

## Interval QT

Elektrokardiografický interval QT je mírou délky depolarizace a repolarizace srdečních komor. Začíná tedy zahájením depolarizace komor (komplexem QRS) a končí jejich úplnou repolarizací (konec vlny T). Proto se také někdy označuje jako elektrická systola. Běžná délka nekorigovaného intervalu QT je 300–500 ms. Tato délka se zkracuje se stoupající srdeční frekvencí. Z tohoto důvodu se často používají různé korekce na tepovou frekvenci, jejíž výsledkem je tzv. korigovaný interval QT (QTc) (1). Mezi běžné užívané vzorce patří výpočet podle anglického fyziologa Henryho Cuthbert Bazetta, kdy se interval QT podělí druhou odmocninou délky srdečního cyklu (intervalu RR) v sekundách, nebo podle dánského lékaře Ejnara Fridericia, jehož vzorec je velmi analogický, a používá jen třetí místo druhé odmocniny délky srdečního cyklu. Posledně jmenovaná korekce je v současné době považována Americkou lékovou agenturou FDA za standard, zatímco Bazettova korekce se používá spíše k diagnostice geneticky daného dlouhého QT syndromu. Žádná korekce není ovšem optimální, např. více používaný výpočet podle Bazetta zkresluje reálné situace zejména při extrémních srdečních frekvencích (1–4). Definice normálního QTc se různí. Většinou se za abnormálně prodloužený QT interval považují hodnoty QTc nad 440 ms u mužů a 460 ms u žen. Komorová tachyarytmie typu *torsade de pointes* vzniká většinou až při hodnotách nad 500 ms (1, 2, 4).

## Molekulární faktory ovlivňující délku intervalu QT

Principiálně se délka intervalu QT mění při změnách v délkách rychlé depolarizace, fáze *plateau* a pozdní repolarizace. Ve většině klinických situací je reálně z největší míry určena délkou pozdní repolarizace, která je dána primárně silou pozdních repolarizujících draslíkových proudů, které ji zkracují. Navíc prodloužení intervalu QT díky samotnému ovlivnění fáze *plateau* akčního potenciálu srdečních buněk, tedy bez prodloužení pozdní repolarizace, se nejeví nebezpečně z hlediska rizika *torsade de pointes* (5). Klinicky je prodloužení intervalu QT dané genetickými abnormalitami (vrozené formy), poškozením daným strukturální srdeční chorobou a/nebo

Tab. 1. Nejčastější příčiny geneticky daného syndromu dlouhého QT intervalu

Patologická jednotka	Molekulární podklad	Prevalence v rámci případů vrozeného dlouhého intervalu QT
Syndrom dlouhého intervalu QT 1*	Mutace v genu <i>KCNQ1</i> kódujícím pór tvořící podjednotku kanálu zprostředkujícího proud $I_{Ks}$ (Kv 7.1)	40–45 %
Syndrom dlouhého intervalu QT 2	Mutace v genu <i>KCNH2</i> ( <i>hERG</i> ) kódujícím pór tvořící podjednotku kanálu zprostředkujícího proud $I_{Kr}$ (Kv 11.1)	40 %
Syndrom dlouhého intervalu QT 3	Mutace v genu <i>SCN5A</i> kódujícím pór tvořící podjednotku napěťově řízených sodíkových kanálů $Na_v1.5$	5–10 %

\*patří zde i závažný Jervellův a Lange-Nielsenův syndrom, a to v případě, že obě alely jsou zmutovány.

inhibicí či nedostatečnou aktivitou pozdních repolarizujících draslíkových proudů ( $I_{Kr}$ , ziskané formy).

Geneticky dané vrozené formy zahrnují ve většině případů mutace v pomalé ( $I_{Ks}$ ) či rychlé komponentě ( $I_{Kr}$ ) nebo regulačních proteinech těchto draslíkových kanálů (např. geny *KCNE1*, *KCNE2*) zprostředkávajících zmíněný pozdní repolarizující  $I_{Kr}$  proud nebo také v napěťově řízených sodíkových kanálech kódovaných genem *SCN5A*. V posledně jmenovaném případě nedochází po jimi zprostředkované rychlé depolarizaci k okamžité inaktivaci těchto sodíkových kanálů, a vtok sodíku tak pokračuje i v dalších fázích akčního potenciálu a prodlužuje tak jeho délku. Podobně je znám syndrom Timothyové (syndrom dlouhého intervalu QT 8), kdy je naopak zmutován gen pro L-typ vápníkových kanálů, což porušuje také jejich inaktivaci (6). V současné době je známo 16 různých typů těchto genetických forem dlouhého intervalu QT a celková prevalence vrozeného prodlouženého intervalu QT není úplně malá – odhaduje se 1 případ z 2 000 lidí. Většina případů je na podkladě syndromu dlouhého intervalu QT 1–3 (Tab. 1) (1, 4).

Získané formy prodloužení intervalu QT jsou mnohem častější než formy vrozené. Mohou být projevem strukturálního onemocnění srdce, jako hypertrofie myokardu nebo infarktu myokardu. Nicméně ve většině případů jsou důsledkem inhibice funkce nebo tvorby hERG kanálů (gen *KCNH2*). Plně funkční kanál je označován jako Kv 11.1. Gen *KCNH2* kóduje přesně pór-tvořící podjednotku tohoto kanálu Kv 11.1, ale vzhledem k zažitému, i když ne správnému použití, bude o tomto kanálu v další části pro zjednodušení referováno jako o hERG. Tento kanál zprostředkovává zmíněnou rychlou komponentu ( $I_{Kr}$ ) pozdního repolarizačního proudu. Název hERG je další

ze slovních hříček elektrofyziologů – vzpomeňme třeba na „funny channel“ nebo „dirty antiarrhythmic drug“. Název „human ether-á-go-go related gene“ vznikl v roce 1969, kdy jej použili William D. Kaplan and William E. Trout, protože nožky drozofily s mutací v genu pro tento kanál se třepotaly v éterové anestezii jako by tancovaly v populárním kalifornském Whisky a Go Go nočním klubu (7).

## Léčiva a mechanismus prodloužení intervalu QT

hERG kanál je přímo inhibovatelný celou řadou léčiv (6, 7). Současně je třeba zmínit, že ne každé léčivo, u kterého bylo v experimentálních studiích na buněčných kulturách exprimujících tento kanál prokázána inhibice, musí být klinicky nebezpečné. Diskutována je proto relevance studií *in vitro* pro reálnou situaci u lidí. V klinické praxi nutno zohlednit farmakokinetiku léčiva, a to speciálně dosažitelnost účinné koncentrace v lidském organismu (8). Na druhé straně je třeba zmínit, že u některých léčiv dochází k prodloužení intervalu QT jen při intoxikaci daným léčivem nebo častěji při farmakokinetických interakcích zvyšujících jeho hladiny. Evropská léková agentura doporučuje k vyloučení možného potenciálu prodloužení intervalu QT nově vyvíjených léčiv provedení alespoň 3 studií. Kromě studií *in vitro* na buněčných kulturách exprimujících hERG kanály, by mělo být provedeno také *in vitro* testování vlivu léčiva na délku akčního potenciálu u komplexního elektrofyziologického systému, jako jsou např. Purkyňova vlákna, a sledování změn intervalu QT *in vivo* na EKG u neškodných. Žádná z těchto studií provedená izolovaně nemá plně prediktivní potenciál (8). Nicméně dlouhodobější studie *in vivo* mohou odhalit i látky, které nejsou přímými inhibitory hERG, a přesto prodlužují