

TdP. Seznam určitě není kompletní, pro integrovaného 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, použitím 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)

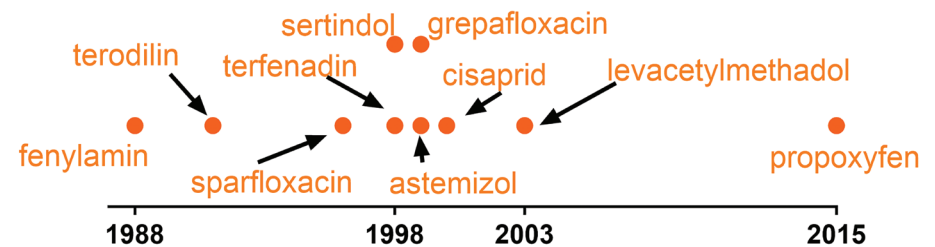
Tabulka vychází z článku Mladěnka et al. (12) a byla také nově aktualizována.

^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 porovnávající 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 blokadou 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 nutná 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