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 antidiarrhoika loperamidu. V terapeutických ani supraterapeutických dávkách neprodlužuje 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 inhibitorech 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 µM. 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 brigatinibu, ceritinibu, dabrafenibum 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 praxi 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). Hořečnaté ionty jsou esenciální pro funkci sodno-draselné ATPázy, a tak se spekulovalo o urychlení výměny těchto iontů po podání hořečnatých 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 hořečnatých 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 Schwartze (96), podle kterého lze stanovit diagnózu vrozeného syndromu.

Při nasazení nového léčiva, které prodlužuje 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 arytmií 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 prodlužujícího QT interval*

Nemodifikovatelné	Modifikovatelné
vrozený syndrom dlouhého intervalu QT (léčiva prodlužující interval QT nemají být těmto pacientům podávány)	bradykardie
nezbytné podávání léčiva prodlužujícího 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, hypokalcemie
ženské pohlaví	nedávné podání interval QT prodlužujícího léčiva při farmakologické kardioverzi
věk nad 65 let	podávání interval QT prodlužujícího léčiva, které lze vhodně nahradit jiným léčivem
porucha funkce jater nebo ledvin	

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