

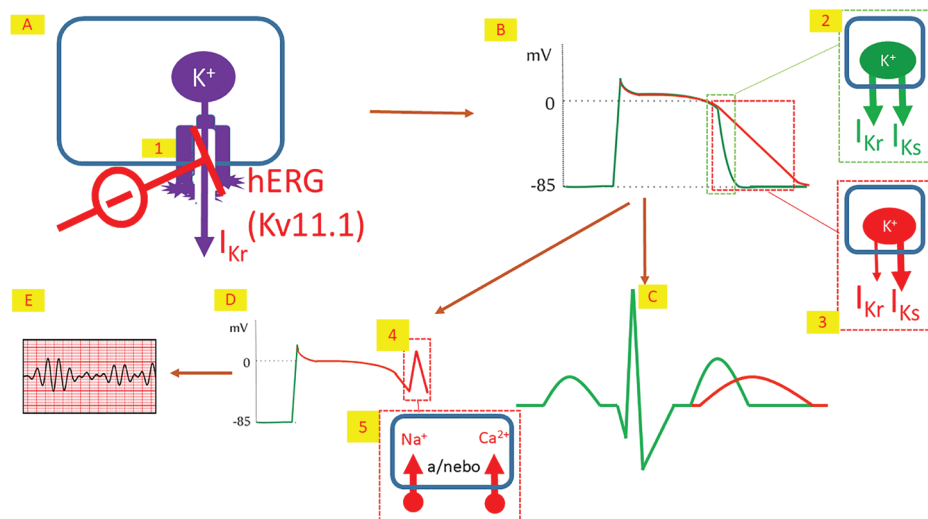
jak estrogenů, tak mužských pohlavních hormonů, které vedou k prodloužení, respektive zkrácení intervalu QT (7, 20).

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