

INTERKASI OBAT TERHADAP PERPANJANGAN INTERVAL QT

Naomi Fenty Novita, Dika Pramita Destiani

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran Jl. Raya Bandung Sumedang km 21, Jatinangor 45363 Telp.
022 7996200, Fax 022 7796200

Email korespondensi: Naomifenty@gmail.com

Diserahkan 13/08/2019, diterima 29/01/2020

ABSTRAK

Interval QT merupakan lamanya waktu yang dibutuhkan jantung untuk melakukan repolarisasi setelah terjadinya proses depolarisasi. Perpanjangan interval QT sendiri dapat menyebabkan aritmia dan dapat menyebabkan berhentinya kerja jantung secara mendadak. Interaksi dari obat-obatan merupakan alasan yang umum untuk perpanjangan interval QT. Faktor lain yang dapat mempengaruhi perpanjangan interval QT diantaranya disfungsi hati dan ginjal, usia lanjut, jenis kelamin (wanita), genetik, ketidak seimbangan elektrolit, dan gangguan kardiovaskular. Beberapa cara penilaian interval QT yaitu dengan pengukuran mesin EKG standar atau pengukuran interval QT secara manual. Dari beberapa sumber yang ditelaah berupa jurnal dan internet, di dapatkan bahwa beberapa obat yang dapat meningkatkan resiko perpanjangan interval QT diantara lain adalah Sparfloxacin & Terfenadine, Cefuroxime terhadap Propofol dan sevoflurane, Loratadine, Terfenadine & Nefazodone, Methadone & Buprenorphine, Droperidol & Ondansetron, Fluoroquinolone & Azole, Terfenadine & Ketoconazole, Domperidone & Ketoconazole, Umeclidinium & Vilanterol, Cisapride & Diltiazem, Itrakonazole & Astemizole.

Kata kunci: Prolong QT, Interaksi obat, Aritmia.

ABSTRACT

The QT interval is the length of time it takes the heart to repolarize after the depolarization process. The extension of the QT interval itself can cause arrhythmias and can cause sudden cessation of the heart's work. The interaction of drugs is a common reason for the extension of the QT interval. Other factors that can affect the extension of the QT interval include liver and kidney dysfunction, old age, gender (female), genetics, electrolyte imbalance, and cardiovascular disorders. Some ways to assess the QT interval are by measuring a standard ECG machine or manually measuring the QT interval. From several sources reviewed in the form of journals and the internet, it was found that some drugs that can increase the risk of prolonging the QT interval include Sparfloxacin & Terfenadine, Cefuroxime against Propofol and sevoflurane, Loratadine, Terfenadine & Nefazodone, Methadone & Buprenorphine, Droperidol & Ondansetron, Fluoroquinolone & Azole, Terfenadine & Ketoconazole, Domperidone & Ketoconazole, Umeclidinium & Vilanterol, Cisapride & Diltiazem, Itrakonazole & Astemizole.

Keywords: Prolong QT, Drug interactions, , Arrhythmias.

Pendahuluan

Interval QT merupakan lamanya waktu yang dibutuhkan jantung untuk melakukan repolarisasi setelah terjadinya proses depolarisasi. Depolarisasi ventrikel, merupakan kompleks QRS pada elektrokardiogram (EKG), merupakan

pergerakan ion (natrium, kalium, dan kalsium) yang melintasi membran seluler, yang menghasilkan impuls berupa arus listrik sehingga menyebabkan kontraksi ventrikel.

Ketika jumlah kalium yang berasal dari miokardium melebihi jumlah natrium dan kalsium maka akan terjadi proses repolarisasi,

proses repolarisasi tersebut dinyatakan sebagai gelombang T pada EKG. Interval QT diukur dari awal kompleks QRS hingga akhir gelombang T menggunakan EKG. Denyut jantung dapat mempengaruhi waktu repolarisasi. Pada detak jantung yang cepat dapat menyebabkan interval QT yang lebih pendek (Al-Khatib SM, 2003) (Yap YG, 2003).

Dalam beberapa tahun terakhir, terdapat perhatian khusus pada kardiologi klinis dengan masalah perpanjangan QT sebagai faktor risiko aritmia jantung yang mengancam jiwa - polymorphic ventricular tachycardia (PVT). Dasar dari Long QT Syndrome (LQTS) terletak pada asinkronasi dari berbagai bagian repolarisasi miokard ventrikel (Pickham D, 2012) (Isbister GK P. C., 2013). Risiko kematian mendadak pada LQTS kongenital tanpa adanya pengobatan yang memadai mencapai 85%, sementara 20% anak-anak meninggal pada tahun pertama setelah kehilangan kesadaran (Schwartz PJ, 2006).

Pada pria nilai interval QT normal adalah kurang dari 450 ms sedangkan pada wanita 460 ms (S, The QT interval: too long, too short or just right, 2009). Beberapa obat yang dapat mengakibatkan terjadinya perpanjangan interval QT diantaranya adalah obat antiaritmia, antipsikotik, antibiotik tertentu, dan sejumlah antidepresan (Inc, Combined list of drugs that prolong QT and/or cause Torsades de Pointes (TdP), 2017).

Beberapa faktor risiko yang berpengaruh terhadap perpanjangan QT diantaranya adalah jenis(lebih sering terjadi pada wanita), usia lanjut (> 65 tahun),

gangguan elektrolit seperti hypokalemia dan hipomagnesemia, obat-obatan yang berpotensi memperpanjang QT jika dikonsumsi secara bersamaan, serta beberapa keadaan penyakit seperti hipertensi, diabetes, stroke (AJ, Evaluation of drug-induced QT interval prolongation: implications for drug approval and labelling, 2001).

Aritmia dan berhentinya jantung secara mendadak merupakan masalah kesehatan yang sering terjadi pada masyarakat serta merupakan masalah utama bagi tenaga pelayanan kesehatan (Ramalho D, 2018).

Terdapat beberapa cara untuk mengukur interval QT. Metode yang biasa digunakan dalam penilaian dalam menentukan ujung gelombang T biasanya yang digunakan adalah dengan menghitung banyak lead, jika lead telah diukur maka selanjutnya yang dihitung nilai median, maksimum atau rata-rata (rata-rata) QT diambil sehingga di ambil kesimpulan dapat dilakukannya pengukuran manual atau menggunakan pengukuran secara otomatis (Malik M, 2001).

Terdapat tiga metode untuk pengukuran QT baik secara manual dan otomatis (Postema PG, 2008). Metode paling sederhana adalah metode visual yang mengidentifikasi titik di mana gelombang T kembali ke garis dasar (garis isoelektrik) (Isbister GK C. L., 2009). Metode ambang diferensial menentukan akhir dari gelombang T sebagai titik di mana bentuk gelombang diferensial dari gelombang T kembali ke keadaan semula dan paling dekat dengan metode visual (Kasamaki Y, 2011).

Metode tangen menentukan akhir dari gelombang T sebagai perpotongan garis singgung dari kemiringan dari sisi yang paling curam pada gelombang T dan garis dasar atau garis isoelektrik (Postema PG, 2008). Review jurnal ini bertujuan untuk melihat beberapa interaksi obat yang dapat mengakibatkan perpanjangan(prolong) interval QT, sehingga dapat melakukan penilaian risiko dan dapat dilakukannya pemilahan obat yang lebih aman secara terapeutik.

Bahan dan Metode

Metode yang dilakukan pada review jurnal kali ini adalah dengan melakukan pencarian jurnal internasional di internet dengan menggunakan kata kunci “Interaksi Obat terhadap perpanjangan interval QT” atau “Drug Interaction with QT interval” . dari jurnal yang sudah didapat tersebut kemudian dilakukan skrining. Kriteria inklusi yaitu jurnal tersebut harus jurnal internasional sebanyak 13 jurnal .

Hasil dan Pembahasan

Tabel 1 menunjukkan berbagai macam interaksi obat yang mempengaruhi perpanjangan(prolong) interval QT :

| No. | Referensi | Obat | Metode Penelitian | Hasil |
|-----|---|--|---|--|
| 1. | (Mohd. Akhtar, 2002) | Sparfloxacin & Terfenadine | Acak , Cross over study | Peningkatan QTc dengan nilai p <0,5 |
| 2. | (Yanqiu Liu, 2019) | Cefuroxime terhadap Propofol dan sevoflurane | Eksperimental | Peningkatan QT pada Sevofluran,tidak terjadi peningkatan apapun pada propopol. |
| 3. | (Darrell R. Abernethy, 2000) | Loratadine, Terfenadine & Nefazodone | Acak,Double-blind, Double-dummy, Parallel group | Peningkatan QTc pada kombinasi obat Nefazodone & Terfenadine 42,4 ms. Pada kombinasi obat Nefazodone & loratadine 21,6 ms. |
| 4. | (Katinka Anchersen, 2009) | Methadone & Buprenorphine | Lintas registri prospektif | Peningkatan QTc pada Metadon. Tidak terjaid peningkatan pada Buprenorfi |
| 5. | (Beny Charbit, 2008) | Droperidol & Ondansetron | Prospective, double-blind, acak, kontrol placebo. | Perpanjangan QTc pada Kombinasi obat droperidol & ondansetron P= 0,001 , |
| 6. | (John D. Zeuli, 2013) | Fluoroquinolone & Azole | Retrospective | Perpanjangan QTc. |
| 7. | (Peter K. Honig, Dale C. Wortham, Kaveh Zamani, & Dale P. Conner, 1993) | TERFENA DINE & KETOCONAZOLE | Prospective, cohort | Perpanjangan QTc . |
| 8. | (Malcolm J. Boyce, 2011) | Domperidone & Ketoconazole | Acak,kontrol plasebo,Double-blind,Crossover | Perpanjangan QTcF |

| | | | | |
|-----|----------------------------|----------------------------|------------------------------------|-------------------|
| 9. | (Wagg, 2016) | Umeclidinium Vilanterol | & Nonlinear mixed-effects | Perpanjangan QTcF |
| 10. | (Audra R. Thomas, 1998) | Cisapride Diltiazem | & Case Report | Perpanjangan QT |
| 11. | (Romain A. Lefebvre, 1997) | Itrakonazole Astemizole | & Eksperimental,control placebo | Perpanjangan QT |

Dari table 1 diatas dapat dilihat bahwa beberapa jenis obat dapat mengakibatkan perpanjangan interval QT. Interval QT atau QTc adalah ukuran elektrokardiografi repolarisasi dan depolarisasi ventrikel (AA., 2014). Nilai interval QT normal untuk pria adalah kurang dari 450 ms, sedangkan 460 ms untuk wanita (S., 2009).

Beberapa obat telah dilaporkan bahwa obat tersebut berpengaruh dalam perpanjangan interval QT, beberapa diantaranya yaitu obat antiaritmia, antipsikotik, antibiotik tertentu, dan sejumlah antidepresan (Inc, AZCERT, 2017).

Faktor risiko yang dapat mempengaruhi perpanjangan QT adalah diantaranya : jenis kelamin(lebih sering terjadi pada wanita), usia (>65 tahun), gangguan elektrolit (seperti hypokalemia dan hipomagnesemia , obat-obatan yang dapat memperpanjang QT jika penggunaannya dilakukan secara bersamaan, dan beberapa keadaan penyakit seperti hipertensi, diabetes, stroke (AJ, Malik M and Camm, 2001). Perpanjangan interval QT sendiri dapat meningkatkan dispersi transmural repolarisasi (TDR) dari ventrikel, sehingga berpotensi meningkatkan risiko aritmia (Pickham, 2016).

Berdasarkan penelitian obat yang berpotensi bertinteraksi sehingga menyebabkan perpanjangan interval QT adalah

kombinasi pada obat Sparfloxacin & Terfenadine . Hasil dari penelitian (Mohd. Akhtar, 2002) didapatkan bahwa kombinasi dari kedua obat tersebut dapat memperpanjang interval QT. dari hasil pengujian tersebut didapatkan nilai $p < 0,5$ dimana artinya obat tersebut secara signifikan dalam perpanjangan interval QTc.

Obat sparfloxacin berperan besar dalam peningkatan interval QT karena sudah banyak penelitian yang menyatakan bahwa obat antibiotic dapat mempengaruhi perpanjangan interval QT. selain itu pada obat terfanidine pada dosis 60mg juga berpengaruh terhadap perpanjangan interval QT, namun obat tersebut tidak memberikan efek yang secara signifikan dalam perpanjangan interval QT. Namun dalam pemilihan terapi, kombinasi dari kedua obat tersebut harus di hindari agar tidak terjadinya interaksi perpanjangan interval QT.

Menurut penelitian (Yanqiu Liu, 2019) antibiotik dapat memicu repolarisasi ventrikel menjadi tidak normal serta dapat memperpanjang interval QT. Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa penggunaan obat anestesi dan propofol setelah dilakukan pemberian cefuroxime melalui infus , didapatkan bahwa penggunaan propofol dan sevofluran secara bersamaan tidak memiliki pengaruh pada TT-e interval, namun pemberian obat Sevoflurane saja dapat secara

signifikan memperpanjang QT dan QTc intervals dengan nilai $P < 0,05$.

Pada penelitian lain yang dilakukan oleh (Darrell R. Abernethy, 2000) ditemukan juga interaksi obat Loratadine, Terfenadine & Nefazodone yang dapat memperpanjang interval QTc. Dari percobaan tersebut didapatkan nilai Peningkatan QTc pada kombinasi obat Nefazodone & Terfenadine 42,4 ms, sedangkan pada kombinasi obat Nefazodone & loratadine 21,6 ms.

Pengobatan Nefazodon dengan dosis terapeutik meningkatkan peningkatan pada terfenadine dan carboxyterfenadine. Peningkatan ini dikaitkan dengan perpanjangan QTc dimana QTc berkorelasi dengan konsentrasi plasma terfenadine. Interaksi yang serupa terjadi dengan loratadine, meskipun hasil yang didapatkan lebih kecil. Dari hasil tersebut diketahui bahwa jika kedua obat tersebut dikombinasi, maka dapat secara signifikan memperpanjang interval QT.

Selain itu obat Methadone dan Buprenorphine juga berpotensi dalam perpanjangan interval QT. Berdasarkan penelitian (Katinka Anchersen, 2009) terdapat perpanjangan QTc pada pasien yang menerima pengobatan dengan Metadone sehingga beresiko terjadinya aritmia serta kenaikan TdP. Dari penelitian tersebut pada pasien yang mengkonsumsi Methadone dengan dosis 120 mg, ditemukan bahwa pasien tersebut mengalami perpanjangan interval QTc.

Oleh karena itu diperlukan adanya pemantauan EKG dalam penggunaan

Methadone dengan dosis tinggi. Namun pada obat Buprenorphine tidak ditemukannya perpanjangan interval QTc sehingga obat ini cukup aman dalam penggunaan untuk terapi. Pada penelitian lainnya ditemukan bahwa obat Droperidol & Ondansetron memiliki efek dalam perpanjangan interval QT. Pada penelitian ini menunjukkan perpanjangan QTc yang signifikan setelah dilakukannya pemberian obat Droperidol dan Ondansetron dengan dosis rendah.

Pada kelompok yang tidak diberikan plasebo, ditemukan perpanjangan interval QT pada Droperidol 0,75 mg yaitu 17 ms dengan dan pada obat Ondansetron 4 mg didapatkan perpanjangan 20 ms setelah diberikannya obat tersebut. Droperidol dan Ondansetron menginduksi perpanjangan interval QT pada dosis yang rendah. Meskipun Ondansetron memiliki potensi toksik yang lebih rendah dari pada Droperidol, namun kedua obat harus hati-hati diberikan pada pasien karena memiliki potensi perpanjangan interval QT. Namun kombinasi dari dua obat tersebut tidak ditemukannya peningkatan resiko aritmia (Beny Charbit, 2008).

Selain itu obat Fluoroquinolone & Azole memiliki efek perpanjangan interval QT. Berdasarkan penelitian (John D. Zeuli, 2013) pasien yang diberikan obat tersebut secara signifikan mengalami perpanjangan QTc. Saat pasien menerima terapi kombinasi Fluoroquinolone & Azole kenaikan QTc terjadi sebanyak (22,3%) dari nilai yang seharusnya.

Selain itu pada penelitian tersebut juga dilakukan pemantauan terhadap faktor resiko yang dapat mempengaruhi perpanjangan

interval QT yaitu beberapa diantaranya pemantauan QTc pada pasien penderita hipokalemia didapatkan kenaikan dengan nilai $P = 0,03$, kadar magnesium yang rendah dengan nilai $P = 0,11$, penggunaan 2 obat yang digunakan secara bersamaan dengan nilai $P = 0,17$, dan faktor resiko lainnya yang terkait dengan jenis kelamin perempuan didapatkan nilai $P = 0,21$. Oleh sebab itu diperlukannya pemantauan EKG untuk mencegah kemungkinan perpanjangan QTc serta resiko kenaikan TdP.

Pada penelitian lain yang dilakukan oleh (Peter K. Honig, Dale C. Wortham, Kaveh Zamani, & Dale P. Conner, 1993) didapatkan bahwa kombinasi obat Terfenadine & Ketoconazole secara signifikan dapat memperpanjang interval QT. Obat Ketoconazole mengubah metabolisme terfenadine pada responden dengan keadaan normal tanpa penyakit dan menghasilkan obat tidak terakumulasi sehingga menyebabkan obat tersebut tidak dimetabolisme, dimana hal tersebut berhubungan dengan perpanjangan signifikan dari interval QT. Oleh karena itu pemilihan terapi pada kombinasi dari kedua obat ini harus dihindari.

Berdasarkan penelitian (Malcolm J. Boyce, 2011) kombinasi obat Domperidone & Ketoconazole memiliki interaksi yang menyebabkan perpanjangan interval QT. Pada percobaan tersebut perpanjangan interval QT hanya dialami oleh pria saja. Didapatkan bahwa Ketoconazole memperpanjang QTc dengan rata-rata sekitar 6 ms, sedangkan hasil dari domperidone saja didapatkan rata-rata 5-12 ms. Konsentrasi domperidone yang lebih tinggi pada peningkatan interval QT dan juga di

temukannya peningkatan interval QT pada obat Ketoconazole. Dengan demikian Domperidone dan Ketoconazole tidak boleh diberikan bersamaan untuk meminimalisir efek perpanjangan interval QT.

Selain itu berdasarkan penelitian yang dilakukan (Wagg, 2016) didapatkan bahwa obat Umeclidinium & Vilanterol memiliki perpanjangan interval QT. Pada dosis 500 Umeclidinium /100 Vilanterol ditemukan perpanjangan interval QT yaitu sebesar 7,23 ms. Berdasarkan penelitian tersebut, perpanjangan interval QT disebabkan oleh obat Vilanterol. Dimana saat diberikan monoterapi Umeclidinium didapatkan bahwa terjadi penurunan QTcF, namun terjadi kenaikan QTcF saat diberikan kombinasi obat Umeclidinium & Vilanterol.

Berdasarkan case study didapatkan bahwa kombinasi obat Cisapride & Diltiazem memiliki efek perpanjangan interval QT. Pada kasus ini menunjukkan bahwa pemberian Diltiazem dan Cisapride secara bersamaan dapat memiliki efek buruk pada sistem kardiovaskular. Perpanjangan interval QT yang berlebihan pada kasus ini, dapat menyebabkan aritmia dan kematian mendadak. Pada kasus ini didapatkan bahwa terjadi kenaikan sebesar 51% saat mengkonsumsi kedua obat tersebut secara bersamaan. Maka dari hasil tersebut pemilihan terapi kombinasi pada kedua obat tersebut tidak direkomendasikan untuk menghindari resiko perpanjangan interval QT.

Selain itu obat yang memiliki interaksi perpanjangan QT adalah kombinasi obat Itrakonazole & Astemizole. Berdasarkan penelitian (Romain A. Lefebvre, 1997) terjadi peningkatan interval QT saat pemberian

Itrakonazoe dengan dosis yang lebih rendah dibandingkan dengan dosis Astemizole yang di berikan. Pada percobaan tersebut saat Itrakonazoe & Astemizole, diberikan dengan dosis terapi,tidak menyebabkan terjadinya interaksi perpanjangan interval QT. Namun saat dosis itrakonazoe di turunkan,terjadi peningkatan konsentrasi astemizol pada plasma dan menyebabkan perubahan QT . oleh karena itu, pemantauan dosis saat melakukan terapi kombinasi dua obat tersebut di perlukan agar tidak terjadinya interaksi perpanjangan interval QT.

Simpulan

Banyak obat dilaporkan saling berinteraksi sehingga menimbulkan efek perpanjangan interval QT. Diantaranya yaitu obat Sparfloxacin & Terfenadine, Cefuroxime terhadap Propofol dan sevoflurane, Loratadine, Terfenadine & Nefazodone, Methadone & Buprenorphine, Droperidol & Ondansetron, Fluoroquinolone & Azole, Terfenadine & Ketoconazole, Domperidone & Ketoconazole, Umeclidinium & Vilanterol, Cisapride & Diltiazem, Itrakonazoe & Astemizole.

Ucapan Terimakasih

Dalam pembuatan review jurnal ini penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada Ibu Dika Pramita Destiani ,M. Farm., Apt. selaku dosen pembimbing pada review jurnal ini, dan juga saya ingin mengucapkan terima kasih kepada Bapak Rizky Abdullah, PhD., Apt selaku dosen pengampuh mata kuliah Metodologi Penelitian. Serta tidak lupa

penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada pihak-pihak yang terlibat dan mendukung selama proses review jurnal ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Daftar Pustaka

- AA, P. P. (2014). The measurement of the QT interval. *Curr Cardiol Rev* , 10: 287–294.
- AJ, M. M. (2001). Evaluation of druginduced QT interval prolongation: implications for drug approval and labelling. *Drug Saf* , 24: 323–351.
- AJ, Malik M and Camm. (2001). Evaluation of druginduced QT interval prolongation: implications for drug approval and labelling. *Drug Saf*, 24: 323–351.
- Al-Khatib SM, A. L. (2003). What clinicians should know about the QT interval. *JAMA*, 289:2120-2127.
- Audra R. Thomas, P. L.-N. (1998). Prolongation of the QT Interval Related to Cisapride- Diltiazem Interaction . *PHARMACOTHERAPY* , 381-385.
- Beny Charbit, M. J.-B. (2008). Droperidol and Ondansetron-induced QT Interval Prolongation. *Anesthesiology*, 109:206–12.
- Darrell R. Abernethy, M. P. (2000). Loratadine and terfenadine interaction with nefazodone: Both antihistamines are associated with QTc prolongation. *CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS* , 96-103.
- DM, R. (2008). Keep the QT interval: it is a reliable predictor of ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm*, 5(8): 1213–1215.
- Drew BJ, A. M. (2010). on behalf of the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology, the Council on Cardiovascular Nursing and the American College of Cardiology Foundation. Prevention of torsades de pointes in hospital setting. *Circulation*, 121:1047-60.

- Evandro Tinoco Mesquita, F. C. (1999). Effects of Propranolol on the QT Dispersion in Congestive Heart Failur. *Arq Bras Cardiol*, volume 73 (n° 3), 295-298.
- Dávila 1, J. S. (2006). Effect of H1 antihistamines upon the cardiovascular system. *J Investig Allergol Clin Immunol* , Vol. 16, Supplement 1: 13-23.
- Inc, A. (2017). *Combined list of drugs that prolong QT and/or cause Torsades de Pointes (TdP)*. <https://crediblemeds.org/pdftemp/pdf/CombinedList.pdf>. .
- Inc, AZCERT. (2017). Combined list of drugs that prolong QT and/or cause Torsades de Pointes (TdP). <https://crediblemeds.org/pdftemp/pdf/CombinedList.pdf>.
- Isbister GK, C. L. (2009). Inter-rater reliability of manual QT measurement and prediction of abnormal QT,HR pairs. *Clin Toxicol (Phila)* , 47:884–888.
- Isbister GK, P. C. (2013). Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. *British journal of clinical pharmacology*, 76(1):48-57.
- John D. Zeuli, a. J. (2013). Effect of Combined Fluoroquinolone and Azole Use on QT Prolongation in Hematology Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* p, 1121–1127.
- Kasamaki Y, O. Y. (2011). Automated versus manual measurement of the QT interval and corrected QT interval. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 16:156–164.
- Katinka Anchersen, T. C. (2009). Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment:a mortality assessment study. *Addiction*, *Addiction*, 104, 993–999.
- Malcolm J. Boyce, K. J. (2011). Pharmacokinetic interaction between domperidone and ketoconazole leads to QT prolongation in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled, doubleblind, crossover study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 411–421 .
- Malik M, C. A. (2001). Evaluation of drug-induced QT interval prolongation: implications for drug approval and labelling. *Drug Saf*, 24:323–351.
- Mohd. Akhtar, N. S. (2002). EFFECT OF SPARFLOXACIN AND TERFENADINE COMBINATION ON QT-INTERVALS AT VARIOUS RR-INTERVALS. *Indian Journal of Pharmacology*, 34: 264-268.
- Nachimuthu S, A. M. (2012). Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management [internet]. *Ther Adv Drug Saf*, 3(5): 241 – 253. .
- Peter K. Honig, M. M., Dale C. Wortham, M., Kaveh Zamani, P., & Dale P. Conner, P. (1993). Terfenadine-Ketoconazole Interaction Pharmacokinetic and Electrocardiographic Consequences. *JAMA*, 1513-1518.
- Pickham D, H. E. (2012). High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: Results of the QT in Practice (QTIP) Study Critical Care Medicine. 2(40):394-9. .
- Pickham, A. L. (2016). “Basic cardiac electrophysiology and common drug-induced arrhythmias,” . *Critical Care Nursing Clinics of North America*. , vol.28,no.3,pp.357–371.
- Postema PG, D. J. (2008). Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: teach the tangent. *Heart Rhythm*, 5:1015–1018.
- Ramalho D, F. J. (2018). Drug-Induced Life-Threatening Arrhythmias and Sudden Cardiac Death: A Clinical Perspective of Long QT, Short QT and Brugada Syndrome. *Rev Port Cardiol* , 37: 435-446.
- Romain A. Lefebvre, A. V. (1997). Influence of itraconazole on the pharmacokinetics and electrocardiographic effects of astemizole. *Br J Clin Pharmacol*, 319-322.

- S, V. (2009). The QT interval: too long, too short or just right. *Heart Rhythm* , 6: 711–715.
- Schwartz PJ, S. C. (2006). The Jervell and Lange-Nielsen Sundrome: natural history, molecular basis and clinical outcome. *Circulation*, 113:783-90.
- Trinkley KE, P. I. (2013). QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Curr Med Res Opin* , 29:1719-26.
- Wagg, R. M. (2016). Concentration-QT analysis of the randomized, placebo and moxifloxacin-controlled thorough QT study of umeclidinium monotherapy and umeclidinium/vilanterol combination in healthy subjects. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn* , 43:153–164 .
- Yanqiu Liu, H. G. (2019). A Comparison of the Effect of Sevoflurane and Propofol on Ventricular Repolarisation after Preoperative Cefuroxime Infusion. *BioMed Research International*, Volume 2019, Article ID 8978906, 6 pages.
- Yap YG, C. A. (2003). Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart*, 89:1363-1372.