

Interactions médicamenteuses et risque de torsades de pointes

Raymond Hreiche et Jacques Turgeon

Résumé:

Objectif : Certaines études pharmacoépidémiologiques font état de plus de 10 000 morts annuellement au Canada à la suite de l'utilisation inappropriée de médicaments. De plus, on dénote par des études semblables qu'environ 30 % des hospitalisations seraient reliées à des problèmes de pharmacothérapie.

Résumé du cas : Une patiente traitée par de la quinidine, de la rispéridone et de l'indapamide se voit prescrire de la clarithromycine pour une sinusite aiguë. Le risque d'interactions médicamenteuses graves est-il présent et quelles en seraient les conséquences?

Discussion : Des modifications dans le métabolisme ou le transport des médicaments présents au dossier pharmacologique de cette patiente risquent de provoquer un allongement important de l'intervalle QT. De plus, ces interactions médicamenteuses peuvent induire une potentialisation des effets électrophysiologiques cardiaques de certains de ces médicaments. Les mécanismes sous-jacents à ces interactions seront discutés, ce qui mènera à la conclusion que l'administration de clarithromycine peut créer une condition prédisposant à des risques de torsades de pointes et de mort subite.

Mots clés : Cytochromes P450, interactions médicamenteuses, torsades de pointes, transporteurs ABC, canaux potassiques.

Présentation du cas clinique

Il s'agit d'une patiente J.K. âgée de 53 ans qui se présente à la pharmacie pour se procurer une prescription de clarithromycine 500 mg deux fois par jour pendant 10 jours dans le but de traiter une sinusite aiguë à *Streptococcus pneumoniae*. M^{me} J.K. est traitée pour une fibrillation auriculaire depuis deux ans avec le sulfate de quinidine 200 mg trois fois par jour. De plus, elle est traitée depuis six mois pour des troubles psychotiques avec de la rispéridone 2 mg deux fois par jour. Enfin, l'hypertension artérielle de M^{me} J.K. est contrôlée par de l'indapamide 2,5 mg une fois par jour.

Après avoir consulté son dossier pharmacothérapeutique, le pharmacien hésite à lui remettre la prescription de la clarithromycine en raison du risque majeur d'interactions médicamenteuses pouvant causer des torsades de pointes (TdP). Cette hésitation est-elle justifiée? Quels sont les facteurs prédisposant à de telles interactions et les mécanismes qui y sont impliqués?

Analyse

Le syndrome du QT long médicamenteux et les torsades de pointes

Le syndrome du QT long (LQTS) est un désordre électrophysiologique caractérisé par un prolongement de l'intervalle QT, une propension à des arythmies ventriculaires graves, telles que les TdP, et à des fibrillations ventriculaires pouvant conduire à une syncope et à une mort subite¹. Les agents antiarythmiques associés à une prolongation de la repolarisation cardiaque furent parmi les premiers produits identifiés comme agents pouvant causer des TdP. Par la suite, et grâce entre autres à la mise en place de programmes de surveillance des effets secondaires des médicaments, plusieurs médicaments de diverses classes pharmacologiques ont également été associés à une prolongation de l'intervalle QT et à une induction de TdP.

Des études électrophysiologiques ont démontré que la majorité des médicaments qui prolongent l'intervalle QT sont des bloqueurs puissants d'un canal potassique spécifique au niveau cardiaque, soit la composante rapide (I_{Kr}) du courant potassique rectifiant retardé en matière de repolarisation ventriculaire. Ainsi, un blocage important d' I_{Kr} a été observé avec des antihistaminiques comme la terféndine et l'astémizole, des antibiotiques comme l'érythromycine et la clarithromycine, des antifongiques comme le kétoconazole et l'itraconazole². Le cisapride et la dompéridone de même que le sildénafil sont également des bloqueurs d' I_{Kr} ^{3,5}. Plusieurs antipsychotiques ont aussi été associés à un prolongement de l'intervalle QT, notamment la rispéridone, le pimozide, la clozapine, et plus récemment l'olanzapine et la quétiapine⁶. Plusieurs autres exemples de LQTS médicamenteux furent observés avec des anesthésiques généraux, des antidépresseurs, des antipaludéens.

Facteurs prédisposant au LQTS médicamenteux et aux TdP

Mutations génétiques

Des mutations génétiques dans les canaux ioniques cardiaques peuvent provoquer un LQTS dit congénital. En

Raymond Hreiche, Pharm. D., M. Sc., est étudiant au doctorat à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

Jacques Turgeon, B. Pharm., Ph. D., est doyen de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

effet, au moins sept sous-types de LQTS congénital ont été identifiés à ce jour. Les données épidémiologiques indiquent que les formes majeures de LQTS congénital seraient reliées à des mutations au sein des deux composantes lente (I_{K_S}) et rapide (I_{K_R}) du courant potassique rectificatif retardé⁷. Il est aussi connu que des patients peuvent présenter des mutations « cliniquement silencieuses » dans les gènes impliqués dans le codage de l' I_{K_S} . Ces patients présentent alors une repolarisation cardiaque d'apparence normale grâce à un courant I_{K_R} normal. Cependant, ils démontrent concrètement une réduction de leur réserve de repolarisation par la diminution d' I_{K_S} .

Ainsi, la prise d'un bloqueur d' I_{K_R} élimine le seul courant sortant principal chez ces patients et démasque la déficience latente d' I_{K_S} . Le médicament bloqueur d' I_{K_R} provoque alors un allongement important de l'intervalle QT et augmente significativement le risque de TdP par rapport aux patients ne présentant aucune mutation. De cette façon, la présence éventuelle de mutations non identifiées pourrait être un facteur majeur prédisposant aux TdP médicamenteuses. Cette notion fait naître un intérêt de génotyper les patients à risque.

Bradycardie

La repolarisation cardiaque est étroitement liée à la fréquence cardiaque. En effet, plus la fréquence cardiaque est basse, plus la repolarisation cardiaque s'effectuera lentement. Ainsi, une bradycardie importante, voire une pause, peut entraîner un prolongement de l'intervalle QT et une induction de TdP. La majorité des bloqueurs d' I_{K_R} prolonge préférentiellement et d'une façon plus prononcée le potentiel d'action à de basses fréquences de stimulation (bradycardie). Cet effet, plus connu sous le terme de « reverse rate dependence », serait relié à l'accumulation d' I_{K_S} durant une stimulation rapide (résultant en une désactivation incomplète du courant), ce qui minimiserait les effets des bloqueurs d' I_{K_R} à ces fréquences rapides. Ainsi, les bloqueurs d' I_{K_R} augmentent le risque de TdP majoritairement dans une situation de bradycardie dans la mesure où aucune accumulation d' I_{K_S} à de basses fréquences n'est possible⁸.

Sexe

Plusieurs études cliniques indiquent que les femmes sont à plus haut risque de développer des TdP induites par les médicaments. En effet, l'étude de Makkar et coll. en 1993 conclut que 70 % des 332 cas de torsades de pointes induites par des médicaments étaient observés chez des femmes⁹. De plus, au cours de l'étude SWORD (Survival with Oral d-Sotalol), le genre féminin fut identifié comme facteur de risque majeur associé à une augmentation du risque de mort par arythmie dans une population en post-infarctus du myocarde¹⁰. Plusieurs investigateurs sont d'avis que les hormones sexuelles et les variabilités intersexes dans la densité des canaux ioniques n'ont qu'un rôle

mitigé dans l'implication des différences observées entre les hommes et les femmes. Par ailleurs, nous avons proposé que les variations observées dans la pharmacocinétique des médicaments, tant en ce qui a trait aux cytochromes P450 qu'aux transporteurs membranaires, pourraient représenter un facteur majeur dans les différences liées au sexe.

Troubles électrolytiques : hypokaliémie et hypomagnésémie

Un désordre électrolytique – particulièrement une hypokaliémie – est considéré comme un facteur important de survenue de LQTS. Récemment, Roden et coll. ont démontré que le mécanisme sous-jacent au prolongement de l'intervalle QT lors d'une hypokaliémie était dû à une inactivation rapide et plus importante d' I_{K_R} , le tout provoquant une diminution globale des courants repolarisants sortants et un prolongement de la repolarisation¹¹.

Comme le potassium, une baisse de la concentration extracellulaire de magnésium fut associée à des troubles de la dépolarisation, de la repolarisation et de l'automaticité. Des niveaux bas de magnésium semblent être dépendants des concentrations de calcium et de potassium. Contrairement au potassium, le mécanisme par lequel une hypomagnésémie génère des potentiels d'action anormaux reste encore mal connu¹².

Interactions médicamenteuses

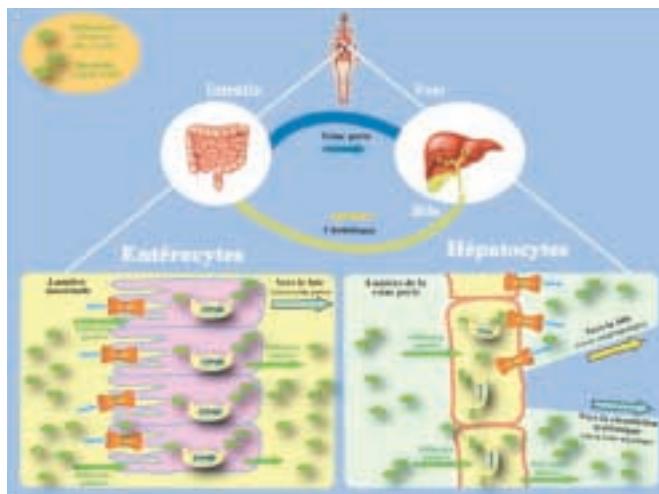
Inhibition des cytochromes P450

Les cytochromes P450 constituent une superfamille d'enzymes responsables du métabolisme de la majorité des médicaments utilisés actuellement en clinique¹³. La sous-famille CYP3A est responsable du métabolisme de plus de la moitié de ceux-ci et est présente principalement dans le foie et l'intestin grêle chez l'homme (Figure 1). Des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont démontré que plusieurs substrats des CYP3A possédaient également une conformation structurale démontrant une capacité à se lier à I_{K_R} . Utilisant cette relation, nous avons identifié plusieurs bloqueurs d' I_{K_R} , dont l'érythromycine¹⁴, le cisapride³, le dropéridol¹⁵, le pimozone¹⁶, le sildéfanyl¹⁵, la dompéridone⁴ et la rispéridone¹⁷.

Selon les principes connus de pharmacocinétique, on peut prédire que la co-administration de deux ou de plusieurs substrats des CYP3A conduit à une interaction médicamenteuse avec cette enzyme. En effet, une inhibition compétitive de l'activité des CYP3A lors de l'usage combiné de substrats de CYP3A provoque une augmentation des concentrations plasmatiques libres et totales de l'un des médicaments. Il devient ainsi possible de prédire que les concentrations tissulaires d'un de ces médicaments seront augmentées.

Si ce médicament s'accumule dans la zone cardiaque et qu'il possède une affinité pour le blocage d' I_{K_R} , on pour-

Figure 1 : Pharmacocinétique des médicaments dans l'intestin et le foie



Les médicaments sont absorbés par diffusion passive dans les entérocytes. Une partie est rejetée dans la lumière intestinale par les P-gp ou métabolisée par les CYP. Les médicaments et leurs métabolites sont ensuite véhiculés par la veine porte vers le foie où ils peuvent également être métabolisés. Ils sont ensuite sécrétés dans le canal biliaire par les P-gp ou diffusés dans la circulation systémique pour procurer l'effet pharmacologique recherché.

rait observer une prolongation plus importante du potentiel d'action et un risque élevé de TdP. Par exemple, il fut démontré que la co-administration de terfénadine et d'érythromycine conduisait à une accumulation critique de terfénadine dans le plasma et dans la zone cardiaque secondairement à l'inhibition des CYP3A par l'érythromycine. Ainsi, la terfénadine, connue pour bloquer l' I_{K_r} , s'accumulait et provoquait une prolongation importante de la repolarisation cardiaque et un risque majoré de TdP¹⁸.

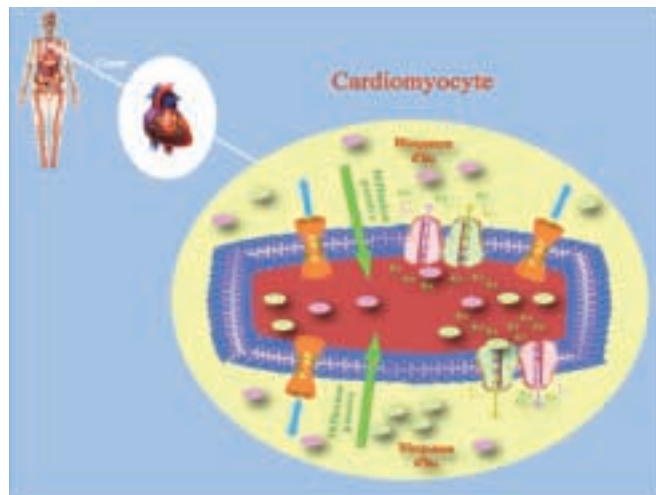
Inhibition des transporteurs ABC

L'inhibition des transporteurs ABC (ATP Binding Cassette), et particulièrement la P-glycoprotéine (P-gp), est un facteur additionnel qui pourrait aider à mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à l'induction de la prolongation de l'intervalle QT et des TdP. En utilisant l'hydrolyse de l'ATP, les transporteurs ABC sont capables de transporter à travers les membranes cellulaires une grande variété de xénobiotiques des sites intracellulaires vers le milieu extracellulaire¹⁹. Ainsi, ces transporteurs membranaires peuvent protéger les principaux organes par la modulation des concentrations intracellulaires des médicaments dans leur site d'action.

La P-gp pourrait représenter un facteur important du contrôle de la distribution des médicaments dans les tissus exprimant cette protéine en diminuant la concentration intracellulaire des médicaments substrats de ce transporteur membranaire. Par ailleurs, lors d'une diminution de l'activité des P-gp, une accumulation intracellulaire des médicaments pourrait être observée.

De récentes études suggèrent la présence de P-gp dans la zone cardiaque, le tout soutenant l'hypothèse que l'inhibition de ce transporteur pourrait conduire à une augmentation des concentrations intracardiaques des médicaments (Figure 2). Comme le site de blocage d' I_{K_r} est intracellulaire, l'augmentation des concentrations intracardiaques d'un médicament bloqueur d' I_{K_r} induirait une grande probabilité de diminution du courant repolarisant et augmenterait les risques de TdP.

Figure 2 : Interaction des médicaments bloqueurs d' I_{K_r} sur le plan cardiaque



Les médicaments bloqueurs d' I_{K_r} et d' I_{K_s} traversent la membrane plasmatique des cardiomyocytes par diffusion passive. Une partie se fixe aux canaux potassiques pour bloquer les courants « repolarisants » I_{K_r} ou I_{K_s} selon les affinités. Dans un processus de protection et de détoxification cellulaire, une autre partie est transportée activement par les P-gp vers l'extérieur de la cellule.

Nous avons récemment démontré que la prolongation de la repolarisation cardiaque par le cisapride ou la dompéridone induisait une augmentation plus importante du potentiel d'action ventriculaire chez les animaux prétraités au vérapamil (modulateur des transporteurs ABC). En effet, le traitement chronique au vérapamil semblait diminuer l'expression des P-gp dans les cardiomyocytes. Ceci augmenterait les concentrations intracellulaires bio-disponibles et induirait une augmentation de l'effet observé sans prétraitement. Pour cela, une attention particulière devrait être accordée lors de l'administration de médicaments prolongeant l'intervalle QT en association avec un substrat ou un inhibiteur des transporteurs ABC.

Plus de 50 SNP (Single Nucleotide Polymorphism) ont été identifiés dans le gène *MDR1* impliqué dans le codage de la P-gp. Les SNP en position 3435 et 2677 suscitent le plus d'intérêt, car ils ont été associés à des modifications d'expression de la P-gp ou à des variations cinétiques. Également, le génotype C3435T est associé à des variations d'expression de la P-gp. Ainsi, les personnes présentant des mutations dans les transporteurs ABC pourraient

être à risque plus élevé de développer des TdP lors de la prise d'un bloqueur d'I_{Kr}. Par ailleurs, des différences liées au sexe dans le processus de transport des substrats endogènes et exogènes ont été reportées dans différents organes chez le rat, la souris et l'homme. L'expression hépatique de la protéine P-gp est deux fois plus importante chez l'homme que chez la femme, ce qui suggère que la disposition des substrats de P-gp est différente selon le sexe et expliquerait en partie la prédisposition des femmes aux TdP.

Prise simultanée de deux ou plusieurs bloqueurs d'I_{Kr}

Nous avons vu précédemment que la co-administration de deux ou plusieurs substrats des CYP3A pouvait conduire à une interaction médicamenteuse résultant en l'augmentation des concentrations libres du bloqueur d'I_{Kr} et l'augmentation du risque de TdP. Les médicaments responsables d'une modification métabolique due à une interaction sont le plus souvent des antibiotiques macrolides ou des antifongiques imidazolés, qui sont également des bloqueurs d'I_{Kr}. Ceci a laissé croire que l'usage combiné de bloqueurs d'I_{Kr} est dangereux. Cette explication est attirante à première vue mais représente une exagération du mécanisme réel du LQTS médicamenteux.

Les données expérimentales n'appuient pas l'hypothèse que l'usage combiné de bloqueurs d'I_{Kr} cause une potentialisation des effets des médicaments. Nous avons effectué des expérimentations sur des modèles animaux avec une combinaison de bloqueurs d'I_{Kr}, tels que dofétilide et NAPA, dofétilide et érythromycine, dompéridone et kétoconazole (résultats en cours de publication). Dans tous les cas, nous observons une synergie additive partielle des bloqueurs d'I_{Kr} sur la prolongation de la repolarisation cardiaque, sans aucune potentialisation. En effet, les bloqueurs d'I_{Kr} présentent un site d'action commun, et à une certaine dose, une compétition s'établit dans le site de fixation à l'I_{Kr}, sans possibilité d'observer une majoration de l'effet, mais seulement une addition partielle.

Association d'un bloqueur d'I_{Kr} et d'un bloqueur d'I_{Ks}

Contrairement au blocage d'I_{Kr} par plusieurs agents, nous avons déjà démontré que le blocage concomitant de la composante lente (I_{Ks}) et de la composante rapide (I_{Kr}) du courant potassique rectifiant retardé conduisait à une potentialisation de la prolongation de la repolarisa-

tion cardiaque comparativement à la somme des effets du bloqueur d'I_{Kr} et du bloqueur d'I_{Ks} seuls, ce qui prédispose les patients à un risque majoré de TdP et de mort subite²⁰. En fait, le bloc concomitant des deux composantes se rapproche du scénario présent chez des patients exhibant des mutations génétiques de l'I_{Ks} (réduction de la réserve de repolarisation) lors de l'administration d'un bloqueur d'I_{Kr}.

Retour au cas

Les cas d'interactions médicamenteuses sont fréquents en pharmacothérapie, et certaines interactions sont très simples et prévisibles, n'ayant que des conséquences mineures sur l'état du patient. Par contre, d'autres sont plus complexes, comportant des effets indésirables majeurs qui peuvent être fatals et souvent imprévisibles. La proarythmie cardiaque constitue l'un des effets indésirables les plus dangereux résultant d'interactions médicamenteuses délétères telles que celles décrites dans notre cas clinique (Tableau I).

Voici donc un sommaire et une analyse de ce cas :

1) M^{me} J.K. est traitée pour sa fibrillation auriculaire avec de la quinidine, un antiarythmique de classe IA, qui possède, outre le blocage des canaux sodiques, des propriétés de prolongation de la repolarisation par blocage des courants potassiques I_{Kr} et I_{Ks}. Le risque de TdP estimé chez les patients traités à la quinidine est de 2 à 8 %. De plus, la quinidine est un substrat du CYP3A4, et un inhibiteur puissant du CYP2D6 et de la P-gp. La quinidine possède donc un risque élevé d'interactions dans le métabolisme et le transport de plusieurs médicaments.

2) La rispéridone est un antipsychotique et un bloqueur d'I_{Kr}. Le blocage d'I_{Kr} peut être observé à des concentrations légèrement supérieures à celles observées en clinique. La rispéridone est éliminée principalement par un métabolisme lié au CYP2D6 et au CYP3A4. L'administration combinée de quinidine chez cette patiente fait en sorte que les voies de métabolisme dépendantes du CYP2D6 sont éliminées. La patiente dépend donc uniquement de son activité en CYP3A4. La co-administration proposée de clarithromycine, qui est un inhibiteur puissant du CYP3A4, en association avec la rispéridone et la quinidine, deux substrats du CYP3A4, risquera donc de causer une accumulation très importante de la rispéridone et de la quinidine, avec des risques importants d'effets secondaires, incluant des TdP.

Tableau I : Interactions médicamenteuses dans le cas clinique de M^{me} J.K.

	CYP3A4	CYP2D6	P-gp	I _{Kr}	I _{Ks}
Clarithromycine	Inhibiteur	—	Inhibiteur	Inhibiteur	—
Quinidine	Substrat	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur
Rispéridone	Substrat	Substrat	—	Inhibiteur	—
Indapamide	—	—	—	—	Inhibiteur

3) L'hypertension de M^{me} J.K. est traitée avec de l'indapamide, un diurétique qui peut provoquer des pertes de potassium et augmenter le risque de TdP. Mais de façon encore plus importante, l'indapamide est un bloqueur d'I_{K_S}. En combinaison avec des bloqueurs d'I_{K_R}, il y aura une potentialisation des effets.

4) Enfin, la clarithromycine est un inhibiteur du CYP3A4, des P-gp, et d'I_{K_R}. Son introduction au régime thérapeutique causera assurément une augmentation des concentrations plasmatiques et tissulaires de quinidine et de rispéridone.

5) La patiente reçoit conjointement plusieurs bloqueurs d'I_{K_R} (quinidine, rispéridone et clarithromycine) et d'I_{K_S} (quinidine et indapamide) conjointement. Il est ainsi fort probable d'observer une prolongation importante de l'intervalle QT chez cette patiente.

6) De plus, M^{me} J.K. est plus à risque du fait qu'elle est une femme, ce qui la prédispose fortement à développer des TdP. En effet, deux tiers des patients développant des TdP sont des femmes.

7) Finalement, une hypokaliémie causée par l'indapamide pourrait être observée chez M^{me} J.K., aggravant ainsi le risque de prolongement de l'intervalle QT.

En bref, la patiente se voit prescrire trois substrats/inhibiteurs du CYP3A4, deux substrats/inhibiteurs du CYP2D6, deux substrats/inhibiteurs de P-gp, trois bloqueurs d'I_{K_R} et deux bloqueurs d'I_{K_S}. Il nous apparaît alors judicieux d'effectuer un électrocardiogramme de surface chez cette patiente afin d'évaluer un éventuel allongement de son intervalle QT. La prescription de clarithromycine nous semblerait, dans ce cas précis, d'un rapport bénéfice/risque très bas et potentiellement torsadogénique, voire fatal. Cette prescription pourrait être remplacée, à titre d'exemple, par l'association amoxicilline/acide clavulanique.

Conclusion

Il semble exister un lien étroit entre l'affinité de certains médicaments pour le courant I_{K_R}, les CYP3A4 et les P-gp. L'interaction des médicaments avec chacun des constituants de cette « triade » semble être le mécanisme clé dans la compréhension de la variabilité de la réponse pharmacodynamique de chaque individu. Ceci aboutirait *in fine* à une meilleure évaluation des rapports bénéfice/risque lors des prescriptions médicamenteuses. L'individualisation de la pharmacothérapie de chaque patient en fonction de son bagage génétique, de son dossier thérapeutique et de ses différents facteurs prédisposant aux interactions reste un élément majeur à prendre en compte.

Remerciements : Raymond Hreiche est lauréat d'une bourse des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et de Valorisation recherche Québec (VRQ). Le laboratoire de Jacques Turgeon est financé par la Fondation des maladies du coeur, le Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ) et les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC).

Pour toute correspondance :

Jacques Turgeon

Faculté de pharmacie, Université de Montréal

C.P. 6128, Succursale Centre-Ville

Montréal (Québec) H3C 3J7

Courriel : jacques.turgeon@umontreal.ca

Téléphone : (514) 343-6440

Télécopieur : (514) 343-7377

Abstract

Objective : Numerous pharmacoepidemiological studies have established that, in Canada, 10,000 patient deaths can be attributed to inappropriate use of medication. Similar studies have also shown that approximately 30% of patient hospitalizations are associated to drug related problems.

Case Summary : A patient currently treated with quinidine, risperidone and indapamide has been prescribed clarithromycin for treatment of acute sinusitis. What is the risk of clinically significant drug interactions and their consequences?

Discussion : Alterations in the metabolism or transport of medications already present in the pharmacological history of this patient can increase the risk of a prolonged QT interval. In addition, there may be increased electrophysiological effects of medications on the heart. Possible mechanisms of action will be discussed, concluding with the proposition that, as a result of drug interactions, clarithromycin use can increase the risk of torsades de pointes and sudden death.

Key Words : Cytochrome P450, drug interactions, torsades de pointes, ABC transporters, potassium channels.

Références

1. Antzelevitch C and Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:43-51.
2. Owens RC, Jr. QT prolongation with antimicrobial agents : understanding the significance. *Drugs* 2004;64:1091-124.
3. Drolet B, Khalifa M, Daleau P, Hamelin BA and Turgeon J. Block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current by the prokinetic agent cisapride underlies drug-related lengthening of the QT interval. *Circulation* 1998;97:204-10.
4. Drolet B, Rousseau G, Daleau P, Cardinal R and Turgeon J. Domperidone should not be considered a no-risk alternative to cisapride in the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Circulation* 2000;102:1883-5.
5. Geelen P, Drolet B, Rail J, Berube J, Daleau P, Rousseau G et coll. Sildenafil (Viagra) prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *Circulation* 2000;102:275-7.
6. Titier K, Girodet PO, Verdoux H, Molimard M, Begaud B, Haverkamp W et coll. Atypical antipsychotics : from potassium channels to torsade de pointes and sudden death. *Drug Saf* 2005;28:35-51.
7. Moss AJ. Long QT Syndrome. *JAMA* 2003;289:2041-4.
8. Jurkiewicz NK and Sanguinetti MC. Rate-dependent prolongation of cardiac action potentials by a methanesulfonanilide class III antiarrhythmic agent. Specific block of rapidly activating delayed rectifier K⁺ current by dofetilide. *Circ Res* 1993;72:75-83.
9. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD and Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993;270:2590-7.
10. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF et coll. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet* 1996;348:7-12.
11. Yang T, Snyders DJ and Roden DM. Rapid inactivation determines the rectification and [K⁺]_o dependence of the rapid component of the delayed rectifier K⁺ current in cardiac cells. *Circ Res* 1997;80:782-9.
12. Chakraborti S, Chakraborti T, Mandal M, Mandal A, Das S and Ghosh S. Protective role of magnesium in cardiovascular diseases : a review. *Mol Cell Biochem* 2002;238:163-79.
13. Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ et coll. P450 superfamily : update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996;6:1-42.
14. Daleau P, Lessard E, Groleau MF and Turgeon J. Erythromycin blocks the rapid component of the delayed rectifier potassium current and lengthens repolarization of guinea pig ventricular myocytes. *Circulation* 1995;91:3010-6.
15. Drolet B, Zhang S, Deschenes D, Rail J, Nadeau S, Zhou Z et coll. Droperidol lengthens cardiac repolarization due to block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1597-604.
16. Drolet B, Rousseau G, Daleau P, Cardinal R, Simard C and Turgeon J. Pimozide (Orap) prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current in native cardiac myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001;6:255-60.
17. Drolet B, Yang T, Daleau P, Roden DM and Turgeon J. Risperidone prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:934-7.
18. Woosley RL, Chen Y, Freiman JP and Gillis RA. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA* 1993;269:1532-6.
19. Silverman JA, Multidrug-resistance transporters, in Membrane transporters as drug targets, Amidon and Sadée, Editors. 1999, Kluwer Academic/Plenum : New York, p. 353-387.
20. Geelen P, Drolet B, Lessard E, Gilbert P, O'Hara GE and Turgeon J. Concomitant Block of the Rapid (I(Kr)) and Slow (I(Ks)) Components of the Delayed Rectifier Potassium Current is Associated With Additional Drug Effects on Lengthening of Cardiac Repolarization. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1999;4:143-150.