



Dr. Alper B. İskit*

Öz

İlaça bağlı QT uzamasıyla ilişkili oluşan aritmiler nedeniyle bazı ilaçlar piyasadan çekilmiştir. İlaça bağlı QT uzaması "torsade de pointes" tipi öldürücü aritmiler ile ilişkilidir. Bu yazının amacı tıp doktorlarına ilaca bağlı QT uzaması ve "torsade de pointes" tipi öldürücü aritmiler hakkında bilgi vermek ve reçeteleme sırasında önleyici stratejileri ve ilaç etkileşmesi açısından dikkat edilmesi gereken noktaları vurgulamaktır.

Anahtar sözcükler: Uzun QT, aritmi

Bu yazıda ilaç kullanımı sırasında çoğunlukla dikkate alınmayan ve ciddi ilaç etkileşmeleri sonucu önemli komplikasyonlara neden olabilecek edinsel (akkiz) ya da herediter (doğumsal) uzun QT sendromu hakkında temel kavramlar farmakolojik açıdan incelenecektir.

Uzun QT aralığı neden önemlidir? Senkop ve ani kardiyak ölümlerle birlikte gözlenen uzun QT sendromu, ölümcül ventriküler aritmiler için bir risk faktörüdür. QT aralığının uzunluğu öncelikle, gecikmiş rektifiye edici ventriküler potasyum akımı tarafından kontrol edilmektedir ve bu akımın hızlı komponentinin (Ikr) bazı ilaçlar tarafından bloke edilmesi yaşamı tehdit eden "TORSADE DE POINTES" (*Twisting of the points*) tipi aritmilerin (polimorfik ventriküler taşikardiler) en önemli nedeni olarak gösterilmektedir (1).

QT aralığını uzatan ilaçlar nelerdir ?

Birçok ilaç QT süresini uzatıp aritmiyi tetikleyebilir. En iyi bilinenleri Sınıf III antiaritmik ilaçlar olmasına karşın, non-kardiyak ilaçlar sonrası da QT aralığı uzayabilir. Tablo 1'de QT aralığını uzatacak ve aritmiyi tetikleyebilecek ilaçlar görülmektedir. Bu tablodaki ilaçların bazıları yüksek plazma düzeylerinde potasyum kanallarını bloke etmektedirler. Birden fazla QT uzamasına neden olan ilaçların birlikte kullanımı durumunda aritmi olasılığı artmaktadır (2).

Uzun QT sendromu ne zaman risk faktörüdür? QT aralığını uzatarak aritmilere neden olan ilaçlar, normal kan konsantrasyonlarında aritmi oluşturmazken,

1. Metabolizmalarında rol oynayan enzimlerin başka bir ilaç tarafından inhibe edilmesi (CYP3A4 izoenzim inhibisyonu gibi) sonucunda, ilaç plazma düzeylerinin

Abstract

Drug-induced QT prolongation, through its associated arrhythmias, is a leading cause of drugs being withdrawn from the market. Drug-induced QT prolongation has such a strong correlation with "torsade de pointes" arrhythmias. The purpose of this manuscript is to inform medical doctors about risk factors that precipitate the potentially fatal cardiac arrhythmia "torsade de pointes" in patients with long QT syndrome, and to recommend preventative strategies and prudent prescribing advice for use in clinical practice.

Key words: Long QT, arrhythmia

artmasıyla birlikte, aritmi oluşumunda önemli rol oynar.

2. Bradikardi, elektrolit dengesizlikleri (hipopotasemi, hipomagnezemi), herediter uzun QT sendromu gibi risk faktörlerinin bulunduğu durumlarda da QT aralığını uzatan ilaçlar "torsade de pointes" tipi ventriküler aritmilere neden olabilirler.

CYP3 A4 izoenzim inhibitörleri nelerdir ve neden önemlidir?

Bir çok ilaç, karaciğerdeki sitokrom P450 ilaç metabolize edici enzimlerle elimine edilir. Bu enzimler çeşitli endojen maddelerin ve ksenobiyotiklerin oksidatif biyotransformasyonda rol alırlar. Birçok izoformları tanımlanmıştır. Karaciğerdeki sitokrom sisteminin yaklaşık %30'unu ve ince bağırsak epitelyal hücrelerdeki sitokrom sisteminin %70'ini CYP3A grubu oluşturmaktadır (3).

Tablo 2'de izoenzim CYP 3A4 inhibisyonu ile QT'yi uzatan ilaçların metabolizmasını etkileyen ilaç ve besin maddeleri görülmektedir (4, 5).

Greyfurt suyu ilaca bağlı uzun QT'de neden önemlidir?

Greyfurt suyu birçok ilacın metabolizmasını etkilemesi nedeniyle diğer meyve sularından farklı özellikler taşımaktadır. Greyfurt suyu CYP3A4 enzimini inhibe ettiği için aynı enzim grubu tarafından metabolize edilen ilaçların plazma düzeylerinin artışına neden olur. Bu ilaçlardan en önemlileri siklosporin, dihidropridin kalsiyum antagonistleri ve HMG-CoA redüktaz inhibitörleridir.

Tablo 1. QT aralığını uzatan kardiyak ve non-kardiyak ilaçlar (1 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

Antiarritmik ilaçlar
Sınıf 1A
Kinidin, disopiramid, prokainamid
Sınıf III
Sotalol, amiodarone, butilide, almokalant, defotilide
Sınıf IV
Bepridil
Antibiyotikler
Eritromisin, klaritromisin, klindamisin, TMP-SMX, grepafolaxacin, sparfloxasin, moxifloxasin, gatifloxasin, levofloxasin, amantidine, pentamidine, flukonazol, ketokonazol, klorokin, kinin, halofantrin
Antiviral
Foskarnet
Antineoplastik
Tamoksifen, arsenik trioksit
Antimigren
Sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan
Antihipertansif
İsradipin, nikardipin
Antihistaminikler
Terfenadin, astemizol
Antidepresanlar
Desimipramin, nortriptilin, amitriptilin, doksepin, fluoksetin, pimoziid, imipramin, sertralın
Nöroleptikler
Klorpromazin, haloperidol, droperidol, pimoziid, tioridazin, sertindol, risperidon, ziprasidon, Ketapın
Kolinerjikler
Sisaprid
Diğer ilaçlar:
Sildenafil, karbamazepin, probukol, oktreatid, amrinon, milrinon

Tablo 2. CYP 3A4 enzim inhibisyonu ile QT'yi uzatarak kullanılan diğer ilaçların metabolizmasını engelleyen (plazma düzeylerini yükselten) ilaç ve besin maddeleri (1 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

Eritromisin
İtrakonazol
Ketokonazol
Norfluoksetin/fluoksetin
Proteaz inhibitörleri
Fluvoksamin
Mibefradil
Greyfurt suyu

QT aralığının değerlendirilmesi nasıl olur?

QT aralığı ventriküler miyokardın elektriksel aktivasyon ve istirahat sürelerini verir ve kalp hızı ile ters orantılı olarak değişir. Kalbin hızlanması QT aralığının kısalmasına neden olurken, bradikardi QT uzamasına neden olur. Bu nedenle QT süresinin beklenen değerlerde olduğunu ya da anormal olarak uzadığını söylemek için kalp hızı kesinlikle hesaplanmalıdır. Düzeltilmiş QT (corrected QT: QTc) kalp hızı dikkate alınarak hesaplanmış bir değerdir ve en sık olarak 1918 yılında tanımlanan Bazett formülü ile hesaplanır. [düzeltilmiş QT; Bazett formülü: $QTc = QT / RR^{1/2}$ kullanılır (QT

süresinin RR süresinin kareköküne bölünmesiyle elde edilir)] (6).

İlaç tedavisi almamış, genetik olarak saptanmış herediter UQTS'li hastaların büyük çoğunluğunda QTc 440 ms'nin üstündedir. Sağlıklı kontrollerde QTc 440-465 ms düzeyindedir. Bu değerler temel olarak alınırsa ilaç tedavisi almayan hastalarda 420 ms'nin altındaki QTc değerleri kesinlikle normal, 420-440 ms arasındaki değerler sınırda, 440ms üzerindeki QTc değerleri ise yüksek olarak kabul edilir. Ancak genetik olarak UQTS saptanan hastaların % 12'sinde QTc değerlerinin 420-440 ms arasında olduğu da dikkate alınmalıdır (7, 8).

Uzun QT açısından önemli bir etkileşim deneyimi:

Terfenadin ilaç ile ilişkili "Torsade de Pointes" aritmi gelişiminde en dikkat çeken ilaç ikinci kuşak, nisbi olarak düşük sedatif etkili antihistaminik terfenadin olmuştur. Terfenadin ile ilişkili TdP hakkındaki ilk yayımlanmış deneyim 1990 yılında normal dozda terfenadin kullanan sinüzitli bir genç kadın hastanın yine aynı zamanda vajinal kandidiyazis nedeniyle ketokonazol kullanması sonucu gelişen ölümlü sonuçlanan olgudur (9). Eritromisin, imidazol antifungaller (ketokonazol ve itrakonazol) terfenadinin karaciğerdeki oksidatif metabolizmasından sorumlu sitokrom P-450 sisteminin bir alt grubunu (CYP 3A4) inhibe ederek terfenadinin metabolize edilememesine ve sistemik dolaşımında birikmesine neden olur (10, 11). Sağlıklı gönüllüler ile yapılan çalışmalarda, terfenadinin 120 mg/gün dozunda istatistiksel olarak anlamlı, ancak klinik olarak önemsiz QT uzamasına neden olduğu gösterilmiştir (12). Ancak, ağızdan ketokonazol kullanılması, metabolize edilmemiş terfenadin düzeyinin artmasına bağlı olarak belirgin QT uzamasına yol açar. Plazma düzeyi artmış terfenadin, gecikmiş rektifiye edici ventriküler potasyum akımının hızlı komponentini (Ikr) bloke eder ve QT aralığını uzatır. Bu etkileşimden dolayı terfenadin normal dozlarda uygulansa bile, TdP'ye neden olabilir. Ciddi sonuçlar doğuran bu etkileşim nedeniyle terfenadin, ülkemizde ve ABD'de 1997 yılında üretici firma tarafından piyasadan çekilmiştir ve QT üzerine belirgin etkisi olmayan metaboliti feksofenadin onun yerini almıştır. Terfenadini izleyerek sisaprid, grepafloksasin, astemizol gibi bazı

ilaçların üretimi durdurulurken, birçok ilaç prospektüsüne de QT aralığı uzamasına neden olabileceği yolunda uyarılar eklenmiştir.

Torsade de Pointes" aritmilerinde tedavi nedir?

Öncelikle TdP gözleendiğinde bir ilaç etkileşmesi olabileceği düşünülerek aritmojenik potansiyeli olabilecek ilaçlar kesilmelidir. Hipopotasemi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları ve olası bradikardi tedavi edilmelidir. Beta blokörler günümüzde uzun QT sendromu hastalarında tercih edilen ilaç tedavisidir. Propranolol ve nadolol en sık tercih edilen beta blokörlerdir; metoprolol ve atenolol da uzun QT sendromunda kullanılabilir (2).

Teşekkür:

Doç. Dr. Alper B. İskit, Türkiye Bilimler Akademisi Genç Bilim İnsanlarını Ödüllendirme Programı (TUBA-GEBİP) tarafından desteklenmektedir (EA-TUBA-GEBİP/2001-2-11).

İletişim: Dr. Alper B. İskit

E-posta: alperi@hacettepe.edu.tr

Kaynaklar

1. Witchel HJ, Hancox JC. Familial and acquired long QT syndrome and the cardiac rapid delayed rectifier potassium current. Clin Exp Pharmacol P 2000; 27: 753-766.
2. Beyazit Y, Sain-Güven G, İskit AB. Uzun QT sendromu. Hacettepe Tıp Dergisi 2005; 36(1): 43-48.
3. Zhang QY, Dunbar D, Ostrowska A, Zeisloft S, Yang J, Kaminsky LS. Characterization of human small intestinal cytochromes P-450. Drug Metab Dispos. 1999; 27: 804-809
4. Honig P, Wortham D, Zamani K, Conner D, Mullin J, Cantilena L. Terfenadine-ketoconazole interaction. Pharmacokinetic and electrocardiographic consequences. JAMA 1993; 269:1513-1518
5. Elming H, Sonne J, Lublin HK. The importance of the QT interval: a review of the literature. Acta Psychiatr Scand 2003; 107(2): 96-101
6. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. Circulation 1993;88:782-84.
7. Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, et al. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long QT syndrome. N Engl J Med 1992;327: 846-852.
8. Allan WC, Timothy KW, Vincent GM, et al: Long QT syndrome in children: The value of rate corrected QT interval and DNA analysis as screening tests in the general population. J Med Screen 2001; 8: 173-177
9. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, Lloyd BK, Troy J, Cantilena LR. Torsades de pointes occurring in association with terfenadin use. JAMA 1990; 264: 2788-2790
10. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. N Engl J Med 2004; 351(11): 1089-1096.
11. İskit AB. Uzun QT Sendromu. TFD Bülteni, Sayı: 65 (Ocak-Şubat 2001), Sayfa: 22.
12. Pratt CM, Ruberg S, Morganroth J, et al. Dose response relation between terfenadine (Seldane) and the QTc interval in the scalar electrocardiogram: distinguishing a drug effect from spontaneous variability. Am Heart J 1996;131:472-480.