

Produljenje QT intervala kao posljedica uzimanja lijekova

Bračko, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:899879>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-24**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Dora Bračko

**Produljenje QT intervala kao posljedica
uzimanja lijekova**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Dora Bračko

**Produljenje QT intervala kao posljedica
uzimanja lijekova**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Natalije Dedić Plavetić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Sadržaj

1. QT interval.....	1
1.1. Produljenje QT intervala.....	4
1.1.1. Kongenitalno produljen QT interval.....	5
1.1.2. Sekundarno produljen QT interval.....	6
1.1.3. <i>Torsade de pointes</i>	6
2. Lijekovi povezani s nastankom produljenog QT intervala.....	7
2.1. Antiaritmici.....	10
2.2. Antipsihotici.....	11
2.3. Antidepresivi.....	11
2.4. Antibiotici.....	12
2.5. CDK inhibitori.....	12
2.6. Ostali lijekovi.....	14
2.7. Propisivanje lijekova koji produljuju QT interval.....	14
3. Dijagnoza i praćenje pacijenata koji su na terapiji lijekovima koji produljuju QT interval.....	15
4. Liječenje produljenog QT intervala i <i>torsade de pointes</i>	16
5. Zahvale.....	18
6. Literatura.....	19
7. Životopis.....	22

SAŽETAK

Dora Bračko

PRODULJENJE QT INTERVALA KAO POSLJEDICA UZIMANJA LIJEKOVA

QT interval je elektrokardiografska manifestacija ventrikulske depolarizacije i repolarizacije posredovana ionskim kanalima čija je duljina određena dobi, spolom i frekvencijom srca, a kao referentne vrijednosti uzimaju se duljine 360-390 ms kod muškaraca i 370-400 ms u žena. QT interval smatra se produljenim ako je dulji od 440 ms kod muškaraca ili 460 ms kod žena. Produljenje je uzrokovano različitim modificirajućim i nemodificirajućim čimbenicima, a kao najčešći zabilježeni su raznovrsni lijekovi koji imaju tendenciju produljenja QT intervala. Ti lijekovi imaju zabilježene različite vjerojatnosti nastanka abnormalnosti u EKG nalazu koje, osim o lijeku, ovise i o ostalim prisutnim čimbenicima i kliničkim stanjima. Produljeni QT interval povezan je s povećanim rizikom od nastanka polimorfnog oblika ventrikulske tahikardije *torsade de pointes* koja može dovesti do iznenadne smrti. Kod propisivanja lijekova, koji kao nuspojavu imaju produljenje QT intervala, potrebno je procijeniti odnos između koristi i štetnosti tog lijeka te identificirati ostale rizične čimbenike i stanja koji bi u interakciji s tim lijekovima doveli do aritmije. Takve je pacijente potrebno pažljivo monitorirati i pratiti, razmotriti moguću zamjenu lijeka za onaj lijek koji ne uzrokuje abnormalnosti u EKG nalazu te pravilno zbrinuti prema određenim smjernicama u slučaju razvoja produljenog QT intervala i *torsade de pointes*.

Ključne riječi: QT interval, produljenje, *torsade de pointes*

SUMMARY

Dora Bračko

DRUG INDUCED QT PROLONGATION

QT interval is electrocardiographic manifestation of ventricular depolarization and repolarization mediated through ion channels. Length of QT interval is determined by age, gender and heart rate. Reference values of QT interval are 360-390 ms in men and 370-400 ms in women. QT interval is considered extended if it is longer than 440 ms in men or 460 ms in women. QT prolongation is caused by different modifiable and unmodifiable risk factors and the most common are medications which have tendency to extend QT interval. Those medications have different probabilities of developing ECG abnormalities which depend also on present risk factors and clinical conditions. QT prolongation is associated with higher risk of developing polymorphic ventricular tachycardia *torsade de pointes* which can lead to sudden death. While prescribing medications, which can extend QT interval, it is necessary to assess the relationship between benefits and risks and to identify other risk factors and conditions which could interact with those medications. Those patients should be carefully monitored. Alternative medicine should be considered. Proper care should be provided for patients who developed QT prolongation or *torsade de pointes*.

Keywords: QT interval, prolongation, *torsade de pointes*

1. QT interval

QT interval je faza EKG-a koja prikazuje vrijeme od početka QRS kompleksa do kraja T vala. To je elektrokardiografska manifestacija ventrikulske depolarizacije i repolarizacije. Ta električna aktivnost posredovana je ionskim kanalima, složenim molekularnim strukturama u miokardu koji reguliraju protok iona u ili van stanice. Brzi protok pozitivno nabijenih iona (natrija i kalcija) dovodi do normalne depolarizacije miokarda. Kad je taj utok nadjačan izlaskom kalijevih iona, dolazi do repolarizacije. Malfunkcija tih kanala dovodi do prejakog utoka natrijevih iona ili pak do preslabog izlaska kalijevih iona što dovodi do suviška pozitivno nabijenih iona u stanici. Taj suvišak pozitivno nabijenih iona produžuje ventrikulsku repolarizaciju i rezultira produljenjem QT intervala [1].

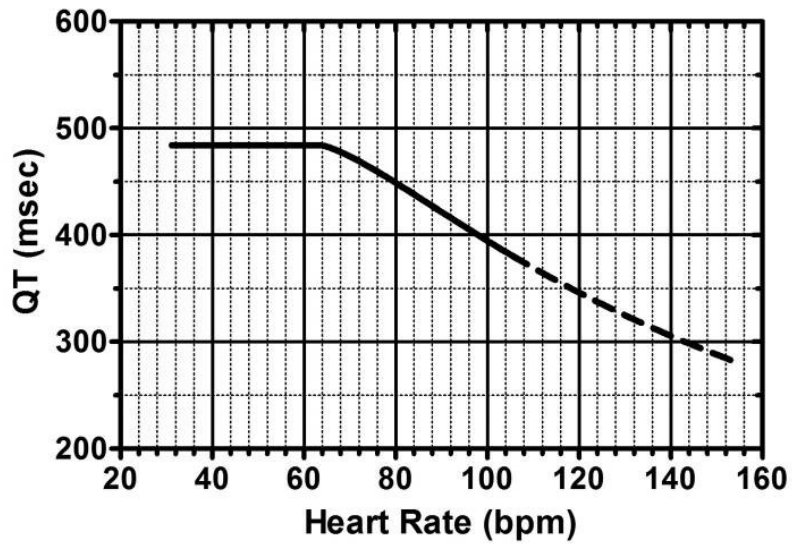
Nekoliko čimbenika kao što su spol, srčana frekvencija, osnovni srčani ritam i poremećaji provođenja utječu na duljinu QT intervala. Isto tako, on ovisi i o fiziološkom i metaboličkom stanju pacijenta. Normalna dužina QT intervala je 360-390 ms u muškaraca, a u žena 370-400 ms. Duljina QT intervala mjeri se prema smjernicama koje govore da bi se QT interval trebao mjeriti ručno, preporučljivo u onom odvodu 12-kanalnog EKG-a koji najbolje prikazuje kraj T vala, a najčešće su to odvodi II, V5 ili V6, i to od početka QRS kompleksa pa do kraja T vala. Trebala bi se izračunati prosječna vrijednost QT intervala u 3-5 srčana ciklusa. Kraj T-vala može se pouzdano odrediti metodom nagiba, gdje se definira točkom sjecišta između tangente koja je nacrtana na maksimalnom padu T-vala i izoelektrične linije. Ako je T-val zarezan, tangentu treba primijeniti na maksimalni nagib. Manji U-valovi (<0,1 mV) trebaju biti isključeni iz mjerenja, dok se veći U-valovi, koji se stapaju s T-valovima, uključuju u mjerenje. Ne postoje smjernice za mjerenje produljenih QT intervala iz zapisa Holtera ili iz EKG zapisa iz 24-satnog ambulantnog monitoriranja te se određivanje duljine QT intervala na takav način ne preporučuje [28]. Trebalo bi se mjeriti u vrijeme najviše koncentracije lijeka u plazmi (misli se na lijek koji uzrokuje produljenje intervala). Na kraju, QT interval trebao bi biti prilagođen frekvenciji pulsa 60/min da bi se dobio korigirani QT interval (QTc) [1]. Postoje različite jednadžbe koje prilagođavaju QT interval pulsu (formula po Bazettu, po Fredericiji, Hodgesu, Framinghamska formula) koje su prikazane u Tablici 1. Najčešće upotrebljavana je formula po Bazettu ($QTc = QT/\sqrt{RR}$) koja pruža prikladne korigirane ispravke za srčane frekvencije između 60 i 100 otkucaja u minuti. Za srčane frekvencije izvan 60-100 otkucaja u minuti prikladnija je formula po Fredericiji ($QTc = QT/(RR)^{1/3}$) [2].

Tablica 1. Jednadžbe za izračunavanje korigiranog QT intervala (QT_c) [2].

Bazettova formula	$QT_c = QT / \sqrt{RR}$
Fredericijina formula	$QT_c = QT / RR^{1/3}$
Framinghamska formula	$QT_c = QT + 0.154 (1 - RR)$
Hodgesova formula	$QT_c = QT + 1.75 (srčana\ frekvencija - 60)$

Međutim, te su korekcijske metode utemeljene na srednjoj vrijednosti korekcijskog faktora u populaciji te ne uključuju intraindividualne ili interindividualne varijabilnosti. Stoga bi se korekcijske vrijednosti QT intervala trebale mjeriti za svakog pojedinca zasebno. S druge strane, individualna korekcija QT intervala dugotrajan je i nezahvalan proces koji je poželjan u kliničkim studijama, ali nije primjenjiv u kliničkoj praksi. Stoga je predložen QT-HR nomogram (Slika 1.), koji je temeljen na QT-RR dijagramu, jednostavan za primjenu u kliničkim uvjetima. Taj nomogram umjesto intervala tlaka uključuje interval srčanog ritma. Pokazao se sigurnim, dovoljno osjetljivim i specifičnim. Povezan je s manje lažno pozitivnih rezultata nego široko prihvaćen QT_c, a najveća se nedosljednost između te dvije metode zamjećuje kod pacijenata sa srčanom frekvencijom između 30 i 60 otkucaja u minuti. Tablica 2. prikazuje još preciznije predviđenu vrijednost QT intervala u ovisnosti o spolu i srčanoj frekvenciji [10,11,21].

QT Nomogram



Slika 1. QT nomogram. Prikazuje ovisnost duljine QT intervala (u milisekundama) o srčanoj frekvenciji (otkucaji u minuti) zabilježenoj na EKG-u. Ako je rezultat zabilježen iznad linije, smatra se produljenim i rizičnim [10,11].

Tablica 2. Prosječne vrijednosti i gornja granica QT intervala po Ashmanu i Hallu [21].

Frekvencija u minuti	QT interval			
	Prosječne vrijednosti		Gornja granica	
	Muškarci i djeca	Žene	Muškarci i djeca	Žene
40,0	0,449	0,461	0,491	0,503
46,0	0,426	0,438	0,466	0,478
50,0	0,414	0,425	0,453	0,464
54,0	0,400	0,411	0,438	0,449
60,0	0,386	0,396	0,422	0,432
66,5	0,370	0,380	0,404	0,414
70,5	0,361	0,371	0,395	0,405
75,0	0,325	0,362	0,384	0,394
80,0	0,342	0,352	0,374	0,384
86,0	0,332	0,341	0,363	0,372
92,5	0,321	0,330	0,351	0,360
100,0	0,310	0,318	0,338	0,347
109,0	0,297	0,305	0,325	0,333
120,0	0,283	0,291	0,310	0,317
133,0	0,268	0,276	0,294	0,301
150,0	0,252	0,258	0,275	0,282
172,0	0,234	0,240	0,255	0,262

1.1. Produljenje QT intervala

QT interval je produljen ako je duži od 440 ms kod muškaraca ili duži od 460 ms kod žena.

Stanični mehanizam produljenja QT intervala uključuje inhibiciju brze komponente ionskih kalijevih kanala što za posljedicu ima produljenje trajanja akcijskog potencijala ventrikula te pojačan ulazak natrijevih iona ili smanjen izlazak kalijevih iona. Višak pozitivno nabijenih iona dovodi do produljene repolarizacije, a time i do produljenog QT intervala [3]. Uzroci nastanka produljenja QT intervala mogu biti primarni ili sekundarni.

1.1.1 Kongenitalno produljen QT interval

Primaran (kongenitalan) nastaje genskim mutacijama i polimorfizmima te se javlja u 1 na 1250 živorođene djece. Postoji desetak vrsta kongenitalno produljenog QT intervala, a najčešće su vrste LQT1, LQT2 i LQT3. Mutacija u genima koji kodiraju ionske kanale (KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, CACNA1c, CAV3, SCN5A, SCN4B) uzrokuje produljenje trajanja akcijskog potencijala što, osim abnormalnosti u EKG nalazima, dovodi i do pojave sinkopa, srčanog zastoja i iznenadne smrti, posebice u djetinjstvu i ranoj odrasloj dobi. Većinom se te mutacije odnose na gene koji kodiraju kalijске kanale. Kalijški kanal je bjelančevinski kanal koji je visoko selektivan za kalijeve ione. Ima tetramernu strukturu koja se sastoji od četiri istovjetne bjelančevinske podjedinice koje okružuju središnju poru, a na vrhu se nalazi petlja pore koja ima svojstvo filtra. Obložena je karbonilnim kisikom koji reagira s hidratiziranim ionima kalija te oni postaju dehidratizirani te im je na taj način omogućen prolaz kroz kanal. Mutacija tog kanala onemogućuje prolazak kalijevih iona te se oni nakupljaju u stanici i dovode do produljenja ventrikulske repolarizacije i QT intervala [10,14,22].

Najčešći je tip LQT1 koji nastaje zbog mutacije KCNQ1 gena, a to se pojavljuje u 40-55% pacijenata. Nastala produljenja intervala u tipu LQT1 u većini su slučajeva inducirana vježbanjem i fizičkom aktivnošću. Tip LQT2 uzrokovan je mutacijom KCNH2 gena. Mutacije tog gena uz to nose i povećan rizik za kardiovaskularne manifestacije te su češće zahvaćene mlade osobe. Mutacija gena SCN5A spada u grupu LQT3 te su pojave produljenja intervala kod tih pacijenata zabilježene za vrijeme odmora ili spavanja [4,28]. Polimorfizam gena koji kodiraju CYP2D6 može dovesti do sporog metabolizma lijekova ovisnih o CYP2D6 enzimu. 5-10% bijelaca smatra se sporim metabolizatorima te oni imaju povećani rizik za produljenje QT intervala i nastanak *torsade de pointes*, osobito ako lijekovi koje takve osobe uzimaju imaju tendenciju produljenja QT intervala [10].

Osobe s kongenitalno produljenim QT intervalom ne bi se smjele baviti natjecateljskim sportovima, iako se preporuča umjerena tjelesna aktivnost bez naleta adrenalina. Takve bi osobe trebale izbjegavati uzimanje lijekova koji imaju tendenciju produljenja QT intervala [22].

1.1.2. Sekundarno produljen QT interval

Sekundarno produljenje QT intervala može nastati u sklopu različitih elektrolitskih poremećaja kao što su hipokalijemija, hipomagnezijemija i hipokalcemija. Do produljenja može dovesti i ishemija miokarda, dilatacija ili hipertrofija srca kod kojih srčani impulsi moraju proći duži put, teška hipotermija, povišeni intrakranijski tlak, usporeni srčani ritam te blokovi Purkinjeovog sustava kod kojih srčani impuls mora proći kroz ventrikulski mišić. Različiti lijekovi imaju za nuspojavu produljenje QT intervala. Produljenje intervala najčešće nije uzrokovano jednim čimbenikom, već je nastanak potenciran multifaktorskim djelovanjem različitih čimbenika rizika navedenih u Tablici 3. [5,13].

1.1.3. *Torsade de pointes*

Torsade de pointes (TdP) rijetka je aritmija, polimorfni oblik ventrikulske tahikardije, karakterizirana postupnom promjenom amplitude i obratom QRS kompleksa oko izoelektrične osi na EKG-u. Okidač za TdP je preuranjena ventrikularna kontrakcija (PVC) do koje dolazi za vrijeme faze repolarizacije, a poznata je i kao R-na-T fenomen. Zabilježen je karakteristični obrazac prije samog početka aritmije. Nakon ektopičnog ventrikularnog udara slijedi kompenzatorna pauza praćena drugom kontrakcijom koja se bilježi kao sinus ritam. U toj se kontrakciji nalazi najčešće produljeni QT interval i moguće izraženi U-val. Tada dolazi do ventrikulske ekstrasistole koja je, kako je već navedeno, okidač za nastanak ove aritmije. Ne postoji prag duljine QT intervala kod kojeg će se pojaviti *torsade de pointes*. Kod QT intervala većeg od 500 ms rizik za pojavu *torsade de pointes* je 2-3 puta veći, a svako dodatno povećanje za 10 ms povećava taj rizik 5-7%. Nastanak *torsade de pointes* je multifaktorski te uključuje razne modificirajuće rizične čimbenike kao i gensku predisponiranost. Rizični čimbenici za njezin nastanak su kongenitalno produljenje QT intervala, QT interval duži od 500 ms, genski polimorfizmi u genima koji kodiraju ionske kanale, bradikardija, kongestivno zatajenje srca, infarkt miokarda, ženski spol, stariji od 65 godina, kronično zatajenje bubrega, kronično zatajenje jetre, abnormalnosti elektrolita (hipokalijemija, hipokalcemija, hipomagnezijemija), terapija diureticima. Uz karakteristične znakove na EKG-u (obrnuti QRS kompleks, produljeni QT interval, PVC, ventrikulska ekstrasistola), tahikardiju i hipotenziju osoba može osjetiti bol u prsima, palpitacije, vrtoglavicu, nedostatak zraka. Opasnost ove aritmije leži u tome što može dovesti do maligne ventrikulske fibrilacije i do iznenadne srčane smrti [3,12].

2. Lijekovi povezani s nastankom produljenog QT intervala

Postoji mnogo često korištenih lijekova koji kao nuspojavu imaju produljeni QT interval, a posljedično tome, zbog svog paradoksalnog proaritmijskog učinka, mogu dovesti i do nastanka polimorfnog oblika ventrikulske tahikardije *torsade de pointes*. Većina se tih lijekova veže za već navedene kalijske kanale te blokira njihovo djelovanje. Uzimanje samog lijeka najčešće nije jedini uzrok nastanka produljenog QT intervala, već je kod tih pacijenata prisutan jedan ili više čimbenika rizika navedenih u Tablici 3. U većini zabilježenih slučajeva prisutan je barem jedan čimbenik rizika, a u 70% slučajeva prisutna su dva čimbenika rizika. Najčešći prisutan čimbenik rizika je ženski spol koji je prisutan u 70% zabilježenih slučajeva. Pretpostavlja se da androgeni povisuju broj kalijevih ionskih kanala i time dovode do skraćivanja trajanja akcijskog potencijala. Rizik nastanka produljenja proporcionalan je dobi pa je tako veća vjerojatnost da će do poremećaja u EKG-u doći kod starijih osoba. Rizik je povećan i kod osoba s prisutnim komorbiditetima kao što su strukturna bolest srca, disfunkcija lijevog ventrikula, zatajenje jetre ili bubrega. U skladu s tim, hospitalizirane osobe imaju veću vjerojatnost razvoja produljenja QT intervala, nego osobe koje se ne nalaze u bolnici iako uzimaju lijekove s istim potencijalom produljenja. Razlog tome je taj što su hospitalizirane osobe starije osobe s već navedenim komorbiditetima te se kod njih lijekovi većinski primjenjuju intravenski. Veća je vjerojatnost nastanka i kod uzimanja više od jednog lijeka koji ima potencijal izazivanja produljenja QT intervala, kod uzimanja lijekova koji inhibiraju metabolizam lijeka koji djeluje na QT interval te kod uzimanja lijekova koji uzrokuju elektrolitski disbalans ili dovode do zatajenja jetre ili bubrega. Postoje i osobe s genetskom predispozicijom za nastanak produljenog QT intervala, a u tu se skupinu ubrajaju osobe s kongenitalno produljenim QT intervalom, osobe kod kojih je zabilježena iznenadna srčana smrt u obitelji te osobe koje u svojoj anamnezi imaju već zabilježene slučajeve produljenog QT intervala [6,10].

Tablica 3. Čimbenici rizika za nastanak produljenog QT intervala [6].

NEMODIFICIRAJUĆI ČIMBENICI RIZIKA	MODIFICIRAJUĆI ČIMBENICI RIZIKA
Ženski spol	Hipokalijemija, hipomagnezijemija
Dob (stariji od 65 godina)	Apsolutna ili relativna bradikardija (uključujući i nedavnu konverziju atrijske fibrilacije)
Genetska predispozicija <ul style="list-style-type: none"> • Kongenitalno produljeni QT interval • Obiteljska anamneza iznenadne srčane smrti • Prethodno zabilježena prolongacija QT intervala izazvana lijekovima 	Interakcije između lijekova <ul style="list-style-type: none"> • Uzimanje >1 lijeka koji imaju sklonost produljenju QT intervala • Uzimanje lijeka koji inhibiraju metabolizam lijekova koji imaju sklonost produljenju QT intervala • Uzimanje lijekova koji dovode do elektrolitskog disbalansa ili do disfunkcije bubrega i/ili jetre
Strukturna bolest srca/disfunkcija lijevog ventrikula	Pothranjenost/pretilost
Smanjena eliminacija lijeka zbog patologije bubrega i/ili jetre	Visoke koncentracije lijeka zbog predoziranja ili zbog brze intravenske primjene

Zabilježena su i različita klinička stanja, prikazana u Tablici 4., koja su povezana s nastankom produljenog QT intervala i/ili *torsade de pointes*. Ta se klinička stanja mogu podijeliti u skupinu povezanih s autonomnim živčanim sustavom i tu spadaju feokromocitom, disfunkcija tog sustava te izvođenje head-up tilt testa, zatim skupina kardiovaskularnih bolesti u koju se ubrajaju bradikardija, AV blok, Takosubo kardiomiopatija (kardiomiopatija povezana sa stresom) i srčani infarkt, nadalje skupina u koju spadaju već navedeni elektrolitski disbalansi kao što su hipokalijemija (<3,5 mmol/l), hipomagnezijemija (<1,7 mg/dl), hipokalcemija (<8,5 mg/dl), prekomjerni unos sladića te transfuzija, zatim skupina endokrinih bolesti u koju spadaju hipotireoidizam i hiperparatireoidizam, skupina okolišnih faktora od kojih najveći utjecaj imaju hipotermija i visoke koncentracije ugljikovog

monoksida, te naposljetku skupina autoimunih bolesti od kojih je najzapaženija celijakija [7,19].

Tablica 4. Klinička stanja povezana s nastankom produljenog QT intervala [7].

KLINIČKI SLUČAJ	POVEZANOST S PRODULJENIM QT INTERVALOM	POVEZANOST S <i>TORSADE DE POINTES</i>
AUTONOMNI ŽIVČANI SUSTAV		
Feokromocitom	Da	Da
Disfunkcija autonomnog živčanog sustava	Da	Ne
Head-up tilt test	Da	Ne
KARDIOVASKULARNE BOLESTI		
Bradikardija, AV blok	Da	Da
Takosubo kardiomiopatija	Da	Da
Srčani udar	Da	Da
ELEKTROLITSKI DISBALANS		
Hipokalijemija	Da	Da
Hipomagnezijemija	Da	Da
Hipokalcemija	Da	Da
Prekomjerna ingestija sladića	Da	Da
Transfuzija krvi	Da	Da
ENDOKRINE BOLESTI		
Hipotireoidizam	Da	Da
Hipoparatiroidizam	Da	Slaba
OKOLIŠNI FAKTORI		
Hipotermija	Da	Da
Ugljikov monoksid	Da	Ne
AUTOIMUNE BOLESTI		
Celijakija	Da	Ne

Lijekovi, koji su povezani s nastankom produljenja QT intervala, prema visini rizika podijeljeni su u 4 grupe:

- lijekovi koji mogu uzrokovati *torsade de pointes* za vrijeme regularnog uzimanja lijeka = poznati rizik nastanka TdP
- lijekovi za koje je poznato da dovode do produljenja QT intervala, ali nema dovoljno adekvatnih dokaza da uzrokuju i *torsade de pointes* = mogući rizik nastanka TdP
- lijekovi koji imaju uvjetni rizik za pojavu *torsade de pointes*, odnosno uzrokuju pojavu te aritmije kod prekomjernog doziranja ili kod pacijenata s dodatnim faktorom rizika (kongenitalno produljeni QT sindrom, ekstremna bradikardija, elektrolitski disbalans) = uvjetni rizik za pojavu TdP
- lijekovi koji bi se trebali izbjegavati kod osoba s kongenitalno produljenim QT sindromom [9].

Neki pacijenti imaju veću vjerojatnost nastanka produljenog QT intervala nakon uzimanja određenih lijekova. Nedavna istraživanja pokazala su da takvi pacijenti mogu imati tihi mutaciju gena koji dovode do produljenja QT intervala jedino kod uzimanja lijekova koji imaju to kao nuspojavu [1].

Incidencija produljenja QT intervala i *torsade de pointes* uzrokovana lijekovima uglavnom je nepoznata. Ovisi o proučavanoj populaciji te o vrsti lijeka koji se uzima. Lista lijekova, koji imaju tendenciju produljiti QT interval, neprekidno se mijenja i nadopunjuje ovisno o učinjenim istraživanjima. Zabilježene su skupine lijekova koje imaju veću vjerojatnost razvoja produljenog QT intervala kao nuspojavu.

2.1. Antiaritmici

Antiaritmijski lijekovi su lijekovi koji su zabilježeni kao prvi i najčešći uzročnici produljenog QT intervala uzrokovanog lijekovima. Skupina Ia antiaritmika, u koju se ubrajaju kinidin, prokainamid i dizopiramid, blokira i natrijeve i kalijeve kanale te se produljenje QT intervala i *torsade de pointes* može javiti u terapijskim, ali i kod nižih doza lijeka. Rizik za razvoj *torsade de pointes* povećava se ako je kod pacijenta došlo do razvoja elektrolitskog disbalansa (hipokalijemija, hipomagnezijemija). Kinidin produljuje QT interval za 10-15% u prvom tjednu uzimanja te ima rizik od 1.5% za razvoj *torsade de pointes*. Prokainamid ima

najmanju vjerojatnost razvoja QT produljenja zbog svog predominantnog blokiranja natrijevih kanala. Skupina III antiaritmika (amiodaron, dofetilid, ibutilid, sotalol) blokira ionske kalijeve kanale i produljuje QT interval ovisno o dozi. Rizik za produljenje QT intervala je veći kod pacijenata s bubrežnim zatajenjem kod uzimanja dofetilida, kod žena koje uzimaju sotalol te kod pacijenata sa srčanim zatajenjem ili elektrolitskim disbalansom koji su na terapiji ibutilidom, a najmanji rizik od produljenja ima amiodaron [10].

2.2. Antipsihotici

Antipsihotični lijekovi produljuju QT interval u ovisnosti o dozi i dokazano mogu uzrokovati nastanak *torsade de pointes*. Nuspojava nastaje zbog blokiranja ionskih kalijevih kanala, a mogući mehanizam je i interferencija s natrijevim i kalcijevim kanalima. Haloperidol produljuje QT interval za 15-30 ms, a učinak se amplificira kod prisutnosti ostalih rizičnih čimbenika. Kod intravenozne primjene preporuča se EKG monitoriranje. Međutim, na temelju iskustva, kod kumulativne doze od 2 mg kod pacijenata bez prisutnih rizičnih čimbenika nije potrebno EKG monitoriranje. Produljeni QT interval zabilježen je i kod uzimanja klorpromazina i tioridazina. Od atipičnih antipsihotika, ziprasidon ima najveću vjerojatnost produljenja QT intervala, i to do 20 ms, dok je ona najmanja kod olanzapina. Citalopram u toksičnim dozama povezan je s *torsade de pointes* [10,23].

2.3. Antidepresivi

Triciklički antidepresivi (amitriptilin, dezipramin, imipramin) povezuju se s većim rizikom nastanka produljenog QT intervala od inhibitora ponovne pohrane serotonina. Blokiraju natrijeve kanale, a učinak je vidljiviji i vjerojatniji ako se istovremeno uzima i lijek koji ima mehanizam blokiranja kalijevih kanala. U toksičnim dozama dovode do različitih EKG nalaza kao što su proširenje QRS kompleksa, produljenje QT intervala i *torsade de pointes* [10,23].

2.4. Antibiotici

Makrolidi kao što su eritromicin i klaritromicin povezuju se s nastankom produljenog QT intervala i nastanka *torsade de pointes*. Svoj učinak ostvaruju na sličan način kao i antiaritmici III. skupine. Oni su CYP3A4 inhibitori i mogu dovesti do značajne toksičnosti ako se uzimaju s drugim CYP3A4 inhibitorom ili lijekom koji se metabolizira navedenim sustavom. Klorokvin i halofantrin produljuju QT interval i mogu dovesti do nastanka *torsade de pointes*. Ostali antibiotici kao fluorokinoloni i antimalarici nemaju povećani rizik od nastanka produljenog QT intervala uglavnom zato što nastali poremećaji nisu prijavljeni i registrirani. Zbog toga se trebaju davati s oprezom i takvi se pacijenti trebaju monitorirati ako imaju i neke druge prisutne rizične čimbenike [10].

2.5. CDK inhibitori

Dijelovi interfaze, faza G1 i faza S, u ciklusu stanične diobe kooperativno su regulirani s nekoliko skupina kinaza ovisnih o ciklinu (CDK) čija je aktivnost s druge strane ograničena djelovanjem CDK inhibitora (CKI).

Za vrijeme G1 faze, u kojoj se sintetiziraju mRNA i proteini potrebni za kopiranje DNA, raste koncentracija ciklina D koji se veže na kinaze ovisne o ciklinima 4 i 6. Tako aktivirane kinaze fosforiliraju retinoblastomski (Rb) protein oslobađajući faktor prepisivanja E2F, potreban za prijelaz iz G1 u S fazu staničnog ciklusa. Najbitnija uloga kinaza ovisnih o ciklinima je fosforilacija Rb proteina koja započinje u sredini G1 faze, najprije pomoću D-CDK te dovršivši proces pomoću E-CDK. A-CDK i B-CDK, koji su aktivirani kasnije u staničnom ciklusu, održavaju Rb protein u hiperfosforiliranom stanju sve dok stanica ne završi mitozu te se u sljedećoj G1 fazi Rb protein defosforilira. Sastavna i prekomjerna aktivacija ciklina D i daljnjih koraka može smanjiti ili nadvladati mitogene zahtjeve za proliferaciju stanica i time doprinijeti onkogenoj transformaciji.

CDK inhibitori dijele se u dvije skupine ovisno o njihovoj strukturi i ciljnim kinazama ovisnim o ciklinu. Prvu skupinu čine INK4 proteini (inhibitori CDK4) koji imaju mogućnost specifičnog vezanja i inhibiranja katalitičkih podjedinica CDK4 i CDK6, a nemaju mogućnost vezanja na ostale skupine CDK. U tu grupu INK4 proteina spadaju p16^{INK4a}, p15^{INK4b}, p18^{INK4c} i p19^{INK4d}. Vežu se direktno ili preko šaperona na podjedinice CDK4 i CDK6 te zaustavljaju stanični ciklus u G1 fazi zadržavajući Rb protein u hipofosforiliranom stanju.

Količina p16^{INK4a} u stanici raste proporcionalno sa starosti same stanice. Drugu skupinu CDK inhibitora čine p21^{cip1}, p27^{kip1} i p57^{kip2} koji djeluju na aktivnost kinaza ovisnih o ciklinima D, E i A. Ti CDK inhibitori inhibiraju aktivnost kinaza ovisnih o ciklinima E i A, dok na aktivnost kinaza ovisnih o ciklinima D djeluju kao pozitivni regulatori [5,14].

Za liječenje onkoloških pacijentica s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke pozitivnog na hormonski receptor (HR) i negativnog na humani epidermalni faktor rasta 2 (HER2) odobreni su CDK inhibitori jer stanice te vrste imaju povećanu aktivnost CDK4 i CDK6 koje dovode do nekontrolirane proliferacije stanica. U tu se skupinu odobrenih lijekova ubrajaju palbociklib (Ibrance), ribociklib (Kisqali) i abemaciclib (Verzenios). Palbociklib je odobren za liječenje navedenog raka dojke u Europskoj uniji 9. studenog 2016., ribociklib je odobren 22. kolovoza 2017., dok je 27. rujna 2018. odobren abemaciclib. Koriste se zajedno u kombinaciji s inhibitorima aromataze ili antiestrogenom fulvestrantom u žena u postmenopauzi, dok se u žena u pre- i perimenopauzi kombiniraju s agonistom hormona koji oslobađaju luteinizirajući hormon (LHRH) [15,16,17].

Ribociklib je CDK inhibitor za koji se kao nuspojava navodi produljenje QT intervala ovisno o dozi. Taj je negativni učinak zapažen u proširenoj evaluaciji lijeka u sklopu studije MONALEESA-2 za metastatske karcinome dojke u 3.3% pacijentica, dok je u sklopu studije MONALEESA-3 zabilježen u 6.5% pacijentica. Isto tako, u sklopu studije MONALEESA-7 zabilježeno je značajnije produženje QT intervala u pacijentica koje su bile na kombiniranoj terapiji ribociklibom i tamoksifenom za razliku od placebo skupine. Najviše je slučajeva zapaženo tijekom prvog ciklusa. Pacijenticama, kojima je ribociklib uključen u terapiju, radi se EKG na početku ciklusa, 14. dan 1. ciklusa i 1. dan 2. ciklusa. Ako se na EKG-u nađe produljenje QT intervala veće od 480 ms, prekida se uzimanje ribocikliba sve dok se QT interval ne normalizira te se tada nastavlja s istim dozama ribocikliba. Ako dođe do ponovnog produljenja, prekida se uzimanje lijeka te se nakon smanjenja intervala ispod 480 ms ribociklib uključuje ponovo u terapiju, ali u nižim dozama. Ako je produljenje intervala bilo dulje od 500 ms, prekida se uzimanje ribocikliba do normalizacije intervala te se kreće s nižim dozama. Ako su uz QT interval dulji od 500 ms prisutni *torsade de pointes*, neobjašnjiva sinkopa ili simptomi težih aritmija, ribociklib se trajno izuzima iz terapije [18,20,25].

2.6. Ostali lijekovi

Ondansetron je 5-HT₃ antagonist koji se koristi kao antiemetik kod pacijenata na kemoterapiji i nakon operativnih zahvata. Postoperativno su zabilježeni QT intervali dulji od 500 ms kod pacijenata koji su uzimali ondansetron [23].

Arsenov trioksid, indiciran za indukciju remisije i konsolidaciju kod odraslih pacijenata s akutnom promijelocitnom leukemijom, može uzrokovati produljenje QT intervala i potpuni atrioventrikularni blok. Rizik od nastanka *torsade de pointes* povezan je sa stupnjem produljenja QT intervala, istodobnom primjenom lijekova koji imaju tendenciju produljenja QT intervala i s prisutnošću ostalih rizičnih čimbenika. U kliničkim ispitivanjima bolesti 40% pacijenata iskusilo je najmanje jedan korigirani produžetak QT intervala (>500ms) [20,24].

Onkološki pacijenti često pristupaju alternativnim oblicima medicine pa tako uz propisane citostatike uzimaju i biljne preparate. Jedan od njih je i biljka slatki pelin (*Artemisia annua*) koja se od davnina koristi u kineskoj medicini. Njezina glavna aktivna komponenta je artemisinin koji se, kao i njegovi derivati, koristi u suzbijanju malarije. Antimalarici prema dosadašnjim istraživanjima imaju tendenciju produljenja ventrikularne repolarizacije te time i do značajnog produljenja QT intervala [26,27].

2.7. Propisivanje lijekova koji produljuju QT interval

Kod propisivanja lijekova, koji kao nuspojavu imaju produljenje QT intervala, potrebno je procijeniti odnos između koristi i štetnosti tog lijeka. Potencijalne koristi lijeka moraju biti klinički važne, a rizik od razvoja nuspojava mora biti sveden na minimalnu razinu. Lijekovi, koji često uzrokuju QT produljenje, propisuju se samo ako ne postoji lijek s usporedivim korisnim učincima u liječenju iste bolesti, ako su poznati kao bolji lijekovi od ostalih dostupnih te ako ostali dostupni lijekovi nose veći rizik od razvoja štetnih posljedica [1].

Prije propisivanja samog lijeka, koji kao nuspojavu ima produljenje QT intervala, treba provjeriti moguću prisutnost različitih već navedenih rizičnih čimbenika, uključujući interakcije među lijekovima. Potrebno je ukloniti čimbenike rizika na koje se može utjecati. Potrebno je provesti EKG dijagnostiku kod pacijenata s visokim rizikom i kod pacijenata kojima je propisano više od jednog lijeka koji djeluju na QT interval. Pacijentima treba savjetovati izbjegavanje ingestije soka od grejpa i sladića te ostalih komplementarnih

medikacija koje mogu djelovati na QT interval, dakle izbjegava se prepisivanje lijekova koji inhibiraju citokrom P450 kao što su derivati imidazola i makrolidi. Potrebno je pojačano praćenje i onih pacijenata koji su na terapiji diureticima zbog moguće interakcije lijekova [6].

3. Dijagnoza i praćenje pacijenata koji su na terapiji lijekovima koji produljuju QT interval

Dijagnoza produljenog QT intervala nastalog kao posljedicu uzimanja nekih lijekova može biti postavljena s velikom sigurnošću ako postoji EKG dokumentacija produljenog QT intervala ili *torsade de pointes* ili ako se bilježi iznenadna srčana smrt, ventrikulska tahikardija ili *torsade de pointes* s mjerenjima i EKG nalazom koji upućuje na produljeni QT interval ili ako se bilježi sinkopa s polimorfnim preuranjenim ventrikulskim kontrakcijama gdje EKG nalazi također upućuju na produljeni QT interval te ta aritmija nestaje pri uklanjanju provocirajućih čimbenika. Na tu se dijagnozu može s umjerenom vjerojatnošću posumnjati ako je zabilježena iznenadna srčana smrt, ventrikulska fibrilacija, ventrikulska tahikardija ili sinkopa bez vjerodostojnog sigurnog uzroka i bez postojeće dokumentacije (EKG nalaza) o produljenom QT intervalu te ako su zabilježene ventrikulska fibrilacija ili ventrikulska tahikardija bez EKG nalaza koji indicira prisutnost QT intervala, ali kod uklanjanja provocirajućih čimbenika dolazi i do nestanka navedenih aritmija. Za procjenu rizika nastanka TdP koristi se Tisdaleova tablica procjene rizika gdje je maksimalni rezultat 21 i svrstava osobe u skupine s niskim, umjerenim ili visokim rizikom nastanka TdP. Boduje se dob (stariji od 68 su pod većim rizikom), spol (ženski), diuretici Henleove petlje u stalnoj terapiji, kalij u serumu <3,5, QT interval dulji od 450 ms, infarkt miokarda, uzimanje dva ili više lijeka koji produžuju QT interval, zatajenje srca [3].

Tablica 5. Tisdaleova tablica za procjenu rizika nastanka *torsade de pointes* [3].

RIZIČNI FAKTOR	BODOVI	UKUPNI RIZIK ZA RAZVOJ TdP	
		KATEGORIJA RIZIKA	ZBROJ BODOVA
≥68 godina	1	NIZAK	<7
Ženski spol	1		
Diuretici Henleove petlje	1		
Serumski kalij <3,5 mmol/l	2	UMJEREN	7-10
Zabilježeni QT interval >450 ms	2		
Akutni infarkt miokarda	2		
≥2 lijeka koji produljuju QT interval	3		
Sepsa	3	VISOK	>11
Zatajenje srca	3		
1 lijek koji produljuje QT interval	3		
Maksimalan zbroj bodova	21		

4. Liječenje produljenog QT intervala i *torsade de pointes*

U liječenju produljenog QT intervala ili posljedične aritmije *torsade de pointes* potrebno je ukloniti čimbenike rizika. Postupak uključuje prekid davanja terapije terapije koja je mogla uzrokovati nastalo stanje te razmatranje alternativne terapije ili moguće interakcije s ostalim lijekovima koje osoba uzima. Potrebno je provjeriti i elektrolitni status zbog mogućih abnormalnosti. Potrebno je korigirati moguću hipokalijemiju. Koncentracija kalija bi se trebala održavati između 4,5 i 5,0 mmol/l. Nakon ispravljene hipokalijemije lijek prvog izbora je intravenski magnezijev sulfat u dozi 1-2 g otopljeno u 50-100 ml 5% glukoze kroz 5-60

min. Magnezijev sulfat smanjuje dotok kalcijeve struje i stoga smanjuje amplitudu rane repolarizacije te se naposljetku preveniraju ektopični udarci. Srce se tada može konvertirati u normalan sinus ritam, ali bez značajne promjene u duljini QT intervala jer magnezijev sulfat nema ulogu u skraćanju duljine QT intervala.

Ako se kod hemodinamski nestabilnih pacijenata ili pacijenata s ventrikulskom fibrilacijom razvije *torsade de pointes* i ne prolazi spontano, pacijent se mora defibrilirati te mu se daje intravenski magnezijev sulfat 2 g kroz 1-2 min. Ako je pacijent pri svijest i hemodinamski stabilan, kardiokonverzija se izostavlja i daje se samo magnezijev sulfat u sporij infuziji kroz 15 minuta. Uz sav ostali monitoring potrebno je pratiti i razvoj moguće hipermagnezije da bi se spriječili njezini simptomi kao što su bradikardija, hipotenzija i slabost mišića.

Kod srčanih frekvencija većih od 100/min postavlja se privremena transvenozna srčana elektrostimulacija kao rješenje dok se pacijentu ne ugradi stalni pacemaker ili ugradbeni elektronski srčani predvodnik. Kao druga opcija za kontrolu srčane frekvencije daje se β -agonist izoprotenerol u kontinuiranoj infuziji 2-10 mcg po minuti. Unatoč svojoj učinkovitosti, izoprotenerol je skup agonist koji može povećati zahtjev miokarda za kisikom i smanjiti sistemski vaskularni otpor što može dovesti do ishemije i ugrožavanja hemodinamske stabilnosti. Racionalna uporaba izoprotenerola djeluje na prolongiranu repolarizaciju i sprječava nastanak preuranjenih ventrikularnih kontrakcija koje mogu biti okidač za razvoj TdP. Izoprotenerol je kontraindiciran u pacijenata s kongenitalno produljenim QT intervalom.

Uz to, postoje posebne okolnosti koje mogu zahtijevati dodatnu terapiju. TdP izazvan kinidinom zahtjeva uporabu natrijevog bikarbonata da bi došlo do alkalizacije seruma i povećanog vezanja na protetine. Ako je TdP induciran sotalolom koji je pritom refrakteran na terapiju magnezijevim sulfatom i elektrostimulacijom, moguće je provesti hemodijalizu da bi se ubrzala eliminacija lijeka i pacijent konvertirao u normalan sinus ritam [3,10].

5. ZAHVALE

Na kraju bih zahvalila svima koji su mi pomogli u izradi ovog diplomskog rada.

Posebno bih zahvalila svojoj mentorici doc.dr.sc. Nataliji Dedić-Plavetić, dr.sc. bez čije pružene pomoći i truda ne bih uspjela napisati ovaj rad.

Najveće zahvale uputila bih svojoj obitelji za pruženu podršku i razumijevanje tijekom cijelog školovanja.

6. LITERATURA

1. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Califf RM, Kramer JM. What clinicians should know about the QT interval. JAMA 2003;289(16):2120-2127.
2. Life in the fast lane. LITFL, Inc.2018 – ECG library: QT interval [pristupljeno 18.3.2019.]. Dostupno na: <https://litfl.com/qt-interval-ecg-library/>
3. Li M, Ramos LG. Drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. P&T 2017;42(7):473-477.
4. Celano G, Crotti L, Dagradi F, Schwartz PJ. Congenital long QT syndrome. Orphanet J Rare Dis 2008;3:18.
5. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. 5.izd. Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga; 2006.
6. Drug-induced QT prolongation and Torsades de Pointes - the facts. Prescriber Update 2010;31(4):27-29 [Internet]. Medsafe [pristupljeno 8.5.2019.]. <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/DrugInducedQTProlongation.htm#1>
7. CredibleMeds.org. Oro Valley: AZCERT, Inc.2013 - QTFactors List [pristupljeno 18.3.2019.]. Dostupno na: <https://crediblemeds.org/ndfa-list>
9. CredibleMeds.org. Oro Valley: AZCERT, Inc.2013 - Risk Categories for Drugs that Prolong QT & induce Torsades de Pointes [pristupljeno 18.3.2019.]. Dostupno na: <https://crediblemeds.org/ndfa-list>
10. Assar MD, Nachimuthu S, Schusler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. Ther Adv Drug Saf 2012;3(5):241-253.
11. Chan A, Isbister GK, Kirkpatrick CM, Dufful SB. Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes: evaluation of a QT nomogram. QJM 2007;100(10):609-15.
12. Camm JA, Yap GY. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. Heart 2003;89:1363-1372.
13. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija – udžbenik. 12.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.

14. Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G₁-phase progression. *Genes&Deve* 1999;13:1501-1512.
15. European public assessment report for Ibrance [Internet]. European Medicines Agency [pristupljeno 27.3.2019.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ibrance>
16. European public assessment report for Kisqali [Internet]. European Medicines Agency [pristupljeno 27.3.2019.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali>
17. European public assessment report for Verzenio [Internet]. European Medicines Agency [pristupljeno 27.3.2019.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/verzenio>
18. Schmidt M, Till M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1-12.
19. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M i sur. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801.
20. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentii M, Im S i sur. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465-2472.
21. Barić LJ. *Elektrokardiografija u praksi*. 3.izd. Zagreb: LEK; 2003.
22. Thaler MS. *The only ECG book you'll ever need*. 5.izd. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
23. McMMain CL, Miranda DG, Smith AJ. Medication-Induced QT-Interval Prolongation and Torsades de Pointes. *US Pharm*. 2011;36(2):2-8.
24. European public assessment report for Trisenox [Internet]. European Medicines Agency [pristupljeno 25.4.2019.]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trisenox-epar-product-information_hr.pdf

25. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N i sur. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:904–15.
26. Konstat-Korzenny E, Ascencio-Aragon JA, Niezen-Lugo S, Vazquez-Lopez R. Artemisinin and Its Synthetic Derivatives as a Possible Therapy for Cancer. *Med Sci* 2018;6(1):19.
27. Funck-Brentano C, Duparc S, Ouologuem N, Felices M, Sirima SB, Sagara I i sur. Evaluation of the effects on the QT-interval of 4 artemisinin-based combination therapies with a correction-free and heart rate-free method. *Scientific Reports* 2019;9(1):883.
28. Postema PG, Wilde AAM. The measurement of the QT interval. *Curr Cardiol Rev* 2014;10(3):287-294

7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 13. lipnja 1993. godine u Koprivnici. Osnovnu školu pohađala sam u Drnju. 2012. godine završila sam Gimnaziju „Fran Galović“ u Koprivnici (opći smjer). Tijekom obrazovanja sudjelovala sam na županijskim natjecanjima iz hrvatskog jezika, engleskog jezika, geografije i povijesti. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2012. godine. Osam godina pohađala sam školu engleskog jezika Hello, dvije sam godine bila članica dramskog studija Ludens teatra, jednu sam godinu pohađala likovni klub Paleta. Aktivno se služim engleskim jezikom, a poznajem i osnove njemačkog jezika.