

Proarytmie – závažné nežiadúce účinky liekov

Gabriela Kaliská

Stredoslovenský ústav srdcovo-cievnych chorôb, Banská Bystrica

Proarytmie typu torsades de pointes (TdP) sú potencionálne letálnym nežiadúcim účinkom kardiovaskulárnych a nekardiovaskulárnych liekov. Mechanizmus ich vzniku je blokáda iónových kanálov I_{Kr} , sprievodným znakom je predĺženie repolarizácie, disperzia repolarizácie a predĺženie intervalov Q-T na elektrokardiograme.

V článku sa rozoberajú základné elektrofyziológické mechanizmy TdP, riziká ich vzniku, vzťahy ku farmakokinetike liekov. Uvádzajú sa najčastejšie predpisované liekové skupiny s vysokým proarytmickým potenciálom. Rozoberajú sa možnosti prevencie.

Kľúčové slová: proarytmie, torsades de pointes, lieky.

PROARRHYTHMIAS – SEVERE ADVERSE DRUGS EFFECTS

Arrhythmias of torsades de pointes type are possibly lethal side effect of both cardiovascular and noncardiovascular drugs. Mechanism of their origin involves the blockage of ion channel I_{Kr} , the accompanying feature of which are extension and dispersion of repolarization phase, prolongation of QT interval on ECG.

Basic electrophysiologic mechanisms of TdP, risks of their development and relations to drug pharmacokinetics are all discussed in this article. The most commonly prescribed drug groups with high proarrhythmogenic effect are given. Possibilities of prevention are mentioned.

Key words: proarrhythmias, torsades de pointes, drugs.

Rôzne lieky, ktoré sa používajú na liečbu kardiálnych aj nekardiálnych chorôb, môžu vyvolať závažné zhoršenie preexistujúcich arytmií alebo vznik nových závažných arytmií – proarytmie. Typická, najčastejšia a najzávažnejšia proarytmia, často s letálnym koncom, je polymorfná komorová tachykardia typu torsades de pointes (TdP). Varovným signálom vzniku proarytmie typu (TdP) je predĺženie intervalu Q-T. V súčasnosti najčastejšia príčina získaného dlhého intervalu Q-T sú lieky⁽¹⁾. Príčinou vzniku proarytmií sú zmeny elektrických dejov na membránach myocytov, ktoré vedú k predĺženiu času repolarizácie a nehomogenite repolarizácie myocytov. Odpovedajúci elektrokardiografický prejav je predĺženie intervalu Q-T, disperzia intervalov Q-T a polymorfná komorová tachykardia typu (TdP). Klinická prezentácia proarytmií je rôzna. Môže vzniknúť náhla srdcová smrť, synkopy, palpitácie, alebo nie sú žiadne príznaky. Počet liekov, ktoré môžu vyvolať proarytmie sa rozrastá čo do počtu druhov a objemu. V Taliansku tvoria nekardiálne lieky s proarytmickým potenciálom 3% celkovej preskripcie⁽²⁾. Proarytmie sa preto stávajú problémom nie len pre pacientov a lekárov, ale aj tvorcov zdravotníckej legislatívy.

Incidencia proarytmií

Údaje o incidencii proarytmií sú nepresné. V klinických štúdiách s antiarytmikami sú proarytmie časté. Údaje o proarytmických účinkoch nekardiálnych liekov v klinických štúdiách chýbajú a v praxi sa diagnostikujú zriedkavo. Centrum WHO pre monitorovanie liekov uvádza zoznam 235 liekov, ktoré môžu vyvolať proarytmie (tabuľka 1)⁽³⁾. Všetky údaje sú zafarbené nepresnou diagnózou a administratívnymi chybami pri ich hlásení. Podľa údajov z 32 nemocníc Švédska v celkovej populácii 4,2 milióna obyvateľov bola incidencia proarytmií 4/100 000 obyvateľov. U žien bolo 57% epizód, 64% u pacientov s anamnézou komorových arytmií alebo ochorením srdca⁽⁴⁾. Napriek tomu treba problematike proarytmií venovať pozornosť z viacerých dôvodov:

1. lieky so známym proarytmickým účinkom sa predpisujú často
2. liečenie choroby s benígnym priebehom môže v dôsledku proarytmie skončiť náhlou smrťou
3. známe sú predisponujúce faktory vzniku proarytmií, ktoré umožňujú predvídať ich vznik
4. počet proarytmií má stúpajúcu tendenciu
5. počet liekov s možným proarytmickým efektom sa zvyšuje najmä o nové lieky, pretože proarytmia sa nemusia detekovať počas vývoja lieku.

Tabuľka 1. Lieky, ktoré môžu vyvolať proarytmie. Voľne podľa 3.

Kardio- vaskulárne lieky	Antiarytmiká Trieda I Trieda III
	Kalciové antagonisty Bepridil, terodilín, mibefradil
Nekardiovaskulárne lieky	Antihistaminiká Terfenadín, astemizol
	Antibiotiká Makrolidy: erytromycín, klaritromycín Chinolóny: sparfloxacin, levofloxacin, grepafloxacin, moxifloxacin Antimalariká: chinidín, halofantrín, pentamidín Antifungálne lieky: ketonazol Iné: trimetoprim-sulfametoxazol
	Antipsychotické a antidepresívne lieky Neuroleptiká: thioridazín, chlorpromazín, haloperidol, droperidol, pimozid Antidepresíva: amitriptylín, desipramín, imipramín, maprotilín, došepín, fluoxetín Atypické antipsychotiká: sertindol, risperidón, clozapín, zimeldín, citalopram
	Antimigrenózne lieky Sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan
	Iné Cisaprid, tamoxifén, tacrolimus, isofluran, probucol

Mechanizmus vzniku proarytmii

V poslednom desaťročí sa významne rozšírili poznatky o elektrofyziologických dejoch v myokarde komôr, ktoré súvisia s predĺžením intervalu Q-T a vznikom proarytmii typu TdP. Bunky myokardu komôr nie sú rovnaké. Napriek identickej histologickej štruktúre sa líšia elektrofyziologickými vlastnosťami. Subendokardiálna vrstva, subepikardiálna vrstva a bunky strednej časti myokardu (tzv. M-bunky) sa líšia fázou 1 a fázou 3 monofázického akčného potenciálu (MAP). Subepikardiálne bunky a M-bunky majú iný priebeh fázy 1 MAP, t.j. včasnej fázy repolarizácie. Iónový transmembránový kanál I_{to} týchto buniek je aktívnejší a tým sa mení prvá fáza MAP. Dokázané sú aj rozdiely v aktivite kanála I_{to} medzi pravou a ľavou komorou. To má za následok vznik transmuralnej a interventrikulárnej disperzie včasnej fázy repolarizácie, rozdielny účinok ischemie, a rozdielnu senzitivitu na rôzne látky, napríklad na acetylcholín, izoprenalín, blokátory vstupu kalcia, blokátory sodíkových kanálov⁽⁵⁾. Rozdielne vlastnosti I_{to} sa prejavujú prítomnosťou tzv. „notch“ v I. fáze MAP, vznikom J vln a eleváciou ST segmentu na elektrokardiograme. M-bunky majú ďalšie elektrofyziologické odlišnosti. Dominuje spomalená aktivácia voltážovo – dependentných draslíkových kanálov v neskej fáze repolarizácie, hlavne kanálov I_{Ks} a I_{Kr} . MAP sa predlžuje v dôsledku predĺženia fázy 3. Neskorá fáza repolarizácie v M-bunkách preto trvá dlhšie ako v ostatných myocytoch a tento rozdiel sa zvyrazňuje pri bradykardii, hypokalémii a v prítomnosti látok inhibujúcich kanály I_{Ks} a I_{Kr} . Typické inhibitory kanálov I_{Ks} a I_{Kr} sú antiarytmiká skupiny III, ďalej chinidín, makrolidové antibiotiká, antihistaminiká, psychofarmaká⁽⁶⁾. M-bunky sú významnejšie zastúpené v strednej vrstve prednej a laterálnej steny ľavej komory, vo výtokovom trakte pravej komory, v trabekulách a interventrikulárnom septe. Tieto rozdiely sú zodpovedné za transmuralnu a interventrikulárnu disperziu neskej fázy repolarizácie myokardu⁽⁷⁾. Elektrokardiografický prejav je pre-

Tabuľka 2. Choroby a okolnosti pri ktorých sa najčastejšie vyskytujú proarytmie. Voľne podľa 11.

Lieky iónové kontrastné médiá
Otravy aržén organofosfátové insekticídy nervové plyny
Elektrolytové abnormality hypokalémia hypomagnezémia
Bradyarytmie sínusová bradykardia atrioventrikulárne blokády kompenzačné pauzy po komorových extrasystolách
Alterovaný nutričný stav anorexia nervosa hladovanie alkoholizmus
Cerebrovaskulárne choroby intrakraniálne a subarachnoidálne krvácanie cievna mozgová príhoda intrakraniálne poranenie
Hypotyreóza

dĺženie intervalu Q-T, zmeny tvaru T vlny, alternans T vlny, vznik vlny U a disperzia intervalov Q-T⁽⁸⁾. Rozdiely v rýchlosti repolarizácie medzi subendokardiálnymi, subepikardiálnymi a M.-bunkami myokardu komôr ako aj rozdiely medzi pravou a ľavou komorou vytvárajú podmienky pre vznik arytmií na báze reentry, v typických prípadoch sú to TdP⁽⁹⁾. Oscilácie v tretej fáze MAP, tzv. „early afterdepolarisation“, spôsobené inhibíciou draslíkových kanálov I_{Ks} a I_{Kr} , sú príčinou zvýšenej ektopie⁽¹⁰⁾. „Early afterdepolarisation“ vyvolávajú komorovú extrasystolu, ktorá iniciuje TdP. Mechanizmus udržiavania TdP je reentry⁽⁹⁾.

Rizikové faktory pre vznik liekmi indukovaného TdP

Klinickými pozorovaniami sa potvrdilo, že epizódy liekmi spustených proarytmii sú viazané na rôzne okolnosti v čase expozície lieku. Nejde teda o liekovo špecifickú odpoveď, ale odpoveď podmienenú komplexne. Rozpoznanie okolností, ktoré favorizujú vznik proarytmii, nám umožňuje predvídať vznik proarytmie (tabuľky 2 a 3).

Genetické faktory

Kongenitálne syndrómy dlhého intervalu Q-T (LQT) majú geneticky determinované patologické funkcie transmembránových iónových kanálov. Mutácie sa nachádzajú na chromozómoch číslo 3, 7, 11 a 21. Prehľad geneticky determinovaných syndrómov LQT je v tabuľke 4⁽¹¹⁾. Vrodené syndrómy LQT sú z hľadiska proarytmii liekov zaujímavé tým, že sa našli ľudia bez príznakov syndrómov LQT, ktorí majú genetické anomálie typické pre niektorý zo syndrómov LQT. Tieto fenotypicky nemé genotypy syndrómov LQT sa

Tabuľka 3. Rizikové faktory, ktoré potencujú vznik liekmi indukovaných TdP

ženské pohlavie
bradykardia
predĺžený interval Q-T a Q-Tc pred liečbou
predĺžený interval Q-T a Q-Tc počas liečby
abnormality T vlny
zmeny morfológie T vlny počas liečby
elektrolytové poruchy
vysoké dávky alebo vysoké plazmatické koncentrácie liekov
rýchla i.v. aplikácia liekov
použitie látok interferujúcich do metabolizmu lieku, ktorý môže vyvolať TdP
hypertrofia myokardu
liečba diuretikami
kardioverzia fibrilácie predsieni bezprostredne pred aplikáciou lieku
genetické faktory

Tabuľka 4. Kongenitálne syndrómy dlhého intervalu Q-T – genetické charakteristiky. S LQT = syndróm dlhého intervalu Q-T, JNL = syndróm Jervell a Lange-Nielsen

S LQT	Chromozóm	Gén	patologický produkt
LQT1	11	KCNQ1	α -subjednotka draslíkového kanála I_{Ks}
LQT1	7	HERG	α -subjednotka draslíkového kanála I_{Kr}
LQT3	3	SCN5A	α -subjednotka sodíkového kanála I_{Na}
LQT5	21	KCNE1	β -subjednotka draslíkového kanála I_{Ks}
LQT6	21	KCNE2	β -subjednotka draslíkového kanála I_{Kr}
JNL1	11	KCNQ1	α -subjednotka draslíkového kanála I_{Ks}
JNL2	21	KCNE1	β -subjednotka draslíkového kanála I_{Ks}

našli pri systematickej genetickej analýze asymptomatických príbuzných pacientov so syndrómami LQT⁽¹²⁾. Genetická analýza u niektorých pacientov, ktorí mali proarytmiu typu TdP, odhalila mutácie typické pre syndróm LQT1 a LQT2. Takýto genotyp malo 8–13 % vyšetrených pacientov. TdP u týchto pacientov spúšťa chinidín, erytromycín, prokainamid, antimariká, pooperačná hypotyreóza. Títo pacienti mali hranične predĺžený interval Q-T. V niektorých prípadoch vznikla TdP iba v prostredí hypokalémie^(13, 14).

Pre proarytmický účinok liekov je dôležitý inhibičný vplyv liekov na voltážovo-dependentné draslíkové iónové kanály I_{Kr} . Ich farmakológia, hlavne rýchlej komponenty I_{Kr} , je dobre preskúmaná. Väčšina liekov, ktoré sú zodpovedné za získaný syndróm dlhého intervalu Q-T, inhibuje funkciu I_{Kr} a napodobňuje elektrokardiografickým obrazom a vznikom TdP geneticky podmienenú dysfunkciu kanála I_{Kr} u syndrómu LQT typu 2⁽¹⁵⁾.

Predpokladá sa, že proarytmia typu TdP vzniká u ľudí s nízkou penetranciou génových mutácií LQT, ktorá nevyvolá fenotypickú manifestáciu. Fenotypická manifestácia, teda dlhý interval Q-T a TdP, vzniká pôsobením lieku inhibujúceho genotypicky menejcenný iónový kanál a manifestuje dovtedy nemú kanálovú poruchu. Tento predpoklad potvrdzujú viaceré klinické pozorovania. Je známe, že interval Q-T je normálny u väčšiny pacientov užívajúcich liek s proarytmickým potenciálom, avšak u niektorého jedinca užívajúceho ten istý liek sa predĺži interval Q-T a následne vzniká TdP⁽⁴⁾. Proarytmia sa vyskytuje nezávisle na dávke a plazmatickej hladine lieku⁽¹⁶⁾. Pacienti, u ktorých vznikajú TdP, majú hranične predĺžený interval Q-T⁽¹⁷⁾.

Mutácie génov kódujúcich bielkoviny iónových kanálov teda nie sú príliš častou príčinou proarytmii. Napriek tomu polygénové poruchy môžu byť v pozadí proarytmie v rámci etiológie základného ochorenia myokardu ako je arteriálna hypertenzia, diabetes mellitus, hypertrofická kardiomyopatia, dilatčná kardiomyopatia a iné.

Interval Q-T

Väčšina liekov, ktoré vyvolávajú TdP, predlžujú interval Q-T mechanizmom blokady I_{Kr} . Vzťah medzi dĺžkou intervalu Q-T a rizikom TdP sa jasne dokumentoval u sotalolu. Toto pravidlo neplatí všeobecne. Amiodaron, ktorý významne predlžuje interval Q-T, má nízku incidenciu proarytmii⁽¹⁸⁾. Iné látky významne nepredlžujú interval Q-T, napriek tomu vyvolávajú TdP. Látka, ktorá predlžuje interval Q-T a vyvoláva TdP inhibujú iónový kanál I_{Kr} . Zdá sa, že TdP pri normálnom alebo hranične predĺženom intervale Q-T vznikajú po látkach, ktoré neinhibujú I_{Kr} , ale iné iónové kanály. Toto klinické pozorovanie zatiaľ nemá experimentálne dôkazy⁽¹⁹⁾. Na základe vzťahu intervalu Q-T a „torsadogénneho“ efektu boli lieky rozdelené do 4 kategórií⁽²⁰⁾. V skupine A sú lieky s vysokým „torsadogénnym“ potenciálom, ktoré jasne predlžujú repolarizáciu myokardu. Obyčajne predĺženie MAP a repolarizácie je ich základným terapeutickým mechanizmom. Pre vznik TdP nie sú potrebné žiadne konkomitantné faktory. V skupine B sú lieky so stredne vysokým „torsadogénnym“ potenciálom. Tieto lieky predlžujú MAP a interval Q-T pri vyšších plazmatických hladinách alebo pri normálnych hladinách,

Tabuľka 5. Rozdelenie liekov podľa ich proarytmického potenciálu. Voľne podľa 11. A = lieky s vysokým proarytmickým potenciálom, B = lieky s stredne vysokým proarytmickým potenciálom, C = lieky s malým proarytmickým potenciálom, D = lieky s nejasným proarytmickým potenciálom.

Lieková skupina	Liek	Potenciál provokovať TdP
Antiarytmiká	Amiodaron	A
	Ajmalín	B
	Disopyramid	A
	Dofetilid	A
	Ibutilid	A
	Prokainamid	A
	Propafenón	B
	Chinidín	A
Antihistaminiká	Sotalol	A
	Astemizol	B
	Loratadín	D
Antibiotiká	Terfenadín	B
	Klaritromycín	B
	Erytromycín	B
	Pentamidín	B
Antidepresíva	Trimetoprim-sulfametazol	C
	Amytriptilín	B
	Imipramín	B
Neuroleptiká	Doxepín	B
	Droperidol	B
	Haloperidol	B
	Thioridazín	B
Antimariariká	Sertindol	B
	Chinín	B
Blokátory kalc. kanálov	Halofantrín	B
	Bepidil	A
Prokinetiká	Lidoflazin	A
	Cisaprid	B

nách, ak sa súčasne inhibuje metabolizmus lieku (napríklad inhibíciou metabolizmu cez cytochrómový systém P 450), alebo ak sú prítomné iné rizikové faktory. V skupine C sú lieky s malým „torsadogénnym“ potenciálom. Predĺženie MAP a intervalu Q-T sa u nich potvrdilo v experimentálnych štúdiách pri vysokých dávkach lieku alebo pri vysokých plazmatických hladinách. V klinickej praxi takýto účinok môže vzniknúť po vysokých dávkach, pri intoxikáciách alebo pri závažnej inhibícii metabolizmu lieku. V skupine D sú lieky s nejasným „torsadogénnym“ potenciálom. Tieto lieky blokujú repolarizačné iónové kanály in vitro, ale v klinickej praxi ani v klinických štúdiách sa doteraz nepozorovalo predĺženie repolarizácie ani TdP. Kauzálny vzťah medzi liekom a TdP je teda neistý. V tabuľke 5 sú uvedené niektoré lieky podľa ich potenciálu predĺžiť interval Q-T a vyvolať TdP⁽²⁰⁾.

Ženské pohlavie

Analýzy štúdií s antiarytmikami ukázali, že proarytmie sa vyskytujú 4× častejšie u žien ako u mužov. Proarytmie pri liečbe nekardiálnymi liekmi sú z 2/3 u žien⁽²¹⁾. Príčiny väčšej náchylnosti žien na vznik proarytmii nie sú jasné. Skúma sa niekoľko príčin. Pohlavie modifikuje metabolizmus liekov, preto pri štandardných dávkach sa u žien dosiahnu vyššie plazmatické hladiny ako u mužov. Rozdiely vo farmakoki-

netike medzi ženami a mužmi sú malé, ale môžu stačiť na inhibíciu kanálov I_{K_r} napríklad u antidepresív a antipsychotík⁽²²⁾. Citlivosť iónových kanálov na externé vplyvy je u žien vyššia ako u mužov⁽²³⁾. Nejasný je vplyv ženských pohlavných hormónov. Experimentálne práce na tkanivových kultúrach potvrdzujú významnejšie predĺženie MAP počas bradykardie v prostredí s estrogénmi. Tento efekt vymizne po pridaní testosterónu⁽²⁴⁾. Nepriamo môže súvisieť vyšší výskyt proarytmií u žien s vyššou incidenciou kongenitálnych syndrómov LQT u žien a teda aj s vyšším výskytom klinicky latentných foriem.

U žien treba lieky s proarytmickým potenciálom podávať opatrnejšie, prísnejšie monitorovať frekvenciu srdca, hladiny draslíka v krvi a interval Q-T počas liečby⁽²⁵⁾.

Úloha farmakokinetiky lieku, dávky a liekových interakcií

Proarytmický účinok lieku veľmi úzko súvisí s farmakokinetikou lieku. Významnú úlohu majú obe fázy biotransformácie. Prvá fáza, v ktorej sa uplatňuje cytochrómový systém P 450, má užší vzťah k proarytmiám ako druhá fáza (fáza konjugácie a glukuronidácie).

Cytochrómový enzýmový refazec, lokalizovaný v stene čreva a v pečeni, je zodpovedný za oxidatívne deje. Skoro všetky lieky, ktoré predlžujú relolarizáciu, sa metabolizujú pomocou dvoch cytochrómov: CYP3A4 a CYP2D6^(26, 27). Hladiny liekov a ich metabolitov majú preto úzky vzťah k aktivite týchto cytochrómov. Aktivita CYP3A4 významne inter - individuálne varíruje, génový polymorfizmus tohto cytochrómu zatiaľ zistený nebol. Inter - individuálny rozdiel v aktivite môže byť 10–20 násobný⁽²⁸⁾. To znamená, že ľudia s geneticky nízkou aktivitou CYP3A4 pomaly oxidujú substrát, napríklad lieky blokujúce kanály I_{K_r} a predlžujúce repolarizáciu. Pri bežnom dávkovaní týchto substrátov sa dosahujú vysoké plazmatické hladiny a vzniká riziko proarytmie typu TdP. Malá intrinsikoidná aktivita CYP3A4 sa môže ešte znížiť koincidenciou ďalších faktorov. Sú to napríklad renálna dysfunkcia, hepatálna dysfunkcia, alebo kombinácie liekov inhibujúcich aktivitu CYP3A4. Aktivitu CYP3A4 inhibuje veľký počet liekov a potravinových zložiek⁽²⁹⁾. Preto sa proarytmie typu TdP najčastejšie vyskytujú u polymorbídnych pacientov a u ľudí užívajúcich kombinácie liekov.

Klasický príklad liekovej inhibície aktivity CYP3A4 je prokinetický liek cisaprid. Tento liek je potentný blokátor iónových kanálov I_{K_r} . Metabolizuje sa prostredníctvom CYP3A4 na účinný metabolit norcisaprid. Kumulácia cisapridu v plazme a zvýšené riziko TdP vzniká buď pri veľkých dávkach lieku alebo pri kombinácii s inými liekmi ktoré inhibujú CYP3A4, vzhľadom na indikácie cisapridu to často bývajú makrolidové antibiotiká. Z dôvodov zvýšeného rizika TdP bol v niektorých krajinách cisaprid stiahnutý z trhu, alebo je výrobca povinný upozorniť pacienta na toto riziko⁽³⁰⁾. Iným príkladom je terfenadín. Tento potentný blokátor iónového kanála I_{K_r} nemá antihistaminické účinky. Metabolizuje sa pomocou CYP3A4 na terfenadín. Terfenadín je antihistaminicky účinnou látkou, avšak neblokuje iónové kanály I_{K_r} . Pri zníženej aktivite CYP3A4 vzniká paradoxná situácia, pretože TdP vznikajú v čase, keď ešte nie je rozvinutý antihistaminický účinok lieku. Liečebný účinok sa vyvíja oneskorene pre

zniženú aktivitu CYP3A4. TdP boli popísané pri kombinácii s makrolidovými antibiotikami a s ketokonazolom^(31, 32).

Exogénne látky môžu inhibovať aktivitu CYP3A4 reverzibilne (napríklad erytromycín), alebo ireverzibilne (napríklad grapefruitový džús)⁽³³⁾.

Ďalší dôležitý cytochróm skupiny P450 je CYP2D6. Má široké inter-individuálne rozpätie aktivity. Sú tiež známe génové polymorfizmy, ktoré sa u ľudí prejavujú celým spektrom metabolickej aktivity – od veľmi rýchlych metabolizérov až po pomalých metabolizérov⁽³⁴⁾. V kaukazskej populácii je 5–10 % pomalých metabolizérov a táto forma má autozomálne recesívnu dedičnosť. Genotyp rýchlych metabolizérov sa dedí autozomálne dominantne. Doteraz bolo popísaných viac ako 30 genotypov determinujúcich metabolickú rýchlosť CYP2D6⁽³⁵⁾. Najdôležitejšia lieková skupina, ktorá sa metabolizuje pomocou tohto cytochrómu, sú psychofarmaká.

Funkcia cytochrómov v stene čreva sa vzájomne ovplyvňuje s glykoproteínom P. Táto látka pôsobí ako nešpecifická pumpa, ktorá transportuje lieky z buniek a tým mení množstvo substrátov pre CYP3A4. Aktivita glykoproteínu P sa môže meniť vplyvom liekov⁽³⁶⁾. Potvrdilo sa, že interakcie chinidínu s amiodaronom a digoxínom sú spôsobené inhibíciou proteínu P oboma uvedenými látkami⁽³⁷⁾.

Najčastejšie používané látky, ktoré ovplyvňujú aktivitu P 450, sú v tabuľke 6⁽³⁸⁾.

Mnohé lieky blokujú iónové kanály I_{K_r} v závislosti na plazmatickej hladine. Riziko proarytmie sa zvyšuje pri vyššej dávke alebo pri zníženej eliminácii lieku. Je to pri hepatálnej insuficiencii pri liekoch s hepatálnou eliminačnou cestou (napríklad erytromycín) alebo pri renálnej insuficiencii pri liekoch s obličkovou eliminačnou cestou (napríklad sotalol, dofetilid). Hepatobiliárna eliminačná cesta je typická pre lipofilné substancie, renálna pre hydrofilné substancie.

Zvýšenie proarytmického rizika v závislosti na plazmatickej hladine neplatí všeobecne. Typický príklad sú antiarytmiká skupiny I, ktorých hlavným účinkom je blokáda rýchlych

Tabuľka 6. Metabolizmus liekov, ktoré spomaľujú repolarizáciu. Voľne podľa 38.

Cytochróm	Substancia predlžujúca QT	Inhibitor cytochrómu	Induktor cytochrómu
CYP2D6	Amitryptilín Haloperidol Imipramín Thioridazín Fluvoxamín Haloperidol Mibefradil Propoxyfen Chinidín	Amiodaron Chlorfeniramin Difenhydramín Fluoxetin	?
CYP3A4	Amiodaron Astemizol Cisaprid Disopyramid Erytromycín Haloperidol Chinidín Pimozid Takrolimus Terfenadín Mibefradil Propoxyfén Ritonavír	Amiodaron Cimetidín Klaritromycín Diltiazém Erytromycín Fluvoxamín Grapefruitový džús Indinavir Itrakonazol Ketokonazol	Carbamazepin Dexametazon Fenytoin Rifampicín

sodíkových kanálov I_{Na} . Liek tejto skupiny chinidín indukuje TdP pri nízkych dávkach a nízkych plazmatických hladinách. Mechanizmus vzniku TdP je blokáda iónového kanála I_{Kr} , ktorá vzniká pri výrazne nižších plazmatických hladinách chinidínu ako blokáda iónového kanála I_{Na} ⁽³⁹⁾. Preto TdP vzniká pri nízkom dávkovaní chinidínu.

Lieky, ktoré môžu vyvolať proarytmie

Je známych 225 liekov, u ktorých bola popísaná proarytmia ako vedľajší účinok. Ich počet neustále narastá, v tabuľke 7 je uvedený ich neúplný zoznam. Najviac proarytmii bolo popísaných u antiarytmických liekov skupiny I a III. Z nekardiálnych liekov sú to najmä niektoré antihistaminiká, psychotropné látky, makrolidové a antifungálne antiarytmiká, prokinetiká, antimigrenózne lieky.

Antiarytmické lieky

Chinidín: je to látka s historicky známym proarytmickým účinkom pod pojmom chinidínové synkopy. Incidencia TdP, ktoré sú príčinou chinidínom vyvolaných synkop, je 1–8,8 %. Ak sa chinidín indikuje na liečbu závažných komorových arytmií, incidencia stúpa na 28 % ^(40, 41). Podobne ako iné antiarytmiká skupiny IA aj chinidín blokuje nielen iónový kanál I_{Na} , ale aj draslíkové kanály I_{Ks} a I_{Kr} . Blokáda I_{Kr} , ktorá súvisí so vznikom TdP, sa zvyšuje pri hypokalémii a bradykardii ⁽⁴²⁾. TdP vzniká na začiatku liečby, obvyčajne do prvého týždňa od začiatku terapie a pri nízkych dávkach, ktoré ešte nestačia na blokádu iónového kanála I_{Na} . Typický vznik TdP je v prvých hodinách po navodení sínusového rytmu, ak sa indikuje na ukončenie fibrilácie predsiení ⁽⁴³⁾. Prediktívny význam pre vznik TdP má iniciálny interval Q-T dlhší ako 520 ms, avšak boli popísané aj pri normálnom intervale Q-T ⁽⁴⁴⁾. Riziko vzniku

ku TdP má teda pacient v prvom týždni liečby chinidínom, s hypokalémiou, bradykardiou, užívajúci lieky inhibujúce aktivitu CYP3A4, so závažnými komorovými arytmiami, intervalom Q-T dlhším ako 520 ms a s dysfunkciou ľavej komory.

Disopyramid – má podobné elektrofyziologické vlastnosti ako chinidín. TdP môže vzniknúť už po prvej dávke. Pre vysoké riziko TdP je kontraindikovaný u pacientov s renálnou a hepatálnou insuficienciou a so srdcovým zlyhaním ⁽⁴⁵⁾.

Ajmalín – od chinidínu sa jeho proarytmický účinok líši tým, že predĺženie repolarizácie je závislé na dávke. TdP môžu vzniknúť už 1 hodinu po intravenózne aplikácii, avšak ich incidencia je v porovnaní s chinidínom podstatne nižšia ⁽⁴⁶⁾.

Antiarytmiká triedy III

Základná elektrofyziologická vlastnosť tejto skupiny antiarytmík je blokáda draslíkových kanálov I_{Ks} a I_{Kr} , predĺženie MAP a repolarizácie. Jednotlivé lieky sa medzi sebou líšia typom blokovaného draslíkového kanála (I_{Ks} , I_{Kr} alebo oba), prídavnými vlastnosťami a obrátenou závislosťou účinku na dávke („reverse use dependence“ – so zvyšovaním frekvencie srdca klesá účinnosť lieku). Táto skupina je v súčasnosti najdynamickejšie sa rozvíjajúcou skupinou antiarytmík. Boli vyvinuté nové preparáty, inhibujúce draslíkové iónové kanály. Sú to napríklad ibutilid, dofetilid, azimilid, dronedaron a ďalšie. Iba časť z nich je v klinickom používaní. Na slovenskom trhu nie sú dostupné. Pri podobných elektrofyziologických vlastnostiach sú medzi nimi rozdiely v účinnosti a rozdielny proarytmický potenciál.

Amiodaron – táto komplexná molekula dominantne inhibuje draslíkové kanály I_{Kr} , preto napriek iným účinkom výrazne prekračujúcim vlastnosti antiarytmika triedy III, je zaradená do tejto triedy ⁽⁴⁷⁾. Účinok amiodaronu sa zmenou frekvencie srdca nemení. Táto vlastnosť spolu s homogénnym predĺžením repolarizácie sú s veľkou pravdepodobnosťou príčinou veľmi malého proarytmického rizika amiodaronu. Homogénne predĺženie repolarizácie, charakterizované predĺžením intervalov Q-T a zmenšením disperzie intervalov Q-T sú vlastnosti, ktorými sa odlišuje amiodaron od ostatných antiarytmík triedy III. V kontrolovaných štúdiách sa nezaznamenala žiadna proarytmia ⁽⁴⁸⁾.

D,l-sotalol – racemická forma sotalolu má okrem blokády iónových kanálov I_{Kr} aj vlastnosti neselektívneho betablokátora, za ktoré je zodpovedná ľavotočivá časť molekuly. Pri nízkych dávkach lieku prevažuje účinok betablokátora, pri vysokých dávkach blokáda I_{Kr} . Má „reverse use dependence“. TdP vznikajú počas prvých troch dní liečby. Incidencia stúpa z 0,5 % pri dávke 80–160 mg do 6,8 % pri dávkach nad 640 mg denne ⁽⁴⁹⁾. Riziko vzniku TdP sa zvyšuje aj u pacientov so závažnými komorovými arytmiami, nízkou ejekčnou frakciou ľavej komory ⁽⁵⁰⁾. Kombinácia s liekmi, ktoré inhibujú aktivitu P450, je nevhodná.

Antihistaminiká

Patria medzi najčastejšie predpisované lieky. V roku 1986 sa začala používať druhá generácia, ktorá nemá sedatívne a anticholinergné účinky. Krátko po ich zavedení do klinickej praxe sa zistilo, že môžu vyvolať TdP, pretože časť preparátov

Tabuľka 7. Zoznam 20 liekov, u ktorých boli najčastejšie hlásené TdP v rokoch 1983–1999 (WHO – ADR report). TdP = celkový počet hlásených TdP lieku. Úmrtia = počet hlásených fatálnych TdP. Celkove = celkový počet hlásených nežiaducich účinkov lieku.

Liek	TdP (n)	Úmrtia (n)	Celkove (n)	TdP/celk. (%)
Sotalol	130	1	2 758	4,71
Cisaprid	97	6	6 489	1,49
Amiodarón	47	1	13 725	0,34
Erytromycín	44	2	24 776	0,18
Ibutilid	43	1	173	24,86
Terfenadin	41	1	10 047	0,41
Cinidín	33	2	7 353	0,45
Claritromycin	33	0	17 448	0,19
Haloperidol	21	6	15 431	0,14
Fluoxetin	20	1	70 929	0,03
Digoxin	19	0	18 925	0,10
Prokainamid	19	0	5 867	0,32
Terodilín	19	0	2 248	0,85
Fluconazol	17	0	5 613	0,30
Disopyramid	16	1	3 378	0,47
Bepidil	15	0	384	3,91
Furosemid	15	0	15 119	0,10
Thioridazin	12	0	6 565	0,18
Flekainid	11	2	3 747	0,29
Loratadin	11	1	5 452	0,20

tejto skupiny blokuje iónové kanály I_{Kr} . Zistilo sa tiež, že časť antihistaminík druhej generácie sa metabolizuje v pečeni pomocou cytochrómov CYP3A4. Proarytmie typu TdP sa pozorovali u tých pacientov, ktorí mali kombinácie antihistaminík s inými látkami blokujúcimi cytochrómy P 450 alebo mali hepatálne poškodenie. Odvtedy sa ich proarytmické účinky starostlivo sledujú. U niektorých preparátov sa TdP pozorovali pri terapeutických dávkach (hlavne terfenadín a astemizol), iné preparáty vyvolali TdP len v supratherapeutických dávkach alebo ich vôbec nevyvolali. Podľa údajov z databázy WHO je incidencia TdP po terfenadíne 0,038 na 1 milión denných definovaných dávok, po loratadíne 0,005 a po cetirizíne iba 0,0008⁽⁵¹⁾. Aj keď riziko TdP je relatívne nízke, s ohľadom na rozšírenie týchto liekov na liečbu chorôb s dobrým prirodzeným priebehom, odporúča sa týmto preparátom vyhnúť. Európska spoločnosť pre alergológiu a klinickú imunológiu odporúča:

1. vyhnúť sa vysokým dávkam antihistaminík
2. vyhnúť sa kombinácii s tými látkami, ktoré interferujú s hepatálnym metabolizmom antihistaminík
3. opatrne indikovať antihistaminiká u pacientov s poškodením pečene alebo u pacientov s arytmiami (napr. u pacientov s kongenitálnym syndrómom LQT a A-V blokádami)
4. vyberať antihistaminiká, ktoré nemajú chinidín podobnú aktivitu a ktoré sa nemetabolizujú cez cytochrómy P 450, ak má pacient riziko vzniku arytmií⁽⁵¹⁾.

Mechanizmus vzniku TdP je podobný ako pri antiarytmikách triedy III. Blokáda iónového kanála I_{Kr} predĺži trvanie MAP, vznikajú „early afterdepolarisations“, predĺži sa interval Q-T a komorové extrasystoly spustia beh TdP. Astemizol, terfenadín a ebastín blokujú I_{Kr} aj pri terapeutických dávkach. Mizolastín a loratadín blokujú I_{Kr} iba pri vysokých plazmatických koncentráciách, fexofenadín a ceterizín klonované I_{Kr} kanály neblokujú⁽⁵²⁾. Proarytmický potenciál antihistaminík je viazaný na prítomnosť diarylalkylamínového reťazca a lipofilii postranného reťazca⁽⁵³⁾.

Pred každou aplikáciou antihistaminika je preto potrebné brať do úvahy typ antihistaminika a jeho proarytmické riziko, hepatálnu funkciu, elektrokardiogram a liekovú anamnézu pacienta.

Psychotropné lieky

Dôkazy o spojení antipsychotík so vznikom malígnych komorových arytmií typu TdP sú sporadické. Liečba antipsychotikami má stúpajúcu tendenciu čo do počtu pacientov aj dávky, preto sa tomuto vedľajšiemu účinku venuje pozornosť. Na preparátoch myokardu že antipsychotiká vrátane nových liekov (atypické antipsychotiká) blokujú iónové kanály I_{Kr} a predlžujú intervaly Q-T. Predĺženie Q-T závislé na dávke sa našlo u nasledujúcich liekov: haloperidol, risperidón, sertindol, clozapín, olanzapín, ziprasidón⁽⁵⁴⁾. U niektorých sa jasne potvrdila blokáda iónových kanálov I_{Kr} , sú to napr. haloperidol, risperidón, olanzapín, serotonín-dopamínové antagonisty, ziprasidón⁽⁵⁵⁾. Väčšina antipsychotík sa metabolizuje cez hepatálny cytochrómový systém P 450. Preto kombinácia s látkami inhibujúcimi aktivitu cytochrómov P 450 alebo u ľudí s ich malou aktivitou nie je vhodná.

Haloperidol, droperidol: TdP boli popísané po intravenózne aplikácii v konvenčných dávkach. TdP obvyčajne vznikajú u pacientov s poruchami prevodu, bradykardiami a s hypokaliémiou. Potvrďilo sa, že butyrofenóny predlžujú MAP, vyvolávajú „early afterdepolarisations“ a blokujú iónové kanály I_{Kr} v závislosti na plazmatickej koncentrácii⁽⁵⁶⁾. Riziko vzniku TdP po i.v. haloperidole je 3,6 %, ale stúpa na 11,1 % ak je dávka vyššia ako 35 mg/deň. Riziko TdP sa zvyšuje o 33 %, ak je interval Q-T dlhší ako 500 ms⁽⁵⁷⁾. Droperidolom indukované predĺženie intervalov Q-T a TdP boli popísané po intravenóznom podaní u kriticky chorých pacientov, ale veľmi zriedka po perorálnej liečbe⁽⁵⁶⁾.

Thioridazín – asi 50 % pacientov liečených thioridazínom v dávkach 100–400 mg denne má predĺženie intervalov Q-T, vznik vlny U a zníženie amplitúdy vlny T. Pri toxických dávkach boli popísané bradykardie, blokády A-V prevodu, fibrilácia komôr. TdP môžu vzniknúť pri normálnych aj toxických dávkach, hlavne pri súčasnej hypokaliémii⁽⁵⁸⁾. Thioridazín blokuje iónové kanály I_{Kr} , jeho efekt nie je závislý na dávke⁽⁵⁹⁾.

Atypické antipsychotiká – vyvíjajú sa pretože majú menej extrapyramidových vedľajších účinkov. Niektoré z nich, napríklad sertindol, majú vysokú afinitu k iónovým kanálom I_{Kr} . TdP alebo náhle úmrtia boli popísané po risperidone, sertindole^(54, 60).

Tricyklické antidepresíva – kardiovaskulárny efekt tricyklických antidepresív je dobre známy. Zahŕňa spomalenie intraventrikulárneho vedenia vzruchu, predĺženie intervalu Q-T, TdP a náhlu nevysvetlenú smrť⁽⁶¹⁾. Väčšia pozornosť sa im začala venovať v súvislosti s ich rozširujúcimi sa indikáciami hlavne u detí. Predĺženie intervalov Q-T a vznik TdP sú vyvolané blokádou kanálov I_{Kr} . Dôležité je tiež, že sa metabolizujú cez najmenej 3 hepatálne cytochrómy vrátane CYP3A4 a CYP2D6⁽⁶²⁾. Mechanizmus vzniku TdP nie je celkom jasný, nie je potvrdené či ide o skupinový efekt. TdP boli popísané pri podávaní všetkých klasických tricyklických antidepresív a ich metabolitov – imipramín, desipramín, clomiramin, amitriptylín, nortriptylín, cyklobenzaprin, doxepín⁽⁶³⁾. Nové tricyklické antidepresíva, ako sú mianserin, viloxazín, trazodón a maprotilín, sú z hľadiska proarytmii bezpečnejšie. Predĺženie intervalu Q-T bolo popísané po predávkovaní trazodonom a TdP po kombinácii trazodón + amiodarón^(64, 65). Selektívni antagonisti re-uptaku serotonínu proarytmie nespôsobujú.

Makrolidové antibiotiká

Je známe, že erytromycín inhibuje aktivitu hepatálneho cytochrómu P 450 3A4 a predlžuje interval Q-T. Tento nález sa našiel pri súčasnej terapii s látkami, ktoré blokujú I_{Kr} a tiež sa metabolizujú cez P450. Antzelevich popísal aj blokádu I_{Kr} kanálov v M-bunkách myokardu⁽⁶⁶⁾. Všetky správy sú zo štúdií u kriticky chorých pacientov vrátane pacientov s chorobami myokardu a väčšinou pri parenterálnej liečbe⁽⁶⁷⁾. Predĺženie intervalov Q-T je pri liečbe erytromycínom pomerne časté hlavne u kardiakov, incidencia TdP je však zriedkavá. Pri sólo terapii sa vyskytuje raritne, zaznamenali sa pri kombinácii s chinidínom, cisapridom a terfenadínom^(68, 69). Podobné zmeny boli popísané aj pri ostatných makrolidoch, ktoré sa metabolizujú cez P 450. Výnimkou je azitromycín, ktorý nemá hepatálny metabolizmus.

Antifungálne lieky

Predĺženie intervalov Q-T sa pozorovalo po imidazoloch a trizoloch ak sa podávali samostatne alebo v kombinácii s antihistaminikami druhej triedy a tricyklickými antidepresívami. Predpokladá sa, že blokáda iónových kanálov I_{Kr} je skupinový účinok ⁽⁷⁰⁾.

Chinolóny

Chinolóny druhej a tretej generácie sa líšia antimikrobiálnym spektrom, farmakokinetickými vlastnosťami a bezpečnostným profilom. V súvislosti s proarytmiou typu TdP sa spomína fluorochinolón sparfloxacín ⁽⁷¹⁾. In vitro sa potvrdilo, že fluorochinolóny inhibujú iónové kanály I_{Kr} a stupeň blokady medzi jednotlivými preparátmi široko varíruje. Najsilnejší účinok má sparfloxacín, najslabší levofloxacín a ciprofloxacín ⁽⁷²⁾. Údaje o výskyte TdP sú veľmi zriedkavé. Niektoré z chinolónov inhibujú cytochrómový systém (napr. ciprofloxacín, enoxacín). Chinolóny, ktoré inhibujú P 450, by sa nemali podávať s inými látkami metabolizovanými týmto systémom.

Prokinetika

Cisaprid je prokinetikum, ktoré sa často predpisuje na liečbu funkčných dyspeptických syndrómov, refluxnej choroby a oneskoreného vyprázdňovania žalúdka. V roku 1996 sa zhromaždili údaje o náhlých úmrtiach po cisapride, ktorých príčinou boli TdP. Polovica pacientov s TdP brali cisaprid v sólo terapii, druhá polovica v kombinácii s makrolidovými antibiotikami. Niektorí pacienti s TdP mali zvýšené plazmatické hladiny cisapridu. Mali anamnézu arytmií (najčastejšie fibrilácie predsieni), renálnej insuficiencie, elektrolytových porúch alebo súčasne brali lieky predlžujúce interval Q-T ⁽⁷³⁾. Potvrdilo sa, že cisaprid inhibuje I_{Kr} v závislosti na dávke. Inhibičný efekt začína už pri terapeutických plazmatických hladinách. „Early afterdepolarisations“ vznikajú hlavne pri bradykardii ⁽⁷⁴⁾. Mechanizmus vzniku proarytmie je totožný

s antiarytmikami triedy III. Vzhľadom na jeho proarytmický potenciál bol v niektorých krajinách stiahnutý z trhu, v iných krajinách je výrobca povinný informovať pacienta o proarytmickom riziku a nevhodných liekových kombináciách.

U nových prokinetických liekov sa proarytmické účinky nepotvrdili.

V súčasnom období prebieha rýchly vývoj nových molekúl. Pred ich zaradením do klinického používania sú nevyhnutné všetky kroky, ktoré stanovujú proarytmické riziko každého nového preparátu. Zoznam látok s rizikom proarytmie sa neustále obnovuje a aktuálne zoznamy sú uvádzané na internetových stránkach.

Záver

Proarytmie typu torsades de pointes (TdP) vznikajú po liekoch, ktoré blokujú iónové kanály I_{Kr} . Riziko vzniku proarytmie typu TdP je u ľudí s kongenitálnym syndrómom LQT, pri vysokých dávkach liekov s proarytmickým potenciálom. Zvýšené plazmatické hladiny inkriminovaných liekov, ktoré sa môžu dosiahnuť pri renálnej a hepatálnej insuficiencii, riziko proarytmie zvyšujú. Riziko zvyšujú tiež látky inhibujúce aktivitu cytochrómového systému P 450, hypokalémia a bradykardia.

Proarytmie typu TdP majú letálny priebeh, výsledky liečby sú diskutabilné. Zásadný význam má prevencia. Pred začiatkom akejkoľvek farmakoterapie, hlavne pri kombinácii liekov, treba preto myslieť na toto riziko. Potrebné je stanoviť proarytmické riziko liečby, ale aj rizikové faktory pre vznik proarytmie zo strany pacienta.

V tomto článku nie je možné obsiahnuť informácie o všetkých liekoch s proarytmickým potenciálom. Rozobraté sú najčastejšie predpisované liekové skupiny, ktoré môžu spôsobiť TdP. Zoznamy látok s proarytmickým potenciálom sa dynamicky obnovujú, preto najnovšie údaje treba hľadať v elektronických médiách.

Literatúra

1. Yap YG, Camm AJ. Risk of torsades de pointes with non-cardiac drugs. *Br Med J* 2000; 320: 1158–1159.
2. DePonti F, Poluzzi E, Montanaro N, et al. QTc and psychotropic drugs. *Lancet* 2000; 356: 75–76.
3. Darpo B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. *Eur Heart J* 2001; 3: K70–K80.
4. Roden DM. Taking the „idio out of idiosyncratic“: predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 1029–1034.
5. Drouin F, Charpentier F, Gauthier C, et al. Electrophysiological characteristics of cells spanning the left ventricular wall of human heart: Evidence for the presence of M-cells. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 185–192.
6. Antzelevich C, Sicouri S, Litovsky SH, et al. Heterogeneity within the ventricular wall: electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial and M cells. *Circ Res* 1991; 69: 1427–1449.
7. Stankovicova T, Szilard M, DeScheerder I, et al. M cells and transmural heterogeneity of action potential configuration in myocytes from the left ventricular wall of the canine left ventricle. *Circ Res* 2000; 45: 952–960.
8. Shimizu W, Antzelevich C. Cellular basis for the T wave alternans under long QT conditions. *Circulation* 1999; 99: 1499–1507.
9. El Sherif N, Caref EB, Yin H, et al. The electrophysiological mechanism of ventricular arrhythmias in the long QT syndrome: Tridimensional mapping of activation and recovery patterns. *Circ Res* 1996; 79: 474–492.
10. Roden DM. Mechanism and management of proarrhythmia. *Am J Cardiol* 1998; 82: 491–571.
11. Hawerkamp W, Eckardt L, Monning G, et al. Clinical aspects of ventricular arrhythmias associated with QT prolongation. *Eur Heart J* 2001; 3 (suppl. K): K81–K88.
12. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation* 1999; 99: 529–533.

13. Sesti F, Abbott GW, Wei J, et al. A common polymorphism associated with anti-bradycardic-induced cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 10613–10618.
14. Schulze-Bahr E, Haverkamp W, Hordt M, et al. Do mutations in cardiac ion channel genes predispose to drug-induced long-QT syndrome? *Circulation* 1997; 96 (suppl): I-210.
15. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, et al. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 795–803.
16. Roden DM, Woosley RL, Primm RK. Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: implications for patient care. *Am Heart J* 1986; 111: 1088–1093.
17. Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, et al. Sex differences in a risk of torsades de pointes with (d,l) sotalol. *Circulation* 1996; 94: 2535–2541.
18. Hohnloser SH. Proarrhythmia class III antiarrhythmic drugs: types, risks and management. *Am J Cardiol* 1997; 80: 82G–89G.
19. Chouabe C, Drici MD, Romey G, et al. Effects of calcium channel blockers on cloned cardiac K⁺ channels IKr and IKs. *Thérapie* 2000; 55: 195–202.
20. Hawerkamp W, Breithardt G, Janse MJ, et al. The potential for QT prolongation by non-antiarrhythmic drugs. Clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1216–1231.
21. Bednar MM, Harrigan EP, Ruskin JN. Torsades de pointes associated with non-antiarrhythmic drugs and observations on gender and QTc. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1316–1319.
22. Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs* 1995; 50: 222–239.
23. Benton RE, Sale M, Flockhart DA, Woosley RL. Greater quinidine-induced QTc interval prolongation in women. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 413–418.
24. Liu XK, Katchman A, Drici MD, et al. Gender differences in the cycle length-dependent QT and potassium currents in rabbits. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285: 672–679.

25. Drici MD. Influence of gender on drug-acquired long QT syndrome. *Eur heart J* 2001; 3 (suppl. K): 41–47.
26. Evans WE, Johnson JA. Pharmacogenomics: the inherited basis for inter-individual differences in drug response. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001; 41: 101–121.
27. Bauman JL. The role of pharmacokinetics, drug interactions and pharmacogenetics in the acquired long QT syndrome. *Eur Heart J* 2001; 3 (suppl K): 93–100.
28. Rendic S, DiCarlo FJ. Human cytochrome P 450 enzymes: a status report summarizing their reaction, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev* 1997; 29: 413–580.
29. Brockmoller J, Roots I. Assessment of liver metabolic function. *Clinical applications. Clin Pharmacokinet* 1994; 27: 216–248.
30. Belford TA, Rowbotham DJ. Cisapride. Drug interactions of clinical significance. *Drug Safety* 1996; 15: 167–175.
31. Honig PK, Woosley RL, Zamani K, et al. Changes in the pharmacokinetics of terfenadine with concomitant administration of erythromycin. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 231–238.
32. Honig PK, Wortham DC, Zamani K, et al. Terfenadine-ketoconazole interaction. Pharmacokinetic and electrocardiographic consequences. *J Am Med Assoc* 1993; 269: 1513–1518.
33. Dressler GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 41–57.
34. Mahgoub A, Idle JR, Dring DG, et al. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet* 1977; 2: 584–586.
35. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286: 487–491.
36. Rodriguez I, Abernathy DR, Woosley RL. P-glycoprotein in clinical cardiology. *Circulation* 1999; 99: 472–474.
37. Fromm M, Kim RB, Stein M, et al. Inhibition of P-mediated drug transport. A unifying mechanism to explain the interaction between digoxin and quinidine. *Circulation* 1999; 99: 552–557.
38. Bauman JL. The role of pharmacokinetics, drug interactions and pharmacogenetics in the acquired long QT syndrome. *Eur Heart J* 2001; 3 (suppl K): 93–100.
39. Po SS, Wang DW, Yang IC, et al. Modulation of HERG potassium channels by extracellular magnesium and quinidine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 181–185.
40. Faber TS, Zehender M, Just H. Drug-induced torsades de pointes. *Drug Saf* 1994; 11: 463–476.
41. Morhanroth J, Horowitz LN. Incidence of proarrhythmic effects from quinidine in the outpatient treatment of benign or potentially lethal ventricular arrhythmia. *Am J Cardiol* 1985; 56: 585–587.
42. Keren A, Tzivoni D, Gavish D, et al. Etiology, warning signs and therapy of torsades de pointes: a study of 10 patients. *Circulation* 1981; 64: 1167–1174.
43. Roden DM, Woosley RL, Primm RK. Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: implications for patient care. *Am Heart J* 1986; 111: 1088–1093.
44. Minardo JD, Heger JJ, Miles WM, et al. Clinical characteristics of patients with ventricular fibrillation during antiarrhythmic drug therapy. *N Engl J Med* 1988; 319: 257–262.
45. Desai JM, Scheinman MM, Hirschfeld D, et al. Cardiovascular collapse associated with disopyramide therapy. *Chest* 1981; 79: 545–551.
46. Padriani R, Piovan D, Javarnaro A, et al. Pharmacokinetics and electrophysiological effects of intravenous ajmaline. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25: 408–414.
47. Singh BN. Antiarrhythmic actions of amiodarone: a profile of a paradoxical agent. *Am J Cardiol* 1996; 78 (suppl4A): 41–53.
48. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Singh BN. Amiodarone-associated proarrhythmic effects: a review with special reference to torsades de pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 1994; 121: 529–535.
49. Hohnloser SH. Proarrhythmia with class III antiarrhythmic drugs: types, risks, and management. *Am J Cardiol* 1997; 80: 82G–89G.
50. Kuhlkamp V, Mermi J, Mewis C, et al. Efficacy and proarrhythmia with the use of d,l-sotalol for sustained ventricular tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29: 373–381.
51. Himmel MH, Honik PK, Worobec AS. Dangers of non-sedating antihistamines. *Lancet* 1997; 350: 69–70.
52. Weissenburger J, Noyer M, Cheymol G, et al. Electrophysiological effects of cetirizine, astemizole and d-sotalol in a canine model of long QT syndrome. *Clin Exp All* 1999; 29 (suppl 3): 190–196.
53. Zhang M-Q. Chemistry underlying the toxicity of antihistamines. *Curr Med Chem* 1997; 4: 171–184.
54. Drici MD, Wang WX, Liu XK, et al. Prolongation of QT interval in isolated feline hearts by antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 477–481.
55. Crumb WJ, Beasley C, Thornton A, et al. Cardiac ion channel blocking profile of olanzapine and other antipsychotics. *Prezentované na: The 38Th American College of Neuropsychopharmacology Annual Meeting; Acapulco, Mexico; December 12–16, 1999.*
56. Lawrence KR, Nasraway SA. Conduction disturbances associated with administration of butyrophenone antipsychotics in the critically ill: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 531–537.
57. Sharma ND, Rosman HS, Padhi ID, et al. Torsades de pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol* 1998; 81: 238–240.
58. Hulisz DT, Dasa SL, Black LD, et al. Complete heart block and torsades de pointes associated with thioridazine poisoning. *Pharmacotherapy* 1994; 14: 239–245.
59. Hartigan-Go K, Bateman DN, Nyberg G, et al. Concentration-related pharmacodynamic effects of thioridazine and its metabolites in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 543–553.
60. CSM/MCA. Suspension of availability of sertindole. *Curr Probl Pharmacovig* 1999; 25: 1.
61. Thorstrand C. Clinical features in poisoning by tricyclic antidepressants with special reference to the ECG. *Acta Med Scan* 1976; 199: 337–344.
62. Teschemacher AG, Seward EP, Hancox JC, et al. Inhibition of the current heterologously expressed HERG potassium channels by imipramine and amitriptyline. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 479–485.
63. Wilens TE, Biederman J, Baldessarini RJ, et al. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 35: 1491–1501.
64. Levenson JL. Prolonged QT interval after trazodone overdose. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 969–970.
65. Mazur A, Strasberg B, Kusnec J, et al. QT prolongation and polymorphic ventricular tachycardia associated with trazodone-amiodarone combination. *Int J Cardiol* 1995; 52: 27–29.
66. Antzelevitch C, Sun ZQ, Zhang ZQ, et al. Cellular and ionic mechanisms underlying erythromycin-induced long QT intervals and torsade de pointes. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1836–1848.
67. Rezkalla MA, Pochop C. Erythromycin-induced torsades de pointes: case report and review of the literature. *S D J Med* 1994; 47: 161–164.
68. Oberg KC, Bauman JL. QT interval prolongation and torsades de pointes due to erythromycin lactobionate. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 687–692.
69. Lin JC, Quysny HA. QT prolongation and development of torsades de pointes with the concomitant administration of oral erythromycin base and quinidine. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 626–630.
70. Albengres E, Le Louet H, Tillement JP. Systemic antifungal agents: drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1998; 18: 83–97.
71. Ball P. Quinolone-induced QT prolongation: a not-so-unexpected class effect. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 557–559.
72. Kang J, Wang L, Chen XL, et al. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K(+) channel HERG. *Mol Pharmacol* 2001; 59: 122–126.
73. Wysowski DK, Bacsanyi J. Cisapride and fatal arrhythmia. *A Engl J Med* 1996; 335: 290–291.
74. Drolet B, Khalifa M, Daleau P, et al. Block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current by the prokinetic agent cisapride underlies drug-related lengthening of the QT interval. *Circulation* 1998; 20: 204–210.

MUDr. Kaliska Gabriela
Středoslovenský ústav srdcovo-cievnych chorôb,
Banská Bystrica
Nám. L. Štúra, 975 17 Banská Bystrica
e-mail: kaliska@svsbb.sk