

ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ

AHA SCIENTIFIC STATEMENT

Drug-Induced Arrhythmias

A Scientific Statement From the American Heart Association

Tisdale JE, Chung MK, et al. Circulation. 2020;142:00–

Επιμέλεια: Μπέλλος Βασίλειος-Καρδιολόγος

Πολλά ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν μία ποικιλία αρρυθμιών. Πολλοί αντιαρρυθμικοί παράγοντες, αντιβιοτικά, ψυχοτρόπα φάρμακα και η μεθαδόνη, όπως επίσης και μία αυξανόμενη λίστα φαρμάκων από άλλες θεραπευτικές τάξεις (νευρολογικά φάρμακα, αντικαρκινικοί παράγοντες και πολλά άλλα), μπορούν να επιμηκύνουν το διάστημα QT και να προκαλέσουν torsades de pointes. Μάλλον λιγότερο γνωστό είναι το γεγονός ότι φάρμακα μπορούν επίσης να πυροδοτήσουν άλλες αρρυθμίες όπως βραδυαρρυθμίες, κολπική μαρμαρυγή/κολπικό πτερυγισμό, κολπική ταχυκαρδία, AVNRT, μονόμορφη VT και σύνδρομο Brugada. Κάποιες αρρυθμίες από φάρμακα (βραδυαρρυθμίες, κολπική ταχυκαρδία, AVNRT) γίνονται κλινικά σημαντικές κυρίως εξαιτίας των συμπτωμάτων τους, ενώ άλλες (μονόμορφη VT, σύνδρομο Brugada, torsades de pointes) μπορεί να έχουν σοβαρές συνέπειες συμπεριλαμβανομένου του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Για κάποια φάρμακα οι μηχανισμοί των αρρυθμιών είναι καλά γνωστοί ενώ για κάποια άλλα όχι. Για κάποιες αρρυθμίες από φάρμακα, κυρίως για την torsades de pointes, οι παράγοντες κινδύνου προσδιορίζονται επαρκώς. Η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου, όταν είναι εφικτό, είναι σημαντική για την πρόληψη και τη μείωση του κινδύνου. Στους ασθενείς χωρίς τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου που χρειάζονται ένα δυνητικά αρρυθμιογόνο φάρμακο, αυξημένη ΗΚΓ καταγραφή και άλλες στρατηγικές monitoring μπορεί να είναι χρήσιμες στην πρώιμη ανίχνευση και θεραπεία. Η θεραπεία των αρρυθμιών από φάρμακα περιλαμβάνει την διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου και έπειτα τη θεραπεία της συγκεκριμένης αρρυθμίας βάσει των οδηγιών. Σε καταστάσεις υπερδοσολογίας, μπορεί να χρειάζονται στρατηγικές αποτοξίνωσης. Η γνώση των φαρμάκων που μπορούν να προκαλέσουν αρρυθμίες, η σαφής διάκριση των αρρυθμιών και η θεώρηση ότι για μία αρρυθμία μπορεί να ευθύνεται η χρήση ενός φαρμάκου, είναι όλα σημαντικά να τα γνωρίζει κάθε κλινικός ιατρός.

ΒΡΑΔΥΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ

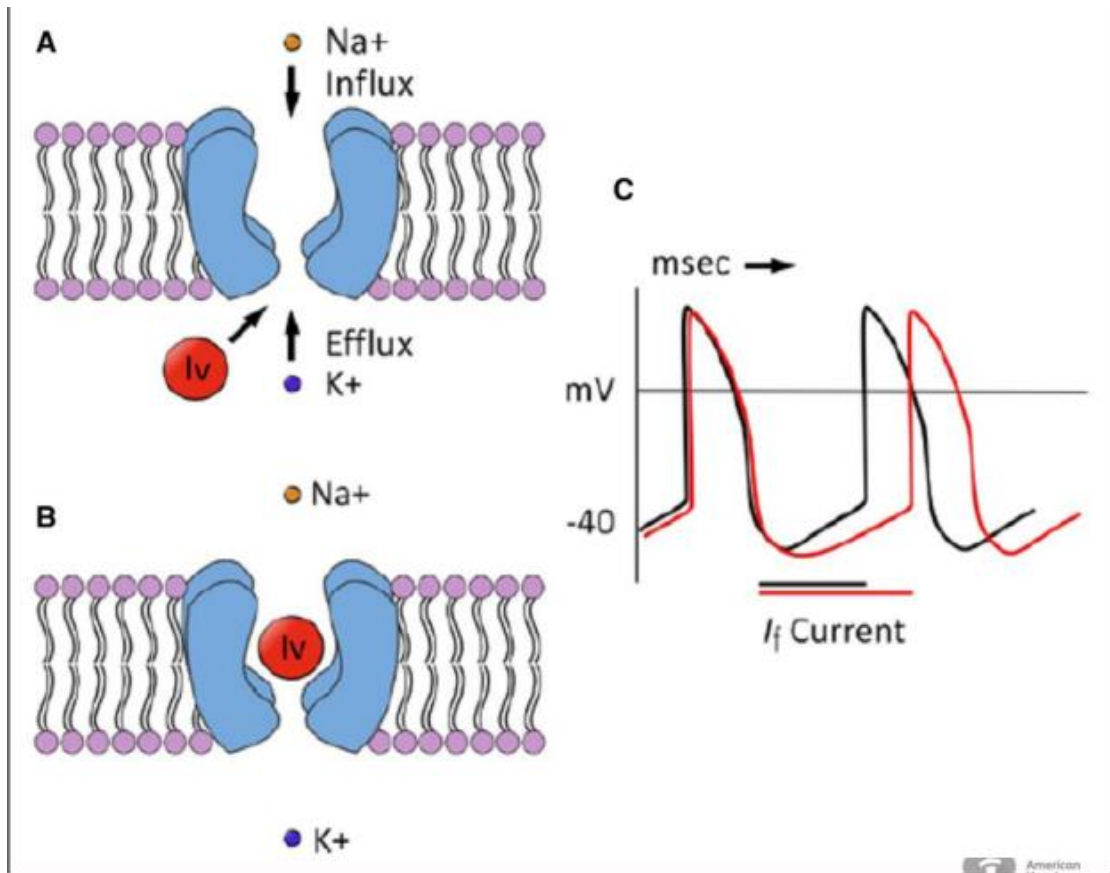
Οι βραδυαρρυθμίες γενικά ταξινομούνται σε δυσλειτουργία του φλεβόκομβου και σε κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Φάρμακα που αναστέλλουν τη λειτουργία του φλεβόκομβου μπορεί να προκαλέσουν φλεβοκομβική βραδυκαρδία (<60 bpm), φλεβοκομβικές παύσεις ή πλήρη καταστολή της λειτουργίας του φλεβόκομβου. Στους μηχανισμούς περιλαμβάνονται η αναστολή του αυτοματισμού, η επιβράδυνση της αγωγής ή η επιμήκυνση της επαναπόλωσης στον φλεβόκομβο. Κολποκοιλιακός αποκλεισμός συμβαίνει όταν αναστέλλεται η αγωγή του ερεθίσματος διάμεσου του κολποκοιλιακού κόμβου και του συστήματος His-Purkinje ή όταν αυξάνεται η ανερέθιστη περίοδος.

Η συνολική επίπτωση των βραδυαρρυθμιών από φάρμακα δεν είναι γνωστή, αλλά συγκεκριμένες κατηγορίες φαρμάκων αντιπροσωπεύουν την πλειοψηφία των περιπτώσεων. (Πίνακας 1). Φάρμακα που αναστέλλουν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (β-αποκλειστές) ή που διεγείρουν το

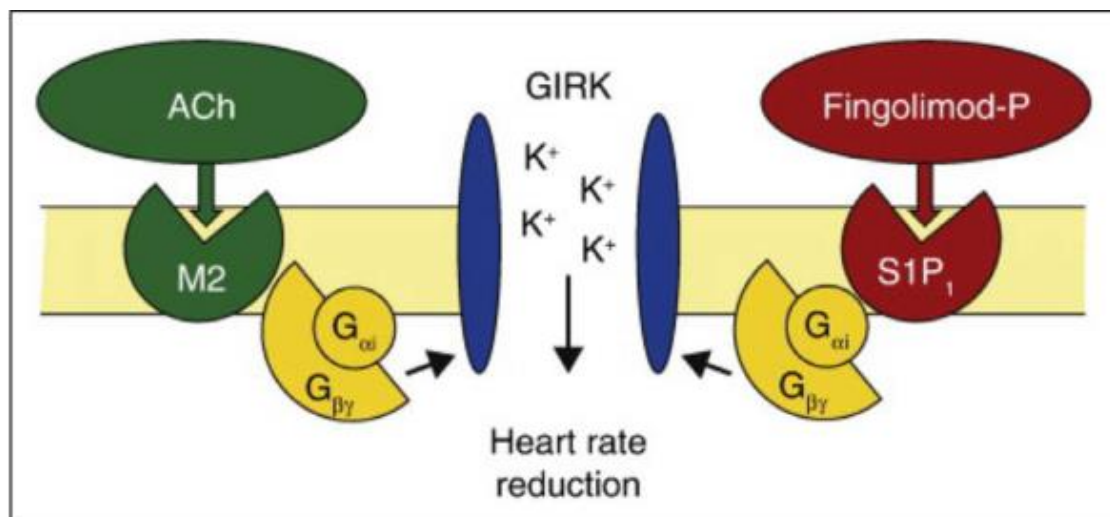
παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα(νεοστιγμίνη, πυριδοστιγμίνη), καταστέλλουν τον αυτοματισμό του φλεβόκομβου. Το δυναμικό ενέργειας των δύο κόμβων εξαρτάται από τα ρεύματα νατρίου και ασβεστίου, η αναστολή των οποίων μπορεί να οδηγήσει σε βραδυαρρυθμίες. Η κλονιδίνη διεγείρει τους κεντρικούς α υποδοχείς και μειώνει την απελευθέρωση νορεπινεφρίνης. Η ιβαμπραδίνη αναστέλλει τους διαύλους funny(If) στον φλεβόκομβο(Σχήμα 1). Η φιγκολιμόδη τροποποιεί τους υποδοχείς φωσφορικής σφιγγοσίνης 1 που ρυθμίζουν τον καρδιακό ρυθμό και την καρδιακή αγωγή.(Σχήμα 2).

Drug Class	Drug	Incidence, % or Odds Ratio	Mechanism
Acetylcholinesterase inhibitor	Donepezil	0.6–48	Stimulation of activity of the parasympathetic nervous system, leading to inhibition of automaticity of sinus node
	Neostigmine	OR 2.7 (95% CI 1.4–5.4)	
	Physostigmine	...	
	Pyridostigmine	...	
Anesthetic	Bupivacaine	2–32	Reduction in sympathetic activity
	Propofol	14.7	
Antiarrhythmic	Adenosine	1–8	Sinoatrial/atrioventricular node inhibition
	Amiodarone	3–20	Sinoatrial/atrioventricular node inhibition
	Disopyramide	0–4	Sinoatrial/atrioventricular node inhibition
	Dronedarone	0.7–2.3	Sinoatrial/atrioventricular node inhibition
	Flecainide	2–13.2	Atrioventricular node, HPS inhibition; sinoatrial node inhibition in patients with sinus node dysfunction
	Ivabradine	3.7–15.7	Inhibition of I_f channels in the sinus node
	Propafenone	0.7–10	Sinoatrial/atrioventricular node, HPS inhibition
	Quinidine	...	Sinoatrial/atrioventricular node inhibition may be counterbalanced by vagolytic effects
	Sotalol	1.5–17.1	Sinoatrial/atrioventricular node inhibition
Anticancer	Thalidomide	3.2–5.4	...
Antidepressant	Citalopram	0.1–2.4	Na and Ca inhibition 
	Escitalopram	...	
	Fluoxetine	...	
Antihypertensive	Clonidine	5–17.5	Stimulation of central α_2 -receptors, reducing release of norepinephrine
	β -Blockers (including eye drops)	0.6–25	β -Blockers and non-DHP CCBs: inhibition of automaticity of sinus node
	Diltiazem	4.2–16	
	Verapamil	0–11	
Inotrope	Digoxin	0–7	Increased vagal tone
Sphingosine 1-phosphate receptor modulator	Fingolimod	0.5–3.7	Modulation of the sphingosine 1-phosphate receptors
Vasodilator/antiplatelet	Dipyridamole	0.5–6.7	Increased adenosine leading to direct sinoatrial/atrioventricular node inhibition

Πίνακας 1: Φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν/επιδεινώσουν φλεβοκομβική βραδυκαρδία/Κολποκοιλιακό αποκλεισμό



Σχήμα 1: Μείωση καρδιακής συχνότητας από την ιβαμπραδίνη-Αποκλεισμός των διαύλων HCN



Σχήμα 2: Μείωση καρδιακής συχνότητας από τη φιγκολιμόδη- Τροποποίηση των υποδοχέων φωσφορικής σφιγγοσίνης 1(S1P1)

Φάρμακα που αναστέλλουν τη λειτουργία του φλεβόκομβου ή κολποκοιλιακού κόμβου πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα δυσλειτουργία και ταυτόχρονη απουσία βηματοδοτικής λειτουργίας. Συνδυασμοί αναστολέων του φλεβόκομβου ή του κολποκοιλιακού κόμβου πρέπει να

ελαχιστοποιούνται εάν είναι δυνατόν, και οι μέγιστες ημερήσιες δόσεις δεν πρέπει να ξεπερνιούνται. Ηπατική και νεφρική νόσος μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις των φαρμάκων στο πλάσμα, των οποίων ο μεταβολισμός και η απέκκριση εξαρτώνται από αυτά τα όργανα. Οι ασθενείς πρέπει να είναι εκπαιδευμένοι στο να αναγνωρίζουν και να αναφέρουν συμπτώματα βραδυκαρδίας. Επίσης, σημαντική είναι η διενέργεια ΗΚΓ σε τακτικά χρονικά διαστήματα σε τέτοιους ασθενείς. Αν και ο πρώτου βαθμού κ-κ αποκλεισμός δεν είναι απόλυτη αντένδειξη στη λήψη τέτοιων φαρμάκων, το PR διάστημα πρέπει να ελέγχεται έτσι ώστε να εξασφαλίζεται ότι ο κ-κ αποκλεισμός δεν εξελίσσεται.

Η αρχική αντιμετώπιση μιας βραδυαρρυθμίας από φάρμακο περιλαμβάνει τη μείωση της δόσης του ή τη διακοπή του, εκτός εάν η αγωγή με αυτό το φάρμακο είναι απαραίτητη και δεν υπάρχει άλλο υποκατάστατο. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι παρόλο που διακοπή του φαρμάκου μπορεί να οδηγήσει σε αποκατάσταση, περίπου 50% των ασθενών εμφανίζουν εμμένουσα ή νέο επεισόδιο βραδυκαρδίας και πιθανόν να χρειαστούν βηματοδότη, άρα η παρακολούθηση των ασθενών πρέπει να συνεχίζει και μετά τη διακοπή της φαρμακευτικής τους αγωγής. Ο θάνατος από βραδυαρρυθμία από φάρμακο δεν είναι συχνός. Σπάνια, torsades de pointes (TdP) σχετιζόμενη με βραδυκαρδία μπορεί να συμβεί σε έδαφος παράτασης του QT που επιδεινώνεται από τη βραδυκαρδία. Ασθενείς με απόλυτη ένδειξη για β-αποκλειστή ή για άλλο φάρμακο που αναστέλλει τον κόμβο, που παρουσίασαν επεισόδιο βραδυκαρδίας, ίσως χρειαστούν εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη με σκοπό τη μείωση του μακροπρόθεσμου κινδύνου.

Βασικός είναι και ο έλεγχος άλλων επιβαρυντικών παραγόντων(ηλεκτρολυτικές διαταραχές, λοίμωξη, υποθυρεοειδισμός).Για βραχυπρόθεσμη θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο παρασυμπαθητικολυτικός παράγοντας ατροπίνη (0.5 mg iv κάθε 3-5min μέχρι τη μέγιστη δόση των 3mg).Ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς χωρίς ενδείξεις για αυτόνομη επανεύρωση, δε θα πρέπει να λαμβάνουν ατροπίνη γιατί μπορεί να προκαλέσει παραδόξως καρδιακό αποκλεισμό ή ακόμη και πλήρη καταστολή της λειτουργίας του φλεβόκομβου .Σε ασθενείς με αιμοδυναμική επιβάρυνση αλλά με χαμηλή πιθανότητα για ισχαιμία στεφανιαίων, μπορεί να ενδείκνυται η χρήση ισοπροτερενόλης, ντοπαμίνης, δοβουταμίνης ή επινεφρίνης. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί προσωρινή διαδερμική ή διαφλέβια βηματοδότηση.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας φαρμάκων που αναστέλλουν τον φλεβόκομβο ή κολλοκοιλιακό κόμβο, μπορεί να είναι χρήσιμες οι γαστρικές πλύσεις και η χρήση ενεργού άνθρακα, ανάλογα με το χρονικό διάστημα από τη στιγμή της λήψης. Η χορήγηση γλουκαγόνου (bolus iv 3-10mg και ακολούθως συνεχής έγχυση 3-5mg/h) είναι λογική σε ασθενείς με συμπτωματική ή αιμοδυναμικά ασταθή βραδυκαρδία που σχετίζεται με υπερδοσολογία β-αποκλειστή ή ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου. Υψηλή δόση κλασσικής ηπαρίνης(1unit/kg iv bolus και ακολούθως συνεχής έγχυση 0.5 units/kg/h) μπορεί να αυξήσει την καρδιακή συχνότητα και να βελτιώσει την αιμοδυναμική κατάσταση σε ανθεκτικές βραδυαρρυθμίες που σχετίζονται με υπερδοσολογία φαρμάκων που αναστέλλουν τον κ-κ κόμβο. Πρέπει να συγχωρηγηθεί και ενδοφλέβια δεξτροζή και πρέπει να ελέγχονται στενά οι τιμές των

ηλεκτρολυτών. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας ανταγωνιστών των υποδοχέων ασβεστίου μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια χλωριούχο ασβέστιο ή γλυκονικό ασβέστιο (τα δεδομένα για όφελος στο αιμοδυναμικό προφίλ ποικίλουν, αλλά ο κίνδυνος είναι χαμηλός).

ΥΠΕΡΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ

ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ (ΑF) ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΟΣ ΠΤΕΡΥΓΙΣΜΟΣ (ΑFL)

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) και ο κολπικός πτερυγισμός (ΚΠ) χαρακτηρίζονται από ταχεία άρρυθμη και ρυθμική κολπική δραστηριότητα, αντίστοιχα. Διακριτά κύματα Ρ απουσιάζουν στην ΚΜ και η κοιλιακή ανταπόκριση μπορεί να είναι ταχεία. Η κολπική δραστηριότητα είναι πιο οργανωμένη στον ΚΠ όπου οι τυπικές μορφές έχουν σχήμα σαν πριόνι. Τα φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν/επιδεινώσουν ΚΜ/ΚΠ περιλαμβάνουν κάποια για το καρδιαγγειακό, το αλκοόλ, διεγερτικά (τονωτικά) φάρμακα, αντικαρκινικά και ανοσοτροποποιητικά. Οι μηχανισμοί πρόκλησης ποικίλουν ανάλογα με το φάρμακο (**Πίνακας 2**).

Drug Class	Drug	Incidence, % or Odds/ Hazard/Incidence Ratio or Relative Risk	Mechanism
Antiarrhythmic ¹	Adenosine	1–12	↑ Pulmonary vein ectopic activity ↓ Atrial effective refractory period/wavelength
	Amiodarone	---	Thyrotoxicosis
	Flecainide	---	Sodium channel blockade, slowing atrial conduction
	Propafenone	Up to 9.0†	Sodium channel blockade, slowing atrial conduction
Anticancer ⁸	Tyrosine kinase inhibitors (cetuximab, sunitinib, sorafenib,* ⁹ ibrutinib ¹⁰)	3.3–6.5	↓ nitric oxide signaling, ↑ endothelin-1, lipid accumulation, reactive oxygen species production, inhibition of AMPK, inhibition of K ⁺ channels, mitochondrial disorders, apoptosis, thyrotoxicosis (sunitinib, sorafenib), ↑ hypertension and ↓ cardioprotective effect through cardiac ↓ PI3K-Akt signaling pathway (ibrutinib)
	Anthracyclines (doxorubicin, aclacinomycin A, 7-con-O-methylnogaril, mitoxantrone)	1.4–13.8	Connexin channels, CaMKII, Ca _v ²⁺ ATPase, reactive oxygen species, mitochondrial dysfunction, apoptosis
	Alkylating agents (cisplatin, melphalan, cyclophosphamide,* ¹¹ ifosfamide)	Up to 15.5	↓ DNA and RNA synthesis, mitochondrial, contractile, endothelial reticulum stress, apoptosis, reactive oxygen species, inflammation, ion channel effects, ATP, lysosome injury, cytotoxic effects
	HER2/Neu receptor blockers (etacizumab, trastuzumab)	1.2–19.9	Oxidative stress, reactive oxygen species, ↑ inflammation causing ion-channel dysfunction and remodeling, apoptosis, ErbB2-ErbB4 signaling
	Antimetabolites (5-fluorouracil, leucovorin)	2.6	Impaired DNA synthesis, coronary spasm, myocardial ischemia
	Microtubule agents (paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, ¹² gemcitabine+vinorelbine)	1.0–9.4	Cell division, coronary flow, LV systolic pressure effects, possibly sinoatrial node dysfunction (gemcitabine)
	Histone deacetylase inhibitors (belinostat)	4.6	---
Antidepressant (SSRI)	Fluoxetine*	---	---
Antiemetic	Ondansetron*	---	---
Anti-inflammatory	Diclofenac ¹³	IR (95% CI): 1.2 (1.1–1.4) vs no NSAID, 1.4 (1.2–1.6) vs paracetamol, 1.1 (1.0–1.3) vs ibuprofen, 1.3 (1.0–1.7) vs naproxen	↓ Endogenous antiarrhythmic effect of prostacyclin through ↑ COX-2 inhibition
	COX-2 inhibitors (etoricoxib ¹⁴)	HR 1.16 (95% CI, 1.05–1.29) Etoricoxib HR 1.35 (95% CI, 1.19–1.54)	↓ Endogenous antiarrhythmic effect of prostacyclin through ↑ COX-2 inhibition
	Corticosteroids (methylprednisolone)	1.8	Inconsistent associations of AF in patients on corticosteroids; may be secondary to underlying conditions
Antiplatelet	Ticagrelor*	---	Speculated to increase adenosine
Antipsychotic ^{1,15}	Chlorpromazine	OR, 1.96 (95% CI, 1.44–2.67)	Alteration of autonomic tone ↑ Cardiac muscarinic blockade, leading to atrial conduction abnormalities
	Clozapine	OR, 2.81 (95% CI, 1.24–6.39)	Serotonin receptor subunit 5-HT _{2A} antagonist Alteration of autonomic tone ↑ Cardiac muscarinic blockade, leading to atrial conduction abnormalities
	Prochlorperazine	OR, 1.22 (95% CI, 1.15–1.29)	Alteration of autonomic tone ↑ Cardiac muscarinic blockade, leading to atrial conduction abnormalities

Πίνακας 2: Φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν/επιδεινώσουν ΚΜ/ΚΠ

Drug Class	Drug	Incidence, % or Odds/ Hazard/Incidence Ratio or Relative Risk	Mechanism
	Olanzapine	OR, 1.81 (95% CI, 1.14–2.88)	Alteration of autonomic tone ↑ Cardiac muscarinic blockade, leading to atrial conduction abnormalities
	Risperidone	OR, 1.25 (95% CI, 1.00–1.55)	Alteration of autonomic tone ↑ Cardiac muscarinic blockade, leading to atrial conduction abnormalities
	Quetiapine	OR, 1.55 (95% CI, 1.25–1.92)	Alteration of autonomic tone ↑ Cardiac muscarinic blockade, leading to atrial conduction abnormalities
	Loxapine*	...	Dopamine antagonist, serotonin 5-HT ₂ blocker
Bisphosphonates	Alendronate	0.5	Equivocal or conflicting data
		OR, 1.86 (95% CI, 1.09–3.15)	↓ Atrial effective refractory period/wavelength
		OR, 1.97 (95% CI, 1.59–2.43)	↑ Release of inflammatory cytokines
		IR, 1.58 (95% CI, 1.07–2.33)	
	Zoledronic acid	0.8–2.2	Equivocal or conflicting data ↓ Atrial effective refractory period/wavelength ↑ Release of inflammatory cytokines
Bronchodilator	Albuterol	...	β ₂ -Adrenergic agonist
	Terbutaline*	...	β-Adrenergic agonist
	Metaproterenol	2.5	β ₂ -Adrenergic agonist
	Theophylline	...	Phosphodiesterase inhibition ↑ Atrial automaticity
	Aminophylline	...	Phosphodiesterase inhibition
	Ipratropium bromide	...	Anticholinergic
	Tiotropium	1.7/100 person-y	Anticholinergic
Cannabinoid	Cannabis, synthetic cannabinoids*	...	Adrenergic stimulation, altered atrial coronary or microvascular flow, coronary spasm, postulated ↑ pulmonary vein ectopy, increased sympathetic and parasympathetic activity
Catecholaminergic	Dobutamine	0–18	β-adrenergic agonist
	Dopamine	...	α- and β-adrenergic, dopamine receptor agonist
	Epinephrine	..	β-Adrenergic agonist
Central nervous system depressant	Alcohol	Pooled OR/RR, 1.51 (95% CI, 1.3–17.4)	↓ Atrial effective refractory period/wavelength ↑ Sympathetic nervous system activity ↑ Interatrial electromechanical delays
		HR, 1.14 (95% CI, 1.04–1.26)	↑ Vagal activity
		HR, 1.29 (95% CI, 1.02–1.62)	
		HR, 1.60 (95% CI, 1.02–2.51)	
Cognitive function enhancer	Physostigmine*	...	Acetylcholinesterase inhibitor
I _f current inhibitor	Ivabradine	1.3	...
		OR, 1.35 (95% CI, 1.19–1.53)	
		RR, 1.15 (95% CI, 1.07–1.24)	
		RR, 1.24 (95% CI, 1.08–1.42)	
Illicit	Cocaine* ¹⁶	...	Catecholamine excess; increased sympathetic tone; ischemia; hyperthermia; sodium and potassium channel blockade
	Amphetamine, methamphetamine, and derivatives, 3,4-methylenedioxymethylamphetamine* (MDMA, ecstasy)	...	Catecholamine excess from release of norepinephrine, dopamine, and serotonin from central and autonomic nerve terminals

Πίνακας 2(συνέχεια)

Drug Class	Drug	Incidence, % or Odds/ Hazard/Incidence Ratio or Relative Risk	Mechanism
Immune-modulating agents	Fingolimod	0.5	...
Immunotherapy	Interleukin-2	3.5–6.0	Proinflammatory cytokines, calcium and calcium channel effects, inflammation, activation of c-Src kinases
Inotropes/vasodilators	Levosimendan	0–9.1	↑ Calcium sensitivity
	Milrinone	2.9–5.0	Phosphodiesterase inhibitor
	Enoximone	8.3	Phosphodiesterase inhibitor
Opioid	Morphine	HR, 4.37 (95% CI, 3.56–5.36)	↑ intracellular calcium, activates protein kinase C, open mitochondrial KATP channels
Phosphodiesterase inhibitor	Sildenafil*	...	Selective inhibitor of cGMP-specific phosphodiesterase type 5
	Vardenafil*	...	Selective inhibitor of cGMP-specific phosphodiesterase type 5
Stimulant	Caffeine	...	Phosphodiesterase inhibitor
	1,3 Dimethylamylamine*	...	Indirect sympathomimetic agent
Sympathomimetic agent	Isoproterenol	...	β-Adrenergic agonist
Uterine stimulant	Ergometrine* ¹⁷	...	Ergot alkaloid, coronary spasm, vascular smooth muscle contraction, alteration of autonomic tone

Πίνακας 2 (συνέχεια)

Πολλοί διεγέρτες δρουν μέσω κατεχολαμινεργικής ενίσχυσης που έχει ως επακόλουθο τη διέγερση των β-υποδοχέων, τη βράχυνση της κολπικής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου, την αύξηση του cAMP, του κυτοσολικού ασβεστίου, του κολπικού αυτοματισμού και των έκτοπων εκπολώσεων στις πνευμονικές φλέβες. Η αδενοσίνη βραχύνει την κολπική δραστηκή ανερέθιστη περίοδο και ενισχύει την εκτοπία στις πνευμονικές φλέβες. Το αλκοόλ προάγει τη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, βραχύνει τη κολπική δραστηκή ανερέθιστη περίοδο, αυξάνει τις διακοπτικές ηλεκτρομηχανικές καθυστερήσεις, και δρα μέσω μονοπατιών του πνευμονογαστρικού. Ο μηχανισμός που προκαλούν ΚΜ τα διφωσφονικά δεν είναι γνωστός, αλλά αυτά απελευθερώνουν φλεγμονώδεις κυτοκίνες και βραχύνουν τη διάρκεια του κολπικού δυναμικού ενέργειας και της δραστηκής ανερέθιστης περιόδου. Για την ιβαμπραδίνη ο μηχανισμός πρόκλησης κολπικής προαρρυθμίας παραμένει άγνωστος, ενώ τα αντιαρρυθμικά φάρμακα φλεκαινίδη και προπαφαινόνη μπορεί να προκαλέσουν/επιδεινώσουν ΚΠ μέσω επιβράδυνσης της κολπικής αγωγής, αύξησης του μήκους κύκλου του περυγισμού και μπορεί να οδηγήσουν σε 1:1 κ-κ αγωγή με ευρύ QRS. Άρα όταν χρησιμοποιούνται σε ΚΠ πρέπει να συνοδεύονται και από φάρμακα που μπλοκάρουν τον κ-κ κόμβο. Η αμιωδαρόνη μπορεί να προκαλέσει ΚΜ μέσω της ενδεχόμενης θυρεοτοξίκωσης σε κάποιους ασθενείς. Νεότεροι μηχανισμοί πρόκλησης ΚΜ/ΚΠ έχουν προταθεί για κάποια φάρμακα όπως το trastuzumab που αυξάνει την φλεγμονή, το οξειδωτικό stress και τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, προκαλώντας δυσλειτουργία και τροποποίηση των ιοντικών διαύλων.

Οι παράγοντες κινδύνου για ΚΜ/ΚΠ από φάρμακα είναι ειδικοί για κάθε φάρμακο: αδενοσίνη(έκτακτες κολπικές συστολές), αλκοόλ (δόση>30g/μέρα, ≥1-3 ποτά την ημέρα, σύνδρομο στέρησης), δοβουταμίνη (προχωρημένη ηλικία, προηγούμενη ΚΜ, καρδιακή ανεπάρκεια). Οι στρατηγικές πρόληψης περιλαμβάνουν τη χορήγηση των χαμηλότερων δραστηκών δόσεων των φαρμάκων που μπορεί να προκαλέσουν ΚΜ/ΚΠ, αποφυγή ή ελαχιστοποίηση των εκλυτικών

παραγόντων και αποφυγή της μεγάλης κατανάλωσης αλκοόλ(πχ <30g/μέρα, <7-14 ποτά την εβδομάδα ή και πλήρη αποχή από το αλκοόλ). Επίσης οι ασθενείς που λαμβάνουν τέτοια φάρμακα πρέπει να αναγνωρίζουν τα συμπτώματα και να ελέγχουν τις σφίξεις τους καθημερινώς , ενδεχομένως και με τη βοήθεια φορητών monitor(σε υψηλό κίνδυνο) και να αναζητούν ιατρική βοήθεια σε περίπτωση εμφάνισης ταχυκαρδίας ιδίως συμπτωματικής.

Η αντιμετώπιση της ΚΜ/ΚΠ από φάρμακα περιλαμβάνει τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου. Πολλοί αιμοδυναμικά σταθεροί ασθενείς μεταπίπτουν σε φλεβοκομβικό ρυθμό αυτόματα. Ο έλεγχος της συχνότητας μπορεί να γίνει με αποκλειστές του κ-κ κόμβου(β-αποκλειστές, ανταγωνιστές ασβεστίου, διγοξίνη). Εάν η διάρκεια της ΚΜ/ΚΠ είναι >48 ώρες ή άγνωστη, πρέπει να γίνει ΤΟΕ για να αποκλεισθεί η πιθανότητα ύπαρξης θρόμβου στον αριστερό κόλπο ή να δοθεί αντιπηκτική αγωγή σε θεραπευτική δόση για ≥ 3 εβδομάδες προτού γίνει προσπάθεια καρδιοανάταξης. Σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς πρέπει να γίνει επείγουσα καρδιοανάταξη βάσει των τωρινών οδηγιών. Η μακροπρόθεσμη διαχείριση μπορεί να περιλαμβάνει αντιπηκτική αγωγή, άλλες φαρμακευτικές θεραπείες, ablation με καθετήρα, ανάλογα με την περίπτωση. Σε περιπτώσεις ΚΜ από θεοφυλλίνη ή από υπερδοσολογία άλλου από του στόματος φαρμάκου, μπορεί να χρειαστεί η χορήγηση ενεργού άνθρακα.

ΚΟΛΠΙΚΗ ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑ (ΑΤ)

Η κολπική ταχυκαρδία(ΑΤ) χαρακτηρίζεται από διακριτά κύματα P σε συχνότητα 100-250 bpm. Μπορεί να είναι μονοεστιακή από μία κολπική περιοχή με ίδια μορφολογία των κυμάτων P, ή πολυεστιακή από πολλαπλές κολπικές περιοχές με ≥ 3 διαφορετικές μορφολογίες των κυμάτων P. Συνήθως οι περιοχές αυτές περιλαμβάνουν την τελική ακρολοφία, παρά τον κόμβο περιοχές, παραδιαφραγματικές περιοχές, γύρω από το δακτύλιο, το ελεύθερο τοίχωμα, το ωτίο, τις πνευμονικές φλέβες, τις στεφανιαίες πτυχές ή τον στεφανιαίο κόλπο. Οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν τον αυξημένο αυτοματισμό, την πυροδοτούμενη δραστηριότητα ή κύκλωμα μικροεπανεισόδου. Η πολυεστιακή ΑΤ κυρίως συμβαίνει σε ασθενείς με υποκείμενη πνευμονική ή δομική καρδιακή νόσο, χρήση θεοφυλλίνης ή υπομαγνησισαίμια.

Φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν ΑΤ (**Πίνακας 3**) περιλαμβάνουν τους κατεχολαμινεργικούς διεγέρτες όπως οι β-αγωνιστές ή τους αναστολείς φωσφοδιεστεράσης. Συγκεντρώσεις θεοφυλλίνης στον ορό >20 $\mu\text{g/ml}$ σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο για ΑΤ συμπεριλαμβανομένης της πολυεστιακής ΑΤ. Ο τοξικός δακτυλιδισμός μπορεί να προκαλέσει παροξυσμική ΑΤ με κολποκοιλιακό αποκλεισμό ως αποτέλεσμα (1) της αναστολής της αντλίας K-Na που οδηγεί σε αυξημένο ενδοκυττάριο Na, αυξημένη ανταλλαγή Na-Ca, μεγάλη αύξηση του ενδοκυττάρια Ca και αυξημένο κολπικό αυτοματισμό και (2) της βαγομιμικής ή συμπαθητικολυτικής δραστηριότητας, που έχει ως αποτέλεσμα τον κ-κ αποκλεισμό. Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΑΤ από διγοξίνη περιλαμβάνουν την συγκέντρωση διγοξίνης ορού >2 ng/ml , τη νεφρική νόσο, την υπομαγνησισαίμια και τις

αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα (πχ αμιωδαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη) που αυξάνουν τα επίπεδα διγοξίνης στον ορό.

Drug Class	Drug	Incidence, %	Mechanism
Bronchodilators	Aminophylline	...	Phosphodiesterase inhibitor
	Albuterol	...	β-Adrenergic agonist
	Terbutaline	...	β-Adrenergic agonist
	Theophylline	0–16	Phosphodiesterase inhibitor
Cannabinoid	Cannabis, synthetic cannabinoids	...	Increased sympathetic activity; vasodilatation and reflex tachycardia
Catecholamines	Epinephrine	...	β-Adrenergic agonist
	Isoproterenol	...	β-Adrenergic agonist
Decongestant	Phenylpropanolamine	...	α- and β-adrenergic agonist
Stimulants	Caffeine	...	Phosphodiesterase inhibitor
	Cocaine	...	Catecholamine excess; increased sympathetic tone; ischemia; hyperthermia; sodium and potassium channel blockade
	Amphetamine, methamphetamine, and derivatives	...	Catecholamine excess
Inotropes/vasodilators	Digoxin	0–4	Na ⁺ -K ⁺ -ATPase pump inhibitor
	Dobutamine	...	α- and β-adrenergic agonist
	Milrinone	...	Phosphodiesterase inhibitor

Πίνακας 3: Φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν/επιδεινώσουν AT

Οι στρατηγικές πρόληψης ή μείωσης του κινδύνου εμφάνισης AT από φάρμακα περιλαμβάνουν την αποφυγή μεγάλης χρήσης των διεγερτών, την παρακολούθηση των επιπέδων διγοξίνης στον ορό, ιδίως σε επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και σε περιπτώσεις φαρμάκων που υπάρχει αλληλεπίδραση και την αποφυγή συγκεντρώσεων θεοφυλλίνης στον ορό >20 μg/ml.

Η αντιμετώπιση της AT από φάρμακα μπορεί να περιλαμβάνει τη χορήγηση φαρμάκων για έλεγχο της συχνότητας και αντιαρρυθμικών φαρμάκων(πχ φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη, σοταλόλη, αμιωδαρόνη, ιβουτιλίδη), βηματοδότηση υπερκέρωσης, ablation με καθετήρα ή συγχρονισμένη καρδιοανάταξη σε περιπτώσεις αιμοδυναμικής αστάθειας. Η καρδιοανάταξη μπορεί να μην πετύχει σε περιπτώσεις όπου ο μηχανισμός της αρρυθμίας είναι ο αυξημένος αυτοματισμός. Κάποιες ATs μπορεί να τερματιστούν με αδενοσίνη. Η θεραπεία της πολυεστιακής AT πρέπει επίσης να περιλαμβάνει την αντιμετώπιση του υποκείμενου αιτίου και αναπλήρωση μαγνησίου. Σε περιπτώσεις τοξικού δακτυλιδισμού ίσως χρειαστούν και αντισώματα έναντι της διγοξίνης.

ΚΟΛΠΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΚΟΜΒΙΚΗ ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑ ΕΠΑΝΕΙΣΟΔΟΥ (AVNRT)

Η AVNRT είναι η πιο κοινή από τις κλασσικές παροξυσμικές υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες και χαρακτηρίζεται από ρυθμικά στενά συμπλέγματα QRS συχνά χωρίς ορατά κύματα P ή τα P εμφανίζονται ως μέρος του QRS συμπλέγματος(ύπαρξη ψευδό-R σε V1). Ο συνολικός επιπολασμός της υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας είναι 2.29/1000 άτομα, όπου περίπου το 60% είναι AVNRT.Το ποσοστό των περιπτώσεων που οφείλονται σε φάρμακα είναι άγνωστο.

Τα φάρμακα που έχουν αναφερθεί ότι μπορεί να πυροδοτήσουν AVNRT φαίνονται στον **Πίνακα 4**. Κάποια από αυτά όπως η θεοφυλλίνη δεν χρησιμοποιούνται πλέον ευρέως, ενώ άλλα όπως η καφεΐνη χρησιμοποιούνται συχνά.

Drug Class	Drug	Incidence, %	Mechanism
Amphetamine	Phenylpropanolamine	...	Sympathomimetic
Antipsychotic	Clozapine	...	Vagolytic effects
	Fluoxetine	...	...
Bronchodilators	Albuterol (nebulized)	0-21	β_2 -Adrenergic agonist (sympathomimetic)
	Theophylline	...	Adenosine receptor antagonist; phosphodiesterase inhibitor
Catecholamines	Dobutamine	0-12	β_1 -Adrenergic agonist (sympathomimetic)
Corticosteroid	Methylprednisolone	...	Rare, unclear mechanism, possibly intracellular electrolytes shift, repolarization abnormalities
Loop diuretic	Furosemide	...	Observed only in children; rapid fluid shift
Stimulant	Caffeine	...	Adenosine receptor antagonist; phosphodiesterase inhibitor
	Methylphenidate	...	Indirect sympathomimetic

Πίνακας 4: Φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν/επιδεινώσουν AVNRT

Η AVNRT συμβαίνει ως αποτέλεσμα ενός κυκλώματος επανεισόδου από δύο οδούς στον κολποκοιλιακό κόμβο. Έτσι το άτομο πρέπει να έχει το ανατομικό υπόστρωμα της διπλής οδού στον κ-κ κόμβο. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η ορθόδρομη αγωγή γίνεται από την βραδεία οδό και η αντίδρομη από την ταχεία οδό. Επειδή η ταχύτητα αγωγής στον κ-κ κόμβο επηρεάζεται από τον τόνο του συμπαθητικού και την αδρενεργική διέγερση σε επιρρεπή άτομα, φάρμακα που ενισχύουν την αγωγή στον κ-κ κόμβο μπορεί να πυροδοτήσουν AVNRT. Επίσης φάρμακα που προκαλούν πρώιμες διεγέρσεις μπορεί να πυροδοτήσουν AVNRT διαφοροποιώντας τις ανερέθιστες περιόδους της βραδείας και της ταχείας οδού, συνήθως αποκλείοντας την ταχεία οδό και επιτρέποντας την αγωγή στην βραδεία οδό με αποτέλεσμα την έναρξη της επανεισόδου. Για τα φάρμακα που προκαλούν AVNRT και οι δύο μηχανισμοί είναι πιθανόν παρόντες: ενίσχυση της ταχύτητας αγωγής στον κ-κ κόμβο και πρώιμες διεγέρσεις από τα φάρμακα που δρουν ως πυροδοτές.

Η αρχική αντιμετώπιση της AVNRT από φάρμακα περιλαμβάνει τη διακοπή του υπεύθυνου παράγοντα. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, τότε πρέπει να μειώνεται η δοσολογία/συχνότητα του υπεύθυνου φαρμάκου και να γίνεται, αν είναι δυνατό, παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του στον ορό. Για άμεση αντιμετώπιση, οι βαγοτονικοί χειρισμοί και η ενδοφλέβια αδενοσίνη είναι οι αρχικές στρατηγικές. Εάν αποτύχουν, τότε άλλες επιλογές είναι η ενδοφλέβια διλτιαζέμη, βεραπαμίλη ή β-αποκλειστές. Το ablation με καθετήρα στη βραδεία οδό του κ-κ κόμβου έχει υψηλά ποσοστά μακροπρόθεσμης επιτυχίας και χαμηλό κίνδυνο επιπλοκών.

ΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ

ΜΟΝΟΜΟΡΦΗ ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑ (VT)

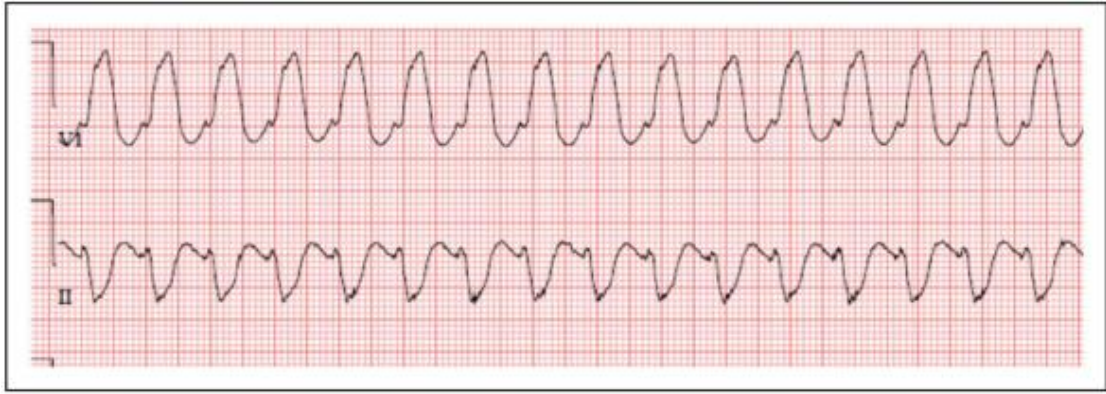
Η VT είναι ένας ρυθμός με ευρέα QRS συμπλέγματα (≥ 120 ms) με συχνότητα ≥ 100 bpm που συνήθως ρυθμικός. Η εμμένουσα VT διαρκεί ≥ 30 sec ή προκαλεί αιμοδυναμική αστάθεια. Η μονόμορφη VT έχει

μία μοναδική και σταθερή μορφολογία του QRS. Μπορεί να είναι ιδιοπαθής αλλά συχνά συμβαίνει σε ασθενείς με υποκείμενη δομική καρδιακή νόσο όπως στεφανιαία νόσο, μυοκαρδιοπάθεια(διηθητική, διατατική και υπερτροφική), σαρκοείδωση, μη-συμπαγές μυοκάρδιο αριστερής κοιλίας, συγγενείς καρδιοπάθειες και αρρυθμογόνο μυοκαρδιοπάθεια δεξιάς κοιλίας. Ανάλογα με την αιμοδυναμική απάντηση, τα συμπτώματα ποικίλουν από ήπιο αίσθημα παλμών μέχρι και αιφνίδια καρδιακή ανακοπή. Η VT είναι ένας ασταθής ρυθμός με υψηλό κίνδυνο μετάπτωσης σε VF και αιμοδυναμικής κατάρριψης.

Η μονόμορφη VT μπορεί ενίοτε να προκληθεί από φάρμακα(Πίνακας 5 και Σχήμα 3).

Drug Class	Drug	Incidence, %	Mechanism
Anesthetic	Bupivacaine	---	Inhibition of sodium channel conductance
	Ropivacaine	---	Inhibition of sodium channel conductance
Antiarrhythmic	Adenosine	Up to 5	Enhanced activity of the sympathetic nervous system via increased arterial chemoreceptor and baroreceptor activity; may also provoke myocardial ischemia resulting from coronary steal
	Amiodarone	---	Inhibition of sodium channel conductance
	Disopyramide	---	Inhibition of sodium channel conductance
	Flecainide	0-13	Inhibition of sodium channel conductance
	Ibutilide	0-9.8	---
	Nifedipil	3.7	---
	Procainamide	---	Inhibition of sodium channel conductance
	Propafenone	0-10	Inhibition of sodium channel conductance
	Sotalol	---	---
Anticancer	5-Fluorouracil	---	Coronary vasospasm
	Arsenic trioxide	---	---
	Anthracyclines	---	Myocyte necrosis
	Nivolumab	---	Myocarditis
	Trastuzumab	---	... (Precipitates heart failure)
Anticonvulsant	Lacosamide	---	---
Antidepressant	Bupropion	---	---
	Citalopram	---	---
	Desipramine	---	Inhibition of sodium channel conductance
	Imipramine	---	Inhibition of sodium channel conductance
	Trazadone	---	---
	Venlafaxine	---	---
Antimanic	Lithium	---	Inhibition of sodium channel conductance
Antiplatelet	Dipyridamole	0.03-0.8	---
Antipsychotic	Chlorpromazine	---	Inhibition of sodium channel conductance
	Thioridazine	---	---
β_2 -agonist	Terbutaline	0-15	Stimulation of β_2 -receptors, leading to ventricular ectopic activity
Ergot derivative	Ergonovine	---	Vasospasm
Herbal	Aconite alkaloids	---	Activation of myocardial sodium channels, increasing permeability to sodium and increasing ventricular automaticity
	Ginkgo biloba	---	---
Illicit	Cocaine	---	Sympathetic stimulation
Inotrope	Digoxin	Up to 7	Inhibition of the sodium-potassium-ATP pump, leading to increased intracellular calcium concentrations, resulting in afterdepolarizations and ventricular ectopic activity
	Dobutamine	0-15.7	Stimulation of β_1 -receptors, leading to ventricular ectopic activity
	Milrinone	0-9.5	Phosphodiesterase inhibition
Phosphodiesterase inhibitor	Theophylline	---	Phosphodiesterase inhibition, leading to elevated concentrations of cAMP, causing increased intracellular calcium concentrations, resulting in afterdepolarizations and ventricular ectopic activity
Sympathomimetic	Methamphetamine	---	Sympathetic stimulation
	Ephedrine	---	Sympathetic stimulation
Vasodilator	Levosimendan	---	Calcium sensitization, phosphodiesterase inhibition

Πίνακας 5: Φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν/επιδεινώσουν μονόμορφη VT



Σχήμα 3: VT σχετιζόμενη με λήψη φλεκαινίδης

Οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν ενεργοποίηση ή αναστολή των διαύλων νατρίου στο μυοκάρδιο, μεγάλη αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου, ενεργοποίηση των β_2 -υποδοχέων του μυοκαρδίου και πρόκληση στεφανιαίας ισχαιμίας. Η αναστολή των διαύλων νατρίου μειώνει την κοιλιακή ταχύτητα αγωγής και ανερεθιστότητα που μπορεί να προκαλέσει επανείσοδο. Ο μηχανισμός αυτός αποκτά μεγαλύτερη σημασία σε παρουσία ίνωσης (ουλή) όπως σε περίπτωση προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή μυοκαρδιοπάθειας. Η ισχυρή αναστολή των διαύλων νατρίου από τα αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης IC κατά Vaughan Williams (πχ φλεκαινίδη, προπαφαινόνη) μπορεί να οδηγήσει σε υψηλή επίπτωση θνησιμότητας από VT σε τέτοιους ασθενείς. Σε αντίθεση, η ενεργοποίηση των διαύλων νατρίου του μυοκαρδίου έχει ως αποτέλεσμα καθυστέρηση της κοιλιακής επαναπόλωσης και αυξάνει τον κοιλιακό αυτοματισμό. Μεγάλη αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου συμβαίνει σε ασθενείς με τοξικότητα από διγοξίνη (αναστολή της αντλίας K-Na) και θεοφυλλίνη (αναστολή φωσφοδιεστεράσης) που έχει ως αποτέλεσμα όψιμες μετεκπολώσεις και κοιλιακή εκτοπία (πυροδοτούμενη δραστηριότητα) που μπορεί να προκαλέσουν VT. Άλλοι μηχανισμοί πρόκλησης μονόμορφης VT από φάρμακα περιλαμβάνουν την στεφανιαία υποκλοπή σχετιζόμενη με τη χρήση αδενοσίνης και διπυριδαμόλης, που μπορεί να προκαλέσουν μυοκαρδιακή ισχαιμία, τη διέγερση των β_2 -υποδοχέων του μυοκαρδίου με αποτέλεσμα την πρόκληση κοιλιακής εκτοπίας (δοβουταμίνη, επινεφρίνη) και την εμφάνιση αρρυθμιών λόγω σπασμού των στεφανιαίων από φάρμακα, μυοκαρδίτιδας ή μυοκαρδιοπάθειας.

Η πρόληψη της εμφάνισης VT από φάρμακα μπορεί να επιτευχθεί με αποφυγή των υπεύθυνων φαρμάκων, προσεκτική επιλογή των ασθενών και προσαρμογή της δόσης. Τα αντιαρρυθμικά τάξης IC δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή με μυοκαρδιοπάθεια. Σε φάρμακα με στενό θεραπευτικό εύρος πρέπει να γίνεται παρακολούθηση των επιπέδων τους (πχ διγοξίνη, θεοφυλλίνη), ιδίως σε περιπτώσεις με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (διγοξίνη), υπομαγνησισαμία ή υποκαλσιαιμία. Τα επίπεδα ορού διγοξίνης πρέπει να διατηρούνται σε τιμές $<2 \text{ ng/ml}$ και της θεοφυλλίνης σε $<20 \text{ μg/ml}$.

Η αντιμετώπιση της μονόμορφης VT από φάρμακα εξαρτάται από την αιμοδυναμική σταθερότητα του ασθενούς. Σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς πρέπει να γίνεται επείγοντως συγχρονισμένη

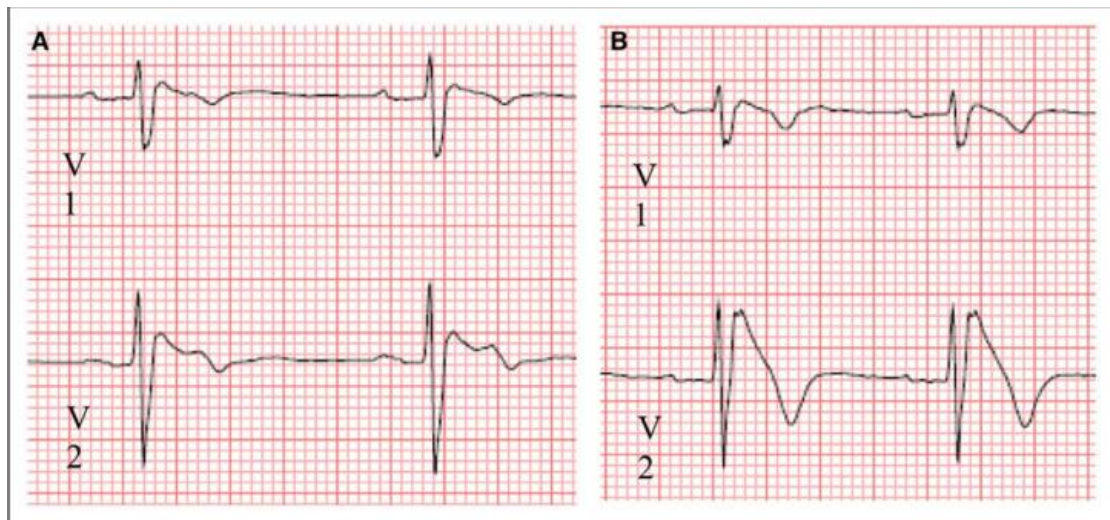
καρδιοανάταξη. Σε σταθερούς ασθενείς μπορεί να γίνει χορήγηση ενδοφλέβιας αμιωδαρόνης, λιδοκαΐνης ή προκαϊναμίδης καθώς και συγχρονισμένη καρδιοανάταξη εάν είναι απαραίτητο και αφού πρώτα δοθεί κατάλληλη αναισθησία. Σε ασθενείς με εμμένουσα VT από φλεκαϊνίδη έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία η χορήγηση ενδοφλέβιας λιδοκαΐνης μαζί με αμιωδαρόνη. Γαλάκτωμα λιπιδίων μπορεί, επίσης, να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις VT από βουπιβακαΐνη και τοπικά αναισθητικά.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ BRUGADA

Το σύνδρομο Brugada είναι μία κληρονομούμενη επικρατούσα αυτοσωμική καναλοπάθεια με χαρακτηριστικές ΗΚΓ αλλαγές και κίνδυνο για κοιλιακές αρρυθμίες. Μόνο ο τύπου 1 στο ΗΚΓ είναι διαγνωστικός για το σύνδρομο. Το σύνδρομο Brugada που προκαλείται από φάρμακα ορίζεται ως το φυσιολογικό ΗΚΓ πριν την έναρξη της θεραπείας και η εμφάνιση των χαρακτηριστικών του συνδρόμου στο ΗΚΓ μετά την έκθεση σε συγκεκριμένα φάρμακα, παρόλο που γενετικό υπόστρωμα μπορεί να είναι παρόν. Οι πιο κοινές γενετικές μεταλλάξεις στο σύνδρομο Brugada αφορούν στην απώλεια της λειτουργίας των διαύλων νατρίου των μυοκυττάρων (μετάλλαξη SCN5A). Άλλες μεταλλάξεις αφορούν στα γονίδια SCN10A, CACNA1C, CACNB2B και KCNJ8. Το σύνδρομο Brugada από φάρμακα μπορεί να αποκαλυφθεί από εκείνα που επηρεάζουν τα ρεύματα νατρίου (το πιο κοινό), καλίου ή ασβεστίου στην κοιλία (**Πίνακας 6 και Σχήμα 4**). Μια λεπτομερής λίστα των φαρμάκων που πρέπει να αποφεύγονται στο σύνδρομο Brugada είναι διαθέσιμη στο διαδίκτυο. Πολλοί ασθενείς με σύνδρομο Brugada από φάρμακα έχουν, επίσης, αυτόματο τύπο στο ΗΚΓ κατά την συνεχή περιπατητική καταγραφή του ρυθμού.

Drug Class	Drugs	Incidence of Drug- Induced Brugada Syndrome, %	Incidence of Ventricular Arrhythmias, %	Mechanism of Action
Antiarrhythmic drugs	Ajmaline	39–48.2*	0.15–1.8 (adults)* 10 (children)*	I_{Na} blockade
	Pilsicainide	...	11–18*	
	Flecainide	...	...	
	Procainamide	...	...	
	Propafenone	...	...	
Tricyclic antidepressants	Amitriptyline	2.3–15.3†	0	I_{Na} blockade
	Desipramine			
	Imipramine			
	Nortriptyline			
Anesthetics/analgesics	Bupivacaine	...	...	I_{Na} blockade
	Procaine		...	
	Propofol		...	
Miscellaneous	Alcohol	...	...	$I_{Ca,L}$ blockade
	Cocaine	...	...	I_{Na} blockade
	Lithium	...	...	I_{Na} blockade
	Loxapine	...	...	I_{Na} blockade
	Oxcarbazepine	...	...	I_{Na} blockade
	Trifluoperazine	...	...	I_{Na} blockade

Πίνακας 6: Συνήθη φάρμακα που σχετίζονται με το σύνδρομο Brugada



Σχήμα 4: Τύπος 2 συνδρόμου Brugada (A) και τύπος 1 (B) στον ίδιο ασθενή μετά τη χορήγηση φλεκαϊνίδης

Οι αλλαγές στο ΗΚΓ στο σύνδρομο Brugada οφείλονται στη διατοιχωματική διασπορά της επαναπόλωσης, ιδιαίτερα στον RVOT, όπως επίσης και στη μειωμένη ταχύτητα αγωγής στο επικάρδιο του RVOT. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε συχνά ζεύγη έκτακτων συστολών που μπορεί να αποτελέσουν το έναυσμα για κοιλιακές αρρυθμίες.

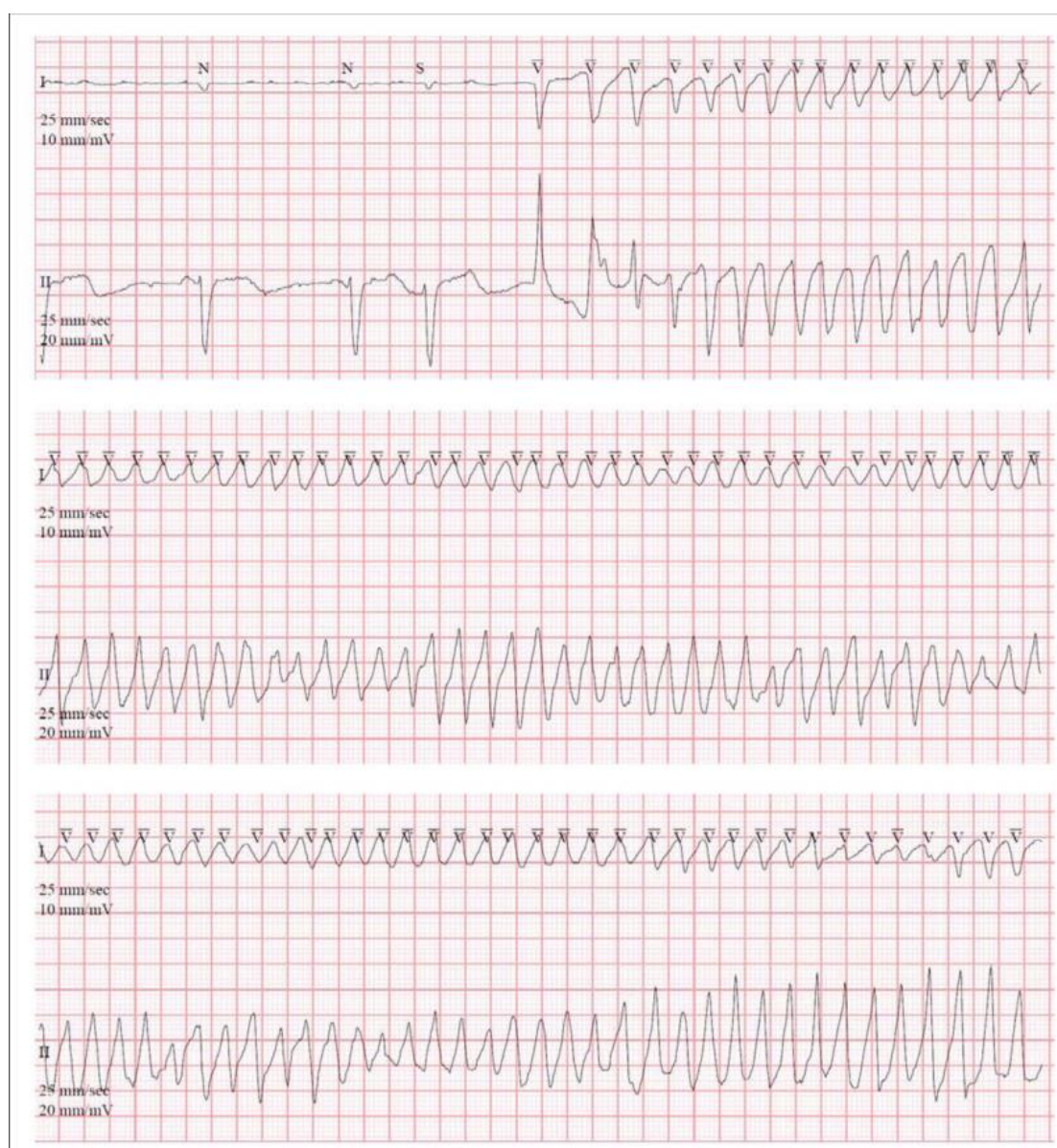
Το σύνδρομο Brugada από φάρμακα συχνά είναι ασυμπτωματικό. Όμως, συγκοπή, VT και VF μπορεί να συμβούν, με την έναρξη των συμπτωμάτων να ποικίλει από εβδομάδες έως χρόνια (αλλά σπανια <72 ώρες) από την έναρξη λήψης του φαρμάκου. Ο πυρετός μπορεί να προκαλέσει αλλαγές τύπου Brugada στο ΗΚΓ και να πυροδοτήσει κοιλιακές αρρυθμίες. Ο συνολικός κίνδυνος για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο από σύνδρομο Brugada από φάρμακα είναι περίπου 0.08%/έτος, χαμηλότερος από εκείνον που σχετίζεται με το σύνδρομο Brugada.

Η αντιμετώπιση του συνδρόμου Brugada από φάρμακα περιλαμβάνει τη διακοπή του υπεύθυνου παράγοντα. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ΗΚΓ χαρακτηριστικά τύπου Brugada με περιπατητική καταγραφή έτσι ώστε να αποκλειστεί και η περίπτωση λανθάνουσας (κρυμμένης) μορφής του συνδρόμου. VT σε σύνδρομο Brugada από φάρμακα πρέπει να αντιμετωπίζεται με απινίδωση/καρδιομετατροπή ή με αμιοδαρόνη. Η προκαϊναμίδη πρέπει να αποφεύγεται γιατί ενισχύει την αναστολή των διαύλων νατρίου και μπορεί να προκαλέσει κοιλιακές αρρυθμίες. Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με σύνδρομο Brugada από φάρμακα πρέπει να βρίσκονται υπό παρακολούθηση χωρίς παρέμβαση και να αποφεύγουν τους παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση του συνδρόμου. Ο ρόλος της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης στην πρόκληση VF για διαστρωμάτωση κινδύνου είναι ασαφής. ICD ενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανακοπής, εμμένουσας VT ή συγκοπής και αυτόματο τύπου 1 ΗΚΓ, και ίσως ενδείκνυται σε ασθενείς με εμφάνιση VT κατά τη διάρκεια ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης. Για τους ασθενείς που είναι υποψήφιοι για υποδόριο ICD, παρακολούθηση πρέπει να γίνεται κατά τη διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου έτσι ώστε να αποκλειστούν περιπτώσεις απρόσφορης αίσθησης και εκφόρτισης. Το

επικαρδιακό ablation με καθετήρα στον RVOT και η κινιδίνη είναι θεραπευτικές επιλογές σε επιλεγμένους ασθενείς.

TORSADES DE POINTES (TdP)

Η TdP είναι μία πολύμορφη VT που σχετίζεται με παράταση του QT διαστήματος (**Σχήμα 5**). Η TdP μπορεί να είναι κληρονομική (συγγενές σύνδρομο μακρού QT) ή επίκτητη όπου το πιο συχνό αίτιο είναι τα φάρμακα. Φάρμακα όπως η τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, γκρεπαφλοξασίνη και λεβομεθανύλη αποσύρθηκαν από την αμερικανική και άλλες αγορές λόγω των θανάτων σχετιζόμενων με TdP. Όμως >200 φάρμακα παραμένουν διαθέσιμα με το ενδεχόμενο να προκαλέσουν TdP. Φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT και είναι γνωστό ότι μπορεί να προκαλέσουν TdP φαίνονται στον **Πίνακα 7**.



Σχήμα 5: TdP σε ασθενή που λαμβάνει δοφετιλίδη (συνέβη μετά τη δεύτερη δόση)

Drug Class	Drug	Incidence, %	Mechanism
Anesthetic	Propofol	1.93/million	I_{Kr} and I_{Ks} inhibition
	Sevoflurane	...	
Antiarrhythmic	Amiodarone	0.7–1.5*	I_{Kr} inhibition
	Disopyramide	...	I_{Kr} inhibition
	Dofetilide	1–10†	I_{Kr} inhibition, I_{NaL} augmentation
	Dronedarone	<0.1	I_{Kr} inhibition
	Flecainide	...	I_{Kr} inhibition
	Hydroquinidine	...	I_{Kr} inhibition
	Ibutilide	1.2–11.5	I_{Kr} inhibition, I_{NaL} augmentation
	Procainamide	0.3–6	I_{Kr} inhibition‡
	Quinidine	2–12	I_{Kr} , I_{Ks} and I_{NaL} inhibition
	Sotalol	0.2–23.6	I_{Kr} inhibition, § I_{NaL} augmentation§
Antibiotic	Azithromycin	0.97†	I_{Kr} inhibition, I_{NaL} augmentation
	Ciprofloxacin	...	I_{Kr} inhibition
	Clarithromycin	...	I_{Kr} inhibition
	Erythromycin	0.4	I_{Kr} inhibition, I_{NaL} augmentation
	Levofloxacin	0.2	I_{Kr} inhibition
	Moxifloxacin	...	I_{Kr} inhibition
	Roxithromycin	...	I_{Kr} inhibition
Anticancer	Aclarubicin	...	—
	Arsenic trioxide	...	Inhibition of I_{Kr} trafficking
	Oxaliplatin	0.07	...
	Vandetanib	1.4–2.1	I_{Kr} inhibition
Antidepressant (SSRI)	Citalopram	...	I_{Kr} inhibition and inhibition of I_{Kr} trafficking
	Escitalopram	...	I_{Kr} inhibition and inhibition of I_{Kr} trafficking
Antiemetic	Droperidol	<0.1	I_{Kr} inhibition
	Ondansetron	...	I_{Kr} inhibition
Antifungal	Fluconazole	...	I_{Kr} inhibition and inhibition of I_{Kr} trafficking
	Pentamidine	Up to 21	Inhibition of I_{Kr} trafficking
Antimalarial	Chloroquine	...	I_{Kr} inhibition
	Hydroxychloroquine	...	I_{Kr} inhibition
	Halofantrine	...	I_{Kr} inhibition
Antipsychotic	Chlorpromazine	...	I_{Kr} inhibition
	Haloperidol	3.6	I_{Kr} inhibition
	Levomopromazine	...	...
	Levosulpride	...	...
	Pimozide	...	I_{Kr} inhibition
	Sulpiride	...	...
	Sultopride	...	...
	Thioridazine	...	I_{Kr} inhibition, I_{NaL} augmentation
Cholinesterase inhibitor	Donepezil	...	I_{Kr} inhibition
Coronary vasodilator	Papaverine HCL	...	I_{Kr} inhibition¶
Illicit	Cocaine	...	I_{Kr} inhibition
Muscle relaxant	Terodiline	...	I_{Kr} inhibition
Opioid agonist	Methadone	...	I_{Kr} inhibition

Πίνακας 7: Φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT και είναι γνωστό ότι μπορεί να προκαλέσουν TdP.

Drug Class	Drug	Incidence, %	Mechanism
Phosphodiesterase-3 inhibitor	Anagrelide	...	...
	Cilostazol	...	...
Psychoactive	ibogaine	...	I_{Kr} inhibition
Toxin	Cesium chloride	...	I_{Kr} inhibition
Vasoconstrictor	Terlipressin	...	...

Πίνακα 7 (συνέχεια)

Η επίπτωση της TdP στο γενικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή αλλά έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται από 2.5 και 4.0 ανά 1 εκατομμύριο άνθρωπο-έτη σε άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα, σε 4.0 ανά 100.000 άτομα ετησίως. Η επίπτωση της TdP, σε ασθενείς που βρισκόταν σε μονάδες εντατικής και προχωρημένης φροντίδας ενηλίκων σε μια περίοδο 2 μηνών, ήταν 0.07% και 6% των καρδιακών ανακοπών προκληθήκαν από TdP. Η πραγματική επίπτωση στο γενικό πληθυσμό είναι δύσκολο να υπολογιστεί και μάλλον υποεκτιμάται λόγω της μη-επίσημης καταγραφής των περιστατικών και του γεγονότος ότι πολλοί ασθενείς με TdP δε θα επιβιώσουν για να φτάσουν στο νοσοκομείο.

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας με τον COVID-19 στις αρχές του 2020 χρησιμοποιήθηκαν η χλωροκίνη, η υδροξυχλωροκίνη και η αζιθρομυκίνη, φάρμακα που είναι γνωστό ότι μπορεί να παρατείνουν το QT και να προκαλέσουν TdP. Έχει αναφερθεί ότι η TdP σχετίζεται με τη χρήση υδροξυχλωροκίνης ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με αζιθρομυκίνη σε ασθενείς με COVID-19. Η συνολική επίπτωση της παράτασης του QT σχετιζόμενης με υδροξυχλωροκίνη ή χλωροκίνη είναι περίπου 10% και αυξάνει όταν προστίθεται και η αζιθρομυκίνη στη θεραπεία. Επίσης άλλα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν για τον COVID-19 (loripinavir/ritonavir) μπορεί να παρατείνουν το QT και να προκαλέσουν TdP.

Τα φάρμακα προκαλούν TdP πρωτίστως μέσω της αναστολής του ταχέως σκέλους του όψιμου επανορθωτικού ρεύματος καλίου (IKr), με αποτέλεσμα την αύξηση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας και την αύξηση της επιρρέπειας σε πρώιμες μετεκπολώσεις που μπορεί να πυροδοτήσουν TdP μέσω της φάσης 2 επανεισόδου. Κάποια φάρμακα όπως η δοφετιλίδη, η ιβουτιλίδη, η d-σοταλόλη, η θειοριδαζίνη και η ερυθρομυκίνη επίσης αυξάνουν τη διάρκεια του κοιλιακού δυναμικού ενέργειας εν μέρη μέσω ενίσχυσης του όψιμου ρεύματος νατρίου (INa late). Για κάποια από αυτά τα φάρμακα αυτό έχει να κάνει με επιδράσεις στο μονοπάτι του φωσφοϊνοσιτιδίου 3-κινάσης. Η διάρκεια του δυναμικού ενέργειας ποικίλει ανάμεσα στα κύτταρα του κοιλιακού επικαρδίου, μυοκαρδίου και ενδοκαρδίου εξαιτίας διαφορών στις πυκνότητες των ιοντικών ρευμάτων. Ο κίνδυνος για TdP είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με αυξημένη διατοιχωματική διασπορά/ετερογένεια της επαναπόλωσης, η οποία μπορεί να προκληθεί από πολλά φάρμακα που επάγουν TdP. Σε αντίθεση με τα αντιαρρυθμικά φάρμακα κινιδίνη και σοταλόλη, η αμιωδαρόνη δεν αυξάνει τη διασπορά της κοιλιακής επαναπόλωσης, γεγονός που εν μέρη δικαιολογεί την μικρότερη επίπτωση TdP από αυτήν.

Η επαναπόλωση εξαρτάται από την ισορροπία της λειτουργίας του IKr, του βραδέως σκέλους του όψιμου επανορθωτικού ρεύματος καλίου (IKs), του INa late και άλλων ιοντικών ρευμάτων. Όταν υπάρχει ανωμαλία ή αναστολή ενός από αυτά, τότε η επαναπόλωση παραμένει φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική. Όταν, όμως, υπάρχει η παρουσία και ενός άλλου επιπρόσθετου επιβαρυντικού παράγοντα (πχ φαρμάκου αναστολέα του IKr, υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία), τότε επηρεάζεται η επαναπόλωση και παρατείνεται το διάστημα QT με αύξηση του κινδύνου για TdP.

Παρόλο που η TdP είναι συχνά παροδική, αυτοπεριοριζόμενη και αυτομάτως τερματιζόμενη, μπορεί να εξελιχτεί σε VF και να προκαλέσει αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Κάποια φάρμακα όπως τυπικοί και

άτυποι αντιψυχωτικοί παράγοντες, φλουοροκινολόνες και μακρολίδια έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο ή για καρδιαγγειακό θάνατο, ενδεχομένως λόγω TdP.

Η TdP από φάρμακα είναι σπάνια σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου. Τέτοιοι παράγοντες είναι: $QTc > 500$ msec, αύξηση $QTc \geq 60$ msec από την τιμή προ θεραπείας με το φάρμακο, γυναικείο φύλο, ηλικία > 65 ετών, βραδυκαρδία, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία, υπασβεστιαιμία, HFrEF, ταυτόχρονη χρήση ≥ 2 φαρμάκων που παρατείνουν το QT, ιστορικό TdP από φάρμακο. Καταστάσεις που αυξάνουν τα επίπεδα στον ορό των φαρμάκων που παρατείνουν το QT είναι: αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα, ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση, ύπαρξη νεφρικής ή ηπατικής νόσου. Κάποιοι ασθενείς με εμφάνιση TdP από φάρμακα μπορεί να έχουν γενετική προδιάθεση: σχεδόν 30% των ασθενών με παράταση του QT από φάρμακα έχουν μεταλλάξεις για 1 από τα 5 κύρια γονίδια για το σύνδρομο μακρού QT και η παράταση του QT μπορεί να αποκαλυφθεί όταν οι ασθενείς αυτοί λάβουν ένα φάρμακο που επίσης παρατείνει το διάστημα QT. Μάλλον θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ένα άθροισμα γενετικών μεταβλητών που ίσως να αυξάνει τον κίνδυνο για TdP από φάρμακα. Προς το παρόν δεν συστήνεται γενικός γενετικός έλεγχος για πρόβλεψη εμφάνισης TdP από φάρμακα.

Το ενδεχόμενο εμφάνισης TdP από φάρμακα μπορεί να μειωθεί διορθώνοντας τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου. Σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που παρατείνουν το QT πρέπει τα επίπεδα ορού του καλίου και μαγνησίου να είναι > 4.0 mEq/L και > 2.0 mg/dL αντίστοιχα. Επίσης θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση τέτοιων φαρμάκων με άλλα που αναστέλλουν το μεταβολισμό τους. Σε νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να γίνεται κατάλληλη προσαρμογή των δόσεων.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν TdP, ειδικά σε αυτούς με παράγοντες κινδύνου, πρέπει να ελέγχεται το διάστημα QTc και να διατηρείται σε τιμές < 500 msec σε απουσία διεύρυνσης του QRS. Πριν την έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται ένα ΗΚΓ αναφοράς εάν είναι δυνατόν. Σε αντίστοιχους νοσηλευόμενους ασθενείς πρέπει να ελέγχεται το διάστημα QT καθημερινά, κατά προτίμηση με ΗΚΓ 12 απαγωγών ή έστω με μονής απαγωγής ΗΚΓ strip. Εάν είναι διαθέσιμο, συστήνεται η ύπαρξη ηχητικής ειδοποίησης σε περίπτωση παράτασης του QT κατόπιν αυτόματου υπολογισμού του από το monitor. Σε περίπτωση μακροχρόνιας λήψης φαρμάκων που μπορεί να πυροδοτήσουν TdP πρέπει να γίνεται ΗΚΓ 12 απαγωγών κάθε 3-6 μήνες, ιδίως εάν υπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου. Στην περίπτωση της μεθαδόνης πρέπει να γίνεται ένα ΗΚΓ αναφοράς κατά την έναρξη του προγράμματος θεραπείας με οπιοειδές και εκ νέου μέσα σε 30 μέρες σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου. ΗΚΓ πρέπει να γίνεται ετησίως ή όταν η δόση της μεθαδόνης ξεπερνάει τα 120 mg καθημερινά. Επίσης ο έλεγχος του QT διαστήματος μπορεί να γίνεται με τη χρήση φορητών (wearable) ΗΚΓ συσκευών με δυνατότητα απομακρυσμένης παρακολούθησης. Με την ίδια λογική έχουν δημιουργηθεί και υπολογιστικά συστήματα που: ελέγχουν τα ηλεκτροκαρδιογραφήματα και προειδοποιούν τον ιατρό σε περίπτωση που βρεθεί $QTc \geq 500$ msec, υπενθυμίζουν το ιστορικό ύπαρξης παράτασης του QT σε περίπτωση συνταγογράφησης φαρμάκων που το παρατείνουν και

υπολογίζουν ασθενείς με μέτριο-υψηλό κίνδυνο για παράταση του QT βάσει σκορ σε περίπτωση χορήγησης φαρμάκων που αυξάνουν το QT.

Η αρχική αντιμετώπιση της TdP από φάρμακα περιλαμβάνει τη διάκρισή της από τη μονόμορφη VT, τη μη-TdP πολύμορφη VT και την short-coupled VT. Πρέπει να διακόπτεται το υπεύθυνο φάρμακο και να διορθώνονται η υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία και υπασβεστιαίμία. Σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με TdP πρέπει να γίνεται απινίδωση. Ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου 1-2 g, με επανάληψη αν χρειαστεί, μπορεί να τερματίσει μία αιμοδυναμικά σταθερή TdP, ανεξάρτητα από τα επίπεδα μαγνησίου στον ορό, πιθανώς λόγω της καταστολής των πρώιμων μετεκπολώσεων μέσω της αναστολής των διαύλων ασβεστίου. Για ασθενείς με επαναλαμβανόμενη TdP που σχετίζεται με βραδυκαρδία και ανθεκτική στη χορήγηση ενδοφλέβιου μαγνησίου, η βηματοδότηση υπερκέρρασης ή η ισοπροτερενόλη ίσως τερματίσουν την ταχυκαρδία αυξάνοντας τη συχνότητα και βραχύνοντας το διάστημα QT. Σε ασθενείς με σύνδρομο μακρού QT 2 ή 3, η μεξιλετίνη μπορεί να βραχύνει το διάστημα QT. Σε ασθενείς χωρίς σύνδρομο μακρού QT, η από του στόματος μεξιλετίνη 200-450 mg καθημερινά μπορεί να αποτρέψει την επανεμφάνιση TdP που είναι ανθεκτική στη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου, στη χορήγηση ενδοφλέβιου μαγνησίου και στη διόρθωση των ΗΚΓ ανωμαλιών. Προ-θεραπεία με υψηλές δόσεις θειικού μαγνησίου (5g σε μία ώρα) έχει χρησιμοποιηθεί για να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης TdP που σχετίζεται με λήψη ιβουτιλίδης.

ΒΡΑΧΥΝΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ QT

Το σύνδρομο βραχέως QT είναι μία σπάνια συγγενής καναλοπάθεια που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Κοιλιακή προ-αρρυθμία ή αιφνίδιος καρδιακός θάνατος από φάρμακα που βραχύνουν το διάστημα QT δεν έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία και δεν υπάρχουν δημοσιευμένες συστάσεις για αποφυγή φαρμάκων που βραχύνουν το QT σε αυτόν τον πληθυσμό. Όμως, φαίνεται συνετό να αποφεύγονται φάρμακα που βραχύνουν το QT σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέως QT, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητα. Τέτοια φάρμακα είναι κάποια αντιεπιληπτικά (πριμιδόνη, λαμοτριγίνη, φαινυτοΐνη και ρουφιναμίδη), οι γλυκοζίτες της δακτυλίτιδας, αντιαρρυθμικά τάξης IB (λιδοκαΐνη, μεξιλετίνη) και επανορθωτικοί παράγοντες του καλίου όπως η πινασιδίουλη, levcromakalim και η νικορανδίουλη.