

Interval QT, etiopatogeneze arytmiie „torsade de pointes“ a riziková farmakoterapie

Přemysl Mladěnka¹, Josef Kautzner²

¹Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

²Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Elektrokardiografický interval QT odráží délku depolarizace a repolarizace srdečních komor. Jeho prodloužení nastává nejčastěji následkem zpomalení pozdní repolarizace. Rozeznáváme vrozené formy s prevalencí cca 1 : 2 000 obyvatel, které jsou způsobeny mutací genů kódujících komponenty draslíkových nebo sodíkových kanálů, a formy získané, které vznikají nejčastěji po podání určitých léčiv, a to buď přímým zablokováním draslíkového Kv11.1 (hERG) kanálu nebo interferencí s jeho maturací. Prodloužení intervalu QT je klíčovým rizikovým faktorem pro vznik polymorfní komorové arytmiie *torsade de pointes* (*TdP*), která může přejít ve fibrilaci komor. Vztah mezi prodloužením intervalu QT a *TdP* je ale komplikovaný a často se uplatňuje celá řada dalších faktorů jako bradykardie, hypokalemie, hypomagnezemie nebo přítomnost kardiovaskulární choroby či diabetu. Ženy mají díky snížené repolarizační rezervě vyšší riziko vzniku této arytmiie. V článku jsou stručně shrnuty nejdůležitější skupiny léčiv diskutovaných ve vztahu k prodloužení intervalu QT a *TdP* (antiarytmika, chinolony, makrolidy, azolová antimykotika, antimalarika, antipsychotika, antidepresiva, antihistaminika, opioidní analgetika a nízkomolekulární léčiva cílené protinádorové terapie). Závěrem se článek věnuje léčbě *TdP* a prevenci jejího vzniku u vrozených forem.

Klíčová slova: interval QT, arytmiie, dysrytmie, torsade de pointes, hERG kanál, pozdní repolarizace.

QT interval, etiopathogenesis of „torsade de pointes“, and risk pharmacotherapy

The electrocardiographic QT interval reflects the duration of ventricular depolarization and repolarization. Prolongation of the QT interval occurs most commonly due to a slowdown in the late repolarization phase. There are inherited forms of long QT syndrome caused by mutations in genes that encode components of potassium or sodium channels, with a prevalence of about 1 in 2000 inhabitants. Additionally, there are acquired forms of long QT syndrome, which often result from the use of certain medications. These drugs either directly block the potassium channel Kv11.1 (hERG), or disrupt its trafficking. Prolonged QT interval is a key risk factor for developing a type of polymorphic ventricular tachycardia known as *torsade de pointes* (*TdP*), which can lead to ventricular fibrillation. The relationship between QT interval and *TdP* is complex and is influenced by other risk factors, including bradycardia, existing cardiovascular disease and/or diabetes mellitus, hypokalaemia, and hypomagnesemia. Women have a higher risk due to a lower repolarization reserve. Several groups of medications are associated with QT interval prolongation and *TdP*, and they are shortly summarized in this paper. They include antiarrhythmic drugs, quinolones, macrolides,azole antimycotics, antimalarial drugs, antipsychotic medications, antidepressants, antihistamines, opioid analgesics, and some targeted anticancer therapies. Lastly, the treatment of *TdP* and strategies for the prevention of its development in inherited forms are discussed.

Key words: QT interval, arrhythmia, dysrhythmia, torsade de pointes, hERG channel, late repolarization.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

Irrelevant.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr.: Klin Farmakol Farm. 2026;40(1):47-55

<https://doi.org/10.36290/far.2026.002>

Článek přijat redakcí: 30. 10. 2025

Článek přijat k tisku: 16. 1. 2026

prof. PharmDr. Přemysl Mladěnka, Ph.D.

mladenkap@faf.cuni.cz

Interval QT

Elektrokardiografický interval QT je mírou délky depolarizace a repolarizace srdečních komor. Začíná tedy zahájením depolarizace komor (komplexem QRS) a končí jejich úplnou repolarizací (konec vlny T). Proto se také někdy označuje jako elektrická systola. Běžná délka nekorigovaného intervalu QT je 300–500 ms. Tato délka se zkracuje se stoupající srdeční frekvencí. Z tohoto důvodu se často používají různé korekce na tepovou frekvenci, jejíž výsledkem je tzv. korigovaný interval QT (QTc) (1). Mezi běžné užívané vzorce patří výpočet podle anglického fyziologa Henryho Cuthbert Bazetta, kdy se interval QT podělí druhou odmocninou délky srdečního cyklu (intervalu RR) v sekundách, nebo podle dánského lékaře Ejnara Fridericia, jehož vzorec je velmi analogický, a používá jen třetí místo druhé odmocniny délky srdečního cyklu. Posledně jmenovaná korekce je v současné době považována Americkou lékovou agenturou FDA za standard, zatímco Bazettova korekce se používá spíše k diagnostice geneticky daného dlouhého QT syndromu. Žádná korekce není ovšem optimální, např. více používaný výpočet podle Bazetta zkresluje reálné situace zejména při extrémních srdečních frekvencích (1–4). Definice normálního QTc se různí. Většinou se za abnormálně prodloužený QT interval považují hodnoty QTc nad 440 ms u mužů a 460 ms u žen. Komorová tachyarytmie typu *torsade de pointes* vzniká většinou až při hodnotách nad 500 ms (1, 2, 4).

Molekulární faktory ovlivňující délku intervalu QT

Principiálně se délka intervalu QT mění při změnách v délkách rychlé depolarizace, fáze *plateau* a pozdní repolarizace. Ve většině klinických situací je reálně z největší míry určena délkou pozdní repolarizace, která je dána primárně silou pozdních repolarizujících draslíkových proudů, které ji zkracují. Navíc prodloužení intervalu QT díky samotnému ovlivnění fáze *plateau* akčního potenciálu srdečních buněk, tedy bez prodloužení pozdní repolarizace, se nejeví nebezpečně z hlediska rizika *torsade de pointes* (5). Klinicky je prodloužení intervalu QT dané genetickými abnormalitami (vrozené formy), poškozením daným strukturální srdeční chorobou a/nebo

Tab. 1. Nejčastější příčiny geneticky daného syndromu dlouhého QT intervalu

Patologická jednotka	Molekulární podklad	Prevalence v rámci případů vrozeného dlouhého intervalu QT
Syndrom dlouhého intervalu QT 1*	Mutace v genu <i>KCNQ1</i> kódujícím pór tvořící podjednotku kanálu zprostředkujícího proud I_{Ks} (Kv 7.1)	40–45 %
Syndrom dlouhého intervalu QT 2	Mutace v genu <i>KCNH2</i> (<i>hERG</i>) kódujícím pór tvořící podjednotku kanálu zprostředkujícího proud I_{Kr} (Kv 11.1)	40 %
Syndrom dlouhého intervalu QT 3	Mutace v genu <i>SCN5A</i> kódujícím pór tvořící podjednotku napěťově řízených sodíkových kanálů $Na_v1.5$	5–10 %

*patří zde i závažný Jervellův a Lange-Nielsenův syndrom, a to v případě, že obě alely jsou zmutovány.

inhibicí či nedostatečnou aktivitou pozdních repolarizujících draslíkových proudů (I_{Ks} , získané formy).

Geneticky dané vrozené formy zahrnují ve většině případů mutace v pomalé (I_{Ks}) či rychlé komponentě (I_{Kr}) nebo regulačních proteinech těchto draslíkových kanálů (např. geny *KCNE1*, *KCNE2*) zprostředkávajících zmíněný pozdní repolarizující I_{Ks} proud nebo také v napěťově řízených sodíkových kanálech kódovaných genem *SCN5A*. V posledně jmenovaném případě nedochází po jimi zprostředkované rychlé depolarizaci k okamžité inaktivaci těchto sodíkových kanálů, a vtok sodíku tak pokračuje i v dalších fázích akčního potenciálu a prodloužuje tak jeho délku. Podobně je znám syndrom Timothyové (syndrom dlouhého intervalu QT 8), kdy je naopak zmutován gen pro L-typ vápníkových kanálů, což porušuje také jejich inaktivaci (6). V současné době je známo 16 různých typů těchto genetických forem dlouhého intervalu QT a celková prevalence vrozeného prodlouženého intervalu QT není úplně malá – odhaduje se 1 případ z 2 000 lidí. Většina případů je na podkladě syndromu dlouhého intervalu QT 1–3 (Tab. 1) (1, 4).

Získané formy prodloužení intervalu QT jsou mnohem častější než formy vrozené. Mohou být projevem strukturálního onemocnění srdce, jako hypertrofie myokardu nebo infarktu myokardu. Nicméně ve většině případů jsou důsledkem inhibice funkce nebo tvorby hERG kanálů (gen *KCNH2*). Plně funkční kanál je označován jako Kv 11.1. Gen *KCNH2* kóduje přesně pór-tvořící podjednotku tohoto kanálu Kv 11.1, ale vzhledem k zažitému, i když ne správnému použití, bude o tomto kanálu v další části pro zjednodušení referováno jako o hERG. Tento kanál zprostředkovává zmíněnou rychlou komponentu (I_{Kr}) pozdního repolarizačního proudu. Název hERG je další

ze slovních hříček elektrofyziologů – vzpomeňme třeba na „funny channel“ nebo „dirty antiarrhythmic drug“. Název „human ether-á-go-go related gene“ vznikl v roce 1969, kdy jej použili William D. Kaplan and William E. Trout, protože nožky drozofily s mutací v genu pro tento kanál se třepotaly v éterové anestezii jako by tancovaly v populárním kalifornském Whisky a Go Go nočním klubu (7).

Léčiva a mechanismus prodloužení intervalu QT

hERG kanál je přímo inhibovatelný celou řadou léčiv (6, 7). Současně je třeba zmínit, že ne každé léčivo, u kterého bylo v experimentálních studiích na buněčných kulturách exprimujících tento kanál prokázána inhibice, musí být klinicky nebezpečné. Diskutována je proto relevance studií *in vitro* pro reálnou situaci u lidí. V klinické praxi nutno zohlednit farmakokinetiku léčiva, a to speciálně dosažitelnost účinné koncentrace v lidském organismu (8). Na druhé straně je třeba zmínit, že u některých léčiv dochází k prodloužení intervalu QT jen při intoxikaci daným léčivem nebo častěji při farmakokinetických interakcích zvyšujících jeho hladiny. Evropská léková agentura doporučuje k vyloučení možného potenciálu prodloužení intervalu QT nově vyvíjených léčiv provedení alespoň 3 studií. Kromě studií *in vitro* na buněčných kulturách exprimujících hERG kanály, by mělo být provedeno také *in vitro* testování vlivu léčiva na délku akčního potenciálu u komplexního elektrofyziologického systému, jako jsou např. Purkyňova vlákna, a sledování změn intervalu QT *in vivo* na EKG u neškodných. Žádná z těchto studií provedená izolovaně nemá plně prediktivní potenciál (8). Nicméně dlouhodobější studie *in vivo* mohou odhalit i látky, které nejsou přímými inhibitory hERG, a přesto prodloužují

interval QT. Existují totiž léčiva, která blokují tvorbu plně funkčních hERG kanálů (Obr. 1). Patří mezi ně oxid arsenitý, pentamidin a geldanamycin (8–10). Výsledkem jsou nefunkční kanály nebo kanály s nižší životností (7), a sámožřejmě prodloužení intervalu QT. Navíc se ukázalo, že některé skupiny léčiv, jako makrolidy a azolová antimykotika, mohou působit na obou úrovních, tj. jak blokovat hERG kanál přímo, tak ovlivnit tvorbu plně funkčního kanálu (9–11).

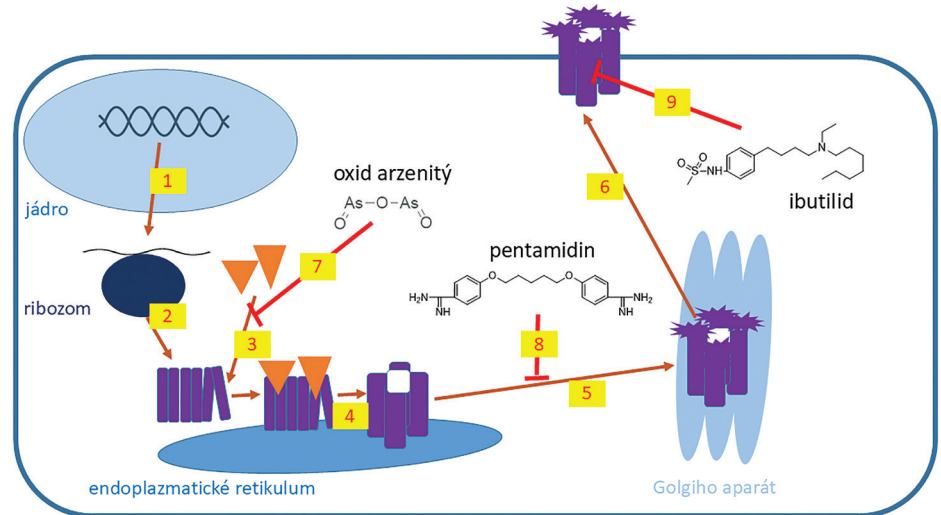
Vztah intervalu QT a vzniku komorové arytmie „torsade de pointes“

Ať je příčina prodloužení intervalu QT jakákoliv, jde o potenciálně závažný stav. Hrozí spuštění polymorfni komorové tachykardie známé jako *torsade de pointes* (*TdP*), která může vést k náhlému úmrtí. Klinicky se obvykle manifestuje jako opakované synkopy bez prodromálních příznaků nebo jako oběhová zástava.

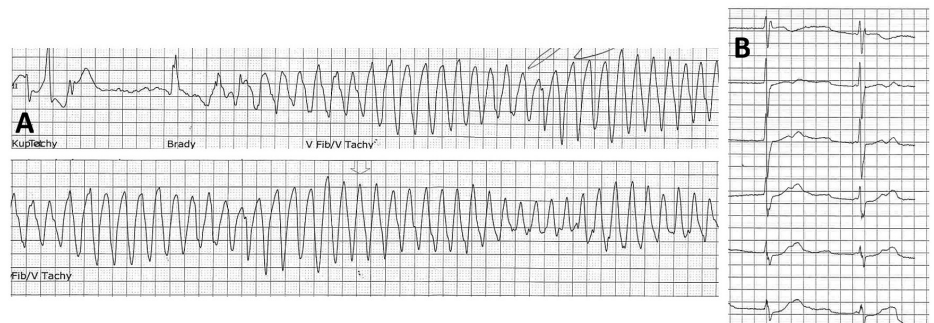
Termín *TdP* (tehdy to bylo přesněji v množném čísle „torsades de pointes“) poprvé použil francouzský lékař François Dessertenne v roce 1966. V překladu znamená kroucení bodů a označuje specifickou charakteristiku arytmie, kdy se postupně mění elektrická osa kolem dokola (Obr. 2). Termín *torsades* se běžně používá v architektuře a odkazuje na zdobný prvek připomínající spletený provaz, dá se lehce představit jako italské těstoviny fusilli (překládáno jako vřetena), a je tedy přímo odvozen od specifického EKG obrazu této arytmie. Arytmie charakteristicky končí sama spontánně, ale až v 17 % případů může přejít do fibrilace komor a způsobit náhlou arytmií smrt (13, 14).

Důležité je, že ne každé prodloužení intervalu QT vede k *TdP*, i když dlouhý QT je klíčovým podkladem pro vznik *TdP* (15). Za mechanismus vzniku této arytmie se považuje tzv. spouštěná aktivita v důsledku časných následných depolarizací (*early after depolarization*). Ty vznikají nejčastěji při dalším prodloužení trvání akčního potenciálu v důsledku pauzy nebo bradykardie (Obr. 2B). Toto prodloužení rozšiřuje časové okno otevření kalciového kanálu typu L a zvýšení aktivity pozdního sodíkového kanálu I_{Na-L} (16). Následná aktivace je umožněna pomalou repolarizací komor, která

Obr. 1. Tvorba plně glykosylovaného funkčního hERG kanálu a jeho ovlivnění léčivy. Po transkripci do mRNA (1) dochází na ribozomech k tvorbě primárního polypeptidu (2), na který se v endoplazmatickém retikulu váží protektivní chaperony (3) a později vzniká tetramer tvořící draslíkový kanál (4). K další úpravě, finální glykosylaci dochází v Golgiho aparátu (5). Takto plně funkční kanál je dopraven na plazmatickou membránu (6). Léčiva mohou tento cyklus ovlivnit na více úrovních: oxid arsenitý blokuje ochrannou vazbu chaperonů (7), zatímco pentamidin se váže na tetramer a brání tak jeho dalšímu transportu i glykosylaci (8). Většina léčiv je funkčními přímými inhibitory, jako na obrázku zobrazený ilustrativní ibutilid (9). Obrázek byl přeložen z článku Mladěnka et al. (12)



Obr. 2. EKG záznam torsade de pointes. A. komorová arytmie typu *torsade de pointes* s charakteristickým otáčením osy, B. EKG záznam z hrudních svodů předcházející vzniku *torsade de pointes* u pacienta s bradykardií a prodloužením intervalu QT při AV blokadě v důsledku podávání sotalolu



umožní znovuootevření zmíněných kationtových kanálů nebo jejich prodlouženou aktivaci (15, 17). Tady je třeba zdůraznit, že I_{Kr} tok je klíčový nejen pro rychlou pozdní repolarizaci, ale také přispívá nemalou měrou k refraktilitě komor, protože zůstává aktivní i nějakou dobu ve fázi, kdy již došlo k repolarizaci komor. Z principu je tedy vidět, že draslíkové kanály, a to zejména typu hERG, hrají klíčovou úlohu v celém procesu (7). Schematicky je celý proces zobrazen na Obr. 3.

Z výsledků experimentálních i epidemiologických prací víme, že pro vznik *TdP* je klíčové kritické prodloužení intervalu QT, které čím je větší, tím je vyšší riziko (4). Kromě toho existuje celá řada faktorů, které dále zvyšují riziko vzniku *TdP*:

1. Bradykardie: Je velmi významný rizikový faktor popsán již v dřívějších studiích (14).

TdP se vyskytuje ve většině případů při bradykardii nebo po pauze. Při tachykardii je její výskyt vzácný (18). Zajímavé také je, že hERG kanály jsou inhibovány zejména v klidovém stavu a tato informace podporuje vyšší riziko významné inhibice těchto kanálů různými látkami při nižší srdeční frekvenci (7).

2. Přítomnost kardiovaskulární choroby: A to jak srdečního selhání, tak akutního infarktu myokardu nebo i hypertrofie levé komory (7, 17).
3. Přítomnost vrozeného syndromu dlouhého QT intervalu: V nedávné práci bylo 25 % případů *TdP*, které byly geneticky testovány, spojeno s tímto syndromem (19).
4. Ženské pohlaví: Muži mají riziko vzniku *TdP* menší pravděpodobně v důsledku vlivu

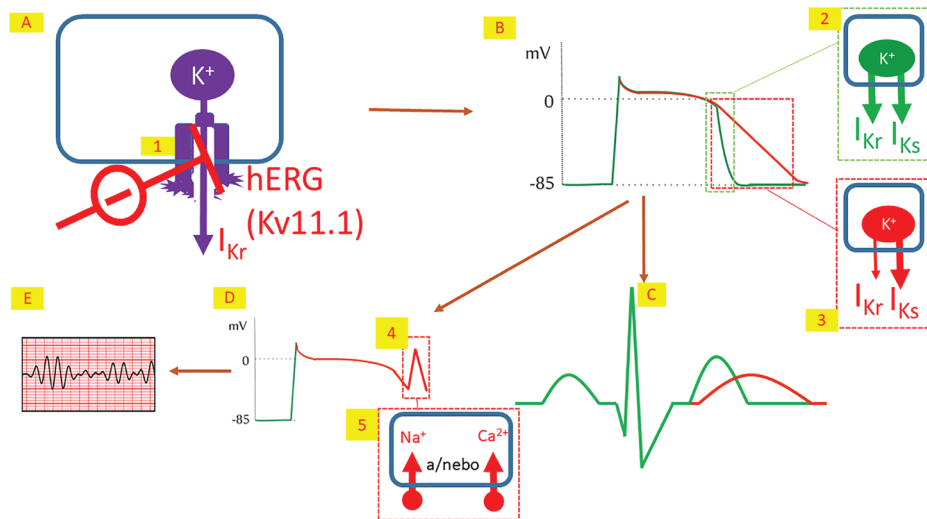
jak estrogenů, tak mužských pohlavních hormonů, které vedou k prodloužení, respektive zkrácení intervalu QT (7, 20).

5. Vyšší věk: Podle experimentů se psy se s věkem snižuje I_{Kr} proud a starší jedinci tak jsou citlivější na inhibici hERG kanálů (21). Kombinované riziko prodloužení QT/*TdP*/komorové tachyarytmie/fibrilace komor stoupá s věkem (22).
6. Hypokalemie: Podání draslíku vedoucí ke zvýšení koncentrace na 4,7–5,2 mM je schopno zvrátit prodloužení intervalu QT navozené chinidinem (23).
7. Změny v hladině glukózy: Jak hypo-, tak hyperglykemie mohou vést k prodloužení intervalu QT (7, 8).
8. Hypomagnezemie: V porovnání s výše uvedenými se jedná o minoritní faktor (24), ale i hypomagnezemie může vést k *TdP* (25).
9. Hypofunkce štítné žlázy: Je spojená se snížením řady draslíkových proudů a může tak vést k prodloužení intervalu QT (20, 26).
10. Malnutrice a alkoholismus: V obou případech byl také pozorován prodloužený interval QTc (27, 28).

Podle švédské farmakovigilační databáze byly případy *TdP* zjištěny častěji u žen než u mužů. Průměrný věk pacientů byl 74 let a 90 % pacientů mělo současně kardiovaskulární chorobu. Hypokalemie byla naopak relativně raritní, pouze u 12 % pacientů (29). I v jiných studiích se jeví podíl hypokalemie na *TdP* podobně nízký (19). Analýza hlášení nežádoucích účinků WHO mezi lety 1983–1999 také ukazuje na vyšší riziko u žen a pacientů s přechodí kardiovaskulární chorobou (30). V každém případě se podle dostupných dat jeví přítomnost dalšího rizikového faktoru, respektive více faktorů, jako klíčová pro vznik *TdP* při prodloužení QT intervalu (20).

Sjednocující rámec pro analýzu těchto rizikových faktorů a jejich klinických mechanismů poskytuje relativně nový koncept repolarizační rezervy (20, 31). Podle něj disponuje normální srdce mnoha mechanismy, často redundantními, kterými dosahuje normální repolarizace. Narušení jednoho z nich nebývá dostatečné k rozvinutí fenotypu syndromu dlouhého QT. Teprve působením více

Obr. 3. Vztah hERG kanálů, prodloužení intervalu QT a vzniku torsade de pointes. A: přímá blokáda hERG kanálů nebo jejich tvorby (1), **B:** Změny na akčním potenciálu komorové myokardiální buňky. Pro porovnání je zeleně je zobrazena fyziologická situace, kdy se na pozdních repolarizujících proudech podílejí I_{Kr} , I_{Ks} (2) a na konci i I_{K1} proud (nezobrazeno). Červeně je ukázána situace, kdy je léčivý výrazně snížen I_{Kr} proud (3). **C:** změny na EKG, **D:** pravděpodobná patofyziologie vzniku torsade de pointes (*TdP*) přes časnou následnou depolarizaci (4), která vzniká na základě výrazného prodloužení intervalu QT, kdy nedochází k uzavření nebo dojde ke znovuotevření Na^+ a/nebo Ca^{2+} kanálů (5), které myokardiální buňku opět depolarizují. **E:** Následkem mohou být *TdP*



subklinických poruch (např. srdeční selhání, subklinické mutace draslíkových kanálů atd.) dochází ke spuštění patofyziologické kaskády vedoucí k *TdP*. Koncept vysvětluje i to, že někteří pacienti nerozvinou *TdP* ani při výrazném prodloužení intervalu QT, zřejmě v důsledku modulace proarytmického potenciálu dalšími genetickými a environmentálními faktory, které jsou z fyziologického hlediska nadbytečné. Ke vzniku arytmie tedy dojde až při nerovnováze mezi těmito ochrannými a proarytmickými vlivy, které snižují repolarizační rezervu.

Vztah farmakoterapie, prodloužení QT intervalu a vzniku *TdP*

Z výše uvedeného vyplývá, že mezi rizikem vzniku *TdP* a délkou intervalu QT není zcela přímý vztah. Jeho prodloužení nemusí samo o sobě znamenat vysoké riziko *TdP*. Jako vhodné příklady lze uvést antiarytmika třídy Ia, III, antipsychotikum klozapin nebo blokátor L-typu vápníkových kanálů verapamil. U antiarytmika třídy Ia chinidinu byly arytmie *TdP* poprvé popsány. Chinidin může navíc tuto arytmiu navodit i v běžných terapeutických dávkách, naopak při zvyšování dávky se toto riziko paradoxně snižuje. Je to dáno velmi pravděpodobně poměrem inhibice I_{Kr} proudu a sodíkového proudu. Ve vyšších kon-

centracích totiž převládá inhibice sodíkových kanálů. *TdP* byla také pozorována u dalších antiarytmik této skupiny jako disopyramidu a prokainamidu (2, 30). U antiarytmik III. třídy amiodaronu a dronedaronu je prodloužení intervalu QT spojeno s klinickým účinkem léčiva, který zahrnuje právě snížení I_{Kr} proudu. Přesto je u těchto látek riziko vzniku *TdP* malé, respektive výrazně nižší než u dalších antiarytmik stejné třídy, blokujících draslíkové kanály, jako dofetilidu, ibutilidu, almokalantu či sotalolu (2, 30, 32). U posledně jmenovaného léčiva zvyšuje riziko *TdP* výrazný bradykardizující účinek, navozený jeho β -receptory blokujícím účinkem. Vysvětlením těchto rozdílů je pravděpodobně inhibiční vliv amiodaronu a dronedaronu na sodíkové a vápníkové kanály (5). Jinými případy jsou klozapin a verapamil, které mají podle studií *in vitro* velmi silný potenciál blokovat hERG kanály. Klinický potenciál klozapinu indukovat vznik *TdP* je ale velmi malý, pokud vůbec nějaký (33), verapamil jej naopak může dokonce tlumit (34, 35). Mechanismem účinku bude pravděpodobně opět blokáda sodíkových kanálů v případě klozapinu a vápníkových kanálů v případě verapamilu (8).

V dalším textu budou stručně projednány nejdůležitější skupiny léčiv prodlužujících interval QT, které mohou zvyšovat riziko vzniku

TdP. Seznam určitě není kompletní, pro interresovaného čtenáře odkazujeme na stránky www.CredibleMeds.org, které obsahují kompletní a aktualizovaný seznam těchto léčiv.

Pro jednodušší orientaci můžeme léčiva rozdělit na ta s relativně vysokým rizikem, malým rizikem (Tab. 2) a nejasným rizikem. Poslední skupina je představována léčivy, u kterých byly popsány v literatuře sporadicky *TdP*, ale nebyl u nich potvrzen kauzální vztah. Tato léčiva nebudou v dalším přehledu diskutována. Za léčiva s vysokým rizikem jsou v tomto přehledu považována ta, u kterých je riziko navození *TdP* vyšší než 1 %, a to zejména v určité farmakologicky relevantní dávce.

V první řadě je vhodné popsat situaci u léčiv, která byla již pro nebezpečí proarytmického účinku stažena z trhu. Nejednalo se vždy o látku z nejrizikovější skupiny. Riziko *TdP* po chinidinu se odhaduje na neuvěřitelných 1–8 % (30), zatímco riziko po antihistaminicích terfenadinu a astemizolu bude maximálně 1 : 50 000, respektive ještě nižší. U těchto dvou léčiv byly *TdP* téměř vždy pozorovány jako důsledek farmakokinetických interakcí spojených se zablokováním jejich metabolismu, použití vysokých dávek nebo při intoxikacích. Podobným případem, kdy interakce byly dominantní příčinou vzniku *TdP*, bylo prokinetikum cisaprid, i když v tomto případě je riziko zřejmě vyšší, protože i subterapeutické koncentrace jsou schopny zablokovat proud I_{Kr} (2, 30). K dalším látkám, které byly staženy, patří např. chinolonová antibiotika sparfloxacin a grepafloxacin, opioidní analgetika propoxyfen a levoacetylmethadol a antianginózum fenylamin (Obr. 4). Zvláštním případem je sertindol, který byl stažen jak v USA, tak v Evropě, ale v Evropě je v současné době znovu registrován v nižší dávce.

K velmi diskutovaným skupinám, u kterých se uvažovalo, že prodloužení intervalu QT je tzv. „class-effect“, patří antihistaminika a chinolony. U antihistaminik byl tento předpoklad experimentálními nálezy v podstatě vyloučen a u chinolonů výrazně zpochybněn.

Tagliatela et al. potvrdili vysokou relevantnost inhibice hERG kanálu exprimovaných v oocytech drápatky u astemizolu a terfenadinu, zatímco loratadin blokoval tyto kanály jen při vysokých koncentracích a cetirizin je neovlivnil vůbec (36). Výsledky s novějšími

Tab. 2. Seznam skupin léčiv prodlužujících interval QT s rizikem navození torsade de pointes

Léčiva s vysokým rizikem ^a	Léčiva s nízkým, ale významným rizikem
některá antiarytmika třídy III (dofetilid, ibutilid, sotalol)	antiarytmika třídy III s účinkem na sodíkové a vápníkové kanály (amiodaron, dronedaron)
antiarytmika třídy Ia (chinidin, disopyramid, prokainamid)	některá chinolonová antibiotika, makrolidová antibiotika a azolová antimykotika
některá antipsychotika (amisulpirid, haloperidol, thioridazin)	některá další antipsychotika (droperidol, chlorpromazin, kvetiapin, sertindol, ziprasidon)
opioid methadon ve vyšších dávkách	některé opioidy ^b (buprenorfin, dextromethorfan, loperamid)
oxid arsenitý	některá antimalarika (amiodachin, halofantrin, chinin, chlorochin, piperachin)
antiprotozoikum pentamidin	inhibitory fosfodiesterázy 5 (sildenafil a vardenafil)
	některá antidepresiva (TCA, SSRI, trazodon)
	antiemetika – 5-HT ₃ antagonisté (dolasetron a ondansetron)
	Některá nová protinádorová léčiva (např. vandetanib) ^c Další léčiva (domperidon, guanfacin, sevofluran)

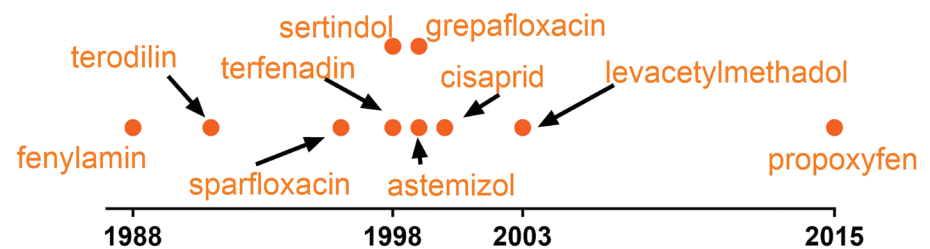
Tabulka vychází z článku Mladěnka et al. (12) a byla také nově aktualizována.

^atato léčiva mohou v určitých dávkách vést k torsade de pointes u více jak 1 % pacientů,

^bpravděpodobně pouze při předávkování nebo intoxikacích následkem farmakokinetických interakcí,

^crozsáhlejší seznam je uveden dále v textu

Obr. 4. Časová osa s léčivy staženými z trhu z důvodu vysokého rizika navození torsade de pointes (viz Lester et al. (1))



antihistaminiky, jako je rupatadin, bilastin nebo účinný metabolit terfenadinu fexofenadin, ukazují na jejich bezpečnost ve vztahu k intervalu QT i *TdP*. Ebastin, který není v ČR registrován, se také jeví jako bezpečný, ale opatrnost u pacientů s rizikovými faktory a možnými farmakokinetickými interakcemi je doporučena (37).

Studie přímo porovnávací účinek chinolonů na prodloužení akčního potenciálu na izolovaných morčecích pravých srdečních komorách až do terapeuticky nerelevantní koncentrace 100 μ M ukázala riziko v 10 μ M koncentraci jen u stažených léčiv gatifloxacinu a sparfloxacinu. Moxifloxacin měl významný účinek jen při 100 μ M, zatímco levofloxacin ani ciprofloxacin délku akčního potenciálu nezměnily (38). Souhrnný článek potvrdil dobrou bezpečnost ciprofloxacinu a ofloxacinu, včetně jeho (S)-enantiomeru levofloxacinu, v monoterapii (39). I když se ciprofloxacin a levofloxacin jeví z populačního statistického hlediska jako bezpečná léčiva (40), existují raritní zprávy o *TdP* po ciprofloxacinu a ofloxacinu (39). Navíc levofloxacin v kombinaci

s amiodaronem prodloužil interval QT a zvýšil pravděpodobnost vzniku srdeční události (41). Je tedy možné, že i tyto bezpečnější chinolony mohou prodloužovat interval QT a případně dokonce i zvyšovat riziko *TdP* v kombinacích s jinými léčivy prodlužujícími interval QT. Proto je třeba určitě opatrnosti i u nich.

Situace je ještě složitější u makrolidových antibiotik a azolových antimykotik. Obě skupiny látek, jak bylo uvedeno výše, mohou prodloužit interval QT jak přímou bloádou hERG kanálů, tak zabráněním tvorby funkčních hERG kanálů. K tomu ale může přispět i interference s farmakokinetikou jiných léčiv jak na úrovni metabolizace, tak i efluxního transportéru P-glykoproteinu. U makrolidů se IC_{50} na hERG kanálech (koncentrace nutné k inhibici 50% aktivity kanálů) pohybují od 30 μ M u klarithromycinu do 1 000 μ M u azitromycinu (42, 43), jsou tedy středně až velmi vysoké. V terapeutických koncentracích dochází ale k prodloužení QTc u erytromycinu podaného p. o. o 10–14 ms, i. v. o 42–46 ms, u klarithromycinu o 3–11 ms, zatímco u azitromycinu prodloužení pozorováno nebylo (40). Existují

však skutečně zprávy o *TdP* nejen po již dnes systémově nepoužívaném erytromycinu, který jak je zde zmíněno, významně prodlužoval interval QT i v terapeutických dávkách, ale taktéž po běžně používaných makrolidech klarithromycinu a azitromycinu. V každém případě byly ve většině či dokonce všech případech u těchto pacientů přítomny i další rizikové faktory (8, 24, 43–45). Speciálně u azitromycinu, který má nízký potenciál zmíněných farmakokinetických interakcí, byla v případě pozorovaných *TdP* běžně dokumentována kombinace s jinými léčivými prodlužujícími interval QT (24, 46, 47), což naznačuje, že ani toto léčivo není plně bezpečné v kombinaci s léčivými prodlužujícími QT interval. Albert a kol. odhadují riziko makrolidů k navození *TdP* na 1 ze 100 000 pacientů (44).

Ani u v současné době nepoužívanějších azolových antimykotik flukonazolu a itraconazolu se přímá inhibice proudu I_{Kr} nejeví být hlavním mechanismem. Na experimentech s kardiomyocyty izolovanými z novorozenců potkanů nebylo možné stanovit u obou azolů IC_{50} , na rozdíl od mikonazolu a ketokonazolu, které silně inhibovaly tento proud s IC_{50} 2,5, resp. 3,2 μM (48). U stabilní buněčné linie exprimující hERG kanál byla IC_{50} u flukonazolu 48 μM (11), takže opět poměrně vysoká, nicméně u některých pacientů nebo po opakovaném podání 400 mg/den byly dokumentovány koncentrace 20–25 $\mu\text{g/mL}$, což odpovídá 65–82 μM (49, 50). Klinicky byly *TdP* po azolech pozorovány, nicméně podobně jako u makrolidů můžeme odhadovat, že klíčovou úlohu při jejich riziku hrají v tomto případě další také rizikové faktory, a to zejména přidružená medikace (51). *TdP* byly pozorovány nejen u flukonazolu a itraconazolu, ale také po ketokonazolu, posakonazolu a vorikonazolu. Zřejmě tedy jde o „class effect“ (51).

Další hodně diskutovanou skupinou léčiv z hlediska proarytmického účinku jsou antimariky. V tomto případě je hodnocení ztíženo vlastní chorobou (na začátku bývá aktivace sympatiku se sinusovou tachykardií), nutností použití kombinace léčiv i rozdílnou kvalitou lékařské péče a dat z rozvojových zemí, kde se tato léčiva nejvíce používají. Navíc léčiva jako amodiachin, chinin, chlorochin, halofantrin a meflochin mohou navodit bradykardii a AV-blokády a zvyšovat tedy riziko spuštění

TdP (52–54). Podle současných znalostí prodlužují interval QT amodiachin, halofantrin, chlorochin, chinin a piperachin. Není třeba zdůrazňovat, že chinin je *D*-diastereoisomerem chinidinu, a tak lze tyto účinky předpokládat. Nicméně jeho proarytmické riziko je výrazně nižší než výše popsané riziko u chinidinu. Na druhé straně je také třeba uvést, že *TdP* po antimarikách byly v literatuře jen raritně popsány, a to většinou u pacientů s dalšími rizikovými faktory. Nejvyšší riziko má zřejmě halofantrin (2, 52, 55–57). Z novější studie lze usuzovat, že artesunát nemá sám o sobě potenciál prodlužovat interval QT. Je pravděpodobné, že i u dalších derivátů artemisinu je pozorované prodloužení intervalu QT dané spíše jinými antimariky, jako amodiachinem a piperachinem, které se s nimi kombinují (53).

Z dalších antimikrobiálních léčiv je třeba zmínit novější antituberkulotika určená na multirezistentní formy, bedachilin a delamanid, která prodlužují interval QT (58–60). *TdP* mohou po nich nastat, i když v těchto kombinovaných režimech mohou být za vznik spoluzodpovědná i jiná léčiva, jako např. chinolony (61).

Také u antipsychotik se u řady z nich setkáváme s potenciálem prodloužení intervalu QT a *TdP*. Jen u některých z nich je toto riziko velmi významné. Je tomu tak zejména u thioridazu (62), amisulpiridu (63, 64), haloperidolu (65) a zmíněného sertindolu (2, 30). Ziprasidon také prodlužuje interval QT, ale má významně nižší riziko než sertindol (64). Droperidol je běžně uváděn mezi léčivými s vyšším rizikem, jeho účinek je ale dávkově závislý a riziko nízkých dávek navodit *TdP* nebude příliš vysoké (66, 67).

Hodně nejasného ohledně proarytmického působení je také u skupiny antidepresiv. Recentní studie případů a kontrol ukázala, že mezi pacienty s *TdP* a kontrolami nebyl sice rozdíl ve frekvenci používání antidepresiv, ale 7,3% pacientů s *TdP* dostávalo dvě a více antidepresiva v porovnání s 0,6% u kontrol. Z hlediska typu antidepresiv nebyl rozdíl mezi tricyklickými antidepresivy (TCA), selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), ani serotoninu a noradrenalinu (SNRI). Třikrát více pacientů s *TdP* než kontrolních pacientů užívalo antidepresivum z jiné skupiny, konkrétně bupropion, mirtazapin nebo trazodon. Vznik

TdP byl i v této studii velmi pravděpodobně multifaktoriální, dominantními negativními faktory byla léčiva prodlužující interval QT a přítomnost kardiovaskulární choroby (19). V literatuře jsou nejvíce diskutovány TCA a SSRI. TCA sice prodlužují často významně interval QTc, ale důvodem je spíše vliv na komplex QRS (čili na depolarizaci komor) a navíc svým parasympatolytickým účinkem vedou k sinusové tachykardii. Publikované případy *TdP* po TCA se jeví vysvětlitelné ve světle dalších rizikových faktorů (2, 64). Ze SSRI se citalopram ukazuje jako nejrizikovější, ale vzhledem k obrovskému množství vydávaných receptů na toto léčivo a nejasnému vztahu k prodloužení intervalu QT a *TdP*, nebude jeho riziko evidentně příliš velké. Spekuluje se, že k *TdP* dochází následkem vysokých hladin citalopramu a/nebo jeho metabolitu didesmethylcitalopramu v důsledku interakcí nebo genetických abnormalit v aktivitě enzymů CYP450 (29, 68). Podobné riziko lze očekávat u *S*-enantiomeru citalopramu, escitalopramu, což je podpořeno kazuistikami (69, 70). U dalších SSRI (fluoxetin, paroxetin) se zprávami o *TdP* byly vždy přítomny další rizikové faktory. Naopak je zajímavé, že dvě výše zmíněná antidepresiva z jiných skupin, trazodon a mirtazapin, prodlužují interval QTc jen mírně. Po mirtazapinu ale skutečně existují hlášení o *TdP* (64). Trazodon byl historicky více užíván v Japonsku a nedávná práce analyzující hlášené nežádoucí účinky z této země opravdu ukazuje na jeho riziko prodloužit interval QT a navodit *TdP*. Jsou známy také kazuistiky popisující *TdP* po jeho podání (22, 71, 72). Bupropion může prodloužit taktéž interval QT, ale nezdá se, že by navozoval *TdP* ani při předávkování – zřejmě z důvodu navození sinusové tachykardie (73, 74).

Z používaných opioidních analgetik inhibují v *in vitro* studiích hERG kanály v jednotkách μM buprenorfin, fentanyl a methadon. Podobně se chová i opioidní antitusikum dextromethorfan (75, 76). Riziko prodloužení intervalu QT a *TdP* je dobře známo v případě methadonu, speciálně v dávkách používaných při odvykacím režimu u jedinců závislých na opioidech (77, 78). Naopak, u fentanylu je třeba si uvědomit, že jde o vysoce účinné léčivo. I při podávání vyšší i. v. bolusové dávky byla jeho koncentrace 3 ng/ml, což představuje cca 9 nM (79). Fentanyl tedy nepředstavuje pravděpodobně riziko, zatímco u buprenorfinu

bylo v malém procentu případů pozorováno významné prodloužení intervalu QT. Morfin se jeví jako zcela bezpečný, inhibice hERG kanálů nastává až při mM koncentracích. Tramadol je také velmi pravděpodobně prost těchto rizik (75). V nedávné době se zvýšilo zneužívání opioidního antidiarhoika loperamidu. V terapeutických ani supratherapeutických dávkách neprodloužuje QT, ale při užití nadměrných dávek, zejména s inhibitory metabolizace CYP a P-glykoproteinu, byly pozorovány arytmie *TdP* (80–82). Podobně se dá riziko vzniku *TdP* předpokládat i při zneužívání nadměrných dávek dextromethorfanu (76).

S rozvojem cílené protinádorové terapie se objevily také případy prodloužení intervalu QT a *TdP* po nízkomolekulárních inhibitech proteinkináz (tzv. malých léčivech). Podle dat získaných *in vitro* je řada těchto látek velmi silnými inhibitory hERG, např. bosutinib, gefitinib, krizotinib, lapatinib, nilotinib, sunitinib, vandetanib a vemurafenib vykazovaly IC_{50} pod $1,5 \mu\text{M}$. Na druhé straně tato preklinická data opět ne vždy plně korespondují s klinickými nálezy. Je ale také známo, že na regulaci hERG se podílí minimálně proteinkináza A, proteinkináza B (AKT) a fosfatidylinositol-3-kináza (PI3K), tj. nemusí jít o přímou inhibici hERG. Podle současných informací z reálné praxe je však třeba počítat s rizikem klinicky významného prodloužení QT minimálně u brigantinu, ceritinibu, dabrafenibu, gilteritinibu, glasdegibu, ivosidenibu, kabozantinibu, krizotinibu, kvizartinibu, lapatinibu, lenvatinibu, midostaurinu, nilotinibu, osimertinibu, pazopanibu, ribociklibu, sunitinibu, vandetanibu, vemurafenibu a venetoklaxu. Je třeba upozornit, že řada těchto léčiv může podléhat farmakokinetickým interakcím na úrovni metabolismu a riziko prodloužení intervalu QT a jeho následků se tak zvyšuje (83–89). Prodloužení intervalu QT se může týkat i jiných novějších cílených, hormonálních nebo jiných protinádorových léčiv, jako je například belinostat (90), eribulin (91), glasdegib (92), ivosidenib (91) a toremifen (93).

Terapie a prevence *TdP* včetně jejich vrozených forem

Předpokladem terapie *TdP* je rozpoznání této arytmie v souvislosti s prodloužením intervalu QT. Ne vždy se na to v běžné pra-

xi myslí a pacienti mohou dokonce dostat k potlačení arytmie léky typu amiodaronu. To samozřejmě celou situaci výrazně zhoršuje. Pacient by měl být monitorován na jednotce intenzivní péče. Měla by být identifikována příčina a přerušeno podávání daného léku nebo léků. V rámci první pomoci je indikováno i. v. podání MgSO_4 v dávce 25–50 mg/kg během 15–30 minut, max. 2 g *pro dosi*. Mechanismus účinku není známý. Tradičně se jako mechanismus uvádí interakce s vápníkovými ionty na jejich kanálech (17). Hořčnaté ionty jsou esenciální pro funkci sodno-draselné ATPázy, a tak se spekulovalo o urychlení výměny těchto iontů po podání hořčnatých iontů, ale experimentálně se to nepotvrdilo (94, 95). Současně je doporučeno léčit iontové dysbalance suplementací chybějících iontů (obvykle jde o hypokalemii).

V případě nedostatečného účinku hořčnatých iontů je další volbou urychlení tepové frekvence podáním neselektivního β -sympatomimetika isoprenalinu v infuzi. Jinou alternativou je zavedení dočasné kardiostimulace (17). V případě nouze je možno podat i atropin, nicméně toto léčivo může někdy vyvolat paradoxní bradykardii. Podávání antiarytmik tříd Ia a III je kontraindikované. V některých případech byl popsán příznivý účinek antiarytmik třídy Ib, konkrétně mexiletinu. Ten je doporučován především u vrozeného syndromu dlouhého QT typu 3 (4, 17).

Po zvládnutí arytmie je nutno zjistit, zda šlo skutečně o získanou nebo vrozenou formu syndromu. Kromě genetického vyšetření se používá skórovací systém dle Schwartz (96), podle kterého lze stanovit diagnózu vrozeného syndromu.

Při nasazení nového léčiva, které prodloužuje interval QT by se měly pečlivě zvážit rizikové faktory a případně učinit vhodná opatření (Tab. 3).

Preventivní léčba u pacientů s vrozenými formami prodlouženého intervalu QT je odlišná. Pokud nedošlo k oběhové zástavě, jsou základem léčby neselektivní β -blokátory typu nadololu nebo propranololu. Použití β -blokátorů se ve světle výše uvedených informací může jevit zvláštní, ale je třeba si uvědomit, že arytmie při vrozených poruchách draslíkových kanálků často vznikají při aktivaci sympatiku. Sympatický nervový systém sice zesiluje i I_{Ks} proud, ale nejrychleji na jeho stimulaci reaguje L-typ vápníkových kanálů, a to je asi důvodem vzniku arytmii u těchto pacientů. Klinicky je dobře známo, že námaha nebo stresové situace, včetně náhlých zvukových stimulů, jsou hlavním precipitujícím faktorem pro vznik *TdP* u pacientů s typem 1 nebo 2 vrozeného syndromu dlouhého intervalu QT. β -Blokátory snižují námahou navozené prodloužení intervalu QT a rozsáhlé studie prokázaly u těchto pacientů redukci srdečních událostí i vážné arytmie o 50–60%. Nejsilnější data jsou právě pro syndromy dlouhého intervalu QT 1 a 2 (4). U typu 3 se s výhodou používá mexiletin. U vzácnějších forem jako je Andersonové-Tawillův syndrom je vhodné podávání flekainidu. V případě významné bradykardie při léčbě β -blokátory může být indikována implantace kardiostimulátoru. Při recidivách epizod *TdP* i při takto nastavené léčbě bývá indikována hrudní sympatektomie. U pacientů po proběhlé oběhové zástavě nebo u klinicky vysoce rizikových nemocných je indikace k implantaci implantabilního kardioverteru-defib-

Tab. 3. Rizikové faktory, které musí být zváženy při nasazení nového léčiva prodloužujícího QT interval

Nemodifikovatelné	Modifikovatelné
vrozený syndrom dlouhého intervalu QT (léčiva prodloužující interval QT nemají být těmto pacientům podávány)	bradykardie
nezbytné podávání léčiva prodloužujícího interval QT (např. amiodaron v některých případech)	onemocnění štítné žlázy (častěji hypotyreóza)
strukturální onemocnění srdce (srdeční selhání, stav po akutním infarktu myokardu, srdeční hypertrofie)	elektrolytové poruchy – zejména hypokalemie, hypomagnezemie, hypokalciemie
ženské pohlaví	nedávné podání interval QT prodloužujícího léčiva při farmakologické kardioverzi
věk nad 65 let	podávání interval QT prodloužujícího léčiva, které lze vhodně nahradit jiným léčivem
porucha funkce jater nebo ledvin	

Tato upravená tabulka vychází z práce Khatib et al. (97)

rilátoru. U mladých nemocných lze zvážit jeho subkutánní variantu s tím, že se sníží budoucí riziko problémů s intravazálně zavedenými elektrodami (4). Rozhodování o léčbě těchto vrožených forem prodloužení QT patří do rukou odborníků na léčbu arytmií.

V prevenci získaných forem syndromu dlouhého QT je vhodné pacienta poučit a nejlépe vybavit kartičkou, která upozorňuje na možná rizika (výše zmíněná stránka

www.crediblemeds.org). Na této adrese je možné stáhnout i aplikaci, která vypočítává rizikové léky a kombinace. U vysoce rizikových pacientů je důležité vyšetřovat EKG před a po nasazení léčby. Je možné, že budou v budoucnu dostupná léčiva, která zvýší I_{Ks} proud a bude je tak možné použít při prevenci *TdP* u vysoce rizikových pacientů, tento koncept se ale zatím nepodařilo potvrdit na zvířecím modelu, další výzkum probíhá (98–100).

LITERATURA

- Lester RM, Pagliarunga S, Johnson IA. QT Assessment in Early Drug Development: The Long and the Short of It. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1324.
- Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart.* 2003;89(11):1363-1372.
- Isbister GK. Risk assessment of drug-induced QT prolongation. *Aust Prescr.* 2015;38(1):20-24.
- Krahn AD, Laksman Z, Sy RW, et al. Congenital Long QT Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022;8(5):687-706.
- Hondeghem LM, Carlsson L, Duker G. Instability and triangulation of the action potential predict serious proarrhythmic. *Circulation.* 2001;103(15):2004-2013.
- Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature.* 2006;440(7083):463-469.
- Vandenberg JJ, Perry MD, Perrin MJ, et al. hERG K(+) channels: structure, function, and clinical significance. *Physiol Rev.* 2012;92(3):1393-1478.
- Hoffmann P, Warner B. Are hERG channel inhibition and QT interval prolongation all there is in drug-induced torsadogenesis? A review of emerging trends. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2006;53(2):87-105.
- Nogawa H, Kawai T. hERG trafficking inhibition in drug-induced lethal cardiac arrhythmia. *Eur J Pharmacol.* 2014;741:336-339.
- van der Heyden MA, Smits ME, Vos MA. Drugs and trafficking of ion channels: a new pro-arrhythmic threat on the horizon? *Br J Pharmacol.* 2008;153(3):406-409.
- Han S, Zhang Y, Chen Q, et al. Fluconazole inhibits hERG K(+) channel by direct block and disruption of protein trafficking. *Eur J Pharmacol.* 2011;650(1):138-144.
- Mladěnka P, Applová L, Patočka J, et al. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents. *Med Res Rev.* 2018;38(4):1332-1403.
- Shah RR. Drug-induced QT interval prolongation: regulatory perspectives and drug development. *Ann Med.* 2004;36(Suppl 1):47-52.
- Milon D, Daubert JC, Saint-Marc C, et al. Torsade de pointes. Apropos of 54 cases. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1982;1(5):513-520.
- Hondeghem LM. Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes: An All-Exclusive Relationship or Time for an Amicable Separation? *Drug Saf.* 2017.
- Tsuji Y, Yamazaki M, Shimajo M, et al. Mechanisms of torsades de pointes: an update. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1363848.
- Thomas SH, Behr ER. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(3):420-427.
- Chan A, Isbister GK, Kirkpatrick CM, et al. Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes: evaluation of a QT nomogram. *QJM.* 2007;100(10):609-615.
- Cyr S, Abdelaziz L, Minichiello A, et al. Impact of antidepressant and antipsychotic use in the occurrence of torsades de pointes arrhythmia: a case-control study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2025;94:16-23.
- Varro A, Baczkó I. Cardiac ventricular repolarization re-

- serve: a principle for understanding drug-related proarrhythmic risk. *Br J Pharmacol.* 2011;164(1):14-36.
- Obrezhtchikova MN, Sosunov EA, Plotnikov A, et al. Developmental changes in IKr and IKs contribute to age-related expression of dofetilide effects on repolarization and proarrhythmia. *Cardiovasc Res.* 2003;59(2):339-350.
- Yokohara S, Hashiguchi M, Shiga T. Psychotherapeutic drug-induced life-threatening arrhythmias: A retrospective analysis using the Japanese adverse drug event report database. *J Arrhythm.* 2023;39(6):928-936.
- Choy AM, Lang CC, Chomsky DM, et al. Normalization of acquired QT prolongation in humans by intravenous potassium. *Circulation.* 1997;96(7):2149-2154.
- Shaffer D, Singer S, Korvick J, et al. Concomitant risk factors in reports of torsades de pointes associated with macrolide use: review of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis.* 2002;35(2):197-200.
- Orlandi C. A case of torsade de pointes caused by hypomagnesemia. *G Ital Cardiol.* 1986;16(12):1062-1065.
- Paślaszka U, Noszczyk-Nowak A, Kungl K, et al. Thyroid hormones concentrations and ECG picture in the dog. *Pol J Vet Sci.* 2006;9(4):253-257.
- Corović N, Duraković Z, Misigoj-Duraković M. Dispersion of the corrected QT and JT interval in the electrocardiogram of alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006;30(1):150-154.
- Cunha DF, Cunha SF, Ferreira TP, et al. Prolonged QTc intervals on the electrocardiograms of hospitalized malnourished adults. *Nutrition.* 2001;17(5):370-372.
- Astrom-Lilja C, Odeberg JM, Ekman E, et al. Drug-induced torsades de pointes: a review of the Swedish pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(6):587-592.
- Darpö B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsade de pointes. *Eur Heart J Suppl.* 2001;3(Suppl K):K70-80.
- Roden DM. Long QT syndrome: reduced repolarization reserve and the genetic link. *J Intern Med.* 2006;259(1):59-69.
- Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med.* 2004;350(10):1013-1022.
- Warner B, Hoffmann P. Investigation of the potential of clozapine to cause torsade de pointes. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 2002;21(4):189-203.
- Liu Y, Xue Y, Wu S, et al. Effect of verapamil in the treatment of type 2 long QT syndrome is not a dose-dependent pattern: a study from bedside to bench, and back. *Eur Heart J Suppl.* 2016;18(suppl_A):A37-A46.
- Milberg P, Reinsch N, Osada N, et al. Verapamil prevents torsade de pointes by reduction of transmural dispersion of repolarization and suppression of early afterdepolarizations in an intact heart model of LQTS. *Basic Res Cardiol.* 2005;100(4):365-371.
- Tagliatalata M, Castaldo P, Pannaccione A, et al. Cardiac ion channels and antihistamines: possible mechanisms of cardiotoxicity. *Clin Exp Allergy.* 1999;29(Suppl 3):182-189.
- Olasinska-Wisniewska A, Olasinski J, Grąjek S. Cardiovas-

Závěr

Získané nebo vrožené prodloužení intervalu QT může vyústit v životu nebezpečnou komorovou tachykardií *TdP* a poté přejít k fibrilaci komor. Přestože je vztah mezi délkou intervalu QT a *TdP* velmi komplexní a frekvence *TdP* je velmi nízká, jde o potenciálně maligní arytmií. Proto je nutné mít o těchto vztazích povědomí a dobře zvažovat podání léčiv prodlužujících interval QT, zejména u pacientů s rizikovými faktory.

- cular safety of antihistamines. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014;31(3):182-186.
- Hagiwara T, Satoh S, Kasai Y, et al. A comparative study of the fluoroquinolone antibacterial agents on the action potential duration in guinea pig ventricular myocardia. *Jpn J Pharmacol.* 2001;87(3):231-234.
- Briasoulis A, Agarwal V, Pierce WJ. QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications. *Cardiology.* 2011;120(2):103-110.
- Abo-Salem E, Fowler JC, Attari M, et al. Antibiotic-induced cardiac arrhythmias. *Cardiovasc Ther.* 2014;32(1):19-25.
- Brunetti L, Lee SM, Nahass RG, et al. The risk of cardiac events in patients who received concomitant levofloxacin and amiodarone. *Int J Infect Dis.* 2019;78:50-56.
- Volberg WA, Koci BJ, Su W, et al. Blockade of human cardiac potassium channel human ether-a-go-go-related gene (HERG) by macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302(1):320-327.
- Hancox JC, Hasnain M, Vieweg WV, et al. Azithromycin, cardiovascular risks, QTc interval prolongation, torsade de pointes, and regulatory issues: A narrative review based on the study of case reports. *Ther Adv Infect Dis.* 2013;1(5):155-165.
- Albert RK, Schuller JL. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(10):1173-1180.
- Gysel M, Vieweg WV, Hasnain M, et al. Torsades de pointes following clarithromycin treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(11):1485-1493.
- Brown SM, Peltan I, Kumar N, et al. Hydroxychloroquine versus Azithromycin for Hospitalized Patients with COVID-19. Results of a Randomized, Active Comparator Trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(4):590-597.
- Farmakis IT, Minopoulou I, Giannakoulas G, et al. Cardio-toxicity of azithromycin in COVID-19: an overall proportion meta-analysis. *Adv Respir Med.* 2022;90(3).
- Sung DJ, Kim JG, Won KJ, et al. Blockade of K⁺ and Ca²⁺ channels by azole antifungal agents in neonatal rat ventricular myocytes. *Biol Pharm Bull.* 2012;35(9):1469-1475.
- von Heeren F, Tanner R, Theurillat R, et al. Determination of fluconazole in human plasma by micellar electrokinetic capillary chromatography with detection at 190 nm. *Journal of Chromatography A.* 1996;745(1):165-172.
- Santos SR, Campos EV, Sanches C, et al. Fluconazole plasma concentration measurement by liquid chromatography for drug monitoring of burn patients. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(2):237-243.
- Salem M, Reichlin T, Fasel D, et al. Torsade de pointes and systemic azole antifungal agents: Analysis of global spontaneous safety reports. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2017;2017(2):11.
- Haeusler IL, Chan XHS, Guérin PJ, et al. The arrhythmogenic cardiotoxicity of the quinolone and structurally related antimalarial drugs: a systematic review. *BMC Med.* 2018;16(1):200.
- Funck-Brentano C, Ouologuem N, Duparc S, et al. 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.

54. Buckingham R. Martindale. The complete drug reference. 40th edition. London (UK): Pharmaceutical Press; 2020.

55. TraeBERT M, Dumotier B. Antimalarial drugs: QT prolongation and cardiac arrhythmias. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(3):421-431.

56. Bouchaud O, Imbert P, Touze JE, et al. Fatal cardiotoxicity related to halofantrine: a review based on a worldwide safety data base. *Malar J*. 2009;8:289.

57. Millat-Martínez P, Salman S, Moore BR, et al. Piqueraquine Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles in Healthy Volunteers of Papua New Guinea after Administration of Three-Monthly Doses of Dihydroartemisinin-Piqueraquine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(8):e0018522.

58. Esposito S, Bianchini S, Blasi F. Bedaquiline and delamanid in tuberculosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(15):2319-2330.

59. Pontali E, Sotgiu G, Tiberi S, et al. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur Respir J*. 2017;50(5).

60. Kwon YS, Jeong BH, Koh WJ. Delamanid when other anti-tuberculosis-treatment regimens failed due to resistance or tolerability. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(2):253-261.

61. Anand AB, Malur K, Sabnis GR, et al. A case series of drug-induced torsades de pointes in patients on multidrug-resistant tuberculosis treatment: Beware the gift that conceals a blade. *Heart Rhythm O2*. 2024;5(5):324-326.

62. Le Blaye I, Donatini B, Hall M, et al. Acute overdosage with thioridazine: a review of the available clinical exposure. *Vet Hum Toxicol*. 1993;35(2):147-150.

63. Isbister GK, Balit CR, Macleod D, et al. Amisulpride overdose is frequently associated with QT prolongation and torsades de pointes. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(4):391-395.

64. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(41):687-693.

65. Hassaballa HA, Balk RA. Torsade de pointes associated with the administration of intravenous haloperidol. *Am J Ther*. 2003;10(1):58-60.

66. Nuttall GA, Eckerman KM, Jacob KA, et al. Does low-dose droperidol administration increase the risk of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes in the general surgical population? *Anesthesiology*. 2007;107(4):531-536.

67. Lischke V, Behne M, Doelken P, et al. Droperidol causes a dose-dependent prolongation of the QT interval. *Anesth Analg*. 1994;79(5):983-986.

68. Tampi RR, Balderas M, Carter KV, et al. Citalopram, QTc Prolongation, and Torsades de Pointes. *Psychosomatics*. 2015;56(1):36-43.

69. Kumar S, Gayle JA, Mogalapalli A, et al. Escitalopram Induced Torsade de Pointes and Cardiac Arrest in a Patient With Surgi-

cally Treated Mitral Valve Prolapse. *Cureus*. 2020;12(12):e11960.

70. Lingyan G, Dongdong Z, Sang G, et al. Escitalopram-induced prolongation of QT interval and Torsades de Pointes. *Adverse Drug Reactions Journal*. 2020;22(12):695-696.

71. de Meester A, Carbutti G, Gabriel L, et al. Fatal overdose with trazodone: case report and literature review. *Acta Clin Belg*. 2001;56(4):258-261.

72. Khederlou H, Azimi Pirsaravi V. Torsades de Pointe Associated with Trazodone Consumption Case Rep Crit Care. 2024;2024:5759229.

73. Giroski L, Shih R. QTc Prolongation and Torsades in Bupropion Overdoses Presenting to United States Emergency Departments. *Journal of Emergency Medicine*. 2012;43(5):934-935.

74. Isbister GK, Balit CR. Bupropion overdose: QTc prolongation and its clinical significance. *Ann Pharmacother*. 2003;37(7-8):999-1002.

75. Raffa RB, Burmeister JJ, Yuvashva E, et al. QTc interval prolongation by d-propoxyphene: what about other analgesics? *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(10):1397-1409.

76. Krantz MJ, Palmer RB, Haigney MCP. Cardiovascular Complications of Opioid Use: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(2):205-223.

77. Alinejad S, Kazemi T, Zamani N, et al. A systematic review of the cardiotoxicity of methadone. *EXCLI J*. 2015;14:577-600.

78. Ehret GB, Voide C, Gex-Fabry M, et al. Drug-induced long QT syndrome in injection drug users receiving methadone: high frequency in hospitalized patients and risk factors. *Arch Intern Med*. 2006;166(12):1280-1287.

79. Duthie DJ, McLaren AD, Nimmo WS. Pharmacokinetics of fentanyl during constant rate i.v. infusion for the relief of pain after surgery. *Br J Anaesth*. 1986;58(9):950-956.

80. Cicci JD, Jagielski SM, Clarke MM, et al. Loperamide overdose causing torsades de pointes and requiring Impella temporary mechanical support: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2019;3(4):1-6.

81. Marzec LN, Katz DF, Peterson PN, et al. Torsade de Pointes Associated with High-dose Loperamide Ingestion. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2015;6(1):1897-1999.

82. Cirillo I, Ariyawansa J, Ali SR, et al. Effect of loperamide on heart rhythm: Randomized, double-blind, controlled study in healthy adults. *JAPhA Pharmacotherapy*. 2024;1(3):100006.

83. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf*. 2013;36(5):295-316.

84. Megias-Vericat JE, Solana-Altabella A, Ballesta-López O, et al. Drug-drug interactions of newly approved small molecule inhibitors for acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2020;99(9):1989-2007.

85. Anand K, Ensor J, Trachtenberg B, et al. Osimertinib-Induced Cardiotoxicity: A Retrospective Review of the FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). *JACC CardioOncol*.

2019;1(2):172-178.

86. Waliyany S, Zhu H, Wakelee H, et al. Pharmacovigilance Analysis of Cardiac Toxicities Associated With Targeted Therapies for Metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16(12):2029-2039.

87. Kang D, Ludwig E, Jaworowicz D, et al. Concentration-QTc analysis of quizartinib in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021;87(4):513-523.

88. Loffi M, Toffetti L, Gianni C, et al. Self-Terminating Ventricular Fibrillation in Vandetanib-Induced Torsades de Pointes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(7):811-813.

89. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-4361.

90. Giaccone G, Rajan A, Berman A, et al. Phase II study of belinostat in patients with recurrent or refractory advanced thymic epithelial tumors. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):2052-2059.

91. Shetty N, Gupta S. Eribulin drug review. *South Asian J Cancer*. 2014;3(1):57-59.

92. Fostvedt LK, Shaik N, Martinelli G, et al. Exposure-response modeling of the effect of glasdegib on cardiac repolarization in patients with cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(7):927-935.

93. Vogel CL, Johnston MA, Capers C, et al. Toremifene for breast cancer: a review of 20 years of data. *Clin Breast Cancer*. 2014;14(1):1-9.

94. Flatman PW, Lew VL. The magnesium dependence of sodium-pump-mediated sodium-potassium and sodium-sodium exchange in intact human red cells. *J Physiol*. 1981;315:421-446.

95. Apell HJ, Hitzler T, Schreiber G. Modulation of the Na,K-ATPase by Magnesium Ions. *Biochemistry*. 2017;56(7):1005-1016.

96. Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation*.

2011;124(20):2181-2184.

97. Khatib R, Sabir FRN, Omari C, et al. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. *Postgrad Med J*. 2021;97(1149):452-458.

98. Magyar J, Horváth B, Bányász T, et al. L-364,373 fails to activate the slow delayed rectifier K⁺ current in canine ventricular cardiomyocytes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2006;373(1):85-89.

99. Short B. A range of activators for cardiac IKs channels. *J Gen Physiol*. 2020;152(2).

100. Corici C, Kohajda Z, Kristóf A, et al. L-364,373 (R-L3) enantiomers have opposite modulating effects on IKs in mammalian ventricular myocytes. *Can J Physiol Pharmacol*. 2013;91(8):586-592.

INZERCE