

**GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY**

**Radosław Owczuk**

**WPLYW ZNIECZULENIA  
NA WYBRANE PARAMETRY  
CZYNNOŚCI ELEKTRYCZNEJ SERCA**

**Rozprawa habilitacyjna**

**Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii**

**Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii**

**Kierownik Katedry i Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Maria Wujtewicz**

**GDAŃSK 2009**

**Wydano za zgodą  
Senackiej Komisji Wydawnictw  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**

Wydawca: Gdański Uniwersytet Medyczny  
Druk: Dział Wydawnictw GUMed  
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 3a  
Zlecenie KW/180/09

## **SPIS TREŚCI**

<b>Spis opublikowanych prac będących przedmiotem rozprawy habilitacyjnej .....</b>	<b>5</b>
<b>Wykaz stosowanych skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>I. WPROWADZENIE .....</b>	<b>7</b>
<b>II. CELE PRACY .....</b>	<b>16</b>
<b>III. MATERIAŁ I METODY .....</b>	<b>17</b>
<b>IV. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ.....</b>	<b>19</b>
<b>V. WNIOSKI.....</b>	<b>28</b>
<b>VI. PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>29</b>
<b>VII. PRACE BĘDĄCE PRZEDMIOTEM ROZPRAWY HABILITACYJNEJ .....</b>	<b>37</b>



## SPIS OPUBLIKOWANYCH PRAC BĘDĄCYCH PRZEDMIOTEM ROZPRAWY HABILITACYJNEJ

1. **Owczuk R.**, Twardowski P., Dylczyk-Sommer A., Wujtewicz M.A., Sawicka W., Drogoszewska B., Wujtewicz M.: Influence of promethazine on cardiac repolarisation: a double-blind, midazolam-controlled study. *Anaesthesia* 2009, 64, 6, 609-614.  
**IF 2008:** 2,178; **KBN/MEiN/MNiSW:** 24
2. **Owczuk R.**, Wujtewicz M.A., Sawicka W., Lasek J., Wujtewicz M.: The influence of desflurane on QTc interval. *Anesthesia and Analgesia* 2005, 101, 2, 419-422.  
**IF 2005:** 2,452; **KBN/MEiN/MNiSW:** 24
3. **Owczuk R.**, Wujtewicz M.A., Sawicka W., Wujtewicz M., Świerblewski M.: Is prolongation of the QTc interval during isoflurane anaesthesia more prominent in women pretreated with anthracyclines for breast cancer? *British Journal of Anaesthesia* 2004, 92, 5, 658-661.  
**IF 2004:** 2,469; **KBN/MEiN/MNiSW:** 11
4. **Owczuk R.**, Wujtewicz M.A., Sawicka W., Suszyńska-Mosiewicz A., Polak A., Skokowski J., Wujtewicz M.: Wpływ desfluranu na odstęp QT i skorygowany odstęp QTc u chorych poddawanych chemioterapii antracyklinami. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2007, 39, 1, 6-10.  
**KBN/MEiN/MNiSW:** 6
5. **Owczuk R.**, Wujtewicz M.A., Sawicka W., Piankowski A., Polak-Krzemińska A., Morzuch E., Wujtewicz M.: The effect of intravenous lidocaine on QT changes during endotracheal intubation. *Anaesthesia* 2008, 63, 9, 924-931.  
**IF 2007:** 2,178; **KBN/MEiN/MNiSW:** 24
6. **Owczuk R.**, Sawicka W., Wujtewicz M.A., Lasek J., Kawecka A., Wujtewicz M.: Influence of spinal anesthesia on corrected QT interval. *Regional Anesthesia Pain Medicine* 2005, 30, 6, 548-552.  
**IF 2005:** 2,595; **KBN/MEiN/MNiSW:** 20
7. **Owczuk R.**, Steffek M., Wujtewicz M.A., Szymanowicz W., Twardowski P., Marjański T., Wojciechowski J., Zienciuk A., Rzyman W., Wujtewicz M.: Effects of thoracic epidural anaesthesia on cardiac repolarization. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2009, 36, 9, 880-883.  
**IF 2008:** 2,196; **KBN/MEiN/MNiSW:** 20

**Suma IF: 14,068**

**Suma punktów KBN/MEiN/MNiSW: 129**

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

5-HT – 5-hydroksytryptamina (serotonina)  
APD – czas trwania potencjału czynnościowego (*action potential duration*)  
ASA – American Society of Anesthesiologists  
AUN – autonomiczny układ nerwowy  
DHBP – dehydrobenzoperidol  
EKG – elektrokardiogram  
HERG – kanał potasowy przewodzący prąd IKr (*human ether-a-go-go related gene*)  
LQTS – zespół wydłużonego QT (*long QT syndrome*)  
MAC – minimalne stężenie pęcherzykowe (*minimum alveolar concentration*)  
NYHA – New York Heart Association  
NZK – nagłe zatrzymanie krążenia  
QTc – skorygowany odstęp QT  
QTcb – odstęp QT skorygowany wzorem Bazett'a  
QTcf – odstęp QT skorygowany wzorem Fridericia  
QTcF – odstęp QT skorygowany przy użyciu formuły Framingham  
QTD – dyspersja odstępu QT  
TdP – częstoskurcz *torsade de pointes*  
TDR – przezścienna dyspersja repolaryzacji (*transmural dispersion of repolarization*)  
USA – Stany Zjednoczone Ameryki

## I. WPROWADZENIE

Anestezjologia, w swojej liczącej ponad sto sześćdziesiąt lat historii, cały czas stawia przed sobą zasadniczy cel, jakim jest zapewnienie bezbolesności i bezpieczeństwa chorym w czasie zabiegu operacyjnego. Zarówno techniki znieczuleń, jak i leki służące do ich przeprowadzenia, ulegały i ulegają zmianom, co w bardzo znaczący sposób podniosło poziom bezpieczeństwa pacjentów i zmniejszyło śmiertelność w okresie okołoperacyjnym. Jednak pomimo stosowania nowoczesnych środków farmakologicznych do przeprowadzenia znieczulenia ogólnego i przewodowego, należy zdawać sobie sprawę, że żaden z nich nie jest pozbawiony działań niepożądanych. Działania te bardzo często dotyczą układu krążenia, a obserwowanym efektem klinicznym może być spadek ciśnienia tętniczego krwi, wahania częstości akcji serca oraz indukowanie zaburzeń rytmu i przewodzenia. Problem prowokowania arytmii przez leki stosowane w znieczuleniu ogólnym jest znany praktycznie od początków istnienia anestezjologii. Już rok po udanej prezentacji przez Williama Mortona w 1846 roku bezbolesnego wykonania procedury chirurgicznej dzięki użyciu eteru, wprowadzono do praktyki kolejny środek wziewny – chloroform. Anestetyk ten wydawał się być bezpieczniejszy od łatwo wybuchającego eteru, ale odznaczał się bardzo dużą zdolnością do wywoływania poważnych zaburzeń rytmu serca. Zgon z tego powodu odnotowano już jedenaście tygodni po jego pierwszym użyciu, a ofiarą była piętnastoletnia dziewczynka [107]. Leki wprowadzone do praktyki anestezjologicznej w XX wieku odznaczały się dużo wyższym profilem bezpieczeństwa, ale niektóre z nich nadal wykazywały zdolność do prowokowania zagrażających życiu, śródoperacyjnych zaburzeń rytmu serca. Sztandarowym przykładem takiego leku, który używany nadal jest w wielu, głównie uboższych krajach jest halotan, powodujący występowanie arytmii komorowych. Efekt ten widoczny jest szczególnie u chorych, u których stosowane są równocześnie aminy katecholowe lub u tych, którzy mają podwyższony poziom endogennych katecholamin.

Jedną z sytuacji, która sprzyja występowaniu groźnych arytmii komorowych, jest wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego (*action potential duration* – APD) kardiomiocytów (głównie fazy repolaryzacji), który reprezentowany jest w zapisie krzywej elektrokardiograficznej przez odstęp QT. Odstęp QT określany jest jako czas upływający pomiędzy pojawieniem się załamka Q, a zakończeniem załamka T w elektrokardiogramie [123]

Czas trwania odstępu QT jest fizjologicznie zmienny, a zasadniczy wpływ na niego w warunkach fizjologii ma częstość rytmu serca. Przy szybkiej akcji serca odstęp ulega skróceniu, a przy wolnej – wydłużeniu. Ta zmienność spowodowała, że do praktyki klinicznej wprowadzono pojęcie skorygowanego częstością akcji serca odstępu QT (*corrected QT* – QTc). Najczęściej stosowanymi formułami korekcji są [10, 17]:

1. wzór Bazetta ( $QT_{cb} = QT \cdot RR^{-1/2}$ ),
2. wzór Fridericia ( $QT_{cf} = QT \cdot RR^{-1/3}$ )
3. formuła Framingham ( $QT_{cF} = QT + 0.154 \times [1-RR]$ ).

Prawidłowe wartości czasu trwania odstępu QTc są zależne od płci i wieku. Kobiety mają fizjologicznie wydłużony czas repolaryzacji, są też bardziej wrażliwe na czynniki powodujące jego wydłużenie, przez co częściej rozwijają niektóre postaci komorowych zaburzeń rytmu serca [18, 36, 104].

Zespół wydłużonego odstępu QT (*Long QT Syndrome* – LQTS) występuje w dwóch postaciach – wrodzonej i nabytej. Ta druga postać jest najczęściej spowodowana zaburzeniami elektrolitowymi lub jest indukowana przez leki z różnych grup terapeutycznych.

Wydłużenie odstępu QT prowadzić może do rozwoju różnokształtnego częstoskurczu komorowego (*torsade de pointes*, *twisting of the point* – TdP), który u części chorych ulega degeneracji do migotania komór i poprzez to stanowi jedną z przyczyn nagłego zatrzymania krążenia (NZK), w tym jego postaci okołoperacyjnej [12, 22]. O wadze przedstawianego problemu może świadczyć fakt, że zdolność do wydłużania odstępu QT i generowania incydentów TdP jest wymieniana jako najczęstsza przyczyna wycofywania zarejestrowanych już leków z rynku farmaceutycznego w USA [21, 56].

Lista leków powodujących wydłużenie czasu QTc jest długa, a mimo to związane z ich stosowaniem incydenty TdP są bardzo rzadkie, co przemawia za tym, że sama prolongacja czasu trwania potencjału czynnościowego nie jest wystarczająca do indukcji zaburzeń rytmu serca. W chwili obecnej uważa się, że te charakterystyczne zaburzenia rytmu mają wieloczynnikową genezę i dopiero jednoczesowe wystąpienie czynników prowokujących, co jest zjawiskiem rzadkim, jest w stanie je wyzwolić.

Do czynników sprzyjających wystąpieniu TdP należą [2, 57, 58, 61, 122]:

1. wydłużenie odstępu QTc
2. płeć żeńska
3. wiek powyżej 65 lat
4. bradykardia (samoistna lub indukowana lekami)
5. hipokaliemia
6. hipomagnezemia
7. hipokalcemia
8. zastoinowa niewydolność serca
9. choroba niedokrwienna serca
10. przerost mięśnia sercowego
11. zaburzenia rytmu serca
12. jadłowstręt psychiczny i głodzenie
13. niewydolność przysadki
14. kombinacje stosowanych leków (blokerów kanałów jonowych i inhibitorów cytochromu P-450)
15. polimorfizm genów kodujących sercowe kanały jonowe lub enzymy wątrobowe, biorące udział w metabolizmie leków.

Faza repolaryzacji potencjału czynnościowego kardiomiocytów przebiega głównie dzięki aktywacji składowych późnego korygującego prądu potasowego ( $I_K$ ) – komponentu szybkiego ( $I_{Kr}$ ) oraz komponentu wolnego ( $I_{Ks}$ ) [87, 90]. Leki wydłużają czas repolaryzacji mięśnia sercowego głównie poprzez blokowanie przepływu prądu  $I_{Kr}$ .

Prąd jonowy  $I_{Kr}$  przewodzony jest przez kanał jonowy HERG (*human ether-a-go-go related gene*, kodowany przez gen *KCNH2*). Kanał HERG zbudowany jest z czterech identycznych podjednostek  $\alpha$ , z których każda zawiera sześć domen (S1-S6) spinających brzeги błony komórkowej, połączonych wewnątrz- i zewnątrz błonowym hydrofilowym łańcuchem aminokwasów. Domena S4 stanowi główny czujnik napięcia ze względu na zawartość w niej dużej liczby zasadowych aminokwasów o ładunku dodatnim – lizyny i arginy [2, 84]. Zablockowanie tego kanału jest odpowiedzialne za 95% przypadków indukowanego lekami LQTS [23]. To szczególne powinowactwo kanału HERG do wielu leków może wynikać z jego charakterystycznej struktury. Po pierwsze, wewnętrzny wymiar kanału jest zdecydowanie większy od wymiaru innych kanałów potasowych, co może umożliwiać wychwytywanie dużych cząsteczek substancji leczniczych [14]. Po drugie, domena S6 zawiera dwie reszty aromatyczne (pochodzące z tyrozyny i fenyloalaniny) skierowane do



wnętrza kanału HERG, co pozwala na wiązanie dużych cząstek leków o budowie pierścieniowej poprzez interakcję  $\Pi$ - $\Pi$  [2, 19, 72].

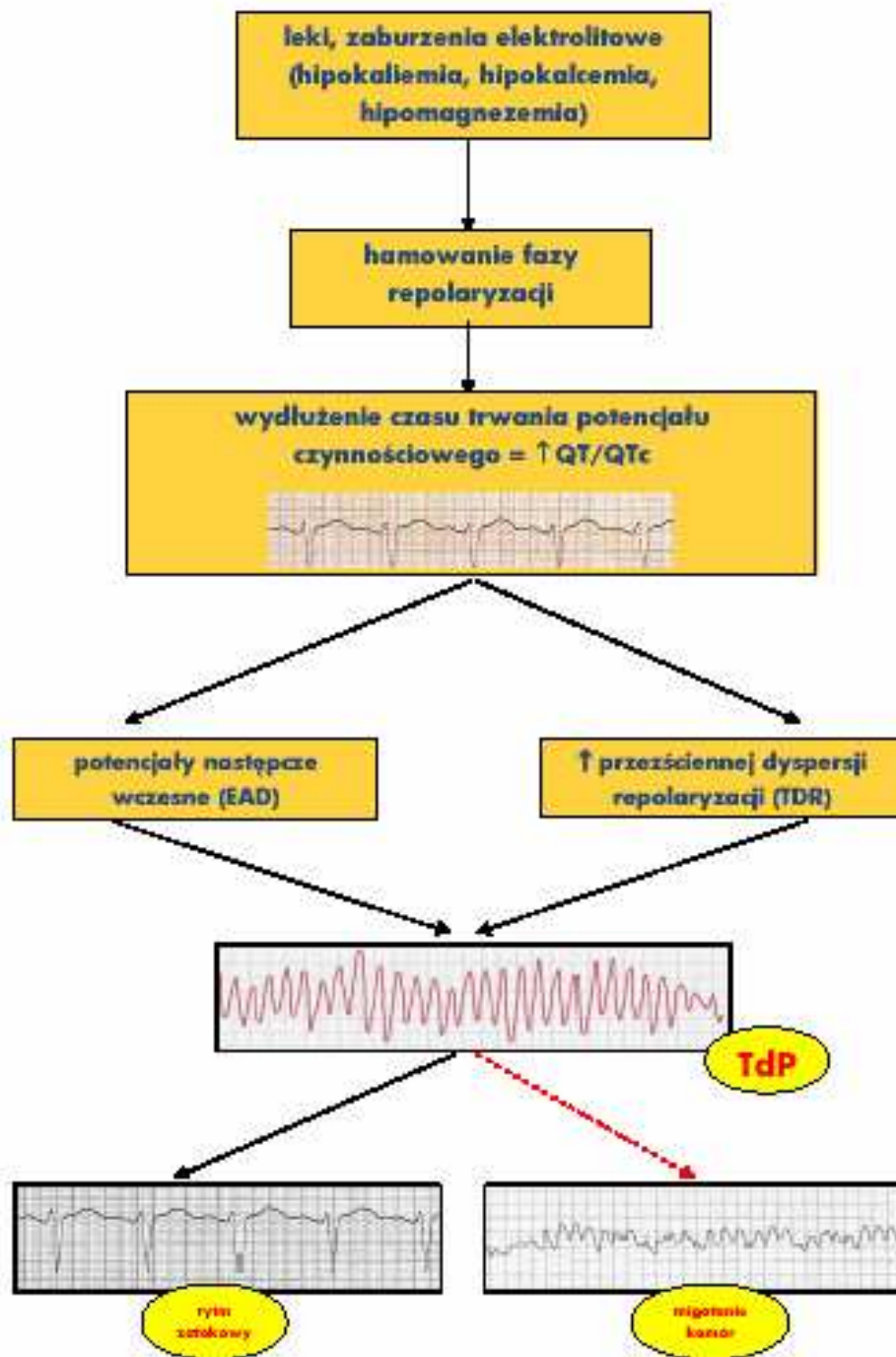
Dodatkowymi czynnikami sprzyjającymi wydłużeniu QTc i wystąpieniu TdP są zmiany w strukturze kanałów jonowych związane z polimorfizmem lub mutacjami genów je kodujących [28]. Badania genetyczne ujawniły, że u 5-10% chorych z indukowanym lekami LQTS występują mutacje charakterystyczne dla form wrodzonych tego zespołu [118]. Zdecydowana większość opisywanych mutacji czy polimorfizmów, związanych z wtórnym LQTS, dotyczy genu KCNH2 kodującego kanał HERG, ale opisano również mutacje w obrębie genów KCNQ1, KCNE1, KCNE2 i SCN5A kodujących odpowiednio: podjednostkę alfa kanału  $I_{Ks}$ , podjednostkę  $\beta$  kanału KvLQT1, podjednostkę  $\beta$  kanału HERG i szybki kanał sodowy [57, 95, 118].

Opisane wyżej blokowanie kanałów jonowych, wydłużenie czasu i dyspersji repolaryzacji może prowokować aktywację dokomórkowych prądów jonowych poprzez otwarcie kanałów wapniowych typu L i wymiennika sodowo-wapniowego, co przyczynia się do wystąpienia wczesnych potencjałów następczych (*early afterdepolarizations* – EADs), mogących prowokować pojawianie się dodatkowych pobudzeń komorowych. Powtarzające się dodatkowe pobudzenia komorowe przy istnieniu obszarów wolnego przewodnictwa mogą prowadzić do wystąpienia zjawiska reentry i wyzwolenia TdP. Zarówno w postaciach wrodzonych, jak i nabytych LQTS, częstoskurcz komorowy jest zwykle poprzedzony sekwencją „*short-long-short*” [30, 88, 119].

Sekwencję zdarzeń ilustrującą mechanizm powstawania częstoskurczu TdP przedstawia Rycina 1. Najczęstszymi objawami klinicznymi TdP są omdlenia i drgawki (niekiedy mylnie traktowane jako objaw padaczki), a w przypadku rozwinięcia się migotania komór występują typowe cechy nagłego zatrzymania krążenia. Jak dotąd, nie udało się ustalić dlaczego u większości chorych różnokształtny częstoskurcz komorowy samoistnie ustępuje i przechodzi w rytm zatokowy, a u niektórych ulega degeneracji do migotania komór serca [21].

Jak wspomniano, samo polekowe wydłużanie repolaryzacji nie wystarcza do uruchomienia łańcucha zdarzeń prowadzących do wystąpienia TdP, a wydłużenie odstępu QT/QTc w krzywej elektrokardiograficznej nie jest przez to jedynym markerem torsadogenego działania leków. Przez dwie ostatnie dekady w celu oceny ryzyka wystąpienia TdP i związanej z nim nagłej śmierci sercowej proponowano badania kilku dodatkowych parametrów elektrokardiogramu i związanej z nim nagłej śmierci sercowej. Do najważniejszych z nich zaliczana jest dyspersja odstępu QT (QTD) [44] oraz przezścienna dyspersja repolaryzacji [5, 6].

Dyspersja odstępu QT (QTD) jest różnicą pomiędzy najdłuższym i najkrótszym zmierzonym odstępem QT w 12-odprowadzeniowym zapisie EKG i świadczy o powierzchniowym zróżnicowaniu repolaryzacji. Nasilenie QTD (powyżej 100 ms) miało świadczyć o zwiększonym ryzyku wystąpienia różnokształtnego częstoskurczu komorowego [64]. Badania kliniczne, głównie z zastosowaniem metod komputerowych, wskazują jednak na niską specyficzność tego badania w określaniu zdolności do indukowania TdP [99, 117]. Niektórzy autorzy uważają wręcz, że QTD jest raczej wynikiem systematycznie powtarzanego błędu pomiarowego, a nie rzeczywistych różnic w czasie trwania potencjału czynnościowego rejestrowanego z różnych obszarów mięśnia sercowego [54].



Rycina 1. Sekwencja zdarzeń ilustrująca mechanizm powstawania częstoskurczu TdP

Innym parametrem funkcji elektrycznej serca, którego indukowane lekami zmiany mogą świadczyć o ich potencjale torsadogennym, jest przeszścienna dyspersja repolaryzacji (TDR), za wykładnik której w zapisie krzywej elektrokardiograficznej wielu autorów uważa czas Tpeak-Tend. Jest to odstęp pomiędzy szczytem a zakończeniem załamka T w odprowadzeniu przedsercowym.

Prześcienna dyspersja repolaryzacji jest wynikiem różnic w czasie trwania potencjału czynnościowego pomiędzy poszczególnymi warstwami miokardium: nasierdzia, komórek M i wsierdzia [63]. Najdłuższy czas APD wykazują komórki M, co wynika z faktu niskiej gęstości kanałów przewodzących prąd  $I_{Ks}$  w tej warstwie, przy dużej gęstości kanałów dla prądu jonowego  $I_{Na}$  i wymienników jonowych sodowo-wapniowych ( $I_{NaCa}$ ). Dodatkowo, komórki M są znacznie bardziej wrażliwe na blokowanie kanałów  $I_{Kr}$  przez leki wydłużające QT, niż komórki warstwy nasierdziowej i podwsierdziowej. Prowadzi to do znacznego wydłużenia potencjału czynnościowego w warstwie M przy niewielkich jego zmianach w pozostałych warstwach mięśnia serca, co skutkuje znacznym stopniem zwiększeniem TDR [4, 6, 21]. Środki chemiczne blokujące HERG wykazują dodatkowo odwrócony efekt zależności od częstości (*reverse frequency-dependent effect*), polegający na silniejszym blokowaniu  $I_{Kr}$  przy wolnej akcji serca, kiedy to czas repolaryzacji jest i tak już wydłużony.

W zależności od jednoczasowego wpływu leków na zmiany odstępu QT i TDR, Charles Antzelevitch wyodrębnił następujące grupy leków wydłużających czas repolaryzacji [5]:

1. leki powodujące jednoczesne zwiększenie wartości QT i TDR, odznaczające się wysokim potencjałem torsadogennym (np. sotalol, dofetilid, erytromycyna)
2. leki powodujące wydłużenie czasu QT z jednoczesnym niewielkim wpływem na TDR, których zdolność do indukowania TdP jest niewielka, o ile w ogóle występuje (np. amiodaron, pentobarbital)
3. leki działające dwufazowo. Do momentu osiągnięcia odpowiedniego stężenia powodują równoległe wydłużanie QT i TDR, a następnie poprzez blokowanie prądów dokomórkowych powodują ich redukcję (np. chinidyna, cizapryd). Po przekroczeniu wartości krytycznej dla TDR, mogą one wyzwać napad częstoskurczu TdP.

Należy zastrzec, że część autorów z dystansem podchodzi do możliwości oceny TDR wyłącznie przy pomocy pomiaru czasu Tpeak-Tend [74, 115], ale powszechnie uważa się, że zmiany tego parametru krzywej EKG odzwierciedlają zmiany przeszścienną dyspersji repolaryzacji, przez co jest on cennym wskaźnikiem proarytmicznego działania leków [6, 41, 102].

Lista leków wydłużających odstęp QT i mogących wykazywać działanie torsadogenne jest długa i można ją znaleźć na stronach internetowych: [www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org), lub [www.torsades.org](http://www.torsades.org). Co ciekawe, na wspomnianych wyżej listach nie znajdują się praktycznie żadne leki z grupy anestetyków, mimo że od lat prowadzone są badania nad ich wpływem na czynność elektryczną serca, a piśmiennictwo dostarcza kilkanaście opisów przypadków TdP, do rozwoju których doszło w okresie śródoperacyjnym, m.in. [1, 24, 25, 89, 97].

Wpływ leków stosowanych w premedykacji i sedacji na parametry repolaryzacji serca został jak dotąd opisany w niewielu publikacjach. Midazolam nie wpływa na odstęp QTc [69], a badania własne wykazały, że nie ma on również wpływu na przezścienną dyspersję repolaryzacji [77]. Brak jest doniesień na temat wpływu innych benzodwuzepin na funkcję elektryczną komór serca [12, 45]. W ostatnim czasie wykazano, że deksmedetomidyna wydłuża skorygowany odstęp QT u dzieci [35]. Z kolei inny agonista receptora  $\alpha_2$  – klonidyna podawana doustnie osobom zdrowym, nie miała wpływu na parametry repolaryzacji serca [120]. Pentobarbital – barbituran stosowany niegdyś w premedykacji [7], a do chwili obecnej używany w sedacji pacjentów z urazami czaszkowo-mózgowymi, głównie w USA [83], odznacza się ciekawym oddziaływaniem na parametry repolaryzacji. Na modelu doświadczalnym udowodniono, że lek ten powoduje wydłużenie czasu QT, ale jednocześnie zmniejsza przezścienną dyspersję repolaryzacji, przez co zapobiega wyzwalanym incydentom częstoskurczu TdP [101].

Wszystkie stosowane w praktyce halogenowe anestetyki wziewne powodują wydłużenie czasu repolaryzacji mięśnia serca. Przeprowadzone badania kliniczne wykazały to działanie w odniesieniu do desfluranu u dorosłych i dzieci [9, 42, 78, 121], sewofluranu u pacjentów we wszystkich grupach wiekowych [32, 47, 49, 62, 82, 112, 121] i izofluranu [67, 68, 98, 121]. Piśmiennictwo dostarcza rozbieżnych danych na temat wpływu halotanu na odstęp QTc – raportowano zarówno jego wydłużenie [98], jak i skrócenie [31, 67, 68].

Mechanizmy, przez które środki wziewne wpływają na repolaryzację kardiomiocytów najlepiej poznane są w przypadku sewofluranu [38]. Niestety, prezentowane wyniki różnią się od siebie w istotny sposób. Yamada badając wpływ sewofluranu na oocyty żaby szpiniastej (*Xenopus laevis*) stwierdził zależne od dawki hamowanie prądu jonowego płynącego przez kanał HERG ( $I_{Kr}$ ) [116]. Inni badacze wskazują na blokowanie prądu  $I_{Ks}$  [100]. Kang i wsp. w 2006 roku stwierdzili, że indukowane podażą sewofluranu wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego wynika z blokowania kanałów potasowych Kv-LQT1/minK (prąd  $I_{Ks}$ ) i Kv4.3, nie wykazali natomiast istotnego działania leku na kanał HERG [40].

W przypadku izofluranu obserwowano hamujący wpływ na wolny prąd potasowy [20, 106]. Halotan z kolei jest blokerem kanału potasowego HERG [59].

Niska arytmogenność nowoczesnych anestetyków wziewnych, mimo ewidentnego wydłużania czasu trwania potencjału czynnościowego, wynika najpewniej z faktu, iż nie wpływają one jednocześnie na przezścienną dyspersję repolaryzacji, co udowodniono w odniesieniu do sewofluranu [39, 112, 113]. Z kolei zdolność halotanu do indukowania komorowych zaburzeń rytmu może być wyjaśniona równoległym do wydłużania QTc, wydłużaniem TDR, co zaobserwowano w czasie badań na psach [110]. Dodatkowo, halotan uwrażliwia kardiomiocyty na inne leki blokujące kanał  $I_{Kr}$  i znacząco zmniejsza rezerwę repolaryzacji [96, 108].

Anestetyki dożylnie wywierają różny wpływ na czas trwania potencjału czynnościowego. Tiopental powoduje wydłużenie odstępu QTc [66, 91, 86] u ludzi, co dodatkowo potwierdził Martynyuk na modelu zwierzęcym. W tej samej publikacji wykazano, że inny barbituran krótko działający – metoheksytal skraca APD poprzez potencjalizację przepływu przez opóźniony kanał prostowniczy przewodzący prąd potasowy [65]. Co ciekawe, u ludzi metoheksytal wydłuża czas QT [91].

Dostępne piśmiennictwo dostarcza sprzecznych informacji na temat wpływu propofolu (2,6-diizopropylfenolu) na parametry repolaryzacji mięśnia serca. Niektórzy badacze wykazywali, że lek ten powodował wydłużenie odstępu QTc [46, 93]. Inni stwierdzali skracanie QTc pod wpływem propofolu [71]. W kolejnych badaniach odnotowano brak

wpływu tego anestetyku dożylnego na czas trwania repolaryzacji [15, 37, 112]. Jednocześnie w dwóch publikacjach wykazano, że propofol nie wpływa istotnie na przezścienną dyspersję repolaryzacji [37, 112].

Ketamina jest środkiem anestetycznym, którego wpływu na odstęp QT u ludzi jak dotąd nie opisano, ale autorzy prac poglądowych odradzają jej używanie u chorych z LQTS, ze względu na działanie sympatykomimetyczne, co może sprzyjać incydentom TdP [12, 22, 111]. Pogląd taki jest tym bardziej zasadny, że w badaniach na zwierzętach stwierdzano indukowane znieczuleniem z użyciem ketaminy wydłużenie QTc [34].

Etomidat nie wpływa na czas repolaryzacji [60], co wykazane zostało również w badaniach własnych [79].

Blokada nerwowo-mięśniowa wywołana sukcylocholiną powoduje wydłużenie skorygowanego odstępu QT [69, 94]. Wekuronium nie wpływa na ten parametr krzywej EKG [70], a brak wpływu tego leku zwiotczającego na autonomiczny układ nerwowy czyni go przydatnym u chorych z LQTS. Podobne opinie wyrażane są co do atrakurium i cis-atrakurium, tym bardziej, że ich stosowanie często nie wymaga odwracania blokady nerwowo-mięśniowej [12], a wiadomo, że atropina znacząco wydłuża QTc [3]. Brak jest danych na temat wpływu blokerów acetylocholinoesterazy na repolaryzację, tym bardziej, że leki te nie są nigdy podawane bez wcześniejszej podaży wydłużającej QTc atropiny.

Znieczulenie regionalne może mieć różny wpływ na czynność elektryczną serca. Zmiany parametrów repolaryzacji mogą wynikać zarówno z bezpośredniego działania blokującego przedzwojowe włókna współczulne w przypadku blokad centralnych, jak i działania pośredniego. Działanie pośrednie wywołane jest wpływem na serce leków miejscowo znieczulających uwalnianych się z miejsca ich zdeponowania do krążenia systemowego i wyzwalanymi w odpowiedzi na blokadę współczulną odruchami.

Wpływ blokad centralnych na APD związany jest z rodzajem i zakresem stosowanego znieczulenia. W badaniach własnych znieczulenie podpajęczynówkowe obejmujące segmenty do Th10 powodowało wydłużanie odstępu QTc, co można tłumaczyć odruchowym, wyrównawczym wzrostem napięcia układu współczulnego w segmentach niezablokowanych, w tym unerwiających serce (Th1–Th4) [75]. Zjawisko to zostało udokumentowane na modelu zwierzęcym, gdzie blokada przedzwojowych włókien współczulnych spowodowana niskim znieczuleniem zewnątrzoponowym prowadziła do wzrostu aktywności włókien adrenergicznych unerwiających serce [109]. Blokada zewnątrzoponowa w odcinku piersiowym obejmująca segmenty Th1–Th4 prowadzi z kolei do skrócenia odstępu QTc i zmniejszenia przezściennej dyspersji repolaryzacji [76]. Wspomniane prace autorstwa zespołu gdańskiego są pierwszymi doniesieniami na temat wpływu blokad centralnych na repolaryzację mięśnia serca, stanowią część niniejszej rozprawy i zawierają szczegółowe rozważania na temat mechanizmów odpowiadających za obserwowane zjawiska.

Leki stosowane w znieczuleniu regionalnym: bupiwakaina, lewobupiwakaina i ropiwakaina nie wpływają istotnie ani na odstęp QTc, ani na przezścienną dyspersję repolaryzacji [50, 105]. Lidokaina, amidowy środek miejscowo znieczulający, zaliczany do klasy Ib leków antyarytmicznych wg podziału Vaughana-Williamsa, nieznacznie skraca czas repolaryzacji. Podawana dożylnie stosowana jest do leczenia incydentów TdP u chorych z wtórnym wydłużeniem QT [43, 48].

Blokady obwodowych struktur nerwowych skutkują różnym wpływem na czas QTc. Nie obserwowano zmian tego parametru po wykonaniu blokady splotu ramiennego z dostępu między mięśniami pochyłymi [13]. Blokada zwoju gwiazdzistego, w zależności od strony po której została wykonana, powoduje wydłużenie odstępu QTc (blokada prawostronna) bądź jego skrócenie (przy blokadzie po stronie lewej) [29]. Ten ostatni zabieg w

dalszym ciągu wykonywany jest u chorych z LQTS celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia groźnych arytmii komorowych [29].

W codziennej praktyce anestezjologicznej nie tylko używane do znieczulenia leki mogą powodować istotne zmiany parametrów repolaryzacji mięśnia serca. Również czynności anestezjologiczne, prowadzące do gwałtownych wahań napięcia autonomicznego układu nerwowego (AUN), mogą prowokować wydłużanie czasu trwania potencjału czynnościowego i zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu. Wiadomo, że pobudzenie układu współczulnego wiąże się z wydłużeniem odstępu QTc, a napięcie AUN może wpływać na zdolność leków do wydłużania tego odstępu [103]. Najpowszechniejszą chyba czynnością anestezjologiczną, wiążącą się ze znacznego stopnia pobudzeniem układu współczulnego jest laryngoskopia i intubacja tchawicy [114]. Jednym z wykładników zwiększenia napięcia części współczulnej AUN, związanego z instrumentalnym zabezpieczeniem dróg oddechowych jest wydłużenie czasu QT/QTc [8, 15, 92]. Kilku autorów przedstawiło publikacje, w których weryfikowano użyteczność różnych środków farmakologicznych w zapobieganiu wydłużeniu QTc towarzyszącemu intubacji. Badania takie przeprowadzono m.in. dla anestetyków dożylnych używanych w indukcji znieczulenia ogólnego, opioidów i  $\beta$ -blokerów [15, 27, 46, 51, 52, 53]. W badaniach własnych wykazano, że lidokaina podawana dożylnie przed laryngoskopią i intubacją łagodzi indukowane tymi czynnościami zmiany parametrów repolaryzacji [79].

Istotne znaczenie w odniesieniu do omawianego zagadnienia ma również stosowanie w okresie okołoperacyjnym leków wspomagających, z których najważniejsze miejsce z punktu widzenia potencjału arytmogennego, zajmują środki stosowane w profilaktyce i terapii pooperacyjnych nudności i wymiotów.

Działanie prolongujące czas repolaryzacji zostało stwierdzone w odniesieniu do blokerów receptora serotoninowego typu 3 (5-HT<sub>3</sub>) – setronów: ondansetronu [16], granisetronu [85] i dolasetronu [11]. Obserwowane efekty elektrofizjologiczne stosowania tych leków wynikają z blokowania kanału jonowego HERG [55].

Złą sławą leku prowokującego incydenty TdP cieszy się używany w Polsce do początku obecnej dekady, i obecny jeszcze na niektórych rynkach dehydrobenzoperidol (droperidol, DHBP). Ta pochodna butyrofenonu stosowana była do premedykacji chorych, w neuroleptanalgezji i neuroleptanestezji oraz, w małych dawkach, jako lek przeciwwymiotny. Dehydrobenzoperidol wydłuża odstęp QTc [16, 102] poprzez blokowanie przepływu prądu I<sub>Kr</sub> przez kanał HERG [26]. Odnotowane przypadki indukowanego droperidolem różnokształtnego częstoskurczu komorowego spowodowały, że w USA FDA (*Food and Drug Administration*) nakazała w 2001 roku umieszczenie w ulotkach informacyjnych ostrzeżenia (*black box warning*) o potencjalnych skutkach ubocznych stosowania DHBP w postaci incydentów TdP [16, 73]. Co ciekawe, spowodowało to spadek zużycia DHBP jako leku przeciwwymiotnego i zamienne używanie prometazyny [33], należącej do grupy fenotiazyn, której wpływ na parametry repolaryzacji został opisany dopiero w 2009 roku przez autora rozprawy [77].

Mimo ogromnego postępu anestezjologii i zwiększenia bezpieczeństwa znieczulanych chorych, stale należy liczyć się z możliwością wystąpienia powikłań śródoperacyjnych, w tym zaburzeń rytmu serca związanych z zaburzeniami repolaryzacji kardiomiocytów. W dalszym ciągu badany jest wpływ znieczulenia na czynność elektryczną serca, a badania te są tym trudniejsze, że uzyskanie znieczulenia ogólnego czy regionalnego jest wypadkową stosowania kilku leków o różnych mechanizmach i miejscach działania. Niniejsza rozprawa ma na celu udzielenie odpowiedzi na pytanie, które leki i techniki znieczulenia stoso-

wane w codziennej praktyce mają istotny wpływ na czynność elektryczną serca, przez co mogą zwiększać lub ograniczać ryzyko występowania zaburzeń rytmu serca.

## II. CELE PRACY

Przeprowadzone i prezentowane w rozprawie badania miały odpowiedzieć na pytanie: **w jaki sposób leki stosowane w anestezjologii oraz różne rodzaje znieczulenia wpływają na repolaryzację mięśnia sercowego i czy mogą one redukować bądź zwiększać ryzyko śródoperacyjnych zaburzeń rytmu serca?**

W celu udzielenia odpowiedzi na to pytanie przeprowadzono badania, w których podjęto próbę określenia ich wpływu na wybrane parametry czynności elektrycznej serca. Badania dotyczyły:

1. prometazyny – leku używanego w premedykacji farmakologicznej, sedacji i leczeniu pooperacyjnych nudności i wymiotów,
2. desfluranu u osób bez obciążeń ze strony układu krążenia,
3. izofluranu i desfluranu u kobiet poddanych wcześniejszej chemioterapii przeciwnowotworowej z użyciem antybiotyków antracyklinowych,
4. lidokainy stosowanej dożylnie przed laryngoskopią bezpośrednią i intubacją tchawicy,
5. znieczulenia podpajęczynówkowego,
6. znieczulenia zewnątrzoponowego w odcinku piersiowym, w porównaniu ze znieczuleniem zewnątrzoponowym w odcinku lędźwiowym.



### III. MATERIAŁ I METODY

Wszystkie projekty badawcze stanowiące podstawę opublikowanych prac, będących przedmiotem niniejszej rozprawy habilitacyjnej uzyskały pozytywną opinię Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (dawniej Akademii Medycznej w Gdańsku).

Charakter prac, polegający na badaniu wpływu różnych leków i technik używanych w anestezjologii na wybrane parametry elektrokardiograficzne spowodował, że w każdej z nich badana była inna populacja chorych. Szczegółowa charakterystyka tych populacji znajduje się w odpowiednich rozdziałach publikacji zamieszczonych w dalszej części rozprawy. Za wyjątkiem badań przedstawionych w pracy [80] i w pracy [81], do których włączano chore po kardiotoksycznej chemioterapii nowotworów sutka z użyciem antybiotyków antracyklinowych, w pozostałych badaniach uczestniczyli chorzy bez obciążeń ze strony układu sercowo-naczyniowego, dla których stosowano następujące ogólne kryteria włączenia i wyłączenia:

#### Kryteria włączenia

1. stopień ryzyka znieczulenia oceniony wg skali ASA (American Society of Anesthesiologists) na I lub II,
2. czas trwania odstępu QT i skorygowanego odstępu QT (QTc) w przedoperacyjnym badaniu elektrokardiograficznym poniżej 440 milisekund,

#### Kryteria wyłączenia

1. przedoperacyjne zaburzenia rytmu serca lub przewodzenia,
2. stosowanie leków, o których wiadomo, że wydłużają czas repolaryzacji serca,
3. choroba niedokrwienna serca, wady serca wrodzone i nabyte, niewydolność krążenia o stopniu nasilenia > I według skali NYHA (New York Heart Association),
4. zaburzenia elektrolitowe w okresie przedoperacyjnym.

Szczegółowe informacje na temat stosowanych technik znieczulenia i używanych do nich leków podane zostały w publikacjach zamieszczonych w rozdziale VII rozprawy.

Do oceny obserwowanych zmian czynności elektrycznej serca stosowano powierzchniowy zapis krzywej elektrokardiograficznej uzyskiwany przy pomocy jednego z trzech urządzeń:

1. urządzenia do ciągłego zapisu krzywej elektrokardiograficznej sposobem Holtera z dwunastu odprowadzeń H12<sup>+</sup> (Mortara Instrument Inc., Milwaukee, USA) z częstością próbkowania 10000 próbek na sekundę na kanał (karta High Frequency) – prace [76 i 77],
2. aparatu EKG Agilent Page Writer M1170A (Agilent Technologies, Andover, USA) – prace: [75, 78, 80, 81],
3. urządzenia MedeaLine 3 z oprogramowaniem KARDIOPC (PHU Medea, Gliwice, Polska) – praca [79].

W ocenie zmian parametrów repolaryzacji komórek stosowano kryteria przedstawione szczegółowo w publikacji Malika i Batchvarov'a [64].

Korekcji odstępu QT dokonywano przy użyciu:

1. wzoru Bazett'a ( $QT_{cb} = QT \cdot RR^{-1/2}$ ) w pracach [75-81],
2. wzoru Friderici'a ( $QT_{cf} = QT \cdot RR^{-1/3}$ ) w pracach [76, 77, 79],
3. formuły Framingham ( $QT_{cF} = QT + 0.154 \times [1-RR]$ ) w pracach [76 i 79].

W moich publikacjach przezścienna dyspersja repolaryzacji została oceniona w pracach [76, 77, 79] przy pomocy pomiaru czasu  $T_{peak-Tend}$  (odstępu czasu pomiędzy szczytem a zakończeniem załamka T) w odprowadzeniach przedsercowych: V2 [79] albo V5 [76 i 77].

#### Opracowanie statystyczne uzyskanych danych

Do opracowania uzyskanych badań stosowano aktualne, licencjonowane wersje oprogramowania Statistica (od wersji 6.0 do wersji 7.1 PL; StatSoft, Tulsa, USA) według przedstawionych niżej ogólnych zasad:

- I. Minimalne liczebności badanych grup szacowano *ex ante* w oparciu o dane literaturowe, stosując do wyliczeń wartość alfa (prawdopodobieństwo popełnienia błędu pierwszego rodzaju) równą 0,05 i wartość mocy testu (beta) nie mniejszą niż 0,80.
- II. Uzyskane w badaniach dane kwalifikowano, w zależności od ich właściwości, do trzech grup, co determinowało rodzaj porównawczej analizy statystycznej:
  - a. dane w skali interwałowej, których rozkład zbliżony był do rozkładu normalnego (weryfikacja testem W Shapiro i Wilka). Dane te porównywano przy pomocy testu t-Studenta dla zmiennych niezależnych (po weryfikacji homoscedastyczności testem Levene'a), testem t-Studenta z niezależną estymacją wariancji oraz, w przypadkach porównań więcej niż dwóch grup, testem ANOVA (*analysis of variance*) Fisher'a. W sytuacji, kiedy test ANOVA stwierdził istnienie różnic wewnątrz- lub międzygrupowych, poddawano je szczegółowej analizie testami *post-hoc*,
  - b. dane w skali porządkowej oraz dane w skali interwałowej nie posiadające rozkładu normalnego. Porównań danych tego typu dokonywano przy pomocy testu U Manna-Whitney'a,
  - c. dane w skali nominalnej, które porównywano testem chi-kwadrat Fishera, lub w uzasadnionych przypadkach, dokładnym testem Fishera-Snedecora lub testem Yates'a. W przypadku porównywania więcej niż dwóch grup stosowano poprawkę Keppel'a dla porównań wielokrotnych.
- III. Za istotną przyjmowano wartość  $p < 0,05$ .

Wszystkie analizy przeprowadzone zostały przez autora rozprawy.

#### IV. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

Zapewnienie możliwości bezpiecznego i bezbolesnego przeprowadzania procedur chirurgicznych i zmniejszenie stresu okołoperacyjnego stanowi jedno z największych osiągnięć medycyny nowożytnej, które pozwoliło na rozwój dyscyplin zabiegowych, dając możliwość wyleczenia wielu ludzi z najcięższych chorób. Bezpieczeństwo pacjenta w okresie okołoperacyjnym i zmniejszające się, w miarę upływu czasu, ryzyko znieczulenia jest w zasadniczej mierze wypadkową stałego i starannego nadzoru anestezyjologicznego oraz stosowania coraz doskonalszych leków i technik znieczulenia. Jednym z czynników determinujących bezpieczeństwo użycia leków znieczulających jest ich wpływ na funkcje ważnych dla życia narządów, włączając w to elektryczną i mechaniczną czynność mięśnia sercowego. Od nowoczesnych leków stosowanych w anestezyjologii wymaga się między innymi, by nie wpływały negatywnie na funkcję skurczową i rozkurczową komór serca i nie indukowały groźnych zaburzeń rytmu i przewodzenia. Określenie wpływu leków na układ bódźoprzewodzący serca oraz zdolność do generowania przez nie groźnych arytmii komorowych stanowi obligatoryjną część badania środków farmaceutycznych. Restrykcyjne w niektórych krajach (np. w Stanach Zjednoczonych Ameryki) prawo farmaceutyczne nakazuje przeprowadzenie odpowiednich badań na populacji ludzi zdrowych przed wprowadzeniem leku na rynek. W przypadku większości środków farmaceutycznych, załączona do nich informacja producenta określa ich zdolność do wywoływania zaburzeń czynności elektrycznej serca, w szczególności sposób skupiając się na ich zdolności do generowania częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*. Znane są także przypadki wycofywania leków z obrotu, jeśli powodowały one napady TdP i przez to przyczyniały się do występowania incydentów nagłej śmierci sercowej. W przypadku leków stosowanych w anestezyjologii ilość informacji dotyczących tego typu działań ubocznych jest stosunkowo niewielka, co powoduje konieczność określania profilu bezpieczeństwa ich stosowania już po ich wprowadzeniu i często długotrwałej obecności na rynku farmaceutyków. Celem niniejszej rozprawy, opartej na siedmiu publikacjach wymienionych na stronie 5, była próba określenia wpływu różnych leków i technik znieczulenia na repolaryzację serca i poprzez to weryfikacja stopnia bezpieczeństwa ich stosowania w codziennej praktyce anestezyjologicznej.

W pracy pt. „Influence of promethazine on cardiac repolarisation: a double-blind, midazolam-controlled study” (R. Owczuk i wsp., *Anaesthesia* 2009, 64, 6, 609-614 [77]) dokonano oceny wpływu prometazyny na takie parametry elektrokardiograficzne, jak czas QT, czas QTc i przeszścienna dyspersja repolaryzacji. Badany lek przeciwhistaminowy (antagonista receptorów histaminowych typu 1 - H<sub>1</sub>) stosowany jest w anestezyjologii i intensywnej terapii od ponad sześćdziesięciu lat – zarówno w premedykacji farmakologicznej oraz sedacji, jak i jako środek przeciwwymiotny i przeciwświądowy. Pomimo że prometazyna należy do grupy fenotiazyn – leków które znane są ze zdolności do indukowania częstoskurczu TdP (np. chlorpromazyna, tioridazyna), jej wpływ na repolaryzację serca u ludzi został przedstawiony w piśmiennictwie po raz pierwszy w wyżej wymienionej pracy. Wykazano w niej, że prometazyna w dawce 25 mg podawana drogą dożylną powoduje wydłużenie czasu QTc (korekcja wzorem Bazetta i Fridericia) już po pięciu minutach od jej wstrzyknięcia. Stwierdzono, że aż u 11 z 20 osób, które otrzymały badany lek, wystąpiło wydłużenie QTcb powyżej 450 ms, ale tylko u jednej wartość QTcb przekroczyła niebezpieczną wartość 500 ms. Przy stosowaniu korekcji odstęp QT sposobem Fridericia, wydłużenie QTc powyżej 450 ms stwierdzano u siedmiu osób, ale u żadnego z badanych chorych nie obserwowano prolongacji QTcf powyżej 480 ms. Zaobserwowano, że mimo zdolności do wydłużania czasu repolaryzacji, prometazyna nie wpływa jednocześnie na

przezścienną dyspersję repolaryzacji, co upoważnia do stwierdzenia, że rzeczywisty potencjał torsadogeny tego leku jest bardzo niewielki. Podobnymi właściwościami odznaczają się inne leki stosowane w anestezjologii, np. sewofluran, o którym wiadomo z piśmiennictwa, że powoduje wydłużanie czasu QTc bez równoległego wpływu na czas Tpeak-Tend. Podobieństwo, jakie wykazuje prometazyna do sewofluranu w generowaniu zmian zapisu krzywej EKG, nakazuje pewną ostrożność w stosowaniu tego nadal popularnego leku przeciwhistaminowego u osób z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT. Wynika ona z faktu, iż sewofluran był zdolny do wyzwalania częstoskurczu TdP u chorych z LQTS, pomimo zakwalifikowania go na podstawie badań przeprowadzonych u osób bez schorzeń układu sercowo-naczyniowego, do grupy leków o niskiej zdolności do wyzwalania arytmii. Nie można więc wykluczyć, że podobna sytuacja mogłaby mieć miejsce w przypadku podaży prometazyny w grupie pacjentów z wrodzonym lub nabytym wydłużeniem czasu repolaryzacji.

Przedstawiane badanie zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną złożoną z osób, którym podawano 2,5 mg midazolamu dożylnie. Co prawda, z wcześniej publikowanych doniesień wiadomo było, że ta benzodwiazepina nie powoduje wydłużenia odstępu QTc, ale w naszej pracy wykazaliśmy dodatkowo, że nie wpływa ona istotnie na przezścienną dyspersję repolaryzacji, co gwarantuje jej bezpieczne użycie u chorych z zespołem wydłużonego odstępu QT.

Wyniki prezentowanego badania nabierają szczególnego znaczenia w kontekście dostępnych publikacji innych autorów, którzy zalecali używanie prometazyny do leczenia pooperacyjnych nudności i wymiotów u dzieci z wrodzonym zespołem wydłużonego QT, bez wiedzy na temat wpływu tego leku na parametry funkcji elektrycznej serca. Inni autorzy zalecali podaż prometazyny w celu przeprowadzenia bezpiecznej sedacji u pacjentów poddawanych badaniom elektrofizjologicznym, co w świetle naszych spostrzeżeń może mieć wpływ na uzyskiwane w takich badaniach wyniki. Pamiętać należy także, że w codziennej praktyce anestezjologicznej premedykacja farmakologiczna podawana jest chorym przebywającym na oddziałach zabiegowych, u których nie stosuje się z reguły rozszerzonego monitorowania, w tym ciągłego monitorowania zapisu krzywej elektrokardiograficznej. Pewność, że ryzyko wystąpienia ostrych zaburzeń rytmu związanych z podażą prometazyny czy midazolamu jest znikome, dodatkowo zwiększa bezpieczeństwo premedykacji przy ich stosowaniu. Podobna sytuacja ma miejsce w okresie pooperacyjnym, gdzie prometazyna i rzadziej midazolam stosowane są w leczeniu pooperacyjnych nudności i wymiotów (*postoperative nausea and vomiting* – PONV). W USA, od momentu zamieszczenia ostrzeżeń dotyczących możliwości wywołania groźnych arytmii komorowych przez droperidol, zainteresowanie wykorzystaniem prometazyny w terapii PONV zdecydowanie wzrosło, a niniejsza praca potwierdza, że lek ten może być stosowany bezpiecznie również w okresie pooperacyjnym.

W kolejnym badaniu (R. Owczuk i wsp.: The influence of desflurane on QTc interval. *Anesthesia and Analgesia* 2005, 101, 2, 419-422 [78]) podjęto próbę określenia wpływu anestetyku wziewnego – desfluranu na skorygowany odstęp QT. Była to pierwsza w piśmiennictwie próba określenia arytmogenności tego popularnego środka znieczulającego. Celem uniknięcia wpływu innych substancji farmakologicznych na mięsień sercowy, anestetyk podawany był do indukcji znieczulenia do momentu osiągnięcia oznak skutecznej anestezji i stężenia końcowo-wydechowego równego 6 vol.%. Stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie odstępu QTc już od pierwszej minuty osiągnięcia odpowiedniego poziomu znieczulenia i pożądanego stężenia anestetyku. Obserwowane wydłużenie czasu repolaryzacji wiązano z jednej strony z potencjalnym bezpośrednim działaniem desfluranu na kanały jonowe kardiomiocytów, z drugiej zaś strony, z pobudzającym wpływem wyso-

kich stężeń tego środka wziewnego na układ współczulny. Kliniczny charakter pracy nie pozwolił na rozstrzygnięcie, który z mechanizmów odgrywał dominującą rolę w generowaniu obserwowanego wydłużenia czasu repolaryzacji, jednak brak istotnego wzrostu częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego do momentu intubacji tchawicy, mogą sugerować, że prolongacja QTc związana była raczej z bezpośrednim działaniem desfluranu na kardiomiocyty, niż z pobudzeniem części współczulnej autonomicznego układu nerwowego. Wspomnieć jednak należy, że chorzy premedykowani byli midazolamem podawanym doustnie, który może skutecznie zapobiegać wzmożeniu napięcia współczulnego, generowanego przez inne środki farmakologiczne czy czynności anestezjologiczne. W badaniu nie odnotowano różnic pomiędzy grupą kobiet a grupą mężczyzn w odniesieniu do zmian odstępu QTc indukowanych znieczuleniem desfluranem. Zjawisko bardziej nasilonej u kobiet odpowiedzi na leki wydłużające odstęp QT jest opisywane w odniesieniu do wielu farmaceutyków, ale na podstawie przeprowadzonego badania nie byliśmy w stanie określić przyczyn, z powodu których nie wystąpiło ono w przypadku desfluranu. Mimo że prolongujący wpływ desfluranu na czas QTc był bardzo wyraźny, najbardziej nasilone wydłużenie czasu repolaryzacji wystąpiło po laryngoskopii i intubacji tchawicy, co zachęciło mnie i moich kolegów do kolejnych badań związanych z tym zagadnieniem (praca [79]).

Przeprowadzone badanie pozwoliło także członkom zespołu badawczego na wyrobienie własnej opinii na temat przydatności stosowania desfluranu do wziewnej indukcji znieczulenia. Środek ten zarejestrowany jest w Polsce do wziewnego wprowadzenia do znieczulenia u osób dorosłych. Obserwowane, nasilone objawy uboczne, głównie kaszel u osób przewlekle palących papierosy powodują, że w naszej opinii zdecydowanie nie powinno się używać badanego anestetyku do indukcji znieczulenia ogólnego.

Omawiana publikacja stała się przedmiotem listu do redakcji i odpowiedzi na niego w jednym z kolejnych numerów czasopisma *Anesthesia and Analgesia* (T. Venkatesan: Desflurane's effect on QTc interval: electrophysiological mechanisms need to be explored. *Anesthesia and Analgesia* 2006, 102, 5, 1592-1593; R. Owczuk i wsp. In response. *Anesthesia and Analgesia* 2006, 102, 5, 1593). Odpowiedź na opublikowany list zawierała przede wszystkim próbę wyjaśnienia mechanizmów, które potencjalnie prowadziły do obserwowanych zjawisk elektrokardiograficznych. Brak dostępnych w piśmiennictwie prac opisujących działanie desfluranu na kanały jonowe kardiomiocytów spowodował, że oparto się głównie na analogii do opisanych już wcześniej działań innych anestetyków wziewnych.

Jak wspomniano we Wprowadzeniu, związane z wydłużeniem czasu repolaryzacji mięśnia sercowego zaburzenia rytmu serca mają etiologię wieloczynnikową. Stosowanie li tylko leków wydłużających czas repolaryzacji u osób, u których nie występują inne czynniki zaburzające funkcję elektryczną miokardium, bardzo rzadko skutkuje wystąpieniem groźnych zaburzeń rytmu serca. Uważa się powszechnie, że aby doszło do wystąpienia częstoskurczu TdP nałożyć musi się jednocześnie kilka czynników powodujących wydłużenie czasu repolaryzacji i zwiększających przezścienną jej dyspersję. Do czynników takich, często obserwowanych w okresie okołoperacyjnym, należą na przykład zaburzenia jonowe takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia czy hipokalcemia. Incydenty TdP wyzwalac może stosowanie kilku leków prowokujących wydłużenie odstępu QT/QTc i zwiększenie TDR. Celem dwóch kolejnych badań (R. Owczuk i wsp.: Is prolongation of the QTc interval during isoflurane anaesthesia more prominent in women pretreated with anthracyclines for breast cancer? *British Journal of Anaesthesia* 2004, 92, 5, 658-661 [81] oraz R. Owczuk i wsp.: Wpływ desfluranu na odstęp QT i skorygowany odstęp QTc u chorych poddawanych chemioterapii antracyklinami. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2007, 39, 1, 6-10 [80]) było udzielenie odpowiedzi na pytanie, czy użycie anestetyków wziewnych - izofluranu i desfluranu u kobiet, które poddane były kardiotoksycznej che-

mioteraapii neoadjuwantowej z użyciem antybiotyków antracyklinowych z powodu raka sutka wiązać się może z bardziej nasilonym wydłużeniem czasu repolaryzacji i zwiększonym ryzykiem rozwoju okołoperacyjnych zaburzeń rytmu serca. Taka hipoteza badawcza opierała się na znanym w onkologii fakcie indukowania przez antracykliny prolongacji czasu QT/QTc. W obydwu badaniach grupy kontrolne złożone były z pacjentek poddawanych identycznym procedurom chirurgicznym, które nie przechodziły przedoperacyjnej chemioterapii.

W badaniu dotyczącym izofluranu obserwowano skrócenie czasu QTcb po indukcji znieczulenia (do której stosowano etomidat, fentanyl i bromek wekuronium) zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej. Podaż mieszaniny złożonej z izofluranu w stężeniu 1 MAC (*minimum alveolar concentration*), podtlenku azotu i tlenu powodował statystycznie znamienne wzrost czasu trwania potencjału czynnościowego komór serca jedynie w grupie chorych poddawanych wcześniejszej kardiotoksycznej chemioterapii. Praktycznie tylko w tej grupie pacjentek obserwowano wydłużenie QTc powyżej 440 ms (u ponad 50% badanych), przy czym zjawisko to występowało już przed rozpoczęciem znieczulenia u 20% chorych.

Drugie z badań przeprowadzono w analogiczny sposób, co badanie numer 3, przy czym oceniano wpływ desfluranu, który podawany był w stężeniach 2,5-3 vol.% w mieszaninie podtlenku azotu i tlenu. Obserwowano wydłużenie czasu QT i QTcb zarówno w grupie badanej (chore poddane wcześniejszemu leczeniu adriamycyną) jak i w grupie kontrolnej. Co ciekawe, nie zaobserwowano istotnych różnic międzygrupowych w zakresie badanych parametrów elektrokardiograficznych, wtedy gdy wyrażone one były w skali interwałowej. Natomiast analiza odsetka chorych, u których doszło do wydłużenia czasu QTc powyżej 450 ms wykazała, że w grupie badanej doszło do takiego wydłużenia u 30% i 25% pacjentek, odpowiednio w 3 i w 5 minucie podaży desfluranu, podczas gdy w grupie kontrolnej takie zjawisko nie miało miejsca.

Przeprowadzone badania wskazują na konieczność zachowania szczególnej ostrożności w przypadkach znieczuleń chorych, które poddawane były przed zabiegiem operacyjnym kardiotoksycznej chemioterapii. Obserwowane przez nas zmiany czasu repolaryzacji lokuje te pacjentki w grupie chorych o podwyższonym ryzyku występowania zaburzeń rytmu serca w okresie okołoperacyjnym, mimo iż tego typu powikłań nie obserwowano u badanych pacjentek. Niewykluczone, że większe nasilenie zmian miałoby miejsce w przypadkach stosowania wyższych stężeń anestetyków wziewnych, na przykład przy rezygnacji z równoległej podaży podtlenku azotu. Świadomie jednak zaplanowano badania w taki sposób, by stosować stosunkowo niskie stężenia badanych anestetyków, zdając sobie sprawę z i tak już *a priori* podwyższonego ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca w grupach chorych poddawanych wcześniejszemu leczeniu przeciwnowotworowemu. Nie można także zapominać o możliwości niekorzystnego wpływu przedoperacyjnej terapii antracyklinami na skurczową i rozkurczową funkcję komór serca i potencjalnym pogłębieniu tych zaburzeń przez stosowanie anestetycznych środków wziewnych w wysokich stężeniach. Ważkość podejmowanych badań związana jest z coraz większą liczbą pacjentów znieczulanych do operacji onkologicznych, u których w celu osiągnięcia cytoredukcji i poprawy wyników leczenia stosuje się przed zabiegiem leczenie cytostatykami. Problem interakcji pomiędzy środkami stosowanymi w znieczuleniach a lekami przeciwnowotworowymi jest problemem poruszonym od niedawna, a wspomniane prace są jednymi z pierwszych doniesień odnoszących się do tych problemów.

Laryngoskopia bezpośrednia i intubacja tchawicy są czynnościami anestezjologicznymi skutkującymi znaczącym pobudzeniem układu współczulnego, które oprócz wzrostu ciśnienia tętniczego krwi i przyspieszenia akcji serca objawia się niejednokrotnie bardzo

nasilonym wydłużeniem czasu repolaryzacji serca. Zaburzenia tego typu obserwowane były przeze mnie i moich kolegów w badaniu przedstawionym w publikacji [78], co stanowiło inspirację do realizacji kolejnego projektu badawczego. W badaniu, którego wyniki przedstawiono w publikacji „The effect of intravenous lidocaine on QT changes during endotracheal intubation” (R. Owczuk i wsp., *Anaesthesia* 2008, 63, 9, 924-931 [79]), opartym na zasadzie podwójnie ślepej próby z użyciem placebo, podjęto próbę określenia, czy podawana dożylnie w dawce 1,5 mg/kg masy ciała lidokaina – szeroko stosowany środek znieczulający miejscowo, może skutecznie zapobiegać zmianom QT, QTc i TDR związanym z laryngoskopią i intubacją. W badaniu zastosowano trzy metody korekcji odstępu QT (Bazett’a, Fridericia i Framingham). Laryngoskopia bezpośrednia i wprowadzenie do tchawicy rurki intubacyjnej nie spowodowało wydłużenia nieskorygowanego czasu QT w obydwu badanych grupach. Odmienne natomiast zachowywał się skorygowany czas QT. Niezależnie od zastosowanego sposobu korekcji, parametr ten ulegał gwałtownemu wydłużeniu w grupie otrzymującej placebo. Znamienne różnice obserwowano zarówno w odniesieniu do wartości sprzed znieczulenia, jak i do wartości obserwowanych w analogicznych punktach czasowych w grupie pacjentów, którzy otrzymali przed intubacją lidokainę. U osób, którym podawano badany lek miejscowo znieczulający, nie obserwowano wydłużania skorygowanego czasu repolaryzacji, niezależnie od przyjętego sposobu jego korekcji względem rytmu serca. Stwierdzono także, że rodzaj użytej metody korekcji odstępu QT determinował czas utrzymywania się znamiennego wydłużenia czasu repolaryzacji w porównaniu do wartości wyjściowych w grupie placebo. W przypadku korekcji wzorem Fridericia i formułą Framingham, czas QTc bardzo szybko wracał do wartości wyjściowych, co następowało już w pierwszej minucie po intubacji. Z kolei w przypadku korekcji wzorem Bazett’a, wydłużenie QTc utrzymywało się przez cały, pięciominutowy okres badania. Uzyskane wyniki pomiarów poddano także kategoryzacji, analizując w poszczególnych grupach odsetki osób, u których doszło do wydłużenia czasu QTc powyżej 450, 480 i 500 milisekund. Odnotowano dramatyczne różnice w zakresie procentowego udziału chorych z wydłużeniem QTc > 450 ms, szczególnie bezpośrednio po laryngoskopii i intubacji tchawicy. Zdecydowanie mniej było różnic w przypadkach stosowania innych wartości odcięcia i innych sposobów korekcji odstępu QT.

Wydaje się, że jeszcze bardziej istotne jest spostrzeżenie, że w żadnej z badanych grup wykonywane rękożyny anestezyjologiczne nie wiązały się z istotnymi zmianami przezściennej dyspersji repolaryzacji wyrażanej jako czas  $T_{peak-Tend}$ . Pozwala to na wytłumaczenie faktu, że mimo obserwowanych dramatycznych zmian odstępu QTc związanych z laryngoskopią i intubacją, praktycznie nigdy nie prowadzą one do występowania groźnych arytmii komorowych.

W przedstawianej publikacji dokonano również analizy zmian podstawowych parametrów hemodynamicznych – akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi określanego metodą pośrednią. Podaż lidokainy zapewniała bardziej stabilną częstość rytmu serca, natomiast nie miała ona wpływu na wahania ciśnienia tętniczego krwi. W obydwu grupach obserwowano istotny spadek wartości średniego ciśnienia tętniczego po indukcji znieczulenia i gwałtowny jego wzrost po intubacji tchawicy.

Protekcyjny wpływ lidokainy na związane z laryngoskopią i intubacją zmiany czasu repolaryzacji, przy jednoczesnym braku wpływu na wahania ciśnienia tętniczego, pozwalają na wysnucie hipotez tłumaczących mechanizmy jej ochronnego działania u badanych chorych. Wydaje się, że postulowane przez niektórych autorów hamowanie aktywacji układu współczulnego odgrywa tu niewielką rolę, a bardziej prawdopodobną drogą działania lidokainy jest jej bezpośredni wpływ na błony komórkowe kardiomiocytów. Dodatkowymi argumentami przemawiającymi za takim mechanizmem działania jest znane anty-

arytmiczne działanie lidokainy, wykorzystywane również w leczeniu częstoskurczu TdP na tle wtórnego wydłużenia odstępu QT.

Na podstawie przeprowadzonego badania trudno jest jednoznacznie określić, czy lidokaina podawana dożylnie może zwiększać bezpieczeństwo laryngoskopii bezpośredniej i intubacji tchawicy u chorych z rozpoznaniem wrodzonym lub nabytym zespołem wydłużonego QT. Wydaje się jednak, że ekstrapolacja uzyskanych wyników na tę grupę pacjentów jest usprawiedliwiona, a dożylne stosowanie lidokainy przed potencjalnie indukującymi zaburzenia rytmu serca rękoczynami anestetycznymi może przynieść korzyści w tej trudnej dla osoby wykonującej znieczulenie populacji pacjentów.

W kolejnej publikacji (R. Owczuk i wsp.: Influence of spinal anesthesia on corrected QT interval. *Regional Anesthesia Pain Medicine* 2005, 30, 6, 548-552 [75]) po raz pierwszy w piśmiennictwie podjęto problem wpływu znieczulenia podpajęczynówkowego i związanej z nim, często rozległej, blokady współczulnej na odstęp QTc. Badanych chorych poddawano znieczuleniu przy pomocy hiperbarycznego roztworu bupiwakainy o stężeniu 0,5%, w takich objętościach, by uzyskany poziom blokady czuciowej nie przekraczał dziesiątego segmentu (dermatomu) piersiowego. Stwierdzono statystycznie znamienne wydłużanie się odstępu QTcb w krótkim czasie (jedna minuta) od wystąpienia pożądanego poziomu znieczulenia. Wartość QTcb utrzymywała się na podobnym poziomie przez cały okres badania. Wydłużenie tego parametru powyżej wartości 440 ms obserwowano łącznie u ośmiu na 20 badanych. U jednego, czas QTcb przekroczył wartość 500 ms w piątej minucie od pojawienia się blokady. Jednocześnie, u żadnego z pacjentów nie obserwowano występowania istotnych klinicznie zaburzeń rytmu serca ani przewodzenia. Podkreślić należy, że u żadnej ze znieczulanych osób nie doszło do rozwoju bradykardii ani głębokiej hipotensji, dzięki czemu nie było potrzeby podawania leków antycholinergicznymi czy sympatykomimetycznymi, mogących mieć wpływ na uzyskane w badaniu wyniki.

Fakt, że osiągnięty poziom blokady czuciowej nie przekraczał poziomu Th10, pozwala na pewne stwierdzenie, że towarzysząca jej blokada współczulna nie obejmowała włókien biorących udział w unerwieniu serca odchodzących z poziomu Th1–Th4. Zakładając, że poziom blokady obejmującej włókna współczulne nie przekracza poziomu blokady sensorycznej o dwa do maksymalnie sześciu segmentów, można z dużą dozą prawdopodobieństwa stwierdzić, że obserwowane zmiany czynności elektrycznej serca wynikały wyłącznie z pośredniego działania blokady centralnej. Przemawia za tym również fakt, że używana dawka środka miejscowo znieczulającego zdeponowanego w przestrzeni podpajęczynówkowej była zbyt mała, by wywołać bezpośrednie działanie ogólnoustrojowe. Jednocześnie u żadnego z chorych nie obserwowano charakterystycznej dla blokady włókien współczulnych unerwiającej serce bradykardii. Za najbardziej prawdopodobny mechanizm odpowiadający za wystąpienie obserwowanego wydłużenia czasu repolaryzacji uznano kompensacyjny wzrost napięcia współczulnego w niezablokowanych segmentach powyżej poziomu uzyskanej blokady.

Uzyskane w badaniu informacje wydają się szczególnie istotne w kontekście zaleceń prezentowanych przez autorów prac poglądowych dotyczących znieczulenia chorych z LQTS. W zaleceniach tych, bez dostępnych wcześniej dowodów naukowych, zalecano techniki znieczuleń regionalnych, w tym znieczulenie podpajęczynówkowe, jako zmniejszające śródoperacyjną stymulację układu współczulnego i przez to zabezpieczające przed incydentami TdP.

Następna publikacja (R. Owczuk i wsp.: Effects of thoracic epidural anaesthesia on cardiac repolarization. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2009, 36, 9, 880-883 [76]) jest pierwszym doniesieniem klinicznym na temat wpływu blokady ze-



wnątrazonowej na odstęp QT, QTc oraz przezścienną dyspersję repolaryzacji. Szczególny nacisk położono na określenie wpływu na wymienione parametry wysokiej blokady zewnątrazonowej w odcinku piersiowym, obejmującej włókna współczulne biorące udział w unerwieniu mięśnia sercowego (segmenty od Th1 do Th4).

Znamienne statystycznie wydłużenie odstępu RR stwierdzono jedynie w grupie osób, u których wykonano blokadę w odcinku piersiowym (po osiągnięciu poziomu blokady czuciowej, rozszerzającej się równoległe z blokadą współczulną, na poziomie Th1). U chorych tych nie obserwowano jednocześnie wydłużenia nieskorygowanego odstępu QT, podczas gdy zjawisko to wystąpiło u osób, u których znieczulenie nadoponowe wykonano w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. W grupie, w której stosowano znieczulenie w części piersiowej, doszło do istotnego statystycznie skrócenia skorygowanego odstępu QT, ale tylko wtedy, gdy do korekcji stosowano wzór Bazett'a. Zjawisko to mogło wynikać z faktu, iż wzór ten wykazuje najwyższą korelację z akcją serca spośród wszystkich używanych w tym celu sposobów korekcji czasu QT. W tej samej grupie obserwowano jednocześnie równoległe zmniejszanie się wartości przezściennej dyspersji repolaryzacji, wyrażonej jako czas Tpeak-Tend, podczas gdy u osób, u których wywołano niską blokadę zewnątrazonową, nie obserwowano istotnych zmian wartości tego parametru.

Obserwowane zmiany parametrów repolaryzacji pod wpływem blokady zewnątrazonowej można wiązać z dwoma mechanizmami jej oddziaływania na mięsień sercowy – mechanizmem bezpośrednim i pośrednim. Pierwszy z nich związany jest z bezpośrednim działaniem leku miejscowo znieczulającego na serce, w tym przypadku bupiwakainy, po jej uwolnieniu z przestrzeni zewnątrazonowej do krwi krążącej. Pamiętać należy, że ten środek miejscowo znieczulający odznacza się dość wysoką kardi toksycnością, która może wyrażać się klinicznie ostrymi zaburzeniami rytmu lub przewodzenia. Wydaje się jednak nieprawdopodobne, żeby u badanych chorych dochodziło do uwolnienia do krążenia bupiwakainy w ilościach mogących mieć znaczący wpływ na serce, tym bardziej że badanie przeprowadzono w początkowej fazie wystąpienia blokady. Co prawda nie oznaczaliśmy poziomu anestetyku lokalnego w surowicy badanych pacjentów, ale należy zwrócić uwagę, że u chorych znieczulonych w odcinku lędźwiowym nie obserwowano istotnych zmian ocenianych parametrów elektrokardiograficznych, a otrzymywali oni jednocześnie wyższe dawki bupiwakainy. Mechanizm pośredni działania analgezji zewnątrazonowej na serce polega na całkowitym zablokowaniu przewodnictwa we włóknach współczulnych, gdzie poziom tej blokady zbliżony jest do poziomu uzyskanej blokady czuciowej. W omawianym badaniu tak dobrano grupy chorych, by mieć pewność, że w jednej z grup (znieczulenie w odcinku piersiowym) na pewno doszło do zablokowania włókien współczulnych unerwiających serce (objęcie blokadą segmentów Th1–Th4 i szacowanie zmian po wystąpieniu blokady czuciowej na wysokości Th1), zaś w grupie drugiej (znieczulenie w odcinku lędźwiowym do maksymalnego poziomu blokady czuciowej Th8) nie mogło dochodzić do takiego zjawiska. Wzmacnia to poczucie pewności, że obserwowane zmiany zapisu krzywej EKG były wynikiem wyłącznie pośredniego działania blokady zewnątrazonowej, które polegało na zablokowaniu przewodnictwa we włóknach łączących szarych (przedzwojowych), a obserwowany wpływ blokady na czynność elektryczną serca zależał tylko od jej lokalizacji.

Z punktu widzenia przydatności klinicznej przeprowadzonych badań zwracają uwagę dwa aspekty uzyskanych wyników. Pierwszym z nich jest stwierdzenie, że stosowanie blokady zewnątrazonowej u chorych z LQTS wydaje się bezpieczną metodą zapewnienia bezbolesności śród- i pooperacyjnej w tej grupie pacjentów. Jak już wspomniano wyżej, autorzy prac poglądowych dotyczących problemów znieczulenia u chorych z zespołem wydłużonego QT rekomendowali techniki znieczuleń regionalnych, w tym stosowanie blokad centralnych, bez naukowych dowodów na ich bezpieczeństwo, które po raz pierw-

szy zostało oszacowane w omawianej publikacji. Kolejnym istotnym wnioskiem wynikającym z przedstawionego badania jest potwierdzenie zasadności stosowania blokady zewnątrzopnowej, wykonanej wysoko w odcinku piersiowym, w leczeniu chorych z opornymi na tradycyjne formy terapii postaciami katecholaminozależnego częstoskurczu komorowego. Z praktycznego punktu widzenia ważne jest, że technika blokady zewnątrzopnowej jest znana każdemu specjalistcie anestezjologii i intensywnej terapii i bez wątpienia jest techniką szybszą i prostszą do wykonania w warunkach stanu ostrego zagrożenia życia niż stosowane dotychczas sposoby „odcięcia” stymulacji współczulnej, np. sympatektomia piersiowa.

Każde z omawianych badań, pomimo starannego ich zaplanowania i wykonania wiązało się z pewnymi ograniczeniami i niedoskonałościami. Z niektórymi z nich liczą się już na etapie ich realizacji, niektóre zaś spostrzegano dopiero po napisaniu i opublikowaniu prac, szczególnie, gdy upływający czas pozwolił na nabranie do nich odpowiedniego dystansu.

Do najważniejszych ograniczeń należy zaliczyć fakt, że większość omawianych badań (oprócz tych przedstawionych w pracach [80] i [81]) przeprowadzona została u osób bez istotnych obciążeń ze strony układu sercowo-naczyniowego. Bez wątpienia większą wartość miałoby określenie wpływu znieczulenia na parametry repolaryzacji u osób z zaburzeniami czynności elektrycznej serca wyrażającymi się wydłużeniem odstępu QT. Trzeba jednak uświadomić sobie, że populacja takich chorych jest ograniczona, co uniemożliwiłoby realizację założonych celów badawczych w tak szerokim zakresie. Dodatkowo, uwarunkowania etyczne nakazują, by badania działań niepożądanych leków prowadzić w pierwszej kolejności u osób nieobciążonych, tak by nie narażać pacjentów z już i tak wysokim ryzykiem rozwoju ostrych zaburzeń rytmu serca na działanie dodatkowych czynników mogących to ryzyko potęgować. W przyjętych szeroko metodach badania arytmogenego potencjału leków zakłada się badanie osób zdrowych, a uzyskane wyniki są ekstrapolowane na populację pacjentów ze specyficznymi schorzeniami. Można więc wnioskować, że uzyskane w przedstawianych publikacjach wyniki potwierdzają bezpieczeństwo stosowanych współcześnie w anestezjologii leków i technik znieczulenia również u osób z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami repolaryzacji, choć konieczne jest zastosowanie wszelkich możliwych środków bezpieczeństwa w przypadku przeprowadzania znieczulenia u takich pacjentów.

Czynnikiem dodatkowo utrudniającym przeprowadzenie i opracowanie tego typu badań jest fakt, że w przypadku środków farmakologicznych używanych do znieczulenia rzadko można pozwolić sobie na użycie pojedynczego leku. Sprawia to istotne trudności w interpretacji uzyskiwanych wyników badań, gdyż trudno jest jednoznacznie wypowiedzieć się, czy obserwowane efekty kliniczne i fizjologiczne są jedynie skutkiem działania badanego leku, czy też raczej wynikiem interakcji pomiędzy nim i stosowanym równolegle farmaceutykiem. Powoduje to, że w przypadku niektórych używanych do znieczulenia leków, praktycznie nigdy nie będzie można określić ich „czystego” wpływu na funkcję elektryczną serca. Sztandarowym przykładem takich leków są środki zwiotczające mięśnie poprzecznie prążkowane, które z oczywistych względów stosowane są wyłącznie po wcześniejszym podaniu leków powodujących wyłączenie świadomości. Podobne trudności odnotowano w projektowaniu i interpretacji przedstawianych w niniejszej rozprawie badań własnych, kiedy konieczne było na przykład podjęcie decyzji czy u badanych chorych stosować pożądaną z punktu widzenia pacjentów premedykację farmakologiczną, mogącą mieć potencjalny zaburzający wpływ na uzyskane wyniki, czy też zrezygnować z tego typu postępowania przedoperacyjnego. Rezygnacja taka wiązała się jednak ze znacznym ryzykiem występowania stanów lękowych, powodujących wzrost napięcia układu współczul-

nego, co w konsekwencji również mogło mieć pewien wpływ na wyniki przeprowadzonych badań.

Dodatkowym czynnikiem, którego rolę należy uwzględnić w krytycznym spojrzeniu na uzyskane wyniki jest fakt, że w większości badań ograniczono się do ich przeprowadzenia u przedstawicieli tylko jednej płci. Było to postępowanie świadome, wynikające ze znanego w literaturze faktu odmiennej (bardziej nasilonej u kobiet) odpowiedzi na czynniki prolongujące czas repolaryzacji. Badanie jednorodnych pod względem płci grup pacjentów pozwalało na uniknięcie wpływu czynników farmakogenetycznych na uzyskiwane wyniki, co czyniło je bardziej wiarygodnymi.

W każdej z zamieszczonych w rozprawie publikacji szczegółowo dyskutowano ich ograniczenia w odniesieniu do stosowanych metod i badanych populacji pacjentów.

Podsumowując uzyskane wyniki badań i mając świadomość powyżej podanych ograniczeń należy uznać, że współcześnie stosowane w anestezjologii leki i techniki znieczulenia charakteryzują się wysokim poziomem bezpieczeństwa, a ryzyko wystąpienia związanych z ich stosowaniem zaburzeń czynności elektrycznej serca można określić jako niewielkie.

## V. WNIOSKI

Przeprowadzone badania pozwalają na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Prometazyna podawana dożylnie powoduje wydłużenie odstępu QTc bez istotnego wpływu na wartość TDR, co wiąże się z jej niskim potencjałem torsadogennym. Midazolam nie powoduje istotnych zmian parametrów repolaryzacji.
2. Desfluran powoduje znaczące wydłużenie czasu repolaryzacji miokardium, wyrażonego poprzez skorygowany odstęp QT.
3. Chore poddawane chemioterapii antracyklinami, znieczulane izofluranem i desfluranem wykazują większe ryzyko rozwoju okołoperacyjnych zaburzeń rytmu serca, co wiąże się z bardziej nasilonym wydłużeniem odstępu QTc w porównaniu do kobiet, które nie przechodziły leczenia cytostatykami.
4. Lidokaina podawana dożylnie, w porównaniu z placebo, łagodzi związane z laryngoskopią bezpośrednią i intubacją tchawicy zaburzenia repolaryzacji serca. Jednocześnie brak wpływu tych czynności anestetycznych na przeszścienną dyspersję repolaryzacji determinuje ich niską zdolność do wywoływania groźnych arytmii komorowych.
5. Znieczulenie podpajeczynówkowe powoduje wydłużenie odstępu QTc.
6. Znieczulenie zewnątrzoponowe w odcinku piersiowym obejmujące włókna współczulne unerwiające serce związane jest ze skróceniem czasu repolaryzacji oraz zmniejszeniem wartości TDR. Znieczuleniu w odcinku lędźwiowym nie towarzyszą analogiczne zmiany parametrów repolaryzacji.

## VI. PIŚMIENNICTWO

1. Abe K., Takada K., Yoshiya I.: Intraoperative torsade de pointes ventricular tachycardia and ventricular fibrillation during sevoflurane anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 1998, 86, 4, 701-702.
2. Abriel H., Schlöpfer J., Keller D.I., Gavillet B., Buclin T., Biollaz J., Stoller R., Kappenberger L.: Molecular and clinical determinants of drug-induced long QT syndrome: an iatrogenic channelopathy. *Swiss Medical Weekly* 2004, 134, 47-48, 685-694.
3. Annala P., Yli-Hankala A., Lindgren L.: Effect of atropine on the QT interval and T-wave amplitude in healthy volunteers. *British Journal of Anaesthesia* 1993, 71, 5, 736-737.
4. Antzelevitch C.: Arrhythmogenic mechanism of QT prolonging drugs: is QT prolongation really the problem? *Journal of Electrocardiology* 2004, 37 suppl, 15-24.
5. Antzelevitch C.: Role of transmural dispersion of repolarization in the genesis of drug-induced torsades de pointes. *Heart Rhythm* 2005, 2 (suppl 2), S9-15.
6. Antzelevitch C.: Drug-induced spatial dispersion of repolarization. *Cardiology Journal* 2008, 15, 2, 100-121.
7. Atkinson R.S., Rushman G.B., Lee J.A.: *Kompendium anestezjologii*. PZWL Warszawa 1981.
8. Ay B., Fak A.S., Toprak A., Göğüş Y.F., Oktay A.: QT dispersion increases during intubation in patients with coronary artery disease. *Journal of Electrocardiology* 2003, 36, 2, 99-104.
9. Aypar E., Karagoz A.H., Ozer S., Celiker A., Ocal T.: The effects of sevoflurane and desflurane anesthesia on QTc interval and cardiac rhythm in children. *Pediatric Anesthesia* 2007, 17, 6, 563-567.
10. Bazette H.C.: An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920, 7, 353-370.
11. Benedict C.R., Arbogast R., Martin L., Patton L., Morrill B., Hahne W.: Single-blind study of the effects of intravenous dolasetron mesylate versus ondansetron on electrocardiographic parameters in normal volunteers. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1996, 28,1, 53-59.
12. Booker P.D., Whyte S.D., Ladusans E.J.: Long QT syndrome and anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2003, 90, 3, 349-366.
13. Borgeat A., Ekatothramis G., Blumenthal S.: Intrascapular brachial plexus anesthesia with ropivacaine 5 mg/mL and bupivacaine 5 mg/mL: effects on electrocardiogram. *Regional Anesthesia Pain Medicine* 2004, 29, 6, 557-563.
14. Camino del D., Holmgren M., Liu Y., Yellen G.: Blocker protection in the pore of a voltage-gated K<sup>+</sup> channel and its structural implications. *Nature* 2000, 403, 6767, 321-325.
15. Chang D.J., Kweon T.D., Nam S.B., Lee J.S., Shin C.S., Park C.H., Han D.W.: Effects of fentanyl pretreatment on the QTc interval during propofol induction. *Anaesthesia* 2008, 63, 10, 1056-1060.
16. Charbit B., Funck-Brentano C.: Droperidol-induced proarrhythmia. *Anesthesiology* 2007, 107, 4, 524-526.
17. Charbit B., Samain E., Merckx P., Funck-Brentano C.: QT interval measurement: Evaluation of automatic QTc measurement and new simple method to calculate and interpret corrected QT interval. *Anesthesiology* 2006, 104, 2, 255-260.

18. Chauhan V.S., Krahn A.D., Walker B.D., Klein G.J., Skanes A.C., Yee R.: Sex differences in QTc interval and QT dispersion: dynamics during exercise and recovery in healthy subjects. *American Heart Journal* 2002, 144, 5, 858-864.
19. Chen J., Seeböhm G., Sanguinetti MC.: Position of aromatic residues in the S6 domain, not inactivation, dictates cisapride sensitivity of HERG and eag potassium channels. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2002, 99, 19, 12461-12466.
20. Chen X., Yamakage M., Yamada Y., Tohse N., Namiki A.: Inhibitory effects of volatile anesthetics on currents produced on heterologous expression of KvLQT1 and minK in *Xenopus* oocytes. *Vascular Pharmacology* 2002, 39, 1-2, 33-38.
21. Chiang C.E.: Drug-induced long QT syndrome. *Journal of Medical and Biological Engineering* 2006, 26, 3, 107-113.
22. Curry T.B., Gaver R., White R.D.: Acquired long QT syndrome and elective anesthesia in children. *Pediatric Anesthesia* 2006, 16, 4, 471-478.
23. De Bruin M.L., Pettersson M., Meyboom R.H., Hoes A.W., Leufkens H.G.: Anti-HERG activity and the risk of drug-induced arrhythmias and sudden death. *European Heart Journal* 2005, 26, 6, 590-597.
24. Dolenska S.: Intraoperative cardiac arrest in acquired long QT syndrome. *British Journal of Anaesthesia* 2009, 102, 4, 503-505.
25. Douglas R.J., Cadogan M.: Cardiac arrhythmia during propofol sedation. *Emergency Medicine Australasia* 2008, 20, 5, 437-440.
26. Drolet B., Zhang S., Deschênes D., Rail J., Nadeau S., Zhou Z., January C.T., Turgeon J.: Droperidol lengthens cardiac repolarization due to block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 1999, 10, 12, 1597-1604.
27. Erdil F., Demirbilek S., Begec Z., Ozturk E., But A., Ozcan Ersoy M.: The effect of esmolol on the QTc interval during induction of anaesthesia in patients with coronary artery disease. *Anaesthesia*. 2009, 64, 3, 246-250.
28. Fitzgerald P.T., Ackerman M.J.: Drug-induced torsades de pointes: the evolving role of pharmacogenetics. *Heart Rhythm* 2005, 2, suppl. 2, S30-37.
29. Fujii K., Yamaguchi S., Egawa H., Hamaguchi S., Kitajima T., Minami J.: Effects of head-up tilt after stellate ganglion block on QT interval and QT dispersion. *Regional Anesthesia Pain Medicine* 2004, 29, 4, 317-322.
30. Gupta A., Lawrence A.T., Krishnan K., Kavinsky C.J., Trohman R.G.: Current concepts in the mechanism and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *American Heart Journal* 2007, 153, 6, 891-899.
31. Güler N., Kati I., Demirel C.B., Bilge M., Eryonucu B., Topal C.: The effects of volatile anesthetics on the Q-Tc interval. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2001, 15, 2, 188-191.
32. Gürkan Y., Canatay H., Agacdiken A., Ural E., Toker K.: Effects of halothane and sevoflurane on QT dispersion in paediatric patients. *Pediatric Anesthesia* 2003, 13, 3, 223-227.
33. Habib A.S., Gan T.J.: The use of droperidol before and after the Food and Drug Administration black box warning: a survey of the members of the Society of Ambulatory Anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia* 2008, 20, 1, 35-39.
34. Hamlin R.L., Kijawornrat A., Keene B.W., Hamlin D.M.: QT and RR intervals in conscious and anesthetized guinea pigs with highly varying RR intervals and given QTc-lengthening test articles. *Toxicological Sciences* 2003, 76, 2, 437-442.

35. Hammer G.B., Drover D.R., Cao H., Jackson E., Williams G.D., Ramamoorthy C., Van Hare G.F., Niksch A., Dubin A.M.: The effects of dexmedetomidine on cardiac electrophysiology in children. *Anesthesia and Analgesia* 2008, 106, 1, 79-83.
36. Heist E.K., Ruskin J.N.: Drug-induced proarrhythmia and use of QTc-prolonging agents: clues for clinicians. *Heart Rhythm* 2005, 2, S1-8.
37. Hume-Smith H.V., Santani S., Lim J., Chau A., Whyte S.D.: The effect of propofol concentration on dispersion of myocardial repolarization in children. *Anesthesia and Analgesia* 2008, 107, 3, 806-810.
38. Hüneke R., Faßl J., Rossaint R., Lückhoff A.: Effects of volatile anesthetics on cardiac ion channels. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2004, 48, 5, 547-561.
39. Kang J., Chen X.L., Reynolds W.P., Rampe D.: Functional interaction between DPI 201-106, a drug that mimics congenital long QT syndrome, and sevoflurane on the guinea-pig cardiac action potential. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2007, 34, 12, 1313-1316.
40. Kang J., Reynolds W.P., Chen X-L., Ji J., Wang H., Rampe D.E.: Mechanisms underlying the QT interval-prolonging effects of sevoflurane and its interactions with other QT-prolonging drugs. *Anesthesiology* 2006, 104, 5, 1015-1022.
41. Kannankeril P.J., Roden D.M.: Drug-induced long QT and torsade de pointes: recent advances. *Current Opinion in Cardiology* 2007, 22, 1, 39-43.
42. Karagöz A.H., Basgul E., Celiker V., Aypar U.: The effect of inhalational anaesthetics on QTc interval. *European Journal of Anaesthesiology* 2005, 22, 3, 171-174.
43. Katz R.I., Quijano I., Barcelon N., Biancaniello T.: Ventricular tachycardia during general anesthesia in a patient with congenital long QT syndrome. *Canadian Journal of Anesthesia* 2003, 50, 4, 398-403.
44. Kautzner J., Malik M.: QT interval dispersion and its clinical utility. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 1997, 20, 10, 2625-2640.
45. Kies S.J., Pabelick C.M., Hurley H.A., White R.D., Ackerman M.J.: Anesthesia for patients with congenital long QT syndrome. *Anesthesiology* 2005, 102, 1, 204-210.
46. Kim D.H., Kweon T.D., Nam S.B., Han D.W., Cho W.Y., Lee J.S.: Effects of target concentration infusion of propofol and tracheal intubation on QTc interval. *Anaesthesia* 2008, 63, 10, 1061-1064.
47. Kim H.S., Kim J.T., Kim C.S., Kim S.D., Kim K., Yum M.K.: Effects of sevoflurane on QT parameters in children with congenital sensorineural hearing loss. *Anaesthesia* 2009, 64, 1, 3-8.
48. Khan I.A., Gowda R.M.: Novel therapeutics for treatment of long-QT syndrome and torsade de pointes. *International Journal of Cardiology* 2004, 95, 1, 1-6.
49. Kleinsasser A., Kuenszberg E., Loekinger A., Keller C., Hoermann C., Lindner K.H., Puehringer F.: Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the Q-T interval. *Anesthesia and Analgesia* 2000, 90, 1, 25-27.
50. Knudsen K., Beckman Suurkula M., Blomberg S., Sjovall J., Edvardsson N.: Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *British Journal of Anaesthesia* 1997, 78, 5, 507-514.
51. Korpinen R., Klemola U.M., Simola M., Toivonen H.: The electrocardiographic and hemodynamic effect of metohexital and propofol with and without esmolol. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2006, 50, 2, 188-192.
52. Korpinen R., Saarnivaara L., Siren K.: QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure during anaesthetic induction: comparative effects of alfentanil and esmolol. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1995, 39, 6, 809-813.

53. Korpinen R., Saarnivaara L., Siren K., Sarna S.: Modification of the haemodynamic responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation with alfentanil, esmolol and their combination. *Canadian Journal of Anesthesia* 1995, 42, 4, 298-304.
54. Kors J.A., van Herpen G.: Measurement error as a source of QT dispersion: a computerized analysis. *Heart* 1998, 80, 5, 453-458.
55. Kuryshev Y.A., Brown A.M., Wang L., Benedict C.R., Rampe D.: Interactions of the 5-hydroxytryptamine 3 antagonist class of antiemetic drugs with human cardiac ion channels. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2000, 295, 2, 614-620.
56. Lasser K.E., Allen P.D., Woolhandler S.J., Himmelstein D.U., Wolfe S.M., Bor DH.: Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *Journal of American Medical Association* 2002, 287, 17, 2215-2220.
57. Letsas K.P., Efremidis M., Filippatos G.S., Sideris A.M.: Drug-induced long QT syndrome. *Hellenic Journal of Cardiology* 2007, 48, 5, 296-9.
58. Letsas K.P., Efremidis M., Kounas S.P., Pappas L.K., Gavrielatos G., Alexanian I.P., Dimopoulos N.P., Filippatos G.S., Sideris A., Kardaras F.: Clinical characteristics of patients with drug-induced QT interval prolongation and torsade de pointes: identification of risk factors. *Clinical Research in Cardiology* 2009, 98, 4, 208-212.
59. Li J., Correa A.M.: Kinetic modulation of HERG potassium channels by the volatile anesthetic halothane. *Anesthesiology* 2002, 97, 4, 921-930.
60. Lischke V., Wilke H.J., Probst S., Behne M., Kessler P.: Prolongation of the QT-interval during induction of anaesthesia in patients with coronary artery disease. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1994, 38, 2, 144-148.
61. Litwin J.S., Kleiman R.B., Gussak I.: Acquired (drug-induced) long QT syndrome. w: Gussak I., Antzelevitch C. (ed.): *Electrical diseases of the heart*. Springer-Verlag London 2008.
62. Loeckinger A., Kleinsasser A., Maier S., Furtner B., Keller C., Kuehbacher G., Lindner K.H.: Sustained prolongation of the QTc interval after anesthesia with sevoflurane in infants during the first 6 months of life. *Anesthesiology* 2003, 98, 3, 639-642.
63. Lubiński A., Lewicka-Nowak E., Kempa M., Baczyńska A.M., Romanowska I., Świątecka G.: New insight into repolarization abnormalities in patients with congenital long QT syndrome: the increased transmural dispersion of repolarization. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 1998, 21, 1, 172-175.
64. Malik M., Batchvarov V.N.: Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *Journal of American College of Cardiology* 2000, 36, 6, 1749-1766.
65. Martynyuk A.E., Morey T.E., Raatikainen M.J., Seubert C.N., Dennis D.M.: Ionic mechanisms mediating the differential effects of methohexital and thiopental on action potential duration in guinea pig and rabbit isolated ventricular myocytes. *Anesthesiology* 1999, 90, 1, 156-164.
66. McConachie I., Keaveny J.P., Healy T.E., Vohra S., Million L.: Effect of anaesthesia on the QT interval. *British Journal of Anaesthesia* 1989, 63, 5, 558-560.
67. Michaloudis D., Fraidakis O., Lefaki T., Dede I., Kanakoudes F., Askitopoulou H., Pollard B.J.: Anaesthesia and the QT interval in humans. The effects of isoflurane and halothane. *Anaesthesia* 1996, 51, 3, 219-224.
68. Michaloudis D., Fraidakis O., Petrou A., Gigourtsi C., Parthenakis F.: Anaesthesia and the QT interval. Effects of isoflurane and halothane in unpremedicated children. *Anaesthesia* 1998, 53, 5, 435-439.



69. Michaloudis D.G., Kanakoudis F.S., Petrou A.M., Konstantinidou A.S., Pollard B.J.: The effects of midazolam or propofol followed by suxamethonium on the QT interval in humans. *European Journal of Anaesthesiology* 1996, 13, 4, 364-368.
70. Michaloudis D.G., Kanakoudis F.S., Xatzikraniotis A., Bischiniotis T.S.: The effects of midazolam followed by administration of either vecuronium or atracurium on the QT interval in humans. *European Journal of Anaesthesiology* 1995, 12, 6, 577-583.
71. Michaloudis D., Kanoupakis E.: Propofol reduces idiopathic prolonged QT interval and QT dispersion during implantation of cardioverter defibrillator. *Anesthesia and Analgesia* 2003, 97, 1, 301-302.
72. Mitcheson J.S., Chen J., Lin M., Culberson C., Sanguinetti M.C.: A structural basis for drug-induced long QT syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2000, 97, 22, 12329-12333.
73. Nuttall G.A., Eckerman K.M., Jacob K.A., Pawlaski E.M., Wigersma S.K., Shirk Marineau M.E., Oliver W.C., Narr B.J., Ackerman M.J.: Does low-dose droperidol administration increase the risk of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes in the general surgical population? *Anesthesiology* 2007, 107, 4, 531-536.
74. Opthof T., Coronel R., Wilms-Schopman F.J., Plotnikov A.N., Shlapakova I.N., Danilo P. Jr, Rosen M.R., Janse M.J.: Dispersion of repolarization in canine ventricle and the electrocardiographic T wave: Tp-e interval does not reflect transmural dispersion. *Heart Rhythm* 2007, 4, 3, 341-348.
75. Owczuk R., Sawicka W., Wujtewicz M.A., Lasek J., Kawecka A., Wujtewicz M.: Influence of spinal anesthesia on corrected QT interval. *Regional Anesthesia Pain Medicine* 2005, 30, 6, 348-352.
76. Owczuk R., Steffek M., Wujtewicz M.A., Szymanowicz W., Twardowski P., Marjański T., Wojciechowski J., Zienciuk A., Rzyman W., Wujtewicz M.: Effects of thoracic epidural anaesthesia on cardiac repolarization. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2009, 36, 9, 880-883.
77. Owczuk R., Twardowski P., Dylczyk-Sommer A., Wujtewicz M.A., Sawicka W., Drogoszewska B., Wujtewicz M.: Influence of promethazine on cardiac repolarisation: a double-blind, midazolam-controlled study. *Anaesthesia* 2009, 64, 6, 609-614.
78. Owczuk R., Wujtewicz M.A., Sawicka W., Lasek J., Wujtewicz M.: The influence of desflurane on QTc interval. *Anesthesia and Analgesia* 2005, 101, 2, 419-422.
79. Owczuk R., Wujtewicz M.A., Sawicka W., Piankowski A., Polak-Krzemińska A., Morzuch E., Wujtewicz M.: The effect of intravenous lidocaine on QT changes during endotracheal intubation. *Anaesthesia* 2008, 63, 9, 924-931.
80. Owczuk R., Wujtewicz M.A., Sawicka W., Suszyńska-Mosiewicz A., Polak A., Skokowski J., Wujtewicz M.: Wpływ desfluranu na odstęp QT i skorygowany odstęp QTc u chorych poddawanych chemioterapii antracyklinami. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2007, 39, 1, 6-10.
81. Owczuk R., Wujtewicz M.A., Sawicka W., Wujtewicz M., Świerblewski M.: Is prolongation of the QTc interval during isoflurane anaesthesia more prominent in women pretreated with anthracyclines for breast cancer? *British Journal of Anaesthesia* 2004, 92, 5, 658-661.
82. Paventi S., Santevecchi A., Ranieri R.: Effects of sevoflurane versus propofol on QT interval. *Minerva Anestesiologica* 2001, 67, 9, 637-640.
83. Pérez-Bárcena J., Llompарт-Pou J.A., Homar J., Abadal J.M., Raurich J.M., Frontera G., Brell M., Ibáñez J., Ibáñez J.: Pentobarbital versus thiopental in the

- treatment of refractory intracranial hypertension in patients with traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Critical Care* 2008, 12, 4, R112.
84. Perrin M.J., Subbiah R.N., Vandenberg J.I., Hill A.P.: Human ether-a-go-go (hERG) K<sup>+</sup> channels: function and dysfunction. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2008, 98, 2-3, 137-148.
  85. Pinarli F.G., Elli M., Dagdemir A., Baysal K., Acar S.: Electrocardiographic findings after 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists and chemotherapy in children with cancer. *Pediatric Blood and Cancer* 2006, 47, 5, 567-571.
  86. Płazak W., Tarczoń M., Macheta A., Muszyński T., Podziorny H., Andres J.: Wydłużenie okresu repolaryzacji komórek w przebiegu anestezji u pacjentów bez zaburzeń układu sercowo-naczyniowego. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 1997, 29, 1, 19-22.
  87. Priori S.G., Napolitano C., Humphries S., Digillo M.C., Kotwinski P., Marino B.: Zagadnienia genetyczne w chorobach układu krążenia. w: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys P.W. (red.): *Podręcznik Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Choroby serca i naczyń. Tom I.* Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2006.
  88. Roden D.M., Viswanathan P.C.: Genetics of acquired long QT syndrome. *Journal of Clinical Investigation* 2005, 115, 8, 2025-2032.
  89. Rodriguez-Borregan J.C., Buron-Mediavilla F.J., Arnaiz-Arnaiz V., Marco-Moreno J.V.: Torsades de pointes inducidas por sevoflurano. *Medicina Intensiva* 2009, 33, 1, 55-56.
  90. Rubart M., Zipes D.P.: Geneza zaburzeń rytmu serca – rozważania elektrofizjologiczne. w: Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O., Braunwald E.: *Braunwald Choroby Serca*, wydanie I polskie pod redakcją W. Banasiaka, G. Opolskiego, L. Polońskiego. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2007.
  91. Saarnivaara L., Hiller A., Oikkonen M.: QT interval, heart rate and arterial pressures using propofol, thiopentone or methohexitone for induction of anaesthesia in children. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1993, 37, 4, 419-423.
  92. Saarnivaara L., Klemola U.M., Lindgren L.: QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure using five non-depolarizing muscle relaxants for intubation. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1988, 32, 8, 623-628.
  93. Saarnivaara L., Klemola U.M., Lindgren L., Rautiainen P., Suvanto A.: QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure using propofol, methohexital or midazolam for induction of anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1990, 34, 4, 276-281.
  94. Saarnivaara L., Lindgren L.: Prolongation of QT interval during induction of anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1983, 27, 2, 126-130.
  95. Saenen J.B., Vrints C.J.: Molecular aspects of the congenital and acquired long QT syndrome: clinical implications. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2008, 44, 4, 633-646.
  96. Sakaguchi Y., Sugiyama A., Takao S., Akie Y., Takahara A., Hashimoto K.: Halothane sensitizes the guinea-pig heart to pharmacological IKr blockade: comparison with urethane-anesthesia. *Journal of Pharmacological Science* 2005, 99, 2, 185-190.
  97. Saussine M., Massad I., Raczka F., Davy J.M., Frapier J.M.: Torsade de pointes during sevoflurane anesthesia in a child with congenital long QT syndrome. *Pediatric Anesthesia* 2006, 16, 1, 63-65.
  98. Schmeling W.T., Warltier D.C., McDonald D.J., Madsen K.E., Atlee J.L., Kampine J.P.: Prolongation of the QT interval by enflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesia and Analgesia* 1991, 72, 2, 137-144.

99. Shah R.R.: Drug-induced QT dispersion: does it predict the risk of torsade de pointes? *Journal of Electrocardiology* 2005, 38, 1, 10-18.
100. Shibata S., Ono K., Iijima T.: Sevoflurane inhibition of the slowly activating delayed rectifier K<sup>+</sup> current in guinea pig ventricular cells. *Journal of Pharmacological Sciences* 2004, 95, 3, 363-373.
101. Shimizu W., McMahon B., Antzelevitch C.: Sodium pentobarbital reduces transmural dispersion of repolarization and prevents torsades de pointes in models of acquired and congenital long QT syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 1999, 10, 2, 154-164.
102. Sipton E.A.: Anaesthetics and the rate corrected interval: learning from droperidol *Current Opinion in Anaesthesiology* 2005, 18, 419-423.
103. Smith A.H., Norris K.J., Roden D.M., Kannankeril P.J.: Autonomic tone attenuates drug-induced QT prolongation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2007, 18, 4, 960-964.
104. Sredniawa B., Musialik-Lydka A., Jarski P., Kalarus Z., Polonski L.: Circadian and sex-dependent QT dynamics. *Pacing Clinical Electrophysiology* 2005, 28 Suppl. 1, S211-216.
105. Stewart J., Kellett N., Castro D.: The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. *Anesthesia and Analgesia* 2003, 97, 2, 412-416.
106. Suzuki A., Bosnjak Z.J., Kwok W.M.: The effects of isoflurane on the cardiac slowly activating delayed-rectifier potassium channel in Guinea pig ventricular myocytes. *Anesthesia and Analgesia* 2003, 96, 5, 1308-1315.
107. Sykes K., Bunker J.: *Anaesthesia and the practice of medicine: historical perspective.* Royal Society of Medicine Press Ltd, London 2007.
108. Takahara A., Sugiyama A., Hashimoto K.: Reduction of repolarization reserve by halothane anaesthesia sensitizes the guinea-pig heart for drug-induced QT interval prolongation. *British Journal of Pharmacology* 2005, 146, 4, 561-567.
109. Taniguchi M., Kasaba T., Takasaki M.: Epidural anesthesia enhances sympathetic nerve activity in the unanesthetized segments in cats. *Anesthesia and Analgesia* 1997, 84, 2, 391-397.
110. Weissenburger J., Nesterenko V.V., Antzelevitch C.: Transmural heterogeneity of ventricular repolarization under baseline and long QT conditions in the canine heart in vivo; torsades de pointes develops with halothane but not pentobarbital anesthesia. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2000, 11, 3, 290-304.
111. Wisely N.A., Sipton E.A.: Long QT syndrome and anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology* 2001, 19, 12, 853-859.
112. Whyte S.D., Booker P.D., Buckley D.G.: The effects of propofol and sevoflurane on the QT interval and transmural dispersion of repolarization in children. *Anesthesia and Analgesia* 2005, 100, 1, 71-77.
113. Whyte S.D., Sanatani S., Lim J., Booker P.D.: A comparison of the effect on dispersion of repolarization of age-adjusted MAC values of sevoflurane in children. *Anesthesia and Analgesia* 2007, 104, 2, 277-282.
114. Wujtewicz M.A.: *Ocena wpływu premedykacji na wybrane parametry odpowiedzi układu autonomicznego podczas indukcji znieczulenia ogólnego.* Rozprawa doktorska. Gdańsk 2007.
115. Xia Y., Liang Y., Kongstad O., Liao Q., Holm M., Olsson B., Yuan S.: In vivo validation of the coincidence of the peak and end of the T wave with full repolarization of the epicardium and endocardium in swine. *Heart Rhythm* 2005, 2, 2, 162-169.

116. Yamada M., Hatakeyama N., Malykhina A.P., Yamazaki M., Momose Y., Akbarali H.I.: The effects of sevoflurane and propofol on QT interval and heterologously expressed human ether-a-go-go related gene currents in *Xenopus* oocytes. *Anesthesia and Analgesia* 2006, 102, 1, 98-103.
117. Yamaguchi M., Shimizu M., Ino H., Terai H., Uchiyama K., Oe K., Mabuchi T., Konno T., Kaneda T., Mabuchi H.: T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquitted long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clinical Science* 2003, 105, 6, 671-676.
118. Yang P., Kanki H., Drolet B., Yang T., Wei J., Viswanathan P.C., Hohnloser S.H., Shimizu W., Schwartz P.J., Stanton M., Murray K.T., Norris K., George A.L. Jr, Roden D.M.: Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation* 2002, 105, 16, 1943-1948.
119. Yap Y.G., Camm A.J.: Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003, 89, 11, 1363-1372
120. Yeragani V.K., Tancer M., Uhde T.: Heart rate and QT interval variability: abnormal alpha-2 adrenergic function in patients with panic disorder. *Psychiatry Research* 2003, 121, 2, 185-196.
121. Yildirim H., Adanir T., Atay A., Katircioğlu K., Savaci S.: The effects of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval of the ECG. *European Journal of Anaesthesiology* 2004, 21, 7, 566-570.
122. Zareba W.: Drug induced QT prolongation. *Cardiology Journal* 2007, 14, 6, 523-533.
123. Zienciuk A., Lubiński A.: Zespół wydłużonego QT – diagnostyka i leczenie. *Choroby Serca i Naczyń* 2006, 3, 1, 41-46.

## **VII. PRACE BĘDĄCE PRZEDMIOTEM ROZPRAWY HABILITACYJNEJ**

