interval QT. Existují totiž léčiva, která blokují tvorbu plně funkčních hERG kanálů (Obr. 1). Patří mezi ně oxid arsenitý, pentamidin a geldanamycin (8–10). Výsledkem jsou nefunkční kanály nebo kanály s nižší životností (7), a samozřejmě prodloužení intervalu QT. Navíc se ukázalo, že některé skupiny léčiv, jako makrolidy a azolová antimykotika, mohou působit na obou úrovních, tj. jak blokovat hERG kanál přímo, tak ovlivnit tvorbu plně funkčního kanálu (9–11).

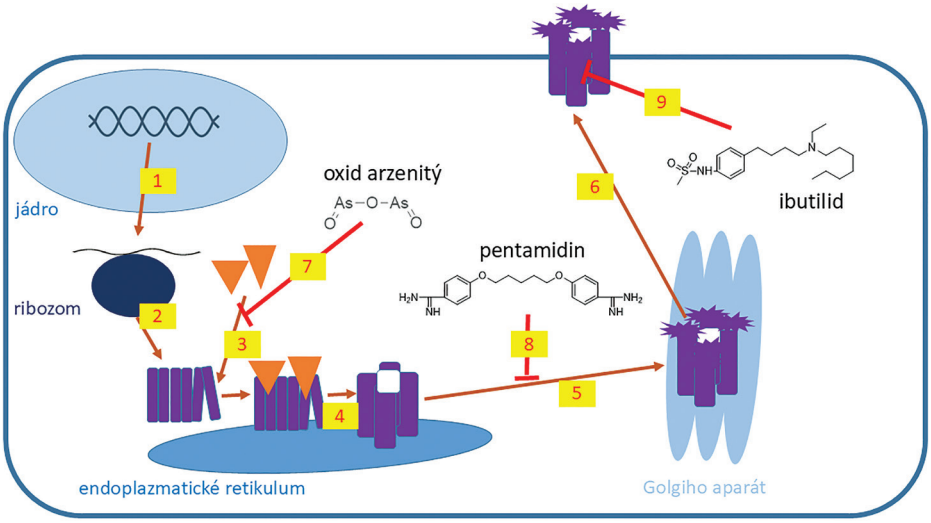
Vztah intervalu QT a vzniku komorové arytmie „torsade de pointes“

Ať je příčina prodloužení intervalu QT jakákoliv, jde o potenciálně závažný stav. Hrozí spuštění polymorfní komorové tachykardie známé jako *torsade de pointes* (*TdP*), která může vést k náhlému úmrtí. Klinicky se obvykle manifestuje jako opakované synkopy bez prodromálních příznaků nebo jako oběhová zástava.

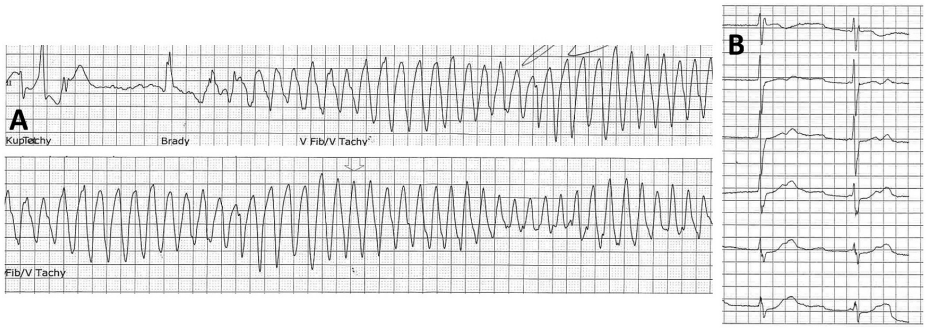
Termín *TdP* (tehdy to bylo přesněji v množném čísle „torsades de pointes“) poprvé použil francouzský lékař François Dessertenne v roce 1966. V překladu znamená kroucení bodů a označuje specifickou charakteristiku arytmie, kdy se postupně mění elektrická osa kolem dokola (Obr. 2). Termín *torsades* se běžně používá v architektuře a odkazuje na zdobný prvek připomínající spletený provaz, dá se lehce představit jako italské těstoviny fusilli (překládáno jako vřetena), a je tedy přímo odvozen od specifického EKG obrazu této arytmie. Arytmie charakteristicky končí sama spontánně, ale až v 17 % případů může přejít do fibrilace komor a způsobit náhlou arytmickou smrt (13, 14).

Důležité je, že ne každé prodloužení intervalu QT vede k *TdP*, i když dlouhý QT je klíčovým podkladem pro vznik *TdP* (15). Za mechanismus vzniku této arytmie se považuje tzv. spouštěná aktivita v důsledku časných následných depolarizací (*early after depolarization*). Ty vznikají nejčastěji při dalším prodloužení trvání akčního potenciálu v důsledku pauzy nebo bradykardie (Obr. 2B). Toto prodloužení rozšiřuje časové okno otevření kalciového kanálu typu L a zvýšení aktivity pozdního sodíkového kanálu I_{Na-L} (16). Následná aktivace je umožněna pomalou repolarizací komor, která

Obr. 1. ***Tvorba plně glykosylovaného funkčního hERG kanálu a jeho ovlivnění léčivy.*** *Po transkripci do mRNA (**1**) dochází na ribozomech k tvorbě primárního polypeptidu (**2**), na který se v endoplazmatickém retikulu váží protektivní chaperony (**3**) a později vzniká tetramer tvořící draslíkový kanál (**4**). K další úpravě, finální glykosylaci dochází v Golgiho aparátu (**5**). Takto plně funkční kanál je dopraven na plazmatickou membránu (**6**). Léčiva mohou tento cyklus ovlivnit na více úrovních: oxid arzenitý blokuje ochrannou vazbu chaperonů (**7**), zatímco pentamidin se váže na tetramer a brání tak jeho dalšímu transportu i glykosylaci (**8**). Většina léčiv je funkčními přímými inhibitory, jako na obrázku zobrazený ilustrativní ibutilid (**9**). Obrázek byl přeložen z článku Mladěnka et al. (12)*



Obr. 2. ***EKG záznam torsade de pointes. A.*** *komorová arytmie typu torsade de pointes s charakteristickým otáčením osy, **B.** EKG záznam z hrudních svodů předcházející vzniku torsade de pointes u pacienta s bradykardií a prodloužením intervalu QT při AV blokádě v důsledku podávání sotalolu*



umožní znovuotevření zmíněných kationtových kanálů nebo jejich prodlouženou aktivaci (15, 17). Tady je třeba zdůraznit, že I_{Kr} tok je klíčový nejen pro rychlou pozdní repolarizaci, ale také přispívá nemalou měrou k refraktilitě komor, protože zůstává aktivní i nějakou dobu ve fázi, kdy již došlo k repolarizaci komor. Z principu je tedy vidět, že draslíkové kanály, a to zejména typu hERG, hrají klíčovou úlohu v celém procesu (7). Schematicky je celý proces zobrazen na Obr. 3.

Z výsledků experimentálních i epidemiologických prací víme, že pro vznik *TdP* je klíčové kritické prodloužení intervalu QT, které čím je větší, tím je vyšší riziko (4). Kromě toho existuje celá řada faktorů, které dále zvyšují riziko vzniku *TdP*:

1. Bradykardie: Je velmi významný rizikový faktor popsaný již v dřívějších studiích (14). *TdP* se vyskytuje ve většině případů při bradykardii nebo po pauze. Při tachykardii je její výskyt vzácný (18). Zajímavé také je, že hERG kanály jsou inhibovány zejména v klidovém stavu a tato informace podporuje vyšší riziko významné inhibice těchto kanálů různými látkami při nižší srdeční frekvenci (7).
2. Přítomnost kardiovaskulární choroby: A to jak srdečního selhání, tak akutního infarktu myokardu nebo i hypertrofie levé komory (7, 17).
3. Přítomnost vrozeného syndromu dlouhého QT intervalu: V nedávné práci bylo 25 % případů *TdP*, které byly geneticky testovány, spojeno s tímto syndromem (19).
4. Ženské pohlaví: Muži mají riziko vzniku *TdP* menší pravděpodobně v důsledku vlivu