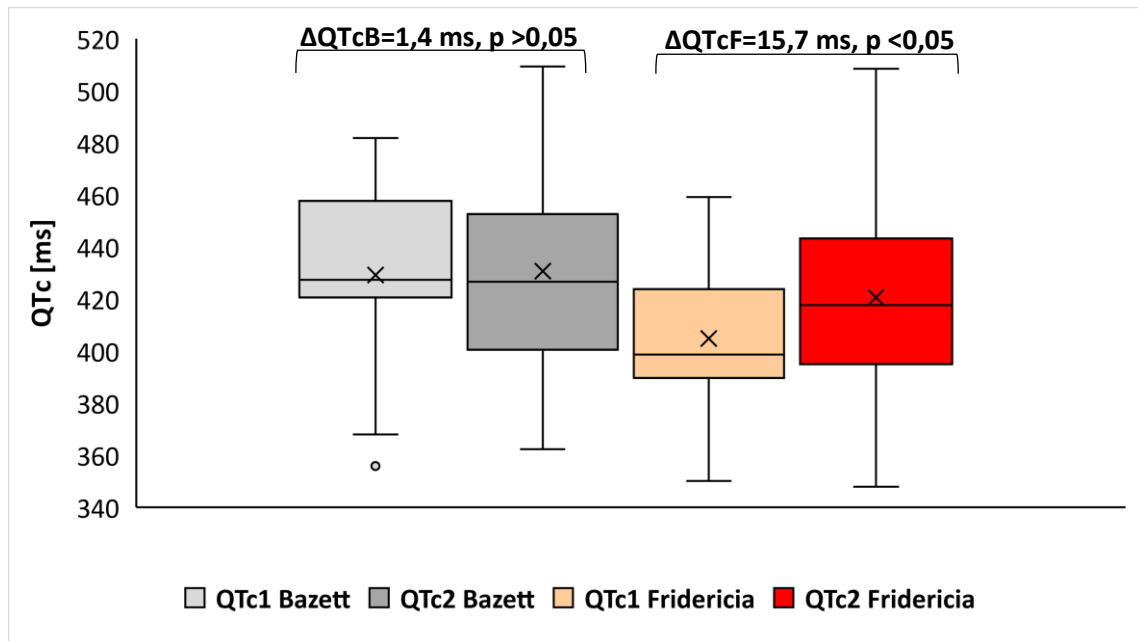
Graf 6. Incidencia kardiálnych nežiaducich javov v sledovanej populácii.



FIS fibrilácia siení, **EKG** elektrokardiogram, **KES** komorová extrasystola

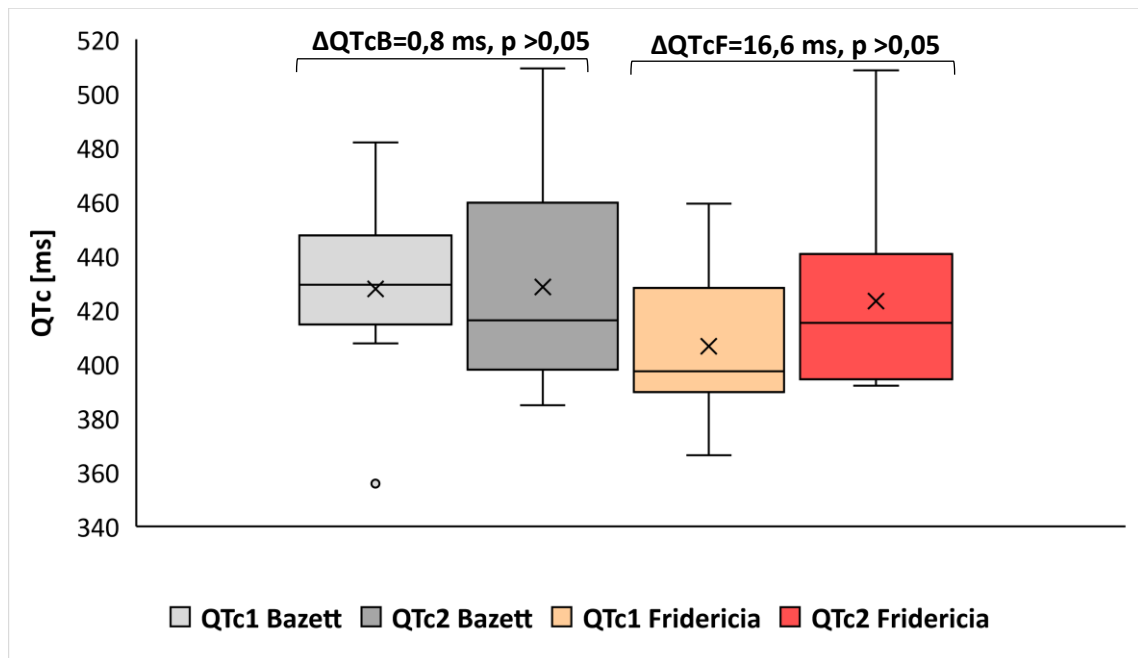
U pacientov s kardiálnymi nežiaducimi javmi došlo k signifikantnému predĺženiu QTcF o 15,7 ms ($404,9 \pm 28,7$ vs $420,6 \pm 36,2$; $p < 0,05$), ale predĺženie QTcB o 1,4 ms ($429,3 \pm 32,0$ vs $430,7 \pm 39,6$; $p < 0,05$) nebolo signifikantné (*Graf 9*). U pacientov s predčasne ukončenou pulznou terapiou kvôli kardiálnemu javu nebolo pozorované signifikantné predĺženie QTcF ($406,6 \pm 28,1$ vs $423,2 \pm 37,3$ ms; $p > 0,05$) ani QTcB ($427,7 \pm 34,8$ vs $428,5 \pm 41,5$ ms; $p > 0,05$) intervalu (*Graf 10*).

Graf 7. Predĺženie QTc u pacientov s kardiálnym nežiaducim javom.



$\Delta QTcB$ priemerné predĺženie QTcB, $\Delta QTcF$ priemerné predĺženie QTcF, **ms** milisekundy, **p** štatistická významnosť, **QTc1** QTc pred pulznou terapiou, **QTc2** QTc po pulznej terapii

Graf 8. Predĺženie QTc u pacientov s predčasným ukončením pulznej terapie kvôli kardiálnym nežiaducim javom.



$\Delta QTcB$ priemerné predĺženie QTcB, $\Delta QTcF$ priemerné predĺženie QTcF, **ms** milisekundy, **p** štatistická významnosť, **QTc1** QTc pred pulznou terapiou, **QTc2** QTc po pulznej terapii

3.2.6 Predĺženie QTcF nad patologické hranice

Kazuistiky mužov a žien, u ktorých došlo k predĺženiu QTcF nad patologické hranice sú uvedené v *Tabuľke 16* a kazuistiky predĺženia QTcB nad patologické hranice v *Tabuľke 17*. V *Tabuľke 18* sú popísaní pacienti, u ktorých došlo k rizikovému predĺženiu QTcF o >60 ms (okrem pacientov s $\Delta QTcF >60$ ms, ktorí sú uvedení v rámci *Tabuľky 16* a *Tabuľky 17*).

Tabuľka 16. Kazuistiky mužov s QTcF >450 ms a žien s QTcF >460 ms po pulznej terapii.

Pacient	QTcF2 (ms)	$\Delta QTcF$ (ms)	Počet RF	Charakteristika RF
1	483,2	89,1	0	Omeprazol***
2	478,7	88,0	1	Klarithromycin*, Omeprazol***
3	476,0	33,4	2	Vek ≥ 65 , FiS, ICBS, Omeprazol***, Sertralín***, FiS ako nežiaduci kardiálny jav počas pulznej terapie
4	467,1	31,5	0	Omeprazol***, HCTZ***
5	464,5	36,4	3	Vek ≥ 65 , ICBS, Ciprofloxacín*
6	461,2	15,4	2	Vek ≥ 65 , K ⁺ 3,5 mmol/l, Omeprazol***, HCTZ***
7	460,7	39,2	1	Vek ≥ 65 , Omeprazol***
8	454,4	80,3	0	Omeprazol***
9	508,5	49,3	3	♀, vek ≥ 65 , Citalopram*, Amiodaron*, Omeprazol***, predčasné ukočenie pulzov po dvoch pulzoch kvôli palpitácii a extrasystolám
10	504,4	17,5	5	♀, vek ≥ 65 , K ⁺ 3,4 mmol/l, ICBS, FiS, Omeprazol***, Hydroxychlorochin***
11	500,5	108,4	3	♀, K ⁺ 3,3 mmol/l, Ciprofloxacín*, Flukonazol*, Omeprazol***, Sertralín***, Piperacilín-tazobaktam***
12	477,8	91,3	2	♀, Ciprofloxacín*, Tiaprid**, Sertralín***, Pantoprazol***
13	475,7	39,9	3	♀, vek ≥ 65 , ICBS, Omeprazol***, HCTZ***
14	472,4	25,1	4	♀, vek ≥ 65 , FiS, Flukonazol*, Pantoprazol***
15	463,0	69,6	1	♀, Omeprazol***
16	462,5	85,8	2	♀, Ciprofloxacín*, Omeprazol***
17	460,8	38,7	2	♀, K ⁺ 3,5 mmol/l, Omeprazol***

QTcF2 QTc interval po pulznej terapii podľa Fridericia, **$\Delta QTcF$** priemerné predĺženie QTcF, **RF** rizikový faktor, **ms** milisekundy, **ICBS** ischemická choroba srdca, **FiS** fibrilácia siení, ♀ ženské pohlavie, **HCTZ** hydrochlorothiazid, *liečivo z kategórie I, ***liečivo z kategórie III

Tabuľka 17. Kazuistiky mužov s QTcB >450 ms a žien s QTcB >460 ms po pulznej terapii (okrem pacientov z Tabuľky 16).

Pacient	QTcB2 (ms)	Δ QTcB (ms)	Počet RF	Charakteristika RF
18	463,0	44,0	2	vek \geq 65, FiS, Omeprazol***
19	455,3	16,2	1	vek \geq 65, Tiaprid**, Omeprazol***, Piperacilin-tazobaktam***
20	481,6	-0,2	1	vek \geq 65, Omeprazol***, Indapamid***, predčasné ukončenie pulzov kvôli zmenám EKG
21	466,5	26,4	1	vek \geq 65, Omeprazol***
22	452,8	8,0	2	vek \geq 65, Ciprofloxacín*, Omeprazol***
23	459,0	15,3	1	Klarithromycín*, Flukonazol*, Omeprazol***
24	454,6	22,7	1	Escitalopram*, Omeprazol***
25	460,4	-4,6	1	Ciprofloxacín*, Omeprazol***
26	452,1	9,1	0	Omeprazol***
27	471,0	56,7	3	♀, vek \geq 65, Amiodaron*, Omeprazol***
28	466,1	40,0	3	♀, vek \geq 65, Ciprofloxacín*, Citalopram*, Flukonazol*, Omeprazol***
29	493,1	94,5	2	♀, vek \geq 65, Omeprazol***, Sertralín***, Hydroxychlorochin***
30	461,9	9,0	4	♀, vek \geq 65, FiS, ICBS, Omeprazol***, Propafenon***
31	461,1	38,8	4	♀, vek \geq 65, FiS, ICBS, Pantoprazol***, FiS ako nežiaduci jav počas pulznej terapie
32	475,3	-12,3	1	♀, Tramadol**, Omeprazol***
33	469,4	32,8	1	♀, Omeprazol***
34	476,0	18,6	2	♀, K ⁺ 3,5 mmol/l, Omeprazol***, Metronidazol***
35	472,9	4,4	1	♀, Omeprazol***, Hydroxychlorochin***
36	475,4	12,5	2	♀, Citalopram*, Omeprazol***, HCTZ***
37	460,9	9,2	2	♀, Ciprofloxacín*, Flukonazol*, Omeprazol***, Piperacilín-tazobaktam***, Metoklopramid***
38	460,8	116,6	1	♀, Omeprazol***

QTcB2 QTc interval po pulznej terapii podľa Bazzeta, **Δ QTcB** priemerné predĺženie QTcB, **RF** rizikový faktor, **ms** milisekundy, **ICBS** ischemická choroba srdca, **FiS** fibrilácia siení, ♀ ženské pohlavie, **HCTZ** hydrochlorothiazid, *liečivo z kategórie I, **liečivo z kategórie II, ***liečivo z kategórie III

Tabuľka 18. Kazuistiky predĺženia QTcF a QTcB o >60 ms (okrem pacientov z Tabuľky 16 a z Tabuľky 17).

Číslo pacienta	QTcF2 (ms)	ΔQTcF (ms)	Počet RF	Charakteristika RF
40	444,5	88,8	0	Omeprazol***
41	447,0	69,7	1	Klarithromycín*, Flukonazol*, Omeprazol***, Piperacilín-tazobaktam***
42	421,5	67,6	2	♀, vek ≥65, Norfloxacin**, Omeprazol***
43	458,3	75,9	2	♀, vek ≥65, Hydroxychlorochin***, Omeprazol***, Sertralín***
44	445,7	94,1	1	♀, Omeprazol***
45	414,7	62,1	1	♀, Omeprazol***
Číslo pacienta	QTcB2 (ms)	ΔQTcB (ms)	Počet RF	Charakteristika RF
46	458,4	65,8	1	♀, Omeprazol***

QTcF2 QTc po pulznej terapii podľa Fridericia, **ΔQTcF** priemerné predĺženie QTcF, **RF** rizikový faktor, **ms** milisekundy ♀ ženské pohlavie, **QTcB2** QTc po pulznej terapii podľa Bazzeta, **ΔQTcB** priemerné predĺženie QTcB, *liečivo z kategórie I, **liečivo z kategórie II, ***liečivo z kategórie III

4. DISKUSIA

Methyprednisolon nie je v súčasnej dobe zaradený v žiadnej z CredibleMeds kategórií liečiv s rizikom predĺženia QTc intervalu a TdP (9). V priebehu nášho sledovania boli publikované 2 štúdie (103, 104), ktorých cieľom bolo zhodnotiť vplyv vysokých i.v. dávok MP na ukazovatele ventrikulárnej repolarizácie. Výsledky Altunbas et al. ukazujú značné predĺženie QTcB intervalu po pulznej terapii (103), čo bolo potvrdené aj v našej práci. Avšak limitom práce Altunbas et al. je malá vzorka pacientov a to, že pri hodnotení predĺženia QTc intervalu vplyvom pulznej terapie neboli zohľadnené žiadne rizikové faktory, ktoré môžu mať na QTc hodnoty vplyv. V ďalšej práci bola potvrdená signifikantne väčšia hodnota QTc disperzie (rozdiel maximálnej a minimálnej hodnoty QTc na povrchu EKG) po pulznej terapii, avšak táto štúdia nebola uskutočnená na reumatických pacientoch (104).

Výhodou našej práce je, že QT interval bol korigovaný použitím oboch rovníc, čo nám umožnilo porovnať predĺženie QTc intervalu Bazzetovou a Fridericiovou formulou. Hoci je Bazzetova rovnica najčastejšie používaná pri výpočte QTc v klinických podmienkach – naše výsledky sú v zhode s ďalšími autormi, ktorí uvádzajú tendenciu nadhodnocovania alebo podhodnocovania QTc predĺženia v prípade krajných tepových frekvencií (14), a preto Fridericiova rovnica vykazovala častejšie poruchy v predĺžení QTc a zmeny QTcF lepšie korelovali s niektorými rizikovými faktormi.

Výhodou našej štúdie je, že z celkového počtu zahrnutých pulzných terapií bolo EKG dostupné a hodnotiteľné až v 94,2 % prípadov, čo umožnilo sledovať individuálne predĺženie QTc intervalu vplyvom pulznej liečby u každého pacienta použitím párového t testu.

Ďalšou výhodou je, že v našej práci boli cielene analyzované aj rizikové faktory s potenciálom predĺžovať QTc interval a ich vplyv na QTc predĺženie bol stanovený univariantou analýzou. Pozorovaný bol signifikantný vplyv pohlavia a napriek tomu, že ženské pohlavie je uvádzané v literatúre ako rizikovejšie z hľadiska QTc predĺženia (31, 32), v našom súbore pacientov bolo pozorované výraznejšie predĺženie u mužov po pulznej terapii GK. Vstupné hodnoty QTcB aj QTcF boli v našom súbore u žien dlhšie ako u mužov, čo potvrdzuje výsledky Heemskerk et al (40).

Mnoho liečiv má potenciál predĺžovať QTc intervalu. O antiarytmikách (napríklad sotalol, quinidín) je veľmi dobre známe, že nesú aj riziko TdP. Mechanizmus, ktorým tieto liečivá vedú k TdP sa nelíši od ostatných liečiv, a tak môže byť predpokladané, že zvýšená incidencia TdP reflektuje zvýšené riziko medzi pacientmi s určitými formami kardiovaskulárnych ochorení, ktoré sú liečené práve týmito liečivami (128). V našej populácii bolo pozorované signifikantné

predĺženie QTcF u pacientov s fibriláciou siení v osobnej anamnéze. U pacientov s AH bolo pozorované signifikantné predĺženie QTcB aj QTcF intervalu. Vplyv ICHS a IM na QTc predĺženie nebol signifikantný.

Podľa Trojak et al. (43) výsledkov univariantnej analýzy bola preukázaná signifikantná inverzná korelácia medzi hypokalémiou a predĺžením QTc intervalu a hypokalémia bola nezávislým rizikovým faktorom QTc predĺženia. V našej univariantnej analýze nebol potvrdený signifikantný vplyv hypokalémie ($K^+ \leq 3,5$ mmol/l) na predĺženie QTc intervalu. Napriek tomu, že v našej populácii bola u niektorých pacientov identifikovaná vstupná hypokalémia, u žiadneho z týchto pacientov nebola prítomná aj výstupná hypokalémia, čo ukazuje na správnu minimalizáciu rizika výskytu arytmií spôsobených hypokalémiou počas pulznej terapie v praxi.

Regulačné autority odporúčajú vyhnúť sa konkomitantnému používaniu viacerých QTc predĺžujúcich liečiv, aby sa predchádzalo aditívnemu QTc predĺženiu a arytmiám. V nami sledovanej populácii s rastúcim počtom QTc predĺžujúcich liečiv (bez ohľadu na príslušnosť do niektorej z rizikových kategórií) sa predĺženie QTc intervalu v populácii 1 zdalo byť aditívne, avšak táto zdánlivá asociácia nebola potvrdená lineárnou regresiou (pretože model lineárnej regresie v tomto prípade nebolo možné použiť), čo sa nezhoduje so závermi Rotterdamskej štúdie, v ktorej bolo zistené, že prídanie druhého alebo tretieho QTc predĺžujúceho liečiva nevedlo k signifikantnému predĺženiu QTcB (106).

Limitom našej práce je, že nie je možné stanoviť vplyv jedného rizikového liečiva z jednotlivých rizikových kategórií (podľa CredibleMeds) na predĺženie QTc intervalu, keďže bolo identifikovaných zopár jedincov (rádovo v jednotkách) užívajúcich iba jedno rizikové liečivo. Podľa štúdie (106) došlo k väčšiemu predĺženiu QTcB u pacientov užívajúcich jedno liečivo so známym rizikom QTc predĺženia ako u pacientov s jedným liečivom s možným rizikom QTc predĺženia podľa CredibleMeds. Taktiež z našich výsledkov nie je možné určiť vzťah medzi počtom rizikových liečiv z jednotlivých kategórií a QTc predĺžením, pretože univariantná analýza neumožňuje sledovať vplyv kombinácií rizikových liečiv na predĺženie QTc intervalu a vplyv liečiv z ostatných rizikových kategórií nemôže byť pri hodnotení zanedbaný. Jednotlivé rizikové liečivá preto boli obodované podľa RISQ-PATH skóre a vplyv kombinácií bol hodnotený ANOVA testom, ktorého výsledky ukazujú signifikantné rozdiely v predĺžení QTcF pri rôznom počte bodov. V literatúre neboli nájdené zhodné výsledky, ktoré by potvrdzovali teóriu, že s rastúcim počtom užívaných QTc predĺžujúcich liečiv dochádza k väčšiemu predĺženiu QTc intervalu. Konkomitantné užívanie viacerých liečiv so známym rizikom vo vyššie uvedenej Rotterdamskej štúdii (106) nebolo asociované s prídavným predĺžením QTc intervalu v porovnaní s užívaním jedného liečiva z tejto skupiny. Naopak, v štúdii Meid et al. (107) bolo pozorované aditívne riziko

QTc predĺženia s rastúcim počtom liečiv zo skupiny so známym alebo podmieneným rizikom QTc predĺženia a v štúdií Heemskerk et al. (40) bol nájdený dlhší QTcB interval u pacientov s dvoma liečivami so známym rizikom v porovnaní s pacientmi s jedným rizikovým liečivom.

V nami sledovanej populácii boli prítomní jednak pacienti bez RF a pacienti s RF, u ktorých nebol potvrdený vplyv na QTc predĺženie. Na základe týchto výsledkov je možné uvažovať o tom, že predĺženie QTc intervalu mohlo byť spôsobené práve pulznou terapiou MP. Avšak, tu sa ukazuje nevýhoda prierezových štúdií, ktoré nie sú vhodné na analýzu výskytu vzácných javov, a teda nebolo možné preukázať kauzalitu u všetkých pacientov, ale u pacientov bez RF je možné o tejto kauzalite uvažovať.

Priemerné predĺženie QTc intervalu v rámci celej populácie bolo síce nižšie ako stanovené rizikové predĺženie QTc, ktoré môže viesť k rozvoju život ohrozujúcich ventrikulárnych arytmií, v našej populácii sa vyskytli aj prípady, u ktorých tieto hraničné limity boli prekročené, z čoho plynie možné riziko rozvoja TdP počas pulznej terapie GK napriek tomu, že sa tieto komorové arytmie v našej populácii nevyskytli. V priebehu sledovania boli identifikované kardiálne nežiaduce javy, ktoré až v polovici prípadov boli natoľko závažné, že ošetrojúcich lekárov viedli k predčasnému ukočneniu pulznej terapie GK. Na základe našich výsledkov a výsledkov vyššie zmienených publikovaných štúdií a kazuistik je teda zjavné, že pulzné podanie glukokortikoidov má istý proarytmogénny potenciál, a preto je potrebné pri pulznej terapii glukokortikoidmi správne minimalizovať z toho plynúce kardiálne riziká. Nástrojom na minimalizáciu rizika môže byť napríklad algoritmus SAZE (signál rizika, analýza rizika, zmeranie rizika, eliminácia rizika) (129).

Signál zvýšeného rizika TdP môže byť odhalený už pri prijíme pacienta, ak je z jeho anamnézy zrejmá rodinná história dlhého QT intervalu alebo kombinácia rizikových liečiv z hľadiska QTc predĺženia. Ďalšími signálmi ešte pred podaním pulzu môžu byť výsledky laboratórnych testov ukazujúce na elektrolytové poruchy (hypokalémia, hypomagnezémia, hypokalcémia) alebo predĺžené vstupné QTc hodnoty. V dobe podania pulzu môžu byť signálom subjektívne problémy pacienta (dýchavičnosť, palpitácie, závraty).

Na zmeranie rizika je potrebné identifikovať všetky RF prítomné u daného pacienta a zhodnotiť jeho rizikovosť pomocou dostupných rizikových skóre.

Riziko rozvoja TdP môže byť následne eliminované použitím nástrojov pre minimalizáciu rizika. Jedným z týchto nástrojov je monitorovanie EKG počas pulznej terapie, ktoré umožňuje monitorovať nežiaduci účinok pulznej terapie (predĺženie QTc intervalu) a taktiež monitorovať komplikácie pulznej terapie (arytmie) a v prípade potreby umožňuje okamžitý zásah. Ďalším

nástrojom je monitorovanie ovplyvniteľných RF (sérové koncentrácie elektrolytov - K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}) a neovplyvniteľných RF (informácie o ochorení srdca a zápalových ochoreniach, o vplyve genetiky). Na minimalizáciu rizika TdP slúži aj revízia farmakoterapie - substitúcia draslíka pomocou farmák a u pacientov so vstupným predĺženým QTc intervalom je vhodné zvážiť potrebu užívania QTc predlžujúcich liečiv, prípadne zvoliť menej rizikovú alternatívu. Minimalizovať riziko TdP je možné aj poučením pacienta o varovných symptómoch (palpitácie, dýchavičnosť, závraty), na ktoré má upozorniť ošetrojúci personál počas pulznej terapie.

Výhodou našej práce je, že okrem sledovania predĺženia QTc intervalu bolo možné hodnotiť aj to, akým spôsobom je riziko TdP minimalizované v reálnej klinickej praxi. Z vyššie spomenutých nástrojov sa v reálnej klinickej praxi štandardne monitoruje EKG pred a počas pulznej terapie, avšak monitorované sú až komplikácie (arytmie) pulznej terapie. Korekcia QT intervalu na QTc nie je bežnou praxou. Z ovplyvniteľných RF sú štandardne monitorované iba hladiny draslíka a z neovplyvniteľných RF majú lekári k dispozícii informácie o kardiálnych a zápalových komorbiditách, genetický skrining s cieľom odhaliť kongenitálne formy LQTS sa v bežnej praxi nerobí. Z revízie farmakoterapie sa využíva substitúcia draslíka pomocou farmák.

Naša práca má aj svoje limity, ktoré plynú najmä z jej retrospektívneho charakteru, ktorý umožňuje pracovať iba s dátami, ktoré sú štandardne sledované a zaznamenávané počas hospitalizácie na danom oddelení. Jedným z limitov je neúplnosť biochemických parametrov, pretože monitorovanie hladín vápnika a horčíka nepatrí medzi rutinné vyšetrenie a poruchy týchto minerálov môžu viesť k predĺženiu QTc intervalu. Taktiež neboli dostupné hodnoty CRP, ktoré by umožnili sledovať vplyv zápalu na QTc predĺženie, hodnoty glomerulárnej filtrácie pre prípad potreby úpravy dávkovania renálne eliminovaných QTc predlžujúcich liečiv ani dávkovacie schémy rizikových liečiv, ktoré by umožnili zohľadniť vplyv celkovej dávky rizikových liečiv na QTc predĺženie. Ďalším limitom je hodnotenie dát univariantnou analýzou, ktorá síce umožňuje hodnotenie vplyvu jednotlivých faktorov na predĺženie QTc intervalu, ale neumožňuje stanoviť vplyv samotnej pulznej terapie GK na QTc hodnoty a vplyv kombinácií rizikových liečiv a RF na predĺženie QTc intervalu. Na odstránenie týchto limitov do budúcnosti navrhujeme multivariantnú analýzu.

5. ZÁVER

V tejto diplomovej práci bol analyzovaný vplyv pulznej terapie glukokortikoidmi na EKG, obzvlášť na QT interval u pacientov liečených na II. internej gastroenterologickej klinike Fakultnej nemocnice v Hradci Králové. Predĺženie QT intervalu nad stanovené limity je rizikové z hľadiska rozvoja život ohrozujúcich ventrikulárnych arytmií typu Torsades de Pointes a v našej kohorte bolo toto predĺženie pozorované u niekoľkých pacientov. Na predĺženie QT intervalu však môže mať vplyv viacero rizikových faktorov, ktoré boli v tejto práci analyzované. Signifikantný vplyv na predĺženie QTc intervalu bol pozorovaný u pacientov s anamnézou fibrilácie siení, arteriálnej hypertenzie a u mužského pohlavia, hoci rizikovejšie na predĺženie QTc intervalu sú ženy. Vplyv ostatných rizikových faktorov na predĺženie QTc v našej populácii nebol signifikantný. Počas nášho sledovania bolo identifikovaných 19 (6,2 %) kardiálnych nežiaducich javov u 18 (5,9 %) pulzných terapií, 9 (2,9 %) z pulzných terapií bolo predčasne ukončených kvôli kardiálnemu nežiaducemu javu, medzi nimi nebol žiaden prípad komorovej arytmie.

Pulzná terapia MP teda môže byť považovaná za relatívne bezpečnú a pri správnej minimalizácii kardiálnych rizík prevažuje benefit tejto terapie nad potenciálnym rizikom arytmií, ktoré plynie z pozorovaného predĺženia QT nad hraničné hodnoty. Riziko TdP môže byť minimalizované paušálnym monitorovaním EKG a korekciou QT intervalu na QTc interval pred a po podaní pulzov MP u všetkých pacientov indikovaných k tejto liečbe, monitorovaním sérových koncentrácií elektrolytov a korekciou prípadných abnormalít. Pri minimalizácii rizika je dôležitá aj rola klinického farmaceuta v revízii farmakoterapie týchto pacientov s cieľom identifikovať rizikové liečivá z hľadiska QT predĺženia a zhodnotiť potrebu tejto terapie, prípadne navrhnúť terapeutické alternatívy.

6. POUŽITÉ SKRATKY

ADECA	Adverse Drug Event Causality Analysis
AIM	akútny infarkt myokardu
AH	arteriálna hypertenzia
AP	akčný potenciál
ATP	adenozíntrifosfát
AZCERT	The Arizona Center for Education and Research on Therapeutics
BMI	„body mass index“ - index telesnej hmotnosti
cGKR	cytosolický glukokortikoidný receptor
CI	konfidenčný interval
CYP450	cytochróm P450
CRP	C-reaktívny proteín
EAD	„early afterdepolarization“ - predčasná depolarizácia
EF	ejekčná frakcia
EKG	elektrokardiogram
FAERS	„FDA Adverse Event Reporting System“ - Systém hlásenia nežiaducich javov
FCH	fluorochinolóny
FDA	„Food and Drug Administration“ - Úrad pre kontrolu potravín a liečiv
FiS	fibrilácia siení
FSH	folikuly stimulujúci hormón
GK	glukokortikoidy
HCTZ	hydrochlorothiazid
hERG	human ether-à-go-go-related gén
HĽK	hypertrofia ľavej komory
i.v.	intravenózne
ICHS	ischemická choroba srdca
IFN- γ	interferón γ

I_{Kr}	rýchlo sa aktivujúce K^+ kanály
I_{Ks}	pomaly sa aktivujúce K^+ kanály
I_{CaL}	L-typ Ca^{2+} kanálov
$I_{Na^+/Ca^{2+}}$	Na^+ - Ca^{2+} výmenník
I_{Na}	Na^+ kanály
IC_{50}	inhibičná koncentrácia potrebná na inhibíciu procesu o polovicu
IgG	imunoglobulín G
IL	interleukín
IM	infarkt myokardu
JT_{pikC}	upravený JT_{pik} interval
$[K^+]$	koncentrácia draslíka
$[K^+]_{Ex}$	extracelulárna koncentrácia draslíka
KCNQ1	gén kódujúci pór-formujúcu α podjednotku I_{Ks}
KCNE1	gén kódujúci regulačnú β podjednotku I_{Ks}
KCNH2	gén kódujúci pór-formujúcu α podjednotku I_{Kr}
KVO	kardiovaskulárne ochorenia
log OR	logaritmus pomeru šancí
LČ	liečivo
LQTS	„long QT syndrome“ – syndróm dlhého QT intervalu
mEq/L	miliiekvivalent/liter
mGKR	membránovo-viazané glukokortikoidné receptory
MP	methylprednisolon
n	celkový počet
OR	„odds ratio“ – pomer šancí
p	štatistická významnosť
PT	piperacilin-tazobaktam
p.o.	perorálne

RA	reumatoidná artritída
RF	rizikový faktor
SAZE	signál rizika, analýza rizika, zmeranie rizika, eliminácia rizika
SCN5A	gén kódujúci pór-formujúcu α podjednotku I_{Na} kanálu
SLE	systémový lupus erythematosus
SSRI	selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu
TdP	Torsades de Pointes
TNF- α	tumor nekrotizujúci faktor α
QTc	„QT corrected“ – QT interval korigovaný podľa RR intervalu
QTc1	QTc pred pulznou terapiou
QTc2	QTc po pulznej terapii
QTcB	QTc podľa Bazzeta
QTcB1	QTc podľa Bazzeta pred pulznou terapiou
QTcB2	QTc podľa Bazzeta po pulznej terapii
QTcF	QTc podľa Fridericia
QTcF1	QTc podľa Fridericia pred pulznou terapiou
QTcF2	QTc podľa Fridericia po pulznej terapii
Δ QTcF	predĺženie QTcF
Δ QTcB	predĺženie QTcB
WHO	„World Health Organization“ – Svetová zdravotnícka organizácia
*	liečivo z kategórie I
**	liečivo z kategórie II
***	liečivo z kategórie III

7. PREZENTÁCIA VÝSLEDKOV

7.5.2019	XVI. ročník Nadnárodní studentské vědecké konference
16.4.2019	XXVII. ročník Studentské vědecké konference umiestnenie: 2. miesto
23.11.-24.11.2018	XX. symposium klinické farmacie René Macha posterová sekcia
19.4.2018	XXVI. ročník Studentské vědecké konference

8. ZOZNAM TABULIEK

Tabuľka 1. Indikácie pre vysokodávkovú intravenóznú steroidnú terapiu	12
Tabuľka 2. Výpočet rizikového skóre pre predĺženie QTc intervalu	20
Tabuľka 3. RISQ-PATH skóre	22
Tabuľka 4. Liečivá s možným rizikom TdP a mechanizmus predĺženia QT intervalu.	34
Tabuľka 5. Liečivá s podmieneným rizikom TdP a mechanizmus predĺženia QT intervalu.	35
Tabuľka 6. Základné demografické údaje sledovanej populácie.	47
Tabuľka 7. Základné ochorenia sledovanej populácie a indikácie pulznej terapie.	48
Tabuľka 8. Vplyv rizikových faktorov na predĺženie QTcF v populácii 1.	51
Tabuľka 9. Vplyv rizikových faktorov na predĺženie QTcB v populácii 1.	52
Tabuľka 10. Kategorizácia a prevalencia QTc predĺžujúcich liečiv v populácii 1.	53
Tabuľka 11. Vplyv kumulácie rizikových liečiv (bez ohľadu na kategóriu) na QTc predĺženie v populácii 1, 1a, 1b.	54
Tabuľka 12. Vplyv celkového počtu bodov rizikových liečiv podľa RISQ-PATH skóre na Δ QTc. .	55
Tabuľka 13. Vplyv kumulácie rizikových faktorov na predĺženie QTc.	56
Tabuľka 14. Prevalencia QTc predĺženia u pacientov bez rizikových faktorov.	57
Tabuľka 15. Vplyv hlavnej diagnózy na QTc predĺženie.	58
Tabuľka 16. Kazuistiky mužov s QTcF >450 ms a žien s QTcF >460 ms po pulznej terapii.	61
Tabuľka 17. Kazuistiky mužov s QTcB >450 ms a žien s QTcB >460 ms po pulznej terapii (okrem pacientov z Tabuľky 16).	62
Tabuľka 18. Kazuistiky predĺženia QTcF a QTcB o >60 ms (okrem pacientov z Tabuľky 16 a z Tabuľky 17).	63

9. ZOZNAM OBRÁZKOV

Obrázok 1. EKG krivka a QT interval.....	13
Obrázok 2. Akčný potenciál bunky myokardu a vplyv jednotlivých iónových kanálov.....	15
Obrázok 3. Mechanizmus predĺženia QT intervalu	17
Obrázok 4. Mnohonásobná predčasná depolarizácia.....	17
Obrázok 5. Liečba Torsades de Pointes.....	18
Obrázok 6. Algoritmus triedenia liečiv do jednotlivých skupín podľa rizika TdP.	27

10. ZOZNAM GRAFOV

Graf 1. Predĺženie QTc po pulznej terapii v populácii 1.	49
Graf 2. Predĺženie QTc intervalu po pulznej terapii u žien.....	49
Graf 3. Predĺženie QTc intervalu po pulznej terapii u mužov.	50
Graf 4. Prevalencia rizikových liečiv u pacientov so skrátením QTc počas pulznej terapie.	56
Graf 5. Priemerné QTc predĺženie u pacientov bez rizikových faktorov pre QTc predĺženie.	57
Graf 6. Incidencia kardiálnych nežiaducich javov v sledovanej populácii.....	59
Graf 7. Predĺženie QTc u pacientov s kardiálnym nežiaducim javom.	60
Graf 8. Predĺženie QTc u pacientov s predčasným ukončením pulznej terapie kvôli kardiálnym nežiaducim javom.	60

11. POUŽITÁ LITERATÚRA

1. Buttgereit F, da Silva JAP, Boers M, Burmester GR, Cutolo M, Jacobs J, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2002;61(8):718-22.
2. Šenolt L. Glukokortikoidy. In: Pavelka K, Vencovský J, Šenolt L, Horák P, Olejárová M, Tomčík M, et al. *Farmakoterapie revmatických onemocnění*. Praha: Maxdorf; 2017. 347 p.
3. Romano C, Sirotti V, Farinano V, Luiso V, Solaro E, De Sio C, et al. Atrial fibrillation following therapy with high-dose i.v. methylprednisolone: A brief case-based review. *European Journal of Rheumatology*. 2017;4(3):231-3.
4. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Zorzon M, Cazzato G. Recurrent atrial fibrillation associated with pulse administration of high doses of methylprednisolone: a possible prophylactic treatment. *Eur J Neurol*. 7. England 2000. p. 130.
5. Kumari R, Uppal SS. First report of supraventricular tachycardia after intravenous pulse methylprednisolone therapy, with a brief review of the literature. *Rheumatology International*. 2005;26(1):70-3.
6. Sodero A, Squitieri M, Mazzeo S, Pasca M, Mata S, Pieri F, et al. Acute Symptomatic Sinus Bradycardia in High-Dose Methylprednisolone Therapy in a Woman With Inflammatory Myelitis: A Case Report and Review of the Literature. *Clinical Medicine Insights-Case Reports*. 2019;12:5.
7. Belmonte MA, Cequiere A, Roigescofet D. SEVERE VENTRICULAR ARRHYTHMIA AFTER METHYLPREDNISOLONE PULSE THERAPY IN RHEUMATOID-ARTHRITIS. *Journal of Rheumatology*. 1986;13(2):477-9.
8. Vandenberg B, Vandael E, Robyns T, Vandenberghe J, Garweg C, Foulon V, et al. Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring? *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(6):e003264.
9. Woosley RL HC, Gallo T, Tate J, Woosley D and Romero KA. *QTdrugs List* [Available from: www.CredibleMeds.org]. (Accessed: 22nd March 2019).
10. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU SOLU-MEDROL. Státní útav pro kontrolu léčiv. [Available from: www.sukl.cz]. (Accessed: 8th May 2019).
11. Stahn C, Buttgereit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2008;4(10):525-33.
12. Parker BJ, Bruce IN. High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(6):387-93.
13. Sinha A, Bagga A. Pulse steroid therapy. *Indian J Pediatr*. 2008;75(10):1057-66.
14. Trinkley KE, Page RL, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Current Medical Research and Opinion*. 2013;29(12):1719-26.
15. Letsas KP, Efremidis M, Filippatos GS, Sideris AM. Drug-induced long QT syndrome. *Hellenic J Cardiol*. 2007;48(5):296-9.
16. Rautaharju Pentti M, Surawicz B, Gettes Leonard S. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *Circulation*. 2009;119(10):e241-e50.
17. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibling WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121(8):1047-60.
18. Gibbs C, Thalamus J, Heldal K, Holla OL, Haugaa KH, Hysing J. Predictors of mortality in high-risk patients with QT prolongation in a community hospital. *Europace*. 2018;20(F11):f99-f107.

19. Guidance for industry: E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. Rockville, MD : U.S. Dept. of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research : Center for Biologics Evaluation and Research 2005.
20. Rampe D, Brown AM. A history of the role of the hERG channel in cardiac risk assessment. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2013;68(1):13-22.
21. Guo J, Wang T, Yang T, Xu J, Li W, Fridman MD, et al. Interaction between the cardiac rapidly (IKr) and slowly (IKs) activating delayed rectifier potassium channels revealed by low K+-induced hERG endocytic degradation. *J Biol Chem*. 2011;286(40):34664-74.
22. Prokeš M SJ. Prodloužení intervalu QT zp ũsobené léky. *Medicína pro praxi*. 2014;11:34-9.
23. Wilders R, Verkerk AO. Long QT Syndrome and Sinus Bradycardia-A Mini Review. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:106.
24. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol*. 2016;594(9):2459-68.
25. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: a comprehensive review. *TheScientificWorldJournal*. 2012;2012:212178-.
26. Guo J, Wang T, Yang T, Xu J, Li W, Fridman MD, et al. Interaction between the cardiac rapidly (IKr) and slowly (IKs) activating delayed rectifier potassium channels revealed by low K+-induced hERG endocytic degradation. *The Journal of biological chemistry*. 2011;286(40):34664-74.
27. Drew Barbara J, Ackerman Michael J, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. *Circulation*. 2010;121(8):1047-60.
28. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Canadian Pharmacists Journal*. 2016;149(3):139-52.
29. Muensterman ET, Tisdale JE. Predictive Analytics for Identification of Patients at Risk for QT Interval Prolongation: A Systematic Review. *Pharmacotherapy*. 2018;38(8):813-21.
30. Zeltser D, Justo D, Halkin A, Prokhorov V, Heller K, Viskin S. Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(4):282-90.
31. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, et al. Development and Validation of a Risk Score to Predict QT Interval Prolongation in Hospitalized Patients. *Circulation-Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2013;6(4):479-87.
32. Vandael E, Vandenberg B, Vandenberghe J, Spriet I, Willems R, Foulon V. Development of a risk score for QTc-prolongation: the RISQ-PATH study. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2017;39(2):424-32.
33. Bazett HC. AN ANALYSIS OF THE TIME-RELATIONS OF ELECTROCARDIOGRAMS. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2006;2(2):177-94.
34. Drici MD. Influence of gender on drug-acquired long QT syndrome. *European Heart Journal Supplements*. 2001;3(suppl_K):K41-K7.
35. Ravens U. Sex differences in cardiac electrophysiology. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2018;96(10):985-90.
36. Zhang Y, Ouyang P, Post WS, Dalal D, Vaidya D, Blasco-Colmenares E, et al. Sex-steroid hormones and electrocardiographic QT-interval duration: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2011;174(4):403-11.
37. Sims C, Reisenweber S, Viswanathan Prakash C, Choi B-R, Walker William H, Salama G. Sex, Age, and Regional Differences in L-Type Calcium Current Are Important Determinants of Arrhythmia Phenotype in Rabbit Hearts With Drug-Induced Long QT Type 2. *Circulation Research*. 2008;102(9):e86-e100.

38. Papp R, Bett GCL, Lis A, Rasmusson RL, Baczko I, Varro A, et al. Genomic upregulation of cardiac Cav1.2alpha and NCX1 by estrogen in women. *Biol Sex Differ*. 2017;8(1):26.
39. Abehsira G, Bachelot A, Badilini F, Koehl L, Lebot M, Favet C, et al. Complex Influence of Gonadotropins and Sex Steroid Hormones on QT Interval Duration. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(7):2776-84.
40. Heemskerk CPM, Pereboom M, van Stralen K, Berger FA, van den Bemt P, Kuijper AFM, et al. Risk factors for QTc interval prolongation. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;74(2):183-91.
41. Kuusela J, Larsson K, Shah D, Prajapati C, Aalto-Setälä K. Low extracellular potassium prolongs repolarization and evokes early afterdepolarization in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Biology Open*. 2017;6(6):777-84.
42. Marill KA, Miller ES. Hypokalemia in women and methadone therapy are the strongest non-cardiologic factors associated with QT prolongation in an emergency department setting. *Journal of Electrocardiology*. 2017;50(4):416-23.
43. Trojak B, Astruc K, Pinoit JM, Chauvet-Gelinier JC, Ponavoy E, Bonin B, et al. Hypokalemia is associated with lengthening of QT interval in psychiatric patients on admission. *Psychiatry Research*. 2009;169(3):257-60.
44. Woosley RL, Romero K, Heise CW, Gallo T, Tate J, Woosley RD, et al. Adverse Drug Event Causality Analysis (ADECA): A Process for Evaluating Evidence and Assigning Drugs to Risk Categories for Sudden Death. *Drug Saf*. 2017;40(6):465-74.
45. Kang J, Wang L, Chen XL, Triggler DJ, Rampe D. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG. *Mol Pharmacol*. 2001;59(1):122-6.
46. Noel GJ, Natarajan J, Chien SC, Hunt TL, Goodman DB, Abels R. Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2003;73(4):292-303.
47. Chen Q, Liu YM, Liu Y, Mendzelevski B, Chanter D, Pu HH, et al. Orally administered moxifloxacin prolongs QTc in healthy Chinese volunteers: a randomized, single-blind, crossover study. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2015;36(4):448-53.
48. Chou HW, Wang JL, Chang CH, Lai CL, Lai MS, Chan KA. Risks of cardiac arrhythmia and mortality among patients using new-generation macrolides, fluoroquinolones, and beta-lactam/beta-lactamase inhibitors: a Taiwanese nationwide study. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):566-77.
49. Inghammar M, Svanström H, Melbye M, Pasternak B, Hviid A. Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study. *Bmj-British Medical Journal*. 2016;352:8.
50. Taubel J, Ferber G, Fernandes S, Camm AJ. Diurnal Profile of the QTc Interval Following Moxifloxacin Administration. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;59(1):35-44.
51. Qirjazi E, McArthur E, Nash DM, Dixon SN, Weir MA, Vasudev A, et al. Risk of Ventricular Arrhythmia with Citalopram and Escitalopram: A Population-Based Study. *Plos One*. 2016;11(8):18.
52. Carceller-Sindreu M, de Diego-Adelino J, Portella MJ, Garcia-Moll X, Figueras M, Fernandez-Vidal A, et al. Lack of relationship between plasma levels of escitalopram and QTc-interval length. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2017;267(8):815-22.
53. Chung H, Kim A, Lim KS, Park SI, Yu KS, Yoon SH, et al. Pharmacokinetics and effect on the corrected QT interval of single-dose escitalopram in healthy elderly compared with younger adults. *International Clinical Psychopharmacology*. 2017;32(1):20-6.
54. Kim A, Lim KS, Lee H, Chung H, Yoon SH, Yu KS, et al. A thorough QT study to evaluate the QTc prolongation potential of two neuropsychiatric drugs, quetiapine and escitalopram, in healthy volunteers. *International Clinical Psychopharmacology*. 2016;31(4):210-7.
55. Maljuric NM, Noordam R, Aarts N, Niemeijer MN, van den Berg ME, Hofman A, et al. Use of selective serotonin re-uptake inhibitors and the heart rate corrected QT interval in a real-life

- setting: the population-based Rotterdam Study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;80(4):698-705.
56. Ojero-Senard A, Benevent J, Bondon-Guitton E, Durrieu G, Chebane L, Araujo M, et al. A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology*. 2017;234(20):3075-81.
57. Astrom-Lilja C, Odeberg JM, Ekman E, Hagg S. Drug-induced torsades de pointes: a review of the Swedish pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(6):587-92.
58. Thummel KE, Wilkinson GR. In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1998;38:389-430.
59. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38(1):41-57.
60. Han SN, Zhang Y, Chen Q, Duan YY, Zheng TH, Hu XJ, et al. Fluconazole inhibits hERG K⁺ channel by direct block and disruption of protein trafficking. *European Journal of Pharmacology*. 2011;650(1):138-44.
61. Kiehn J, Thomas D, Karle CA, Schols W, Kubler W. Inhibitory effects of the class III antiarrhythmic drug amiodarone on cloned HERG potassium channels. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 1999;359(3):212-9.
62. Nafrialdi, Kurniawan TG, Setiawati A, Makmun LH. QT interval prolongation associated with amiodarone use in Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta. *Acta Med Indones*. 2014;46(4):292-7.
63. Kotake Y, Kurita T, Akaiwa Y, Yasuoka R, Motoki K, Kobuke K, et al. Intravenous amiodarone homogeneously prolongs ventricular repolarization in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmia. *J Cardiol*. 2015;66(2):161-7.
64. Matsukura S, Nakamura Y, Cao X, Wada T, Izumi-Nakaseko H, Ando K, et al. Anti-atrial Fibrillatory Versus Proarrhythmic Potentials of Amiodarone: A New Protocol for Safety Evaluation In Vivo. *Cardiovascular Toxicology*. 2017;17(2):157-62.
65. Johannesen L, Vicente J, Hosseini M, Strauss DG. Automated Algorithm for J-Tpeak and Tpeak-Tend Assessment of Drug-Induced Proarrhythmia Risk. *PloS one*. 2016;11(12):e0166925-e.
66. Schrickel JW, Schwab JO, Yang A, Bitzen A, Luderitz B, Lewalter T. "Torsade de pointes" in patients with structural heart disease and atrial fibrillation treated with amiodarone, beta-blockers, and digitalis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(4):363-6.
67. Kotsia AP, Dimitriadis G, Baltogiannis GG, Kolettis TM. Torsade de Pointes and Persistent QTc Prolongation after Intravenous Amiodarone. *Case Rep Med*. 2012;2012:673019.
68. Volberg WA, Koci BJ, Su W, Lin J, Zhou J. Blockade of human cardiac potassium channel human ether-a-go-go-related gene (HERG) by macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302(1):320-7.
69. Trac MH, McArthur E, Jandoc R, Dixon SN, Nash DM, Hackam DG, et al. Macrolide antibiotics and the risk of ventricular arrhythmia in older adults. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2016;188(7):E120-E9.
70. Svanstrom H, Pasternak B, Hviid A. Use of clarithromycin and roxithromycin and risk of cardiac death: cohort study. *Bmj-British Medical Journal*. 2014;349:10.
71. Antonaccio MJ, Gomoll A. Pharmacologic basis of the antiarrhythmic and hemodynamic effects of sotalol. *American Journal of Cardiology*. 1993;72(4):A27-A37.
72. Salem JE, Germain M, Hulot JS, Voiriot P, Lebourgeois B, Waldura J, et al. GENomE wide analysis of sotalol-induced IKr inhibition during ventricular REPOLarization, "GENEREPOL study": Lack of common variants with large effect sizes. *Plos One*. 2017;12(8):16.
73. Somberg JC, Preston RA, Ranade V, Molnar J. QT Prolongation and Serum Sotalol Concentration Are Highly Correlated following Intravenous and Oral Sotalol. *Cardiology*. 2010;116(3):219-25.

74. Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, et al. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2010;34(2):401-5.
75. Lacerda AE, Kuryshev YA, Chen Y, Renganathan M, Eng H, Danthi SJ, et al. Alfuzosin delays cardiac repolarization by a novel mechanism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2008;324(2):427-33.
76. van Noord C, Aarnoudse A, Eijgelsheim M, Sturkenboom M, Sabine MJM, Hofman A, et al. Calcium channel blockers, NOS1AP, and heart-rate-corrected QT prolongation. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2009;19(4):260-6.
77. Klimas J, Vaja V, Vercinska M, Kyselovic J, Krenek P. Discrepant Regulation of QT (QTc) Interval Duration by Calcium Channel Blockade and Angiotensin Converting Enzyme Inhibition in Experimental Hypertension. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2012;111(4):279-88.
78. Drolet B, Yang T, Daleau P, Roden DM, Turgeon J. Risperidone prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2003;41(6):934-7.
79. Minematsu T, Ohtani H, Yamada Y, Sawada Y, Sato H, Iga T. Quantitative relationship between myocardial concentration of tacrolimus and QT prolongation in guinea pigs: Pharmacokinetic/pharmacodynamic model incorporating a site of adverse effect. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2001;28(6):533-54.
80. Jo S-H, Lee S-Y. Response of $i(kr)$ and HERG currents to the antipsychotics tiapride and sulpiride. *The Korean journal of physiology & pharmacology : official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*. 2010;14(5):305-10.
81. Massarella J, Ariyawansa J, Natarajan J, Francke S, Murtaugh T, DeLemos B, et al. Tramadol Hydrochloride at Steady State Lacks Clinically Relevant QTc Interval Increases in Healthy Adults. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2019;8(1):95-106.
82. Lee HA, Kim KS, Hyun SA, Park SG, Kim SJ. Wide Spectrum of Inhibitory Effects of Sertraline on Cardiac Ion Channels. *Korean Journal of Physiology & Pharmacology*. 2012;16(5):327-32.
83. Jo SH, Youm JB, Lee CO, Earm YE, Ho WK. Blockade of the HERG human cardiac K⁺ channel by the antidepressant drug amitriptyline. *British Journal of Pharmacology*. 2000;129(7):1474-80.
84. Bibawy JN, Parikh V, Wahba J, Barsoum EA, Lafferty J, Kowalski M, et al. Pantoprazole (Proton Pump Inhibitor) Contributing to Torsades de Pointes Storm. *Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013;6(2):E17-E9.
85. Hansen BA, Bruserud O. Hypomagnesemia as a potentially life-threatening adverse effect of omeprazole. *Oxford Medical Case Reports*. 2016(7):147-9.
86. Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, Kuipers EJ, Bolwerk C, Zietse R. A Case Series of Proton Pump Inhibitor-Induced Hypomagnesemia. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010;56(1):112-6.
87. Lazzarini PE, Bertolozzi I, Rossi M, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Combination Therapy With Ceftriaxone and Lansoprazole, Acquired Long QT Syndrome, and Torsades de Pointes Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(14):1876-7.
88. Chvilicek JP, Hurlbert BJ, Hill GE. DIURETIC-INDUCED HYPOKALEMIA INDUCING TORSADES-DE-POINTES. *Canadian Journal of Anaesthesia-Journal Canadien D Anesthesie*. 1995;42(12):1137-9.
89. Turgeon J, Daleau P, Bennett PB, Wiggins SS, Selby L, Roden DM. Block of IKs, the slow component of the delayed rectifier K⁺ current, by the diuretic agent indapamide in guinea pig myocytes. *Circ Res*. 1994;75(5):879-86.
90. Yun J, Hwangbo E, Lee J, Chon CR, Kim PA, Jeong IH, et al. Analysis of an ECG Record Database Reveals QT Interval Prolongation Potential of Famotidine in a Large Korean Population. *Cardiovascular Toxicology*. 2015;15(2):197-202.

91. Altin C, Kanyilmaz S, Baysal S, Ozin B. QT interval prolongation due to metronidazole administration. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi-the Anatolian Journal of Cardiology*. 2011;11(5):468-9.
92. Kumar V, Khosla S, Stancu M. Torsade de Pointes Induced by Hypokalemia from Imipenem and Piperacillin. *Case Reports in Cardiology*. 2017:4.
93. Arias C, Gonzalez T, Moreno I, Caballero R, Delpon E, Tamargo J, et al. Effects of propafenone and its main metabolite, 5-hydroxypropafenone, on HERG channels. *Cardiovascular Research*. 2003;57(3):660-9.
94. Melgari D, Brack KE, Zhang C, Zhang YH, El Harchi A, Mitcheson JS, et al. hERG Potassium Channel Blockade by the HCN Channel Inhibitor Bradycardic Agent Ivabradine. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(4):22.
95. Lee HJ, Choi JS, Choi BH, Hahn SJ. Effects of norquetiapine, the active metabolite of quetiapine, on cloned hERG potassium channels. *Neuroscience Letters*. 2018;664:66-73.
96. Su Z, Chen J, Martin RL, McDermott JS, Cox BF, Gopalakrishnan M, et al. Block of hERG channel by ziprasidone: Biophysical properties and molecular determinants. *Biochemical Pharmacology*. 2006;71(3):278-86.
97. Zitron E, Kiesecker C, Scholz E, Luck S, Bloehs R, Kathofer S, et al. Inhibition of cardiac HERG potassium channels by the atypical antidepressant trazodone. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2004;370(2):146-56.
98. Schlit AF, Delaunoy A, Colomar A, Claudio B, Cariolato L, Boev R, et al. Risk of QT prolongation and torsade de pointes associated with exposure to hydroxyzine: re-evaluation of an established drug. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2017;5(3):10.
99. Capel RA, Herring N, Kalla M, Yavari A, Mirams GR, Douglas G, et al. Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated current *I_f*: Novel electrophysiological insights and therapeutic potential. *Heart Rhythm*. 2015;12(10):2186-94.
100. Claassen S, Zunkler BJ. Comparison of the effects of metoclopramide and domperidone on HERG channels. *Pharmacology*. 2005;74(1):31-6.
101. Bray JJH, Hancox JC. Solifenacin linked QT interval prolongation and torsades de pointes. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2017;8(7):245-7.
102. Vasheghani-Farahani A, Sahraian MA, Darabi L, Aghsaie A, Minagar A. Incidence of various cardiac arrhythmias and conduction disturbances due to high dose intravenous methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2011;309(1-2):75-8.
103. Altunbas G, Sucu M, Zengin O. Ventricular repolarization disturbances after high dose intravenous methylprednisolone Therapy. *Journal of Electrocardiology*. 2018;51(1):140-4.
104. Pishgahi M, Dadkhahfar S, Robati RM, Kheradmand Z, Shahidi-Dadras M, Zargari O, et al. Electrocardiographic changes after high-dose corticosteroid pulse therapy in pemphigus patients. *Journal of Dermatological Treatment*. 2018;29(8):802-5.
105. Lee SR, Kim HK, Youm JB, Dizon LA, Song IS, Jeong SH, et al. Non-genomic effect of glucocorticoids on cardiovascular system. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2012;464(6):549-59.
106. Niemeijer MN, van den Berg ME, Franco OH, Hofman A, Kors JA, Stricker BH, et al. Drugs and ventricular repolarization in a general population: the Rotterdam Study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2015;24(10):1036-41.
107. Meid AD, von Medem A, Heider D, Adler JB, Gunster C, Seidling HM, et al. Investigating the Additive Interaction of QT- Prolonging Drugs in Older People Using Claims Data. *Drug Safety*. 2017;40(2):133-44.
108. Berger FA, Monadian N, de Groot NMS, Santbergen B, van der Sijs H, Becker ML, et al. QTc prolongation during ciprofloxacin and fluconazole combination therapy: prevalence and associated risk factors. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;84(2):369-78.

109. Adlan AM, Panoulas VF, Smith JP, Fisher JP, Kitas GD. Association Between Corrected QT Interval and Inflammatory Cytokines in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2015;42(3):421-8.
110. Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Bertolozzi I, Morozzi G, Lorenzini S, Simpatico A, et al. Systemic inflammation as a novel QT-prolonging risk factor in patients with torsades de pointes. *Heart*. 2017;103(22):1821-9.
111. Kramer B, Brill M, Bruhn A, Kubler W. RELATIONSHIP BETWEEN THE DEGREE OF CORONARY-ARTERY DISEASE AND OF LEFT-VENTRICULAR FUNCTION AND THE DURATION OF THE QT-INTERVAL IN ECG. *European Heart Journal*. 1986;7(1):14-24.
112. Ahnve S. QT INTERVAL PROLONGATION IN ACUTE MYOCARDIAL-INFARCTION. *European Heart Journal*. 1985;6:85-95.
113. Taylor GJ, Crampton RS, Gibson RS, Stebbins PT, Waldman MTG, Beller GA. PROLONGED QT INTERVAL AT ONSET OF ACUTE MYOCARDIAL-INFARCTION IN PREDICTING EARLY PHASE VENTRICULAR-TACHYCARDIA. *American Heart Journal*. 1981;102(1):16-24.
114. Shen AC, Jennings RB. Myocardial calcium and magnesium in acute ischemic injury. *Am J Pathol*. 1972;67(3):417-40.
115. Glancy JM, Garratt CJ, de Bono DP. Dynamics of QT dispersion during myocardial infarction and ischaemia. *Int J Cardiol*. 1996;57(1):55-60.
116. Benoit SR, Mendelsohn AB, Nourjah P, Staffa JA, Graham DJ. Risk factors for prolonged QTc among US adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12(4):363-8.
117. Shenasa M, Shenasa H, El-Sherif N. Left ventricular hypertrophy and arrhythmogenesis. *Card Electrophysiol Clin*. 2015;7(2):207-20.
118. Zhao Z, Yuan Z, Ji Y, Wu Y, Qi Y. Left ventricular hypertrophy amplifies the QT, and Tp-e intervals and the Tp-e/QT ratio of left chest ECG. *Journal of biomedical research*. 2010;24(1):69-72.
119. Zhang YL, Liu Y, Xia YL, Yu HX, Sun YY, Tie YF, et al. Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy is a Major Cause of Acquired Long QT Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(16):C109-C.
120. Hu CJ, Yan CY, Lin JJ, Liu SK, Li YY. Down-regulation of the Human Ether-a-go-go-Related Gene in Rat Cardiac Hypertrophy. *American Journal of the Medical Sciences*. 2011;341(2):119-25.
121. Holzem KM, Gomez JF, Glukhov AV, Madden EJ, Koppel AC, Ewald GA, et al. Reduced response to I-Kr blockade and altered hERG1a/1b stoichiometry in human heart failure. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2016;96:82-92.
122. Devkota A, Bakhit A, Dufresne A, Oo AN, Parajuli P, Manhas S. Arrhythmias and Electrocardiographic Changes in Systolic Heart Failure. *North American journal of medical sciences*. 2016;8(4):171-4.
123. O'Neal WT, Mazur M, Bertoni AG, Bluemke DA, Al-Mallah MH, Lima JAC, et al. Electrocardiographic Predictors of Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(6):8.
124. Tan HL, Smits JPP, Loef A, Tanck MWT, Hardziyenka M, Campian ME. Electrocardiographic evidence of ventricular repolarization remodelling during atrial fibrillation. *Europace*. 2008;10(1):99-104.
125. Franchi C, Ardoino I, Rossio R, Nobili A, Biganzoli EM, Marengoni A, et al. Prevalence and Risk Factors Associated with Use of QT-Prolonging Drugs in Hospitalized Older People. *Drugs & Aging*. 2016;33(1):53-61.
126. Namboodiri N. Bradycardia-induced Torsade de Pointes - An arrhythmia Less Understood. *Indian pacing and electrophysiology journal*. 2010;10(10):435-8.
127. Gross GJ. Bradycardia-Mediated Ventricular Electrical Remodeling. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2006;17(s1):S178-S82.

128. Roden DM, Kannankeril P, Darbar D. On the relationship among QT interval, atrial fibrillation, and torsade de pointes. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2007;9 Suppl 4(Suppl 4):iv1-iv3.
129. Vlček J. Farmakoepidemiologie rizik farmakoterapie. Algoritmus SAZE. In: Vlček J, Fialová D, a kolektiv. *Klinická farmacie I*. 1st ed. Praha: Grada Publishing, a.s.; 2010.