

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 itrakonazolu se přímá inhibice proudu I_{Kr} nejeví být hlavním mechanismem. Na experimentech s kardiomyocyty izolovanými z novorozenečích 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 itrakonazolu, 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 antidepresiv 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