

Μελέτη της Επίκτητης Torsade de Pointes με Αφορμή Ενδιαφέρουσα Περίπτωση Ταυτόσημης Αρρυθμίας από Μεθαδόνη

ΚΑΝΔΥΛΑΣ Ι.,¹ ΝΑΚΟΥ Ε,² ΝΙΚΟΛΑΟΥ Ν.³

¹ τ. Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής Θριασίου
Γ. Νοσοκομείου Ελευσίνας

² Ειδικευόμενη Καρδιολογικής Κλινικής
Κωνσταντοπούλειου Γ. Νοσοκομείου Ν. Ιωνίας

³ Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής
Κωνσταντοπούλειου Γ. Νοσοκομείου Ν. Ιωνίας

Λέξεις Ευρητηρίου:

Αναπόλωση του ΔΕ, Αναπολωτικό ρεύμα ΙΚr,
Torsade de Pointe, Διάλυτος ΙΚr,
Γονίδιο KCNH2/hERG, Σύνδρομο LQT2,
Φαρμακευτική Torsade de Pointes

Ιωάννης Κάνδυλας, MD, PhD

Καρδιολόγος

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Μαικίνα 132-138, Αθήνα, (157 71)
Τηλ.: +30 210 77 07 406
E-mail: kandyilas@yahoo.gr

Το σύνδρομο LQT2 (:SLQT2) αποτελεί το 2^ο μέλος της Κατηγορίας Romano - Ward που, μέχρι σήμερα, αριθμεί περί τα 15 μέλη με αντίστοιχες μεταλλάξεις¹. Η αντίστοιχη Ηλεκτροφυσιολογική και κλινική έκφραση είναι η αρρυθμία Torsade de Pointes (TdP) που μπορεί να ξεσπάει σε αρκετά μεταλλαγμένα περιστατικά με δυνητική εξέλιξη σε κοιλιακή μαρμαρυγή/αιφνίδιο θάνατο.^{1A} Στη συνέχεια, με την ευκαιρία δικής μας ενδιαφέρουσας περίπτωσης σε χρήστρια μεθαδόνης (M) και της μελέτης 22 ατόμων με ισχυρή υποκαλιμία, προσπαθούμε να αναλύσουμε τον μηχανισμό και την πρόληψη της αρρυθμίας.

*Where is the wisdom we have lost
in knowledge?*

*Where is the knowledge we have lost
in information?*

T.S. Eliot

Περιγραφή της περίπτωσης

Γυναίκα 50 ετών διακομίστηκε στα επείγοντα Εξωτερικά Ιατρεία του Κωνσταντοπούλειου Γεν. Νοσοκομείου Αθήνας (Αγία Όλγα) στις 27/10/15 και περί ώρα 0:07, με συγκοπτικά επεισόδια λόγω επανειλημμένων επεισοδίων TdP. Η ασθενής, πρώην χρήστρια ηρωίνης, ευρισκόταν σε αγωγή απεξάρτησης με χρήση μεθαδόνης (M, 100 mgr/ημ) από τριετίας. Το οικογενειακό της περιβάλλον ανέφερε όμοια συγκοπτικά κρούσματα κατά τους τελευταίους τρεις μήνες. Το ΗΚΓ που έγινε κατά τα βραχεία διαλείμματα μεταξύ των κρίσεων, έδειξαν ένα επιμηκυμένο διάστημα QT, στο οποίο συνέβαλλε ένα επιπρόσθετο κύμα «U».

Ο επείγων κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος ήταν φυσιολογικός με εξαίρεση την अपαράδεκτα χαμηλή πυκνότητα του ιόντος K⁺ ειδικά για το περιστατικό αυτό (3,8 mmol/L, Φ. T. 3.6 - 5.2 mmol/L) και υψηλή πυκνότητα του ιόντος Mg⁺⁺ (3,2 mg/dL, Φ. T: 1,8-2,4 mg/dL). Στην ασθενή χορηγήθηκε άμεσα I.V διάλυμα K/Mg και ισοπροτερενόλης (Διάλυμα 250 ml ορού 5% γλυκόζης + 5 amp isuprel, αρχικά 10 ml/ h και την 28/10, 5 ml/ h) με ταυτόχρονη χορήγηση Mg P.O. (Σκ. Trofocard). Ας σημειωθεί ότι, παρά αυτή την πολύ επιθετική αγωγή, τα επεισόδια TdP επαναλήφθηκαν πολύ συχνά κατά το διήμερο (27-28)/10/15 και, κάποιες φορές, χρειάστηκε εξωτερική ηλεκτρική ανάταξη. Ταυτόχρονα, στην ασθενή, καθ' υπόδειξη ψυχιάτρου, χορηγήθηκε αλπραζολάμη (δ. Xanax 1 mgr/ημ.) ως κατευναστικό φάρμακο και, τελικά, από τις 29/10/15 η TdP κατανικήθηκε και η ασθενής ησύχασε. Από τις 30/10 διακόπηκε η χορήγηση διαλυμάτων ενώ συνεχίστηκε η χορήγηση K, Mg P.O. Ευθύς εξ αρχής, προγραμματίστηκε προοδευτική μείωση της M (100→60→40→30→20 mgr/ημ (5^η ημ κ.ε.) και, με αυτή τη δόση συντηρήσεως (20 mgr/ημ), η ασθενής εξήλθε από το Νοσοκομείο με υπόδειξη συνεχούς χρήσης προς αποφυγή φαινομένων στέρσης.

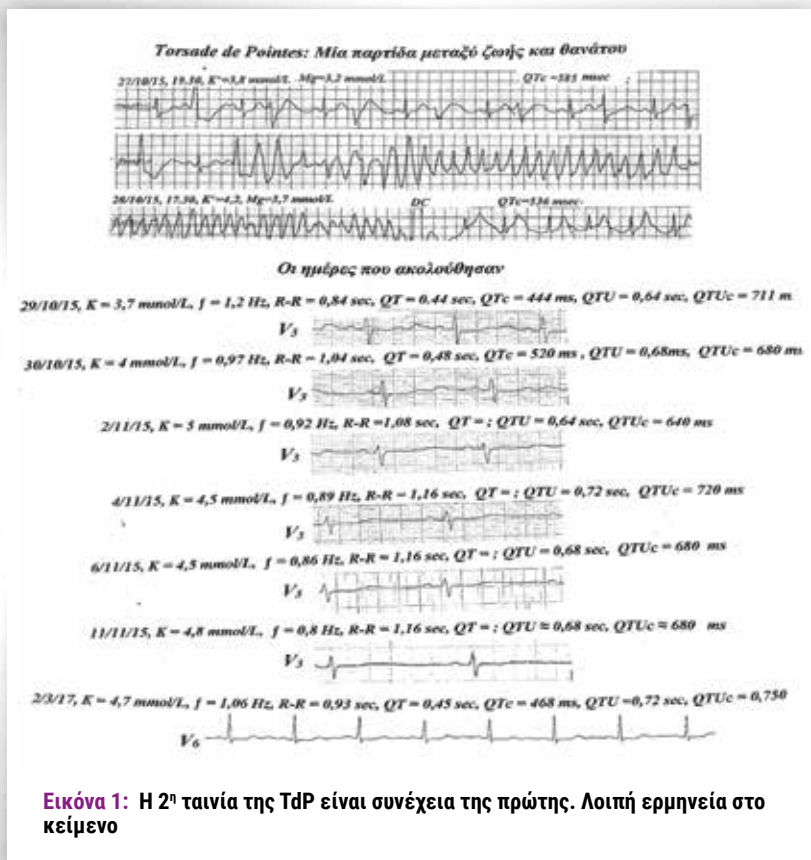
Στις εγγραφές της Εικ. 1 κατατίθενται κάποιοι σημαντικοί ΗΚΓ-φικοί σταθμοί όπου, ο αναγνώστης μπορεί να παρακολουθήσει τη διαδρομή όλων των κυμάτων και διαστημάτων. Στη θέσην αυτή επισημαίνονται:

A. Κατά την αρρυθμία:

1. Παράταση του διαστήματος QTc στην 1^η ταινία της TdP (6^η συστολή από δεξιά, 585 ms) και, λίγο μικρότερη στην 3^η ταινία, μετά την εξωτερική ηλεκτρική ανάταξη (DC, 3^η, 4^η συστολή από δεξιά, 536 ms). Πάντως, τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να μην είναι απόλυτα ακριβή, λόγω ταχυαρρυθμικά διαταραγμένης ηλεκτρικής δομής.
2. Η έκρηξη της TdP (Ταινία 2) ακολουθεί την τριάδα: βραχύς /μακρύς/βραχύς κύκλος.
3. Μετά την ηλεκτρική ανάταξη (DC, 3^η ταινία), ακολουθούν ομαλά διαστήματα QT, με πλήρως αναπτυγμένο T, μόλις υποσημεινόμενο κύμα «U» και υψηλή φλεβοκομβική συχνότητα, μεταξύ 90 και 100/λ. προφανώς λόγω ισοπροτερενόλης.

B. Στις εγγραφές των ημερών που ακολούθησαν:

1. Πρακτικά, το κύμα «U» είναι σε όλες τις εγγραφές παρόν.
 2. Το διάστημα QT δεν ήταν προσμετρήσιμο σε 4 από τις 6 εγγραφές (2,4,6, και 11/11/15), λόγω σύμπτωσης των κυμάτων T και «U». Αντί λοιπόν, του QT, στις εγγραφές αυτές μετρήθηκε το σύνολο QTU.
 3. Το ίδιο διάστημα (QTU) μετρήθηκε και στις υπόλοιπες εγγραφές ανεξάρτητα από το QTc.
 4. Στην εγγραφή 29/10, το QTc ήταν φυσιολογικό (: 444 ms) ενώ το K ήταν πολύ χαμηλό (3,7 mmol/L). Αντίθετα, στην εγγραφή 30/10 έχουμε QTc= 520 ms, ενώ το K ήταν χαμηλά φυσιολογικό (:4 mmol/L). Η εγγραφή 2/3/17 καταγράφηκε εκτός Νοσοκομείου με K=4,7 mmol/L σε πλαίσιο παρακολούθησης. Το διάστημα QTc ήταν ελαφρά παθολογικό, 468 ms. Σε αντίθεση με αυτές τις αναντιστοιχίες μεταξύ K και QTc, η πορεία των διαστημάτων QTUc δείχνει βαθμόν αντίστροφης σχέσης με τα αντίστοιχα ιόντα K. Δηλ. οι χαμηλότερες [K⁺]₀ αντιστοιχούν σε υψηλότερα διαστήματα QTUc με εξαίρεση το εξωνοσοκομεικό ΗΚΓ.
- Με αφορμή το ρόλο του ιόντος K⁺ στο περιστατικό μας, μετρήσαμε την [K⁺]₀ σε 22 ασθενείς των εξωτερικών Ιατρείων της Κλινικής σε τυχαία επιλογή και στοιχειοθετήσαμε τον Πίνακα 1, όπου, κατ' αρχήν,



Εικόνα 1: Η 2^η ταινία της TdP είναι συνέχεια της πρώτης. Λοιπή ερμηνεία στο κείμενο

όλοι οι ασθενείς ήσαν ισχυρά υποκαλιαϊμικοί. Δέκα πέντε από τους 22 ασθενείς έπαιρναν διουρητικό φάρμακο και ειδικότερα: Ένδεκα έπαιρναν φουροσεμίδη και ειδικότερα: Ένδεκα έπαιρναν φουροσεμίδη, μαζί δε με την φουροσεμίδη, δύο ασθενείς (A/A 4,5) έπαιρναν και μετολαζόνη, ένας (A/A 13) έπαιρνε και υδροχλωροθειαζίδη (HCT). Τέσσερις ασθενείς (A/A 6,9,19,21) χρησιμοποιούσαν μόνον HCT ενώ, οι υπόλοιποι 7 δεν έπαιρναν διουρητικό

Συζήτηση

Ηλεκτροφυσιολογικά, το SLQT2 χαρακτηρίζεται από μειωμένη απόδοση (loss of function) της ταχείας συνιστώσας IKr (I:ένταση, K:ίοντα K⁺ r: rapid) του αναπολωτικού ρεύματος IK που καθορίζει τη διάρκεια της φάσης 2 (οροπέδιο, plateau) του δυναμικού ενεργείας (ΔΕ). Ως αποτέλεσμα, έχουμε βραδεία μετάβαση της αναπολωτικής φάσης 2 προς την κυρίως αναπόλωση (φάση 3) που εκπροσωπείται από το ρεύμα IK1. (Εικ. 2). Ειδικότερα, η διέλευση των ιόντων K⁺ του ρεύματος IKr από τον ενδο- προς τον εξωκυττάριο χώρο γίνεται διά μέσου αντιστοιχών διαύλων που επιτρέπουν τη διέλευση (trafficking) μόνο ιόντων K⁺ 1-3

Η πρωτεΐνη του διαύλου (Kv-11.1) κωδικοποιείται

ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ

Πίνακας 1. Τιμές Κ αίματος (mmol/L) 22 ασθενών με τις αναγραφόμενες παθήσεις και τις αντίστοιχες αγωγές.⁽¹⁾

A/A	ΦΥΛΟ	ΗΛΙΚΙΑ	K+	ΝΟΣΟΣ	ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ
1	Θήλυ	81	3,6	Κολπική μαρμαρυγή	Φουροσεμίδη 40 1x1
					Καρβεδιλόλη 6,25 1x2,
2	Άρρεν	73	3,3	Κολπική μαρμαρυγή	Αμλοδιπίνη 5 1x1
3	Άρρεν	60	3,7	Ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια	Φουροσεμίδη 40 1x1
					Μετοπρολόλη 100 ¼ x2
					Αμλοδιπίνη 10 1x1
4	Θήλυ	83	3	Καρδιακή ανεπάρκεια βαλβιδικής αιτιολογίας	Μετολαζόνη ½ (Τετάρτη και Κυριακή)
					Φουροσεμίδη 40 1x2
5	Άρρεν	66	3,1	Διατακτική καρδιακή ανεπάρκεια	Φουροσεμίδη 40 2-0-1
					Μετολαζόνη ½ (Πεμπτη-Κυριακή)
					Αμιωδαρόνη 200 1x1
6	Άρρεν	68	3,1	Στεφανιαία νόσος -Υπέρταση	Βισοπρολόλη 5 1x1
					Ιρμπεσαρτάνη/ HCT
7	Θήλυ	85	3	Καρδιακή ανεπάρκεια-Σακχαρώδης Διαβήτης	Φουροσεμίδη 40 1x1
8	Άρρεν	74	3,4	Ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια	-
9	Άρρεν	72	3,4	Σακχαρώδης Διαβήτης-Παχυσαρκία-	Βαλσαρτάνη/HCT 160/12,5 1x2
				CABG	Μετοπρολόλη 100 ¼ x1
10	Θήλυ	63	2,4	Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία	Φουροσεμίδη 40 1x1
					Καρβεδιλόλη 6.25 1x3
11	Άρρεν	81	3,3	Κολπική μαρμαρυγή	Φουροσεμίδη 40 1x1
					Καρβεδιλόλη 6,25 1x1
12	Άρρεν	72	3,5	Οξύ στεφανιαίο επεισόδιο	-
13	Άρρεν	68	2,6	Αφυδάτωση από λήψη διουρητικών- Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	Επλερερόνη 25 1x2
					Φουροσεμίδη 500 1/4x1
					Μετοπρολόλη ¼ 1x1
					Βαλσαρτάνη-HCT 160/12,5 1x1
14	Θήλυ	72	3,4	Πνευμονικό οίδημα-Κολπική μαρμαρυγή	Μετοπρολόλη 100 ¼ x 2
					Φουροσεμίδη 40 1x2
15	Θήλυ	85	3,3	Υπέρταση	-
16	Θήλυ	83	2,3	Καρδιακή ανεπάρκεια	Φουροσεμίδη 40 1x1
					Καρβεδιλόλη 6,25 1x2

17	Θήλυ	80	3,3	Κολπική μαρμαρυγή	-
18	Θήλυ	70	3,4	Κολπικός πτερυγισμός	-
19	Θήλυ	84	3,4	Στεφανιαία νόσος	Ιρμπεσαρτάνη HCT 150/12,5 1x1
20	Άρρεν	82	3,1	Συγκοπτικό επεισόδιο- Εμμένουσα μονόμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία αναταχθείσα ηλεκτρικά-	Φουροσεμίδα 40 1x1
				Πρόσφατες διάρροιες	
21	Θήλυ	89	2,8	Εμπύρετο, διάρροιες, εμετικά επεισόδια	Βαλσαρτάνη HCT 320/25 ½ x2
22	Άρρεν	65	2,2	Αλκοολισμός	-

(1) Αναφέρονται μόνον τα φάρμακα που ενδιαφέρουν το ενδεχόμενον αρρυθμιών

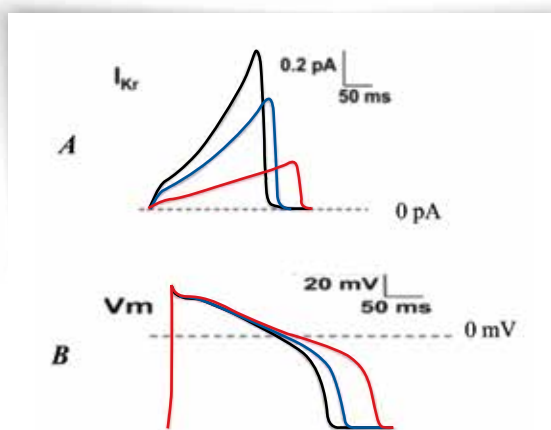
από το γονίδιο *KCNH2/ hERG* που εντοπίζεται στο χρωματόσωμα 7.² Μεταλλάξεις στο εν λόγω γονίδιο ευθύνονται για τις ΗΚΓ-φικές και κλινικές επιπτώσεις του *SLQT2*¹⁻³ (βλ. πιο κάτω).

Στην αδυναμιάν έγκαιρης ολοκλήρωσης της φάσης 2 του ΔΕ συμβάλλουν ανταγωνιστικά δύο εκπολωτικά ρεύματα του οροπέδιου^{4,4A}: Ένα ασθενές αρχικό από είσοδο ιόντων Na^+ (INa-EIS , παράθυρο ρεύματος Na-Na window current) και ένα ομιμότερο πολύ ισχυρό, από είσοδο ιόντων Ca^{++} (ICa-EIS , late Ca^{++} current). Κυρίως το τελευταίο, καθώς εισάγει στην ίνα άφθονα ιόντα Ca^{++} , αφ' ενός παρατείνει ακόμη περισσότερο το ήδη μακρύ οροπέδιο, αφ' ετέρου (υπερ)φορτίζει την ίνα με Ca . Ήδη, η διαπλάτυνση του ΔΕ μαζί με την ασβεστιακή υπερφόρτιση, ανοίγουν δρόμο σε πρώιμες μετεκπολώσεις (ΠΜ) με δυνατότητα (μετ)εξέλιξης σε ειδικού τύπου πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (KT) που περιγράφεται ως «Torsade de Pointes» (TdP).^{1A,5,6}

Μία σημαντική ιδιότητα του ρεύματος IKr είναι η ευαισθησία του έναντι των διακυμάνσεων της πυκνότητας του εξωκυτταρίου K ($[\text{K}^+]_o$) κάθε αύξηση της οποίας δρα ενισχυτικά στο IKr και αντίστροφα.⁷

Πάντα με αναφορά στο IKr , κάθε μετάλλαξη (διφορετική από περιπτώσεως σε περίπτωση) μπορεί να υποβαθμίζει διαφορετικά την έντασή του: Από μίαν αδιόρατην υποβάθμιση, έως μετρίαν ή ολικήν έκπτωση.²

Ο ΗΚΓ-φικός φαινότυπος του *SLQT2*, συγγενούς ή/και επικτήτου, χαρακτηρίζεται από ένα επιμηκυμμένο διάστημα QT.⁸ Όπου, ένα μάλλον χαμηλό, «υπέρπον» κύμα T (T-wave flattening) μπορεί να ακολουθείται από ένα επιπρόσθετο κύμα «U» το οποίο διαχωρίζεται από το T μάλλον ασαφώς με εντομή (Πρβλ. πιο κάτω, Εικ. 3-B). Γι' αυτό, συνηθέστατα γίνεται λόγος για «διάστημα QTU». Το ύψος του κύματος «U» ποικίλλει, ανάλογα με την φόρτιση της ίνας με Ca , ενώ το αντίστοιχο μήκος QT (QTU) υπερβαίνει περισσότερον ή ολιγότερο, την φυσιο-



Εικόνα 2. Υποβάθμιση λειτουργίας του IKr και του υποκειμένου ΔΕ: **A:** Μείωση της έντασης του IKr από 100% (φυσιολογικό, μαύρο) σε 70% (μπλε) και σε 30% (κόκκινο) συνεπάγεται αντίστροφες μεταβολές του οροπέδιου. Οι διακεκομμένες ευθείες εκπροσωπούν: **A,** Την ένταση εκκίνησης του IKr (:0 pA) σε ΔM (Vm) = 0 mV (**B**). (Από: Αναφ. 2, τροποποιημένη)

λογική τιμή. Μία στιγμή: Ποιά είναι η ανώτερη τιμή του φυσιολογικού διαστήματος QT; Δυστυχώς, δεν υπάρχει ομόφωνη διατύπωση: Η Βιβλιογραφία περιφέρεται ανάμεσα σε πλήθος μελετών με σημαντικές μεταξύ των αποκλίσεις, όχι σπάνια, αμφίβολες.^{5,9,10} Γι' αυτό, εμείς, παραμένουμε περί την παραδοσιακή τιμή των 440 και 450 ms για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα.¹¹

Η Μεθαδόνη (M) είναι ένα συνθετικόν οπιοειδές που, τουλάχιστον στις ΗΠΑ, κορηγείται περισσότερον από 35 χρόνια με μεγάλην επιτυχία ως υποκατάστατο για την απεξάρτηση από ναρκωτικές ουσίες, ιδίως από την ηρωίνη και (πάντοτε στις πολύτροπες ΗΠΑ), ως δραστικό αναλγητικό.¹²

Ως θεραπευτικό μέσο απεξάρτησης, η M κατέχει τεράστια παγκόσμια κυκλοφορία, κάποτε

όμως, προδίδει τον χρήστη της: Τούτο, οφείλεται σε απροσδόκητο ξύπνημα της πολύ επικίνδυνης TdP με απρόβλεπτον αποτέλεσμα, μέχρι...θανάτου. Και, αυτό το αποτέλεσμα, δεν είναι τυχαίο: Η M δεσμεύει πρωταρχικά πρωτεϊνικές θέσεις του έσω στομίου του διαύλου IKr.^{1A} Συνωμοτικά, μπορεί να συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες όπως το φύλο (προτίμηση στο θηλυκό), η βραδυκαρδία, η υποκαλιαιμία, οργανικές καρδιοπάθειες, αναστολείς του ηπατικού κυτοχρώματος P450 και γενετικοί παράγοντες.⁵ Και, κατά κανόνα, στα περιστατικά M-TdP, συνυπήρχε τουλάχιστον ένας από αυτούς τους παράγοντες.^{1A,13}

Και αποτελεί δική μας παρατήρηση πως η TdP αποτελεί αντίδραση απαλλαγής της ίνας από το δυσβάστακτο φορτίο Ca: Η ταχύρρυθμη κοιλιακή λειτουργία περιορίζει σαφέστατα τη διάρκεια του οροπεδίου άρα, μειώνει δραματικά την είσοδο των ιόντων Na⁺/Ca⁺⁺ και, φαίνεται πως η ταχύρρυθμη αναπόλωση της φάσης 3 του ΔΕ (ρεύμα IK1), εκδιώκει ιόντα Ca⁺⁺ με τη συμβολή του ρεύματος ανταλλαγής I_{Na-Ca} το οποίο εισάγει 3 άτομα Na και εξάγει 1 άτομον Ca.

Με όλα τα προηγούμενα στοιχεία υπ' όψιν, ας προχωρήσουμε στην ανάλυση του περιστατικού μας: Με πρώτην εκτίμηση των πραγμάτων, ξεκινάμε με ένα «πόρο» (pore)-διάυλο ακατάλυτα δεσμευμένον από σχετικά υψηλή δόση M (100 mgr/ημ.).¹² Στην δέσμευση αυτή, επιπροστίθενται δύο επιδεινωτικοί παράγοντες: α) Το θηλυκό φύλο (βλ. πιο επάνω) και, β) Η κατωτάτη φυσιολογική [K⁺]₀ (: 3,8 mmol/L) την οποία, εμείς, εν όψει της TdP, αξιολογούμε ως ισχυρά υποκαλιαιμική. Η υποκαλιαιμία συμβάλλει ενισχυτικά στην M-δέσμευση και αποτελείώνει το έργο της τελευταίας με: υποβαθμισμένην ένταση του IKr → παράταση της αναπόλωσης (: παράταση της φάσης 2 του ΔΕ) → (υπερ)φόρτιση της ίνας με Ca⁺⁺ (βλ. πιο επάνω) → πρώιμες μετεκπολώσεις → ετοιμότητα προς TdP^{15,16}. Ηλεκτροκαρδιογραφικά, έχομεν άλλοτε άλλου βαθμού παράταση του διαστήματος QT (QTc)/QTU ως άμεσων έκφραση ενός παρατεινομένου ΔΕ.

Δυστυχώς, η ασθενής μας προσήλθε στην Κλι-

νική με μία TdP, που, ασφαλώς, δεν ήταν η πρώτη και, επίσης, δεν ήταν τυπική, καθώς δεν υπήρχαν «κοιλίες και δεσμοί».⁸ Υπήρχε όμως, ένα αρκετά χαρακτηριστικό γνώρισμα της TdP⁵, δηλ. η τριάδα «βραχύς-μακρύς-βραχύς καρδιακός κύκλος» που εντοπίζεται στο τέλος της πρώτης και στην αρχή της 2^{ης} ταινίας και εισάγει άμεσα στην αρρυθμία. (Εικ. 1). Σύμφωνα με κάθε κλασική άποψη, όλα ήταν αποτέλεσμα ασφυκτικής συσσώρευσης ενδοκυτταρίου Ca⁺⁺^{7,16} λόγω: α) Μεθαδονικής/υποκαλιαιμικής εξασθένησης του IKr με συνέπεια παράταση της αναπόλωσης και συνακόλουθην υπερβολή του ICa-EIS. β) Των εκτάκτων κοιλιακών συστολών (rS, βραχύς-μακρύς κύκλος).^{16A} γ) Υποκαλιαιμικής υποβάθμισης της αντλίας Na/K¹⁷. Και τούτο το εγκλωβισμένο Ca προσπαθεί να απελευθερωθεί, να...δραπετεύσει και τούτο, το κατόρθωσε επαναστατικά-ταχυαρρυθμικά στην 3^{ην} εγγραφή όπου, μετά το DC, το κύμα T αποκτάει φυσιολογικές διαστάσεις, το QTc είναι καλοηθέστερο από εκείνο της εισαγωγής (536 ms έναντι 585 ms) ενώ από τον δυνάστη «U» απόμεινε ένα απολειφάδι, καθηλωμένο «στον πόδα» της ευθείας που τέμνει την ισοηλεκτρική γραμμή. Και αποτελεί δική μας παρατήρηση πως η TdP αποτελεί αντίδραση απαλλαγής της ίνας από το δυσβάστακτο φορτίο Ca: Η ταχύρρυθμη κοιλιακή λειτουργία περιορίζει σαφέστατα τη διάρκεια του οροπεδίου άρα, μειώνει δραματικά την είσοδο των ιόντων Na⁺/Ca⁺⁺ και, φαίνεται πως η ταχύρρυθμη αναπόλωση της φάσης 3 του ΔΕ (ρεύμα IK1), εκδιώκει ιόντα Ca⁺⁺ με τη συμβολή του ρεύματος ανταλλαγής I_{Na-Ca} το οποίο εισάγει 3 άτομα Na και εξάγει 1 άτομον Ca.¹⁸

Όπως και αν συμβαίνει, η TdP ξέσπασε (2^η ταινία) και, η απάντηση του K από το Εργαστήριο κατάρτασε απειλητική, με K ορού = 3,8 mmol/L. Και αυτό το αποτέλεσμα μας έδωσε ελπίδες πως, με τη ανύψωση του K, η TdP θα εξοστρακιζόταν. Όμως, όχι: Και ιδού η υποτροπή της επομένης ημέρας που, παρά την καλή πυκνότητα του K (4,2 mmol/L)/Mg και μαρμαρυγικά επιθετική ήταν και χρειάστηκε εξωτερική ηλεκτρική ανάταξη (DC). Ας σημειωθεί ότι, υπάκουοι στη Βιβλιογραφία, υποχωρήσαμε στη χορήγηση της ισοπροτερενόλης, δυστυχώς, χωρίς αποτέλεσμα. Και, ήδη, από το μέσο της 2^{ης} ημέρας, διακόψαμε τη χορήγηση του φαρμάκου και, με περίσκεψη, σκεφτήκαμε την εισαγωγή βηματοδοτικού ηλεκτροδίου (:εξασφάλιση υψηλής συχνότητας) σε περίπτωση υποτροπής που, όμως, ευτυχώς, δεν υπήρξε. Γενικά, οι σχετικοί συγγραφείς συνιστούν με επιφύλαξη την ισοπροτερενόλη ως μέσο ταχυκαρδικό με άμεσον αποτέλεσμα τον περιορισμό του ΔΕ κατ' επέκταση και των ΠΜ/TdP.^{5,19} Όμως, απόφυγαν να σκεφτούν ότι, αυτό το ισχυρό συμπαθητικό φάρμακο ανοίγει διάπλατα τις θύρες στην

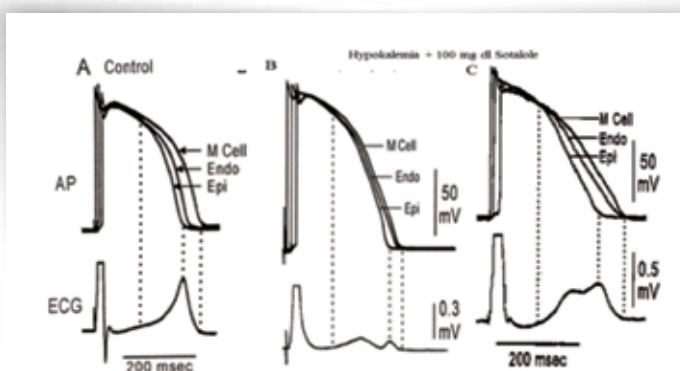
εισβολή ιόντων Ca^{++} σ' ένα χώρο που δυναστεύεται από το ίδιο ιόν και αγωνίζεται να απαλλαγεί από αυτό.²⁰

Όπως και αν συμβαίνει, εμείς, παραμείναμε αμήχανοι στην αποτυχία μας να καταργήσουμε τη φονική TdP των δύο πρώτων ημερών με K (το κύριο μειωμένο), Mg και ισοπροτερενόλη. Τι άλλο απόμεινε; Εν τούτοις, δεν καταθέσαμε τα όπλα, καθώς σκεφθήκαμε ότι: α) Η δόση των 100 mgr/ημ M ήταν η ανώτατη τρέχουσα (συνήθης δόση: 60-100 mgr/ημ)²¹ και, β) Η M διαθέτει υψηλό χρόνο ημισείας ζωής (15 έως 40 ώρες)²². Επομένως, το ταχυαρρυθμικόν επεισόδιο της 3^{ης} ταινίας ήταν καθαρά μεθαδονικό, δεσποτικά μεθαδονικό, και ο ρόλος του K κρίνεται ανίσχυρος, όμως, ποτέ απορριπτικός. Έπρεπε να περιμένουμε και να εμπιστευθούμε τον φθίνοντα μεταβολισμό της ουσίας, φυσικά, με άμεσην ετοιμότητα DC. Και, με αυτό το σκεπτικό, συνεχίσαμε υπομονετικά την έγχυση διαλύματος K/Mg και, ήδη, την 3^η ημέρα, όλα ηρέμησαν, προφανώς, με κάποιαν ισορροπία ρόλων: Προοδευτική μείωση της πυκνότητας M / προοδευτική καλιαιμική ενίσχυση του ρεύματος IKr.

Στις 29/10/15, αν και το K κατάπεσε σε 3,7 mmol/L, και η πυκνότητα της M ήταν ακόμη σημαντική, το διάστημα QTc ήταν απόλυτα φυσιολογικό, 444 ms. Κι όμως: Ένα υπερτροφικό «U» – φρουρός κυριαρχεί στη διαστολή και δεν μπορεί να καθοριστεί αν είναι υποκαλιαιμικό ή/και μεθαδονικό. Μάλλον, και τα δύο. Και, εύλογα, προκύπτει το ερώτημα: Πως εξηγείται μία φυσιολογικοποίηση ενός παθολογικού ενδοαρρυθμικού QTc χωρίς καμία βελτίωση των συνεργικών παραγόντων, ιδιαίτερα του K και με έκδηλο το κύμα «U»; Δυστυχώς, η Βιβλιογραφία δεν παρέχει σαφή απάντηση και απομένει σε εμάς, να προσπαθήσουμε: Και, ως σχετική εισαγωγή, καταθέτουμε: Ενώ στο φυσιολογικό ΗΚΓ το διάστημα QT αντιστοιχεί σε ολόκληρη την αναπόλωση του αντιστοίχου ΔΕ, στο φλεβοκομβικόν ΗΚΓ της φαρμακευτικής TdP (από M και άλλες συνθέσεις) με ή χωρίς υποκαλιαιμία, το μετρούμενο διάστημα QT υπολείπεται περισσότερο ή ολιγώτερο από την πλήρη αναπόλωση του αντιστοίχου ΔΕ. Τούτο, φαίνεται καθαρά στην Εικ. 3: Στο 2^ο ΗΚΓ, το διάστημα QT τερματίζεται πριν από την ολοκλήρωση της αναπόλωσης του υπερκειμένου ΔΕ της οποίας το υπόλοιπον ανήκει στο κύμα «U». Και, οπωσδήποτε, τούτο το «U», δεν εκπροσωπεί μία ΠΜ, αφού αυτή απουσιάζει από το υπερκείμενο ΔΕ. Περισσότερο έντονο αποτέλεσμα έχουμε στο 3^ο πείραμα και θεωρούμεν ότι, στις ανάλογες περιπτώσεις, πρέπει να γίνεται λόγος για «αναπολωτικόν αναδιπλασιασμό του κύματος T (AAT)». Αλλά, σε ένα απλό ΗΚΓ, η διάκριση μεταξύ AAT και ΠΜ είναι αδύνατη και η

Βιβλιογραφία, όχι άδικα, μιλάει για «ΠΜ¹⁹». Πολύ όμοιο φαινόμενο έχουμε και στο δικό μας ΗΚΓ της 2/3/17 (βλ. και πιο κάτω). Όπως και αν συμβαίνει, τούτο το μυστήριο «U», τερματίζεται με το κλείσιμο της αναπόλωσης της μέσης μυοκαρδιακής στιβάδας (M-cell) κατά το φυσιολογικό πρότυπο (Control)^{24,25}. Στις περιπτώσεις αυτές, οι ξένοι, πάντα περιγραφικά, όπως και εμείς, ενώ μιλούν για ένα διχασμένο, δικόρυφο κύμα T (bifid, biphasic, notched T wave) μετρούν μόνον το διάστημα QT^{5,19}. Και, εκτιμούν ότι, όσον επιμηκότερο είναι ένα διάστημα QTc, τόσο υψηλότερος προβλέπεται ο κίνδυνος TdP^{5,19}. Το φαινόμενο είναι απaráλλαχτα όμοιο με τη σχέση αρτηριακής υπέρτασης – εγκεφαλικού επεισοδίου: Όσον υψηλότερη η πρώτη, τόσο πιθανότερο το δεύτερο, όμως, ποτέ βέβαιο.

Κι όμως: Στο θέμα αυτό, η βιβλιογραφία «παρπαίει» ανάμεσα σε πολλές αντιφάσεις και, οι ίδιοι υποστηρικτές της πιο επάνω αναλογίας, υποχρεώνονται σε οπισθοχωρήσεις ενώπιον συχνών ακυρώσεων. Ενδεικτικά, παραθέτουμε δύο σχετικά αποσπάσματα, ενδεικτικά σημαντικής αμχανίας: «The relationship between QT prolongation and risk for TdP is not straightforward»^{1A}. Και, «At present, our knowledge about the relation of the QT interval and torsade de pointes is grossly incomplete»²⁶ και άλλα, και άλλα. Και η μεν Βιβλιογραφία διατυπώνει τις αντιλήψεις αυτές εμπειρικά καθώς σταματάει



Εικόνα 3. Α: Στο πείραμα «Control» το κύμα T αρχίζει από το τέλος της φάσης 2 του ΔΕ, εκεί που αρχίζουν να αφίστανται οι τρεις φάσεις της αναπόλωσης με την εξής διαδοχή: Επικάρδιο (epi-) → ενδοκάρδιο (endo-) → μεσοκάρδιο (M cell). Και τερματίζεται ταυτόχρονα με την αναπόλωση της M cell. Β: Στο 2ο πείραμα, η [K+] του διαλύματος μειώθηκε σημαντικά και, επί πλέον, προστέθηκε στο διάλυμα dl σοταλόλη προς δέσμευση του IKr. Τότε, προκύπτει ένα κύμα U που ακολουθεί την παράταση της αναπόλωσης της M cell του υπερκειμένου ΔΕ. Αυτό, είναι το τυπικό ΗΚΓ του SLQT2. C: Εδώ, το T συγχωνεύεται με το U και η αναπόλωση τερματίζεται ως διάστημα QTU. Άρα, όταν μιλάμε για «παράταση της αναπόλωσης», πρέπει να συμπεριλαμβάνουμε ολόκληρο το τμήμα QTU. (Τα σχήματα Α, Β από Αναφ. 23. Το σχήμα C από Αναφ. 24, τα σχόλια δικιά μας)

στο τέλος του QT, φυσικά, όπου τούτο είναι εφικτό. Όμως, τι θα έκαναν οι συνάδελφοι – ερευνητές ενώπιον ΗΚΓ όπου το κύμα T δεν διαχωρίζεται από το «U» όπως στην Εικ. 3C ή/και στα δικά μας ενδιάμεσα ΗΚΓ; Τότε, μάλλον προσμετρούν ολόκληρο το μήκος (T+«U»), με άλλα λόγια, «δύο μέτρα και δύο σταθμά». Όχι, όχι, δεν γίνεται...

Με βάση και τα δικά μας προηγούμενα, θεωρούμεν, ότι ένα, ακόμη και «φυσιολογικό» διάστημα QTc, μπορεί να είναι πλασματικό. Και, με αυτά τα στοιχεία, θεωρούμεν ως πλασματικό και το δικό μας «φυσιολογικό» QTc του ΗΚΓ 29/10/15. Και τί απομένει ως πιθανή ένδειξη για TdP; Τουλάχιστον σε πρακτικόν επίπεδο, η παρουσία του κύματος «U» δηλ. μία εκτίμηση καθαρά ποιοτική.

Φαίνεται πως ο πόρος-δίαυλος K είναι γενετικά στιγματισμένος, δηλ. έχομε ένα εξ αρχής υποβαθμισμένο ρεύμα IKr στο οποίο επιτέθηκαν η αποκλείουσα Μεθαδόνη και η καταβάλλουσα υποκαλιαιμία. Λοιπόν, πόσο να αντέξει εκείνος ο δίαυλος; Και, επειδή τα υποκλινικά σύνδρομα είναι σπάνια και αφανή, ίσως, έτσι μπορεί να εξηγηθεί η σπανιότητα των επεισοδίων TdP όχι μόνον στον τεράστιο μεθαδονικό πληθυσμό, αλλά και σε ολόκληρο τον κόσμο των φαρμάκων.

Τα πράγματα γίνονται ακόμη δυσκολότερα στα επόμενα ΗΚΓ της Εικ. 1 καθώς, το διάστημα QT ή παρατείνεται «επ' αόριστον» ή συγχωνεύεται με το κύμα «U» και ο προσδιορισμός του, έστω, ο εμπειρικός, είναι αδύνατος. Γι' αυτό εμείς, σε όλες τις εγγραφές μας των ημερών που ακολουθούν, μετρήσαμε το πλέον ρεαλιστικό σύνολο QTU. Και, φαίνεται πως το τελευταίο είναι περισσότερο «συνεπές» με τα συμβαίνοντα: πραγματικά, σε αντίθεση με την ασυνέπεια της 29/10/15 (QTc=444 ms) η πορεία του QTU φαίνεται, περισσότερο συνεπής, καθώς οι τιμές του ακολουθούν περισσότερο ομαλή διαδρομή, με «μέση τιμή» περί τα 700 ms, ακόμη και στο ΗΚΓ της 29/10/15.

Και, με «κεκτημένη ταχύτητα», περνάμε στο τελευταίο ΗΚΓ (2/3/17), με $[K^+]_o = 4,7 \text{ mmol/L}$, QTc = 468 (ίσως, όχι παθολογικό για γυναίκα) και QTU... Και εδώ, σταματήσαμε: Αλήθεια, ποιος θα μας ειπεί

αν τούτο το επιπρόσθετο κύμα είναι κύμα «U» και όχι ένα αθώο, φυσιολογικό κύμα U; Προσωπικά και, με στήριγμα το ΗΚΓ της Εικ. 3B και, πάντα, με ίχνη M στο αίμα της ασθενούς μας, συνηγορούμε για ένα κύμα «U» (Βλ και πιο κάτω).

Με όλα τα προηγούμενα εφόδια υπ' όψιν, ας επιστρέψουμε αναδρομικά στις τρεις αρχικές εγγραφές: Παρεμπιπτόντως, αναφέρουμε ότι η 2^η ταινία μας τυχαίνει να είναι πανομοιότυπη με εκείνη της Εικ. 2 των Drew B. και συν.⁵ ώσάν να πρόκειται περί αντιγραφής! Επωφελούμεθα λοιπόν της ευκαιρίας να αξιολογήσουμε τις ταχυκαρδικές μας εγγραφές, σε «συνεργασία» με τους Αμερικανούς συναδέλφους του άρθρου, φυσικά, όπου αυτό το κρίνουμε σκόπιμο. Στην αρχή της 1^{ης} ταινίας έχομε: Φλεβοκομβικό QRS→TU→υψηλό, μονοφασικόν R και, στη συνέχεια, ακολουθεί σειρά διδυμίας (qRs-rS). Και οι μεν Αμερικανοί αξιολογούν τα R ως «κοιλιακές έκτακτες συστολές» (ΚΕΣ) χωρίς να διευκρινίζουν τον μηχανισμό των. Εμείς όμως αξιολογούμε διαφορετικά: Το μεν κύμα «U» αναφαίνεται σπανίως και, μάλλον, οφείλεται σε υπερφόρτιση της ίνας με Ca (βλ. πιο επάνω). Και, αυτή η υπερφόρτιση εκτινάσσει ΠΜ με την μορφή των μονοφασικών κυμάτων ή, συνηθέστερα, (r)S - εκτρωπική TdP. Όμως, η τελευταία ολοκληρώνεται στη 2η ταινία με ένα αρχικό μονοφασικό R, πανομοιότυπο με εκείνο της πρώτης εγγραφής που αντιγράφεται ελαφρά αλλόδρομα από τις ακόλουθες δύο συστολές και έχει άμεσπν ομοιότητα με τα κύματα R της αρρυθμίας.

Ως συμπέρασμα, καταλήγουμε ότι τα κύματα «U» της ασθενούς μας εκπροσωπούν AAT και μόνον τα R αντιστοιχούν σε ΠΜ. Με αυτά τα στοιχεία, θεωρούμεν ότι, σε εγγραφές επικτήτων QTU χωρίς άλλη διευκρινιστική δυνατότητα, το κύμα «U» θα έπρεπε να χαρακτηρίζεται μόνον με το όνομά του καθώς δεν γνωρίζουμε αν πρόκειται για AAT ή για πραγματική ΠΜ.

Μέχρις εδώ, ως συμπέρασμα από ολόκληρη την περίπτωση μας, προκύπτει ότι, η M αυτοδύναμα προκάλεσε τις ΠΜ /TdP. Και στην δράση της αυτή, είχε ως συνεργό την υποκαλιαιμία η διόρθωση της οποίας, στις ημέρες που ακολούθησαν, στήριξε «στα πόδια του» τον μεθαδονικά κλονισμένο δίαυλο καλίου (: διατήρηση του U σε όλα τα ΗΚΓ). Ολόκληρο αυτό το φαινόμενο περιγράφεται με τον νεοσύστατον όρο «Repolarization Reserve» - «Αναπολωτική Εφεδρεία» (AE)^{1,1A} που δηλώνει ότι, ένα εξασθενημένο αναπολωτικό ρεύμα του ΔΕ, μπορεί να αντισταθμίζεται από τα υπόλοιπα ακέραια ρεύματα. Με επέκταση του φαινομένου στην περίπτωση μας, το κλονισμένο ρεύμα IKr κέρδισε και πάλι τον εαυτό του χάρις στην διπλή υποστήριξη M(↓)-K(↑).

Κι όμως: Σε όλα τα ΗΚΓ, ούτε η κατακρήμνιση της M ούτε η φόρτιση με K εξάλειψε το σύμπλεγ-

μα TU ή, έστω, το ατελείωτο T... Και, αυτό το φαινόμενο, επανέφερε τη σκέψη μας στην αφετηρία: Φαίνεται πως ο πόρος-δίαυλος K είναι γενετικά σιγματισμένος,^{1, 1A, 5} δηλ. έχομε ένα εξ αρχής υποβαθμισμένο ρεύμα IKr στο οποίο επιτέθηκαν η αποκλειούσα M και η καταβάλλουσα υποκαλιαιμία. Λοιπόν, πόσο να αντέξει εκείνος ο δίαυλος; Και, επειδή τα υποκλινικά σύνδρομα είναι σπάνια και αφανή⁵, ίσως, έτσι μπορεί να εξηγηθεί η σπανιότητα των επεισοδίων TdP όχι μόνον στον τεράστιο μεθαδονικό πληθυσμό, αλλά και σε ολόκληρο τον κόσμο των φαρμάκων.^{1A,19} Αλλά, επειδή δεν γνωρίζουμε ποιοι ασθενείς είναι γενετικά σιγματισμένοι, ή, τουλάχιστον, φαρμακευτικά ευαίσθητοι, επιβάλλεται, σε κάθε χρήση ένοχης σύνθεσης, τουλάχιστον επαρκής καλιαϊμική κάλυψη, με το γνωμικό «μπορεί να συμβεί και σε σας...τους γιατρούς»

Από την άποψη αυτή, ο Πίν. 1 είναι αρκετά αποκαλυπτικός: Εισαγωγικά, καταθέτουμεν ότι, κατά την μακροχρόνιαν εμπειρία μας, ποτέ, μα ποτέ, δεν διαπιστώσαμε κοιλιακή ταχυκαρδία/TdP από αμιγή υποκαλιαιμία (\downarrow IKr) ακόμη και πολύ σοβαρή, με έκδηλο το κύμα «U» και, σημαντική αναδιαμόρφωση (remodeling) του ΗΚΓ. Αυτή η άμυνα, πρέπει να αποδοθεί σε ικανή ΑΕ δηλ. σε άρτια γονιδιακή αρχιτεκτονική του αντιστοίχου διαύλου και άθικτο ρεύμα IKs. Πρέπει όμως να παραδεχτούμε πως αυτό το φαινόμενο ήταν μάλλον ... θέμα τύχης, μία ισχυρή ΑΕ. Κάλιστα, κάποια άτομα, συγγενώς σιγματισμένα ή φαρμακευτικά «αποκλεισμένα» (\downarrow AE) θα υποκυπταν στην ορμή κάποιας TdP και, μαζί με την τελευταία, θα δοκιμαζόταν και το δικό μας KCNH2 (hERG)... Θεωρούμε πως μόνο με την αποδοχή υποστρώματος συγγενώς σιγματισμένου μπορούν να εξηγηθούν οι υποκαλιαιμικές TdP της Βιβλιογραφίας.^{7,17}

Και, με αυτό το πνεύμα, αξιολογούμε τον Πίνακα 1: Με έλλειψη αποδείξεων απουσίας γενετικού σίγματος, ίσως και εξωγενούς (φαρμακευτικής) επίδρασης, όλα τα μέλη του Πίν. προκρίνονται ως υποψήφια TdP με κύριο κριτήριο την υποκαλιαιμία. Και, να, που η TdP ξέσπασε στον άνδρα των 82, (A/A 20), με διπλή αιτία κινητοποίησης: 1. Παρακαταθήκη διουρητικής υποκαλιαιμίας από φουροσεμίδα με οξεία προσθήκη διαρροϊκής απωλείας K. 2. Πλήρης απουσία ΑΕ (άδειο το κουτί «φουροσεμίδα»).

Και, με αρχική θεώρηση, ίσως, κάποια από τα υπόλοιπα μέλη του Πίνακα, σιγματισμένα γονιδιακά, θα έλεγε κανείς, πως είχαν (ή μάλλον, έχουν)... τύχη! Και η τύχη είναι η ταυτόχρονη λήψη των β-αναστολέων (bb) ή/και αναστολέων ιόντων Ca^{++} (Ca-b): Αυτοί παρεμποδίζουν την είσοδο των ιόντων Ca^{++} στην ίνα (\downarrow late Ca^{++} current) και έτσι, διασώζεται η κατάσταση με υποστήριξη από δυναμική ΑΕ (φραγμός στην εκτίναξη ΠΜ).²⁷ Φυσικά, αν οι ίδιοι ασθενείς

διακόψουν τη χρήση των αναστολέων, τότε, κινδυνολογικά, εξισώνονται με τα άτομα του Πίνακα χωρίς αναστολέα: Υποκαλιαιμία \rightarrow QTU \rightarrow πιθανή TdP.

Όμως, αλίμονο, αν, σε κάθε άτομο του Πίνακα 1, χορηγηθεί αναστολέας του IKr π.χ. ιβουτιλιδη, σοταλόλη ή/και το «λαϊκό» αντιβιοτικό κλαριθρομυκίνη (Σκ. Claricide) κ.ά.: Τότε, η εύθραυστη ΑΕ καταπέφτει και, αν συνυπάρχει ως «surrogate» το, έστω, σπάνιο, ενδεχόμενο συγγενούς υποκλινικού LQT2, η TdP θα εισβάλει καταστροφικά^{1A, 13,19}. Τότε, τα περιστατικά αυτά, συντάσσονται με το δικό μας μεθαδονικό και η τύχη ας αποφασίζει...

Ευτυχώς, και για αυτή την περίπτωση, σήμερα, αναφάνηκε στον Ορίζοντα νέα, συνετή, «πεφωτισμένη δεσποτεία», περισσότερο φιλελεύθερη από την M, με το όνομα Βουπρενορφίνη.²² Υποστηρίζεται πως το νέο σκεύασμα έχει ολιγώτερες και ελαφρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από την M, κυρίως μειωμένη θνησιμότητα. Δυστυχώς, η ελεύθερη διάθεση του προϊόντος, ακόμη και στην Αμερική, προσκρούει στο υψηλό της κόστος και, ασφαλώς, αυτό αποτελεί υπολογίσιμον εμπόδιο για τη χρήση της και στη Χώρα μας. Ελπίζεται, πάντως, κάποιος συμψηφισμός και για τους Έλληνες χρήστες.

Λίγο πριν από το τέλος της παρούσας, όχι εύκολης, Μελέτης, ας θυμηθούμε ένα πιστό μας αντιαρρυθμικόν συμπαραστάτη, δηλ. το Mg^{++} : Τούτο το «μαγικό» ιόν, συνιστάται ένθερμα ως ιαματικό, χωρίς, στην πραγματικότητα, να γνωρίζουμε τον μηχανισμό του και χωρίς εγγυημένη επιτυχία^{5,19}. Όπως και αν είναι, το Mg συνιστάται ανεξάρτητα από την προϋπάρχουσα πυκνότητα, γι' αυτό και εμείς το χορηγήσαμε από την πρώτη στιγμή, αν και η πυκνότητά του ήταν αρκετά υψηλή (3,2 mmol/L). Δεν μπορούμε να ειπούμε πως το Mg έδρασε άμεσα επωφελώς, δεν γνωρίζουμε καν αν ωφέλησε, ιδιαίτερα, μέσα στην πάντοτε ύπουλη «διαπλοκή» με το ιόν K^+ , ολότελα ανάλογα με το αντίστοιχο πολιτικό φαινόμενο.

Τέλος, μια ματιά στους απινιδωτές: Σταθήκαμε στο θέμα με πολλή επιφύλαξη, με την ελπίδα πως η δραματική ελάττωση της M μαζί με τακτική παρακολούθηση της στάθμης του καλίου (επιδίωξή μας οι 5 mmol/L), θα καταργήσει τις κρίσεις TdP. Και, σε αυτή μας την απόφαση, το «ήπιο» ΗΚΓ της 2/3/17 συνέβαλε αρνητικά στην εμφύτευση.

Συμπεράσματα

A. Ξεκινάμε από το υποκαλιαιμικόν άτομο και το τιτοποιούμεν ως υποψήφιο για TdP.

1. Αν το άτομον αυτό είναι γενετικά φυσιολογικό και φαρμακολογικά αδέσμευτο, τότε ο κίνδυνος TdP είναι, πρακτικά, ανύπαρκτος. Όμως, αν το ίδιο

υποκαλιαϊμικόν άτομο είναι γενετικά στιγματισμένο και υποβληθεί σε σωματική άσκηση ή/και σε ψυχολογικό/ονειρικό stress (ενίσχυση του ICa-EIΣ), μπορεί να καταπέσει συγκοπτικά. Και, ασφαλώς, τουλάχιστον κάποιες συγκοπές από ισχυρή ερειατική σύγκρουση, ακόμη και κάποιοι θάνατοι στο κρεβάτι, μπορεί να οφείλονται σε TdP.

2. Μετρημένη προστασία έναντι της εισβολής TdP παρέχεται από συνθέσεις που δεσμεύουν τον διάυλο ασβεστίου: β-αναστολείς, αναστολείς ρευμάτων Ca (φαινολαλκυλαμίνες, διυδροπυριδίνες κ.α.)

3. Επειδή, τουλάχιστον επί του παρόντος, η ανακάλυψη υποκλινικών μορφών του SLQT2 δεν είναι εφικτή σε πλαίσιο ρουτίνας, ούτε είναι γνωστή εκ των προτέρων η διαγωγή κάθε φαρμάκου, ως στήριγμα προγνωστικό, απομένει η στάθμη του ιόντος K⁺. Τούτο σημαίνει πως, κάθε περίπτωση υποκαλιαϊμίας θα πρέπει να αντιμετωπίζεται άμεσα με βασική μας επιδίωξη την στάθμη του K υψηλότερη από 4 mmol/L, σε ύποπτα δε περιστατικά, (π.χ. διουρητικό +σσταλόλη ή κλαριθρομυκίνη) με όλες μας τις δυνάμεις αγώνας για το record των 5 mmol/L.

B. Και τερματίζουμε με τον χρήση της M:

1. Η παρακολούθηση του διαστήματος QTc (QTU) ελαχίστην, αν κάποιαν, αξίαν έχει, εκτός εάν είναι > 500 ms. Ενώπιον ενός μεθαδονικά δεσμευμένου διαύλου ιόντων K⁺, προσπαθούμε να διασώσουμε ό,τι είναι δυνατόν να διασωθεί. Και αυτό είναι το ισχυρά υποβαθμισμένο IKr για το οποίον ισχύουν οι κανόνες του εδαφίου A3.

Βιβλιογραφία

- Roden D: Predicting drug-induced QT Prolongation and Torsade de Pointes. *J. Physiol.* 549.9, 2016, 2459-2468
- 1A. Kannankeril, P, Roden D, Darbar D. et al: Drug-Induced Long QT Syndrome. *Pharmacol Rev.* 2010, 62, 760-781.
- Smith J, Anderson C, Burgess D: Molecular pathogenesis of long QT syndrome type 2. *J. Arrhythm.*, 2016 32, 373-38
- Hyltén-Cavallius L, Iepson EW, Albrechtsen NJ, et al: Patients With Long-QT Syndrome Caused by Impaired hERG-Encoded Kv11.1 Potassium Channel Have Exaggerated Endocrine Pancreatic and Incretin Function Associated With Reactive Hypoglycemia. *Circulation.* 2017, 135, 1705-1719.
- Κάνδουλας Ι: Το οροπέδιο Στο: Άσκηση στην Ηλεκτροκαρδιογραφική Καρδιολογία, Αθήνα, Ι. Κάνδουλας (εκδ.), 2015, Τόμος Α, 87
- 4A. Nerbonne J, Kass R: Molecular Physiology of Cardiac Repolarization, *Physiol. Rev.* 2005, 85, 1205-125
- Drew B, Ackerman, M, Funk M, et al: Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings, *JACC*, 2010, 55, 934-947
- Κάνδουλας Ι: Οι μετεκπολώσεις Στο: Άσκηση στην Ηλεκτροκαρδιογραφική Καρδιολογία, Αθήνα, Ι. Κάνδουλας (εκδ.), 2015, Τόμος Α, 108.
- El-Sherif N, Turitto G: Electrolyte disorders and arrhythmogenesis *Cardiol. J.* 2011, 18, 233-245
- Κάνδουλας Ι: Το Ηλεκτροκαρδιογράφημα, Στο: Άσκηση στην Ηλεκτροκαρδιογραφική Καρδιολογία, Αθήνα, Ι. Κάνδουλας (εκδ.), 2015, Τόμος Β, 777
- Laks M: Long QT Syndrome: A new look at an old electrcardiographic measurement. *Circulation* 1990, 82, 1539-1541
- Goldenberg I, Moss A., and Zareba W: QT Interval: How to Measure It and What Is "Normal" *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006, 17, 333-336,
- Κάνδουλας, Συστηματική μελέτη του Ηλεκτροκαρδιογραφήματος Στο: Άσκηση στην Ηλεκτροκαρδιογραφική Καρδιολογία, Αθήνα, Ι. Κάνδουλας (εκδ.), 2015, Τόμος Α, 125
- Krantz M, Lewkowicz L, Hays H. et al: Torsade de Pointes Associated with Very-High-Dose Methadone *Ann. Intern. Med.* 2002,137,501-504.
- Barbhaiya C, Seewald A, Hanon S: QT Prolongation and Arrhythmia Risk in Methadone Maintenance Treatment. *J. Innov. Card. Rhythm Management*, 1-6, 2011
- Κάνδουλας Ι: Δυναμικόν Ενεργείας Στο: Άσκηση στην Ηλεκτροκαρδιογραφική Καρδιολογία, Αθήνα, Ι. Κάνδουλας Ι. (εκδ.), 2015, Τόμος Α, 83
- Κάνδουλας Ι: Υποκαλιαϊμία, Στο: Άσκηση στην Ηλεκτροκαρδιογραφική Καρδιολογία, Αθήνα, Ι. Κάνδουλας (εκδ.), Τόμος Α, 2015, Τόμος Α, 151
- Κάνδουλας Ι. Πρώιμες μετεκπολώσεις Στο: Άσκηση στην Ηλεκτροκαρδιογραφική Καρδιολογία, Αθήνα, Ι. Κάνδουλας (εκδ.), 2015, Τόμος Α, 108.
- 16A. Sprenkeler D, and Vos M: Post-extrasystolic Potentiation: Link between Ca²⁺ Homeostasis and Heart Failure? *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2016, 5, 20-26.
- Pezhouman A, Singh N, Song Z, et al: Molecular Basis of Hypokalemia-Induced Ventricular Fibrillation *Circulation.* 2015;132:1528-1537
- Κάνδουλας Ι: Το ρεύμα ανταλλαγής ιόντων Na⁺ / Ca⁺⁺ Στο: Άσκηση στην Ηλεκτροκαρδιογραφική Καρδιολογία, Αθήνα, Ι. Κάνδουλας (εκδ.), 2015, Τόμος Α, 97
- Thomas SH, Behr ER: Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. *Br J Clin Pharmacol.* 2016, 81, 420-7
- Κάνδουλας Ι: Η μυοκαρδιακή συστολή, Στο: Ηλεκτροφυσιολογία – Αρρυθμιολογία, Ι. Κάνδουλας (εκδ), Αθήνα, 1998, Τόμος Ι, 106
- Khalesi S, Hassan Shemirani H, Dehghani-Tafti F: Methadone induced torsades de pointes and ventricular fibrillation: A case review. *ARYA Atheroscler.* 2014,10, 339-342.
- Schuckit M: Treatment of Opioid-Use Disorders, *N. Engl. J. Med.* 2016, 375, 357-368

23. Yan G-X, Charles Antzelevitch Ch.: Cellular Basis for the Normal T Wave and the Electrocardiographic Manifestations of the Long-QT Syndrome Circulation. 1998,98, 1928-1936
24. Antzelevitch Ch., Yan G-X, Chimitsu W, et al: Electrical Heterogeneity, the FCG and Cardiac Arrhythmias, Στο: Cardiac Electrophysiology, 3rd Cardiac Electrophysiology, 3rd ed., Philadelphia – London – Toronto, D. Zipes – J. Jalif (eds), Saunders (pub.), 2000, 222
25. Κάνδυλας Ι: Η καθ' αυτό αναπόλωση, στο: Άσκηση στην Ηλεκτροκαρδιογραφική Καρδιολογία, Αθήνα, Ι. Κάνδυλας (εκδ.), 2015, Τόμος Α 94,
26. Shah R, Hondeghem L: Refining detection of drug-induced proarrhythmia: QT interval and TRIaD, Heart Rhythm 2005, 2, 758 –772
27. Κάνδυλας Ι: Αναστολείς των β-αδρενεργικών υποδοχέων, Στο: Ηλεκτροφυσιολογία-Αρρυθμιολογία Αθήνα, Ι. Κάνδυλας (εκδ.), Τόμος ΙΙ, 1998, 866

Investigation of acquired Torsade de Pointes on the occasion of a case Report concerning the same arrhythmia from methadone

Kandyilas J., Nakou E., Nikolaou N.

¹ ex. Chief in Cardiological Dept. Thriassion Hosp. Elefsina

² Trainee in Cardiology in Constantopoulion Hosp. Athens

³ Chief in Cardiological Dept. Constantopoulion Hosp. Athens

In the present Study, we describe the case of a woman – patient in heroin addiction, treated with methadone (M), suffering from repeated episodes of Torsade de Pointes (TdP) with a marginally low K density (Ser. K = 3,8 mmol/L). On the occasion of our incident, we study the electrophysiology of repolarization in cases with TdP because of M/ hypokalemia. We show that the measurement of the QTc alone is of limited value since it does not represent the complete repolarization of the corresponding action potential (AP). Instead, the qualitative assessment of the whole QTU interval seems more appropriate, since the end of the AP corresponds to the end of the “U” wave. Moreover, we show that the “U” wave does not always represent an early afterdepolarization (EAD), and, for this, it is described as a second part of a bifid T wave. Always referring to our case, we investigate the contribution of hypokalemia in the TdP of patients in M or in diuretic drugs. Based on our incidents and modern perceptions, we have come to the strong assumption that, the KCNH2 / hERG gene mutation is the cause of acquired TdP pharmaceutical and / or electrolytic. In such a substrate, M, as well as a simple hypokalemia may trigger the TdP. With countdown, any hypokalemia should be considered as potentially dangerous, especially in Methadone users, since detection of any inapparent stigmata is currently not feasible.

Keywords: Repolarization of the Action Potential, Repolarizing Current IKr, Torsade de Pointes, IKr Channel, Gene KCNH2/ hERG, LQT2 Syndrome, Drug induced Tordade de Pointes.