

Polekowe wydłużenie odstępu QT

Wojciech Zaręba

Cardiology Division, Department of Medicine, University of Rochester Medical Center,
 Rochester, Nowy Jork, Stany Zjednoczone

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2007; 14: 523–533

Streszczenie

Polekowe wydłużenie odstępu QT sprzyja występowaniu częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes (TdP) i nagłych zgonów. Związek między określonym lekiem a pojawieniem się TdP jest trudny do udokumentowania i dlatego jako zastępczy wskaźnik ryzyka proarytmii wykorzystuje się wydłużenie odstępu QT. Większość leków wydłuża odstęp QT poprzez hamowanie prądu potasowego I_{Kr} lub zmiany przemieszczania się białek tworzących ten kanał. Lepsze poznanie budowy i kinetyki kanałów jonowych oraz ich roli w repolaryzacji miało ogromny wpływ na rozumienie mechanizmów polekowego wydłużenia odstępu QT i występowania TdP. Do proarytmii spowodowanej lekiem wydłużającym odstęp QT dochodzi rzadko i zwykle w celu wywołania takiego incydentu konieczne jest działanie kilku czynników, takich jak połączenie dwóch lub więcej leków wpływających na ten sam szlak, hipokaliemia oraz być może predyspozycja genetyczna. Elektrokarдиоgram stwarza unikatowe możliwości oceny bezpieczeństwa stosowanych preparatów. Rutynowo wykorzystywanym sposobem monitorowania bezpieczeństwa leków jest pomiar odstępu QT, jednak wiąże się to z wieloma problemami dotyczącym metodologii i dokładności pomiarów, a także optymalnym sposobem uwzględniania częstości rytmu serca. Ponieważ leki wpływające na repolaryzację nie tylko wydłużają odstęp QT, ale również zmieniają morfologię załamków T, opracowuje się nowe, skomputeryzowane metody ilościowej oceny tych zmian, które ułatwią lekarzom oraz producentom leków monitorowanie bezpieczeństwa preparatów. Odpowiedź pacjenta na lek jest bardzo indywidualna i dlatego potrzebne jest opracowanie zindywidualizowanego systemu podawania leków i monitorowania ich działania, który będzie uwzględniał początkowy skorygowany odstęp QT oraz jego zmiany po zastosowaniu leku. (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 62–73).

Słowa kluczowe: polekowe wydłużenie odstępu QT, odstęp QT, torsade de pointes, zespół wydłużonego odstępu QT

Wstęp

Wydłużenie odstępu QT sprzyja występowaniu tachyarytmii komorowych, takich jak *torsade de pointes* (TdP) i migotanie komór, które mogą być przy-

czyną omdlenia, nagłego zatrzymania krążenia lub nagłego zgonu sercowego [1–4]. Polekowe wydłużenie odstępu QT i występowanie TdP są uznanymi ubocznymi następstwami wielu często stosowanych leków. Związek między określonym lekiem

Adres do korespondencji: Wojciech Zaręba, MD, PhD, Heart Research Follow-Up Program, University of Rochester Medical Center, Box 653, Rochester, NY 14642, USA, tel. (585) 275 5391, faks (585) 273 5283, e-mail: wojciech.zareba@urmc.rochester.edu

Prof. Zaręba był konsultantem następujących firm w kwestii polekowego wydłużenia odstępu QT: Arpida, Bristol-Myers-Squibb, Genzyme, iCardiac Technologies, Lilly, Novartis, Pfizer, Quintiles, Sanofi-Synthelabo, Spacelabs.

Tłumaczenie: Dr med. Piotr Jędrusik

Tabela 1. Leki wydłużające odstęp QT (pełniejszą listę można znaleźć na stronie internetowej www.qtdrugs.org)

Kategoria	Leki
Leki przeciwhistaminowe	Astemizol, terfenadyna
Leki przeciw zakażeniom	Amantadyna, klarytromycyna, chlorochina, erytromycyna, grepafloksacyna, moksyflokscyna, pentamidyna, sparfloksacyna, sulfometoksazol z trimetoprimem
Leki przeciwnowotworowe	Tamoksyfen
Leki antyarytmiczne	Chinidyna, sotalol, prokainamid, amiodaron, bretylium, dizopiramid, flekainid, ibutilid, morycyna, tokainid, dofetilid
Leki hipolipemizujące	Probukol
Antagoniści wapnia	Bepriidil
Diuretyki	Indapamid
Leki działające na przewod pokarmowy	Cisaprid
Hormony	Fludrokortyzon, wazopresyna
Leki przeciwdepresyjne	Amtryptylina, amoksapina, klomipramina, imipramina, nortryptylina, protryptylina
Leki przeciwpsychotyczne	Chlorpromazyna, haloperidol, perfenazyna, kwetiapina, risperidon, sertindol, tiorydazyna, ziprasidon, doksepina, methadon

a wystąpieniem TdP jest trudny do udokumentowania i dlatego jako zastępczy wskaźnik ryzyka proarytmii wykorzystuje się wydłużenie odstępu QT. Niektóre przykłady leków wydłużających odstęp QT wymieniono w tabeli 1, a najbardziej aktualne informacje na ten temat można znaleźć na stronie internetowej www.qtdrugs.com, prowadzonej przez *The Critical Path Institute* oraz *University of Arizona* [5]. Obecnie stosuje się coraz więcej leków, zarówno pojedynczo, jak i w kombinacjach, o czym świadczy 2,8 miliarda recept zrealizowanych w Stanach Zjednoczonych w 2000 roku, co daje około 10 recept na każdą osobę w tym kraju [6]. Coraz częstsza poli-pragmatyzacja w obecnej praktyce klinicznej wymaga zwrócenia większej uwagi na objawy uboczne leków i ich interakcje, które niekiedy mogą prowadzić do śmiertelnych incydentów. Niepożądane reakcje polekowe są odpowiedzialne za istotną chorobowość i umieralność. Ocenia się, że w Stanach Zjednoczonych mogą one być przyczyną nawet 100 000 zgonów rocznie [7, 8].

Przypadki groźnych dla życia tachyarytmii komorowych i nagłych zgonów związanych ze stosowaniem leków przepisywanych na receptę opisywano już od lat 60. XX wieku, ale większą uwagę zwrócono na ten problem dopiero w latach 80. [9–13]. Pierwsza duża seria nagłych zgonów związanych ze stosowaniem chinidyny, a później wyniki badań CAST i SWORD spowodowały dalszy wzrost zainteresowania proarytmicznym działaniem leków antyarytmicznych [14]. Na początku lat 90. niepożądane działania leku antyhistaminowego, terfenadyny, zwróciły uwagę na możliwość występowania

Tabela 2. Leki wycofane z rynku ze względu na wywoływanie *torsade de pointes*

Lek	Klasa	Data wycofania
Terfenadyna	Lek przeciwhistaminowy	1998
Sertindol	Lek przeciwpsychotyczny	1998
Astemizol	Lek przeciwhistaminowy	1999
Grepafloksacyna	Antybiotyk	1999
Cisaprid	Lek zwiększający motorykę przewodu pokarmowego (prokinetyczny)	2000

TdP i nagłych zgonów sercowych w związku ze stosowaniem leków niekardiologicznych [15]. Społeczność medyczna i agencje rejestrujące leki [w Stanach Zjednoczonych Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*)] zaczęły przywiązywać większą wagę do możliwości zwiększenia ryzyka nagłego zgonu w wyniku stosowania leków wydłużających odstęp QT. Ostatecznie terfenadynę wycofano z rynku w Stanach Zjednoczonych w 1998 roku, po opisaniu 350 zgonów związanych ze stosowaniem tego leku. W tabeli 2 wymieniono inne leki, w stosunku do których podjęto podobne działania. Ta rosnąca świadomość problemu polekowego wydłużenia odstępu QT w latach 90. wynikała również ze znacznego postępu w badaniach nad podłożem genetycznym i mechanizmami

wrodzonego zespołu wydłużonego odstępu QT (LQTS, *long QT syndrome*).

Wielkość problemu polekowego wydłużenia odstępu QT i związanych z tym nagłych zgonów może być wciąż niedoceniana. W badaniu, które przeprowadzili ostatnio De Bruin i wsp. [16], oceniano zależność między występowaniem nagłego zatrzymania krążenia a liczbą i dawką przyjmowanych leków kardiologicznych o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT. U pacjentów przyjmujących takie leki stwierdzono dwukrotny wzrost ryzyka nagłego zgonu, które zwiększało się jeszcze bardziej w przypadku większej dawki oraz większej liczby leków. To badanie podkreśla kliniczne znaczenie polekowych zaburzeń rytmu, zwłaszcza w przypadku współistniejącej choroby układu sercowo-naczyniowego, a także możliwych interakcji różnych leków, często przyjmowanych jednocześnie bez świadomości ich wzajemnego oddziaływania.

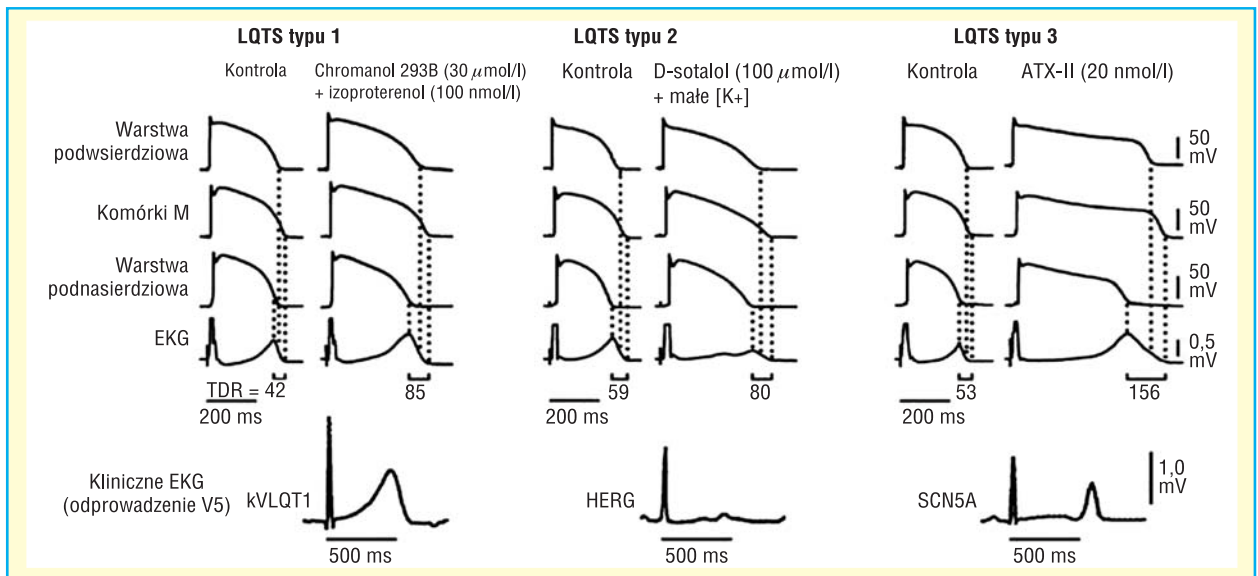
Czego dowiedzieliśmy się z badań nad wrodzonymi postaciami zespołu wydłużonego odstępu QT?

Odstęp QT w elektrokardiogramie (EKG) odzwierciedla aktywność elektryczną mięśnia sercowego, zależną od różnych prądów jonowych płynących przez kanały w błonach miocytów. W ciągu ostatniego dziesięciolecia stwierdzono, że mutacje różnych genów kodujących kanały sodowe i potasowe są przyczyną wrodzonego LQTS, rodzinnie występującego schorzenia charakteryzującego się wydłużeniem odstępu QT i skłonnością do występowania tachyarytmii komorowych (zwykle TdP), które często prowadzą do nagłego zgonu w młodym wieku. Identyfikacja swoistych nieprawidłowości kanałów jonowych, które są przyczyną wydłużenia odstępu QT w LQTS, spowodowała, że lepiej zrozumieliśmy mechanizmy zjawisk elektrofizjologicznych w mięśniu sercowym oraz zaburzeń rytmu serca [4, 17–18]. Wydłużenie odstępu QT w LQTS może być spowodowane zmniejszeniem wpływu jonów potasowych z komórek (LQTS typu 1 — mutacje genu *KCNQ1*, LQTS typu 5 — mutacje genu *minK*, obu kodujących kanał potasowy prądu I_{Ks} ; LQTS typu 2 — mutacje genu *HERG*, LQTS typu 6 — mutacje genu *MiRP1*, obu kodujących kanał potasowy prądu I_{Kr}) lub zwiększeniem napływu jonów sodowych (LQTS typu 3 — mutacje genu kanału sodowego *SCN5A*). Inne postacie LQTS są bardzo rzadkie i odpowiadają nielicznym chorobom, którym towarzyszy wydłużenie odstępu QT, ale jednocześnie potwierdzają one mechanistyczny udział kanałów jonowych i związanych z nimi białek.

Leki wydłużające odstęp QT wpływają najczęściej na czynność szybko aktywowującego, opóźnionego prostowniczego prądu potasowego (I_{Kr}), którego kanał jest kodowany przez gen *HERG*. Nie wszystkie leki hamujące prąd I_{Kr} wiążą się jednak z występowaniem TdP, co wskazuje, że blokada kanału I_{Kr} i wydłużenie odstępu QT mogą nie wystarczać do wywołania TdP. Blokada kanałów wapniowych przez leki także może wywoływać wydłużenie odstępu QT i prowadzić do występowania TdP, a więc leki wpływające na te szlaki należy traktować jako potencjalnie proarytmiczne. Uzyskano również dane wskazujące na udział innych kanałów jonowych (w tym sercowych kanałów sodowych i chlorkowych) w występowaniu polekowego TdP. Większość leków nie działa jednak na jeden, określony kanał jonowy, a ich jednoczesny wpływ na różne kanały prowadzi ostatecznie do mniejszego lub większego prawdopodobieństwa polekowego wydłużenia odstępu QT i wystąpienia TdP.

Między różnymi warstwami mięśnia sercowego stwierdza się istotne różnice repolaryzacji: czas trwania potencjału czynnościowego jest najkrótszy w komórkach warstwy podnasierdziowej, pośredni w komórkach warstwy podwiersdziowej, a najdłuższy w komórkach M (tj. środkowej warstwy mięśnia sercowego) [19–20]. Czas trwania odstępu QT w EKG odpowiada najdłuższej repolaryzacji w strefie komórek M. Ta fizjologiczna przezścienna dyspersja repolaryzacji zwykle nie prowadzi do TdP. Stany proarytmiczne mogą jednak występować w wyniku obecności mutacji określonych genów lub działania leków, które powodują wybiórcze wydłużenie potencjału czynnościowego w pewnych obszarach serca (zwykle komórkach M), a to prowadzi do zwiększenia przezściennego gradientu repolaryzacji (ryc. 1) [20]. Ten zwiększony gradient przezścienny może się przyczynić do arytmii o charakterze pobudzeń nawrotnych, które prowadzą do TdP. Wiadomo na przykład, że amiodaron wydłuża odstęp QT, ale ponieważ ten lek nie zwiększa przezścienną niejednorodności repolaryzacji (lub nawet może ją zmniejszać), u pacjentów otrzymujących amiodaron nie obserwuje się TdP. Podobnie nowy lek, ranolazyna, może wydłużać odstęp QT, ale jednocześnie zmniejsza niejednorodność repolaryzacji. Interesujący jest fakt, że oba te leki są jednocześnie słabymi antagonistami kanałów wapniowych i sodowych, a ta ich właściwość może się przyczynić do zmniejszenia skłonności do proarytmii [21].

Niedawny postęp w rozumieniu budowy i czynności kanałów jonowych dostarczył danych na temat mechanizmów związanych z nieprawidłowościami kanału *HERG* i prądu I_{Kr} . Liczne leki wydłużają odstęp QT poprzez blokowanie prądu I_{Kr} ze



Rycina 1. Przebiegowe potencjały czynnościowe i przezścienne elektrokardiogramy (EKG) w grupie kontrolnej i w modelach zespołu wydłużonego odstępu QT (LQTS) typu 1, 2 i 3 (perfundowane tętniczo preparaty klinów tkanki lewej komory psów) oraz kliniczne zapisy EKG (odprowadzenie V5) u pacjentów z LQTS typu 1 (defekt genu KvLQT1), typu 2 (defekt genu HERG) i typu 3 (defekt genu SCN5A). Jako substancje imitujące LQTS typu 1, 2 lub 3 stosowano odpowiednio izoproterenol w połączeniu z chromanolem 293B, hamującym prąd I_{Kr} , D-sotalol w połączeniu z hipokaliemią oraz ATX-II, środek zwalniający inaktywację wolnych kanałów sodowych. M — środkowa warstwa mięśnia sercowego; TDR — dyspersja repolaryzacji (przedrukowane za zgodą z [20])

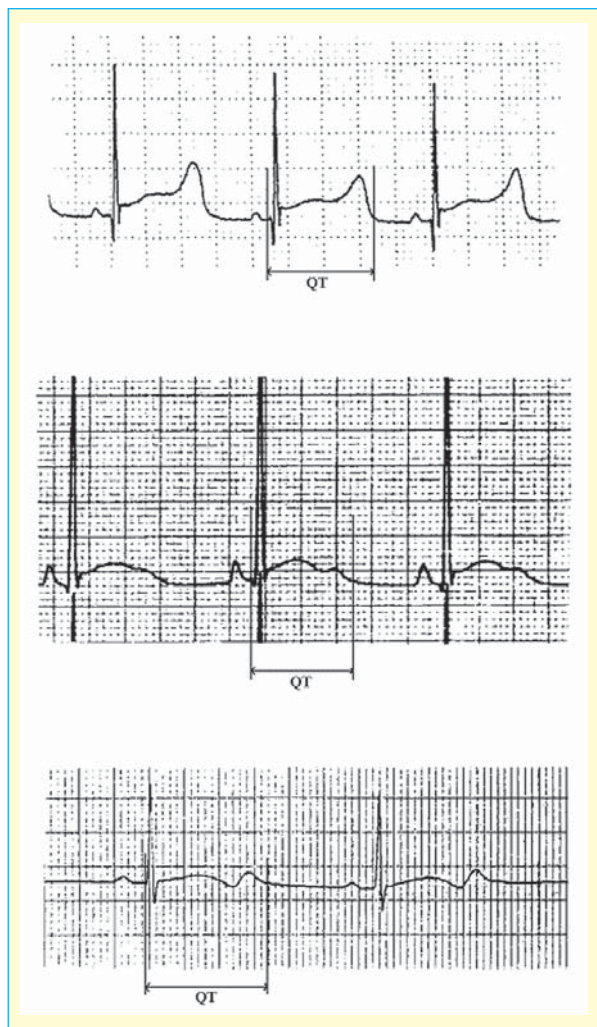
względu na powinowactwo do miejsc wiązania we wnętrzu kanału HERG, a niektóre mogą powodować nieprawidłowe przemieszczanie się białek tworzących kanał z wnętrza komórki w kierunku błony komórkowej. To nieprawidłowe przemieszczanie się białek kanału może prowadzić do zmniejszenia liczby kanałów w błonie komórkowej lub ekspresji kanałów o nieprawidłowej czynności [22–23]. Niektóre białka w ogóle nie docierają do błony komórkowej, a niektóre docierają tam w nieprawidłowej postaci, która nie może pełnić swojej funkcji i w rezultacie przez kanał przechodzi mniej jonów potasowych niż powinno. Pacjenci z LQTS typu 2, a także osoby z polimorfizmem genu białka HERG, u których nigdy nie rozpoznano LQTS, są szczególnie podatni na wydłużenie odstępu QT spowodowane działaniem leków blokujących ten kanał. U innych osób z prawidłową budową i czynnością kanału, u których dochodzi do polekowego wydłużenia odstępu QT, cząsteczka leku może zostać uwięziona wewnątrz kanału, co prowadzi do zmniejszenia prądu potasowego wypływającego z komórki.

Odstęp QT jako miara repolaryzacji komórek

Odstęp QT uważa się za praktyczny wskaźnik czasu trwania repolaryzacji, który można oceniać

w rutynowym EKG. Pomimo tej domniemanej prostoty pomiary odstępu QT pozostają problemem zarówno dla klinicystów, jak i wyspecjalizowanych badaczy akademickich oraz komercyjnych centralnych pracowni elektrokardiograficznych. Te wyzwania wiążą się z wieloma czynnikami, ale najczęstsze trudności polegają na określeniu końca załamka T, jeżeli jest on płaski, dwugarbny, dwufazowy lub nakłada się na załamek U (ryc. 2) [24]. Odnajdywanie końca załamka T i pomiar odstępu QT mogą prowadzić do dość istotnie różnych wyników w zależności od doświadczenia osoby oceniającej EKG. Dowiedli tego Viskin i wsp. [25], którzy wykazali, że tylko około 40% internistów i 70% kardiologów potrafiło we właściwy sposób zmierzyć odstęp QT w porównaniu z pomiarami przeprowadzonymi przez grupę ekspertów.

Klinicyści posługują się zwykle odstępem QT zmierzonym w pojedynczym odprowadzeniu (często odprowadzeniu kończynowym II) standardowego 12-odprowadzeniowego EKG, jednak najbardziej wiarygodną miarą czasu trwania repolaryzacji mięśnia sercowego jest odstęp zmierzony od najwcześniejszego początku załamka Q w dowolnym odprowadzeniu do najpóźniejszego końca załamka T w dowolnym odprowadzeniu. W pojedynczym standardowym 12-odprowadzeniowym EKG mogą



Rycina 2. Przykłady złożonych krzywych elektrokardiograficznych w fazie repolaryzacji z identyfikacją odstępu QT (przedrukowane za zgodą z [24])

występować różnice odstępu QT w poszczególnych odprowadzeniach, co określa się mianem dyspersji QT [26]. Dyspersję QT rzadko wykorzystuje się w praktyce klinicznej ze względu na czasochłonny charakter jej oceny, ograniczenia konceptualne i metodologiczne, a także słabą powtarzalność podczas manualnych pomiarów [26]. Pomiarów dyspersji QT nie powinno się stosować jako standardowego narzędzia w praktyce klinicznej lub badaniach nad lekami.

Ocena odstępu QT w seryjnych zapisach EKG (np. bez leku oraz w czasie przyjmowania preparatu) wymaga porównywania tych samych odprowadzeń między poszczególnymi zapisami. Ponieważ czas trwania odstępu QT zmienia się wraz z częstością rytmu serca, zwykle oblicza się skorygowany odstęp QT (QTc). Opracowano wiele metod korygowania odstępu QT z uwzględnieniem częstości

rytmu serca (Bazett [27], Fridericia [28], Framingham [29], Hodges i wsp. [30], Rautaharju i wsp. [31] oraz Karjalainen i wsp. [32]), ale zdecydowanie najczęściej stosuje się wzór zaproponowany przez Bazetta, zgodnie z którym $QTc = QT/(RR)^{1/2}$. Zwykle do tych obliczeń wykorzystuje się odstęp RR poprzedzający mierzony odstęp QT, ale jeżeli występuje niemiarywość zatokowa (lub inna), można uśrednić odstęp RR z 3–5 kolejnych pobudzeń. Ponieważ większość aparatów do EKG podaje częstość rytmu serca dla 10-sekundowego okresu rejestracji, bardzo przydatne może być uwzględnienie wydrukowanej częstości rytmu serca i przekształcenie jej do średniego odstępu RR dla danego zapisu EKG zamiast posługiwania się jedną lub kilkoma poprzedzającymi ewolucjami. Celem tych wzorów korekcyjnych jest przekształcenie odstępu QT do wartości odpowiadającej warunkom obserwowanym przy częstości rytmu serca wynoszącej 60 uderzeń na minutę. To obliczenie wystarcza dla większości potrzeb klinicznych, ponieważ spoczynkowa częstość rytmu serca u pacjentów mieści się często w przedziale 55–75 uderzeń na minutę. Wzór Bazetta staje się jednak mniej dokładny w przypadku wolnej czynności serca, powodując занижение czasu trwania repolaryzacji, a także wtedy, gdy czynność serca jest szybka, powodując zawyżenie czasu trwania repolaryzacji. Wzór Fridericia jest lepszy, zwłaszcza przy szybszej czynności serca i najczęściej wykorzystuje się go w procesie rejestracji leków. Zarówno wzór Bazetta, jak i wzór Fridericia są równaniami wykładniczymi, mającymi odzwierciedlać krzywoliniowy charakter zależności między odstępem QT a odstępem RR w szerokim zakresie częstości rytmu serca. Jednak w przedziale czynności serca wynoszącym 55–85 uderzeń na minutę zależność między odstępem QT a odstępem RR jest często liniowa i dlatego wydaje się, że niektóre wzory liniowe, takie jak równanie z badania *Framingham* [29], sprawdzają się całkiem dobrze. Bardzo polecany jest również wzór Rautaharju i wsp. [31], zwłaszcza jeżeli stosuje się go z właściwą poprawką uwzględniającą płeć.

Innym podejściem do oceny czasu trwania odstępu QT bez konieczności dokonywania matematycznych korekt uwzględniających częstość rytmu serca jest porównywanie bezwzględnego czasu trwania odstępu QT przy podobnej częstości rytmu serca (tzw. metoda *RR bin*) [33]. Metoda ta jest szczególnie przydatna, jeżeli dostępna jest rejestracja holterowska lub długi zapis z przyłóżkowego monitorowania EKG, z odpowiednio dużą liczbą pobudzeń obejmujących szeroki zakres częstości rytmu serca.

Tabela 3. Wartości skorygowanego odstępu QT (QTc) w zależności od wieku i płci [34]

QTc [s]	Dzieci (1–15 lat)	Mężczyźni	Kobiety
Prawidłowy	< 0,44	< 0,43	< 0,45
Graniczny	0,44–0,46	0,43–0,45	0,45–0,46
Wydłużony	> 0,46	> 0,45	> 0,46

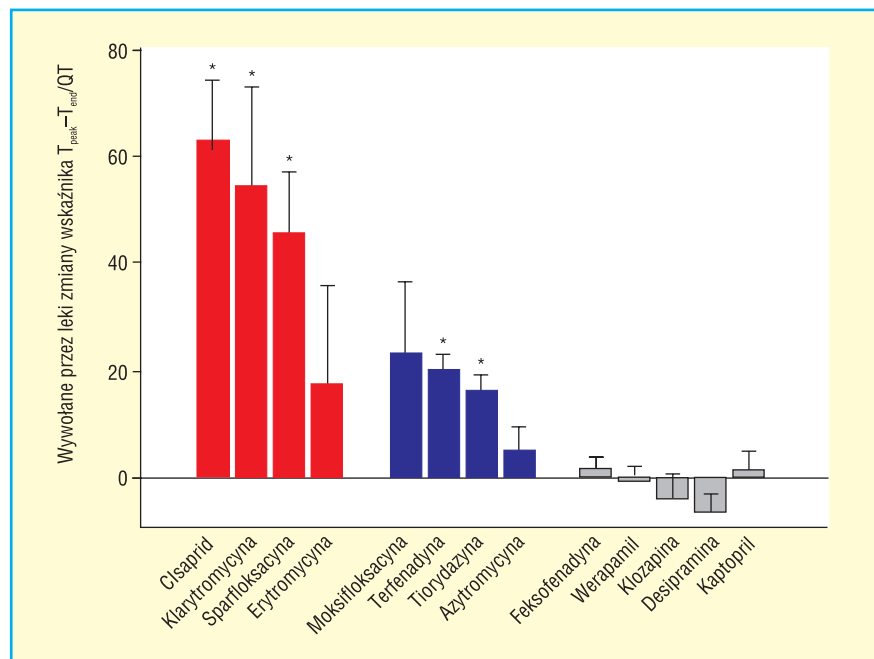
Prawidłowe wartości odstępu QT zależą od płci i wieku: u kobiet i dzieci wartości QTc są większe niż u mężczyzn (tab. 3) [34]. Przedstawione wartości odnoszą się do wzoru Bazetta, który jest najpopularniejszym wzorem do korekcji względem częstości rytmu serca stosowanym w praktyce klinicznej. Należy podkreślić, że w przypadku korzystania z innych wzorów korekcyjnych wartości prawidłowe będą nieco inne. Wydaje się, że u podłoża tej zależności czasu trwania odstępu QT od płci i wieku leży różna gęstość kanałów potasowych w mięśniu sercowym u mężczyzn i kobiet, różny wpływ estrogenów i androgenów na odstęp QT, a także różnice dotyczące częstości rytmu serca. Warto zauważyć, że korelacje fenotypu i genotypu u pacjentów z LQTS wskazują na to, że u nosicieli genów LQTS wartość QTc może wynosić zaledwie 0,42 s, co powoduje, że kategoria granicznych wartości odstępu QT staje się szersza niż wcześniej sądzono [4, 18]. Zwłaszcza bradykardia może prowadzić do niedoszacowania czasu trwania odstępu QT, a jednocześnie wiadomo, że wolna czynność serca sprzyja występowaniu TdP.

Nie ma jednej uniwersalnej wartości progowej pozwalającej zidentyfikować istotne polekowe wydłużenie QTc, a każdy lek trzeba analizować indywidualnie. Panuje zgodność co do tego, że zwiększenie QTc o ponad 30 ms powinno budzić obawy, a jeszcze bardziej niepokojące jest zwiększenie QTc o ponad 60 ms, szczególnie wtedy, gdy prowadzi do wydłużenia QTc powyżej 500 ms [35]. Analizie wydłużenia QTc przez lek w stosunku do wartości początkowych powinna również towarzyszyć ocena bezwzględnej wartości wydłużonego QTc. Także i tym razem nie ma uniwersalnej wartości progowej, ale z opisanych przypadków polekowego TdP wynika, że niemal wszystkie takie incydenty wystąpiły u osób z QTc przekraczającym 500 ms. Te obserwacje są zgodne z danymi pochodzącymi z badań nad wrodzonym LQTS, w przypadku którego także stwierdzono, że wydłużenie QTc powyżej 500 ms wiąże się ze znacznym wzrostem ryzyka incydentów sercowych [1–4]. Z badań nad LQTS wynika również, że wraz z wydłużeniem QTc następuje wykładniczy wzrost ryzyka incydentów sercowych: każde wydłużenie QTc o 10 ms zwiększa

ryzyko incydentu arytmicznego o 5% [1]. U pacjenta z QTc równym 500 ms prawdopodobieństwo wystąpienia arytmii jest o 34% większe niż u osoby z QTc wynoszącym 440 ms ($1,05^6 = 1,34$). Dane z opublikowanych doniesień dotyczących polekowego TdP wskazują, że u większości pacjentów, u których dostępne były zapisy EKG, QTc wynosił 500–600 ms [11, 13], co potwierdza obserwacje u osób z LQTS i pozostaje w zgodzie z obecnymi zaleceniami dotyczącymi rejestracji leków.

Morfologia załamek T

Obserwacje poczynione na podstawie analiz EKG u pacjentów z wrodzonym LQTS dowodzą, że określone genetycznie uwarunkowane postacie LQTS mogą się wiązać ze szczególną morfologią załamek T [36]. Wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT typu 1, związany z utratą czynności kanałów I_{Ks} , manifestuje się zwykle załamekami T o szerokiej podstawie. W LQTS typu 2, związanym z utratą czynności kanałów I_{Kr} , często stwierdza się zazębione załamki T o małej amplitudzie. Wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT typu 3, związany z nasileniem prądu I_{Na} , objawia się szpiczastymi załamekami T występującym w znacznej odległości po zespole QRS. Te obserwacje kliniczne zostały później potwierdzone w warunkach eksperymentalnych w przypadku polekowej postaci LQTS typu 1 wywołanej przez chromanol, LQTS typu 2 wywołanego przez D-sotalol oraz LQTS typu 3 wywołanego przez ATXII, w których rejestrowano różne zapisy EKG z powierzchni preparatów perfundowanych klinów tkanki lewej komory psów [20]. W tych eksperymentach udokumentowano również występowanie i znaczenie przezściennej dyspersji czasu trwania potencjału czynnościowego dla wywoływania nawrotnych tachyarytmii komorowych (ryc. 1). Ponieważ szczyt rejestrowanego załamka T zbiegał się z końcem repolaryzacji warstwy podnasierdziejowej, a koniec załamka T z końcem repolaryzacji w strefie komórek M, zaproponowano pomiar odstępu od szczytu do końca załamka T ($T_{peak}-T_{end}$) i obliczanie stosunku tej wartości do odstępu QT jako wskaźnika dyspersji przezściennej, przynaj-



Rycina 3. Maksymalne polekowe zmiany stosunku odstępów od szczytu do końca załamka T ($T_{peak}-T_{end}$) do czasu trwania odstępów QT (wskaźnik $T_{peak}-T_{end}/QT$) przy stężeniu leku przekraczającym 100-krotnie terapeutyczne stężenie wolnego leku w osoczu. Czerwone słupki oznaczają leki, które wywoływały istotne wydłużenie odstępów QT połączone z występowaniem wczesnych depolaryzacji następczych (EAD), ekstrasystolii typu „R na T” oraz *torsade de pointes*. Granatowe słupki oznaczają leki, które prowadziły do istotnego wydłużenia odstępów QT, ale bez występowania EAD i zjawisk zależnych od EAD, a szare słupki oznaczają leki, które nie wydłużały odstępów QT; * $p < 0,05$ w porównaniu z wartością kontrolną dla danego leku

mniej w warunkach eksperymentalnych. Jak ostatnio wykazali Liu i wsp. [37], metoda ta pozwalała na bardzo skuteczne identyfikowanie w warunkach laboratoryjnych tych leków, które wiązały się ze skłonnością do występowania TdP. Na rycinie 3 przedstawiono polekowe zmiany wskaźnika $T_{peak}-T_{end}/QT$ w przypadku leków wydłużających odstęp QT i wywołujących TdP w porównaniu z preparatami, które nie wywołują takich efektów. Te wyniki stanowią uzasadnienie dla oceny morfologii załamków T w celu identyfikacji pacjentów podatnych na występowanie TdP.

Uzyskano sprzeczne wyniki dotyczące wartości predykcyjnej $T_{peak}-T_{end}$ w warunkach klinicznych. Dotychczas nie wykazano, aby wartość $T_{peak}-T_{end}$ zmierzona na podstawie powierzchniowego EKG była miarą niejednorodności repolaryzacji, ponieważ powierzchniowe EKG odzwierciedla wiele prądów płynących w całym mięśniu sercowym, a nie tylko miejscowe różnice czasu trwania repolaryzacji. Wyniki niedawnych badań przemawiają za wartością odstępów $T_{peak}-T_{end}$ jako wskaźnika przezściennej dyspersji i podatności na występowanie TdP. Yamaguchi i wsp. [38] zaobserwowali, że u pacjentów

z nabytym LQTS wartość $T_{peak}-T_{end}$ była lepszym wskaźnikiem predykcyjnym TdP niż QTc. Shimizu i wsp. [39] wykazali, że odstęp $T_{peak}-T_{end}$ pozwala przewidywać występowanie nagłych zgonów sercowych u chorych z kardiomiopatią przerostową. Należy przeprowadzić więcej badań w celu oceny zależności między długością odstępów $T_{peak}-T_{end}$ a występowaniem incydentów sercowych w różnych populacjach pacjentów.

Na morfologię załamków T wpływają leki: często obserwuje się spłaszczenie i poszerzenie załamków T (ryc. 1), a tę charakterystykę wizualną można oceniać ilościowo za pomocą skomputeryzowanych metod analizy cyfrowego EKG (lub zapisu analogowego przekształconego w postać cyfrową) [40, 41]. Do parametrów komputerowej oceny EKG, które odzwierciedlają zmiany repolaryzacji wywołane przez leki, należą: amplituda załamków T, nachylenie ramienia wstępującego i zstępującego załamka T, czas trwania wczesnych i późnych składowych załamka T, a także występowanie ząbceń. Analizy morfologii załamków T mogą również dostarczać dodatkowych informacji na temat spoczynkowych lub polekowych nieprawidłowości, które

Tabela 4. Czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem wydłużenia odstępu QT i wystąpienia *torsade de pointes*

Wydłużony skorygowany odstęp QT
Płeć żeńska
Zaawansowany wiek
Bradykardia
Hipokaliemia
Hipomagnezemia
Zastoinowa niewydolność serca (mała frakcja wyrzutowa)
Zaburzenia rytmu serca
Połączenia leków (leki blokujące kanały jonowe, inhibitory enzymów cytochromu P450)
Polimorfizmy genetyczne genów kodujących kanały jonowe w sercu lub enzymy metabolizujące leki w wątrobie

mogą sprzyjać występowaniu TdP. Te nowe skomputeryzowane metody mogą zastąpić lub co najmniej uzupełnić standardowe pomiary odstępu QT zarówno w badaniach nad lekami, jak i jako narzędzie do klinicznego monitorowania serca podczas oceny bezpieczeństwa podawanych leków.

Torsade de pointes wywołane przez leki: hipoteza wielu przyczyn

Często przepisywane leki, takie jak erytromycyna, tamoksyfen i haloperidol, także wpływają na kinetykę prądu I_{Kr} , ale rzadko wywołują wydłużenie odstępu QT i groźne dla życia zaburzenia rytmu. Podatność na polekowe wydłużenie odstępu QT oraz pojawienie się TdP ma charakter wieloczynnikowy i do wystąpienia arytmii potrzebna jest kombinacja kilku przyczyn (tab. 4). Jednym z głównych czynników leżących u podłoża podatności na polekowe wydłużenie odstępu QT i występowanie TdP są najprawdopodobniej warianty genetyczne (ale nie te mutacje, które prowadzą do LQTS) dotyczące genów, od których zależy czynność kanałów jonowych [42, 43]. Warianty (polimorfizmy) genów kodujących kanały jonowe mogą wywoływać zwiększoną wrażliwość tych kanałów na leki blokujące prąd I_{Kr} . W ostatnio przeprowadzonych badaniach, które dotyczyły zależności między polimorfizmami genetycznymi a czasem trwania odstępu QT, uzyskano dowody potwierdzające słuszność koncepcji potencjalnego znaczenia predyspozycji genetycznych dla wydłużenia odstępu QT. Z badania KORA [44] wynika, że polimorfizm NOS1AP może się wiązać z wydłużeniem odstępu QT o około 7 ms. W ba-

daniu *Framingham* [45] zidentyfikowano 3-milisekundową różnicę czasu trwania odstępu QT związaną z innym, dotychczas niezbyt dokładnie zbadanym wariantem genu KVN2. Należy zauważyć, że terfenadyna, która została wycofana z rynku ze względu na serię nagłych zgonów, powodowała wydłużenie odstępu QT średnio o 6 ms. Zakres genetycznie uwarunkowanej zmienności odstępu QT w populacji ogólnej jest więc zbliżony do wartości progowej wykorzystywanej przez FDA w procesie rejestracji nowych leków.

Polimorfizmy genów kodujących enzymy metabolizujące leki mogą powodować zwiększenie stężenia leków w surowicy do nadmiernych wartości, które wywołują blokadę kanałów jonowych [42]. Fenotypowym przejawem takich polimorfizmów może być graniczne wydłużenie odstępu QT, dlatego warto zwracać uwagę na zapis EKG w warunkach podstawowych, kiedy przepisuje się leki, które mogłyby blokować kanał I_{Kr} lub wpływać na metabolizm preparatów blokujących prądy potasowe. Dziedzina farmakogenomiki znajduje się wciąż we wstępnej fazie rozwoju, ale coraz więcej danych wskazuje, że podłoże genetyczne może mieć zasadnicze znaczenie dla występowania polekowego wydłużenia odstępu QT.

Siedemdziesiąt procent przypadków polekowego wydłużenia odstępu QT oraz TdP występuje u kobiet, co wskazuje, że zależne od płci różnice repolaryzacji mogą usposabiać kobiety do proarytmii [20]. Dodatkowymi czynnikami zwiększającymi podatność na wydłużenie odstępu QT i proarytmię są starszy wiek i współistniejąca choroba serca (która przyczynia się do zmniejszenia aktywności kanałów potasowych). Bradykardia, zarówno samoistna, jak i polekowa, także przyczynia się do efektu proarytmicznego ze względu na zwiększenie niejednorodności repolaryzacji przy wolnej czynności serca. Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia, także mogą sprzyjać wydłużeniu odstępu QT i występowaniu TdP.

Jednoczesne stosowanie kilku leków o tym samym szlaku metabolicznym, takim jak główne układy enzymów cytochromu P450, prawdopodobnie prowadzi do wzrostu stężenia poszczególnych leków i może zwiększać ryzyko arytmii w porównaniu z sytuacją, w której stosuje się tylko jeden preparat [46]. Takie leki, jak terfenadyna i astemizol, zostały wycofane z rynku głównie ze względu na możliwość wydłużenia odstępu QT i wystąpienia śmiertelnych zaburzeń rytmu podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami cytochromu P450, na przykład ketokonazolem i makrolidami. Jednoczesne podawanie dwóch lub więcej leków hamujących prąd I_{Kr} (np. erytromycyny i pimozydu) także może

Tabela 5. Ocena bezpieczeństwa wpływu leku na odstęp QT i występowanie *torsade de pointes* w czasie prac rozwojowych nad lekiem

Przesiewowa ocena leku i jego metabolitów <i>in vitro</i> pod względem wpływu na kanały jonowe (I_{Kr}) i czas trwania potencjału czynnościowego
Przesiewowa ocena leku i jego metabolitów pod względem zmian repolaryzacji oraz proarytmii w badaniach na zwierzętach
Badania kliniczne I/II fazy z protokołami obejmującymi monitorowanie arytmii i odstępów QT
Dokładna ocena wpływu na odstęp QT (jeżeli potrzebna)
Badania/próby kliniczne w celu oceny stosunku korzyści do ryzyka w związku ze stosowaniem leku
Badania postmarketingowe w celu oceny ryzyka incydentów sercowych

prowadzić do znacznego wydłużenia odstępów QT, a w rezultacie do występowania arytmii.

Hipoteza wielu przyczyn (*multiple hit*) kładzie nacisk na to, że do wywołania polekowego wydłużenia odstępów QT rzadko wystarcza tylko jeden z powyższych czynników. Aby wystąpiło TdP wywołane przez leki, zwykle konieczna jest kombinacja kilku takich czynników. Ponadto, jak już wspomniano, wydłużenie odstępów QT jest czynnikiem wywołującym, jeżeli towarzyszy mu przezścienna dyspersja repolaryzacji, która sprzyja arytmii w mechanizmie pobudzeń nawrotnych. Niestety, nie ma żadnych udokumentowanych metod opartych na ocenie standardowego EKG, które pozwalałyby oceniać wielkość tej niejednorodności repolaryzacji w praktyce klinicznej. Wstępne badania, w których rejestrowano EKG w perfundowanych preparatach klinów tkanki serca, pozwalają sądzić, że ocena morfologii załamek T i pomiar odstępów $T_{peak}-T_{end}$ mogłyby dostarczać klinicznie przydatnych informacji na temat niejednorodności repolaryzacji mięśnia sercowego i skłonności do występowania TdP.

Poprawa bezpieczeństwa stosowanych leków

Odpowiedź pacjenta na lek jest bardzo indywidualna i dlatego należy opracować zindywidualizowany system podawania leków i monitorowania ich działania, który będzie uwzględniał początkową wartość QTc oraz jej zmiany po zastosowaniu leku. Farmakogenomika jest obiecującą dziedziną, jednak na jej wykorzystanie w praktyce klinicznej trzeba będzie poczekać jeszcze jedną czy dwie dekady. Obecne działania powinny więc koncentrować się na ocenie klinicznej oraz EKG jako narzędziu diagnostyki i monitorowania, które jest dostępne dla każdego lekarza. Ponieważ polekowe wydłużenie odstępów QT i TdP są bardziej prawdopodobne u osób ze skłonnością do takich zaburzeń (tab. 5), pacjenci wymagają oceny wyjściowego prawdopodobieństwa

wystąpienia polekowej arytmii. U młodych, zdrowych osób, które sporadycznie przyjmują erytromycynę, prawdopodobieństwo wydłużenia odstępów QT i wystąpienia TdP jest bardzo małe, natomiast ten sam lek zastosowany u 70-letniej kobiety z umiarkowaną niewydolnością nerek przyjmującej diuretyki (a więc narażonej na hipokaliemię) oraz lek przeciwpsychotyczny (który sam powoduje pewne wydłużenie odstępów QT) może przyczynić się do wystąpienia niekorzystnej kombinacji czynników prowadzących do proarytmii i nagłego zgonu. Pierwszym zaleceniem jest określenie prawdopodobieństwa wystąpienia takiego incydentu przed zastosowaniem leku na podstawie znanych klinicznych czynników ryzyka (tab. 4). Po drugie, należy zarejestrować EKG w warunkach podstawowych i ocenić, czy u pacjenta nie stwierdza się już wydłużenia odstępów QT, które może się wiązać z predyspozycją genetyczną, podstawowym bądź współistniejącym procesem chorobowym lub innymi obecnie przyjmowanymi lekami. Skorygowany odstęp QT należy oceniać na podstawie manualnych pomiarów, nie polegając wyłącznie na automatycznych obliczeniach QTc dokonywanych przez aparaty do EKG (ale też nie odrzucając takich obliczeń *a priori*). Zapis EKG należy zarejestrować ponownie w okresie maksymalnego stężenia leku w osoczu i zmierzyć odstęp QT, posługując się tą samą metodą, co w przypadku EKG w warunkach podstawowych. Jeżeli stwierdza się istotne zwiększenie QTc o 60 ms lub do ponad 500 ms, należy przerwać podawanie leku bądź zmodyfikować stosowaną kombinację leków w taki sposób, aby zmniejszyć ryzyko incydentu sercowego. Zaproponowany model nie jest rutynowo stosowany, z wyjątkiem pewnych określonych sytuacji i preparatów (np. u pacjentów z migotaniem przedsionków otrzymujących dofetilid), ale można oczekiwać, że jego wprowadzenie spowodowałoby istotne zmniejszenie liczby nagłych zgonów, przypisywanych zwykle chorobie podstawowej i starszemu wiekowi pacjenta. Należy przeprowadzić duże

Tabela 6. Kliniczne (przyłóżkowe) metody poprawy bezpieczeństwa stosowanych leków

Ocena wyjściowego prawdopodobieństwa wystąpienia arytmii wywołanej przez lek na podstawie czynników sprzyjających wydłużeniu odstępu QT i występowaniu <i>torsade de pointes</i> (wiek, płeć, choroby współistniejące, interakcje lekowe)
Rejestracja EKG w warunkach podstawowych w celu określenia skorygowanego odstępu QT (QTc)
Powtórna rejestracja EKG i pomiar QTc w momencie odzwierciedlającym maksymalne stężenie leku w osoczu i/lub jego stężenie w stanie równowagi
W przypadku istotnego wydłużenia QTc o 60 ms lub do ponad 500 ms należy przerwać leczenie bądź zmodyfikować stosowaną kombinację leków w taki sposób, aby zmniejszyć ryzyko incydentu sercowego

badania w celu oceny skuteczności aktywnego monitorowania EKG u osób podatnych na proarytmię, którzy przyjmują kardiologiczne i niekardiologiczne leki wydłużające odstęp QT.

Ocena leków

Niezależnie od powyższych indywidualizowanych działań instytucje rejestrujące leki oraz firmy farmaceutyczne zwracają coraz większą uwagę na zapewnienie bezpieczeństwa już stosowanych preparatów i nowych środków wprowadzanych na rynek (tab. 6) [47–50]. Dzięki badaniom postmarketingowym zwrócono uwagę na problem nagłych zgonów wywołanych przez leki i pozostają one (razem z badaniami klinicznymi III fazy) ważnym źródłem informacji na temat bezpieczeństwa poszczególnych preparatów. Zarówno firmy farmaceutyczne, jak i instytucje rejestrujące leki dążą jednak do określenia potencjału wydłużania odstępu QT i wywoływania TdP już we wczesnej fazie opracowywania leku. Już w badaniach przedklinicznych ocenia się wpływ leku na prąd I_{Kr} *in vitro* po podaniu inhibitorów metabolizmu oraz bez użycia takich substancji, a następnie dokonuje się analogicznej oceny w badaniach na zwierzętach, u których można mierzyć odstęp QT. Następnymi ważnymi źródłami informacji na temat wpływu badanego leku na długość odstępu QT, częstość rytmu serca i morfologię załamek T są badania kliniczne II i III fazy. W przypadku większości substancji te testy nie ujawniają istotnych polekowych zmian repolaryzacji i możliwe jest przejście do dalszych faz opracowywania i rejestracji leku. Niektóre preparaty mogą jednak wykazywać pewne właściwości wydłużania odstępu QT i w zależności od wielkości tego efektu oraz stosunku korzyści do ryzyka w związku ze stosowaniem leku prace rozwojowe zostają przerwane lub lek wymaga dalszej, dokładnej oceny wpływu na odstęp QT (*Thorough QT Study*). Polega ona na uważnym monitorowaniu parametrów EKG w czasie podawania badanego leku (z wyborem momentu rejestracji EKG w zależno-

ści od dynamiki zmian stężenia leku w osoczu) oraz w czasie podawania moksyflokscyny, antybiotyku o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT, którzy służy jako kontrola dodatnia (w celu weryfikacji zdolności centralnej pracowni oceniającej EKG do wykrycia oczekiwanych zmian repolaryzacji). Leki, w przypadku których górna granica przedziału ufności dla wydłużenia odstępu QT wynosi mniej niż 10 ms, nie budzą obaw pod względem bezpieczeństwa wpływu na odstęp QT, natomiast w przypadku preparatów powodujących wydłużenie odstępu QT o więcej niż 10 ms konieczne może być zastosowanie dodatkowych środków w celu oceny bezpieczeństwa w dalszych fazach rozwoju. Niekiedy niezbędne jest umieszczenie ostrzeżenia przed wydłużeniem odstępu QT w informacji o leku, a czasami nie zaleca się wprowadzenia leku na rynek.

Podsumowanie

Bezpieczeństwo wpływu już stosowanych i nowych preparatów na serce budzi coraz większe zainteresowanie pacjentów, lekarzy, instytucji opieki zdrowotnej oraz producentów leków. Lepsze rozumienie mechanizmów, za których pośrednictwem różne leki mogą wywoływać zaburzenia repolaryzacji i w konsekwencji zwiększać podatność na występowanie komorowych zaburzeń rytmu, ułatwia opracowywanie bezpieczniejszych preparatów, stwarza podstawy do dokładniejszego monitorowania zmian w EKG oraz prowadzi do bezpieczniejszego stosowania nowych substancji. Celem nowych, skomputeryzowanych metod monitorowania bezpieczeństwa leków jest uzyskanie bardziej czułych narzędzi umożliwiających wczesne wykrywanie zmian repolaryzacji. Istnieje ogromna potrzeba szerszego stosowania odpowiednich środków ostrożności podczas stosowania leków i ich kombinacji u poszczególnych pacjentów w praktyce klinicznej. Odpowiednia edukacja pacjentów i lekarzy, a także częste monitorowanie EKG mogłyby spowodować znaczne zmniejszenie ryzyka nagłego zgonu w populacji ogólnej.

Piśmiennictwo

1. Moss A.J., Schwartz P.J., Crampton R.S. i wsp. The long QT syndrome: Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991; 84: 1136–1144.
2. Moss A.J. The QT interval and torsades de pointes. *Drug Saf.* 1999; 21 (supl. 1): 5–10.
3. Zareba W, Moss A.J., Le Cessie S. Risk of cardiac events in family members of patients with long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 1685–1691.
4. Zareba W., Moss A.J., Schwartz P.J. i wsp. Influence of the genotype on the clinical course of the long QT syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 960–965.
5. www.qtdrugs.org
6. National Association of Chain Drug Stores. 2000 Community Pharmacy Results. Alexandria, VA 2001.
7. Committee on Quality of Health Care in America: Institute of Medicine. To err is human: building a safer health system. Washington, DC. National Academy Press 2000.
8. Lazarou J., Pomeranz B., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meatanalysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200–1205.
9. Selzer A., Wray H.W. Quinidine syncope, paroxysmal ventricular fibrillations occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation* 1964; 30: 17–26.
10. Dessertenne F. La tachycardie ventriculaire à deux foyers opposés variables. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 1966; 59: 263–272.
11. Roden D.M., Woosley R.L., Primm R.K. Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: implications for patient care. *Am. Heart J.* 1986; 111: 1088–1093.
12. Kay G.N., Plumb V.J., Arciniegas J.G., Henthorn R.W., Waldo A.L. Torsades de pointes: the long-short initiating sequence and other clinical features: observations in 32 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1983; 2: 806–817.
13. Makkar R.R., Fromm B.S., Steinman R.T., Meissner M.D., Lehmann M.H. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270: 2590–2597.
14. The CAST Investigators. Increased mortality due to encainide or flecainide in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 406–412.
15. Woosley R.L., Chen Y., Freiman J.P., Gillis R.A. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA* 1993; 269: 1532–1536.
16. De Bruin M.L., Langendijk P.N., Koopmans R.P., Wilde A.A., Leufkens H.G. Hoes AW. In-hospital cardiac arrest is associated with use of non-antiarrhythmic QTc-prolonging drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 63: 216–223.
17. Chiang C.E., Roden D.M. The long QT syndromes: genetic basis and clinical implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 1–12.
18. Napolitano C., Priori S.G., Schwartz P.J. i wsp. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA* 2005; 294: 2975–2980.
19. Antzelevitch Fadi A.G., Yan G.X., Antzelevitch C., Rosenbaum DS. Unique topographical distribution of M cells underlies reentrant mechanism of torsades de pointes in the long-QT syndrome. *Circulation* 2002; 105: 1247–1253.
20. Antzelevitch C., Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr. Opin. Cardiol.* 2002; 17: 43–51.
21. Antzelevitch C., Belardinelli L., Zygmunt A.C. i wsp. Electrophysiologic effects of ranolazine: A novel antianginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation* 2004; 110: 904–910.
22. Keating M.T., Sanguinetti M.C. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 2001; 104: 569–580.
23. Sanguinetti M.C., Jiang C., Curran M.E., Keating M.T. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: *HERG* encodes the IKr potassium channel. *Cell* 1995; 81: 299–307.
24. Zareba W., Lin DA. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr. Q.* 2003; 74: 291–306.
25. Viskin S., Rosovski U., Sands A.J. i wsp. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: The majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm* 2005; 2: 569–574.
26. Zareba W. Dispersion of repolarization: time to move beyond QT dispersion. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2000; 5: 373–381.
27. Bazett H.C. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7: 353–367.
28. Fridericia L.S. Duration of systole in electrocardiogram. *Acta. Med. Scandinav.* 1920; 53: 469.
29. Sagie A., Larson M.G., Goldberg R.J., Bengtson J.R., Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 797–801.
30. Hodges M., Salerno D., Erlie D. Bazett's QT correction reviewed: Evidence that a linear QT correction for heart rate is better. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1983; 1: 694.
31. Rautaharju P.M., Zhou S.H., Wong S. i wsp. Sex differences in the evolution of electrocardiographic QT interval with age. *Can. J. Cardiol.* 1992; 8: 690–695.
32. Karjalainen J., Viitasalo M., Manttari M. Relation between QT intervals and heart rates from 40 to 120 beats/min in rest electrocardiogram of men and a simple method to adjust QT interval values. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23: 1547–1553.
33. Extramiana F., Maison-Blanche P., Haggui A., Badilini F., Beaufrils P., Leenhardt A. Control of rapid heart rate changes for electrocardiographic analysis: implications for thorough QT studies. *Clin. Cardiol.* 2006; 29: 534–539.
34. Moss A.J., Robinson J. Clinical features of the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1992; 85 (supl.1): I140–I144.
35. Fenichel R.R., Malik M., Antzelevitch C. i wsp. Drug-induced torsade de pointes and implications for drug development. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004; 15: 475–495.
36. Moss A.J., Zareba W., Benhorin J. i wsp. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995; 92: 2929–2934.
37. Liu T., Brown B.S., Wu Y., Antzelevitch C., Kowey P.R., Yan G.X. Blinded validation of the isolated arterially perfused rabbit ventricular wedge in preclinical assessment of drug-induced proarrhythmias. *Heart Rhythm* 2006; 3: 948–956.
38. Yamaguchi M., Shimizu M., Ino H. i wsp. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin. Sci. (Lond.)* 2003; 105: 671–676.
39. Shimizu M., Ino H., Okeie K. i wsp. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clin. Cardiol.* 2002; 25: 335–339.
40. Couderc J.P., Zareba W., Moss A.J., Sarapa N., Morganroth J., Darpo B. Identification of sotalol-induced changes in repolarization with T wave area-based repolarization duration parameters. *J. Electrocardiol.* 2003; supl. 36: 115–120.

41. Couderc J.P., McNitt S., Xia J., Zareba W., Moss A.J. Repolarization morphology in adult LQT2 carriers with borderline prolonged QTc interval. *Heart Rhythm* 2006; 3: 1460–1466.
42. Roden D.M., Viswanathan P.C. Genetics of acquired long QT syndrome. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 2025–2032.
43. Roden D.M. Acquired long QT syndromes and the risk of proarrhythmia. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2000; 11: 938–940.
44. Arking D.E., Pfeufer A., Post W. i wsp. A common genetic variant in the NOS1 regulator NOS1AP modulates cardiac repolarization. *Nat. Genet.* 2006; 38: 644–651.
45. Newton-Cheh C., Guo C.Y., Larson M.G. i wsp. Common genetic variation in KCNH2 is associated with QT interval duration: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116: 1128–1136.
46. Sesti F., Abbott G.W., Wei J. i wsp. A common polymorphism associated with antibiotic-induced cardiac arrhythmia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 10613–10618.
47. Temple R.J., Himmel M.H. Safety of newly approved drugs: implications for prescribing. *JAMA* 2002; 287: 2273–2275.
48. Haverkamp W., Breithardt G., Camm A.J. i wsp. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: Clinical and regulatory implications: report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1216–1231.
49. Lasser K.E., Allen P.D., Woolhandler S.J., Himmelstein D.U., Wolfe S.M., Bor D.H. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA* 2002; 287: 2215–2220.
50. International Conference on Harmonisation. Guidance on E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs; availability. *Fed. Regist.* 2005; 70: 61134–61135.