

Syndrom dlouhého intervalu QT*

Tomáš Novotný

Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česká republika

Novotný T (Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česká republika). **Syndrom dlouhého intervalu QT.** *Cor Vasa* 2007;49(11):416–425.

Syndrom dlouhého intervalu QT je onemocnění charakterizované prodloužením intervalu QT a zvýšeným rizikem maligních arytmií, které mohou způsobit synkopu nebo i náhlou smrt. Typickým rysem je absence strukturálního onemocnění srdce. Článek shrnuje nejnovější poznatky o syndromu od „buňky až po lůžko“: patofyziologii na molekulární i buněčné úrovni, klinickou diagnostiku a současné doporučené léčebné postupy. Krátce je zmíněn i sekundární syndrom dlouhého intervalu QT a další hereditární arytmiické syndromy. Na závěr je uveden přínos studia syndromu dlouhého intervalu QT pro problém náhlé srdeční smrti v běžné populaci.

Klíčová slova: Gen – Iontový kanál – Náhlá srdeční smrt – Syndrom dlouhého intervalu QT

Novotný T (Department of Internal Medicine and Cardiology, Brno University Hospital, Brno, Czech Republic). **The long QT syndrome.** *Cor Vasa* 2007;49(11):416–425.

The long QT syndrome is characterized by QT interval prolongation and increased risk of malignant arrhythmias, which can cause syncope or even sudden death. A typical feature is absence of structural cardiac disease. The article summarizes the most recent information on the syndrome “from cell to bedside”: pathophysiology at molecular and cellular levels, clinical diagnosis and the current recommended therapeutic approaches. The acquired long QT syndrome and other hereditary arrhythmic syndromes are also briefly mentioned. In conclusion, the contribution of long QT syndrome research to the issue of sudden cardiac death in the general population is emphasized.

Key words: Gene – Ion channel – Sudden cardiac death – Long QT syndrome

Adresa: MUDr. Tomáš Novotný, PhD, Interní kardiologická klinika, FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Česká republika, e-mail: novotny-t@seznam.cz

ÚVOD

V posledním desetiletí došlo k obrovskému pokroku v chápání membránových procesů v myokardu. Byla identifikována řada jednotlivých iontových proudů a jejich proteinových kanálů, které se podílejí na tvorbě akčního potenciálu. U většiny z nich dnes známe alespoň gen kódující jejich hlavní proteinovou podjednotku. Zásadní poznatky v této oblasti byly získány zejména při výzkumu relativně vzácných monogeně podmíněných arytmiických syndromů – především syndromu dlouhého intervalu QT (LQTS). Jeho příčinou jsou ve většině případů mutace genů pro některý iontový kanál myokardu. Tento syndrom tak představuje přímé spojení mezi molekulární biologií a klinickou kardiologií a vytváří molekulární model pro studium procesů arytmogeneze.

HISTORIE

Historicky první zmínka o LQTS je z Norska. V roce 1957 Jervell a Lange-Nielsen⁽¹⁾ popsali rodinu se šesti dětmi, z nichž čtyři měly prodloužený interval QT,

vrozenou hluchoněmost a trpěly recidivujícími synkopami. Tři z takto postižených dětí zemřely náhlou smrtí (Jervellův a Lange-Nielsenův syndrom). Počátkem 60tých let pak nezávisle na sobě Romano⁽²⁾ a Ward⁽³⁾ popsali podobný syndrom bez vrozené hluchoty (Romanův a Wardův syndrom). Etiologie zůstávala dlouho nejasná. V roce 1966 Yanowitz a spol.⁽⁴⁾ prokázali, že interval QT může být prodloužen stimulací levého ganglion stellatum nebo pravostrannou stellectomií a tento poznatek byl poté využit v léčbě pacientů s LQTS. Navíc dal vznik hypotézy „sympatické dysbalance“,⁽⁵⁾ která za primární defekt považovala oslabenou pravostrannou sympatickou inervaci srdce. Zásadní průlom pro pochopení patofyziologie LQTS přinesl rok 1991, kdy tým genetiků z Utahu pod vedením M. T. Keatinga prokázal vazbu LQTS na lokus na 11. chromosomu.⁽⁶⁾ V následujících letech pak byla prokázána vazba i na lokusy dalších chromosomů, v nichž byly poté identifikovány i konkrétní geny. Dnes tedy LQTS chápeme jako společné fenotypické vyjádření nejméně 8 geneticky odlišných nozologických jednotek (*tabulka I*), jejichž příčinou jsou mutace genů kódujících jednotlivé podjednotky iontových

*Výzkum byl podporován granty IGA MZ NA 5718-5, NA 7424-3, NR/8060-3, NR/8063-3 a MSM 0021622415.

Tabulka I
Základní typy LQTS ve vztahu ke genům a jejich produktům

Typ LQTS	Chromosom a lokus	Gen	Proteinový produkt
Jervellův a Lange-Nielsenův syndrom			
JLN 1	11p15.5	KCNQ1 (KVLQT1)	α I_{Ks}
JLN 2	21q22.1-22.2	KCNE1	β I_{Ks}
Romanův a Wardův syndrom			
LQT 1	11p15.5	KCNQ1 (KVLQT1)	α I_{Ks}
LQT 2	7q35-36	KCNH2 (HERG)	α I_{Kr}
LQT 3	3p21-24	SCN5A	α I_{Na}
LQT 4	4q25-27	ANK2	ankyrin
LQT 5	21q22.1-22.2	KCNE1	β I_{Ks} (minK)
LQT 6	21q22.1	KCNE2	β I_{Kr} (MIRP)

Jedinci s Jervellovým a Lange-Nielsenovým syndromem jsou homozygoti, s Romanovým a Wardovým syndromem heterozygoti α , β – podjednotky iontových kanálů, I_{Ks} – pomalu se aktivující opožděný rektifikující K^+ proud fáze 3 akčního potenciálu kardiomyocytů, I_{Kr} – rychle se aktivující opožděný rektifikující K^+ proud fáze 3 akčního potenciálu kardiomyocytů, I_{Na} – rychlý Na^+ proud fáze 0, ankyrin je cytoskeletární protein

membránových kanálů kardiomyocytů. Tyto kanály hrají důležitou roli v tvorbě a trvání akčního potenciálu. V důsledku jejich postižení dochází k rozvoji klinického obrazu LQTS.⁽⁷⁾

PATOFYZIOLOGIE LQTS

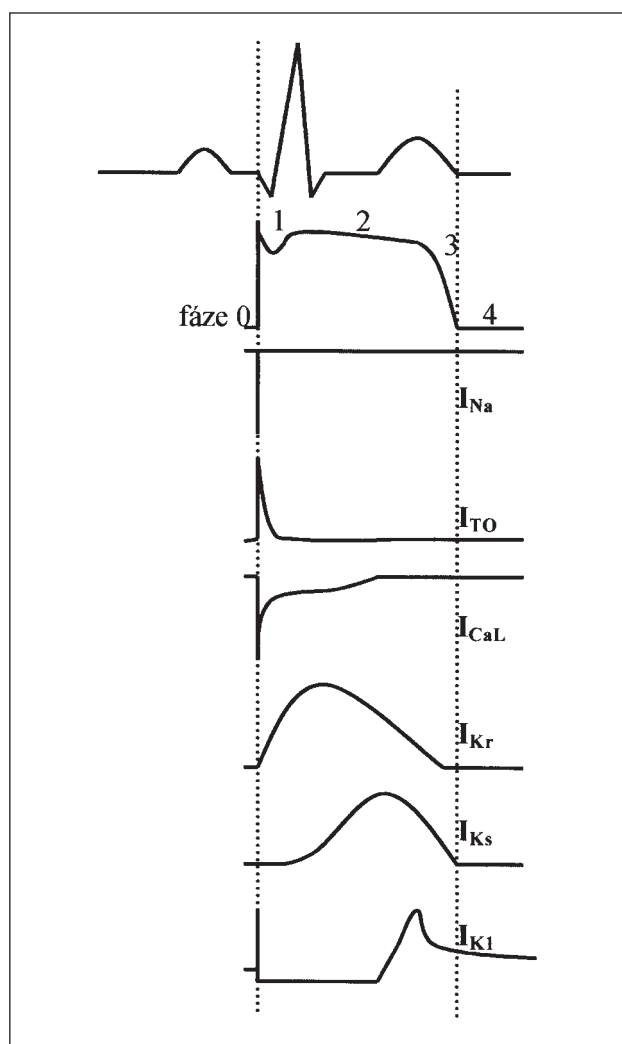
K pochopení souvislostí jednotlivých geneticky odlišných typů LQTS je vhodné zopakovat základní mechanismy vzniku a trvání akčního potenciálu srdečních myocytů.

Nejdůležitějšími ionty v tvorbě klidového i akčního potenciálu (AP) jsou kationty sodný (Na^+), draslíkový (K^+) a vápenatý (Ca^{2+}), které jsou po obou stranách membrány rozloženy nerovnoměrně, čímž vznikají napěťové gradienty. Na jejich udržení se podílí řada aktivních mechanismů. Tak v okamžiku klidového potenciálu je tedy vně buněčné membrány výrazná převaha Na^+ a Ca^{2+} , uvnitř pak převaha K^+ . Po otevření iontových kanálů tečou příslušné iontové proudy ve směru těchto gradientů.

V procesech AP jsou důležité především tzv. „napěťově vrátkované“ iontové kanály. To znamená, že se otvírají a zavírají v závislosti na aktuálním napětí na buněčné membráně, tedy vlastně v závislosti na přesunech iontů přes membránu. Tyto kanály jsou navíc vysoce selektivní pro konkrétní iont.

Tradičně se na AP popisuje 5 fází: fáze 0 – rychlá depolarizace, fáze 1 – časná repolarizace, fáze 2 – „plateau“, fáze 3 – pozdní rychlá repolarizace, fáze 4 – klidový membránový potenciál (obrázek 1).

Klidový membránový potenciál (méně než -80 mV) je vytvářen především činností Na^+/K^+ pumpy, dále pak jsou v této fázi otevřeny některé K^+ kanály. V okamžiku, kdy membránový potenciál činností pacemakerových center dosáhne -70 mV, otvírá se Na^+ kanál. Výsledkem je mohutný ale velmi krátce trvající (asi 2 ms) proud sodíku do buňky (I_{Na}), vedoucí k depolarizaci buněčné membrány, na povrchovém EKG tomu odpovídá komplex QRS. Vzápětí se s různým zpožděním otvírají repolarizační, převážně K^+ kanály. Jako první je to tzv. „přechodný proud ven z buňky“ – „transient outward“ (I_{TO1} a I_{TO2}), výsledkem je fáze 2 – rychlý ale krátce trvající pokles AP. Zároveň se totiž začíná otvírat typ L Ca^{2+} kanálu (I_{CaL}),



Obr. 1 Povrchové EKG, akční potenciál srdečního myocytu a nejdůležitější iontové proudy

který po nějakou dobu brání dokončení repolarizace (fáze 2 – plateau). Mezitím ale nabývá na síle tzv. opožděný rektifikující K^+ proud (delayed rectifier – DR), který má v komorových myocytech 2 složky – rychle se aktivující DR (I_{Kr}) a pomalu se aktivující DR

(I_{Ks}). Především ty pak dokončují návrat membránového potenciálu ke klidovým hodnotám.^(8,9)

Klidový i akční potenciál je tedy tvořen křehkou rovnováhou mezi iontovými proudy dovnitř a ven z buňky. Poškození kteréhokoli z nich může tuto rovnováhu narušit a vést tak ke změně trvání AP. Prodloužení AP a tím i prodloužení intervalu QT tedy teoreticky může být způsobeno jak zesílením nebo prodloužením depolarizačních proudů (tedy I_{Na} a I_{CaL}), tak oslabením či zkrácením repolarizačních proudů (především I_{To1} , I_{Kr} a I_{Ks}).

Prodloužení trvání repolarizace, tedy prodloužení intervalu QT, usnadňuje vznik arytmií na podkladě tzv. časných následných depolarizací – „early after depolarizations“ – kdy dochází ke znovuotevření depolarizujících kanálů (I_{Na} nebo I_{Ca}) ještě před ukončením repolarizace, tedy před „dokončením“ AP. Vzniká tak nepravidelný sled rychle po sobě se opakujících depolarizací, které mohou na úrovni celého srdce způsobit polymorfní komorovou tachykardii typu „torsades de pointes“. K tomuto předčasnému otevření výše uvedených kanálů dochází při takovém prodloužení repolarizace, které časově přesáhne dobu nutnou ke zotavení příslušného kanálu.⁽¹⁰⁾ Proces může být dále usnadněn defektní inaktivací těchto kanálů. Jedna nebo i obě situace jsou přítomny u LQTS.

KLINICKÝ OBRAZ

Základními symptomy LQTS jsou prodloužení intervalu QT, korigovaného vzhledem k tepové frekvenci (QTc , nejčastěji podle Bazettovy formule $QTc = QT/RR^{1/2}$ s, kde QT je aktuální délka intervalu QT a RR je interval RR, obě hodnoty v sekundách), synkopy a náhlá smrt. Kombinace těchto příznaků je označována jako syndrom Romanův a Wardův. Je-li přítomna i vrozená hluchota, pak hovoříme o syndromu

mech Jervellové a Lange-Nielsenové. V roce 1993 byly k těmto klasickým symptomům doplněny další (*tabulka II*). Jejich souhrn je označován někdy též jako „Schwartzovo skóre“, které přiřazuje každému ze symptomů určitou bodovou hodnotu. Výsledný součet pak určuje pravděpodobnost diagnózy.⁽¹¹⁾ Pacient, který získá 4 a více bodů má vysokou pravděpodobnost diagnózy tohoto syndromu, jeden a méně pravděpodobnost nízkou.

Prodloužení QTc je symptom, který dal celému syndromu jméno, a je-li přítomen, stává se základem diagnózy (*obrázek 2*). Patologickou hranici představu-



Obr. 2 Typický EKG obraz syndromu dlouhého intervalu QT – prodloužení intervalu QT a patologická dvouvrcholová vlna T (kdy druhý vrchol vlny T je vyšší než první vrchol), záznam s posunem 50 mm/s a voltáží 20 mm/mV

je po korekci k tepové frekvenci 460 ms (resp. 440 ms pro muže). Důležitým a překvapujícím zjištěním však byl záchyt nosičů patologické mutace s naprosto normální hodnotou QTc (z nichž někteří dokonce trpěli synkopami). Současné údaje ukazují, že až 1/3 nositelů patologických mutací může mít přinejmenším intermitentně normální hodnoty QTc .⁽¹²⁾ Podobné zkušenosti máme i na našem pracovišti.⁽¹³⁾ Důležitou roli hraje zřejmě i fakt, že okolnosti, za kterých může být patologická hodnota zachycena, se pravděpodobně liší u jednotlivých typů LQTS.

Byl je prodloužení intervalu QT vedoucí známkou syndromu, není jeho změření vždy jednoduché. Neexistuje konsenzus, ve kterém svodu vlastně interval QT měřit. V literatuře se stále traduje, že nejdelší interval QT je měřen obvykle ve svodu II. Tato metodika byla však již poměrně dávno zpochybněna.⁽¹⁴⁾ Vhodnější metodou je měření v co nejvíce svodech současně, například Malik navrhuje alespoň měření ve svodech II a V2.⁽¹⁵⁾

Problematické dále často bývá určení konce vlny T. V literatuře se traduje metoda, podle které je konec vlny T určen jako průsečík tečny proložené nejstrmější částí sestupného raménka s izoelektrickou linií.⁽¹⁶⁾ Je však zřejmé, že článek Lepschikina a Surawicze o této „tangenciální“ metodě je mnohem častěji citován než pečlivě čten. Sami autoři totiž tuto metodu doporučují pouze v případech, kdy není dobře určitelný bod návratu vlny T k izoelektrické lince.⁽¹⁵⁾

Kontroverzní je i metodika korekce intervalu QT k tepové frekvenci. Korekce podle Bazetta ($QTc = QT/RR^{1/2}$) je užívána nejčastěji (a to i k důležitým

Tabulka II

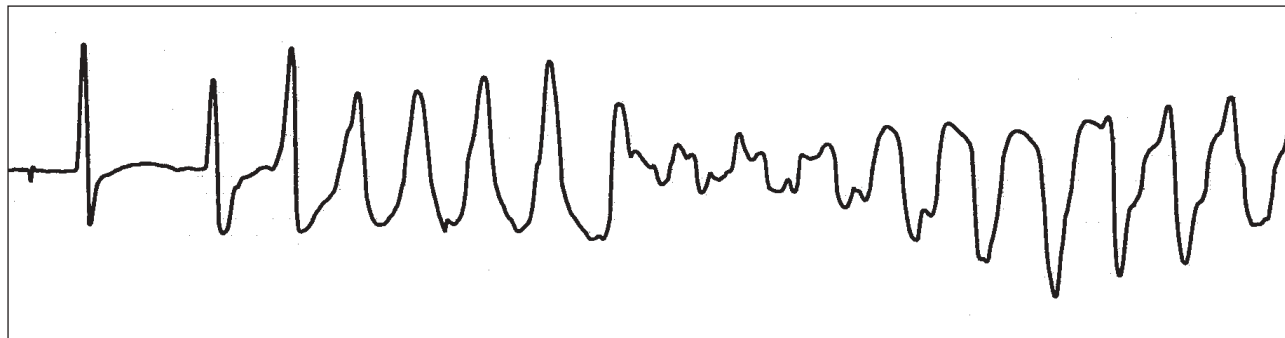
Skóre pro diagnostiku LQT syndromu
(upraveno podle citace 11)

	Body
EKG nálezy	
A. QTc (podle Bazetta)	
> 0,48 s	3
0,46–0,47 s	2
0,45 s u mužů	1
B. Torsades de pointes	2
C. Alternans vlny T	1
D. Dvouvrcholová vlna T ve 3 svodech	1
E. Nízká tepová frekvence pro danou věkovou skupinu (u dětí)	0,5
Osobní anamnéza	
A. Synkopa	
při námaze	2
bez vazby na námahu	1
B. Vrozená hluchota	0,5
Rodinná anamnéza	
A. Jasná diagnóza LQTS u příbuzného	1
B. Náhlé úmrtí příbuzného před 30. rokem	1
Hodnocení	
≤ 1 bod – nízká pravděpodobnost diagnózy	
2–3 body – střední pravděpodobnost diagnózy	
≥ 4 body – vysoká pravděpodobnost diagnózy	

regulačním rozhodnutím typu určení fyziologických rozmezí a k rizikové stratifikaci) a důvodem je jistě především jednoduchost. Existují však četné publikace dokladující neadekvátnost této metodiky, neboť interval QT korigovaný podle Bazetta je artificiálně prodloužen při frekvencích nad 60/min a naopak zkrácen při frekvencích pod 60/min.⁽¹⁶⁾ Poměrně nedávno bylo prokázáno, že vztah QT/RR vykazuje významnou variabilitu mezi jednotlivými jedinci, zatímco naopak u konkrétního jedince zůstává i s větším časovým odstupem stabilní.⁽¹⁷⁾ Z toho vyplývá, že nemůže existovat univerzální matematický vzorec, který by uspokojivě popisoval vztah QT/RR u všech jedinců; v podstatě se dá říci, že každý subjekt má „svou vlastní“ rovnici.

STANOVENÍ DIAGNÓZY

Pro stanovení diagnózy LQTS je rozhodující klinický obraz, tedy zastoupení jednotlivých příznaků v rámci Schwartzova skóre. Jak již bylo uvedeno výše, až 1/3 nosičů patologických mutací však nemá ani prodloužený interval QT. K potvrzení klinické diagnózy LQTS jsou proto využívány různé testy navozující adrenergní stav, neboť adrenergní stimulace je významným spouštěcím faktorem arytmii. Jednou možností je podání izoprenalinu, výsledkem jsou ale relativně často bizarní vlny T s obtížně interpretovatelným koncem. Další nevýhodou této metody je nutnost parenterální aplikace léčiva. Existuje několik prací



Obr. 3 Polymorfnní komorová tachykardie „torsades de pointes“

Charakteristickou, ba přímo patognomickou, arytmii LQTS je *polymorfnní komorová tachykardie typu „torsades de pointes“ (TdP) (obrázek 3)*. Je podkladem recidivujících synkop, a degeneruje-li ve fibrilaci komor, je pak i příčinou náhlé smrti. Bohužel, náhlá srdeční smrt nebo oběhová zástava je prvním příznakem u 13 % pacientů s LQTS.⁽¹²⁾

Schwartzovo skóre rozšiřuje klasické diagnostické známky o další položky. Jsou to jednak některé EKG fenomény:

- Tzv. „*alternans vlny T*“, tedy změna morfologie vlny T od komplexu ke komplexu (ukaz vzácný ale vysoce patognomický pro LQTS).
- *Dvouvrcholová vlna T* alespoň ve 3 svodech (opět obrázek 2) – studie s holterovským monitorováním našly dvouvrcholové vlny T u 80 % pacientů s LQTS2. Méně často je tento fenomén nacházen u LQTS1 a LQTS3, ale také bývá pozorován u 4 % zdravých jedinců v kontrolních skupinách.^(18–20) Fyziologický mechanismus vzniku dvouvrcholové vlny T byl objasněn experimentálními studiemi. Komplexní tvar vlny T vzniká v důsledku napěťových gradientů mezi jednotlivými vrstvami myokardu.^(21,22)
- Nízká tepová frekvence vzhledem k věku (především u dětí).

Dále je kladen důraz na *rodinnou anamnézu*, která je pozitivní až v 60 % případů a tedy každému pacientovi vyšetřovaného pro synkopu by měla být položena otázka na výskyt synkop či náhlé smrti v příbuzenstvu.

dokladujících, že přinejmenším u LQTS1 může test s izoprenalinem pomoci identifikovat latentní nosiče mutací.^(23,24)

Naproti tomu ergometrie navozuje adrenergní stav přirozenou cestou a křivky EKG získané moderními ergometry mají velmi dobrou kvalitu, a tak umožňují i úspěšně hodnotit interval QT. Navíc se jedná o vyšetření neinvazivní. První práce využívající ergometrii v diagnostice LQTS se objevily na přelomu milénia,⁽²⁵⁾ včetně naší pilotní studie.⁽²⁶⁾ Ty ukázaly, že při zátěži dochází k dalšímu prodloužení intervalu QT, což napomáhá klinické diagnostice LQTS. Práce Takenaky a spol. a vzápětí i naše pilotní studie ukázaly, že fyzická zátěž může zvýraznit nebo i indukovat dvouvrcholovou morfologii vlny T,^(25,27) nejspíše dalším zvýšením transmuralní disperze repolarizace; nicméně tento fenomén zatím nebyl studován na experimentálním modelu LQTS. Zátěžová indukce dvouvrcholové morfologie vlny T přidává další bod ve Schwartzově skóre a tak přispívá významně ke klinické diagnostice LQTS.

ÚLOHA MOLEKULÁRNÍ GENETIKY V DIAGNOSTICE LQTS

Pro stanovení diagnózy LQTS je rozhodující klinický obraz. Mutační analýza je totiž časově náročná a její výsledky bývají k dispozici v ideálním případě týdny od odběru krevních vzorků. Vždy je nutno analyzovat všechny geny v celé jejich délce, neboť ve většině vyšetřených rodin bývá nalezena originální mutace. U téměř 50 % rodin není nalezena žádná mutace v genech, které byly dosud asociovány s LQTS. V těchto rodinách se předpokládá postižení dalších dosud

neznámých struktur, které by se mohly na procesech akčního potenciálu podílet.

Nález patologické mutace hraje významnou roli v potvrzení diagnózy, zejména u oligosymptomatických či asymptomatických příbuzných probanda. Naopak nenalezení mutace v dosud známých genech však diagnózu nevylučuje. Asociace klinického obrazu se zjištěnou mutací v genu pro některý iontový kanál není vždy jednoznačná. Jasným průkazem je v tomto případě pouze elektrofyziologická studie s mutovaným kanálem exprimovaným v heterologním buněčném systému. Méně spolehlivá je segregace konkrétní mutace s fenotypovým vyjádřením syndromu v dané rodině, na kterou jsme odkázáni v našich podmínkách.

V České republice je v současné době dostupná mutační analýza základního souboru 5 genů asociovaných s LQTS ve Fakultní nemocnici Brno (možno domluvit přes autora tohoto článku).

LQTS NA MOLEKULÁRNÍ ÚROVNI

LQTS typ 1 – chromosom 11p15.5, gen KCNQ1 (dříve KVLQT1), α -podjednotka I_{Ks}

Jak již bylo uvedeno výše, v roce 1991 prokázali Keating a spol. vazbu LQTS na krátké raménko 11. chromosomu u jedné velké rodiny v Utahu. Vlastní gen však dlouho odolával pokusům o identifikaci. Až v roce 1996 se ukázalo, že se jedná o mutace genu KCNQ1, který kóduje do té doby neznámý K^+ kanál.⁽²⁸⁾ Po určitých nejasnostech bylo pak zjištěno, že tvoří α podjednotku iontového kanálu nesoucího proud I_{Ks} , a to společně s proteinem minK (β podjednotka).^(29,30) Výsledkem exprese defektních proteinů je vznik kanálů se změněnými vlastnostmi nebo i kanálů zcela nefunkčních (tzv. dominantně negativní efekt mutace). Dochází tak k oslabení výsledného repolarizačního proudu ve fázi 3 AP, k prodloužení trvání AP a tím i prodloužení intervalu QT.

LQT1 je zřejmě nejčastějším typem. Zahrnuje asi 50 % všech pacientů s LQTS, do dnešního dne bylo v genu KCNQ1 popsáno přes 100 různých mutací.⁽³¹⁾ Pro tento typ je charakteristickým spouštěcím mechanismem arytmií adrenergní aktivace spojená s fyzickou i psychickou zátěží.⁽³²⁾ Vysoké riziko arytmií mají ti nositelé mutací genu KCNQ1, jejichž QT_c je delší než 0,5 s – kumulativní pravděpodobnost první příhody do 40 let věku je u takových jedinců 70%. Zajímavé je, že u mužů dochází k manifestaci dříve než u žen. Na druhé straně 36 % nosičů mutací genu KCNQ1 je asymptomatických, tedy nemají ani prodloužený interval QT a riziko arytmií je u nich nízké.⁽¹²⁾

V roce 1997 bylo dále zjištěno, že postižení tohoto genu je podkladem nejen Romanova a Wardova syndromu ale i syndromů Jervellova a Lange-Nielsenova. KCNQ1 je totiž exprimován i ve vnitřním uchu, kde se snad podílí na udržování endolymfatické homeostázy. V případě, že jsou postiženy obě alely genu a jedná se tedy o homozygotní jedince, manifestuje se i postižení sluchu.⁽³³⁾

LQTS typ 2 – chromosom 7q35-q36, gen KCNH2 (dříve HERG), α -podjednotka I_{Kr}

Gen KCNH2 byl klonován v roce 1994 a vzápětí byl asociován s LQTS.⁽³⁴⁾ Kóduje α -podjednotku I_{Kr} . I zde

byly popsány desítky různých mutací zodpovědné za asi 30–35 % případů LQTS. Kromě poruchy kinetiky iontového kanálu způsobují některé mutace KCNH2 poruchu intracelulárního transportu proteinů. Znamená to, že syntetizované podjednotky I_{Kr} se vůbec nedostanou do buněčné membrány.⁽³⁵⁾

Zajímavým fenotypickým rysem LQTS2 je výskyt dvouvrcholových vln T (více viz níže). Spouštěcím momentem arytmií jsou kromě adrenergních situací také akustické podněty (typicky zvonění budíku nebo telefonu).⁽³²⁾ Rizikovi jsou opět jedinci, jejichž QT_c je delší než 0,5 s – kumulativní pravděpodobnost první příhody do 40 let věku je u takových jedinců 75%. Podíl asymptomatických nosičů je u LQTS2 nižší – 19 %.⁽¹²⁾

LQTS typ 3 – chromosom 3p21, gen SCN5A, α -podjednotka I_{Na}

Sodíkový kanál srdečních myocytů byl klonován v roce 1992 a jeho struktura se liší od většiny ostatních napětově vrátkovaných iontových kanálů (homo- nebo heterotetramery). Tyto 4 podobné motivy jsou v případě I_{Na} obsaženy v jediném velkém proteinu,⁽⁸⁾ takže produkt jediného genu je sám o sobě schopen vytvořit funkční kanál. S LQTS byl asociován již v roce 1995.⁽³⁶⁾ Mutace genu SCN5A se nacházejí asi u 15 % pacientů s LQTS, jejich počet je nižší (stejně mutace byly identifikovány ve více nepříbuzných rodinách). Odlišný je mechanismus prodloužení repolarizace, a tím i intervalu QT: dochází ke zvýšení a prodloužení trvání sodíkového proudu do buňky.⁽³⁷⁾

Odlišné jsou i fenotypové projevy LQTS3: maligní arytmie se nejčastěji vyskytují v klidu nebo dokonce ve spánku.⁽³²⁾ Důležitým stratifikačním kritériem je zde pohlaví: při QT_c delším než 0,5 s je kumulativní pravděpodobnost první příhody do 40 let věku u mužů 80%, zatímco u žen 55%. Podíl asymptomatických nosičů je u LQTS3 10%.⁽¹²⁾

Zajímavé je, že mutace genu SCN5A jsou spjaty i s jinými arytmiickými syndromy – Brugadaovým syndromem (idiopatická fibrilace komor) a Lenegrovým syndromem (progresivní postižení převodního systému).⁽⁷⁾

LQTS 4 – chromosom 4q25-q27, gen ANK 2, cytoskeletární protein ankyrin B

Již v roce 1995 prokázala vazebná analýza vztah lokusu na 4. chromosomu k LQTS u jedné velké francouzské rodiny.⁽³⁸⁾ Až o 8 let později byl identifikován gen ANK2 kódující cytoskeletární protein ankyrin B.⁽³⁹⁾ Jak už napovídá jeho název, hraje tento protein důležitou roli v kotvení iontových kanálů do membrány – konkrétně Na/K-ATPázy a Na/Ca výměnníku – do membrány tubulů T sarkoplazmatického retikula srdečních myocytů. LQTS 4 se tak stal prvním typem, kde příčina není přímo v poruše iontového kanálu. Dosud bylo v genu ANK2 popsáno několik mutací, jejich vztah k LQTS ale není vždy zcela jasný, chybí totiž funkční studie. Rovněž není k dispozici dostatek údajů pro bližší charakteristiku tohoto typu LQTS.⁽⁴⁰⁾

LQTS typ 5 – chromosom 21q22.1-p22.2, gen KCNE1, minK, β -podjednotka I_{Ks}

*LQTS typ 6 – chromosom 21q22.1-p22.2,
gen KCNE2, MiRP1 – β -podjednotka I_{Kr}*

Tyto geny kódují vedlejší podjednotky iontových kanálů, které jsou nicméně nezbytné pro jejich správnou funkci. LQTS5 a LQTS6 jsou velmi vzácné, představují méně než 5 % všech případů, tedy i chybějící údaje k podrobnější specifikaci klinického obrazu. Vzhledem k postiženým kanálům se dá předpokládat, že fenotypické projevy LQTS5 odpovídají LQTS1, podobně LQTS6 odpovídá LQTS2.⁽⁷⁾

*Andersen syndrom (LQTS typ 7),
chromosom 17q23-24.2, gen KCNJ2,
Kir 2.1 – podjednotka I_{K1}*

*Timothy syndrom (LQTS typ 8), chromosom 12p13.3,
gen CACNA1C, α -podjednotka I_{CaL}*

*LQTS typ 9, chromosom 3p25, gen CAV3,
kaveolární protein kaveolin 3*

Dosud trvají diskuse, zda výše uvedené extrémně vzácné případy (často s komplexní neurologickou symptomatikou) zařazovat jako jeden z typů LQTS.^(41–44)

LÉČBA LQTS

V léčbě LQTS se uplatňují

1. režimová opatření
2. betablokátory
3. implantabilní kardiovertery-defibrilátory (ICD)
4. kardiostimulace
5. levostranná sympatektomie

Režimová opatření

Bez ohledu na genotyp je třeba pacientům s klinickým obrazem LQTS doporučit některá režimová opatření.⁽⁴⁵⁾ Je vhodné vyvarovat se stimulů, které mohou působit jako spouštěcí faktor život ohrožující arytmie – náhlé hlasité zvuky (budík, telefon, zvonky). Nejbližší příbuzní by měli ovládat techniky laické resuscitace, v ideálním případě by domácnost měla být vybavena automatickým externím defibrilátorem (tyto přístroje jsou v současné době již komerčně dostupné). Personál školy či zaměstnání by měl být poučen, že každé omdlení je potenciálně velmi závažnou situací. Závodní sport je nevhodný, specificky je třeba zakázat skoky do vody, plavání jen v doprovodu jiné poučené osoby.

Betablokátory

Betablokátory (BB) jsou užívány v léčbě LQTS již od 70tých let. Cílem je potlačit adrenergní stimulaci, která se u většiny pacientů uplatňuje jako vyvolávající moment arytmií. Dvě dosud provedené studie (pouze observační, nikoli dvojité slepé, natož pak placebem kontrolované, zahrnující 139 a 271 pacientů s geneticky potvrzenou diagnózou LQTS) ukazují až 80% redukci synkop a oběhových zástav po zahájení léčby BB, především u LQTS1 a LQTS2. Obě studie zpochybnilly účinnost BB u LQTS3, může se však jednat o chybu malých čísel (do studií bylo zahrnuto 28, resp. 18 jedinců, s mutací genu SCN5A). Zajímavé je, že BB mají jen minimální účinek na délku QTc.^(32,46)

Implantabilní kardiovertery-defibrilátory (ICD)

Implantabilní kardiovertery-defibrilátory (ICD) jsou nejúčinnější prevencí náhlé srdeční smrti. Bezpochyby jsou k implantaci ICD indikováni všichni jedinci, kteří byli resuscitováni pro maligní arytmie (bez ohledu na to, zda mají nebo nemají strukturální onemocnění srdce). Specificky u LQTS jsou pak za jasnou indikaci považovány rekurentní synkopy navzdory léčbě BB.⁽⁴⁷⁾ Vzhledem k tomu, že u LQTS je často nutná implantace již v dětském věku, pak vznikají problémy s velikostí ICD, opakovanými re-implantacemi z důvodu vybití baterií (baterie i v moderních přístrojích vydrží asi 4 roky) a v neposlední řadě problémy psychologického rázu.⁽⁴⁵⁾

Kardiostimulace

Maligní arytmie u LQTS mohou být spuštěny bradykardií, která je samozřejmě potencovaná léčbou BB. Tomu má zabránit kardiostimulátor. Analýza souboru takto léčených pacientů však ukázala 24% rekurenci synkop či náhlých úmrtí v průběhu 6 let,⁽⁴⁸⁾ vhodnější by tedy u pacienta s LQTS a bradykardií byla implantace dvoudutinového ICD.

Levostranná sympatektomie

Tento postup je v léčbě LQTS užíván již od 70tých let a spočívá v odstranění dolní poloviny levostranného ganglion stellatum a dále druhého a třetího hrudního ganglia. Analýza zhruba 150 takto léčených pacientů ukázala významnou 80% redukci synkop či úmrtí.⁽⁴⁹⁾ Dnes je levostranná sympatektomie považována za doplňkovou léčbu pro pacienty, u kterých nemůžeme použít BB (např. z důvodu bronchiálního astmatu) nebo ICD (např. u velmi malých dětí).⁽⁴⁵⁾

Konkrétní léčebné postupy⁽⁴⁵⁾

1. Pacienti s LQTS po první prodělané příhodě: je indikováno nasazení BB. Pokud první příhodou byla resuscitovaná oběhová zástava nebo je QTc delší než 520 ms, pak je léčbou první volby ICD.
2. Asymptomatictí jedinci (tzn. dosud neměli synkopu) s jasnou klinickou diagnózou LQTS (především s významným prodloužením QTc): je indikováno nasazení BB (pokud nejsou kontraindikace).
3. Pacienti s LQTS a recidivujícími synkopami navzdory léčbě LQTS: je indikována implantace ICD.
4. Zcela asymptomatictí nosiči mutací v LQTS genech: přínos případné profylaktické léčby BB není jasný.

Sekundární (získaný) LQTS

Jen velmi krátce zmíním sekundární (získaný) LQTS, pro podrobnější informace odkazuji na velmi bohatou literaturu. Obraz LQTS může u dosud zdravého jedince vzniknout působením vnějších faktorů.^(50,51) K prodloužení intervalu QT dochází nejčastěji vlivem celé řady kardiovaskulárních i nekardiovaskulárních léků (*ta-bulka III*) – blokátorů iontových kanálů myokardu (nejčastěji I_{Kr}), při elektrolytové dysbalanci (hypokalemie, hypomagnezémie a hypokalcémie způsobí prodloužení repolarizace ovlivněním vodivosti iontových kanálů),

Tabulka III
Léky prodlužující interval QT

Antiarytmika	ajmalin, amiodaron, bretylium, dofetilid, disopyramid, ibutilid, prokainamid, propafenon, chinidin, sotalol
Antibiotika, chemoterapeutika, antimykotika	amantadin, clarithromycin, chloroquin, cotrimoxazol, erythromycin, flukonazol, halofantrin, itraconazol, ketokonazol, pentamidin, chinin, spiramycin, sparfloxacin
Antihistaminika	astemizol, loratadin, terfenadin
Psychofarmaka	amitryptilin, clomipramin, clozapin, chlorpromazin, citalopram, desipramin, doxepin, droperidol, fluphenazin, haloperidol, imipramin, lithium, maprotilin, mesoridazin, nortryptilin, pericyclin, pimozid, prochlorperazin, quetiapin, risperidon, sertindol, sultoprid, thioridazin, timiperon, trifluoperazon, zimeldin, ziprasidon
Různé	cisaprid, indapamid, ketanserín, probucol, sildenafil, vasopresin

Tabulka IV
Faktory zvyšující riziko proarytmie

Hraniční nebo i prodloužený interval QT před nasazením léku (QT _c nad 450 ms)
Ženské pohlaví
Vyšší věk
Lékové interakce (blokátory iontových kanálů, inhibitory cytochromu P450)
Hypokalemie, hypomagnezemie
Onemocnění srdce (nízká ejekční frakce, hypertrofie, kongenitální LQTS)

při lézích centrální nervové soustavy (mechanismus je nejasný). Plně vyjádřený sekundární LQTS se vyvíjí zpravidla až při kombinaci několika rizikových faktorů (tabulka IV).

Prodloužení repolarizace při tzv. polékovém syndromu dlouhého intervalu QT by mohlo být způsobeno dosud latentními mutacemi genů pro tyto kanály, které se odhalí až v zátěžové situaci, kterou může být právě podání rizikového léku. Dostupné údaje (včetně naší malé studie) však uvádějí, že mutace genů asociovaných s LQTS se nacházejí u 5–10 % osob s polékovými TdP.^(52–55) Přestože všechny léky (kardiovaskulární i nekardiovaskulární) dosud asociované s prodloužením intervalu QT jsou účinné blokátory I_{Kr} kanálu, nelze fenomén proarytmie vysvětlit pouhým postižením na úrovni iontových membránových kanálů. Mechanismus polékového prodloužení intervalu QT je komplexní, obecně lze říci, že podkladem interindividuálních rozdílů v reakci na určité léčivo mohou být polymorfismy genů kódujících jak enzymy metabolismu léčiv, tak proteiny účastnící se transportu léků nebo cílové struktury pro léky.⁽⁵⁶⁾

Další hereditární arytmiické syndromy

Specifickým rysem LQTS je strukturálně normální nález na srdci. Absence strukturální patologie je typická i pro další hereditární arytmiické syndromy, označované někdy též jako nemoci iontových kanálů – kanalopatie.

Syndrom krátkého intervalu QT (SQTS)

SQTS byl popsán v roce 2000.⁽⁵⁷⁾ Je charakterizován familiárním výskytem intervalu QT kratšího než 300 ms a častým výskytem maligních arytmií již v dětském věku. Dosud byly u jedinců s tímto syndromem nalezeny mutace genů KCNQ1, KCNH2 a KCNJ2.^(58,59,60) Výsledkem je výrazné zkrácení repolarizace vedoucí ke zvýšení její transmuralní disperze a tím ke zvýšení rizika maligních arytmií. Vzhledem k malému počtu pacientů s SQTS zatím nejsou k dispozici podrobnější údaje o klinickém průběhu tohoto onemocnění.

Brugadův syndrom

Tento syndrom, popsáný bratry Brugadovými,⁽⁶¹⁾ je charakterizován EKG obrazem inkompletní blokády pravého raménka Tawarova ve svodech V1–3, na který navazují descendantní elevace úseku ST přecházející v negativní vlnu T. Klinicky se projevuje synkopami a náhlými úmrtími především u mužů mladších 50 let. Jak již bylo řečeno výše, na srdci není nacházena žádná strukturální patologie. Poměrně často se tento syndrom vyskytuje v jihovýchodní Asii, v místních jazycích se dokonce vyskytují jednoslovné termíny označující neočekávané úmrtí v noci ve spánku („*bangungut*“ v Thajsku nebo „*pokkuri*“ v Japonsku).⁽⁶²⁾ Asi u 20 % pacientů s tímto syndromem se nacházejí mutace genu SCN5A (kódující α -podjednotku sodíkového kanálu). Mutace stejného genu mohou vyvolat i obraz LQTS3 (viz výše).

Katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie (CPVT)

Jedná se o vzácnou autosomálně dominantně dědičnou arytmiu, která se manifestuje často již v dětském věku a způsobí náhlou srdeční smrt až u 30 % nemocných do věku 30 let.^(63,64) Asi u 40 % postižených jsou nacházeny mutace v genu pro ryanodinový receptor (RyR), což je vápníkový kanál sarkoplazmatického retikula kardiomyocytů. Hraje zásadní roli v regulaci intracelulárních přesunů vápníku. Ve sporadických případech jsou nacházeny mutace v genu pro calsequestrin. Ten je součástí makromolekulárního bílkovinného komplexu ve vazbě na RyR.⁽⁶⁵⁾

ZÁVĚR

I když bylo v poslední dekádě dosaženo obrovského pokroku v chápání LQTS, zůstává řada nevyřešených problémů. Původní relativně jednoduchý koncept LQTS jako nemoci iontových kanálů naboural objev mutací cytoskeletárního proteinu ankyrinu u této choroby. Téměř polovina jedinců s klinickým obrazem LQTS navíc nemá detekovatelnou mutaci v žádném z genů se známým vztahem k LQTS. U nich mohou být v budoucnu objeveny zcela nové patofyziologické mechanismy založené například na poruchách regulačních proteinů.

Odhadovaná prevalence LQTS je asi 1 : 10 000. Nedávno však Schwartz a spol. provedli mutační screening všech známých genů LQTS u 130 probandů LQTS, u kterých byla již dříve nalezena mutace v jednom z uvedených genů. V tomto souboru byla překvapivě u 6 jedinců (4,6 %) nalezena další nezávislá mutace v genech LQTS. Takoví jedinci jsou označováni jako složení heterozygoti.⁽⁶⁶⁾ V případě prevalence 1 : 10 000 je však pravděpodobnost tohoto jevu 1 : 100 000 000. Tyto údaje ukazují, že výskyt polymorfismů genů pro iontové kanály bude zřejmě mnohem vyšší než se dosud domníváme.

Nedávno byly publikovány výsledky dvou geneticky zaměřených populačních studií,^(67,68) sledujících rizikové faktory náhlé srdeční smrti. Byla v nich provedena multivariační analýza nejen konvenčních rizikových faktorů pro ischemickou chorobu srdeční (faktory biologické, dietetické a faktory prostředí). Ukázalo se, že pozitivní rodinná anamnéza náhlé srdeční smrti je silným nezávislým rizikovým faktorem náhlé srdeční smrti pro potomstvo. Anamnéza náhlého úmrtí u rodiče zvyšuje 1,8krát riziko náhlého úmrtí pro potomka. V případě náhlého úmrtí obou rodičů pak relativní riziko pro potomstvo dosahuje překvapivě vysoké hodnoty 9,4. I když vezmeme v úvahu metodologická úskalí daného problému, podávají tyto studie přesvědčivý důkaz o familiárním výskytu náhlé srdeční smrti i v běžné populaci.⁽⁶⁹⁾ Při vědomí familiárně společně sdílených vnějších rizikových faktorů je zřejmá také existence geneticky podmíněných odchylek různých fyziologických procesů, které zvyšují riziko náhlé srdeční smrti. Mutace jednotlivých genů zde pravděpodobně hrají jen malou roli, etiologie je jistě polygenní. Znamená to, že se mohou uplatňovat i tzv. běžné polymorfismy DNA (tedy odchylky v sekvenci DNA, které se vyskytují v různém procentu v populaci a jsou považovány za varianty normy).

Z uvedených údajů vyplývá i klinický význam studia LQTS pro celou populaci. Klinicky zdraví jedinci (s normální délkou intervalu QT) totiž mohou mít latentní redukci repolarizačních proudů, „sníženou repolarizační rezervu“, neboť jsou nosiči polymorfismů nebo mutací v genech pro iontové kanály.⁽⁷⁰⁾ Ty se mohou projevit až v zátěžových podmínkách, například při ischemii myokardu nebo po podání jakéhokoli léku blokujícího některý kanál důležitý pro repolarizaci. V blízké budoucnosti mohou být takovéto změny v sekvenci DNA rozpoznány jako dědičné molekulární rizikové faktory kardiovaskulárních chorob a dát vznik zcela nové generaci jak diagnostických, tak terapeutických metod.⁽⁷¹⁾

Poděkování: Autor děkuje všem spolupracovníkům (v abecedním pořadí), kteří se na projektu LQTS podíleli na všech zúčastněných pracovištích:

Interní kardiologická klinika FN Brno:
MUDr. Alena Floriánová, prof. MUDr. Bořivoj Semrád, CSc., MUDr. Martina Šišáková,
MUDr. Ondřej Toman, MUDr. Jitka Vlašínová, PhD.

Oddělení lékařské genetiky FN Brno:
Mgr. Alexandra Bittnerová, MUDr. Renata Gaillyová,
RNDr. Jitka Kadlecová, PhD.

Katedra genetiky a molekulární biologie
Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity:
RNDr. Ing. Karel Chroust, PhD., Mgr. Ivo Papoušek,
Mgr. Martina Raudenská.

Autor dále děkuje všem kolegům z různých pracovišť, kteří se rozhodli poslat pacienty se suspektním LQTS k vyšetření na Interní kardiologickou kliniku FN Brno.

LITERATURA

1. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of QT interval and sudden death. *Am Heart J* 1957;54:59-68.
2. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Aritmie rare dell'eta pediatrica. *Clin Pediatr (Bologna)* 1963;45:656-83.
3. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Assoc* 1964;54:103-6.
4. Yanowitz F, Preston JB, Abildskov JA. Functional distribution of right and left stellate innervation to the ventricles: production of neurogenic electrocardiographic changes by unilateral alteration of sympathetic tone. *Circ Res* 1966;18:416-28.
5. Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long Q-T syndrome. *Am Heart J* 1975;89:378-90.
6. Keating M, Atkinson D, Dunn C, et al. Linkage of cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science* 1991;252:704-6.
7. Priori SG, Rivolta I, Napolitano C. Genetics of long QT, Brugada, and other channelopathies. In: Zipes DP, Jalife J (eds). *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2004:462-70.
8. Ackerman MJ, Clapham DE. Excitability and Conduction. In: Chien KR (ed). *Molecular basis of cardiovascular disease: a companion to Braunwald's heart disease*. Philadelphia: Saunders, 2004:311-35.
9. Roden DM, George AL. Structure and functions of cardiac sodium and potassium channels. *Am J Physiol* 1997;273:H511-H525.
10. Wu J, Wu J, Zipes DP. Mechanisms of initiation of ventricular tachyarrhythmias. In: Zipes DP, Jalife J (eds). *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2004:380-9.
11. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. *Circulation* 1993;88:782-4.
12. Priori GS, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long QT syndrome. *New Engl J Med* 2003;348:1866-74.
13. Šišáková M, Vlašínová J, Vojtišková M. Kolísání klidových hodnot QT intervalu u pacientů s mutací KCNQ1 genu. *Kardiolog Rev* 2001;3:8-10.
14. Cowan JC, Yusoff K, Moore, et al. Importance of lead selection in the QT interval measurement. *Am J Cardiol* 1988;61:83-7.
15. Camm AJ, Malik M, Yap YG. Measurement of QT interval and repolarization assessment. In: Camm AJ, Malik M, Yap YG. *Acquired Long QT Syndrome*. Oxford: Blackwell Futura, 2004:24-59.
16. Lepeschkin E, Surawicz B. The measurement of the QT interval of the electrocardiogram. *Circulation* 1952;6:378-88.
17. Batchvarov VN, Ghuran A, Smetana P, et al. QT-RR relationship in healthy subjects exhibits substantial intersubject variability and intrasubject stability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;282:H2356-H2363.
18. Zhang L, Timothy KW, Vincent M, et al. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome. ECG findings identify genotypes. *Circulation* 2000;102:2849-55.

19. Lehmann MH, Suzuki F, Fromm BS, et al. T wave „humps“ as a potential electrocardiographic marker of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1994;24: 746–54.
20. Lupoglazoff JM, Denjoy I, Berthet M, et al. Notched T waves on Holter recordings enhance detection of patients with LQT2 (HERG) mutations. *Circulation* 2001; 103:1095–101.
21. Emori T, Antzelevitch C. Cellular basis for complex T waves and arrhythmic activity following combined I_{Kr} and I_{Ks} block. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12: 1369–78.
22. Shimizu W, Antzelevitch C. Differential effects of beta-adrenergic agonists and antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:778–86.
23. Shimizu W, Noda T, Takaki H, et al. Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of a congenital long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:633–42.
24. Vyas H, Hejlik J, Ackerman MJ. Epinephrine QT stress testing in the evaluation of congenital long-QT syndrome: diagnostic accuracy of the paradoxical QT response. *Circulation* 2006;113:1385–92.
25. Takenaka K, Ai T, Shimizu W, et al. Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long QT syndrome. *Circulation* 2003;107:838–44.
26. Novotný T, Semrád B, Kadlecová J, a spol. Postavení ergometrického vyšetření v diagnostice latentního syndromu dlouhého QT intervalu. *Vnitř Lék* 2000;46: 843–7.
27. Novotný T, Šišáková M, Kadlecová J, et al. Occurrence of notched T wave in healthy family members with the long QT interval syndrome. *Am J Cardiol* 2004;94:808–11.
28. Wang Q, Curran ME, Splawski I, et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996;12:17–23.
29. Barhanin J, Lesage F, Guillemare E, et al. KVLQT1 and I_{Ks} (minK) proteins associate to form the I_{Ks} cardiac potassium current. *Nature* 1996;384:78–80.
30. Sanguinetti MC, Curran ME, Zou A, et al. Coassembly of K(V)LQT1 and minK (I_{Ks}) proteins to form cardiac I_{Ks} potassium channel. *Nature* 1996;384:80–3.
31. Schwartz PJ, Priori SG. Long QT syndrome: genotype-phenotype correlations. In: Zipes DP, Jalife J (eds). *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2004:651–9.
32. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlations in the long QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;103:89–95.
33. Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, et al. Molecular basis of the long-QT syndrome associated with deafness. *New Engl J Med* 1997;336:1562–7.
34. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, et al. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995;80:795–803.
35. Furutani M, Trudeau MC, Hagiwara N, et al. Novel mechanism associated with an inherited arrhythmia: defective protein trafficking by the mutant HERG (G601S) potassium channel. *Circulation* 1999;99:2290–4.
36. Wang Q, Shen J, Splawski I, et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995;80:805–11.
37. Goldstein SAN, Keating MT, Sanguinetti MC. Cardiac arrhythmias: Inherited molecular mechanisms. In: Chien KR (ed). *Molecular basis of cardiovascular disease: a companion to Braunwald's heart disease*. Philadelphia: Saunders, 2004:311–35.
38. Schott JJ, Charpentier F, Peltier S, et al. Mapping of a gene for long QT syndrome to chromosome 4q25–27. *Am J Hum Genet* 1995;57:1114–22.
39. Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, et al. Ankyrin B mutation causes type 4 long QT cardiac arrhythmia and sudden death. *Nature* 2003;421:634–9.
40. Sherman J, Tester DJ, Ackerman MJ. Targeted mutational analysis of ankyrin-B in 541 consecutive, unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing and 200 healthy subjects. *Heart Rhythm* 2005;2:1218–23.
41. Tawil R, Ptacek LJ, Pavlakis SC, et al. Andersen's syndrome: potassium-sensitive paralysis, ventricular ectopy and dysmorphic features. *Ann Neurol* 1994;35: 326–30.
42. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, et al. Mutations in Kir2.1 cause the QT developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 2001;105:511–9.
43. Splawski I, Timothy KW, Decher N, et al. Severe arrhythmia disorder caused by cardiac L-type calcium channel mutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102: 8089–96.
44. Vatta M, Ackermann MJ, Ye B, et al. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome. *Circulation* 2006;114:2104–12.
45. Moss AJ, Zareba W. Long QT syndrome: Therapeutic considerations. In: Zipes DP, Jalife J (eds). *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2004:660–7.
46. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000;101:616–23.
47. Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, et al. Implantable cardioverter-defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:337–41.
48. Dorostkar PC, Eldar A, Belhassen B, et al. Long-term follow-up of patients with long-QT syndrome treated with betablockers and continuous pacing. *Circulation* 1999;100:2431–6.
49. Cerrone M, Spazzolini C, Priori SG, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of the long QT syndrome. A worldwide survey. *Circulation* 2002; 106 (pt II):701.
50. Fenichel RR, Malik M, Antzelevitch C, et al. Independent Academic Task Force. Drug-induced torsades de pointes and implications for drug development. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:475–95.
51. Semrád B. Proarytmie – závažná komplikace farmakoterapie. *Kapitoly z kardiologie* 2004;6:138–41.
52. Napolitano C, Schwartz PJ, Brown AM, et al. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:691–6.
53. Sesti F, Abbot GW, Wei J, et al. A common polymorphism associated with antibiotic-induced cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:10613–8.
54. Yang P, Kanki H, Drolet B, et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsade des pointes. *Circulation* 2002;105:1943–8.
55. Novotný T, Kadlecová J, Papoušek I, a spol. Mutační analýza LQT genů u jedinců s polékovým prodloužením QT intervalu. *Vnitř Lék* 2006;52:57–9.
56. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets and side effects. *New Engl J Med* 2003;348:538–49.
57. Gussak I, Brugada P, Brugada J, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000; 94:99–104.
58. Brugada R, Hong K, Dumaine R, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation* 2004;109:30–5.
59. Bellocq C, van Ginneken AC, Bezzina CR, et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation* 2004;109:2394–7.
60. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, et al. A novel form of

short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res* 2005;96:800–7.

61. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391–6.
62. Brugada P, Brugada R, Antzelevitch C, et al. The Brugada syndrome. In: Zipes DP, Jalife J (eds). *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2004:625–32.
63. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: a 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995;91:1512–9.
64. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002;106:69–74.
65. Postma AV, Denjoy I, Hoorntje TM, et al. Absence of calsequestrin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res* 2002;91:e21–e26.
66. Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. How really rare are rare diseases? The intriguing case of independent compound mutations in the long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1120–1.
67. Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, et al. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation* 1998;97:155–60.
68. Jouvan X, Desnos M, Guerot C, et al. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999;99:1978–83.
69. Spooner PM, Albert C, Benjamin EJ, et al. Sudden cardiac death, genes and arrhythmogenesis. Consideration of new population and mechanistic approaches from a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop, Part II. *Circulation* 2001;103:2447–52.
70. Roden DM. Taking the "idio" out of "idiosyncratic". Predicting torsades des pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1029–34.
71. Stephens JW, Humphries SE. The molecular genetics of cardiovascular disease: clinical implications. *J Intern Med* 2003;253:120–7.

Došlo do redakce 30. 5. 2007

Přijato k otištění 7. 8. 2007

PRESTARUM® NEO

PRESTARUM® NEO FORTE

PRESTARUM® COMBI

PREDUCTAL® MR

TENAXUM®

Procoralan®

