



Alzheimer Hastalığı Tedavisinde Kullanılan Kolinesteraz İnhibitörlerinin Elektrokardiyografik Etkileri

Electrocardiographic Effects of Cholinesterase Inhibitors in Patients with Alzheimer's Disease

✉ Ayşe ÇOLAK¹, ✉ Didem ÖZ²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Donepezil ve rivastigmin gibi kolinesteraz inhibitörleri Alzheimer hastalığının (AH) tedavisinde güvenle kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların kardiyak ileti sistemi üzerindeki etkileri net değildir. Bu çalışmada donepezil ve rivastigmin tedavisinin kontrol grubuna göre elektrokardiyografik (EKG) değişikliklerle ilişkili olup olmadığını araştırmayı ve özellikle QTc aralığı üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza AH tanısı almış ve en az 3 aydır kolinesteraz inhibitör tedavisi kullanan 38 hasta ve yaş, cinsiyet ve komorbiditeler açısından eşleştirilmiş, tedavi almayan 37 kontrol grubu retrospektif olarak dahil edildi. Tüm hastaların ve kontrol grubunun kalp hızı, PR intervali, QRS süresi, QT intervali ve QTc intervali gibi EKG parametreleri kaydedildi.

Bulgular: Toplamda 24 hasta donepezil tedavi grubuna, 14 hasta rivastigmin tedavi grubuna ve 37 hasta kontrol grubuna dahil edildi. Donepezil tedavisinin PR intervali, QT intervali ve QTc intervalini anlamlı olarak uzattığı saptandı ($p=0,027$, $p=0,001$, $p=0,023$, sırasıyla). Rivastigmin tedavisinin sadece QTc intervalini anlamlı olarak uzattığı saptandı ($p=0,018$). Tüm EKG parametreleri değerlendirildiğinde donepezil ile rivastigmin tedavisi arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: AH tanısı almış hastalarda donepezil ve rivastigmin tedavisinin kontrollere kıyasla QTc intervalini anlamlı derecede uzattığı saptanmıştır. Donepezil tedavisi ayrıca PR ve QT intervalini de uzatmaktadır. Donepezil ve rivastigmin tedavisinin kardiyak ileti sistemi üzerindeki etkileri birbirine benzerdir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, QTc uzaması, donepezil, rivastigmin

ABSTRACT

Aim: Cholinesterase inhibitors (ChEIs), such as donepezil and rivastigmine, are used safely in the treatment of Alzheimer's disease (AD). However, the effects of these drugs on the cardiac conduction system are not clear. In this study, we aimed to investigate the effect of donepezil and rivastigmine treatment on the cardiac conduction system in comparison with the controls, especially on the QTc interval.

Materials and Methods: We retrospectively enrolled 38 consecutive patients with AD, who were prescribed ChEIs for at least 3 months, and age, sex, and comorbidity-matched treatment-naïve 37 control subjects. The electrocardiographic (ECG) parameters including heart rate, PR interval, QRS duration, QT interval, and QTc interval were recorded for each patient and control subject.

Results: A total of 24 patients were enrolled in the donepezil treatment group, 14 patients in the rivastigmine treatment group, and 37 patients in the control group. Donepezil treatment resulted in significant prolongation in PR interval, QT interval and QTc interval ($p=0.027$, $p=0.001$, $p=0.023$, respectively). Rivastigmine treatment resulted in significant prolongation only in QTc interval ($p=0.018$). There was no significant difference between the donepezil and rivastigmine treatment groups for all ECG parameters.

Conclusion: Donepezil and rivastigmine treatments significantly prolong QTc interval compared to controls in patients with AD. The donepezil treatment also prolongs PR and QT intervals. The donepezil and rivastigmine therapy had comparable effects on the cardiac conduction system.

Keywords: Alzheimer's disease, QTc prolongation, donepezil, rivastigmine

Sunulduğu Kongre: Bu makale, 2022 Eylül'de Kıbrıs'ta düzenlenen 3. Uluslararası Uyuşturucu ve Tedavi Kongresi'nde sözlü sunum olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Didem ÖZ, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 553 539 50 11 **E-posta:** didem.oz@gbhi.org **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-0989-8553

Geliş tarihi/Received: 09.10.2022 **Kabul tarihi/Accepted:** 20.10.2022

GİRİŞ

Yaşlı hasta popülasyonlarında kardiyovasküler hastalıklar ve kognitif bozukluk çoğunlukla bir arada bulunmaktadır. Alzheimer hastalığı (AH), bu yaşlı hastalarda demansın en sık nedenidir¹. AH, bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulmaya neden olmaktadır. Tedavi için birincil terapötik hedef kolinesteraz enzimidir². Donepezil ve rivastigmin gibi kolinesteraz enzim inhibitörleri (ChEI), AH'de bilişsel işlevleri iyileştirmede olumlu etkisi olan birinci basamak tedavi seçenekleridir³.

ChEI'lerin etkileri merkezi sinir sistemi ile sınırlı değildir. ChEI'ler ayrıca, memeli kalplerinde kalbin kronotropik ve dromotropik fonksiyonlarını modüle eden kardiyak nöronları da etkilerler⁴. Donepezil tedavisi kalp atım hızını önemli ölçüde azaltır⁵ ve donepezil tedavisi ile QTc uzaması ve Torsades de pointes (TdP) riski arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir, ancak rivastigmin tedavisine ilişkin veriler yeterli olmadığından bu ilacın QTc uzaması üzerindeki etkisini değerlendirmek zordur⁶. Öte yandan yapılan son çalışmalar ChEI'lerin kardiyoprotektif etkilerinin de olduğunu göstermiştir. Yapılan retrospektif bir veri tabanı çalışmasında, ChEI tedavisinin kalp pili implantasyonu riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir⁷.

Literatürde, her bir ChEI'nin potansiyel elektrokardiyografik (EKG) etkileri değerlendirilmiştir^{6,8}. Bununla birlikte, donepezil ve rivastigmin tedavisinin, kontrol grubu ve birbirleri arasında EKG parametreleri üzerindeki etkisini karşılaştıran az sayıda veri bulunmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada, donepezil ve rivastigmin tedavisinin kalp hızı, PR aralığı, QRS süresi, QT ve QTc aralığı gibi EKG parametreleri üzerindeki etkilerini kontrol grubuna göre ve her tedavi grubu arasında karşılaştırmalı olarak araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Kasım 2021 ile Eylül 2022 tarihleri arasında, Ulusal Yaşlanma-Alzheimer Birliği Enstitüsü kriterlerine göre AH tanısı almış 38 hasta retrospektif olarak dahil edildi⁹. Kontrol grubuna ise yaş, cinsiyet ve komorbiditeleri açısından eşleştirilmiş 37 hasta dahil edildi. En az 3 aydır ChEI tedavisi alırken, herhangi bir poliklinik kontrolünün bir parçası olarak 12 derivasyonlu EKG'si çekilen 55-85 yaş arası hastalar çalışmaya alındı. Tüm olgular tedaviye uyumluydu ve donepezil 10 mg, rivastigmin 13,3 mg olmak üzere hedeflenen dozlarda izlenmekteydi. Donepezil tedavisi oral tablet olarak, rivastigmin tedavisi ise transdermal yama olarak kullanılmaktaydı. Atriyal fibrilasyon, kalp yetersizliği, kalp pili takılma öyküsü, herhangi bir aritmi nedeniyle kateter ablasyon öyküsü, tiroid anormalliği ve diyaliz gerektiren kronik böbrek hastalığı olan hastalar bu çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca antiaritmik ilaçlar (beta blokerler hariç) ve QT aralığını etkileyen diğer ilaçlarla tedavi edilen hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Tüm veriler kurumsal elektronik tıbbi kayıtlardan toplandı.

Hastaların bazal özellikleri ve komorbiditeleri kaydedildi. Hipertansiyon halihazırda antihipertansif ilaç kullanımı olarak, diabetes mellitus ise diyabet için halihazırda medikal tedavi kullanımı olarak tanımlandı. Mevcut kolesterol düşürücü tedavi kullanımı hiperlipidemi olarak tanımlandı. Koroner arter hastalığı, önceden geçirilmiş miyokard enfarktüsü veya koroner arter revaskülarizasyon öyküsü varlığı olarak tanımlandı. İskemik serebrovasküler hastalık, küçük veya büyük bir vasküler patolojinin neden olduğu minör inme öyküsü olarak tanımlandı. Laboratuvar verileri olarak hemoglobin değeri, tiroid fonksiyon testleri, serum kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı ve sodyum, potasyum ve kalsiyum seviyeleri dahil olmak üzere serum elektrolitleri kaydedildi. Tüm hastalara 25 mm/sn kağıt hızı kullanılarak istirahat 12 derivasyonlu EKG çekildi ve 0,1 mV/mm'de standardize edildi. Kalp hızı, PR aralığı, QRS süresi, QT aralığı ve QTc aralığını içeren EKG parametreleri, EKG cihazı tarafından otomatik olarak hesaplandı ve bir kardiyolog tarafından gözden geçirildi. QTc, Bazett formülü kullanılarak kalp hızı için düzeltildi ($QTc=QT/\sqrt{RR}$)¹⁰.

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Yerel Etik Kurul tarafından onaylanmıştır (karar no: 2021/27-01, tarih: 06.10.2021).

İstatistiksel Analiz

Analiz için standart bir istatistiksel yazılım programı [Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) sürüm 26; SPSS, Inc., Chicago, IL] kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normallik analizi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayılar ve yüzdeler olarak ve sürekli değişkenler ise ortalama±standart sapmalar ve medyan (çeyrekler arası aralık) olarak sunuldu. Asimetrik verilerin analizi için parametrik olmayan testler kullanıldı. Üç grup arasındaki karşılaştırmalar, normal dağılmayan veriler için Kruskal-Wallis testi, normal dağılan veriler için one-way ANOVA testi ve kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanılarak yapıldı. PR aralığı, QT süresi ve QTc gibi EKG parametrelerini incelemek için çok değişkenli varyans analizi testi kullanıldı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma popülasyonu donepezil tedavi grubu, rivastigmin tedavi grubu ve kontrol grubu olarak üç farklı gruba ayrıldı. Donepezil tedavi grubunda 24 hasta, rivastigmin tedavi grubunda 14 hasta ve kontrol grubunda 37 hasta mevcuttu. Tablo 1'de tedavi ve kontrol gruplarının klinik ve laboratuvar özellikleri gösterilmiştir. Üç grup arasında yaş, cinsiyet, komorbiditeler, laboratuvar parametreleri ve beta bloker kullanımı açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

EKG parametrelerinden PR intervali, QT intervali ve QTc intervalinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla p=0,03, p=0,001, p=0,005) fark saptanırken, kalp

hızı ve QRS süresinde ise üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,12$, $p=0,19$) (Şekil 1, Tablo 2).

İkili karşılaştırmalarda, donepezil tedavi grubu ile kontrol grubu arasında PR aralığının anlamlı derecede farklı olduğu saptandı ($p=0,027$). Rivastigmin tedavi grubu ile kontrol grubu ve donepezil ile rivastigmin tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,43$, $p=0,64$) (Tablo 3). QT aralığında, donepezil tedavi grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanırken ($p=0,001$) rivastigmin tedavi grubu ile kontrol grubu ve donepezil ile rivastigmin tedavi grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,57$, $p=0,12$) (Tablo 3). QTc aralığında donepezil tedavi grubu ile kontrol grubu ve rivastigmin tedavi grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0,023$, $p=0,018$). Donepezil ile rivastigmin tedavi grupları arasında QTc aralığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,87$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışmada EKG parametrelerinden kalp hızı ve QRS süresinde donepezil, rivastigmin tedavi ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. PR aralığı ve QT aralığı sadece donepezil tedavi grubunda anlamlı olarak daha uzunken, QTc aralığı hem donepezil hem de rivastigmin tedavi gruplarında anlamlı olarak daha uzundu. Tüm EKG parametreleri birlikte değerlendirildiğinde donepezil ve rivastigmin tedavi grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Daha önce yapılan çalışmalarda ChEI'lerin bradikardi, atriyoventriküler tam blok ve TdP gibi kardiyovasküler yan

etkilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir¹¹⁻¹⁴. Artmış asetilkolin seviyeleri vagal tonusu arttırdığından, ChEI'lerin kalp hızını azaltabileceği aşikardır¹⁵. Ancak bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak Isık ve ark.'nın¹⁶ yaptıkları çalışmada donepezil, rivastigmin ve galantamin dahil olmak üzere hiçbir ChEI'nin artmış bradikardi riski ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bu farklı sonuç birkaç faktöre bağlı olabilir. Birincisi, yapılan çalışmalar arasında iskemik kalp hastalığı dahil olmak üzere hastaların komorbiditeleri farklılık göstermektedir. İkincisi, serum elektrolitleri, özellikle potasyum ve kalsiyum, kalp atış hızını etkileyebilir¹⁷ ve tüm çalışmalar, sonuçlarını etkileyebilecek bu serum elektrolit düzeylerini belirtmemiştir. Son olarak, diğer ilaçların eşzamanlı kullanımı bu uyumsuz ChEI'lerle ilişkili EKG değişikliklerini açıklayabilir.

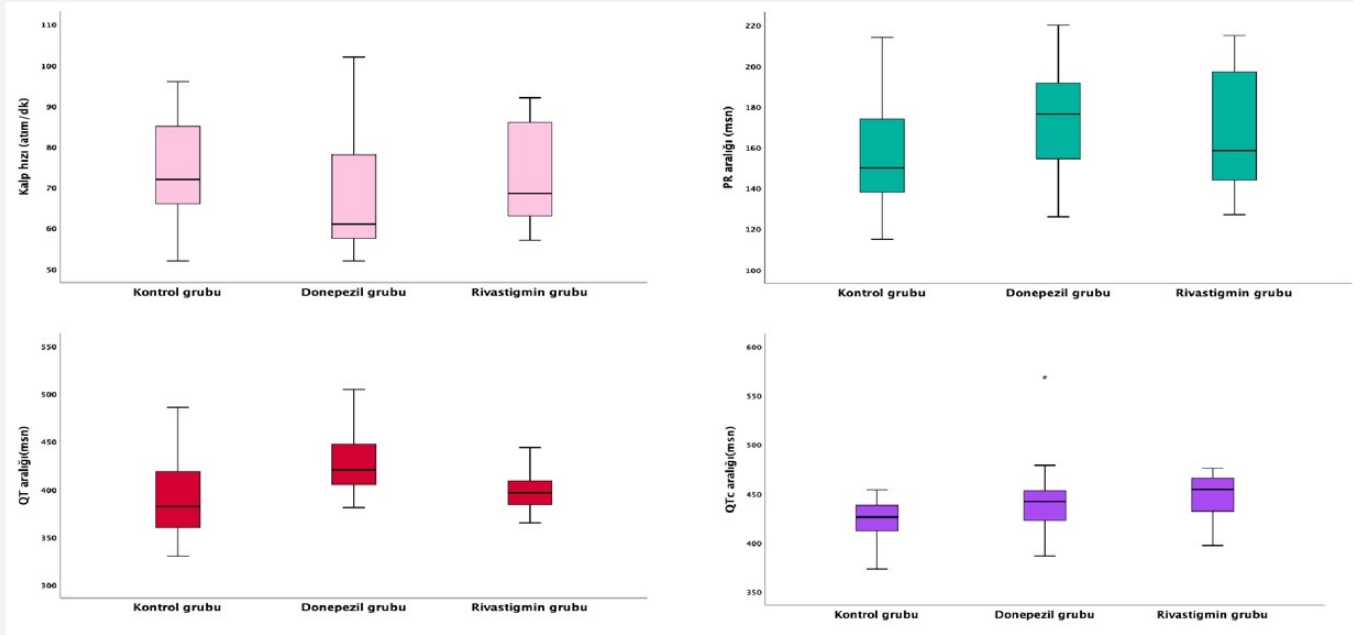
QT aralığı, ventriküler depolarizasyonun başlangıcından ventriküler repolarizasyonun sonuna kadar geçen süre olarak tanımlanır ve QTc uzaması artmış ventriküler aritmi riski¹⁸, TdP ve ani ölüm¹⁹ ile ilişkilidir. Kalpte asetilkolinesteraz reseptörleri inhibe edildiğinde hücre içi kalsiyum konsantrasyonları artar. Sonuç olarak, kardiyak aksiyon potansiyelinin Faz 2'si uzar ve ventriküler aritmi riski artar²⁰. ChEI'lerin QT aralığı uzaması ve QTc üzerindeki etkilerine ilişkin verilerde tutarsızlık mevcuttur. Donepezil tedavisinin QT aralığı ve QTc üzerindeki etkilerini değerlendiren bugüne kadar yapılmış çoğu çalışmada donepezil ile tedavinin artmış QT aralığı ve QTc uzaması riski ile ilişkili olduğu gösterilmişken^{6,14,21}, bazı çalışmalarda hiçbir ilişki bulunmamıştır^{8,16}. Bu çalışmada hem donepezil hem de rivastigmin ile tedavinin, kontrol grubuna kıyasla QTc aralığını önemli ölçüde uzattığı gösterilmiştir. İlaça bağlı QT uzaması ve TdP riskinin kadın cinsiyet, kalp hastalığı varlığı, elektrolit dengesizlikleri, aşırı doz, ilaç-ilâç etkileşimleri ve ailede uzun

Tablo 1. Tedavi ve kontrol gruplarının bazal klinik ve laboratuvar özellikleri

	Donepezil (n=24)	Rivastigmin (n=14)	Kontrol (n=37)	p değeri
Yaş (yıl) [†]	76 (73-79)	73 (65-81)	72 (68-75)	0,11 [†]
Kadın cinsiyet, n (%)	9 (37,5)	7 (50)	15 (40,5)	0,74 [§]
Hipertansiyon, n (%)	16 (66,7)	9 (64,3)	25 (67,6)	0,97 [§]
Diyabet, n (%)	8 (33,3)	8 (57,1)	14 (37,8)	0,33 [§]
Hiperlipidemi, n (%)	11 (45,8)	6 (42,9)	16 (43,2)	0,97 [§]
KAH, n (%)	10 (41,7)	3 (21,4)	10 (27)	0,34 [§]
İSVH, n (%)	6 (25)	2 (14,3)	5 (13,5)	0,48 [§]
Hemoglobin (gr/dL)*	13,3±1,7	12,6±1,4	13,2±1,4	0,43 [¶]
Kreatinin (mg/dL) [†]	0,94 (0,87-1,1)	0,83 (0,73-1,1)	0,9 (0,8-1)	0,66 [†]
eGFR*	71,1±17,6	71±18,9	73±17,5	0,88 [¶]
Serum sodyum (mmol/L) [†]	141 (138-142)	141 (139-142)	141 (139-142)	0,91 [†]
Serum potasyum (mmol/L)*	4,4±0,4	4,3±0,5	4,4±0,4	0,97 [¶]
Serum kalsiyum (mmol/L) [†]	9,6 (9,4-9,9)	9,6 (9,1-10)	9,7 (9,2-9,9)	0,94 [†]
TSH [m(IU)]/L) [†]	1,1 (0,85-1,9)	1,35 (0,98-1,7)	1,4 (0,9-2)	0,82 [†]
Beta bloker, n (%)	6 (25)	5 (35,7)	9 (24,3)	0,69 [§]

*Ortalama±standart sapma, [†]Medyan (çeyrekler arası aralık), [‡]Kruskal-Wallis testi, [§]Ki-kare testi, [¶]One-Way ANOVA testi.

KAH: Koroner arter hastalığı, İSVH: İskemik serebrovasküler hastalık, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, TSH: Tiroid stimüle edici hormon



Şekil 1. EKG parametrelerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması

EKG: Elektrokardiyografi

Tablo 2. Donepezil ve rivastigmin tedavilerinin EKG parametreleri üzerindeki etkileri

	Donepezil (n=24)	Rivastigmin (n=14)	Kontrol (n=37)	p değeri
Kalp hızı (atım/dk)*	67±14	72±12	74±12	0,12 [†]
PR aralığı (msn)*	175±26	167±28	57±26	0,03 [†]
QRS süresi (msn) [†]	98 (92-105)	88 (86-95)	98 (86-106)	0,19 [†]
QT aralığı (msn)*	422±39	399±21	389±34	0,001 [†]
QTc aralığı (msn)*	443±38	447±22	423±19	0,005 [†]

İstatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile belirtilmiştir.

*Ortalama±standart sapma, [†]Medyan (çeyrekler arası aralık), [†]Kruskal-Wallis testi,

[†]One-Way ANOVA testi

Tablo 3. EKG parametrelerinin donepezil ve kontrol grubu, rivastigmin ve kontrol grubu ve donepezil ve rivastigmin grupları arasındaki karşılaştırılması

	Donepezil - kontrol p değeri	Rivastigmin - kontrol p değeri	Donepezil - rivastigmine p değeri
PR aralığı (msn)	0,027**	0,43**	0,64**
QT aralığı (msn)	0,001**	0,57**	0,12**
QTc aralığı (msn)	0,023**	0,018**	0,87**

**MANOVA testi. İstatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile belirtilmiştir.

MANOVA: Değişkenli varyans analizi

QT sendromu öyküsü gibi en az bir risk faktörünün varlığı ile ağırlaştırılmıştır²². Mevcut çalışmamız ve diğer birçok klinik çalışma, QT uzaması için en az bir başka risk faktörüne sahip hastaları içerdiğinden, bu olumsuz etkinin alternatif nedenini belirlemek zor olabilir.

Çalışmamızda ayrıca donepezil ve rivastigmin tedavisinin kalp ileti sistemi üzerinde benzer etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç donepezil, rivastigmin ve galantamin dahil olmak üzere üç ChEI'nin hepsinin EKG parametreleri üzerinde benzer etkileri olduğunu gösteren diğer bir çalışma ile uyumludur¹⁶.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları vardır. İlk olarak bu çalışma, nispeten az sayıda hasta ile tek bir merkezde yapılan retrospektif bir çalışmadır. İkincisi, bu retrospektif bir çalışma olduğundan, aktif enfeksiyonlar, hipomagnezemi, metabolik problemler ve diğer QTc uzatan ilaçlar dahil QTc aralığını uzatabilecek diğer karıştırıcı faktörler değerlendirilememiştir. Son olarak, 24 saatlik Holter kaydı, QTc uzatıcı ajanlar alan hastalarda kardiyak iletim anormalliklerinin daha güvenilir bir şekilde değerlendirilmesini sağlayacaktır.

SONUÇ

Donepezil ve rivastigmin tedavisi, AH olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla QTc aralığını önemli ölçüde uzatmaktadır. Donepezil tedavisi ayrıca PR ve QT aralıklarını da uzatmaktadır. Donepezil ve rivastigmin tedavisinin kardiyak

iletim sistemi üzerindeki etkileri benzerdir. Yaşlı hastalar, QT aralığının yaşa bağlı uzaması ve repolarizasyon dispersiyonu nedeniyle ilaca bağlı aritmilere daha duyarlıdır. Hem ChEI tedavilerinin başlatılmasında hem de AH hastalarının takibinde multidisipliner bir yaklaşımla aritmi riski en aza indirilebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Yerel Etik Kurul'u tarafından onaylanmıştır (karar no: 2021/27-01, tarih: 06.10.2021).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.Ç., D.Ö., Dizayn: A.Ç., D.Ö., Veri Toplama veya İşleme: A.Ç., D.Ö., Analiz veya Yorumlama: A.Ç., D.Ö., Literatür Arama: A.Ç., D.Ö., Yazan: A.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016;388:505-17.
- Silman I, Sussman JL. Acetylcholinesterase: 'classical' and 'non-classical' functions and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5:293-302.
- Majidazar R, Rezazadeh-Gavani E, Sadigh-Eteghad S, Naseri A. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: an overview of systematic reviews. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78:1567-87.
- Darvesh S, Arora RC, Martin E, Magee D, Hopkins DA, Armour JA. Cholinesterase inhibitors modify the activity of intrinsic cardiac neurons. *Exp Neurol*. 2004;188:461-70.
- Morris R, Luboff H, Jose RP, Eckhoff K, Bu K, Pham M, et al. Bradycardia Due to Donepezil in Adults: Systematic Analysis of FDA Adverse Event Reporting System. *J Alzheimers Dis*. 2021;81:297-307.
- Malone K, Hancox JC. QT interval prolongation and Torsades de Pointes with donepezil, rivastigmine and galantamine. *Ther Adv Drug Saf*. 2020;11:2042098620942416.
- Huang AR, Redpath CJ, van Walraven C. The influence of cholinesterase inhibitor therapy for dementia on risk of cardiac pacemaker insertion: a retrospective, population-based, health administrative databases study in Ontario, Canada. *BMC Neurol*. 2015;15:66.
- Isik AT, Yıldız GB, Bozoglu E, Yay A, Aydemir E. Cardiac safety of donepezil in elderly patients with Alzheimer disease. *Intern Med*. 2012;51:575-8.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263-9.
- Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 1997;2:177-94.
- Suleyman T, Tevfik P, Abdulkadir G, Ozlem S. Complete atrioventricular block and ventricular tachyarrhythmia associated with donepezil. *Emerg Med J*. 2006;23:641-2.
- Tanaka A, Koga S, Hiramatsu Y. Donepezil-induced adverse side effects of cardiac rhythm: 2 cases report of atrioventricular block and Torsade de Pointes. *Intern Med*. 2009;48:1219-23.
- Kayrak M, Yazici M, Ayhan SS, Koc F, Ulgen MS. Complete atrioventricular block associated with rivastigmine therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65:1051-3.
- Wang D, Wu Y, Wang A, Chen Y, Zhang T, Hu N. Electrocardiogram Changes of Donepezil Administration in Elderly Patients with Ischemic Heart Disease. *Cardiol Res Pract*. 2018;2018:9141320.
- Howes LG. Cardiovascular effects of drugs used to treat Alzheimer's disease. *Drug Saf*. 2014;37:391-5.
- Isik AT, Bozoglu E, Yay A, Soysal P, Ateskan U. Which cholinesterase inhibitor is the safest for the heart in elderly patients with Alzheimer's disease? *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2012;27:171-4.
- Bukhari HA, Palmieri F, Ramirez J, Laguna P, Ruiz JE, Ferreira D, et al. Characterization of T Wave Amplitude, Duration and Morphology Changes During Hemodialysis: Relationship With Serum Electrolyte Levels and Heart Rate. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2021;68:2467-8.
- Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol*. 1993;72:23B-5.
- Passman R, Kadish A. Polymorphic ventricular tachycardia, long Q-T syndrome, and torsades de pointes. *Med Clin North Am*. 2001;85:321-41.
- Kitt J, Irons R, Al-Obaidi M, Missouri C. A case of donepezil-related torsades de pointes. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2015211900.
- Kuwahata S, Takenaka T, Motoya T, Masuda K, Yonezawa H, Shintchi S, et al. Effect of QT Prolongation in Patients Taking Cholinesterase Inhibitors (Donepezil) for Alzheimer's Disease. *Circ Rep*. 2021;3:115-21.
- Zeltser D, Justo D, Halkin A, Prokhorov V, Heller K, Viskin S. Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:282-90.