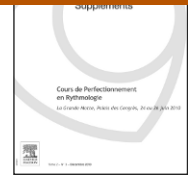




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



Les effets pro-arythmiques des médicaments

Arrhythmogenic effects of drugs

J.-L. Pasquié^{*1,2}, F. Massin¹, F. Leclercq¹, T.-T. Cung¹,
 J.-M. Davy², R. Grolleau¹

¹CHU Montpellier, Département de Cardiologie, Hôpital Arnaud de Villeneuve,
 371 av Doyen Gaston Giraud, 34000 Montpellier, France

²INSERM U637, Hôpital Arnaud de Villeneuve, 371 av Doyen Gaston Giraud, Montpellier,
 F-34295.

MOTS CLÉS

Médicaments ;
 Effet pro-arythmique ;
 Torsade de pointe ;
 QT long acquis ;
 Homéostasie calcique intracellulaire

Résumé

Les effets pro-arythmiques des médicaments sont fréquents et graves, et sont associés à une surmortalité non négligeable. La polymédication augmente le nombre d'effets indésirables et d'interactions graves voire mortelles. Certains sont facilement évitables. Cependant, au-delà de l'allongement de l'intervalle QT, d'autres mécanismes peuvent avoir un rôle majeur comme les dysfonctions du RyR2, responsable d'arythmie calcium-dépendantes par surcharge calcique intracellulaire, avec apparition de post-dépolarisations tardives, sans modifications de l'intervalle QT. Les bloqueurs des canaux sodiques sont également un problème sérieux de part le risque de démasquer ou d'aggraver une dysfonction du canal sodique chez des patients atteints de syndrome de Brugada asymptomatique ou non. Leur dépistage à un stade précoce du développement des médicaments peut avoir un intérêt majeur.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Acquired long QT;
 Torsade de pointe;
 Drugs;
 Arrhythmogenic effect;
 Calcium homeostasis

Summary

The cardiac safety of new and marketed drugs is a major concern for public authorities, patients, physicians as well as pharmaceutical companies. Lethal adverse drug reactions are indeed a leading cause of death worldwide and increase at a greater rate than the increase in total hospital admission. The increasing use of polypharmacy in current clinical practice is also associated to a growing number of side effects and interactions leading to fatal adverse events. Measurement of the QT interval is an established, albeit incomplete, approach to assess the proarrhythmic risk of a drug. Ventricular arrhythmia (VA) can be caused by a QT-prolonging drug inducing abnormal repolarization of the action potential (AP) of ventricular cardiomyocytes. Emerging evidence, derived from recent

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jl-pasquie@chu-montpellier.fr (Jean-Luc Pasquié)

understanding of these mechanisms and of similar mechanisms reported for heart failure (HF), suggest that diastolic Ca^{2+} leak from the sarcoplasmic reticulum (SR) related to RyR2 dysfunction can induce Ca^{2+} dependent arrhythmia. In this report, we review mechanisms underlying drug-induced arrhythmogenic effects and Ca^{2+} dependent arrhythmia, and, for the latter, we discuss some of the issues associated to worsening of cardiac arrhythmias. © 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le serment d'Hippocrate nous rappelle que lorsqu'on soigne un patient il existe un principe fondamental qui est *Primum non nocere*. La sécurité d'emploi des médicaments est pour les médecins comme pour l'industrie pharmaceutique et les instances réglementaires un problème majeur. En effet, les médicaments par leurs effets indésirables peuvent être responsables d'iatrogénie [1]. De plus, les effets indésirables létaux sont la cinquième cause de décès aux États-Unis [2]. L'augmentation de la pathologie iatrogène est supérieure à l'augmentation des hospitalisations toutes causes confondues. Ainsi, en 2005, on a noté 76 692 admissions pour iatrogénie en Angleterre [3]. La polymédication augmente le nombre d'effets indésirables et d'interactions graves voire mortelles [2].

La mesure de l'intervalle QT est une approche ancienne, reconnue, établie du risque pro-arythmique d'une molécule [4-6]. Cependant, des facteurs additionnels génétiques et environnementaux viennent se surajouter à l'effet propre des médicaments [7]. La mesure de l'intervalle QT est donc un marqueur imparfait car d'autres mécanismes coexistent pour expliquer les effets indésirables, en particulier pro-arythmiques, des médicaments [8].

Dans cette revue, nous allons aborder de façon schématique les principaux mécanismes qui peuvent être à l'origine d'un effet pro-arythmique des médicaments.

QT long médicamenteux

L'allongement acquis de l'intervalle QT est la cause la plus fréquente de QT long [4-6]. La première cause est médicamenteuse par modification de l'équilibre des courants repolarisants du potentiel d'action (Fig. 1) [4-6]. De très nombreuses classes de médicaments allongent le QT et parmi les plus connues on peut citer les antihistaminiques, certains antibiotiques, les neuroleptiques et bien sûr les anti-arythmiques. Mais la liste est infiniment longue et en cas de doute, il faut se référer à des listes que l'on trouve très facilement sur des sites Internet dédiés au QT longs. On définit un QT long par son écart par rapport aux valeurs usuelles. Pour le mesurer, la formule la plus couramment utilisée est la formule de Bazett « $QTc = QT/\sqrt{RR}$. On considère le QT long s'il est supérieur à 420 ms chez l'homme et 440 ms chez la femme ». Cinq à dix pour cent des allongements médicamenteux de l'intervalle QT seraient favorisés par une prédisposition génétique (mutation) [7].

C'est en 1980 que la relation entre allongement médicamenteux du QT et torsade de pointe a été clairement établie

(Fig. 2). Cette date a initiée le retrait ou le début de la restriction d'usage de certains médicaments (Fig. 3). En 1997, l'*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA) a défini des limites strictes d'allongement de l'intervalle QT lors du développement d'un médicament. Ainsi, un allongement de QT > 30-60 ms était à surveiller et un allongement de QT > 60 ms était considéré comme très dangereux (surtout si $QTc > 500$ ms). Tous les détails peuvent être retrouvés à l'adresse : <http://www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/swp/098696>. En 2005, la FDA a défini le seuil d'alerte à 5 ms, un allongement > 20 ms devenant éliminatoire (<http://www.fda.gov/CbER/gdlns/iche14qtc.htm>) [9].

Si l'on considère les médicaments sur le marché, on observe que le risque d'arrêt cardiaque hospitalier de patients traités avec des médicaments non-cardiaques allongeant le QT est multiplié par deux [10]. La polymédication augmente le risque avec plus de 100 000 DC/an aux États-Unis. Ce risque est fonction du nombre de médicaments et des doses. D'autre part, il existe des interactions pharmacologiques (pharmacogénomique ?) en particulier au niveau du CYP3A qui viennent potentialiser l'effet sur la prolongation de l'intervalle QT. Le risque de torsade de pointe augmente également en cas de cardiopathie sous-jacente. Dans l'étude de Straus et al. [11], 3 105 hommes et 4 878 femmes de 55 ans et plus ont été suivis sur 6,7 ($\pm 2,3$) ans. Dans cette cohorte 125 morts subites ont été observées et reliées à un effet pro-arythmogène du traitement. Le facteur de risque principal associé qui a pu être retrouvé par analyse multivariée de l'allongement du $QTc > 450/470$ ms qui multiplie par trois le risque de mort subite après ajustement pour l'âge, le sexe, le BMI, le niveau de pression artérielle, de cholestérol, le diabète, un antécédent d'infarctus, l'insuffisance cardiaque et la fréquence cardiaque. Dans cette étude, le risque relatif de décès est multiplié par 8 au-delà de 68 ans.

Les traitements anti-arythmiques sont quasiment constamment associés à un allongement du QT et peuvent être responsables de torsades de pointe parfois fatales. Les plus fréquemment en cause sont les anti-arythmiques de classe I surtout la et Ic mais aussi des classe III comme le sotalol ou l'amiodarone qui, probablement par son effet multicanal, jouant à la fois sur des courants entrants dépolarisants et des courants sortants repolarisants, n'a été que très rarement associée à des torsades de pointe contrairement aux autres anti-arythmiques [6,12].

Certains facteurs associés vont pouvoir favoriser la survenue de torsade de pointe : hypokaliémie (prise de diurétiques, diarrhée, ...), insuffisance rénale (déshydratation ?), l'âge et les polymédications, mais aussi le sexe féminin et une probable sensibilité génétique (QT long congénital infraclinique ?).

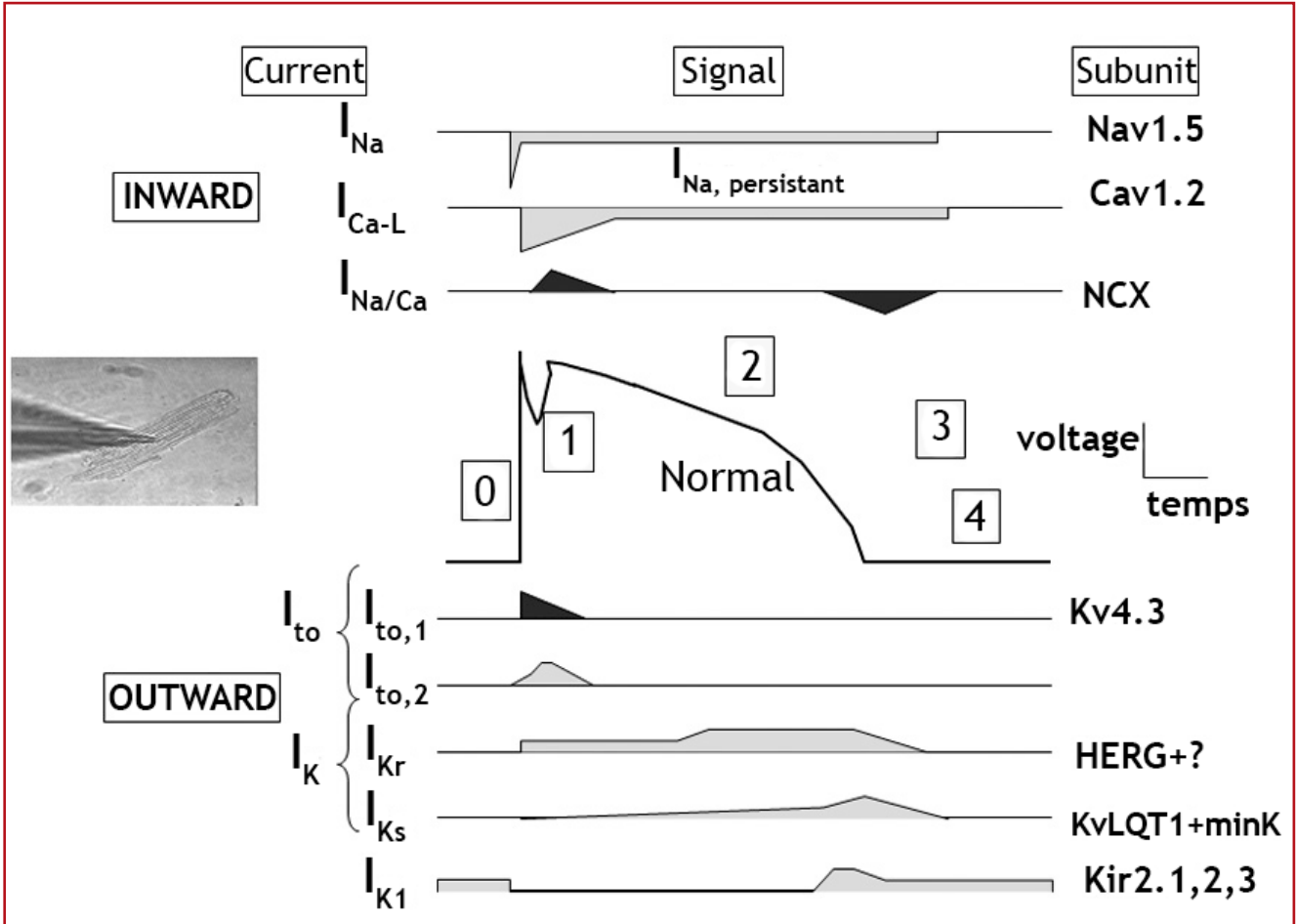


Figure 1. Représentation des courants participants aux différentes phases du potentiel d'action avec des courants entrants dépolarisants et des courants sortants repolarisants. La perte de l'équilibre entre ces deux flux est à l'origine de modifications du potentiel d'action, elles-mêmes à l'origine d'arythmies.

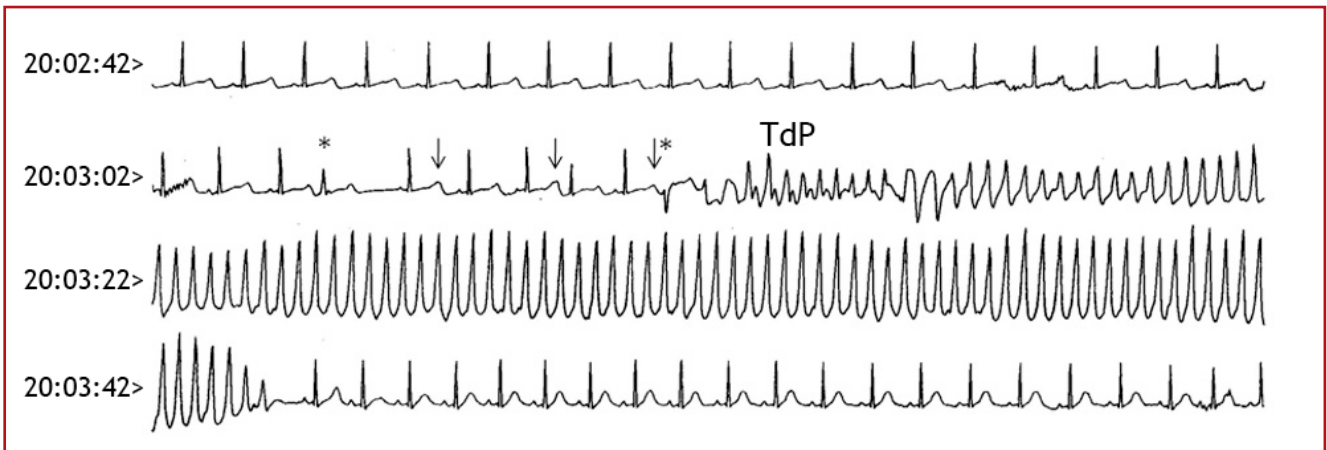


Figure 2. Intoxication volontaire au sotalol chez une femme jeune. Il faut remarquer l'allongement de l'intervalle QT, l'alternance du QT dans les secondes précédant le démarrage de la torsade de pointe qui s'arrête spontanément. A noter, le raccourcissement du QT après l'arrêt du trouble du rythme.

Il existe une volonté affirmée des compagnies pharmaceutiques et des agences de régulation de déterminer le plus précocement possible le potentiel « torsadogène » d'un médicament en développement afin d'améliorer sa sécurité

d'emploi. Pour cela, sont réalisés des tests *in vitro* (en particulier sur I_{kr} et la durée du potentiel d'action), des tests *in vivo* chez l'animal, des études cliniques phases I et II au cours desquelles sont évalués le QTc, la fréquence cardiaque

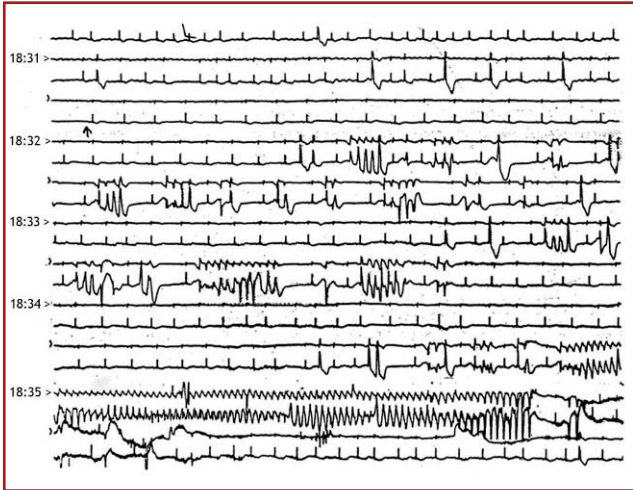


Figure 3. Patiente âgée de 80 ans en fibrillation auriculaire récente. Injection intra veineuse de dofétilide pour la réduction. Allongement du QT et apparition de torsades de pointe après le retour en rythme sinusal.

et la morphologie onde T. Cela peut déboucher sur l'arrêt du développement ou des tests supplémentaires ('Thorough Study'). Actuellement un allongement du QTc > 10 ms conduit à une évaluation complémentaire ou au retrait du médicament. Ce n'est qu'après tout cela que sont conduites des études cliniques chez l'homme [4-6].

Modifications de l'homéostasie calcique Mort subite et surcharge calcique : le lien

Au cours de chaque battement cardiaque, la dépolarisation de la membrane cellulaire des cardiomyocytes ouvre les canaux calciques de type-L situés au niveau des tubules transverses (TT), ce qui produit un influx de Ca^{2+} extracellulaire dans le cytoplasme (Fig. 4) [12-14]. Ce « courant » calcique déclenche une libération massive de Ca^{2+} stocké dans le RS en provoquant une ouverture synchronisée de protéines appelées RyR2 (Ca^{2+} -induced Ca^{2+} -release). Le RyR2 est un complexe macromoléculaire très régulé dont le pore est un

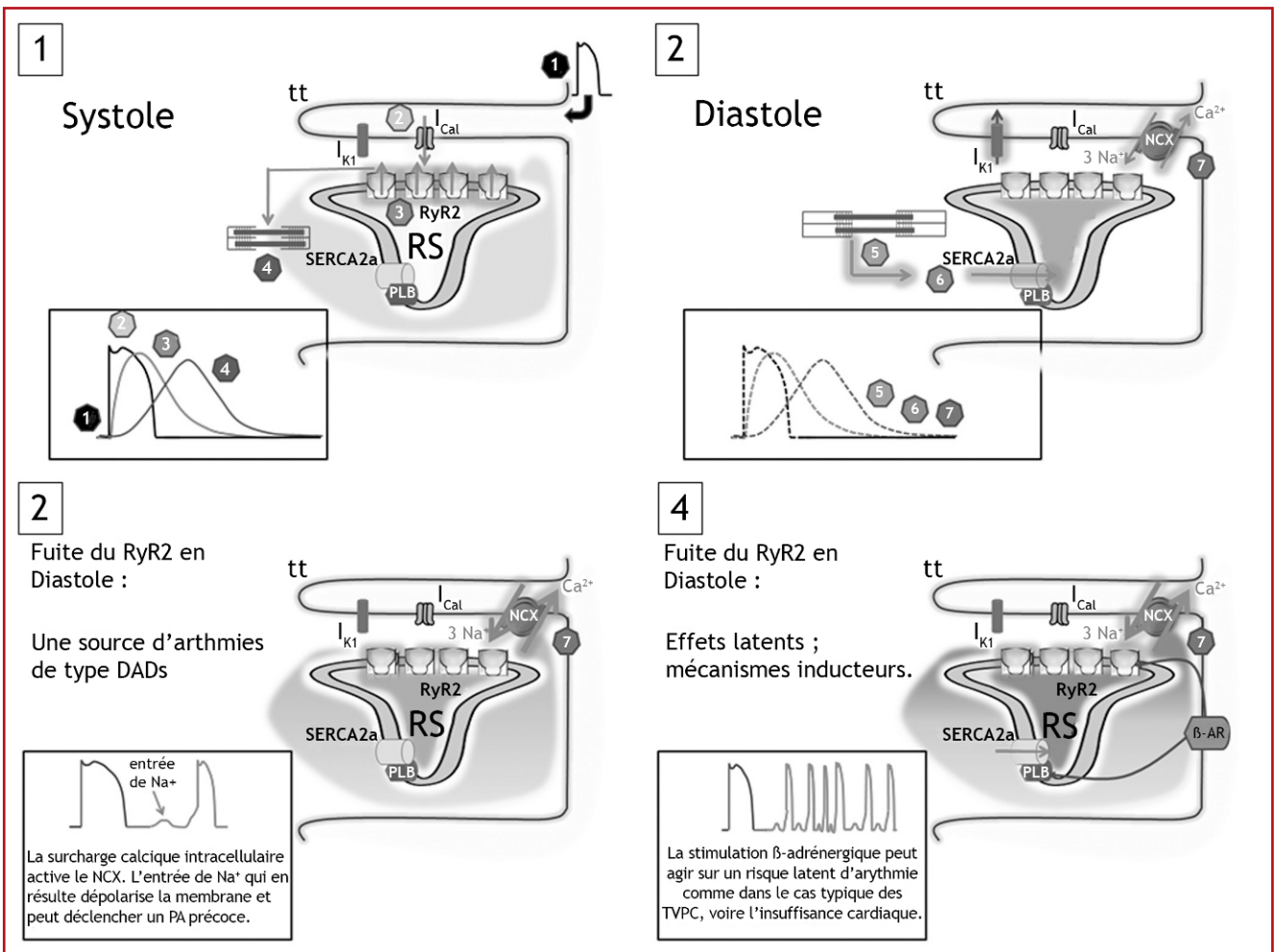


Figure 4. Homéostasie calcique et couplage excitation-contraction à l'état de base (partie 1 et 2). Fuite du RyR2 en diastole dans l'insuffisance cardiaque (partie 3) responsable d'une surcharge calcique intracellulaire, source de post-dépolarisations tardives. En présence d'une stimulation bêta adrénérique (partie 4), le calcium cytosolique augmente encore et déclenche des arythmies.

homotétramère composé de quatre sous-unités associées. Son ouverture et sa fermeture sont régies par le Ca^{2+} . Une augmentation du Ca^{2+} cytosolique ($< 0,1 \mu\text{M}$ en diastole) à $1 \mu\text{M}$ ouvre le RyR2. Des concentrations beaucoup plus élevées l'inactivent (le ferment) ; ce qui arrive après la libération massive de Ca^{2+} du RS en systole. En plus de nombreux mécanismes endogènes de régulation par différents protéines auxiliaires et mécanismes de phosphorylation, le RyR2 est régulé par de nombreux agents pharmacologiques comprenant entre autres la ryanodine (par définition), la caféine, les aminophyllines, le dantrolène, le rouge de ruthénium, des métaux lourds, des anesthésiques... [12].

Le mécanisme de Ca^{2+} -induced Ca^{2+} -release amplifie considérablement le signal initial de Ca^{2+} entrant via les canaux calciques de type L et fournit la quantité de Ca^{2+} nécessaire pour l'activation des protéines contractiles pendant la systole. Cette séquence d'événements conditionne le processus de « couplage excitation-contraction », mécanisme fondamental pour le développement de la contraction cardiaque. La relaxation se produit lorsque le Ca^{2+} cytoplasmique est re-stocké dans le RS par la pompe Ca^{2+} -ATPase SERCA et/ou expulsé de la cellule par l'échangeur Na^{+} - Ca^{2+} (NCX) qui présente la particularité d'être électrogénique. Trois ions Na^{+} entrent dans la cellule pour permettre l'extrusion d'un ion Ca^{2+} , la charge nette entrante générant une dépolarisation spontanée en diastole (Fig. 4).

Si au niveau de l'organe on considère que les arythmies ventriculaires dans l'insuffisance cardiaque sont essentiellement dues à des phénomènes de réentrées, au niveau cellulaire elles peuvent provenir d'un déséquilibre entre courants dépolarisants et courants repolarisants au niveau du potentiel d'action. L'allongement du potentiel d'action résulte en grande partie d'une diminution de courants potassiques repolarisants et, à un moindre degré, d'un ralentissement de l'inactivation du courant calcique (qui dépend de la charge calcique du RS) pendant la systole. L'insuffisance cardiaque est également associée à des changements importants des mouvements intracellulaires de Ca^{2+} . Ces changements incluent une diminution du contenu en Ca^{2+} du RS, à cause : (i) d'une réduction du re-stockage du Ca^{2+} dans le RS, liée à une diminution de l'expression de la SERCA, (ii) d'une fuite du Ca^{2+} hors du RS, occasionnée par des ouvertures inopportunes des RyR2 en diastole. La diminution du Ca^{2+} du RS participe à la diminution du transitoire calcique et de la contraction. La diminution de la reprise du Ca^{2+} cytoplasmique par la SERCA rend compte de la phase de relaxation ralentie de la contraction, malgré l'activité une augmentation d'expression et/ou de fonction du NCX qui a pour objectif d'extruder une partie du Ca^{2+} intracellulaire et donc, de limiter la surcharge calcique délétère [12]. Le RyR2 joue un rôle clé dans le contrôle de l'homéostasie calcique intracellulaire (Fig. 4) puisque sa fermeture normale pendant la diastole empêche la fuite du Ca^{2+} du RS et favorise, de ce fait, la charge pour la prochaine systole [12,13]. Par conséquent, une incontinence chronique du RyR2 occasionnant une fuite de Ca^{2+} chronique a un impact majeur, non seulement sur la contraction mais aussi sur le déclenchement des arythmies induites par toute surcharge calcique intracellulaire par le biais de post-dépolarisations tardives (DAD).

Comment l'hyperactivité des RyR2 pendant la diastole peut-elle être traduite en signalisation aberrante et en induction d'activité électrique anormale de type DADs ? Une

interprétation commune est que, à la fois dans les TVPC et dans l'insuffisance cardiaque, le substrat principal des DADs est la surcharge calcique intracellulaire — liée en particulier à une ouverture anormale des RyR2 en diastole — qui active un courant entrant transitoire (Iti) via le NCX électrogénique. La surcharge calcique intracellulaire pourrait également inhiber le courant IK1, dans l'insuffisance cardiaque et peut-être aussi dans les TVPC. IK1 a un rôle fondamental dans le contrôle du potentiel de membrane diastolique des cardiomyocytes et permet la bonne repolarisation du PA au cours de la phase tardive du plateau. On pense que l'activation concomitante d'Iti et la diminution d'IK1 par la surcharge calcique agissent de manière synergique pour déstabiliser le potentiel diastolique de repos de la membrane, réunissant ainsi des conditions favorables pour des dépolarisations spontanées et inopportunes, et ainsi l'occurrence de DADs. Un tel phénomène est connu depuis longtemps et correspond à l'intoxication digitalique (Fig. 5) [15-17]. Cependant, d'autres molécules comme la milrinone (phosphodiesterase III inhibiteur) ont un effet similaire et leur utilisation a été interrompue en raison d'une surmortalité en l'absence de tout allongement de l'intervalle QT [18].

Une stimulation sympathique (B-adrénergique) préservée (ou éventuellement une activation parallèle de la voie de phosphorylation par la protéine kinase AMPc dépendante) est impliquée dans le déclenchement des arythmies Ca^{2+} -dépendantes des TVPC et dans l'insuffisance cardiaque. On s'attend en effet à ce que la stimulation B-adrénergique (ou toute stimulation équivalente) augmente la charge en Ca^{2+} du RS avec, comme conséquence directe, une augmentation de la fuite du Ca^{2+} dans le cytoplasme via les RyR2 perméables en diastole (Fig. 4). Ainsi, un risque latent de déclenchement de DADs peut donc être augmenté par la stimulation B-adrénergique ou la voie PKA-dépendante. Une augmentation de la sensibilité du RyR2 au Ca^{2+} de la lumière du RS (pour les TVPC) et/ou de la charge du RS en amont constituent des mécanismes probables. Par ailleurs, bien que cela soit controversé, un processus d'hyperphosphorylation du RyR2 par la PKA pourrait aussi être impliqué pour expliquer l'instabilité du canal en diastole [8].

Si des modifications de l'homéostasie calcique sont associées à des arythmies potentiellement létales en l'absence de tout allongement du QT, la question se pose de la façon d'estimer le risque d'arythmies calcium-dépendantes. Cela pourrait passer par des tests *in vivo* (effort, injection d'agents B-adrénergiques ?) ou *in vitro*. Il n'y a cependant pas pour l'instant de screening rapide disponible. Des techniques d'approche seraient de mesurer le Ca^{2+} diastolique et transitoire (sparks calciques) par microscopie confocale ou d'utiliser des lignées de cellules hôtes exprimant RyR2 (HEK293, cell. embryonnaires rénales, lignée cardiaque HL-1).

Anti-arythmiques de classe I

Lorsqu'on parle d'effet pro-arythmique, les anti-arythmiques de classe I en particulier les Ic sont principalement connus par les résultats désastreux de l'étude CAST publiés en 1989 [19]. Dans cette étude, il est apparu une surmortalité chez des patients en post infarctus traités par anti-arythmiques de classe Ic pour supprimer des extrasystoles ventriculaires au

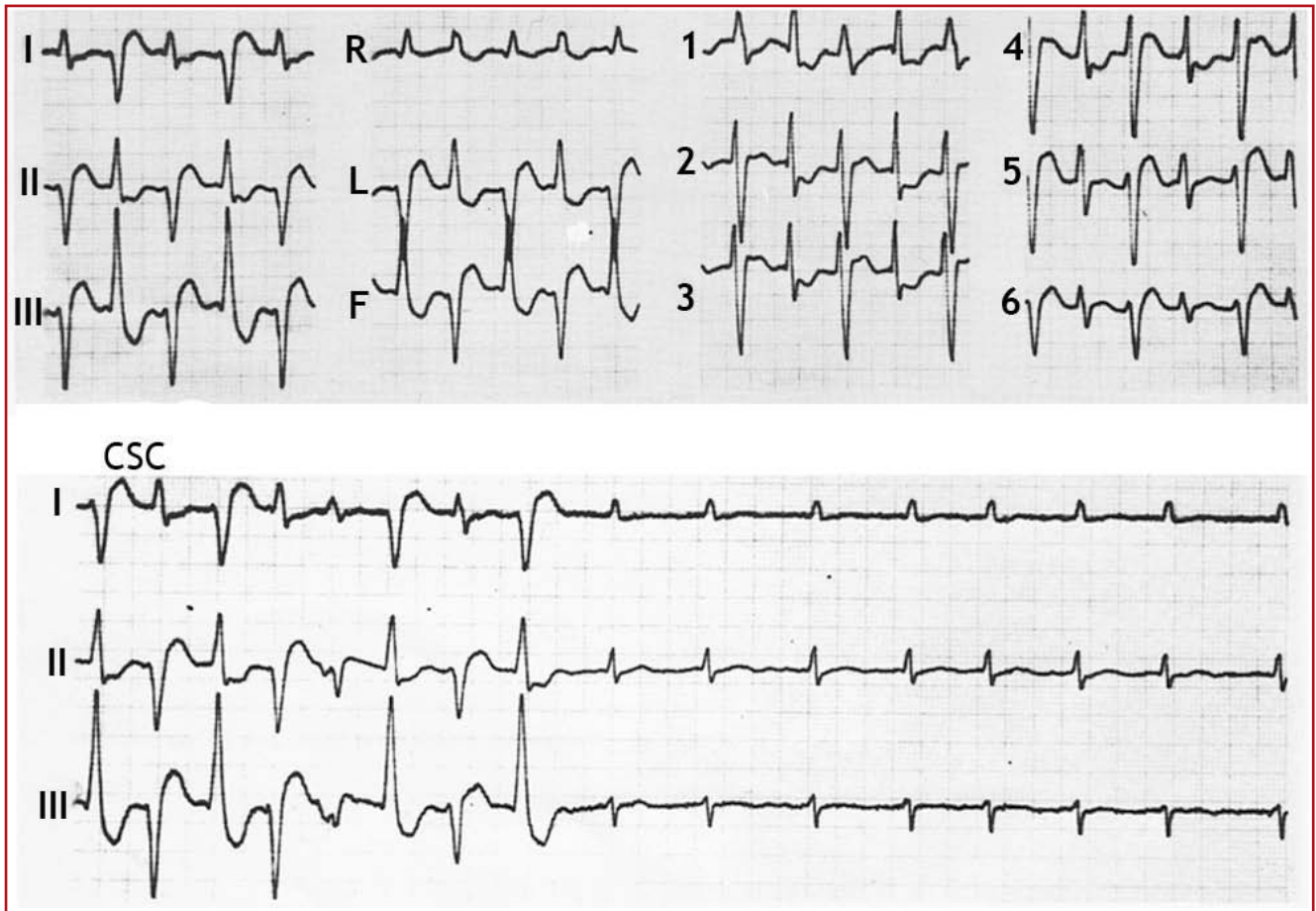


Figure 5. Aspect de tachycardie ventriculaire bidirectionnelle due à une intoxication digitalique. Arrêt au massage sinocarotidien.

Holter. L'analyse a montré que les deux éléments péjoratifs déterminants étaient la fraction d'éjection ventriculaire gauche et la largeur des QRS. Cependant, cette classe thérapeutique est associée à deux autres phénomènes : des flutters 1/1 et des Brugada induits.

Anti-arythmiques de classe I et flutter dit « quinidinique »

En présence d'un flutter commun, une complication classique du traitement anti-arythmique (Ia ou Ic) est le ralentissement du cycle permettant une conduction AV en 1/1 d'où découle une accélération extrêmement importante de la fréquence ventriculaire appelée flutter quinidinique qui est un flutter 1/1. C'est pour cette raison que les recommandations préconisent l'adjonction d'un traitement bêtabloquant afin de dégrader la conduction nodale.

Bloqueurs du canal sodique : Brugada induits

La présence d'un syndrome de Brugada de type I a été reliée à la survenue d'événements rythmiques létaux. De nombreux

médicaments bloquant le canal sodique lent comme les anti-arythmiques de classe I peuvent induire un syndrome de Brugada. Bien sûr, ces médicaments doivent être évités chez les patients connus comme porteurs d'un syndrome de Brugada au même titre que l'importance du traitement de la fièvre (Fig. 6). Comme pour le QT long, ces listes de médicaments sont consultables sur les sites des sociétés savantes [20,21] ou les sites spécialisés sur le syndrome de Brugada, mais il faut retenir que tous les anti-arythmiques bloquant le canal sodique ou ralentissant la fréquence cardiaque doivent être évités de même que la plupart des médicaments psychotropes, certains anesthésiques comme le propofol ou la bupivacaïne ou d'autres substances telles que l'alcool ou la cocaïne.

WPW et accélération de la conduction

Enfin, un cas de figure rare mais classique est l'accélération de la conduction ventriculaire chez un patient porteur d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White en fibrillation auriculaire pouvant dans le pire des cas favoriser la transformation en fibrillation ventriculaire. Cela est possible soit par le raccourcissement de la période réfractaire effective antérograde de la voie accessoire sous l'effet de catécholamines ou de digitaliques, soit par le ralentissement voire le blocage de la conduction nodale par exemple par injection d'ATP.



Figure 6. Patient de 52 ans traité par flécaïnide pour fibrillation atriale paroxystique depuis un an. Hospitalisation pour syndrome grippal et palpitations. Apparition d'un aspect de Brugada de type 1 associé à des extrasystoles ventriculaires.

Conclusion

Les effets pro-arythmiques des médicaments sont fréquents et graves et sont associés à une surmortalité non négligeable. Certains sont facilement évitables. Cependant, au-delà de la mesure de l'intervalle QT d'autres mécanismes peuvent avoir un rôle majeur. Leur dépistage à un stade précoce du développement des médicaments peut avoir un intérêt majeur.

Conflits d'intérêts

J.-L. Pasquié : Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Saint Jude Medical, Medtronic, sanofi-aventis, Biotronik, Sorin) ; Interventions ponctuelles : activités de conseil (Saint Jude Medical, Sorin, sanofi-aventis, Biogen) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Saint Jude Medical, sanofi-aventis, Sorin, Biotronik, Biogen) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (Saint Jude Medical, sanofi-aventis, Sorin, Biotronik, Biogen).

F. Massin, F. Leclercq, T.T. Cung : aucun.

J.-M. Davy : Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Saint Jude Medical, Medtronic, Sanofi-aventis, Biotronik, Sorin, Boston, Resmed) ; Interventions ponctuelles : activités de conseil (Medtronic, Sanofi-aventis, MSD, Novartis) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Medtronic, Sanofi-aventis, MSD, Novartis, Boehringer).

R. Grolleau : Conférences : invitations en qualité d'intervenant (sanofi-aventis).

Références

- [1] Carpentier D, Zuckler EJ, Avorn J. Drug-review and safety problems. *N Eng J Med* 2008;358:1354-61.
- [2] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5.
- [3] Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, et al. Trends in hospital admissions for adverse drug reac-

- tions in England: Analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clin Pharmacol* 2007;25:7-9.
- [4] Ahmad K, Dorian P. Drug-induced QT prolongation and proarrhythmia: An inevitable link? *Europace* 2007;9:16-22.
- [5] Kowey PR, Malik M. The QT interval as it relates to the safety of non cardiac drugs. *Eur Heart J* 2007;9:3-8.
- [6] Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013-22.
- [7] Roden DM. Long QT syndrome: Reduced repolarization reserve and the genetic link. *J Intern Med* 2006;259:59-69.
- [8] Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: The majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm* 2005;2:569-74.
- [9] Shah RR. Drugs, QTc interval prolongation and final ICH E14 guideline: An important milestone with challenges ahead. *Drug Saf* 2005;28:1009-28.
- [10] De Bruin ML, Langendijk PN, Koopmans RP, Wilde AA, Leufkens HG, Hoes AW. In-hospital cardiac arrest is associated with the use of non-antiarrhythmic QTc-prolonging drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:216-23.
- [11] Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2006;17:47:362-7.
- [12] JL Pasquié, S Richard. Prolongation in QT interval is not predictive of Ca²⁺-dependent arrhythmias: Implications for drug safety. *Exp Opin Drug Safety* 2009;8:1-16.
- [13] George CH, Jundi H, Thomas NL, Fry DL, Lai FA. Ryanodine receptors and ventricular arrhythmias: Emerging trends in mutations, mechanisms and therapies. *J Mol Cell Cardiol* 2007;42:34-50.
- [14] Levi AJ, Dalton GR, Hancox JC, Mitcheson JS, Issberner J, Bates JA, et al. Role of intracellular sodium overload in the genesis of cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:700-21.
- [15] Rosen MR, Gelband H, Merker C, Hoffman BF. Mechanisms of digitalis toxicity: Effects of ouabain on phase 4 of canine Purkinje fiber transmembrane potential. *Circulation* 1973;47:681-9.
- [16] Lederer WJ, Tsien RW. Transient inward current underlying arrhythmogenic effects of cardiotonic steroids in Purkinje fibers. *J Physiol* 1976;263:73-100.
- [17] Poindexter BJ, Feng W, Dasgupta A, Bick RJ. Oleandrin produces changes in intracellular calcium levels in isolated cardiomyocytes: A real-time fluorescence imaging study comparing adult to neonatal cardiomyocytes. *J Toxicol Environ Health A* 2007;70:568-74.
- [18] Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Benza R, Bourge R, Colucci WS, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002;287:1541-7.
- [19] The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406-12.
- [20] Postema PG, Wolpert C, Amin AS, Probst V, Borggreffe M, Roden DM, et al. Drugs and Brugada syndrome patients: Review of the literature recommendations, and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org). *Heart Rhythm* 2009;6:1335-41.
- [21] Yap YG, Behr ER, Camm AJ. Drug-induced brugada syndrome. *Europace* 2009;11:989-94.