



Časná repolarizace – marker fibrilace komor?

Jiří Procházka, Peter Wohlfahrt, Věra Adámková

Pracoviště preventivní kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

Procházka J, Wohlfahrt P, Adámková V. Časná repolarizace – marker fibrilace komor? *Cor Vasa* 2011;53:676–682.

Elevace přechodu mezi komplexem QRS a úsekem ST na EKG křivce označovaná jako „časná repolarizace“ byla léta považována za fyziologickou variantu normy vyskytující se u mladých a fyzicky aktivních jedinců. V současnosti roste počet prací, které prokazují souvislost tohoto fenoménu se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Studie u pacientů s idiopatickou fibrilací komor (IVF) potvrdily vyšší riziko maligních komorových arytmií u osob s časnou repolarizací. Také v běžné populaci byla elevace J bodu ve spodních svodech spojena se zvýšeným rizikem arytmiické a kardiální smrti. Předkládaný článek rozebírá současný stav poznání v oblasti epidemiologie, mechanismů vzniku, kardiovaskulárního rizika a péče o pacienty s časnou repolarizací. Zároveň upozorňuje na řadu nejasností, které budou muset být v budoucnu zodpovězeny v zájmu zlepšení predikce rizika a terapie. V neposlední řadě poukazuje na podobnosti a rozdíly s ostatními syndromy spojenými s předčasnou repolarizací, ať již vrozenými (syndrom Brugadaových, syndrom krátkého QT), či získanými (akutní ischemie, hypotermie), které nově označujeme souhrnným názvem „J wave syndromy“.

Klíčová slova: Časná repolarizace – Syndrom časně repolarizace – ERS – syndrom Brugadaových – „J wave syndromy“

Procházka J, Wohlfahrt P, Adámková V. Early repolarization – a marker of ventricular fibrillation? *Cor Vasa* 2011;53:676–682.

Elevation of the junction between the QRS complex and the ST segment on the ECG, also known as “early repolarization”, has been considered for many years a physiologic variant of the norm seen mainly in young and physically active individuals. Recently, we have seen a growing number of studies demonstrating a relationship between this phenomenon and an increased cardiovascular risk. Studies with patients suffering from idiopathic ventricular fibrillation (IVF) have confirmed a higher risk of malignant ventricular arrhythmias in people with early repolarization. Elevation of the J point in inferior leads is associated with higher risk of arrhythmic and cardiac death even in the general population. Our paper describes the current state of knowledge concerning the epidemiology, pathophysiological mechanisms, cardiovascular risk and management of patients with early repolarization. It also highlights a number of equivocal issues that will need to be addressed in future in order to improve the prediction of risk and therapeutic options. Last but not least, it also points to similarities and differences between early repolarization and other premature repolarization syndromes – either congenital (Brugada syndrome, short QT syndrome) or acquired (acute ischemia, hypothermia), generally known as “J wave syndromes”.

Key words: Early repolarization – Early repolarization syndrome – ERS – Brugada syndrome – “J wave syndromes”

Adresa: MUDr. Jiří Procházka, Pracoviště preventivní kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: jiri.prochazka@ikem.cz

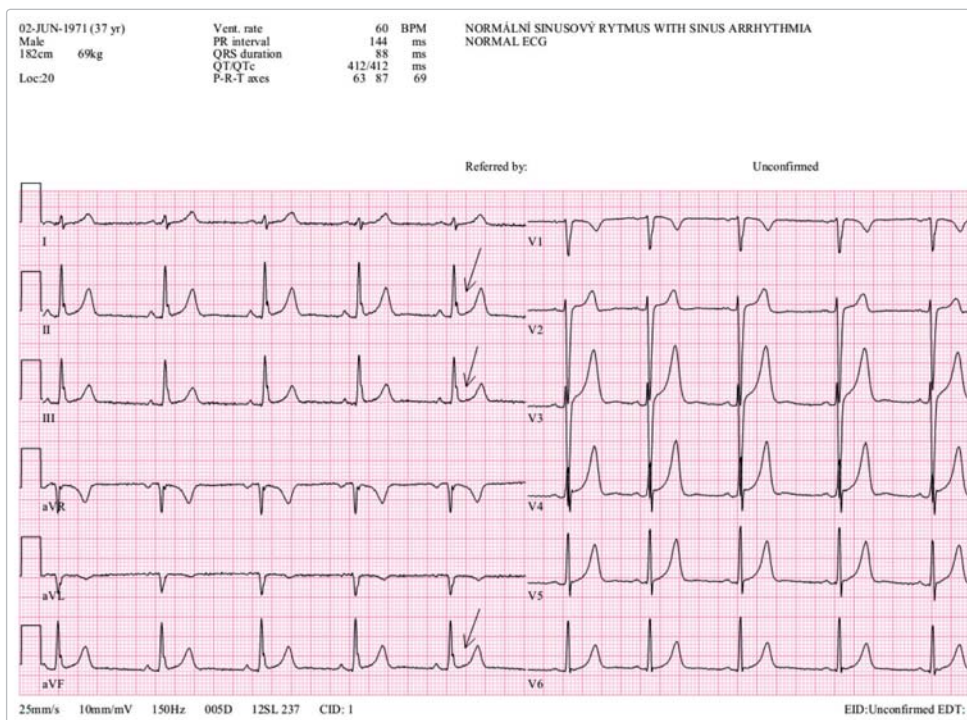
Úvod

Za časnou repolarizaci se označuje elevace přechodu mezi komplexem QRS a intervalem ST – tzv. J (junkčního) bodu, která je obvykle doprovázena „zářezem“ (notching) – „J vlnou“ nebo postupným přechodem (slurring) terminální části komplexu QRS do úseku ST. Často též bývá přítomna elevace celého intervalu ST (obrázek 1). Časná repolarizace patří mezi poměrně běžné EKG nálezy s výskytem 2–5 % v běžné populaci a po dlouhá desetiletí byla považována za normální variantu elektrokardiografického vyšetření nazývanou „juvenilní křivka“.¹ Až v polovině 80. let minulého století se objevují první kasuistiky popisující možnou souvislost elevace J bodu se zvýšeným výskytem idiopatické fibrilace komor, později byly tyto předpoklady potvrzeny ve větších studiích. Zcela recentně byl prokázán vztah časně repolarizace ve spodních svodech ke zvýšenému

riziku úmrtí z kardiálních příčin. Byly též navrženy možné principy vysvětlující původ změn na EKG. V následujícím sdělení autoři shrnují současný stav poznání fenoménu nazývaném syndrom časně repolarizace – ERS (early repolarization syndrom) a ozřejmují jeho prognostický význam pro klinickou praxi.

Časná repolarizace a kardiovaskulární riziko

První zmínka o časně repolarizaci pochází z roku 1936, kdy ji ve své práci popsali Shipley a Hallaran jako variantu normy.² Narůstající počet prací v následujících desetiletích byl v souladu s touto hypotézou. Ještě rozsáhlá analýza z roku 2003 potvrdila u 670 pacientů s časnou repolarizací její benigní povahu a redukci arytmiické zátěže.³ Již v polovině 80. let jsou však zveřejněny první kasuistiky,



Obrázek 1 Klidový 12svodový elektrokardiogram pacienta s obrazem časné repolarizace inferolaterálně – typ 2. Šipkami jsou označeny prominující vlny J a elevace úseků ST ve svodech II, III a aVF

kteří zjišťují vztah ERS k idiopatické fibrilaci komor.⁴⁻⁶ Zásadní obrat nastává v roce 2008, kdy Haissaguerre v rozsáhlé studii nachází mezi pacienty s anamnézou idiopatické fibrilace komor oproti kontrole až šestinásobně (31 % vs. 5 %) zvýšenou prevalenci časné repolarizace v inferolaterálních svodech, která navíc predikuje riziko recidivy maligní arytmie.⁷ V témže roce Rosso publikuje práci s obdobným výsledkem, kdy elevaci J bodu $> 0,1$ mV prokazuje u 31 % pacientů s anamnézou idiopatické fibrilace komor oproti 9 % u kontrolních subjektů. Popisuje též distribuci změn, kdy pacienti s anamnézou IVF častěji vykazují elevace ve spodních, případně laterálních svodech.⁸ První a prozatím jediná studie, která jednoznačně prokázala souvislost ERS se zvýšením rizika kardiální a arytmiické smrti, byla rozsáhlá finská populační studie publikovaná koncem roku 2009 Tikkanenem a spol.⁹ Hodnotila prognostický význam časné repolarizace v běžné populaci středního věku s průměrnou dobou sledování 30 let. Jako první prokázala u 10 864 jedinců souvislost výskytu ERS v EKG svodech ze spodní stěny se zvýšeným rizikem úmrtí z kardiálních příčin. Toto riziko dále narůstalo s významností elevace J bodu. Elevace $> 0,1$ mV ve spodních svodech byla spojena se zvýšením rizika úmrtí z kardiálních příčin o 28 %, z arytmiické příčiny o 43 %, elevace $> 0,2$ mV významně zvýšila riziko úmrtí z kardiálních příčin o 198 %, z arytmiické příčiny o 192 %, navíc u subjektů s elevací nad 0,2 mV bylo i významně vyšší (o 54 %) riziko úmrtí ze všech příčin. Je zajímavé, že ostatní dobře známé patologické nálezy na křivce EKG zvyšující mortalitu, jako je prodloužení intervalu QTc (adjustované relativní riziko, ARR 1,2) či EKG známky hypertrofie levé komory (ARR 1,16), byly v této studii slabšími prediktory kardiovaskulární i celkové mortality než elevace J bodu o více než 0,2 mV ve spodních svodech.

Základní charakteristiky

Časná repolarizace se vyskytuje u 1–9 % běžné populace,^{3,7,9} je významně spojována s mužským pohlavím (75 % případů), muži též vykazují vyšší amplitudu J vlny. Tuto predominanci lze na buněčném podkladě vysvětlit vyšší hustotou epikardiálních draslíkových kanálů I_{Kr} u mužů oproti ženám.¹⁰ Vyskytuje se převážně u mladých, fyzicky aktivních osob, u vrcholových sportovců bývá tento jev přítomen až v 90 % případů. V populaci sportovců se nejčastěji vyskytuje v prekordiálních svodech. Jsou přítomny demografické rozdíly – časná repolarizace je častější u černošské a jihoasijské populace. Zřejmě je též asociace s vagotonií – změny se akcentují při bradykardii, naopak mizí při tělesné zátěži. Jedinci s ERS ve spodních svodech jsou častěji kuřáci, mají nižší BMI a nižší krevní tlak.⁹

Elektrokardiografické determinanty

Bod J na křivce EKG označuje začátek intervalu ST. Bylo prokázáno, že stupeň elevace J bodu určuje riziko náhlé smrti.⁹ Dle jednotlivých pozorování předcházelo komorové ektopii, během komorové tachykardie či fibrilaci komor konzistentní zvýšení amplitudy elevace J bodu.⁷ Determinující je i lokalizace výskytu časné repolarizace na povrchovém EKG. Výskyt ERS ve spodních svodech byl jediný ukazatel, statisticky významně spjatý se zvýšením rizika celkové i arytmiické smrti, lokalizace v laterálních svodech dosahovala jen hraniční významnosti, navíc byla spojena se zvýšeným výskytem známek hypertrofie levé komory na EKG.⁹ Pro prekardiální lokalizaci změn (často pozorovaná u mladých jedinců a sportovců) nemáme v současné době k dispozici data o zvýšeném arytmiickém riziku. Arytmie u idiopatické fibrilace komor jsou často spouštěny komorovými extrasystolami se vzhůru směřující osou majícími původ pravděpodobně ve spodní stěně levé

komory. Tyto extrasystoly mívají extrémně krátký vazebný interval, což nasvědčuje abnormálně krátké refrakterní periodě v okolní tkáni.¹¹ Zajímavá jsou též pozorování, kdy ektopická komorová aktivita pocházela ze stejné oblasti jako elevace J bodu.⁷

Ne zcela jednotné jsou výsledky studií hodnotící délku intervalu QT u ERS. Zatímco Tikkanen ve své práci nachází statisticky významné zkrácení QT_c pouze ve skupině s časnou repolarizací ve spodních svodech (nikoli však v ostatních) oproti té kontrolní,⁹ v dalších analýzách je již popisováno uniformní zkrácení intervalu QT_c.^{7,12} Tato zjištění jsou v souladu s novější prací japonských autorů, kteří u 37 jedinců se syndromem krátkého QT (SQTS) prokázali vysokou prevalenci ERS.¹³ Nález časně repolarizace u SQTS v této studii také statisticky významně zvyšoval riziko arytmiické příhody.

Nesourodé je hodnocení četnosti výskytu pozdních potenciálů u pacientů s IVF a časnou repolarizací. Detekce pozdních potenciálů je obecně považována za indikátor disperze depolarizace a lokálního zpoždění nitrokomorového vedení. Absence pozdních potenciálů u většiny pacientů s IVF a elevací J bodu prokázaná Haissaguerrem svědčí pro repolarizační původ elevace junkce QRS-ST.⁷ V této práci byly zachyceny pozdní potenciály jen u pěti ze 44 pacientů (11 %) s ERS a anamnézou IVF, u nichž bylo provedeno průměrované (signal-averaged) EKG. V recentní japonské studii však autoři překvapivě popisují výskyt pozdních potenciálů až u 86 % pacientů s ERS a anamnézou fibrilace komor a je zajímavé, že při celodenním snímání pozdních potenciálů byla jejich nejvyšší četnost při vagotonii v nočních hodinách.¹⁴

Výskyt EKG známek časně repolarizace není stabilní v čase s akcentací změn při bradykardii, spánku, hyperkalcemii, hypotermii nebo po podání některých léčiv, např. blokátorů sodíkových či kalciových kanálů.

Dělení ERS dle rizika arytmii

Recentně bylo navrženo dělení syndromu časně repolarizace na tři podtypy:¹⁵

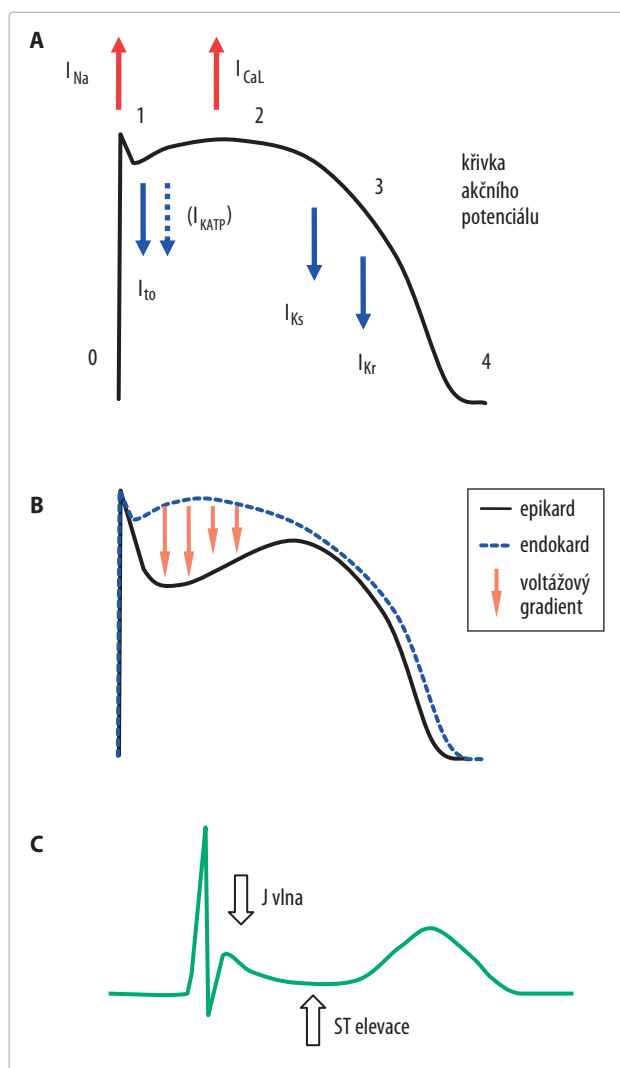
- » *Typ 1* s obrazem časně repolarizace v prekordiálních a laterálních svodech – je velice častý u mladých sportovců a nebývá pozorován u pacientů v sekundární prevenci idiopatické fibrilace komor; je obecně spojován s benigní prognózou.
- » *Typ 2* s obrazem časně repolarizace převážně ve spodních svodech či inferolaterálně s prokázaným zvýšením rizika arytmiické smrti.
- » *Typ 3* s generalizovanou časnou repolarizací zahrnující spodní, laterální i pravostranné svody – má nejvyšší riziko vzniku maligních arytmii včetně arytmiických bouří.^{16,17}

Mechanismy vzniku syndromu časně repolarizace

Patofyziologický podklad EKG změn při časně repolarizaci na buněčné a iontové úrovni není doposud zcela jednoznačně objasněn. U většiny navrhovaných modelů bývá elevace

J bodu vysvětlována lokálními rozdíly v průběhu repolarizace myokardu. Obecně na úrovni iontových kanálů může být repolarizace urychlena jak zvýšením repolarizačních proudů I_{to} , I_{Kr} , I_{Ks} , I_{KATP} , tak snížením proudů udržujících depolarizaci membrány myocytu ve fázi plateau akčního potenciálu – I_{Ca} , I_{Na} , nebo oběma mechanismy. Základní iontové proudy během akčního potenciálu (AP) srdeční buňky jsou znázorněny na obrázku 2A.

Současný záznam povrchového EKG a intrakardiálních akčních potenciálů na psím modelu prokázal, že elevace J bodu odpovídá voltážovému gradientu mezi epikardem



Obrázek 2 A) Schéma základních iontových proudů během akčního potenciálu (AP) kardiomyocytu, fáze AP označeny 0–4, červené šipky použity pro proudy depolarizující buněčnou membránu, modré pro repolarizující. Přerušovaná šipka odpovídá repolarizujícímu proudu I_{KATP} který je v klidových podmínkách zanedbatelný a přispívá ke zkrácení AP pouze za podmínek ischemie či jinak inhibovaného energetického metabolismu. Tento draslíkový kanál je inhibován intracelulárním ATP, naopak aktivován ADP (zvýšený poměr ADP/ATP při ischemii). B) Schéma AP buněk jednotlivých vrstev myokardu komor, kdy prominující I_{to} v epikardu způsobuje zářez (notch) v I. fázi AP. Tím vzniká transmurální voltážový gradient mezi epikardem a endokardem, kde proud nesený kanálem I_{to} je méně významný. C) Na povrchovém EKG transmurální gradient v I. fázi AP odpovídá vlně J, v pozdějších fázích AP pak elevaci úseku ST

a endokardem komor během časné fáze repolarizace (obr. 2B).¹⁸ Tento gradient vzniká na podkladě rozdílných průběhů akčních potenciálů v jednotlivých vrstvách myokardu. Na zvířecím modelu i u lidských ventrikulárních myocytů vede prokázaná vyšší hustota I_{to} (transient outflow) draslíkových kanálů v epikardu ke zvýšení draslíkového „repolarizačního“ proudu – I_{to} , a tudíž k prominujícímu zářezu („notch“) během I. fáze akčního potenciálu, čímž křivka akčního potenciálu získává tvar tzv. „spike“ a „dome“. Tyto charakteristiky AP chybějí v endokardu kvůli relativně malému I_{to} proudu v této tkáni.¹⁹ Na psím modelu byl též prokázán vývoj elevací ST po aplikaci kalciového blokátoru – blokáda kalciových „depolarizujících“ proudů v I. a II. fázi akčního potenciálu nebo I_{KATP} aktivátorů – zvýšení repolarizujícího proudu a zkrácení repolarizace.¹⁵ K recipročním změnám úseku ST vede blokáda kanálů I_{to} chinidinem nebo přímým inhibitorem 4-aminopyridinem (4-AP).¹⁸ Rozdílná hustota kaliových kanálů I_{to} byla popsána také mezi epikardem pravé (vyšší) a levé komory u psa,²⁰ či mezi epikardem mužů (vyšší) a žen.¹⁰ Tyto fyziologické rozdíly v intenzitě kaliových proudů I_{to} mohou hrát významnou roli při vzniku arytmií.

K vytvoření typického obrazu ERS je nezbytná regionální rozdílnost v repolarizaci myokardu – generalizované zkrácení repolarizace způsobí uniformní zkrácení intervalu QT bez vývoje vln J a elevací úseku ST. Významné voltážové gradienty v časné fázi repolarizace jsou odpovědné za vznik vlny J na povrchovém EKG, v pozdějších fázích akčního potenciálu za vznik elevací úseku ST (obrázek 2C).

V souladu s hypotézou, že podkladem EKG obrazu časné repolarizace může být nerovnováha v iontových proudech v průběhu akčního potenciálu kardiomyocytů, byly u pacientů s ERS v nedávné době popsány mutace genů kódujících strukturální proteiny iontových kanálů. Jako první byla u pacienta s anamnézou IVF a přítomnou časnou repolarizací v roce 2009 identifikována mutace exonu genu $KCNJ8$, kódující podjednotku kaliového kanálu I_{KATP} .²¹ ve funkčních studiích byla potvrzena „gain of function“ povaha této mutace.²² Recentně bylo diagnostikováno několik mutací genů pro podjednotky kalciového kanálu typu L (I_{CaL}) u 16 % probandů s ERS (4 z 24) – ztrátová mutace genu $CACNA1C$, missense mutace $CACNB2B$ a $CACNA2D1$.²³

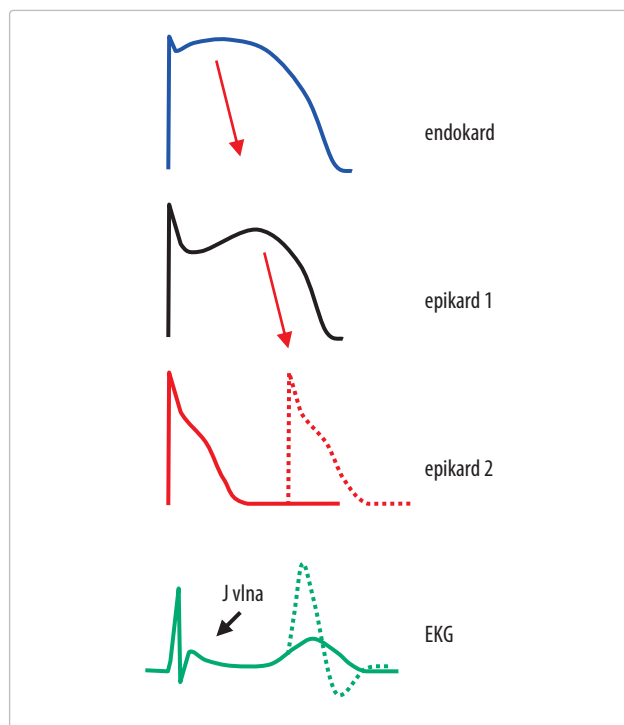
V literatuře uváděná charakteristická citlivost iontových proudů kardiomyocytů ke změnám teploty odpovídá opakovaně pozorovaným zvýrazněním vln J při hypotermii – nazývaným Osborn waves.²⁴ Většina iontových proudů též vykazuje na čase závislou aktivaci, inaktivaci či zotavení a jsou silně ovlivňovány změnami tepové frekvence. Byl navržen mechanismus časově závislého zotavení kanálu I_{to} z inaktivovaného stavu, který může vysvětlit snížení amplitudy vlny J při zvýšení tepové frekvence a aktivaci sympatiku.^{18,25} Na regresi změn se podílí i sympatickým systémem zprostředkovaná aktivace „depolarizujících“ kanálů I_{CaL} . Bradykardie při vagotonii naopak konzistentně zvyšuje amplitudu elevace vlny J při ERS.

Příčina arytmogenního potenciálu ERS není jednoznačně prokázána. Jako možné scénáře jsou navrhovány propagace „dómu“ AP z oblasti s nízkou hustotou kanálů I_{to} do oblasti

s jejich vysokou hustotou, a tudíž s významným zářezem „notch“ v I. fázi AP, případně do oblasti se „zborceným dómem“ při all-or-none (vše nebo nic) úplné předčasné repolarizaci. Tyto voltážové gradienty pak mohou indukovat phase-2 reentry komorové arytmie (obrázek 3). Může se též uplatňovat mechanismus proarytmie srovnatelný s „proudy z poškození“ u akutního infarktu myokardu, kdy buňky postižené časnou repolarizací dosáhnou rychleji prahu pro další spontánní aktivitu.²⁶ V experimentu opakovaně ověřená účinnost chinidinu v sekundární prevenci idiopatické fibrilace komor spojené s časnou repolarizací podporuje domněnku, že lokální voltážové gradienty v I. fázi AP jsou zodpovědné za zvýšené arytmiické riziko ERS. Příznivý účinek chinidinu je běžně připisován bloádě kanálů I_{to} , i když je známo, že chinidin blokuje celou škálu iontových kanálů včetně I_{Kr} , I_{Ca} , I_{KATP} a I_{Na} .

Vztah ERS k ostatním syndromům náhlé smrti s předčasnou repolarizací

Vyčleníme-li akutní myokardiální ischemii a hypotermii jako získané příčiny akcelerace repolarizace, z vrozených onemocnění pozorujeme výskyt časné repolarizace doprovázené zvýšeným rizikem idiopatické fibrilace komor kromě ERS také u syndromu Brugadaových (BrS) a syndromu krátkého QT (SQTS). Bylo navrženo používat pro všechny tyto syndromy (ERS, BrS, SQTS, hypotermie a fibrilace komor



Obrázek 3 Navrhovaný model phase-2 reentry spouštěných arytmií. Šipky označují propagaci „dómu“ AP z oblasti s malou intenzitou proudů I_{to} (endokard) do oblastí s významnými proudy I_{to} (epikard 1) a do oblastí se „zborceným dómem“ při úplné (all-or-none) časné repolarizaci (epikard 2). Významný transmuralní gradient přetrvává až do doby, kdy buňky epikardu 2 opět dosáhnou excitability, čímž může být indukována ektopická aktivita a reentry arytmie (přerušované křivky).

při akutním infarktu myokardu) spojené s abnormalitami repolarizace nový sjednocující termín – vrozené či získané „J wave syndromy“.^{15,27}

Syndrom Brugadových popsán jako klinická jednotka v roce 1992 Josefem a Pedrem Brugadovými je spojen s vysokým rizikem fibrilace komor. Na obraze EKG jej určuje rozšíření komplexu QRS imitující blokádu pravého Tawarova raménka spojené s elevací úseku ST ve svodech V_1 – V_3 bez průkazu organického srdečního onemocnění. Změny na EKG jsou přisuzovány lokální poruše depolarizace se zpožděním vedení pravou komorou a navazujícím abnormalitám během repolarizace.^{28,29} Lokalizace změn a významné arytmiické riziko u pacientů se syndromem Brugadových odpovídá vysoké hustotě kanálů I_{to} v oblasti pravé komory. Doposud byly prokázány mutace v sedmi různých genech, nejčastěji postihující funkci sodíkového kanálu (mutace SCN5A popsána u 11–28 % probandů s BrS), ale také mutace strukturálních proteinů kalciových a I_{to} kanálů.¹⁵ Tyto genetické defekty vedou k oslabení sodíkových (I_{Na}) či vápníkových (I_{CaL}) proudů, nebo naopak k zesílení draslíkového proudu I_{to} . U více než 60 % pacientů se syndromem Brugadových není doposud prokázána žádná genová mutace.

Syndrom krátkého QT, též spojený se zvýšeným rizikem arytmiické smrti, je patognomický globálním zkrácením trvání akčního potenciálu a repolarizace s výsledným EKG obrazem zkrácení intervalu QT. Bylo popsáno několik „gain-of-function“ mutací draslíkových kanálů a „loss-of-function“ mutace kanálu I_{CaL} ³⁰ (tabulka 1).

Nedávno různí autoři zdokumentovali několik překrývajících se syndromů. Watanabe našel vyšší prevalenci ERS u pacientů se SQTS, navíc reflektující arytmiické riziko.¹³ Syndrom Brugadových i syndrom časně repolarizace byly zároveň popsány u stejného jedince či u různých členů jedné rodiny.³¹ U pacientů se syndromem Brugadových nacházíme časnou repolarizaci v inferolaterálních svodech až v 15 % případů.³² Byli popsáni jedinci s fenotypem syndromu Brugadových, mutací genů kódujících srdeční kalciové kanály I_{CaL} a krátkým intervalem QT.³³

Nápadné společné rysy fenotypů jednotlivých syndromů – např. společná predominance u mladých mužů u BrS a ERS, elevace J bodu a úseků ST na křivce EKG s akcentací




změn při bradykardii, zkrácení repolarizace, zvýšené riziko komorové fibrilace, shodné odpovědi na léky ovlivňující příslušné iontové kanály (chinidin, isoproterenol), stejně tak identické „loss-of-function“ genetické mutace podjednotek kalciového kanálu (CACNA1C, CACNB2B/ I_{CaL}) popsané u ERS, BrS a SQTS, či překrývající se syndromy, to vše podporuje hypotézu, že společným podkladem vrozených „J wave syndromů“ mohou být geneticky podmíněné poruchy funkce jednotlivých iontových kanálů zasahujících do repolarizačních procesů kardiomyocytu. Ty se následně dle lokalizace, penetrance a ovlivnění zevními faktory mohou manifestovat jako jednotlivé klinické jednotky. Nelze tedy například vyloučit, že někteří pacienti se syndromem Brugadových mohou být pouze pravostrannou variantou ERS, či naopak.

Akutní ischemie myokardu jako získaná příčina časně repolarizace má mnoho společných rysů s vrozenými J wave syndromy. Kromě elevací úseku ST byly popsány promínající vlny J asociované s akutní ischemií.³⁴ Dle klinických pozorování lze též soudit na vztah mezi hustotou kanálů I_{to} a rizikem komorové fibrilace během akutního infarktu myokardu. Například ženy s ischemickou chorobou srdeční mají jen čtvrtinové riziko náhlé smrti v porovnání s muži.³⁵ Je také popsána vyšší incidence primární fibrilace komor u pacientů s akutním IM spodní stěny postihující i pravou komoru (8,4 %) oproti pacientům bez postižení (2,7 %) nebo těm, kteří mají infarkt přední stěny (5 %). Zvýšení rizika je navíc nezávislé na rozsahu postižení a funkci levé komory.³⁶ Na těchto rozdílech se může podílet vyšší hustota draslíkových kanálů I_{to} u mužů či v pravé komoře. Zajímavá jsou i experimentální pozorování na zvířecím modelu, kdy expozice psího epikardu ischemii může vést k „all-or-none“ repolarizaci spouštějící phase-2 reentry komorovou tachykardií propagací „dómu“ – což je navrhovaný společný patofyziologický arytmogenní mechanismus J wave syndromů.³⁷

Péče o pacienty se syndromem časně repolarizace

Sekundární prevence: Doporučení pro péči o pacienty s časnou repolarizací se v současné době nemohou opřít o žádné kontrolované prospektivní studie. Víme, že během následujících šesti let po první příhodě srdeční zástavy

Tabulka 1 Vrozené syndromy náhlé smrti asociované s předčasnou repolarizací

J wave syndromy	Časná repolarizace	Syndrom Brugadových	Syndrom krátkého QT
EKG obraz	J vlna, elevace ST 	J vlna, elevace ST 	Krátké QT, hrotnaté T 
Anatomická lokalizace změn	Levá komora (LV), typ 3 – generalizovaná: obě komory (LV, RV)	Pravá komora (RV)	Obě komory (LV, RV)
Akcentace změn	Bradykardie	Bradykardie	Nelze určit
Dominantní pohlaví	Muži	Muži	Muži??
Genetické mutace/iontový kanál	KCNJ8/ I_{KATP} CACNA1C, CACNB2B, CACNA2D1/ I_{CaL}	SCN5A, SCN1B, SCN3B, GPD1-L/ I_{Na} KCNE3/ I_{to} CACNA1C, CACNB2B/ I_{CaL}	KCNH2/ I_{Kr} , KCNQ1/ I_{Ks} , KCNJ2/ I_{K1} CACNA1C, CACNB2B/ I_{CaL}
Farmakoterapie	Chinidin, isoproterenol	Chinidin, isoproterenol	Chinidin

dochází k recidivě IVF až u 40 % pacientů s ERS, u 13 % případů byla pozorována arytmiická bouře (tři a více případů fibrilace komor za 24 h).³⁸ Všichni pacienti v sekundární prevenci idiopatické fibrilace komor by měli být indikováni k implantaci kardioverteru-defibrilátoru.³⁹ Pro adjuvantní farmakologickou terapii komorových arytmí spojených s časnou repolarizací máme slibná data pro sympatikomimetikum isoproterenol v akutní fázi, léčba chinidinem pak zabraňuje recidivě fibrilace komor.

V léčbě arytmiických bouří klasická antiarytmika selhávají, nebyl popsán žádný příznivý účinek beta-blokátorů, verapamilu, lidocainu, jen asi ve 30 % byl úspěšný amiodaron. Naopak infuze isoproterenolu v sedmi popsáných případech eliminovala veškeré arytmie při překročení tepové frekvence 120/min, navíc došlo k vymizení vln J a k úplné normalizaci EKG.³⁸ Účinek isoproterenolu je připisován stimulaci vápníkového proudu I_{CaL} v perikardu (což vede ke snížení transmuralního voltážového gradientu), dále pak zvýšení tepové frekvence s ovlivněním I_{to} proudů.¹⁸

Naprostá většina perorálních antiarytmik selhává i v sekundární prevenci. Chinidin, který obnovuje transmuralní elektrickou homogenitu myokardu, byl v menší studii jako jediné z antiarytmik úspěšný v prevenci recidivy komorové arytmie v následujících dvou letech u všech devíti pacientů, jimž byl podán. Jeho užívání vedlo k částečné nebo úplné regresi změn na EKG.³⁸ Byl také předepsán čtyřem pacientům v sekundární prevenci ERS s četnými epizodami arytmie. I v těchto případech zmírnil repolarizační abnormalitu a byl úspěšný v zabránění recidivy IVF v následujících 12 měsících.⁷ Za zmínku stojí další potvrzení účinnosti isoproterenolu při arytmiické bouři a chinidinu v prevenci recidivy arytmie v kasuistice 14leté pacientky s prokázanou mutací genu pro podjednotku kanálu I_{KAP1} resuscitované pro fibrilaci komor při ERS.²¹

Při selhání medikamentózní léčby lze zvážit endomyokardiální ablaci ektopického ložiska asi se 75% úspěšností.³⁸ Nemáme informace pro režimová opatření, fyzicky aktivním jedincům s klidovou bradykardií bychom však měli doporučit omezení fyzické zátěže.

Primární prevence: V populačním měřítku obraz časná repolarizace zvyšuje riziko IVF ze 3,4 na 11 případů na 100 000 obyvatel ve věku 35–45 let.⁸ Přibližně trojnásobné zvýšení rizika arytmiické smrti je prokázáno až v dlouhém časovém odstupu od zahájení sledování a pouze pro jedince s elevacemi J bodu o více než 0,2 mV ve spodních svodech.⁹ Proto by měla být veškerá přijatá opatření efektivní a velice bezpečná. Prozatím nemáme k dispozici nástroje pro rizikovou stratifikaci pacientů s časnou repolarizací v primární prevenci, i když recentní práce upozorňují na zvýšené arytmiické riziko u globálně vyjádřené časná repolarizace – *typ 3*.¹⁶ Naopak mladé, fyzicky aktivní jedince s lokalizací časná repolarizace prekardiálně a laterálně – *typ 1* – můžeme ubezpečit, že v současné době neexistují data, která by prokazovala zvýšení jejich arytmiického rizika. Víme také, že vagem vyvolaná bradykardie (mladí, sportovci) může zvýšit proudy I_{to} v laterální stěně levé komory vedoucí k elevacím J bodu ve svodech V_3 – V_6 bez prokázaného arytmogenního

korelátu.^{40,41} U těchto osob není též důvod doporučovat omezení fyzické aktivity, a to ani na vrcholové úrovni. U pacientů s obrazem časná repolarizace na EKG a anamnézou synkopy nejasné etiologie bychom se měli v současné době řídit obecnými doporučeními pro diagnostiku a léčbu synkop.

Zajímavé jsou závěry zcela recentní studie stratifikující riziko pacientů v primární prevenci jiného z „J wave syndromů“ – syndromu Brugadaových. Autoři uzavírají, že pro identifikaci jedinců v nejvyšším riziku maligní arytmie je nutný komplexní přístup zahrnující kromě spontánních změn na EKG přítomnost alespoň dvou z následujících rizikových faktorů (pozitivní elektrofyzilogické vyšetření, anamnéza synkopy a rodinná anamnéza náhlé smrti).⁴²

Diskuse

Je třeba si uvědomit, že experimentální výsledky patofyziologického podkladu časná repolarizace získané na zvířecím modelu nelze bez výhrad interpolovat na člověka. I přes bouřlivý rozvoj poznání v oblasti poruch repolarizace myokardiálních buněk v posledních několika letech, přes nalezení mnoha společných rysů „J wave syndromů“ či průkaz identických genetických mutací sjednocujících tyto syndromy, stále zůstává řada nezodpovězených otázek a nejasností. Přestože máme možné scénáře časnou repolarizací spouštěných maligních arytmí (phase-2 reentry), není doposud jednoznačně prokázán jejich patofyziologický podklad. V jediné epidemiologické studii, ve které bylo prokázáno zvýšení kardiovaskulárního a arytmiického rizika u pacientů s elevacemi J bodu ve spodních svodech docházelo k divergenci křivek přežívajících až po 15 letech od zahájení sledování.⁹ Nabízí se otázka, zda transmuralní elektrická heterogenita při časná repolarizaci jen nezvyšuje náchylnost k maligním arytmii např. při akutním infarktu myokardu – časté příčině úmrtí sledované finské populace.

V současné době navíc nemůžeme vyloučit ani spoluúčast strukturálních změn myokardu (kardiomyopatií) na původu „J wave syndromů“. Zajímavá jsou recentní pozorování diskrétních strukturálních změn pravé komory s nálezem fibrózy nebo popsaná dilatace RVOT v MRI studiích u jedinců se syndromem Brugadaových.^{43–46} Přestože můžeme vysvětlit tyto abnormality jako sekundární změny při předčasném stárnutí myocytů následkem elektrického rozvratu při primárním postižení iontových kanálů, jednoznačné důkazy doposud nemáme k dispozici. Navíc mutace genů pro iontové kanály byly zatím prokázány jen u zlomku jedinců s obrazem časná repolarizace či syndromu Brugadaových.

Otázkou též zůstává, zda jistá podskupina abnormalit vlny J hodnocená jako časná repolarizace není spíše projevem poruchy depolarizace a prodloužení nitrokomorového vedení, čemuž by nasvědčovaly závěry práce Abeho, který našel četný výskyt pozdních potenciálů u pacientů s elevacemi J bodu.¹⁴ Detekce pozdních potenciálů je považována za známku disperze depolarizace. Zajímavé jsou však i úvahy Antzelevitcha, který nevylučuje, že pozdní potenciály by ve skutečnosti mohly reflektovat druhý významný vzestup akčního potenciálu po hlubokém zárezu

ve fázi 1 způsobeném promínujícími proudy I_{to} v epikardu nebo též mechanismem phase-2 reentry spouštěné skryté extrasystoly, které se neuplatnily při vzniku arytmií.⁴⁷

Závěrem lze shrnout, že v této bouřlivě se rozvíjející problematice poruch repolarizace srdečních svalových buněk můžeme v blízké budoucnosti očekávat mnoho dalších zajímavých poznatků.

Literatura

- Wellens HJ. Early repolarization revisited. *N Engl J Med* 2008;358:2063–2065.
- Shiley RA, Hallaran WR. The four lead electrocardiogram in two hundred normal men and women. *Am Heart J* 1936;11:325–345.
- Klatsky AL, Oehm R, Cooper RA, et al. The early repolarization normal variant electrocardiogram: correlates and consequences. *Am J Med* 2003;115:171–177.
- Otto CM, Tauxe RV, Cobb LA, et al. Ventricular fibrillation causes sudden death in Southeast Asian immigrants. *Ann Intern Med* 1984;101:45–47.
- Garg A, Finneran W, Feld GK. Familial sudden cardiac death associated with a terminal QRS abnormality on surface 12-lead electrocardiogram in the index case. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:642–647.
- Kalla H, Yan GX, Marinichak R. Ventricular fibrillation in a patient with prominent J (Osborn) waves and ST segment elevation in the inferior electrocardiographic leads: a Brugada syndrome variant? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:95–98.
- Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2016–2023.
- Rosso R, Kogan E, Belhassen B, et al. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1231–1238.
- Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009;361:2529–2537.
- Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation* 2002;106:2004–2011.
- Viskin S, Lesh MD, Eldar M, et al. Mode of onset of malignant ventricular arrhythmias in idiopathic ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:1115–1120.
- Viskin S, Zeltser D, Ish-Shalom M, et al. Is idiopathic ventricular fibrillation a short QT syndrome? Comparison of QT intervals of patients with idiopathic ventricular fibrillation and healthy controls. *Heart Rhythm* 2004;1:587–591.
- Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, et al. High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm* 2010;7:647–652.
- Abe A, Ikeda T, Tsukada T, et al. Circadian variation of late potentials in idiopathic ventricular fibrillation associated with J waves: insights into alternative pathophysiology and risk stratification. *Heart Rhythm* 2010;7:675–682.
- Antzelevitch C, Yan GX. J wave syndromes. *Heart Rhythm* 2010;7:549–558.
- Nam GB, Kim YH, Antzelevitch C. Augmentation of J waves and electrical storms in patients with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2078–2079.
- Nam GB, Ko KH, Kim J, et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with early repolarization pattern vs. Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2010;31:330–339.
- Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996;93:372–379.
- Gussak I, Antzelevitch C. Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. *J Electrocardiol* 2000;33:299–309.
- Di Diego JM, Sun ZQ, Antzelevitch C. I(to) and action potential notch are smaller in left vs. right canine ventricular epicardium. *Am J Physiol* 1996;271(2 Pt 2):H548–561.
- Haissaguerre M, Chatel S, Sacher F, et al. Ventricular fibrillation with prominent early repolarization associated with a rare variant of KCNJ8/KATP channel. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:93–98.
- Medeiros-Domingo A, Tan BH, Crotti L, et al. Gain-of-function mutation S422L in the KCNJ8-encoded cardiac K(ATP) channel Kir6.1 as a pathogenic substrate for J-wave syndromes. *Heart Rhythm* 2010;7:1466–1471.
- Burashnikov E, Pfeiffer R, Barajas-Martinez H, et al. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2010;7:1872–1882.
- Kiyosue T, Arita M, Muramatsu H, Spindler AJ, Noble D. Ionic mechanisms of action potential prolongation at low temperature in guinea-pig ventricular myocytes. *J Physiol* 1993;468:85–106.
- Antzelevitch C, Yan GX. Cellular and ionic mechanisms responsible for the Brugada syndrome. *J Electrocardiol* 2000;33(Suppl):33–39.
- Janse MJ, van Capelle FJ, Morsink H, et al. Flow of “injury” current and patterns of excitation during early ventricular arrhythmias in acute regional myocardial ischemia in isolated porcine and canine hearts. Evidence for two different arrhythmogenic mechanisms. *Circ Res* 1980;47:151–165.
- Benito B, Guasch E, Rivard L, Nattel S. Clinical and mechanistic issues in early repolarization of normal variants and lethal arrhythmia syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1177–1186.
- Postema PG, van Dessel PF, Kors JA, et al. Local depolarization abnormalities are the dominant pathophysiologic mechanism for type 1 electrocardiogram in Brugada syndrome: a study of electrocardiograms, vectorcardiograms, and body surface potential maps during ajmaline provocation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:789–797.
- Bhar-Amato J, Nunn L, Lambiase P. A review of the mechanisms of ventricular arrhythmia in Brugada syndrome. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2010;10:410–425.
- Patel C, Yan GX, Antzelevitch C. Short QT syndrome: from bench to bedside. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:401–408.
- Takagi M, Aihara N, Takaki H, et al. Clinical characteristics of patients with spontaneous or inducible ventricular fibrillation without apparent heart disease presenting with J wave and ST segment elevation in inferior leads. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:844–848.
- Sarkozy A, Chierchia GB, Paparella G, et al. Inferior and lateral electrocardiographic repolarization abnormalities in Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:154–161.
- Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 2007;115:442–449.
- Shinde R, Shinde S, Makhale C, et al. Occurrence of “J waves” in 12-lead ECG as a marker of acute ischemia and their cellular basis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:817–819.
- Kannel WB, Wilson PW, D’Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998;136:205–212.
- Mehta SR, Eikelboom JW, Natarajan MK, et al. Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:37–43.
- Lukas A, Antzelevitch C. Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia. *Cardiovasc Res* 1996;32:593–603.
- Haissaguerre M, Sacher F, Nogami A, et al. Characteristics of recurrent ventricular fibrillation associated with inferolateral early repolarization role of drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:612–619.
- Myerburg RJ, Reddy V, Castellanos A. Indications for implantable cardioverter-defibrillators based on evidence and judgment. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:747–763.
- Hlaing T, DiMino T, Kowey PR, Yan GX. ECG repolarization waves: their genesis and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10:211–223.
- Gussak I, Bjerregaard P, Egan TM, Chaitman BR. ECG phenomenon called the J wave. History, pathophysiology, and clinical significance. *J Electrocardiol* 1995;28:49–58.
- Delise P, Allocca G, Marras E, et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J* 2011;32:169–176.
- Zumhagen S, Spieker T, Rolinck J, et al. Absence of pathognomonic or inflammatory patterns in cardiac biopsies from patients with Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:16–23.
- Frustaci A, Priori SG, Pieroni M, et al. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. *Circulation* 2005;112:3680–3687.
- Catalano O, Antonaci S, Moro G, et al. Magnetic resonance investigations in Brugada syndrome reveal unexpectedly high rate of structural abnormalities. *Eur Heart J* 2009;30:2241–2248.
- Papavassiliu T, Wolpert C, Fluchter S, et al. Magnetic resonance imaging findings in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1133–1138.
- Antzelevitch C. Late potentials and the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1996–1999.

Došlo do redakce: 11. 3. 2011
Prijato: 11. 10. 2011