

KISA SÜRELİ ROKSİTROMİSİN TEDAVİSİNİN QT UZUNLUĞU ve DISPERSİYONU ÜZERİNE ETKİLERİ

Ersel Onrat* ✧ Mete Alpaslan* ✧ Ayşe Orman**

ÖZET

QT uzaması ve QT dispersiyonunda artma ventriküler aritmilere ve ani ölümlere neden olabilmektedir. Makrolid grubu antibiyotiklerin de (eritromisin ve klaritromisin) dahil olduğu bazı ilaçlar QT süresini uzatarak torsades de pointes tipi ventriküler aritmi yapabilmektedir. Bu çalışmada kısa süreli roksitromisin tedavisinin QT, hıza göre düzeltilmiş QT (QTc), QT dispersiyonu (QTd) ve QTc dispersiyonu (QTcd) üzerine olan etkilerini inceledik. Üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle roksitromisin tedavisi başlanan 28 hastanın (ortalama yaş 53 + 13 yıl, 16'sı erkek) tedavi öncesi ve sonrası elektrokardiyografileri 50 mm/s hızla çekildi. Tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen QTmaks, QTmin, QTcmax, QTcmin, QTd ve QTcd süreleri karşılaştırıldı. Roksitromisin tedavisi ile QT, QTd ve QTcd sürelerinde değişiklik olmamasına rağmen, QTc süresinde artış saptandı. Bu sonucu roksitromisin tedavisinin homojen olarak (tüm derivasyonlarda) QT artışı oluşturmasına bağladık. Sonuç olarak kardiyovasküler sistem hastalığı olup, QT süresini uzatan ilaç alanlarda roksitromisin tedavisi verilirken ventriküler aritmi yönünden dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Roksitromisin, QT Dispersiyonu

SUMMARY

EFFECTS OF SHORT-TERM ROXITHROMYCIN THERAPY ON QT

QT prolongation and QT dispersion may result in ventricular arrhythmias and sudden death. Some drugs, including macrolide-type antibiotics (erythromycin and clarithromycin), can cause ventricular arrhythmias (torsades de pointes) by prolonging the QT interval. Our aim in this study was to investigate the effects of short-term roxithromycin therapy on QTmax, QTcmax, QT dispersion (QTd) and QTc dispersion (QTcd). Twenty-eight patients (mean age 53 + 13 years, 16 men) under roxithromycin therapy for upper respiratory tract infection were included in the study. Electrocardiograms (ECG) were recorded at a paper speed of 50 mm/s before and immediately after therapy. QTmax, QTmin, QTcmax, QTd, and QTcd intervals were measured. Although there were no changes in QT, QTc, and QTcd, QTcmax was prolonged. We believe this was due to a homogenous increase (in all derivations) of the QT interval caused by roxithromycin. In conclusion, roxithromycin should be administered with caution to patients with cardiovascular disease and those using drugs that may potentially prolong the QT interval.

Key Words: Roxithromycin, QT Dispersion

*Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı.

**Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı.

Yüzey elektrokardiyografisinden (EKG) ölçülen QT uzunluğu ve QT dispersiyonu (QTd, farklı derivasyonlardan ölçülen en uzun QT ile en kısa QT süresi arasındaki fark) ventriküler repolarizasyonun heterojenliğini yansıtır. Komşu miyokard bölgelerindeki repolarizasyon heterojenliği reentri mekanizmalarıyla ventriküler aritmi (torsades de pointes) ve ani ölüme yol açabilir. İskemik kalp hastalıklarında kalp hızına göre düzeltilmiş QT (QTc, $QTc=QT/RR^{1/2}$) uzamasının ventriküler aritmilere ve ani ölüme neden olduğu gösterilmiştir. Bazı antibiyotik (eritromisin, trimetoprim-sulfometaksazol), bazı antifungal, antipsikotik (thioridazine, klorpromazin), antiaritmik (sotalol, amiodarone, disopyramide, kinidin), antihistaminik (astemizol, terfenadine) ve probucol gibi ilaçlar da QT süresini uzatarak torsades de pointes oluşturabilmektedir. Bu aritmi özellikle hipokalemi, hipokalsemi veya hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları olduğunda daha kolay ortaya çıkmaktadır. Torsades de pointes ise hemodinamik bozukluk ve ventriküler fibrilasyon ile ani ölüme neden olabilmektedir. QTd 12-derivasyonlu yüzey EKG'sinde maksimum QT süresinden (QTmaks) minimum QT süresinden (QTmin) çıkartılması ile hesaplanır (1-5).

Makrolid grubu antibiyotiklerden eritromisin ve klaritromisin QT süresini uzatarak torsa de pointes tipi ventriküler taşikardi yapabildiği bilinmektedir (6-8). Yeni nesil makrolidlerden olup son yıllarda yaygın kullanılmaya başlanan roksitromisin ise QT süresini uzattığı sadece bir vaka da bildirilmiştir (9). Roksitromisin tedavisinin QT parametreleri üzerindeki etkileri araştırılmamıştır. Bu çalışmadaki amacımız son yıllarda klinik kullanımı çok yaygınlaşmış olan kısa süreli oral roksitromisin tedavisinin QT uzunluğu ve dispersiyonu üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Çalışma grubu: Üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle 7 günlük oral roksitromisin tedavisi başlanan 16'sı erkek 28 hasta (ortalama yaş 53 ± 13) çalışmaya alındı. Tedavi öncesinde tüm hastaların tıbbi öyküleri alındı, tam fizik muayeneleri yapıldı, serum sodyum ve potasyum düzeyleri

ölçüldü. Diabetes mellitus, kalp yetmezliği, kapak hastalığı, iskemik kalp hastalığı, atriyal fibrilasyonu olan olgular ile QT süresini uzattığı bilinen ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalara tedavi boyunca 300mg/gün dozunda, toplam 2100 mg roksitromisin verildi.

Roksitromisin tedavisine başlamadan önce ve tedavinin son günü, hastaların 50 mm/sn hızında 12-derivasyonlu EKG'leri çekildi. QT intervali elle bir kardiyolog tarafından ölçüldü. Tüm derivasyonlarda QRS kompleksinin başlangıç noktası ile T dalgasının TP izoelektrik çizgisine dönüş noktası arasındaki mesafe QT aralığı olarak kabul edildi. U dalgası olan derivasyonlarda T dalgasının sonu, T ile U dalgaları arasındaki en düşük nokta olarak alındı. T dalgasının sonunun belirlenemediği derivasyonlar çalışma dışı bırakıldı. En az 8 derivasyondan QT ölçümü yapılabilen EKG'ler değerlendirmeye alındı. Ölçülen QTmaks ve QTmin arasındaki fark QTd olarak kabul edildi. QT süreleri Bazzet's formülü kullanılarak kalp hızına göre düzeltildi ($QTc=QT/RR^{1/2}$). QTc dispersiyonu da ($QTcd=QTcmaks-QTcmin$) olarak hesaplandı. Tedavi öncesi ile tedavinin son günü ölçülen QTmaks, QTcmaks, QTc, QTd ve QTcd değerleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz: Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. İstatistiksel analizler "SPSS for Windows 6.0" istatistik programı ile yapıldı. Roksitromisin tedavisi öncesi ve sonrasındaki QT parametreleri eşleştirilmiş t testi ile karşılaştırıldı. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Hastaların QT parametreleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Her iki ölçümde de kalp hızları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p < 0.05$). Hastaların tedavisi öncesi ve sonrası QT değerleri sırasıyla QTmaks için 377 ± 25 ms ve 385 ± 27 ms; QTmin için 350 ± 23 ms ve 354 ± 23 ms; QTd için 28 ± 10 ms ve 32 ± 12 ms; QTcd için 426 ± 21 ms ve 435 ± 23 ms olarak hesaplandı. Bu parametreler yönünden tedavi öncesi ve sonrası değerler arasındaki fark anlamlı değildi ($p > 0.05$). Buna karşı maksimum QTc tedavi öncesinde 426

Tablo 1: Kısa süreli roksitromisin tedavisinin QT parametreleri üzerine olan etkisi.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Kalp hızı, /dakika	78 + 11	77 + 11	0.894
Maksimum QT, ms	377 + 25	385 + 27	0.054
Minimum QT, ms	350 + 23	354 + 23	0.277
QT dispersiyonu, ms	28 + 10	32 + 12	0.126
Maksimum QTc, ms	426 + 21	435 + 23	0.014
QTc dispersiyonu, ms	31 + 10	36 + 13	0.106

P <0.05 anlamlı.

± 21 ms iken, tedavi sonrası 435 ± 23 ms'ye uzadı (p >0.05).

TARTIŞMA

Bazı makrolid grubu antibiyotiklerin QT intervalini uzatarak ventriküler aritmilere neden olabildikleri bilinmektedir. Eritromisin'in QT uzamasının yanı sıra QTd artışına da yol açtığı gösterilmiştir (10). QT süresini uzatan ilaç kullanan hastaların antibiyotik tedavisine ihtiyaç duymaları halinde makrolid grubu antibiyotiklerden (eritromisin, klaritromisin, roksitromisin) kaçınarak diğer alternatif antibiyotik tedavilerinin tercih edilmesi önerilmektedir. Özellikle antiaritmik tedavi alan olgularda makrolid grubu antibiyotiklerle tedavi tercih edilmemelidir (2,6-8).

Makrolid grubu ilaçlar değişen oranlarda sitokrom p450 sistemini inaktive etmektedir. Özellikle sisaprid, pimozid, terfenadin ve astemizol gibi QT intervalini uzatan diğer ilaçlarla beraber kullanıldıklarında sitokrom p450 sistemi inhibe olmakta ve bu ilaçların metabolizması yavaşlayarak serum düzeyleri artmakta, bu da ciddi ventriküler aritmilere neden olabilmektedir. Eritromisin roksitromisine göre daha fazla oranda sitokrom p450 sistemini inhibe etmektedir (11,12). Ayrıca eritromisin'in hızlı potasyum kanallarını da bloke ederek QT intervalini uzatabildiği gösterilmiştir (13).

Bugüne kadar roksitromisin'in QT üzerine olan etkisi araştırılmamıştır. Woywodt ve arkadaşları ise roksitromisin tedavisinin bir olguda QT süre-

sini uzattığını bildirmiştir (9). Fakat bu hastadaki QT interval uzaması sadece roksitromisin kullanımının bir sonucu olmayabilir. Digoksin ve amiodaron almakta olan hastanın tedavisine roksitromisin eklenmiş, bu da digoksin ile amiodaronun QT intervalini uzatıcı etkisini artırmış olabilir. Çalışma grubumuzdaki hastaların hiçbiri QT süresini uzatabilecek ek ilaç almıyordu. Hastaların hiçbirinde tedavi öncesi ve sonrası QT, QTd, QTcd değerlerinde anlamlı artış saptamadık. Fakat kalp hızına göre düzeltilmiş QT süresinde anlamlı düzeyde artış gözledik. Bu da bize roksitromisin tedavisinin QT intervalini uzattığını ancak bu uzatmanın birçok derivasyonda birden (homojen) olması nedeniyle QT dispersiyonunun anlamlı derecede artmadığını göstermektedir. Eritromisin kullanımı sonucu gelişen QT süresindeki artış ise heterojen olduğundan hem QTc hem de QTcd ve QTcd sürelerinde olmaktadır (10).

Sonuç olarak kısa süreli roksitromisin tedavisi homojen olarak QTc süresinde uzamaya neden olmaktadır. Fakat bu uzama homojen olduğu için QTd ve QTcd değişmemektedir. Ventriküler aritmilerin ön belirleyicisi olan QTd ve QTcd sürelerinde artış olmamasına rağmen, QTc süresinin artmaması roksitromisin'in kardiyovasküler sistem hastalıklarında ve QT süresini uzatan diğer ilaçlarla beraber kullanılması durumunda dikkatli olunmasını ve hastaların yakın EKG takibi yapılmasını gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK. Assesment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: The Strong Heart Study. *Circulation* 2000;101:61-6.
2. Faber TS, Zehender M, Just H, Drug-induced torsades de pointes. Incidence, management and prevention. *Drug Saf* 1994;11:463-76.
3. Haapalathi P, Makijarvi K, Korhonen P, et al. Magnetocardiographic QT dispersion during cardiovascular autonomic function tests. *Basic Res Cardiol* 2000;95:424-30.
4. Curry P, Fitchett D, Stubbs W, Krikler D. Ventricular arrhythmias and hypokalaemia. *Lancet* 1976;2:231-33.
5. Puddu PE, Bourassa MG. Prediction of sudden death from QTc interval prolongations in patients with chronic ischemic heart disease. *J Electrocardiol* 1986;19:203-11.
6. Kamochi H, Nii T, Eguchi K et al. Clarithromycin associated with torsades de pointes. *Jpn Circ J* 1999;63:421-2.
7. Lee KL, Jim MH, Tang SC, Tai YT. QT prolongation and torsades de Pointes with clarithromycin. *Ann J Med* 1998;104:395-6.
8. Katapadi K, Kostandy G, Katapadi M, Hussain KM. A review of erythromycin-induced malignant tachyarrhythmia-torsades de pointes. A case report. *Angiology* 1997;48:821-6.
9. Woywodt A, Grommas U, Buth W, Rafflenbeul W. QT prolongation due to roxithromycin. *Postgrad Med J* 2000;76:651-3.
10. Oberg KC, Bauman JL. QT interval prolongation and torsades de pointes due to erythromycin lactobionate. *Pharmacotherapy* 1995;15:687-92.
11. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet* 1992;23:106-31.
12. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:41-57.
13. Antzelevitch C, Sun ZQ, Zhang ZQ, Yan GX. Cellular and ionic mechanisms underlying erythromycin-induced long QT intervals and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1836-48.