

REVIEW : EFEK MERUGIKAN OBAT ANTIHIPERTENSI TERHADAP PERPANJANGAN INTERVAL QT

Fuji Fadhilla Sandy, Dika Pramita Destiani

Fakultas Farmasi Universitas Padjajaran
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
fujifadhilla118@gmail.com

Diserahkan 12/08/2019, diterima 13/08/2019

ABSTRAK

Hipertensi merupakan salah satu penyakit yang paling banyak diderita masyarakat. Hipertensi ini merupakan kondisi dimana adanya peningkatan tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik yang melebihi batas normal. Untuk mengatasinya dapat dilakukan pengobatan dengan obat antihipertensi yang sesuai dengan kondisi penderita. Obat antihipertensi terdiri atas beberapa golongan diantaranya *calcium channel blocker*, diuretik, $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonist, β -blocker, *ACE inhibitor*, dan masih banyak yang lainnya. Selain efeknya dalam penurunan tekanan darah, terdapat pula efek merugikan yang dihasilkan dari penggunaan obat antihipertensi. Salah satu efek merugikan yang perlu dihindari yakni perpanjangan interval QT yang dapat memicu terjadinya *Long QT syndrome* yang jika dibiarkan dapat menyebabkan kematian. Tujuan dari penulisan ini yakni untuk memberikan gambaran dari beberapa obat antihipertensi yang berdampak terhadap perpanjangan interval QT. Metode yang digunakan dalam penulisan ini yaitu penelusuran literature dalam jurnal-jurnal internasional yang berhubungan dengan variabel yang dibahas. Dari hasil penelusuran, dapat diketahui beberapa obat yang memiliki efek samping terhadap perpanjangan interval QT diantaranya amlodipine, diltiazem, atenolol, ketanserine, nicardipine, indapamide, dan verapamil. Oleh karenanya untuk keamanan penggunaan obat antihipertensi perlu diketahui efek merugikan yang berkaitan dengan perpanjangan interval QT untuk menghindari efek yang tidak diinginkan.

Kata kunci : hipertensi, obat antihipertensi, perpanjangan interval QT.

ABSTRACT

Hypertension is one of the diseases that most people suffer. Hypertension is a condition where there is an increase in systolic blood pressure and diastolic blood pressure that exceeds the normal limit. To overcome this treatment can be done with antihypertensive drugs that are in accordance with the patient's condition. Antihypertensive drugs consist of several groups including calcium channel blockers, diuretics, $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonists, β -blockers, ACE inhibitors, and many others. In addition to its effect on reducing blood pressure, there are also adverse effects resulting from the use of antihypertensive drugs. One of the detrimental effects that need to be avoided is the extension of the QT interval which can lead to Long QT syndrome which if left unchecked can cause death. The purpose of this paper is to provide an overview of several antihypertensive drugs that have an impact on the extension of the QT interval. The method used in this writing is the search for literature in international journals related to the variables discussed. From the search results, it can be seen that some drugs that have side effects on the extension of the QT interval include amlodipine, diltiazem, atenolol, ketanserine, nicardipine, indapamide, and verapamil. Therefore for the safety of the use of antihypertensive drugs, it is necessary to know the adverse effects associated with the extension of the QT interval to avoid unwanted effects.

Keywords: hypertension, antihypertensive drugs, prolonged QT interval.

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan salah satu penyakit yang sering diderita oleh masyarakat luas. Gaya hidup dan aktivitas yang dilakukan bisa menjadi pemicu terjadinya hipertensi. Definisi hipertensi itu sendiri yakni kondisi dimana nilai tekanan sistolik minimal 140mmHg dan nilai tekanan diastolic minimal 90 mmHg [1].

Pada tahun 2008 WHO menyatakan bahwa sekitar 40% orang dewasa (usia ≥ 25 tahun) di dunia telah diagnosis hipertensi yang mana jumlah penderita ini naik dari 600 juta orang pada tahun 1980 menjadi 1 miliar orang pada tahun 2008. Prevalensi hipertensi tertinggi pada orang dewasa yang berusia ≥ 25 tahun ditemukan di Afrika dengan persentase sebesar 46%, sedangkan untuk prevalensi terendah ditemukan di Amerika dengan persentase sebesar 35%. Dapat disimpulkan bahwa prevalensi hipertensi yang lebih rendah biasanya ditemukan di negara-negara yang memiliki penghasilan tinggi [2].

Banyak cara yang dapat dilakukan untuk mengobati hipertensi diantaranya dengan menempuh gaya hidup sehat, menghindari makanan atau minuman yang dapat meningkatkan tekanan darah, dan dengan penggunaan obat antihipertensi.

Golongan obat yang direkomendasikan atau sering digunakan sebagai lini pertama dari hipertensi yakni golongan ACE inhibitor, beta-blocker, CCBs, ARB, dan diuretic (seperti thiazide,

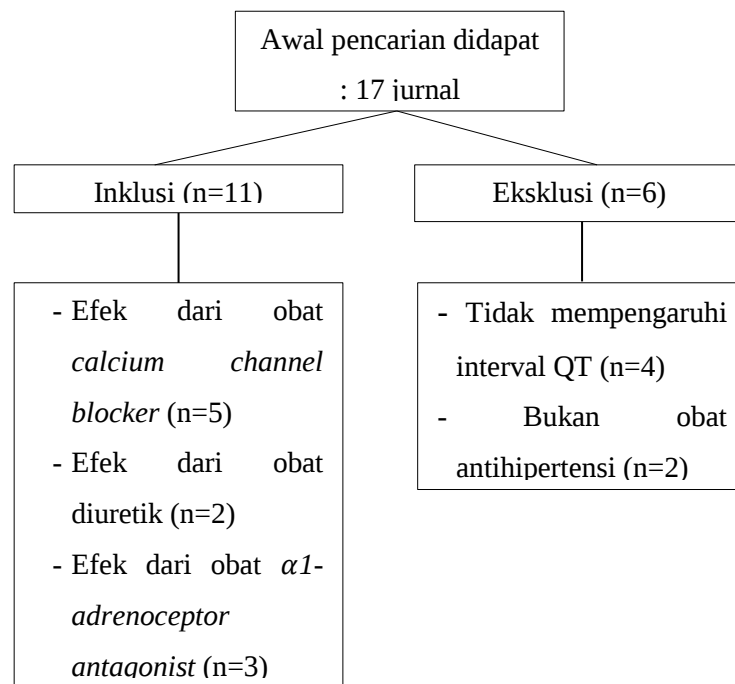
chlorthalidone, dan indapamide). Obat-obat tersebut telah terbukti kemampuannya dalam penurunan tekanan darah yang dibuktikan dari studi terkontrol placebo yang menyatakan bahwa obat-obat tersebut memang dapat mengurangi kejadian yang berhubungan dengan kardiovaskular terutama dalam penurunan tekanan darah [3]–[6].

Penggunaan obat antihipertensi menjadi pilihan utama dalam pengobatan hipertensi karena efek terapi yang dihasilkan lebih cepat terasa. Namun selain menimbulkan efek terapi, ada pula efek samping yang dihasilkan salah satunya yakni perpanjangan interval QT yang memiliki mekanisme penghambatan komponen cepat dari arus potassium rectifier tertunda (IKr) akibat induksi obat [7]. IKr yang terblokir ini mengarah pada perpanjangan durasi potensial aksi ventrikel yang menyebabkan masuknya natrium yang berlebihan atau kalium yang mengalami penurunan. Kelebihan ion bermuatan positif ini menyebabkan fase repolarisasi yang diperpanjang sehingga menghasilkan interval QT yang berkepanjangan [8]. Perpanjangan interval QT ini dapat berdampak buruk yakni memicu terjadinya *Long QT syndrome* yang dapat menyebabkan kematian mendadak. Oleh karenanya perlu dilakukan pengulasan mengenai efek samping dari obat antihipertensi yang berpotensi dalam perpanjangan interval QT.

METODE

Sumber literature yang digunakan dalam review tentang efek merugikan obat antihipertensi terhadap perpanjangan interval QT ini merupakan jurnal-jurnal internasional. Strategi pencarian sumber literature yang

digunakan ini yakni dengan pencarian langsung melalui Google Scholar dengan kata kunci “QT prolongation and adverse effects antihypertensive drugs”. Dalam Bagan 1., dibawah ini pun digambarkan metode secara rinci.



HASIL

Obat hipertensi dari beberapa golongan ada diantaranya yang cenderung menghasilkan efek merugikan terhadap perpanjangan interval QT yang dapat dilihat dari Tabel 1.

Pasien yang diobati dengan amlodipine menunjukkan peningkatan QTc yang sangat signifikan secara statistik pasien non diabetik ($P < 0,0001$; CI 95%; 1,47 < 2,79 < 4,11) dan pasien diabetik ($P = 0,0409$; CI 95%; 0,10 < 2,28 < 4,45) [9]. Untuk pengobatan dengan aliskiren dan amlodipine, terjadi penurunan QT dalam

pengobatan dengan aliskiren sedangkan amlodipine tidak menyebabkan pengurangan signifikan pada parameter QT atau cenderung meningkatkan interval QT [10].

Pengobatan dengan diltiazem pada pasien hipertensi yang dilakukan selama 24 minggu ini menyebabkan beberapa perubahan yakni penurunan denyut jantung, perpanjangan interval PQ dan interval QT [11].

Pengobatan dengan atenolol pada pasien hipertensi memberikan perubahan interval QT dan JT maksimum terkait

dengan perubahan dalam interval RR ($r = 0,78$, $p < 0,001$, dan $r = 0,73$, $p = 0,007$) [12].

Interval QTc secara signifikan meningkat dari awal selama pengobatan nicardipine dengan rata-rata 0,02 ms dan perbedaan antara perawatan adalah signifikan ($P < 0,04$) [13].

Penggunaan verapamil dikaitkan dengan perpanjangan interval QTc yang signifikan [6,0 ms 95% interval kepercayaan (CI) 1,7; 10.2] dibandingkan dengan non-pengguna [14].

Penggunaan indapamide pada pasien hipertensi dengan serum elektrolit yang normal dapat mengalami perpanjangan interval QT dengan blockade langsung indapamide dari arus IK [15]. Untuk keadaan pasien dengan serum elektrolit yang abnormal yakni hipokalemia dapat menjadi penyebab metabolik dari LQTS yang didapat dan faktor risiko yang sering ditemukan yang mendasari LQTS didapat. Ini dapat mengurangi transmbran IK_r dan IK_1 dan memperpanjang repolarisasi jantung yang mengarah ke perpanjangan interval QT dan *torsades de pointes* [16].

Pengobatan ketanserin memperpanjang interval QT yang diperbaiki sebesar 14 ms ($P < 0,01$) [17]. Dibandingkan dengan pendaftaran awal, QT, interval dengan ketanserin meningkat rata-rata 18 ms (400 ± 3 hingga 418 ± 3 ms, $p = 0.0001$), dan dengan plasebo dengan rata-rata 3 ms (399 ± 3 hingga 402 ± 4 ms, perbedaan tidak signifikan) serta

perbedaan antara 2 kelompok sangat signifikan ($p < 0.0005$) yang mana peningkatan QT, interval > 30 ms diamati 4 kali lebih sering pada ketanserin dibandingkan dengan kelompok plasebo [18]. Pasien yang pengobatannya menggunakan ketanserin menunjukkan perpanjangan interval QT. Efek Ketanserin pada interval QTc yang telah dievaluasi menunjukkan interval QTc diperpanjang oleh obat (dari 5% sampai 31%, mean 17%) pada lima pasien. Empat dari ini memiliki nilai QTc yang abnormal, dari 0,49 hingga 0,59 detik (nilai normal hingga 0,45 detik) [19].

PEMBAHASAN

Berdasarkan **Tabel 1.**, dapat diketahui ada beberapa obat antihipertensi yang berdampak terhadap perpanjangan interval QT. Mozos dan Serban menyatakan bahwa peningkatan prevalensi interval QT yang berkepanjangan ini berkaitan dengan hipertensi dan hipertropi ventrikel kiri [20]. Selain itu, Kang juga mengamati bahwa faktor risiko perpanjangan interval QT dan kematian mendadak dapat disebabkan oleh hipertropi walaupun sebenarnya hipertropi dapat menormalkan ketegangan dinding jantung [21]. Oleh karenanya diperlukan pertimbangan dalam pemilihan farmakoterapi jangka panjang untuk hipertensi agar tercapai goals terapi (penurunan tekanan darah) dan meminimalisir efek merugikan yang ditimbulkan [9].

Tabel 1. Efek merugikan obat antihipertensi terhadap **perpanjangan** interval QT.

Referensi	Obat	Tipe pasien	Jumlah pasien	Tipe penelitian	Lama penelitian	Efek yang ditimbulkan
[9]	Amlodipine	Hipertensi (stage I dan II) Diabetes terkontrol	258	Kelompok komparatif, non-blinded, berpusat tunggal, prospektif, dan parallel	12 bulan	Peningkatan QTc
[11]	Diltiazem	Hipertensi primer	24	Observatif	24 minggu	Peningkatan QT
[12]	Atenolol	Hipertensi Hipertrofi ventrikel kiri	115	Studi secara acak, double-blind, crossover, pusat-tunggal, terkontrol placebo	48 minggu	Perubahan QT maksimum dan peningkatan dispersi QT
[13]	Nicardipine Propranolol	Hipertensi	37	Parallel, acak, double-blind	12 minggu	Peningkatan QTc pada pengobatan nicardipine.
[10]	Aliskiren Amlodipine	Hipertensi Diabetes tipe 2	170	Prospektif, acak, label terbuka, blinded-end point (PROBE), studi kelompok paralel dengan dua kelompok pengobatan	24 minggu	Peningkatan QT non signifikan pada pengobatan amlodipine
[17]	Ketanserin	Hipertensi	56	Single blind	7 minggu	Peningkatan QT
[14]	Obat golongan <i>calcium channel blocker</i>	Pengguna obat <i>calcium channel blocker</i> Berusia ≥ 55 tahun	7565	Studi kohort prospektif berbasis populasi	15 tahun	Peningkatan QT pada pemakaian verapamil
[18]	Ketanserin	Hipertensi	140	Acak, double-blind, dan terkontrol placebo	4 minggu	Peningkatan QT
[16]	Indapamide	Hipertensi Hipokalemia Hiponatremia	1	Case study	-	Peningkatan QTc
[15]	Indapamide	Hipertensi Lupus	1	Case study	-	Peningkatan QTc

erythematosus sistemik						
[19]	Ketanserin	Hipertensi (mild)	1	Case study	-	Peningkatan QT
	Ketanserin	Hipertensi Pengguna ketanserin	6	Retrospektif (penggunaan obat selama 4 sampai 8 bulan)	-	Peningkatan QT

Dari beberapa golongan obat antihipertensi terdapat sebagian obat dari golongan tertentu yang memiliki efek samping terhadap perpanjangan interval QT diantaranya obat golongan *calcium channel blocker*, α 1-*adrenoceptor antagonist*, β -*blocker*, dan diuretik.

Obat golongan *calcium channel blocker* didapati banyak berdampak pada interval QT. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Sarkar et al., pada pasien hipertensi yang menggunakan amlodipine untuk pengobatannya cenderung menghasilkan efek terhadap perpanjangan interval QT yang signifikan terhadap pasien hipertensi diabetik dan pasien hipertensi non diabetik [9]. Hasil penelitian Fogari et al., menyatakan bahwa terjadi kenaikan interval QT pada pasien hipertensi yang menggunakan amlodipine dalam pengobatannya [10]. Selain itu, penelitian Lind et al., menyebutkan pasien hipertensi yang mendapatkan pengobatan dengan diltiazem pun didapati terjadi peningkatan interval QT [11]. Berdasarkan penelitian Murray et al., membuktikan

bahwa pasien hipertensi yang melakukan pengobatan dengan nicardipine terjadi sedikit peningkatan yang signifikan dalam interval QTc [13]. Penelitian Van Noord et al., pun membuktikan bahwa penggunaan verapamil dikaitkan dengan peningkatan yang signifikan dalam interval QTc yang mana dapat terjadi karena verapamil menyebabkan penyumbatan afinitas tinggi dari gen yang berkaitan yakni HERG [14].

Obat golongan *blocker receptor-adrenergic* memiliki efek terapi pada pasien gagal jantung kongestif dan penyakit jantung koroner. Namun, obat golongan ini tidak mengurangi morbiditas dan mortalitas pada pasien hipertensi lansia. Hal tersebut menandakan bahwa implikasi prognostik dari repolarisasi yang berkepanjangan oleh obat golongan *blocker-receptor-adrenergic* pada pasien hipertensi ini masih perlu penyelidikan lebih lanjut. Hal ini dibuktikan pada penelitian yang dilakukan Malmqvist et al., pada salah satu obat golongan *blocker-receptor-adrenergic* yakni atenolol yang diberikan pada pasien hipertensi sebagai pengobatannya memperlihatkan adanya efek peningkatan QT maksimum [12].

Diuretik sebagai salah satu golongan obat antihipertensi pun tidak luput dari efeknya terhadap interval QT. Jenis diuretik seperti

loop diuretic dan *thiazide diuretic* sering menghasilkan gangguan elektrolitik misalnya hipokalemia dan hipomagnesemia yang mana hal ini dapat mengakibatkan perpanjangan interval QT [22]. Dalam suatu case study disebutkan bahwa penggunaan indapamide dapat memblokir IK transmembran jantung serta menyebabkan hipokalemia yang dapat berakibat pada peningkatan interval QT yang berujung pada terjadinya *Long QT Syndrome* atau kematian mendadak [16]. Oleh karenanya, penggunaan indapamide ini harus diperhatikan terutama pada pasien yang berisiko tinggi untuk mengembangkan TdP, terutama ketika digunakan bersama dengan agen penghambat IKr yang diketahui seperti obat antiaritmia kelas III, makrolida, ansikotik atau antihistamin [15].

Obat golongan 5-HT₂ reseptor seperti ketanserin sering disebutkan berdampak terhadap perpanjangan interval QT. Nademanee et al menyatakan bahwa ketanserin yang mempunyai aktivitas α -*blocking* ini dapat menjadi penentu utama dalam perpanjangan interval QT. Namun, perlu dipastikan kembali mekanisme ketanserin yang berpotensi terhadap perpanjangan interval QT [23]. Bazan et al memberikan gambaran untuk seorang pasien yang mengalami perpanjangan interval QT setelah diberikan ketanserin dengan perpanjangan hingga 0,8 detik yang diikuti oleh terjadinya takikardia ventrikel sinkopal. Penelitian lebih lanjut dilakukan dengan hasil yakni dari sekitar 20.000 pasien yang diobati dengan ketanserin,

terjadinya takikardia ventrikel polimorfik atau fibrilasi ventrikel (1 pasien) yang dikaitkan dengan perpanjangan QT yang disebabkan oleh ketanserin [24]. Pada pasien hipertensi yang menggunakan ketanserin akan terjadi perpanjangan QT yang dapat memulai dan memperburuk aritmia ventrikel [18]. Cameeron et al membuktikan bahwa pengobatan ketanserin dapat memperpanjang interval QT yang dibuktikan dalam penelitiannya dimana disebutkan bahwa 18% pasien yang diobati dengan ketanserin harus menghentikan pengobatan dalam 7 minggu, dibandingkan dengan 4% pasien yang diobati dengan placebo [17]. Evaluasi yang dilakukan oleh Aldariz et al., pun menyebutkan adanya perpanjangan QTc yang ditemukan pada empat dari enam pasien yang diobati dengan ketanserin dosis biasa untuk jangka waktu yang lama. Salah satu dari pasien ini mengalami aritmia ventrikel yang buruk (*torsade de pointes*). Aritmia ini terkait dengan perpanjangan interval QT yang diinduksi ketanserin dan tidak muncul setelah penghentian obat [19]. Penggunaan ketanserin ini menghasilkan perpanjangan substansial dari interval QT yang menjadi perhatian utama dalam pemilihan ketanserin sebagai pengobatan seumur hidup. Ketanserin tidak akan digunakan sebagai obat antihipertensi lini pertama atau kedua karena efek merugikan yang ditimbulkannya [17].

SIMPULAN

Beberapa golongan obat antihipertensi ada yang berpotensi atau menghasilkan efek merugikan terhadap perpanjangan interval QT diantaranya amlodipine, diltiazem, atenolol, ketanserin, nicardipine, indapamide, dan verapamil. Setelah mengetahui obat mana saja yang menghasilkan efek samping ini maka perlu pertimbangan dalam pemilihan obat yang akan digunakan untuk pengobatan supaya terhindar dari dampak buruk yang berkaitan dengan perpanjangan interval QT.

UCAPAN TERIMA KASIH

Dalam penulisan *review* ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada Ibu Dika Pramita Destiani, M.Farm., Apt., selaku dosen pembimbing dan Bapak Rizky Abdullah, PhD., selaku dosen pengampu mata kuliah Metodologi dan Penelitian. Serta tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak terlibat yang telah membantu dalam penulisan *review* ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] E. Lurbe et al., 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents, vol. 34, no. 10. 2016.
- [2] World Health Organization, "A Global Brief on Hypertension: silent killer, global public health crisis," World Heal. Day 2013, WHO Press. World Heal. Organ., p. 40, 2013.
- [3] C. Thomopoulos, G. Parati, and A. Zanchetti, "Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs-overview and meta-analyses," J. Hypertens., vol. 33, no. 7, pp. 1321–1341, 2015.
- [4] C. Thomopoulos, G. Parati, and A. Zanchetti, "Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: Overview and meta-analyses of randomized trials," J. Hypertens., vol. 35, no. 11, pp. 2150–2160, 2017.
- [5] C. A. Emdin, K. Rahimi, B. Neal, T. Callender, V. Perkovic, and A. Patel, "Blood pressure lowering in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis," JAMA - J. Am. Med. Assoc., vol. 313, no. 6, pp. 603–615, 2015.
- [6] D. Ettehad et al., "Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis," Lancet, vol. 387, no. 10022, pp. 957–967, 2016.
- [7] B. J. Drew 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, vol. 121, no. 8, pp. 1047–1060, 2010.
- [8] Y. Yap and A. J. Camm, "Drug induced QT prolongation and torsade de pointes," Heart, vol. 89, pp. 1363–1372, 2003.
- [9] S. Sarkar, V. Srivastava, and M. Mohanty, "Comparative assessment of effects of calcium channel antagonists, amlodipine, and cilnidipine, on QT interval in hypertensive patients - An observational study," Natl. J. Physiol. Pharm. Pharmacol., vol. 8, no. 4, p. 1, 2017.
- [10] R. Fogari et al., "Effects of aliskiren on QT duration and dispersion in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus," Diabetes, Obes. Metab., vol. 14, no. 4, pp. 341–347, 2012.
- [11] L. Lind, H. Lithell, C. G. Johansson, C. Mörlin, and S. Ljunghall, "Electrocardiographic changes during antihypertensive treatment with diltiazem in relation to the achieved

- serum levels of the drug,” *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, vol. 54, no. 4, pp. 337–340, 1994.
- [12] K. Malmqvist, T. Kahan, M. Edner, and L. Bergfeldt, “Comparison of actions of irbesartan versus atenolol on cardiac repolarization in hypertensive left ventricular hypertrophy: Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation Versus Atenolol (SILVHIA),” *Am. J. Cardiol.*, vol. 90, no. 10, pp. 1107–1112, 2002.
- [13] T. S. MURRAY, B. W. EAST, and J. I. S. ROBERTSON, “Nicardipine vs propranolol in the treatment of essential hypertension: effect on total body elemental composition,” *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 22, pp. 259S–265S, 1986.
- [14] C. Van Noord et al., “Calcium channel blockers, NOS1AP, and heart-rate-corrected QT prolongation,” *Pharmacogenet. Genomics*, vol. 19, no. 4, pp. 260–266, 2009.
- [15] K. P. Letsas et al., “QT interval prolongation and torsade de pointes associated with indapamide,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 112, no. 3, pp. 373–374, 2006.
- [16] N. S. Mok, C. K. Tong, and H. C. Yuen, “Concomitant-acquired long QT and Brugada syndromes associated with indapamide-induced hypokalemia and hyponatremia,” *PACE - Pacing Clin. Electrophysiol.*, vol. 31, no. 6, pp. 772–775, 2008.
- [17] H. Cameron, P. Waller, and L. Ramsay, “Ketanserin in essential hypertension: use as monotherapy and in combination with a diuretic or beta-adrenoceptor antagonist,” *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 24, no. 6, pp. 705–711, 1987.
- [18] M. Zehender et al., “Incidence and clinical relevance of QT prolongation caused by the new selective serotonin antagonist ketanserin,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 63, no. 12, pp. 826–832, 1989.
- [19] A. E. ALDARIZ, H. ROMERO, M. BARONI, H. BAGLIVO, and R. J. ESPER, “QT Prolongation and Torsade de Pointes Ventricular Tachycardia Produced by Ketanserin,” *Pacing Clin. Electrophysiol.*, vol. 9, no. 6, pp. 836–841, 1986.
- [20] I. Mozos and C. Serban, “The relation between QT interval and T-wave variables in hypertensive patients,” *J. Pharm. Bioallied Sci.*, vol. 3, no. 3, p. 339, 2011.
- [21] Y. Kang, “Cardiac hypertrophy: A risk factor for QT-prolongation and cardiac sudden death,” *Toxicol. Pathol.*, vol. 34, no. 1, pp. 58–66, 2006.
- [22] J. Klimas, P. Kruzliak, and S. W. Rabkin, “Modulation of the QT interval duration in hypertension with antihypertensive treatment,” *Hypertens. Res.*, vol. 38, no. 7, pp. 447–454, 2015.
- [23] K. Nademanee, E. Lockhart, C. Pruitt, and B. Singh, “Cardiac electrophysiologic effects of intravenous ketanserin in humans,” *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 10, pp. S81–5, 1987.
- [24] A. Bazan, A. Aldariz, H. Bagliyo, H. Romero, and M. Baroni, “QT-prolongation by ketanserin and induction of malignant ventricular arrhythmias,” *Rev Argent Cardiol*, vol. 53, p. S88, 1985.