

THE INFLUENCE OF ANESTHESIA ON PROLONGATION OF QTc INTERVAL IN PATIENTS THAT UNDERWENT AN OPEN-HEART SURGERY

UTICAJ ANESTEZIJE NA PRODUŽENJE QTc INTERVALA U PACIJENATA KOD OPERACIJA NA OTVORENOM SRCU

Sanja Borzanović¹, Rade Babić^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd, Srbija

Correspondence: sanjasanja276@gmail.com

Abstract

Introduction: Prolongation of QTc interval may cause cardiac electrical instability resulting in polymorphic ventricular tachycardia of the “torsades de pointes” type, as well as ventricular fibrillation and sudden death. It is known that anesthetics, laryngoscopy and tracheal intubation have various influences on QTc duration.

Aim: The aim of this study was to determine the influence of anesthesia on prolongation of QTc interval in patients that underwent an open-heart surgery.

Material and methods: The study enrolled 100 consecutive patients that underwent an open-heart surgery at a single cardiosurgical center. Standard institutional protocols for premedication, introduction and conduction of anesthesia were used. Correction of QT interval was calculated according to Bazett’s formula. For the assessments of the influence of premedication, anesthetics, operation type and tracheal intubation and extubation on QTc interval, ECG was taken at the following time points: baseline, after premedication, immediate postoperatively at admission to the intensive care unit, before extubation, immediately following extubation and a final following transfer to the general ward. As a cut-off value of QTc prolongation, values applied were > 450 ms for men and > 470 ms for women.

Results: Out of 100 successive patients, 55 had postoperative prolongation of QTc. In this group, males were more prevalent (81.8%) in comparison to the group with normal QTc interval (64.4%; $p = 0.049$); average glycemic index was higher (7.6 mmol/l) in comparison to the group with normal QTc interval (6.5 mmol/l; $p = 0.021$) and average value of serum potassium was higher (4.5 mmol/l) in comparison to the group with normal QTc (4.1 mmol/l; $p = 0.003$).

Conclusion: The association of applied anaesthesia with prolongation of QTc interval was affirmed.

Keywords:

QTc interval,
anesthesia,
open-heart surgery

Sažetak

Uvod: Produženje QTc intervala može da uzrokuje električnu nestabilnost srca i izazove polimorfnu ventrikularnu tahikardiju tipa "torsades de pointes", ventrikularnu fibrilaciju i naprasnu smrt. Poznato je da anestetici, laringoskopija i trahealna intubacija mogu da imaju različit uticaj na trajanje QTc intervala.

Cilj: Cilj rada je utvrditi uticaj anestezije na produženje QTc intervala u pacijenata kod operacija na otvorenom srcu.

Materijal i metode: Studija obuhvata 100 uzastopnih pacijenata koji su podvrgnuti operaciji na otvorenom srcu u jednom kardiohirurškom centru. Korišćen je standardni protokol za premedikaciju, uvođenje i sprovođenje anestezije. QT interval je korigovan (QTc) po Bazetovoj (Bazett) formuli. Za procenu premedikacije, anestezije, procenu tipa operacije, kao i intubacije i ekstubacije na QTc interval, praćen je elektrokardiogram (EKG) u određenim vremenskim intervalima: jutarnji, nakon premedikacije, postoperativno u jedinici intenzivne nege, pre ekstubacije, nakon ekstubacije i završni na odeljenju. Kriterijum za produžen QTc interval je bio > 450 ms za muškarce i > 470 ms za žene.

Rezultati: Od 100 pacijenata, 55 je imalo produženi QTc u postoperativnom toku. U ovoj grupi veća je bila zastupljenost muškog pola (81,8%) u poređenju sa grupom sa normalnim QTc (64,4%; $p = 0,049$); veća je bila prosečna vrednost glikemije (7,6 mmol/l) u poređenju sa grupom sa normalnim QTc (6,5 mmol/l; $p = 0,021$) i veća je bila prosečna vrednost serumskog kalijuma (4,5 mmol/l) u poređenju sa grupom sa normalnim QTc (4,1 mmol/l; $p = 0,003$).

Zaključak: Utvrđena je povezanost primenjene anestezije sa produženjem QTc intervala.

Ključne reči:

QTc interval,
anestezija,
operacija na
otvorenom srcu

Uvod

Produženje QTc intervala može da uzrokuje električnu nestabilnost srca i izazove polimorfnu ventrikularnu tahikardiju tipa "torsades de pointes", ventrikularnu fibrilaciju i naprasnu smrt. Poznato je da anestetici, laringoskopija i trahealna intubacija mogu da imaju različit uticaj na trajanje QTc intervala.

Produžen QTc interval može biti urođen (1-3) ili stečen. Faktori rizika za stečeno produženje QTc intervala čine: strukturno oboljenje srca, bradikardija, ženski pol, stariji pacijenti, istorija QTc produženja, genetski polimorfizam i lekovi. Lekovima izazvano produženje QTc intervala varira u odnosu na vrstu lekova i prisustva drugih faktora rizika. Produženje QTc intervala je češće kod pacijenata sa intravenskim davanjem leka. Interakcije lek-lek mogu da dovedu do suprat terapijskih koncentracija u plazmi i produženja QTc intervala. Najčešći medikamenti koji dovode do produženja QTc intervala i do "torsades de pointes" su: amjodaron, amitriptilin, azitromicin, hlorspromazin, ciprofloksacin, klaritromicin, eritromicin, haloperidol, ketokonazol, levofloksacin, metadon, ondansetron, prokainamid, kinidin, sotalol, sevofluran (4-8). U mnogim studijama je dokazan efekat anestetika na QT interval, ali je teško identifikovati koji je medikament posebno odgovoran za produženje QT intervala jer se nekoliko lekova ordinira simultano. Do danas nije sprovedena studija u kojoj je praćen uticaj samo jednog anestetika, kao i efekat na QTc interval. Zaključeno je da sevofluran, izofluran i desfluran produžavaju QTc interval i da je moguće da svi lekovi koji se koriste za indukciju anestezije produžavaju QTc interval. Nagla aktivacija simpatikusa zbog trahealne intubacije može takođe da uzrokuje produženje QTc intervala, što se objašnjava povećanom koncentracijom

kateholamina (9,10). Stoga lekove koji dovode do aktivacije simpatičkog nervnog sistema, kao što su ketamin i pankuronijum, treba izbegavati (11).

Pacijenti sa značajnim produženjem QTc intervala (> 500 ms trajanja najmanje 15 minuta) imaju tri puta veću verovatnoću intrahospitalnog mortaliteta nego pacijenti u intenzivnoj nezi bez produženja QTc intervala. Do produženja QTc intervala mogu da dovedu brojni faktori, kao što su anestetici, antiemetici, trahealna intubacija i ekstubacija i spinalna punkcija. Oni dovode do oslobađanja kateholamina i posledičnog produženja QTc intervala. Tokom trahealne intubacije postoji čvrsta povezanost između QTc promena i promena u koncentraciji noradrenalina u plazmi.

Materijal i metode

Studija je sprovedena u Institutu za kardiovaskularne bolesti "Dedinje" i obuhvata 100 pacijenata koji su podvrgnuti operaciji na otvorenom srcu. QT interval je korigovan prema frekvenciji po Bazetovoj (Bazett) formuli (11). Praćen je elektrokardiogram (EKG) u nekoliko intervala: jutarnji, posle premedikacije, nakon operacije, pre ekstubacije, nakon ekstubacije i završni EKG na odeljenju. Kriterijum za produžen QTc interval bio je > 450 ms za muškarce i > 470 ms za žene. Kao alternativna metoda praćeno je produženje QTc intervala 10% u odnosu na početni EKG.

Podaci za praćenje

1. Generalije (pol, starost, telesna težina i visina, indeks telesne mase - BMI), laboratorija (kalijum, natrijum, kalcijum, urea, kreatinin i glikemija);
2. Premedikacija (atropin, morfijum, midazolam);

3. Operativni podaci: a) inhalaciona anestezija (fentolamin, dormikum, esmeron, sevofluran); b) tip operacije (koronarna, valvularna ili kombinovana); c) kardioplegija (kristalna, krvna); d) vreme kleme na aorti i ekstrakorporalne cirkulacije; e) gasne analize pre skidanja sa pumpe za vantelesni krvotok; f) oporavak srčane funkcije (spontani defibrilatorom).

Kriterijumi za isključenje iz studije su: eejekciona frakcija > 30%, urođeno produženje QT intervala, bazalno produženje QT intervala, poremećaji ritma i sprovođenja (permanentna atrijalna fibrilacija, atrioventrikularni (AV) blok > gI, LBBB, RBBB, akutni koronarni sindrom), bubrežna insuficijencija (stadijum > 2, GFR < 60 ml/min).

Statističke metode

Za potrebe rada razvijena je baza podataka korišćenjem *Microsoft Excel* programa, a za konačnu analizu i prezentaciju podataka korišćen je *SPSS* statistički paket, *SPSS software (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.)*.

U analizi podataka korišćene su metode deskriptivne statistike: kontinuirane promenljive su prikazane kao aritmetička sredina ± standardna devijacija (SD), odnosno kao medijana sa odgovarajućim rasponom, zavisno od distribucije podataka. Normalnost distribucije podataka testirana je Kolmogorov-Smirnov-ovim (*Smirnov*) testom. Neparametrijski podaci prikazani su kao distribucije frekvencija, odnosno procenat (hi-kvadrat test).

Za statističko testiranje hipoteza korišćeni su: t-test za dva zavisna uzorka i Viloksov (*Wilcox*) test, zavisno od normalnosti distribucije podataka. Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05 za dvosmerni test. Statistička analiza rađena je u programu *IBM SPSS 23 (IBM korporacija, Njujork, SAD)*.

Rezultati

U studiji je učestvovalo 100 pacijenata. Od toga je 55 pacijenata (55%) ispunilo kriterijum za produženje QTc intervala, a kod 45 pacijenata (45%) nije došlo do produženja istog (**tabela 1**).

Prosečna starost ispitanika sa produženim QTc iznosila je 63,3 ± 9,8 godina, dok je kod ispitanika sa normalnim QTc iznosila 60,8 ± 11,0 godina, što nije statistički značajna razlika (t = 1,202; p = 0,232) (**tabela 2**).

Kod ispitanika sa produženim QTc intervalom zastupljenost muškog pola bila je 81,8%, a ženskog 18,2%; kod ispitanika sa normalnim QTc intervalom 64,4%, a ženskog 35,6%, što je statistički značajna razlika (hi-kvadrat test = 3,883; p = 0,049) (**tabela 3**).

U pacijenata sa povišenim vrednostima uree (**tabela 4**), kreatinina (**tabela 5**) i nižim BMI (**tabela 6**) češće je dolazilo do produženja QTc intervala, ali bez statistički značajne razlike.

Prosečna vrednost glikemije kod ispitanika sa produženim QTc iznosila je 7,6 mmol/l, dok je kod ispitanika sa normalnim QTc iznosila 6,5 mmol/l, što je statistički značajna razlika (t = 2,354; p = 0,021) (**tabela 7**).

Tabela 1. Distribucija ispitanika prema učestalosti QTc intervala

QTc interval	n	%
Produžen	55	55,0
Normalan	45	45,0
Ukupno	100	100,0

Tabela 2. Starost ispitanika u istraživanju

QTc interval	n	as	sd	med	min	max
Produžen QTc	55	63,3	9,8	65,0	36,0	85,0
Normalan QTc	45	60,8	11,0	62,0	23,0	79,0
Ukupno	100	62,2	10,4	63,0	23,0	85,0

Tabela 3. Distribucija ispitanika prema polu

Pol	produžen QTc		normalan QTc		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Muški	45	81,8	29	64,4	74	74,0
Ženski	10	18,2	16	35,6	26	26,0
Ukupno	55	100,0	45	100,0	100	100,0

Tabela 4. Distribucija ispitanika prema vrednostima ureje

Urea	n	as	sd	med	min	max
Produžen QTc	55	7,4	2,0	7,2	3,5	13,0
Normalan QTc	45	7,0	1,7	7,0	3,8	12,3
Ukupno	100	7,2	1,9	7,1	3,5	13,0

Tabela 5. Distribucija ispitanika prema vrednostima kreatinina

Kreatinin	n	as	sd	med	min	max
Produžen QTc	55	89,4	19,6	86,0	50,0	148,0
Normalan QTc	45	86,6	14,7	85,0	59,0	139,0
Ukupno	100	88,1	17,6	85,5	50,0	148,0

Tabela 6. Distribucija ispitanika prema BMI

BMI	n	as	sd	med	min	max
Produžen QTc	55	27,7	4,1	27,5	20,2	36,1
Normalan QTc	45	27,8	3,3	27,8	21,5	37,0
Ukupno	100	27,8	3,7	27,7	20,2	37,0

Tabela 7. Distribucija ispitanika prema vrednostima glikemije

Glikemija	n	as	sd	med	min	max
Produžen QTc	55	7,6	2,8	7,1	3,4	16,4
Normalan QTc	45	6,5	2,0	6,0	4,0	13,0
Ukupno	100	7,1	2,5	6,2	3,4	16,4

Prosečna vrednost kalijuma kod ispitanika sa produženim QTc iznosila je 4,5 mmol/l, dok je kod ispitanika sa normalnim QTc iznosila 4,1 mmol/l, što je statistički značajna razlika ($t = 3,068$; $p = 0,003$). Ispitanici sa produženim QTc intervalom imaju značajno više vrednosti K^+ (**tabela 8**).

Tabela 8. Distribucija ispitanika prema vrednostima kalijuma

Kalijum	n	as	sd	med	min	max
Produžen QTc	55	4,5	0,6	4,6	3,0	5,5
Normalan QTc	45	4,1	0,6	3,9	3,1	5,2
Ukupno	100	4,3	0,6	4,3	3,0	5,5

Amjodaron je koristilo 20% ispitanika sa produženim QTc intervalom i 15,6% ispitanika sa normalnim QTc intervalom (**tabela 9**), što nije statistički značajna razlika (hi-kvadrat test = 0,331; $p = 0,565$). Beta blokatore je koristilo 58,2% ispitanika sa produženim QTc intervalom i 55,6% ispitanika sa normalnim QTc intervalom (**tabela 10**), što takođe nije statistički značajna razlika (hi-kvadrat test = 0,070; $p = 0,792$).

Medijana vrednosti dužine hospitalizacije kod ispitanika sa produženim QTc iznosila je 10,0 (opseg 7,0-16,0), kod ispitanika sa normalnim QTc iznosila je 10,0 (opseg 7,0-16,0), bez statistički značajne razlike ($U = 1230,5$; $p = 0,961$) (**tabela 11**).

Tabela 9. Distribucija ispitanika prema upotrebi amjodarona

Amjodaron	Produžen QTc		Normalan QTc		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	44	80,0	38	84,4	82	82,0
Da	11	20,0	7	15,6	18	18,0
Ukupno	55	100,0	45	100,0	100	100,0

Tabela 10. Distribucija ispitanika prema upotrebi beta blokatora

Beta blokator	Produžen QTc		Normalan QTc		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	23	41,8	20	44,4	43	43,0
Da	32	58,2	25	55,6	57	57,0
Ukupno	55	100,0	45	100,0	100	100,0

Tabela 11. Distribucija ispitanika prema dužini hospitalizacije

Dužina hospitalizacije	n	as	sd	med	min	max
Produžen QTc	55	10,3	2,1	10,0	7,0	16,0
Normalan QTc	45	10,4	2,3	10,0	7,0	16,0
Ukupno	100	10,3	2,2	10,0	7,0	16,0

Tabela 12. Distribucija ispitanika prema vrednostima kalcijuma u jonogramu tokom operacije

Kalcijum	n	as	sd	med	min	max
Produžen QTc	55	1,1	0,2	1,1	0,9	1,4
Normalan QTc	45	1,1	0,2	1,2	0,9	1,4
Ukupno	100	1,1	0,2	1,1	0,9	1,4

Različite vrednosti kalcijuma u jonogramu tokom operacije (**tabela 12**), kao i tip operacije (**tabela 13**) nisu doveli do statistički značajnih razlika u QTc intervalu.

Kristalna kardioplegija češće dovodi do produženja QTc intervala u odnosu na krvnu kardioplegiju (**tabela 14**), kao i upotreba defibrilatora nakon operacije radi uspostavljanja srčane funkcije u odnosu na pacijente kod kojih nije korišćen (**tabela 15**).

Ventrikularnu tahikardiju (VT) imalo je 5,5% ispitanika sa produženim QTc intervalom i 4,4% ispitanika sa normalnim QTc intervalom, što nije statistički značajna razlika (Fišerov test tačne verovatnoće; $p = 1,000$) (**tabela 16**).

Diskusija

Rezultati našeg istraživanja ukazuju na to da je produženje QTc intervala tokom operacije na otvorenom srcu povezano sa anestezijom, operativnim i perioperativnim faktorima u vezi sa trahealnom intubacijom i/ili ekstubacijom, povećanom aktivnošću simpatikusa i oslobađanjem kateholamina. Anestezija može da poremeti elektrofiziološki balans, prvenstveno kroz lekove koji produžavaju QTc interval (4-8). Anestetici mogu da produže QTc interval blokadom jonskih kanala u srcu ili stimulacijom simpatičkog nervnog sistema. Lek-lek interakcija sa inhalacionim anestetima i drugim lekovima ordiniranim intraoperativno mogu biti okidači za značajno produženje QTc intervala u opštoj anesteziji (12, 13). Postoperativno produženje

Tabela 13. Distribucija ispitanika prema tipu operacije

Tip operacije	Produžen QTc		Normalan QTc		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
1	20	36,4	21	46,7	41	41,0
2	19	34,5	13	28,9	32	32,0
3	16	29,1	11	24,4	27	27,0
Ukupno	55	100,0	45	100,0	100	100,0

Tabela 14. Distribucija ispitanika prema tipu kardioplegije

Tip kardioplegije	Produžen QTc		Normalan QTc		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Kristalna	31	56,4	19	42,2	50	50,0
Krvna	24	43,6	26	57,8	50	50,0
Ukupno	55	100,0	45	100,0	100	100,0

Tabela 15. Distribucija ispitanika prema upotrebi defibrilatora

Defibrilacija	Produžen QTc		Normalan QTc		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	31	56,4	26	57,8	57	57,0
Da	24	43,6	19	42,2	43	43,0
Ukupno	55	100,0	45	100,0	100	100,0

Tabela 16. Distribucija ispitanika prema pojavi VT tokom hospitalizacije

VT tokom hospitalizacije	Produžen QTc		Normalan QTc		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	52	94,5	43	95,6	95	95,0
Da	3	5,5	2	4,4	5	5,0
Ukupno	55	100,0	45	100,0	100	100,0

QTc intervala > 450 ms u 47% pacijenata, od kojih je 3% imalo značajno produženje QTc intervala > 500 ms, kao i studija ukazivali su da je do normalizacije trajanja QTc intervala dolazilo prvog postoperativnog dana.

Postoji tesna povezanost između hiperglikemije, produženja QT intervala i mortaliteta (14-16). Mortalitet je bio najveći kod pacijenata sa hiperglikemijom i produženim QT intervalom (16%). Incidencija mortaliteta u onih sa normalnim QT intervalom i normalnim nivoom glukoze bila je niža (0,7%). Postoji pozitivna korelacija između vrednosti glikemije u krvi i trajanja QT intervala i kod nedijabetičara, nezavisno od prisustva kardiovaskularnih faktora rizika, uključujući dislipidemiju i gojaznost. Osobe sa tipom dva dijabetesa imaju duži QT interval u odnosu na nedijabetičare, zbog poremećaja nivoa glukoze, a ne poremećaja metabolizma insulina. Osnovni mehanizam koji dovodi do povezanosti glukoza-QTc intervala je parasimpatički tonus, pre svega varijabilnost srčane frekvencije. Postoji veza između dijabetesne kardiovaskularne autonomne neuropatije i produženja QT intervala i u studijama je produžen QT interval indikator poremećaja kardiovaskularnog autonomnog sistema. Postoje i drugi faktori rizika osim hiperglikemije za produženje QT intervala kod dijabetičara, uključujući sistolni i dijastolni krvni pritisak,

nivo serumskog insulina, dijabetesne mikrovaskularne komplikacije i koronarna bolest srca. Smanjena bioraspoloživost azot-monoksida tokom hiperglikemije odgovorna je i za smanjenu aktivnost Ca^{2+} adenozin trifosfataze (ATP-aza), enzima u membranama miocita, koji kroz aktivni transportni mehanizam održava niske koncentracije Ca^{2+} jona u ćelijama, dovodeći do povećanog ulaska Ca^{2+} jona tokom druge faze akcionog potencijala i produženja QT intervala (17,18).

Postoje čvrsti dokazi koji ukazuju na povezanost između poremećaja QT intervala i akutne i hronične ishemijske, dakle produženje QT intervala i QT disperzija mogu biti znatno smanjeni uspešnom revaskularizacijom. Osnovni mehanizam tokom akutne ishemijske odgovoran za heterogenost repolarizacije, odnosno QT disperziju, može da bude identifikovan na ćelijskom nivou kao smanjeni mirovni membranski potencijal, dovodeći do ćelijskog razdvajanja i skraćanja trajanja akcionog potencijala. U hroničnoj ishemijskoj bolesti srca QT disperzija je znak nekoliko poremećaja, kao što su fibroza, hipertrofija, dilatacija, ishemija i autonomna disfunkcija (18). QT disperziju treba razmotriti kao neinvazivni marker za potencijalno letalne srčane poremećaje, od kojih je najvažnija ishemijska bolest srca.

Zaključak

Ovom studijom utvrđena je povezanost produženja QTc intervala sa anestezijom i perioperativnim faktorima. Tokom serijskog praćenja QTc intervala najveći procenat pacijenata sa produženim QTc intervalom (39,6%) bio je pre ekstubacije, dok se kasnije, nakon ekstubacije, procenat pacijenata sa produženim QTc intervalom značajno smanjio (13,1%). Produženje QTc intervala je bilo zastupljenije u pacijenata muškog pola (81,8%), kod pacijenata koji su primali amjodaron u terapiji (18%), kao i kod pacijenata sa prosečnim povećanim vrednostima glikemije (7,6 mmol/l) i kalijuma (4,5 mmol/l). Produženje QTc intervala, međutim, nije bilo praćeno pojavom klinički značajnih ventrikularnih aritmija, što ukazuje da samo produženje QTc intervala nije jedini prediktor pojave aritmija tipa "torsades de pointes". Anestetici mogu da produže QTc interval blokadom jonskih kanala u srcu ili stimulacijom simpatičkog nervnog sistema. Lek-lek interakcija sa inhalacionim anestetikima i drugim lekovima ordiniranim intraoperativno, elektrolitni, biohumoralni i acidobazni poremećaji mogu da budu okidači za QTc produženje u opštoj anesteziji.

Literatura

1. Moric-Janiszewska E, Markiewicz-Loskot G, Loscot M, et al. Challenges of diagnosis of long-QT syndrome in children. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2007;30(9):1168-70.
2. Hedley PL, Jorgensen P, Schlamowitz S, Wangari R, et al. The genetic basis of long QT and short QT syndromes: a mutation update. *Human mutation*. 2009;30(11):1486-511.
3. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval, and sudden death. *American Heart Journal*. 1957;54(1):59-68.
4. Castro VM, Clements CC, Murthy SN, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ*. 2013;346:f288.
5. Nagele P, Sal S, Brown F, et al. Postoperative QT interval Prolongation in Patients Undergoing Noncardiac Surgery under General Anesthesia. *Anesthesiology*. 2012; 117:321-8.
6. Nagele P, Brown F, Francis A, et al. Influence of nitrous oxide anesthesia, B-vitamins, and MTFHR gene polymorphisms on perioperative cardiac events: the vitamins in nitrous oxide (VINO) randomized trial. *Anesthesiology*. 2013;119:19-28.
7. Owczuk R, Wujtewicz MA, Ziencuk-Krajka A, et al. The influence of anesthesia on cardiac repolarization. *Minerva Anestesiol*. 2012;78:483-95.
8. Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Petrou AM, et al. The effect of midazolam or propofol followed by suxamethonium on the QT interval in humans. *Eur J Anaesthesiol*. 1996;13:364-8.
9. Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: results of the QT in Practice (QTIP) study. *Crit Care Med*. 2012;40:394-9.
10. Sheinin B, Sheinin M, Vuorien J, et al. Alfentanil obtunds the cardiovascular and sympathoadrenal responses to suxamethonium-facilitated laryngoscopy and intubation. *Br J Anaesth*. 1989;62:385-92.
11. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, 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;121:1047-60.
12. Staikou C, Stamelos M, Stavroulakis E. Impact of anaesthetic drugs and adjuvants on ECG markers of torsadogenicity. *Br J Anaesth*. 2014;112:217-30.
13. Sauer AJ, Newton-Cheh C. Clinical and genetic determinants of torsade de pointes risk. *Circulation*. 2012;125:1684-94.
14. Pickham D, Flowers E, Drew J, et al. Hyperglycemia in associated with QTc prolongation and mortality in acutely ill. *NIH Public Access J Cardiovascular Nurs*. 2014;29(3):264-70.
15. Fiorentini A, Perciaccante A, Valente R, et al. The correlation among QTc interval, hyperglycemia and the impaired autonomic activity. *Auton Neurosci*. Apr 2010;154(1-2):94-8.
16. Van Noord C, Sturkenboom MC, Straus SM, et al. Serum glucose and insulin are associated with QTc and RR intervals in nondiabetic elderly. *Eur j Endocrinol*. 2010;162(2):241-8.
17. Li X, Ren H, Zhang-Rong X, et al. Prevalence and risk factors of prolonged QTc interval among Chinese patients with type 2 diabetes. *Exp Diabet Res*. 2012;2012:234084.
18. Sakabe K, Fukuda N, Fukuda Y et al. QT interval dispersion in type 2 diabetic and non-diabetic patients with postmyocardial infarction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(2):121-6.