

Συμβολή στη Μελέτη της Επίκτητης Επιμήκυνσης του Διαστήματος QT

ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΑΝΔΥΛΑΣ¹,
ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ²

¹ τ. Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής Θριασίου Γενικού Νοσοκομείου Ελευσίνας

² Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής Κωνσταντοπούλειου Γενικού Νοσοκομείου Ν. Ιωνίας

«Δεν θα ήταν και πολύ σπουδαίο αυτό το Σύμπαν, αν δεν ήταν το σπίτι των ανθρώπων που αγαπάς»

S. Hawking

«Ένας 70χρονος άνδρας έπεσε νεκρός μέσα σε καφενείο, μετά από καυγά που σημειώθηκε μεταξύ των θαμώνων. Το περιστατικό σημειώθηκε το βράδυ της Δευτέρας (18/12/17) ... και, ξαφνικά, ο άτυχος άνδρας σωριάστηκε στο έδαφος μπροστά στα έκπληκτα μάτια των θαμώνων...» Ιατροδικαστική έρευνα: «Πέραν των αναμενομένων στεφανιαίων ευρημάτων, τίποτε το αξιόλογο».

1. Εισαγωγή

Η ιστορία του φαρμακευτικού αιφνιδίου καρδιακού θανάτου αρχίζει από πολύ παλιά, από το 1920-22, τότε που η κίνηση/κινιδίνη χορηγείτο θεραπευτικά ως ανθελονοσιακό ή/και γενικότερο αντιλοιμώδες φάρμακο.¹ Φαίνεται ότι η πρώτη σχετική δημοσίευση έγινε από τον R. Levy το 1922, στην οποία γίνεται λόγος για κινιδινικές «κοιλιακές ταχυκαρδίες/μαρμαρυγές» με ή χωρίς απόληξη σε θάνατο, εν τούτοις χωρίς παράθεση αντιστοίχων ηλεκτροκαρδιογραφημάτων.^{1,2}

Οπωσδήποτε, η πρώτη καταγραμμένη κινιδινική αρρυθμία έγινε το 1964 από τους A. Seltzer και H.W. Wray,³ όπου, με συνεχή καταγραφή ΗΚΓ, καταγράφηκαν επανειλημμένα επεισόδια «κοιλιακής ταχυκαρδίας/μαρμαρυγής» σε επτά μεσήλικες γυναίκες και ένα μεσήλικον άνδρα. Οι συγγραφείς δεν αξιολόγησαν το ποιοτικά παραμορφωμένο και ποσοτικά επιμηκυμένο διάστημα QT στις εγγραφές των, μάλλον το θεώρησαν ως «τοξικό σημείο της κινιδίνης» (Εικόνα 1). Και τούτο το απαραίτητο, αφύσικο QT των A. Selzer και H. W. Wray, μαζί με τα τρομακτικά ταχυαρρυθμικά επεισόδια, έμελλε να αξιολογηθεί μόλις δύο χρόνια αργότερα, από το Γάλλο Καρδιολόγο F. Dessertenne⁴ που, ευφάνταστα, έπλασε τον εύστοχο περιγραφικό όρο Torsade de pointes (TdP), που καθιερώθηκε διεθνώς μέχρι σήμερα και όχι μόνον: Γύρω από αυτό το αιγματογό σύμπλεγμα «μακρύ QT/Torsade de Pointes (TdP)», περιφέρεται διαχρονικά πλήθος αξιολογήσεων, και κανείς δεν γνωρίζει αν και πότε θα περατωθούν...

Ας προσπαθήσουμε, λοιπόν και εμείς, εισαγωγικά, να παραθέσουμε κάποιες απόψεις, σχετικές με τούτο το αρρυθμιολογικό και τόσο συζητημένο QT:

Λέξεις Ευρετηρίου:

Σύνδρομο LQT, Ρεύματα της αναπόλωσης, γονίδιο KCNH2, δίαυλος HERG1 ρεύμα IKr

Ιωάννης Κάνδυλας MD, PhD

Τ. Διευθυντής Καρδιολόγος

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Μαικίνα 132-138
Αθήνα (157 71)
Τηλ. 210.77.07.406
E-mail: kandyilas@yahoo.gr

2. Το διάστημα QT: Μακρύ, βραχύ ή κανονικό;

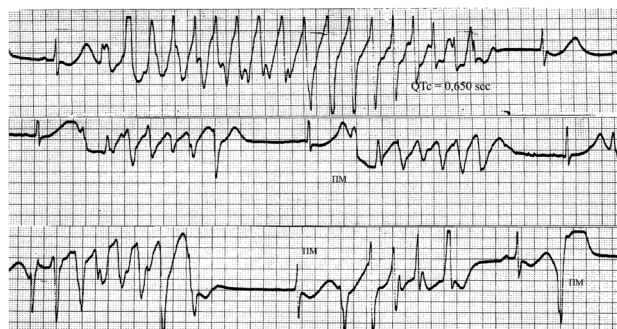
Στην τρέχουσα Ηλεκτροκαρδιογραφική πράξη, πάντα με γνώμονα τον τύπο του Bazett, το φυσιολογικό διάστημα QTc εκτείνεται από 0,340 sec (κατ' άλλους 0,360) μέχρι μίας μέγιστης τιμής \approx 0,440 sec (άνδρες) και \approx 0,450 sec (γυναίκες)^{5,6} και, φυσικά, εκτροπές προς τα άνω ολίγων sec είναι αναμενόμενες.

Όμως, κάποιες σοβαρότερες «φυσιολογικές» αποκλίσεις μας οδηγούν σε βαθμόν αμχανίας και, αυτή η αμχανία αποτυπώνεται στην Εικόνα 2 όπου, περί μία μέση τιμή QTc = 408 msec, εκτείνεται μία ομαλή διασπορά μεταξύ 358 και 458 msec. Και επί πλέον, τιμές φυσιολογικού QTc μεγαλύτερες των 458 msec καλύπτουν ένα ποσοστό \approx 2,5% του αντιστοιχού κώδωνα Gauss. Ιδιαίτερα δεξιά, ο κώδων τερματίζει με διαφορά στήθους στα 500 msec και, καθώς περιγράφεται πιο κάτω, τούτο σημαίνει ενδεχόμενη ρυθμολογική ανατίναξη. Με μικρές παραλλαγές, σε όμοια Gauss «φυσιολογική» διασπορά, καταλήγουν και άλλες, νεώτερες μελέτες.^{8,9} Και, με αναφορά στο δεξιόν ήμισυ του κώδωνα, μέσα από αυτή την ευρεία υπέρβαση της καθιερωμένης οριακής τιμής των \approx 0,440/0,450 sec, εύλογο παραμένει το Κλινικό ερώτημα: Πού τελειώνει το φυσιολογικό και από πού αρχίζει το παθολογικό μήκος QT/QTc; Μάταιος κόπος: Καθ' όσον, συγκοπτικά θύματα της αρρυθμίας TdP δυστυχώς καταγράφηκαν και σε τιμές QT/QTc \leq 0,440-0,450 sec.¹⁰ Αυτός ακριβώς είναι ο λόγος, που η Βιβλιογραφία, επί σειρά δεκαετιών, πασχίζει απελπιστικά, χωρίς οριστικών αποτελεσμάτων. Και σε αυτήν την άκαρπη αναζήτηση, εμείς, επαγωγικά, καταθέτουμε μία πολύ λογική συμβολή: Ακόμη και μία τιμή QTc \leq των 440 msec, μπορεί να είναι παθολογική αν, π.χ. το φυσιολογικό QTc του υπό θεώρηση ατόμου είναι 380 msec. Θεωρούμε ότι έτσι, μπορούν να εξηγηθούν «ανορθόδοξα» (unorthodox)^{6,8} περιστατικά TdP της Βιβλιογραφίας με «φυσιολογικό» QTc που, βιολογικά, πιλοποιούνται με τον όρο «low penetrance».^{6,8}

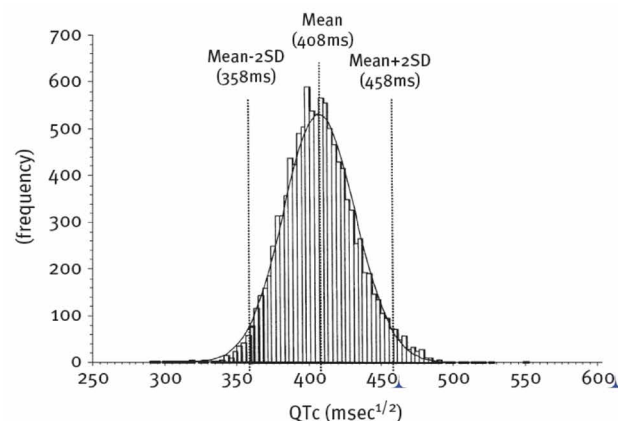
Με αναφορά και στα περιστατικά Torsade de Pointes (TdP) διακρίνονται¹²:

1. Σύνδρομο με συγγενές βραχύ διάστημα QTc
2. Σύνδρομο με συγγενές μακρύ διάστημα QTc
3. Σύνδρομο με επίκτητο μακρύ διάστημα QTc

“Θα ξανάρθω...με αυτό το QTc, σε λίγα δευτερόλεπτα θα ξανάρθω ...και θα είμαι μαρμαρυγικά επιθετική...”



Εικόνα 1. ...και, πραγματικά, η κινιδινική αρρυθμία επέστρεψε, και πάλι, και πάλι, χωρίς να επιτύχει τον τελικό της σκοπό δηλαδή την κοιλιακή μαρμαρυγή. Εμείς αναδρομικά επικολλήσαμε τα ένοχα αποτυπώματα της κινιδίνης, δηλ. ένα μακρύ διάστημα QTc (0,650 sec) και πρώιμες μετεκπολώσεις (PM) ως κινητήριες αιτίες των ταχυαρρυθμικών επεισοδίων. Λοιπή ερμηνεία στο Κείμενο (Από Selzer A, Wray HW³)



Εικόνα 2. Διασπορά φυσιολογικών τιμών QTc. Το δείγμα περιέλαβε 26.350 διαδοχικά ΗΚΓ από 12.149 άτομα χωρίς εμφανή καρδιοπάθεια. Λοιπή ερμηνεία στο Κείμενο (Από: Funada A. et al.⁷)

Το (1) δεν θα μας απασχολήσει στην παρούσα συγγραφή. Όσον αφορά το (2), προβλέπεται τόσο ποσοτική, όσον και ποιοτική παραμόρφωση του ΗΚΓ¹²: Η πρώτη αρχίζει από την αφετηρία του διαστήματος QT και εκτείνεται σε άλλοτε άλλο μήκος πέραν από το κλασικό «ανώτατο φυσιολογικό όριο» των 440 msec. Η ποιοτική παραμόρφω-

Πού τελειώνει το φυσιολογικό και από πού αρχίζει το παθολογικό μήκος QT/QTc; Τούτο το ζήτημα απασχολεί τη Βιβλιογραφία επί σειρά δεκαετιών, χωρίς οριστικόν αποτέλεσμα. Και εμείς, επαγωγικά, δίνουμε βάση στην άποψή μας ότι, ακόμη και μία τιμή QTc ≤ 440 msec, μπορεί να είναι παθολογική αν, π.χ. το φυσιολογικό QTc του υπό θεώρησην ατόμου είναι 380 msec. Θεωρούμεν ότι έτσι, μπορούν να εξηγηθούν «ανορθόδοξα» (unorthodox)^{6,8} περιστατικά TdP της Βιβλιογραφίας με «φυσιολογικό» QTc που, βιολογικά, τιτλοποιούνται με τον όρο «low penetrance».^{6,8}

ση αφορά (σ)το κύμα T, που, σε κάθε Κατηγορία (Σύνδρομα LQT-ΣLQT 1,2,3), καταγράφεται ειδικά αλλοιωμένο. Η αλλοίωση αυτή είναι περισσότερο εκδηλη στο ΣLQT2, όπου, ένα χαμηλό και δικόρυσφο κύμα T αποτελεί σημείο χαρακτηριστικό του συνδρόμου.(Πρβλ. Αναφ.11, Εικ. 22.2). Σε αντίθεση με τα συγγενή, στα επίκτητα ΣLQT το διάστημα QT/QTc ελέγχεται φυσιολογικό ή ελαφρά επιμηκυμένο που, όμως, επιμηκύνεται με τη χρήση κάποιων φαρμάκων ή άλλων συνθέσεων.¹

3. Στοιχειώδης Ηλεκτροφυσιολογία των συγγενών και επικτητών συνδρόμων με «επιμηκυμένο διάστημα QT/QTc»

Για τις ανάγκες της Μελέτης αυτής, αναφέρομε τα σπουδαιότερα ρεύματα του οροπέδιου (φάση 2, plateau) στο δυναμικόν ενεργείας (ΔΕ)¹²:

1. Ρεύματα εκπολωτικά: Ουσιαστικά, πρόκειται για δύο παράθυρα ρευμάτων (window currents): α) Ένα πρώιμο από είσοδο ιόντων Na⁺ (INa-EIΣ) και, β) Ένα όψιμο, από είσοδο ιόντων Ca⁺⁺ (ICa-EIΣ).

2. Ρεύματα αναπολωτικά: Εδώ η αναπόλωση κυριαρχείται από το επιβραδυνόμενο ρεύμα εξόδου ιόντων K⁺ (IK) με δύο κύρια μέλη: α) Το ταχύ (IKr), και, β) το βραδύ (IKs). Επικουρικά, στην αναπόλωση συμβάλλουν επίσης δύο υπεράριθμα (redundant) ρεύματα που μπορεί να επιστρατεύονται σε συνθήκες ανάγκης, καθώς αναφέρεται πιο κάτω: Πρόκειται για το ρεύμα ανταλλαγής, όπου, στο οροπέδιο,

λειτουργεί ως ασθενές ρεύμα εξόδου (INaCa-EΞ), δηλ. αναπολωτικά και για το, επίσης αναπολωτικό, Ito-EΞ, που ρυθμίζει τη διάρκεια του οροπέδιου.

Στη θέσην αυτή επισημαίνεται ότι^{6,13}:

1. Τα επίκτητα ΣLQT, ΗΚΓ-φικά και ηλεκτροφυσιολογικά, συμπεριφέρονται καθ' υπερκοχήν, όπως το συγγενές ΣLQT2. Τούτο σημαίνει ότι το επίκτητο επιμηκυνόμενο διάστημα QT είναι πολύ όμοιο με το συγγενές.

2. Στα επίκτητα σύνδρομα, πρώτο βήμα για την έκρηξη TdP είναι η επιμήκυνση του διαστήματος QT/QTc (φαρμακευτική ή άλλη, π.χ. ηλεκτρολυτική), χωρίς εν τούτοις, αυτό να είναι απαραίτητη αιτία. Όμως, μία επιμήκυνση ≥ 500 msec ή/και μία ταχεία επιμήκυνση κατά 60-70 msec, θεωρείται άκρως επικίνδυνη.^{6,8} Η επιμήκυνση αυτή είναι δεδομένη για τα συγγενή, ιδιαίτερα δε για το ΣLQT2, που μας ενδιαφέρει.

Καθώς έχει ήδη αναφερθεί, τουλάχιστον στα Επίκτητα Σύνδρομα, το τρέχον διάστημα QT/QTc ελέγχεται φυσιολογικό ή οριακό. Για την εξήγηση του φαινομένου, έχει επιστρατευθεί η «αναπολωτική εφεδρεία» (AE, repolarization reserve)⁸: Όπου, σε εξασθενημένο IKr, αντιρροπιστικά, επιστρατεύονται όλα τα αναπολωτικά ρεύματα του οροπέδιου με σκοπό να υποστηρίξουν μία ομαλή αναπόλωση δηλαδή ένα φυσιολογικό ή έστω οριακό οροπέδιο QT/QTc. Όμως, η δυναμικότητα της AE αποδεικνύεται περιορισμένη: Όταν η γονιδιακά υποσθενική αγωγιμότητα του ρεύματος IKr υποβαθμιστεί ακόμη περισσότερο φαρμακευτικά, ηλεκτρολυτικά κ.ά. (βλ. πιο κάτω), τότε το οροπέδιο περιέρχεται στο έλεος του παραθύρου των ρευμάτων, η ίνα (υπερ)φορτίζεται με Ca και το σύμπλεγμα «PM-TdP» καιροφυλακτεί.

4. Γονιδιακές απόψεις

Η επίκτητη επιμήκυνση του διαστήματος QT/QTc οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου KCNH2, τύπου λειτουργικής υποβάθμισης ή έκπτωσης (loss of function mutation), που εντοπίζεται στο χρωματόσωμα 7q36.1 και κωδικοποιεί τις πρωτεϊνικές αλυσίδες της α- και β-υπομονάδας (α,β-subunit) του διαύλου HERG1. Ειδικότερα, η α-υπομονάδα αποτελεί το κύριο σώμα του διαύλου, διά μέσου του οποίου γίνεται η (πάντοτε προς τα έξω) διακίνηση (trafficking) ιόντων K⁺. Η λειτουργία του διαύλου (διάνοιξη/σύγκλειση) εξαρτάται από το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης (voltage dependent, Kv) και η αντίστοιχη πρωτεϊνική αλυσίδα (α-υπομονάδα) τιτλοποιείται ως Kv11.1¹⁴. Να σημειωθεί στη θέση αυτή, ότι, εκτός από την LQT-μετάλλαξη επικτήτου ή συγγενούς ΣLQT2, στον δίαυλο HERG1 έχουν διαπιστωθεί περισσότερες από 200 μεταλλάξεις ή παραλλαγές, συνδεδεμένες με το γονίδιο KCNH2,¹⁵ κατ' άλλους 500¹⁶(Πρβλ. πιο κάτω Εικόνα 3.)

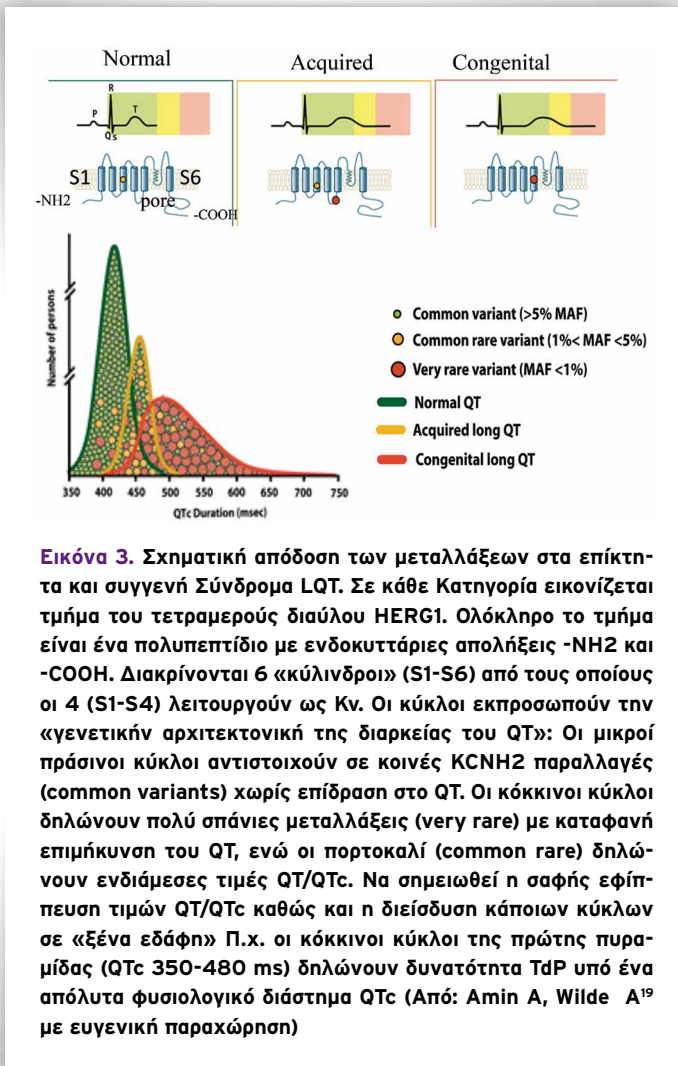
Η γονιδιακή παραμόρφωση του διαύλου HERG1 σημαίνει μείωση της αγωγιμότητας, άρα μείωση της έντασης του αναπολωτικού ρεύματος IKr. Ως άμεσος επακόλουθο, προβλέπεται ρήξη της ευαίσθητης ηλεκτρικής ισορροπίας προς όφελος του παραθύρου ρευμάτων κυρίως του ICa-EIS με συνέπεια την παράταση του οροπεδίου του ΔΕ. Με τη σειρά της, η ασβεστιακή φόρτιση της ίνας μπορεί να εκτινάξει πρώιμες μετεκπολώσεις (ΠΜ) με ετοιμότητα προς TdP, αν και όταν υπάρξει πυροδοτική αφορμή. Και αυτή είναι πολυπαραγοντική και στα δύο Σύνδρομα, συγγενές και επίκτητο,^{13,17} ένα φαινόμενο «πολλαπλών επιθέσεων» (multiple hits)¹⁸: Στους ενόχους παράγοντες, θέση αρχηγική κατέχουν το θηλυκό φύλο, ήδη φανερό στο υλικό των A. Selzer και H. W. Wray³ σαφώς, η υποκαλαιμία, κατά κανόνα διουρητική, και ακολουθούν περισσότερον ή λιγότερο η βραδυκαρδία, η υποθερμία, ο μεταβολισμός αλλά και η ιδιοσυγκρασία του στιγματισμένου ατόμου (βλ. πιο κάτω). . Οπωσδήποτε, κοινός παρονομαστής για TdP και στα δύο Σύνδρομα είναι το «emotional or physical stress».⁸ (Βλ. πιο κάτω, § 6).

Στις προηγούμενες παραγράφους, αλλά και στη συνέχεια της συγγραφής, γίνεται αντιληπτή μία παράλληλη πορεία της Ηλεκτροφυσιολογίας των συγγενών και επικτήτων ΣLQT. Και αυτή η ομοιότητα οδήγησεν αρχικά στην υπόθεση ότι, και στα δύο

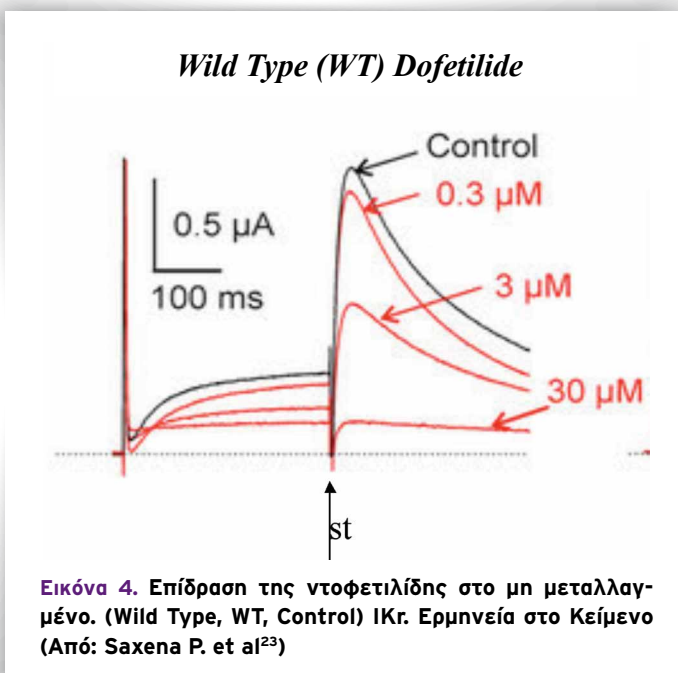
Σύνδρομα, υπόκειται όμοια γονιδιακή μετάλλαξη, σε τρόπον ώστε τα επίκτητα Σύνδρομα να θεωρούνται ως στελείς μορφές (frust forms) των συγγενών.^{6,13} Προοδευτικά, η υπόθεση γίνεται απόδειξη, καθώς ο δίαυλος HERG1 έρχεται όλο και περισσότερο στην επιφάνεια. Και, κάτω από τον ανιχνευτικό φωτισμό, διάκριναν ότι αρκετές μεταλλάξεις από εκείνες των συγγενών, υπήρχαν και σε περιορισμένον αριθμό επικτήτων ΣLQT. Εξ άλλου πάλι, η σύγχρονη εργαστηριακή διερεύνηση περιορίζεται στην ανίχνευση των πλέον γνωστών γονιδίων δηλ. των KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, και KCNE2, που αντιστοιχούν στα Σύνδρομα LQT1, LQT2, LQT3, LQT5, και LQT6.¹⁰ Όμως, πέραν από αυτά τα γονίδια «πρώτης ζήτησης», στο γενικό πληθυσμό αποκαλύφθηκαν και αρκετές γονιδιακές παραλλαγές (genetic variants), ανάμεσά τους και κάποιο ποσοστό αλληλομόρφων γονιδίων (allelic frequency) με αντίστοιχα κρούσματα συγκοπτικά, και αυτές είναι πολυπληθέστερες από τις μεταλλακτικές.¹⁹ Όσον αφορά (σ)την αφετηρία αυτών των παραλλαγών, η νεότατη έρευνα υποστηρίζει ότι πρόκειται για παρέμβαση κάποιων «τροποποιητικών γονιδίων» (modifier genes).¹³ Αντίκτυπος αυτής της γονιδιακής πολυμορφίας είναι ο κλινικός και ΗΚΓ-φικός φαινότυπος που μπορεί να διαφέρει από περιπτώσεως σε περίπτωση ανάλογα με την υπάρχουσα μετάλλαξη/παραλλαγή. Μία περισσότερο συχνή (αλλά όχι απόλυτη) γονιδιακή διαφορά μεταξύ συγγενών και επικτήτων ΣLQT αποδίδεται από την Εικόνα 3: Όπου, στα μεν συγγενή Σύνδρομα, η μετάλλαξη (ή οι μεταλλάξεις) KCNH2 (HERG1) εντοπίζεται στην κυτταρική μεμβράνη, μέσα στην πρωτεϊνική αλυσίδα S5 του διαύλου ιόντων K⁺ (α-υπομονάδα) που, μαζί με την αντίστοιχη S6, δημιουργεί τη δίοδο (pore), διά μέσου της οποίας εξέρχονται ιόντα K⁺. Αντίθετα, στα επίκτητα σύνδρομα η μετάλλαξη (ή οι μεταλλάξεις) εντοπίζεται ενδοκυττάρια κάτω από την πύλη, στο τμήμα της αλυσίδας που συνδέει τις στήλες S4-S5, δηλ. στην β-υπομονάδα.

5. Υποκαλαιμία: Αρρυθμιόγνος ή αντιαρρυθμική;

Τίτλος περιέργος και, εν πολλοίς, προκλητικός, κα-



Εικόνα 3. Σχηματική απόδοση των μεταλλάξεων στα επίκτητα και συγγενή Σύνδρομα LQT. Σε κάθε Κατηγορία εικονίζεται τμήμα του τετραμερούς διαύλου HERG1. Ολόκληρο το τμήμα είναι ένα πολυπεπτίδιο με ενδοκυττάρειες απολήξεις -NH₂ και -COOH. Διακρίνονται 6 «κύλινδροι» (S1-S6) από τους οποίους οι 4 (S1-S4) λειτουργούν ως Kv. Οι κύκλοι εκπροσωπούν την «γενετική αρχιτεκτονική της διάρκειας του QT»: Οι μικροί πράσινοι κύκλοι αντιστοιχούν σε κοινές KCNH2 παραλλαγές (common variants) χωρίς επίδραση στο QT. Οι κόκκινοι κύκλοι δηλώνουν πολύ σπάνιες μεταλλάξεις (very rare) με καταφανή επιμήκυνση του QT, ενώ οι πορτοκαλί (common rare) δηλώνουν ενδιάμεσες τιμές QT/QTc. Να σημειωθεί η σαφής επίπτωση τιμών QT/QTc καθώς και η διεύθυνση κάποιων κύκλων σε «ξένα εδάφη» Π.χ. οι κόκκινοι κύκλοι της πρώτης πυραμίδας (QTc 350-480 ms) δηλώνουν δυνατότητα TdP υπό ένα απόλυτα φυσιολογικό διάστημα QTc (Από: Amin A, Wilde A¹⁹ με ευγενική παραχώρηση)



Εικόνα 4. Επίδραση της ντοφετιλίδης στο μη μεταλλαγμένο. (Wild Type, WT, Control) IKr. Ερμηνεία στο Κείμενο (Από: Saxena P. et al²³)

θώς, διάχυτα είναι γνωστό, ότι η υποκαλιαιμία (Υ) μπορεί να υποκινεί ΠΜ-TdP²⁰. Εν τούτοις, όλοι γνωρίζουμε ότι, τουλάχιστον σε άτομα με φυσιολογική καρδιά, ακόμη και με σοβαρές υποκαλιαιμίες, και, παρά την αντίστοιχη παραμόρφωση του QT, σπάνια, αν κάποτε, ξεσπάει TdP. Με πρώτη θεώρηση, τούτο θα μπορούσε να αποδοθεί σε προστατευτική ΑΕ. Παράλληλα όμως, γνωρίζουμε ότι η τελευταία πρακτικά είναι ανύπαρκτη, αφού όλα τα αναπολωτικά ρεύματα, I_{to}, I_{Ks}, I_{Kr}, I_{K1}, ακόμη δε και η αντλία Na⁺ (Na/K-ATP) είναι υποκαλιαιμικά «στομωμένα»²¹. Ειδικότερα, η καταστολή της αντλίας Na⁺, επισωρεύει άφθονα ιόντα Ca²⁺ στην ίνα και αυτό σημαίνει ετοιμότητα για ΠΜ -TdP.¹² Οι Chan και συν. το 2015, διατείνονται ότι έλυσαν το πρόβλημα με την ταυτοποίηση ειδικού ρεύματος ιόντων K⁺ του «aramin sensitive K current (I_{KAS})».²² Τούτο το ρεύμα ενισχύεται αντιρροπιστικά από την περίσσεια ιόντων Ca²⁺ και αυτό, αποτελεί βαθμό ΑΕ και, γι' αυτό, χαρακτηρίζεται ως «emergency K current».²¹ Επομένως: Μία υποκαλιαιμική TdP σε άτομο κλινικά φυσιολογικό οδηγεί έμμεσα στο συμπέρασμα ότι, πιθανότατα, υπόκειται γονιδιακή ανωμαλία με, εξ αρχής, αναπηρικό I_{Kr}, άκρως εξαντλημένο υποκαλιαιμικά και, ίσως, επιβάλλεται γονιδιακός έλεγχος.

Οι απόψεις αυτές φαίνονται αρκετά ελκυστικές, εν τούτοις συμβιώνουν πάντοτε με τον αντίλογο: Κι όμως: το υποκαλιαιμικό διάστημα QT φυσιολογικών ατόμων ελέγχεται επίμονα επιμηκυσμένο άρα, το I_{KAS} μικρή μόνον αξία έχει και η απουσία ΠΜ/TdP θα πρέπει να αναζητηθεί σε κάποιο μηχανισμό ΑΕ αλλά, ποιόν;

6. Η Φαρμακολογία

Στην Εικόνα 4 αποδίδεται πειραματικά ο αποκλεισμός του ρεύματος I_{Kr}/HERG1 από ένα σεσημασμένο αναστολέα, την ντοφετιλίδη²³. Στη φάση «Control» (WT), στο συνακόλουθο ρεύμα της αναπόλωσης (tail current) εφαρμόζεται δεύτερον ερέθισμα (stimulus, st) και μετρίεται η ένταση του ρεύματος I_{Kr} πριν και μετά τη χορήγηση ντοφετιλίδης. Είναι φανερόν ότι, τόσο κατά την ομαλή (πριν από το st), όσο και κατά την εκτακτοσυστολική (μετά το st) αναπόλωση, η ντοφετιλίδη υποβάθμισε την ένταση του I_{Kr} ανάλογα με την πυκνότητά της στο διάλυμα, μέχρις εγγύς του μηδενός, στις 30 μM. Και, καθώς

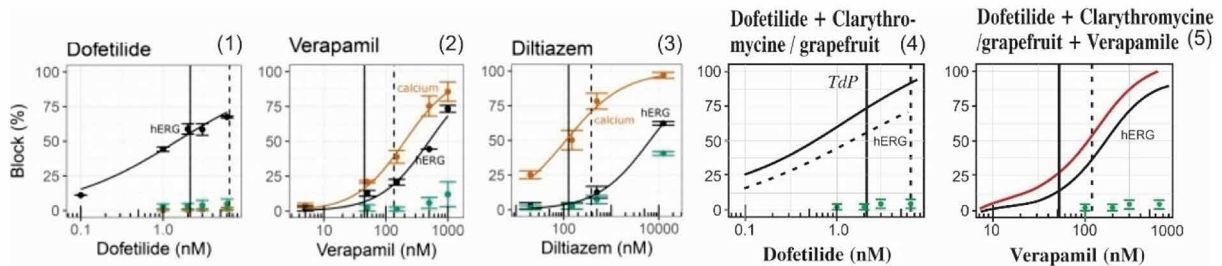
το πείραμα έγινε σε απόλυτα φυσιολογικών έδαφος, δηλαδή σε ένα φυσιολογικό δίαυλο IKr-HERG1, εξάγεται σαφώς ότι ένα τορσαντογόνο φάρμακο, μπορεί να δεσμεύει ακόμη και διαύλους γονιδιακά αμόλυντους, σε απόλυτη συμφωνία με το Νόμο της δράσης των μαζών. Και, τουλάχιστον σε φυσιολογικά άτομα, θεραπευτικές δόσεις φαρμάκων που δεσμεύουν την αναπόλωση, πρακτικά δεν είναι αρρυθμογόνες, και τούτο πρέπει να αποδοθεί σε κάποιαν ΑΕ (βλ. και προηγούμενη παράγραφο). Οπωσδήποτε, αυτό το αποτέλεσμα είναι κλινικά πολύτιμο, καθώς, η, συνήθως περιορισμένη, επιμήκυνση της αναπόλωσης προσφέρει σπουδαία αντιαρρυθμική προστασία με επιμήκυνση της ανερέθιστης περιόδου. Φυσικά, όλα αυτά ανατρέπονται επί των σπανίων γονιδιακά υποβαθμισμένων IKr: Είναι γνωστόν ότι, στα επίκτητα Σύνδρομα (όπως, άλλωστε, και στα συγγενή) δεν υφίσταται αναλογική συσχέτιση ανάμεσα στη φαρμακευτική ή άλλην επιμήκυνση του διαστήματος QT/QTc και στην πιθανότητα έκρηξης TdP. Με άλλα λόγια, μία βραχεία επιμήκυνση μπορεί να εκπνέει TdP, ενώ μία μεγάλη μπορεί να παραμένει αδρανής και, αυτή η αβεβαιότητα εκφράζεται από τους P. Schwartz και R. Woosley με τον όρο «Predicting the Unpredictable».^{13,19} Ο όρος αυτός εκφράζει σαφώς την αδυναμία μας να καθορίσουμε την αλυσίδα: «ποια σύνθεση –ποιός ασθενής – πότε – ποια αφορμή για TdP»;

Γενικά, στην όποια δράση ενός φαρμάκου μπορεί να εμπλέκονται διάφοροι παράγοντες, φαρμακολογικοί, μεταβολικοί, ιδιουσυστασικοί. Οι πρώτοι αναφέρονται στη δόσολογία, στον τρόπο χορήγησης του φαρμάκου και στην οδόν αποβολής του. Ήδη, στην Εικόνα 4 είναι φανερή η αναλογική σχέση πυκνότητας φαρμάκου και δέσμευσης του αντιστοίχου IKr/HERG1. Εξ άλλου πάλι, η τόσο γνωστή μας σοταλόλη, αρκετά κατηγορημένη ως επικίνδυνη για TdP, συμπεριφέρεται καλοήθως στις δόσεις του β-αποκλεισμού (≈ 160 mg/ημέρα), γι' αυτό, στα χέρια των Ελλήνων Καρδιολόγων έδειξε άριστη διαγωγή. Όμως, σε δόσεις αντιαρρυθμικές (>240 mg/ημέρα) γίνεται επικίνδυνη και μάλιστα, ανάλογα με τη δόση. Εξαίρεση αποτελεί η κινιδίνη, που μπορεί να φονεύει από τα πρώτα της τα βήματα τα υποβαθμισμένα.¹³ Εξ άλλου, φαίνεται ότι η ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκων τορσαντικά στιγματισμένων, μπορεί να κινητοποιήσει TdP λόγω απότομης εφόδου στον ορό.²⁴

Στο ίδιο τέλος καταλήγει και κάθε νεφρική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα για φάρμακα που αποβάλλονται από τους νεφρούς, όπως είναι η σοταλόλη, η ντοφετιλίδη, η δισοπυραμίδη, η φλεκαϊνίδη και η κινολόνη «της τσέπης», η σιπροφλοξασίνη, γι' αυτό συνιστάται μειωμένη δοσολογία.²⁴ Καταθέσαμε «συνιστάται», και όχι «επιβάλλεται», και τούτο διότι οι αυξημένες πυκνότητες K⁺ στον ορό των νεφροπαθών, συνιστούν ισχυρόν αντισηπτικό ενός ασθενικού IKr. Με αυτή την αξιολόγηση, ίσως, δεν απαιτείται υποδραστική δοσολογία φαρμάκων τουλάχιστον για ηπίους νεφροπαθείς, όταν στη σχέση «όφελος-κίνδυνος» (benefit–risk balance) το πρώτο μέλος υπερβαίνει το δεύτερο.²⁴

Η μεταβολική διαδικασία μπορεί να είναι περισσότερο περίπλοκη από την τρέχουσα δοσολογική, αν ληφθεί υπ' όψιν ότι, στον μεταβολισμό της κάθε ουσίας, εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες, με επικεφαλής την οικογένεια του κυτοχρώματος P-450 (CYP), που εντοπίζεται και λειτουργεί κυρίως στο ήπαρ και στο έντερο.²⁵ Ειδικότερα δε, το ενζυμικό του ζεύγος CYP3A4/5 κατευθύνει τον μεταβολισμό πλείστων ουσιών, φαρμακευτικών και μη, μεταξύ δε των άλλων, και αρκετών αντιαρρυθμικών, όπως η κινιδίνη, η δισοπυραμίδη, η προπαφαινόνη και η ντοφετιλίδη.²⁵ Με αντίστροφη μέτρηση, το εν λόγω ενζυμικό ζεύγος δέχεται σαφή λειτουργική υποβάθμιση από διάφορες συνθέσεις, όχι σπάνια, μέχρι πλήρους αναστολής. Στην Κατηγορία αυτή ανήκουν κυρίως κάποιες αζόλες (κετοконаζόλη), μακρολίδες (ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη κ.ά. [η αμιωδαρόνη, η βεραπαμίλη, η διλτιαζέμη] και ο χυμός grapefruit.^{24,25} Ως δυναμικόν αποτέλεσμα, ανακόπτεται ο αντίστοιχος μεταβολισμός και, αντανάκλαστικά (boomerang), αυξάνεται επικίνδυνα η στάθμη των φαρμάκων. Επαγωγικά (:επισώρευση πυκνότητας), όμοιο αποτέλεσμα προβλέπεται επί ηπατοπαθειών ή διαρροϊκών συνδρόμων λόγω βλάβης του P-450. Εναλλακτικά, αυτή η καταστολή, ευρίσκει γόνιμον έδαφος σε πλαίσιο συνδυασμών. Π.χ. η συγχορήγηση προπαφαινόνης και κλαριθρομυκίνης μπορεί να είναι αιτία TdP: Η αντιβιοτική καταστολή του CYP3A4/5 αυξάνει αντιρροπιστικά την πυκνότητα της προπαφαινόνης με συνέπειες ευνόπτες, ιδιαίτερα στον γονιδιακά στιγματισμένο, πυρετικών ασθενή.¹⁸

Από τη 2ην Ομάδα κλείσαμε εμείς σκόπιμα τρία μέλη σε αγκύλες, στην επιθυμία μας να απαλλάξουμε τους αναγνώστες μας από τον δισταγμό της χο-



Εικόνα 5. (1) : Αποκλεισμός του IKr/HERG από τη ντοφετιλιδή, ανάλογος με την πυκνότητά της. (2): Στη βεραπαμίλη, η διαδρομή των δύο ρευμάτων IKr/HERG και ICa-EΙΣ είναι παράλληλη και αυτό σημαίνει ηλεκτρική εξουδετέρωση λόγω ισόβαθμου αποκλεισμού εισόδου-εξόδου. Το INa-EΙΣ παράμεινε ανεπηρέαστο. (3): Το ίδιο φαινόμενο παρατηρείται και στη διλτιαζέμη, μόνον που εδώ οι αποκλεισμοί των δύο ρευμάτων είναι ενισχυμένοι. (4): Στο διάλυμα της ντοφετιλιδής προστέθηκε κλαριθρομυκίνη και σταγόνες χυμού grapefruit. Ο αποκλεισμός του IKr/hERG ενισχύθηκε σημαντικά και, αν το άτομο είναι στιγματικό, απειλείται TdP. (5): Στο υπόστρωμα (5) , προστέθηκε βεραπαμίλη που, με τη σειρά της, εξουδετέρωσε την απειλή TdP, κατά το πρότυπο (2). (Από: Vicente J. et al²⁷, Τα (4), (5) δική μας υποθετική προσθήκη).

ρήγησης. Πραγματικά, μια ολόκληρη ζωή χειριστήκαμε στο έπακρον αυτά τα δημοφιλή φάρμακα, χωρίς ποτέ να μας προδώσουν συγκοπτικά, αν και στον μεγάλον αντίστοιχο πληθυσμόν ασθενών, ασφαλώς υπήρξαν και άτομα γονιδιακά στιγματισμένα. Και, σ' αυτή μας την εμπειρία θα επιμείνουμε πεισματικά, όσο και αν κάποιες δημοσιεύσεις υποστηρίζουν τις αγκύλες: Και, για μεν την αμιωδαρόνη(A) κατατίθεται διεθνώς ότι, η TdP είναι «exceedingly unusual» παρά την αισθητήν επιμήκυνση και παραμόρφωση του διαστήματος QT και αυτό αποτελεί και δική μας εμπειρία.^{25,26} Όσον αφορά την δυάδα «βεραπαμίλη-διλτιαζέμη» ας μας επιτραπεί να είμεθα όχι μόνον κάθετα αντιθετικοί, αλλά και επικριτές κάποιων -ευτυχώς ελαχίστων- τορσαντικών φαντασιώσεων. Και, υπεύθυνα βεβαιώνουμεν ότι, ποτέ δεν διαπιστώσαμε αξιόλογη επιμήκυνση του διαστήματος QT και τούτο, έχει πολύ λογική εξήγηση²⁷: Η βεραπαμίλη δεσμεύει και τα δύο ρεύματα του οροπεδίου, IKr (:IKr-EΞ)/ HERG και ICa-EΙΣ, πρακτικά στον ίδιο βαθμό, άρα επέρχεται μία ηλεκτρική εξουδετέρωση με άθικτο το μήκος της αναπόλωσης (σταθερό QT). Τα πράγματα είναι πολύ εμφαντικότερα με την διλτιαζέμη, καθώς, η αντίστοιχη δέσμευση του ICa-EΙΣ υπερβαίνει κατά πολύ εκείνη του IKr/HERG. Και με αυτό το σκεπτικό περνάμε το λόγο στους J. Tamargo και E. Derlón²⁸ και συμφωνούμε απόλυτα μαζί τους: «Verapamil is a drug of choice ...in drug-induced TdP» (Εικόνα 5)

Και, κλείνοντας τον Κατάλογο των παραγόντων-υποκινήτων της επίκτητης TdP, δεν γίνεται να μην

σταθούμε με δέος στον πολύ σημαντικό σταθμό της «ιδιουσυγκρασίας»: Έχει ήδη αναφερθεί η συγχυτική διαπίστωση ότι άτομα στιγματισμένα, με ομοία κλινική και ΗΚΓ-φικίν εικόνα, χρήστες του ίδιου φαρμάκου και με την ίδια δοσολογία, μπορεί να επιδείξουν άλλα μεν καμιάν ή ελαχίστην επιμήκυνση QT/TdP, άλλα δε μεγάλη ή μεγίστην επιμήκυνση με ή χωρίς TdP, έστω με τορσαντική ετοιμότητα.^{13,19} Τώρα το μάθαμε: Ο κάθε ΗΚΓ-φικός φαινότυπος εκφράζει διαταγή γονιδιακή και αυτή, δυστυχώς, είναι πολυεστιάκη και, οπωσδήποτε, «unpredictable».

Στην παράγραφο 4 αναφερθήκαμε στο «emotional or physical stress» ως κοινό παρονομαστή των παραγόντων της TdP. Και σταθμεύουμεν έμβοβοι στις αντίστοιχες νευροφυτικές διακυμάνσεις που μπορεί να απειλούν μέχρι θανάτου ένα υποτονικό ρεύμα IKr. Και η μεν παρασυμπαθητικότητα, απαραίτητη συνακόλουθος της νύχτας και της αυγής, επιμηκύνει βραδυκαρδικά το διάστημα R-R, μία ισοδυναμία με τις παύλες που πολύ συχνά πυροδοτούν τα επίκτητα ΣLQT.¹² Ομοίως επικίνδυνες κρίνονται οι εξάρσεις του Συμπαθητικού, που σηματοδοτούν κάθε αντίστοιχην «αιχμή» της καθημερινής μας ζωής. Η αντίστοιχη ταχυκαρδία φορτίζει συμπαθητικοτονικά την ίνα με Ca (↑ICa-EΙΣ) και, διά μέσου των ΠΜ, μπορεί να ξεσπάσει TdP.^{6,12} Με ειδικότερη αναφορά στα επίκτητα ΣLQT, οι νεώτερες αντιλήψεις, κυρίως βασισμένες στο παράλληλο LQT2, έχουν τροποποιηθεί: Δηλαδή σήμερα πιστεύεται ότι το σκέλος «physical stress» πρακτικά δεν απειλεί συγκοπτικά, χάρις σε ένα άθικτο IKs που

ισχυροποιείται συγκινησιακά και, ασφαλώς, πολύ ισχυρότερα, κοπωτικά και δρα ανορθωτικά σε μίαν ομαλήν αναπόλωση.^{6,8,19} Επομένως, πάντα κατά τον ίδιον συγγραφέα,⁶ επιτρέπεται μετρία άσκηση, όχι ανταγωνιστική/πρωταθλητική. Σε αντίθεση με το κοπωτικό, το βάρος επιρρίπτεται όλο και περισσότερο στο πρώτο σκέλος, στο «emotional stress» και (υπερ)τονίζεται η συνθήκη «rest/sleep» ως βασικός υποδοχέας ερεθισμάτων εξωγενών, όπως απότομος πανικός, χτύπημα τηλεφώνου, εφιάλτης, σεισμός κλπ.^{29,30} Όλα, απότομα. Πριν δηλαδή προλάβει να ενεργοποιηθεί συμπαθητικοτονικά το προστατευτικό IKs. Σύμφωνα με κάθε πιθανότητα, ένα «emotional stress» κατακρήμνισε και τον 70χρονον άνδρα της υπερκεφαλίδας: «emotional stress» → ↑ICa-EΙΣ → ΠΜ → TdP. Μόνον που, εκεί, λόγω αψιμαχίας, αμφισβητείται η απουσία IKs προάσπισης και, κατ' αυτό τον τρόπο, ο διαχωρισμός «physical/emotional», γίνεται μάλλον ασαφής.

Όπως και αν συμβαίνει, θεωρούμεν ότι, η κοπωτική αθώωση του «physical stress» είναι αφελής: Διότι, δεν είναι μόνον η ελλιπής ταχυκαρδική βράχυνση του QT/QTc υπεύθυνη για την TdP, αλλά η αντίστοιχη (υπερ)φόρτιση της ίνας με Ca που είναι δεδομένη κοπωτικά. Και, με αυτή τη θεώρηση, ταυτίζεται τορσαντικά το ελλιπές κοπωτικό με το μακρύ «rest/ sleep» status. Και, με αυτό το σκεπτικό, ποτέ δεν θα συνητούσαμε την όποια μέτρια ή έντονη καταπόνηση (βλ. πιο κάτω και Μετάκριση).

Από τα προηγούμενα εξάγεται ότι, κατά κανόνα, η TdP δεν είναι αποκλειστικό προϊόν μίας όποιας επιμήκυνσης του παθολογικού διαστήματος QT: Το πράγμα φαίνεται περισσότερο περίπλοκο, πραγματικά «Unpredictable» και αποδίδεται αρκετά εύστοχα από την ακόλουθη δικτύωση: «Not all drugs that prolong the QT will cause TdP, not all patients with acquired LQT will develop TdP, but, by definition, all drugs that cause TdP have been shown to prolong the QT interval».³¹

7. Η δίκη

Έστω, αναδρομικά, ας αποδώσουμε δικαιοσύνη: Ήταν περί το 1990, που, για πρώτη φορά, αναγνωρίστηκε ατύχημα TdP εκτός από τα αντιαρρυθμικά (ANT), και από άλλα φάρμακα, όχι αντιαρρυθμικά, με επικεφαλής το αντισταμινικό τερφεναντίνη, που,

ύστερα από εξαντλητικά βασανιστήρια, εκδιώχτηκε από τη φαρμακολογική κοινότητα, ως ισχυρό τορσαντογόνο.^{6,8,32} Και οι αρχικές αντιδράσεις ακολούθησαν την "πεπατημένη": Ό,τι απειλεί, το αποκόβουμε, κατά το πρότυπο των κακοθειών. Με αυτόν τον εφιάλτη, η αντίστοιχη έρευνα, κλινική και εργαστηριακή, οργανώθηκε διαχρονικά από διάφορα ειδικά κέντρα, με κύριο σκοπό να ταυτοποιηθούν συνθέσεις δυνητικά επικίνδυνες, τόσο ανάμεσα στις υπάρχουσες, όσον, κυρίως, σε εκείνες in statu nascendi, είτε φταίνε, είτε όχι. Τελικά, διαμορφώθηκε ο δικτυακός ιστότοπος «CredibleMeds.org» στον οποίο φυλακίστηκαν ασφυκτικά πολυάριθμα «ένοχα» φάρμακα... «όσα παίρνει ο άνεμος» και παραμένει ακόμη ανοικτός σε κάθε νέα, επίσης ύποπτη σύνθεση.

Με αυτή την τακτική, ένας Κατάλογος με πλέον από 220 επίφοβα μέλη (για συγγενή και επίκτητα ΣLQT) ξανοίγεται στον Κλινικόν Ιατρό τύπου... λαχειακής TdP³³, ήδη 14 πολύ χρήσιμα φάρμακα εξοστρακίστηκαν από την κυκλοφορία, και άλλες υπό ανάπτυξη συνθέσεις ανακόπηκαν για το φόβο κακής μελλοντικής διαγωγής.^{13,33} Και τι απομένει στα χέρια του κλινικού Ιατρού; Θα ήταν υπερβολή αν απαντούσαμε «τίποτε»; Οπωσδήποτε, όμως, μέσα σε τούτο «Το Κράτος του ζόφου» διακρίνονται δύο λεπτές φωτοδεσμίδες: Η πρώτη από αυτές αναφέρεται σε μίαν ανακουφιστική διαστρωμάτωση κινδύνου: Έτσι, ως συνθέσεις «βεβαίου κινδύνου TdP» (known Risk) ορίζονται εκείνες που διαθέτουν αποδεικτικά στοιχεία κινητοποίησης TdP, έστω και αν χορηγούνται υπό τις θεραπευτικές προδιαγραφές του FDA. Ως συνθέσεις με «δυνητικό κίνδυνο» (possible Risk), ορίζονται εκείνες που επιμηκύνουν το διάστημα QT χωρίς άμεση αιτιώδη συνάφεια, όμως, με απειλή TdP. Τέλος, φάρμακα με «κατά συνθήκη κίνδυνο» (Conditional Risk), είναι εκείνα που μπορεί να κινητοποιούν TdP, μόνον αν συντρέχουν παράγοντες υποβοηθητικοί (βλέπε πιο επάνω). Η δεύτερη φωτοδέσμη είναι ποσοτική και υπαγορεύει ότι η συμμετοχή των ANT σε κρίσεις TdP υπολογίζεται περίπου σε 1-5% ενώ εκείνη των μη καρδιολογικών (MK) συνθέσεων είναι περίπου 1/1000000.⁷ Στον Πίνακα 1 κατατίθενται μερικά συνηθέστερα φάρμακα με πιθανότητα TdP, ενώ πλήρης κατάλογος υπάρχει στο www.torsades.org, (αρχείο: CredibleMeds).

Κι όμως: Όχι σπάνια, αυτή η «Known, Conditional, Possible» TdP/συγκοπή ήταν αποτέλε-

σμα καθαρά μεταβολικό, όπως π.χ. η υψηλή δοσολογία της σοταλόλης, οι υψηλές δόσεις των μακρολιδών από αντιβιοτική λαιμαργία ή, ακόμη οι χαμηλές δόσεις των ιδίων σε ηπατοπάθειες (βλέπε πιο πάνω) κ.ά. Με προοπτική στόχευση συγκροτήθηκε νεώτερη μηχανιστική/πειραματική Ομοσπονδία με τίτλο «The Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay (CiPA)». Όπου, διερευνώνται και, ίσως, εξακριβώνονται, μηχανισμοί TdP, «πέραν από τη δέσμευση του IKr/HERG1», με ανάλογη απήκηση στην a priori επισφράγιση πραγματικά ενόχων ουσιών.²⁷ Μέχρι στιγμής, έχουν πλήρως διερευνηθεί 28 συνθέσεις, με κατάταξη σε High, Intermediate και Low Risk, δυστυχώς, όχι πολύ διαφορετική από εκείνη της CredibleMeds.org.³⁵

Θεωρούμεν ότι το κακό δεν έγκειται στα φάρμακα, αλλά στην «πολυπρόσωπη» μετάλλαξη/παράλλαξη του γονιδίου KCNH2 (έστω, «frust») που υποβαθμίζει την ένταση του IKr... Πολύ φοβούμεθα ότι, ακόμη, ευρισκόμεθα σε στάδιο «εγκλεισμού στις φυλακές» και αθών πολυτίμων φαρμακευτικών «εργατών» (πρβλ. την βεραπαμίλη, διλτιαζέμη, αμιωδαρόνη κ.λπ) και, όπως στις πλείστες κακοήθειες, δεν έχουμε ξεφύγει από την χονδροειδή επιλογή «αποκοπή του όγκου»... Με αυτά τα στοιχεία υπ' όψιν, ας ομολογήσουμε: Δεν υπάρχουν «κακά

φάρμακα», αλλά «κακά γονίδια». Η ανίχνευση των τελευταίων σήμερα ακόμη δύσκολη, ασφαλώς στο Μέλλον θα γίνει τρέχουσα πρακτική.

8. «Καί τίς δύναται σωθῆναι»; (Λουκ. ιη' 6)

Ιδού ένα ερώτημα με μία καθολικήν ετικέτα: Όλοι είμεθα εκτεθειμένοι στην TdP-επικτήτην αρρυθμία αφού δεν μπορούμε να εντοπίζουμε τα γονιδιακά στιγματισμένα άτομα. Και, με αυτή την αφετηρία, διάχυτος εξαπλώνεται ο φόβος ότι το κακό μπορεί να χτυπήσει κάποιον ή κάποιους από το Κοινωνικό σύνολο, κάτι ανάλογο με τα θύματα ανθεκτικών στα αντιβιοτικά μικροβίων. Ιδιαίτερα απειλητική φαίνεται η τριπλή Δεσποτεία «Θηλυκό φύλο - Διουρητικά - αντιβιοτικά» με τα δύο τελευταία να κυριαρχούν στις ημέρες μας, ενώ το πρώτο αποτελεί μία πολύ βασική προϋπόθεση. Με αυτό το πνεύμα, καταθέτουμε, στην άμεση συνέχεια, τις πλέον έγκυρες - κυρίως προληπτικές - κατευθύνσεις, έναντι του επικτήτου ΣΛQT:

Δυστυχώς, σήμερα, η ανίχνευση των επικινδύνων απόμων σπάνια είναι εφικτή, καθ' όσον ο πλέον αξιόπιστος γονιδιακός έλεγχος είναι, τουλάχιστον σήμερα, πρακτικά δυσ- ή ανεφάρμοστος, και εργαστηριακά, αλλά, περισσότερο, πληθυσμιακά: Πραγματικά, μία τέτοια «απόπειρα» θα προϋπόθετε καθολικό γενετικών έλεγχο, σε νέους, γέρους και παιδιά, σε άνδρες και, κυρίως σε γυναίκες, σε μία παράλογη προσπάθεια αναζήτησης μίας σπάνιας φονικής μετάλλαξης έντεχνα κρυμμένης στις γονιδιακές αλυσίδες...

Και σε εμάς τους πολυεύθυνους θεραπευτές τι απομένει; Μοναδική μας επιδίωξη η, με κάθε τρόπο, ισχυροποίηση τυχόντος αναιμικού IKr σε κάθε περίπτωση της τριπλής Δεσποτείας: Τούτο σημαίνει ικανή $[K^+]_o$ σε κάθε σχετικό περιστατικό με τη διαφοροποίηση που ακολουθεί.

Πίνακας 1. Κατηγορίες μερικών συνθέσεων με ενδεχόμενο Torsade de Pointes^{17,34}

Αντιαρρυθμικά	Αντιβιοτικά	Αντιισταμινικά	Αντιμυκητιασικά
Κινιδίνη ^Κ	Ερυθρομυκίνη ^{Κ(2)}	Αστεμιζόλη ^{**}	Αμφοτερισίνη Β ^Ϟ
Ντοφετιλίδη ^Κ	Κλαριθρομυκίνη ^Κ	Τερφεναντίνη ^{**}	Ποσακοναζόλη ^Ϟ
Ιβουτιλίδη ^Κ	Αζιθρομυκίνη ^Κ	Διφενυδραμίνη ^Ϟ	Κετοκοναζόλη ^Ϟ
D-Σοταλόλη ^Κ	Σιπροφλοξασίνη ^Κ	Υδροξυζίνη ^Ϟ	Φλουκοναζόλη ^Κ
Προπαφαινόνη ^Ϟ	Ανθελονοσιακά	Ψυχιατρικά	Πενταμιντίνη ^Κ
[Αμιωδαρόνη] ¹	Χλωροκίνη ^Κ	Αμιτριπτυλίνη ^Ϟ	Διουρητικά
[Δρонеδαρόνη] ¹	Υδροξυχλωροκίνη ^Ϟ	Χλωροπρομαζίνη ^Κ	Φουροσεμίδη ^Ϟ
Προκαϊναμίδη ^Κ	Αντινεοπλασματικά	Σιταλοπράμη ^Κ	Υδροχλωροθειαζίδη ^Ϟ
Δισοπυραμίδη ^Κ	Τριοξειδιο του αρσενικού ^Κ	Αλοπεριδόλη ^Κ	Αντιική
Φλεκαϊνίδη ^Κ	Μιντοσταυρίνη ^Ρ	Θειοριδαζίνη ^Κ	Αμανταντίνη ^Ϟ
Berpidil ^{**}	Ταμοξιφαίνιο ^Ρ	Μεθαδόνη ^Κ	Αταζαναβίρη ^Ϟ

(2): Κ, C, P: Known, Conditional, Possible Risk αντίστοιχα, 1: Για τις αγκύλες, Βλ. Κείμενο, § 5, (**): Έχει αποσυρθεί λόγω πολλών TdP

1. Άτομα που αγνοούν την γονιδιακή των μεταλλάξη

Αυτή η Κατηγορία αποτελεί το μέγιστο τμήμα του γενικού πληθυσμού. Προληπτικά, θα συνιστούσαμε: α) Επίπεδα Κ αίματος μεταξύ 4,5 και 5 mEq/L. β) Η παρακολούθηση του Κ γίνεται περισσότερο επιτακτική επί διαφόρων θεραπευτικών συνδυασμών, π.χ. με τη χορήγηση αντιβιοτικού + αντιαρρυθμικού, αντιαρρυθμικού + διουρητικού κ.λπ. Ιδιαίτερα στην τελευταία περίπτωση, επιθυμητή είναι η διακοπή του διουρητικού κατά τις ημέρες της αντιβίωσης.

2. Άτομα με γνωστόν επίκτητο ΣΛQT είτε στα ίδια, είτε σε μέλος της οικογενείας των.

Για την πρώτη περίπτωση¹⁷: α) Αποφυγή ή διακοπή τυχόντος ενόχου φαρμάκου ιδιαίτερα με βέβαιο κίνδυνο. β) Επίπεδα Κ αίματος >4,5 mEq/L. γ) Αν και η Βιβλιογραφία παραλείπει τη χρήση των β-αναστολέων (bb), θεωρούμεν ότι οι bb ευρίσκουν θέση και στα επίκτητα ΣΛQT, καθώς με αυτούς επιδιώκεται φίμωση συμπαθητικοτονικών εξάρσεων και αποκλεισμού του β-αδρενεργικού υποδοχέα³⁶ (Πρβλ. § 5). Εναλλακτικά, μπορούμε, αντί του β-αδρενεργικού υποδοχέα, να κλείσουμε τον δίαυλο Ca με βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη.^{36,37} Συμπληρωματικά, πρέπει να σημειώσουμε ότι, στο συγγενές ΣΛQT2 (κατ' επέκταση και στο επίκτητο) ο β-αδρενεργικός περιορισμός δεν είναι το ίδιο ασφαλής όπως στο ΣΛQT1,⁶ καθώς, επεισόδια TdP εκτινάχθηκαν σε άτομα με ανελλιπή χρήση bb.⁶ Υπό αυτές τις συνθήκες, η εμφύτευση «βηματοδοτικού» απινιδωτού τίθεται επί τάπητος: Η αντιβραδυκαρδική βηματοδότηση με την ηλεκτρική της έννοια (περιορισμός του οροπεδίου) δεν ευρίσκει ικανό συνήγορο καθ' όσον το οροπέδιο είναι bb αποκλεισμένο σχεδόν στεγανά. Ευρίσκει όμως απινιδωτική υποστήριξη... «άμα λάχει το κακό». Και, εμείς, παρά τις διφορούμενες διεθνείς αντιλήψεις⁶, εν όψει: α) Της τραγικής TdP απωλείας και β) Της Νομικής «defensive Medicine» των ημερών μας, συνιστούμε το δόγμα «to do the best»⁶ που σημαίνει «Και ταύτα (φάρμακα) δει ποιείσθαι κάκεινα (ICD) μη αφιέναι».

Για τη 2^η περίπτωση: Εδώ, θα συνιστούσαμε τον ακόλουθο «αλγόριθμο»: QT/QTc > 440/450 msec (Α/Γ) θέτει την υπόνοια ΣΛQT. Υποβοηθητικά, επιστρατεύεται ακολουθία παραγόντων όπως: Η δοκιμασία κόπωσης, η ποιοτική εκτίμηση επανειλημμένων ΗΚΓ⁶ και, εσχάτως, ο γονιδιακός έλεγχος.³⁸

Και, μόνον επί αποκλεισμού του επικτήτου ΣΛQT, χειριζόμεθα το άτομο κατά το πρότυπο της Κατηγορίας 1.

Και μία τελευταία θεώρηση των αθλουμένων ατόμων που, όχι πολύ σπάνια, καταπέφτουν ως θύματα του «emotional or physical stress» (πρβλ. § 4). Κατ' αρχήν, στο σύνολο των αιφνιδίων θανάτων των αθλητών οι καρδιακής αιτιολογίας εκπροσωπούν το 16% και μέσα σε αυτούς οι διαυλοπάθειες κατέχουν ένα ποσοστό περίπου 40%. Ως υπόλοιπες αιτίες (60%) αναφέρονται κυρίως οι μυοκαρδιοπάθειες και, λιγότερο συχνά, αγγειακές, μεταβολικές και συγγενείς ανωμαλίες.³⁹ Να πιστέψουμεν ότι το υπόλοιπο 60% έπασχε από μία καρδιοπάθεια που την αγνοούσε; Φοβούμεθα ότι τούτο θα αποτελούσε βαρύ ατόπημα της προκαταρκτικής εξέτασης καθ' όσον πρακτικά, το μέγιστο ποσοστό των αντιστοιχών αιτίων είναι διαγνωστικά ανιχνεύσιμο, τουλάχιστον σήμερα. Όπως και αν συμβαίνει, η εμπειρία του «emotional or physical stress» επάνω στον στίβο, ιδίως τον ποδοσφαιρικό, επιβάλλει, μεταξύ των άλλων, τρέχουσας σημασίας εξετάσεων, την διενέργεια και της δοκιμασίας κόπωσης σε κάθε υποψήφιον αθλητή.^{39,40} Η θέση της εμφύτευσης «βηματοδοτικού απινιδωτού» (P/ICD), είναι ταυτόσημη με εκείνη της Κατηγορίας 2.

Λίαν προσφάτως, σταθμεύσαμε ενώπιον Μελέτης, δυστυχώς, με αρκετές ανορθόδοξες θέσεις,⁴⁰ όπου οι προοδευτικές Εταιρείες American Heart Association (AHA) και American College of Cardiology (ACC), σε αντίθεση με την συντηρητική Ευρώπη, πρώτες, το 2015, με συγκρατημένην αισιοδοξία, υιοθέτησαν πλέον φιλελεύθερη θέση σε αθλητές με διαυλοπάθειες. Στην παράγραφο 4 γίνεται εκτενής ανάλυση της κοπωτικής «Φυσιολογίας» και θεωρούμεν ότι οι αντίστοιχοι εδραιωμένοι γονιδιακοί/ηλεκτρικοί Νόμοι δεν είναι διαπραγματεύσιμοι. Μία μόνον ερώτηση για τον Αμερικανό Συνάδελφο που χορηγεί βεβαίωση αθλητικής ικανότητας σε άτομο με διαυλοπάθεια: «Τι θα έκανα εγώ ή το παιδί μου αν είμεθα φορείς του όποιου ΣΛQT;»

Μετάκριση

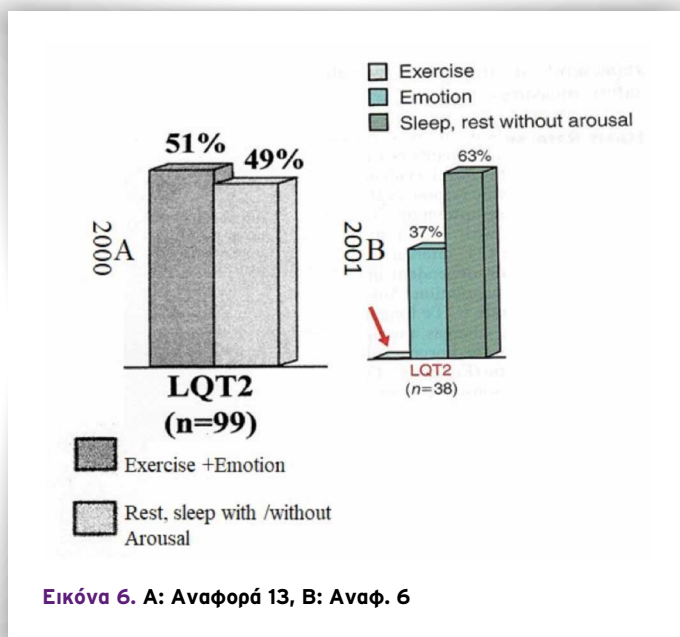
Α. Σε προηγούμενες παραγράφους έχει κατατεθεί ότι το φυσιολογικό διάστημα QT/QTc των επικτήτων ΣΛQT, αποδίδεται στην ΑΕ. Μπορεί να είναι έτσι.

Ο διάυλος HERG1 είναι γεμάτος με νερό και η δίοδος των ιόντων K⁺ επιτυγχάνεται κατόπιν σύνδεσής των με μόρια ύδατος με τις ασθενείς δυνάμεις van der Waal.¹⁶ Κάθε αύξηση της θερμοκρασίας χαλαρώνει ανάλογα τις δυνάμεις αυτές μέχρις αποσύζευξης («εξάτμισης») υδατικών μορίων. Ως συνέπεια, η κίνηση (trafficking) των ατόμων K⁺ γίνεται προβληματική, ιδιαίτερα σε ένα μειονεκτικό ΙΚr.

Όμως, σε εμάς απομένει το ερώτημα: Ποια είναι η θέση της ΑΕ στα συγγενή και στα επίκτητα Σύνδρομα, κατά τις περιόδους με ασυμπτωματικό επιμηκυσμένο διάστημα QT; Αν, στα Σύνδρομα αυτά, ένα φυσιολογικό QT/QTc, οφείλεται σε υποστήριξη από την ΑΕ, πρέπει να δεχτούμεν ότι, ένα μακρύ ασυμπτωματικό QT/QTc σημαίνει υποβάθμιση ή κατάργηση της ΑΕ. Και, το ερώτημα έρχεται αυτόματα: Ποια δύναμη ή ποιες δυνάμεις διατηρούν ασυμπτωματικό ένα γονιδιακό μακρύ LQT; Δυστυχώς, η Βιβλιογραφία δεν μας δίνει απάντηση και εμείς πάντα με βάση τις αρχές της Ηλεκτροφυσιολογίας, σκεπτόμεθα ως εξής: Με κάθε αυτόματη ή φαρμακευτική παράταση του οροπεδίου (φάση 2) του ΔΕ, αυξάνεται ο χρόνος διάνοιξης των αντιστοιχών ασβεστιακών διαύλων, κατ' επέκταση δε και η [Ca⁺⁺]³⁷. Φαίνεται

όμως ότι, για να εκτιναχτεί ΠΜ/ TdP, απαιτείται μία ορισμένη και, μάλλον υψηλή [Ca⁺⁺]. Αυτή, επί τρέχοντος ρυθμού, παραμένει υποβαλβιδική. Όμως, με κάποιον «surrogate», π.χ, «emotional or physical stress» γίνεται ταχεία και ορμητική φόρτωση της ίνας με Ca και ακολουθεί το κακό.

Β. Στην παράγραφο 4, μεταξύ των συνεργών στην έκρηξη TdP, αναφέρεται και η υποθερμία.¹³ Εξ άλλου πάλι, στην παράγραφο 5, κατατίθεται: «Η συγχρόνηση προπαφαινόνης και κλαριθρομυκίνης μπορεί να είναι αιτία TdP...ιδιαίτερα στον γονιδιακά στιγματισμένο, πυρετικών ασθενή».¹⁸ Ο ίδιος συγγραφέας,¹⁸ αναφερόμενος στη σχέση «υψηλή θερμοκρασία/ υψηλός φαρμακευτικός αποκλεισμός του διαύλου HERG1» αναφέρει: «The mechanism(s) underlying such an association remain to be established». Και, επειδή το θέμα κρίνεται σημαντικό για την αντιμετώπιση κρίσεων TdP, ας μας επιτραπεί να δώσουμε εμείς την απάντηση, με βάση τα σύγχρονα μοριακά στοιχεία: Ο διάυλος HERG1 είναι γεμάτος με νερό και η δίοδος των ιόντων K⁺ επιτυγχάνεται κατόπιν σύνδεσής των με μόρια ύδατος με τις ασθενείς δυνάμεις van der Waal.¹⁶ Κάθε αύξηση της θερμοκρασίας χαλαρώνει ανάλογα τις δυνάμεις αυτές μέχρις αποσύζευξης («εξάτμισης») υδατικών μορίων. Ως συνέπεια, η κίνηση (trafficking) των ατόμων K⁺ γίνεται προβληματική, ιδιαίτερα σε ένα μειονεκτικό ΙΚr. Αντίθετα, η μείωση της θερμοκρασίας δρα οδωτικά στην, έστω, ήπια επανόρθωση του καθ' οιονδήποτε τρόπο αποκλεισμένου διαύλου¹⁵ με μοναδική διαφωνία εκείνη της βιβλιογραφικής αναφοράς 13. Η γνώση αυτή φαίνεται ωφέλιμη στην Κλινική με τον υψηλόθερμο, γονιδιακό LQT ασθενή, όπου η μείωση/πτώση του πυρετού και γενικά η τήρηση χαμηλού θερμοκρασιακού περιβάλλοντος μπορεί να υποβο-



Εικόνα 6. A: Αναφορά 13, B: Αναφ. 6

νθεί στη μάχη με την Torsade. Κατ' επέκταση, άτομα με γνωστό συγγενές ή επίκτητο LQT, θα έπρεπε να αποφεύγουν τις υψηλές θερμοκρασίες, ιδιαίτερα του Καλοκαιριού, όπου αναφλέγεται το παν. Τούτο, ισχύει ιδιαίτερα στους αθλητικούς παραβάτες του LQT Νόμου, συγγενούς ή, επίκτητου.⁴⁰

Γ. Με αναφορά στο «emotional or physical stress» (§ 5):

Τα ιστογράμματα Α, Β της Εικόνας 6 προέρχονται από τον ίδιο συγγραφέα και δείχνουν ότι, το έτος 2000 (Α) τα επεισόδια TdP ξεσπούσαν υπό συνδυασμό «Exercise + emotion» και «Rest, sleep...» ισόβαθμα. Το 2001 ο παράγων «Exercise» αποσύρθηκε (κόκκινο βέλος), ενώ, η 2η στήλη (37%) τιτλοποιήθηκε μονομερώς ως «Emotion».

Κοντολογίς, το 2001, και, πάντα κατά τον συγγραφέα, κανένα περιστατικό TdP δεν σημειώθηκε κατά την κόπωση, σε ένα ποσοστό μόνον 37% υπήρξε «TdP-emotion» και σε 63% κυριάρχησε ο συνδυασμός «sleep-rest» χωρίς «arousal». Να σημειωθεί ότι και τα δύο ιστογράμματα (Α,Β) προέρχονται από μεγάλα πληθυσμιακά δείγματα που αξιολογήθηκαν και κλινικά. Το πλέον εντυπωσιακό στοιχείο είναι ότι, τα ιστογράμματα Α,Β έχουν διαφορά μόνο ενός έτους. Εμείς, στη θέση αυτή, διατυπώνουμε τα ακόλουθα ερωτήματα: 1. Η «emotion-B» ήταν χωρίς αιτία, πάντοτε χωρίς «Exercise»; 2. Ο παράγων «arousal» (Β) απουσίαζε και από τον ύπνο (sleep) και από την ανάπαυση (rest); 3. Το σπουδαιότερο, κατά το «physical» (Β, κόκκινο βέλος) δεν συνυπήρξε ποτέ και «emotional stress;» Πιστεύεται ότι, ιδιαιτέρως το ανταγωνιστικά/επαγγελματικά αθλούμενο άτομο δεν διακατέχεται και από έντονο, ίσως, κάποτε ασφυκτικό «emotional stress;». Η κάθε κρίση αφήνεται στους αναγνώστες μας.

Βιβλιογραφία

- Kannankeril P, Roden D, Darbar D: Drug-Induced Long QT Syndrome Pharmacol Rev. 2010, 62, 760–781
- Levy RL. Clinical studies of quinidine. IV. The clinical toxicology of quinidine. J. Am. Med. Assoc. 1922, 79, 1108–1113
- Selzer A, Wray HW: Quinidine syncope. Paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. Circulation 1964, 30, 17–26
- Dessertenne F: La tachycardie ventriculaire à deux foyers opposes variables. Arch Mal Coeur 1966, 59, 263–272
- Κάνδυλας Ι: Συστηματική Μελέτη του Ηλεκτροκαρδιογραφήματος, Στο: Άσκηση στην Ηλεκτροκαρδιογραφική Καρδιολογία, Αθήνα, Ι. Κάνδυλας (εκδ), 2015, Τόμος Α, 125
- Schwartz P, Grotti L: Long and short QT Syndrome, In: Cardiac Electrophysiology, 7th ed. Zipes-Jalif-Stevenson (eds), Elsevier (pub), 2018, 893
- Funada A, Hayashi, K, Ino H. et al: Assessment of QT Intervals and Prevalence of Short QT Syndrome in Japan. Clin. Cardiol. 2008, 31, 270–274
- Roden D: Predicting drug-induced QT Prolongation and Torsade de Pointes. J. Physiol. 594.9, 2016, 2459–2468
- Berul Ch: Acquired long QT syndrome: Definitions, causes, and pathophysiology. Up-to-Date Jan, 03, 2018.
- Itoh H, Crotti L, Aiba T. et al: The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. Europ. Heart J. 37, 7, 2016, 1456–1464
- Κάνδυλας Ι: Γονιδιακές Κοιλιακές Ταχυκαρδίες, στο: Άσκηση στην Ηλεκτροκαρδιογραφική Καρδιολογία, Ι. Κάνδυλας (εκδ), 2015, Τόμος Β' 773
- Κάνδυλας Ι: Βασικές αρχές Κυτταρικής Ηλεκτροφυσιολογίας. Στο: Άσκηση στην Ηλεκτροκαρδιογραφική Καρδιολογία, Ι. Κάνδυλας (εκδ), 2015, Τόμος Α, 73
- Schwartz P, Woosley R: Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. J Am Coll Cardiol. 2016, 67, 1639–1650.
- Smith J, Anderson C, Burgess D. et al: Molecular pathogenesis of long QT syndrome type 2. J Arrhythm. 2016, 32, 373–380
- Amin A, Wild A: Inheritable Potassium Channel Diseases, In: Cardiac Electrophysiology, 7th ed, Zipes-Jalif-Stevenson (eds), Elsevier (pub), 2018, 494
- Sanguinetti M, Sachse F: Structural Determinants and Biophysical Properties of HERG1 Channel Gating In: Cardiac Electrophysiology, 7th ed. D. Zipes-J. Jalif-W. Stevenson (eds), Elsevier (pub), 2018, 2018, 113.
- Li M, Ramos L: Drug-Induced QT Prolongation and Torsade de Pointes. P&T 2017, 42, 473–477
- Hancox J, Hasnain M, Vieweg V et al: Erythromycin, QTc interval prolongation, and torsade de pointes: Case reports, major risk factors and illness severity. Ther Adv Infect Dis 2014, 2, 47–59
- Amin A, Wilde A: Genetic screening in acquired long QT syndrome? CAUTION: proceed carefully Eur.

- Heart J. 37, 7, 2016, 1465–1468.
20. El-Sherif N, Turitto G: Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiol. J.* 2011, 18, 233–245
 21. Faggioni M, Knollmann B : Arrhythmia Protection in Hypokalemia: A Novel Role of Ca²⁺ - Activated K⁺ Currents in the Ventricle Circulation. 2015, 132, 1371–1373.
 22. Chan Y, Ko JS, Yin D, et al: Small conductance calcium-activated potassium current is activated during hypokalemia and masks short term cardiac memory induced by ventricular pacing. *Circulation.* 2015;132:XX–XXX).
 23. Saxena P, Zangerl-Plessl E.-M, Linder T et al: New potential binding determinant for hERG channel inhibitors. *Scient. Reports*6, 2016
 24. Thomas S, Behr E: Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes Br *J Clin Pharmacol.* 2016 ,81, 420–427.
 25. Darbar D: Standard Antiarrhythmic Drugs, In: *Cardiac Electrophysiology*, 7th ed, D. Zipes-J. Jalif- W. Stevenson (eds), 2018, 1062
 26. Κάνδυλας Ι: Χρόνιος κολπικός πτερυγισμός, Στο: *Άσκηση στην Ηλεκτροκαρδιογραφική Καρδιολογία*, Ι. Κάνδυλας (εκδ), Αθήνα, 2015, Τόμος Β, 634
 27. Vicente J, Zusterzeel R, Johannesen L, et al: Mechanistic Model-Informed Proarrhythmic Risk Assessment of Drugs , *Clin PharmacolTher.* 2018, 103, 54-66.
 28. Tamargo J, Deplon E: Pharmacological Bases of Antiarrhythmic Therapy, In: *Cardiac Electrophysiology*, 7th ed. Zipes-Jalif- Stevenson (eds), Elsevier (pub), 2018, 893
 29. Schwartz P, Grotti L: Long and short QT Syndrome, In: *Cardiac Electrophysiology*, 5th ed. (Fig 69-1)D. Zipes-J. Jalif (eds), Saunders (pub), 2009, 713.
 30. Link M, Estes M-III: Sudden Cardiac Deaths in Athletes including Commotio Cordis In: *Cardiac Electrophysiology*, 7th ed, Zipes-Jalif- Stevenson (eds), Elsevier (pub), 2018,1020
 31. Curtis MJ, Hancox JC, A. Farkas A et al: The Lambeth Conventions (II): Guidelines for the study of animal and human ventricular and supraventricular arrhythmias. *Pharmacology & Therapeutics*, 2013, 139, 213-248
 32. Nachimuthu S, Assar M, Schussler J: Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management *Ther Adv Drug Saf.* 2012, 3 ,241–253.
 33. Woosley R, , Black K, Heise W. et al: Credible-Meds.org: What does it offer? *TrendsCardiovasc-Med.*2018, 28, 94-99
 34. Woosley R: Προσωπική επικοινωνία
 35. BIO.IT.World,:Major international FDA-led study confirms CellOPTIQ
 36. Κάνδυλας Ι: Αναστολείς των β-αδρενεργικών υποδοχέων Στο: : Βασικές αρχές Κυτταρικής Ηλεκτροφυσιολογίας. Στο: *Άσκηση στην Ηλεκτροκαρδιογραφική Καρδιολογία*, Ι. Κάνδυλας (εκδ), 2015, Τόμος ΙΙ, 866
 37. Κάνδυλας Ι: Αναστολείς των ρευμάτων Ασβεστίου. Στο: *Ηλεκτροφυσιολογία-Αρρυθμιολογία*, Ι. Κάνδυλας (εκδ), 2015, Τόμος Β, 848
 38. Anastasakis A, Papatheodorou E, P et al: Sudden unexplained death in the young: epidemiology, aetiology and value of the clinically guided genetic screening. *Europace.* 2018, 20, 472-480
 39. Sweeting J, Semsarian Chr: Sudden Cardiac Death in Athletes. *Heart, LungandCirculation*, 2018, 27, 1072-1077
 40. Panhuyzen-GoedkoopN, Wilde A: Athletes with channelopathy may be eligible to play *Neth. Heart J.* 2018 ,26, 146–153.

Contribution to the Study of the Acquired Prolongation of the QT Interval

Kandylas J¹, Nikolaou N²

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

² *Chief in Cardiological Dept. Constantopoulion Hosp. Athens*

In this Review we examine the Syndrome of acquired Long QT interval (ALQT). The corresponding ECG shows, as a rule, a normal QT/QTc interval, which, however, can be prolonged by the influence of several factors such as electrolytic, bradycardic, pharmaceutical, sex-linked heredity and others and this prolongation may lead to episodes of Torsade de Pointes (TdP). From an electrical view, the prolongation of QT/QTc is due to an extension of the plateau of the action potential and, this extension, in turn, is due to a weakened repolarizing current IKr with a simultaneous predominance of depolarizing currents (INa-inward)/ICa-inward. As a result, early after depolarizations may develop with or without TdP and possible syncope/sudden death. From a genetical view, mutations / variants are localized in the KCNH2 gene with an impact on the HERG1 channel through which the IKr is trafficking. From a clinical view, the big chapter is the drugs of any Category which can block the already invalid IKr and can trigger TdP. And this serious side effect has led to a classification of more than 220 drugs with a corresponding gradient of risk. A peculiarity of the ALQT is its clinical, electrocardiographical, molecular, and genetical polymorphism. For these reasons, any approach to the Syndrome, prognostical, diagnostic, or therapeutic, becomes unpredictable.

Keyword: Syndromes LQT, Acquired LQT, Currents of repolarization, KCNH2 gene, HERG1 Channel, IKr current