



İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



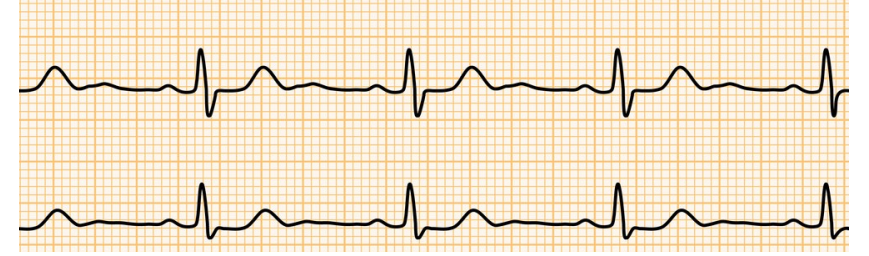
QT Aralığında Uzamaya Neden Olan Antimikrobiyal İlaçlar ve Etkileşimleri

Ahmet ÇAKIR¹, Hasan MEMİŞ¹, Zeynep Ülkü GÜN¹, Yasemin ERSOY²

¹Inönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Ana Bilim Dalı, Malatya

²Inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Malatya

GİRİŞ



Torsades de pointes (TdP) olarak da bilinen uzun QT sendromu, hayatı tehdit eden kardiyak aritmilere ve ventriküler taşikardilere neden olan bir sendromdur

- Uzun QT sendromlu hastalarda
 - çarpıntı,
 - senkop,
 - ani kardiyak ölüm meydana gelebilir.
- Düzeltilmiş QT aralığı erkeklerde 450 ms'den, kadınlarda 470 ms'den fazla ise QT aralığı uzamış kabul edilir

Uzun QT sendromu için risk faktörleri

- 65 yaşından büyük olmak
- kadın cinsiyet
- sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna bağlı kalp yetmezliği
- miyokard enfarktüsü
- hipokalemi
- hipomagnezemi
- QT aralığının uzamasına neden olan birden fazla ilacın eş zamanlı kullanımı sayılabilir

En sık uzun QT sendromuna neden olan ilaçlar

- opioidler,
- antiaritmik ilaçlar,
- antidepresan ve antipsikotik ilaçlar,
- solunum sistemi ilaçları,
- antihipertansif ilaçlar,
- antianjinal ilaçlar
- antimikrobiyaller (florokinolonlar, makrolidler, antifungaller)



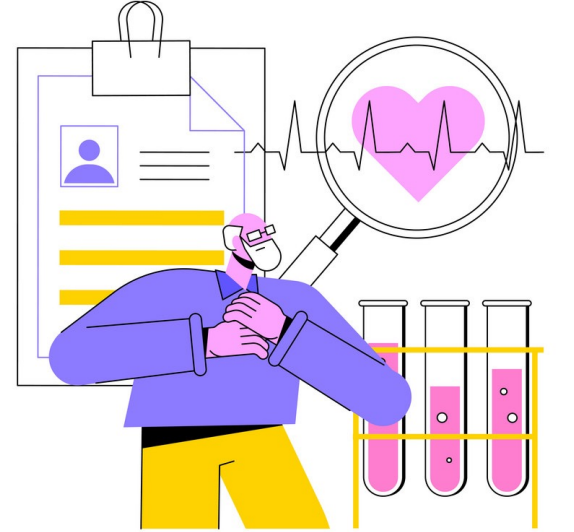
- Bu ilaçlar tek başına QT uzamasına neden olabileceği gibi eşzamanlı kullanıldığı diğer ilaçlarla olan etkileşimleri de buna neden olabilir
- İlaç-ilaç etkileşimleri, uzun QT aralığı gelişiminde klinik olarak önemli bir rol oynayabilmekte



Drug Interaction

AMAÇ

QT aralığında uzamaya neden olan antimikrobiyal ilaçlar hakkında sağlık çalışanlarını bilgilendirmek, konuyla ilgili veri tabanlarından klinisyene yol gosterecek bilgileri sunmak,



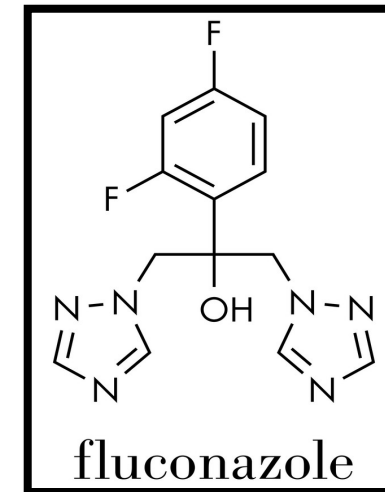
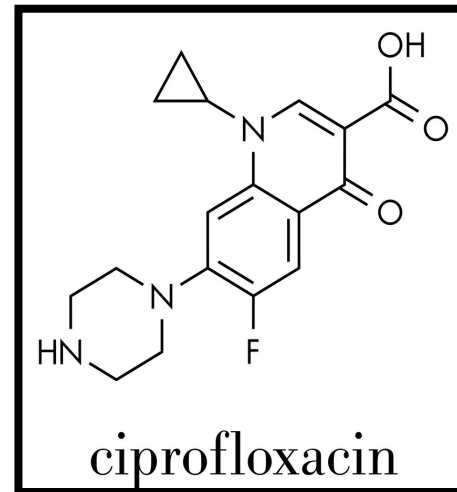
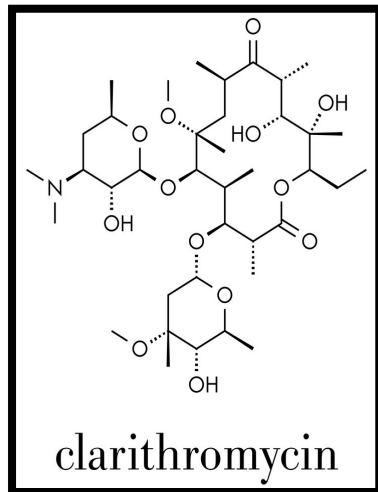
YÖNTEM

- QT aralığında uzamaya neden olan antimikrobiyal ilaçlar **Sanford**[®] veri tabanı kullanılarak araştırılmıştır
- Bu ilaçlar **CredibleMeds**[®] veri tabanı kullanılarak QT aralığında uzama durumlarına göre kategorize edilmiştir
- Daha sonra bu bilgilerden yola çıkılarak **UpToDate**[®] veri tabanı yardımıyla ilaç-ilaç etkileşimleri ve QT aralığında uzama durumlarının yönetimi hakkındaki bilgilere erişilmiştir





BULGULAR

Sanford® veri tabanına göre QT aralığında uzamaya neden olan antibakteriyel ilaçlar arasında azitromisin, eritromisin, klaritromisin, siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin ve gemifloksasin yer alırken; antifungal ilaçlar arasında flukonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol yer almaktadır.





Bulunan bu ilaçlar CredibleMeds® veri tabanına göre QT'yi uzatan ve TdP'ye neden olan ilaçlar risk kategorilerine göre gruplandırılmış ve Tablo 1'de verilmiştir.


Tablo 1. QT'yi uzatan ve Torsades de Pointes'e (TdP) neden olan ilaçlar için Risk Kategorileri

 Bilinen TdP Riski	 Olası TdP Riski	 Koşullu TdP Riski
Flukonazol Levofloksasin Moksifloksasin Klaritromisin Roksitromisin Azitromisin Siprofloksasin Eritromisin	Gemifloksasin	İtrakonazol Amfoterisin B Vorikonazol Ketokonazol Posakonaol Metronidazol Piperasilin-tazobaktam



 **Bilinen TdP Riski:** Bu ilaçlar QT aralığını uzatır ve önerildiği şekilde alındığında bile TdP riski ile açıkça ilişkilidir.

 **Olası TdP Riski:** Bu ilaçlar QT aralığını uzatabilir fakat önerildiği şekilde alındığında TdP riski için kanıtlar hala yetersizdir.

 **Koşullu TdP Riski:** Bu ilaçlar yalnızca kullanımlarının bazı koşulları altında (örn: aşırı doz, hipokalemi, etkileşen ilaçların birlikte kullanımı) veya TdP'yi kolaylaştıran durumlar yaratarak (örn: QT aralığını uzatan ilaçların metabolizmasını inhibe ederek) TdP ile ilişkilendirilir.

Tablo 2. CredibleMeds® veritabanına göre QT uzamasına neden olan antimikrobiyal ilaçlar ile eşzamanlı kullanılmaması gereken ilaçlar



Antimikrobiyal ilaç	Eşzamanlı kullanılmaması gereken ilaçlar
Flukonazol	Eritromisin, pimozid,
Levofloksasin	-
Moksifloksasin	-
Siprofloksasin	Tizanidin
Klaritromisin	Kolşisin, ergot alkaloidleri, lovastatin, simvastatin, pimozid
Azitromisin	-
Roksitromisin	-
Eritromisin	Pimozid, ergotamin, simvastatin, lovastatin
Gemifloksasin	-
İtrakonazol	Ergot alkaloidleri, kolşisin, eplerenon, eliglustat, felodipin, irinotekan, ivabradin, lovastatin, midazolam, pimozid, ranolazin, simvastatin, solifenasin, tikagrelor
Amfoterisin B	-
Vorikonazol	Ergot alkaloidleri, karbamazepin, efavirenz, pimozid, rifampin, rifabutin, ritonavir, sirolimus, St. John's Wort, ivabradin
Ketokonazol	Ergot alkaloidleri, alprazolam, kolşisin, eplerenon, felodipin, irinotekan, lovastatin, midazolam, pimozid, ranolazin, simvastatin, tolvaftan
Posakonazol	MAO inhibitörleri, atorvastatin, lovastatin, simvastatin, pimozid, sirolimus
Metronidazol	Disülfiram
Piperasilin-tazobaktam	-

Tablo 3. UpToDate® ilaç etkileşimleri veritabanına göre QT uzamasına neden olan ve X kategorisinde etkileşen ilaçlar

İlaç 1	İlaç 2	Etkileşim Şiddeti	Etkileşim Güvenilirlik Oranı
Flukonazol	Domperidon	Majör	Vasat
Flukonazol	Eritromisin	Majör	İyi
Flukonazol	Pimozid	Orta	Vasat
Flukonazol	Sertindol	Majör	Vasat
Flukonazol	Vorikonazol	Orta	İyi
Levofloksasin	Amiodaron	Majör	Vasat
Levofloksasin	Pimozid	Orta	Vasat
Levofloksasin	Sotalol	Majör	Vasat
Levofloksasin	Sertindol	Majör	Vasat
Moksifloksasin	Pimozid	Orta	Vasat
Moksifloksasin	Sertindol	Majör	Vasat
Siprofloksasin	Pimozid	Orta	Vasat
Klaritromisin	Domperidon	Majör	İyi
Klaritromisin	Pimozid	Majör	Vasat
Klaritromisin	Posakonazol	Majör	Vasat
Klaritromisin	Sertindol	Majör	Vasat
Azitromisin	Bilastin	Orta	İyi
Azitromisin	Pazopanib Hidroklorür	Majör	İyi
Azitromisin	Pimozid	Orta	Vasat
Azitromisin	Sertindol	Majör	Vasat
Roksitromisin	-	-	-



Tablo 3. UpToDate® ilaç etkileşimleri veritabanına göre QT uzamasına neden olan ve X kategorisinde etkileşen ilaçlar

Eritromisin	Amiodaron	Majör	Vasat
Eritromisin	Domperidon	Majör	Vasat
Eritromisin	Flukonazol	Majör	İyi
Eritromisin	Pazopanib	Majör	İyi
Eritromisin	Pimozit	Orta	Vasat
Eritromisin	Posakonazol	Majör	Vasat
Eritromisin	Sotalol	Majör	Vasat
Eritromisin	Sertindol	Majör	Vasat
Gemifloksasin	Amiodaron	Majör	Vasat
Gemifloksasin	Pimozit	Orta	Vasat
Gemifloksasin	Sotalol	Majör	Vasat
Gemifloksasin	Sertindol	Majör	Vasat
İtrakonazol	Domperidon	Majör	İyi
İtrakonazol	Pazopanib	Majör	İyi
İtrakonazol	Pimozit	Majör	İyi
İtrakonazol	Rupatadin	Orta	İyi
İtrakonazol	Salmeterol	Majör	İyi
Amfoterisin B	-		
Vorikonazol	Amiodaron	Majör	İyi
Vorikonazol	Domperidon	Majör	İyi
Vorikonazol	Flukonazol	Orta	İyi



Tablo 3. UpToDate® ilaç etkileşimleri veritabanına göre QT uzamasına neden olan ve X kategorisinde etkileşen ilaçlar

Vorikonazol	Pazopanib	Majör	İyi
Vorikonazol	Pimozid	Orta	Vasat
Vorikonazol	Posakonazol	Majör	Vasat
Vorikonazol	Rupatadin	Orta	İyi
Vorikonazol	Salmeterol	Majör	İyi
Vorikonazol	Sertindol	Majör	Vasat
Ketokonazol	Bilastin	Orta	İyi
Ketokonazol	Domperidon	Majör	İyi
Ketokonazol	Pazopanib	Majör	İyi
Ketokonazol	Pimozid	Majör	İyi
Ketokonazol	Rupatadin	Orta	İyi
Ketokonazol	Salmeterol	Majör	İyi
Posakonazol	Bilastin	Orta	İyi
Posakonazol	Domperidon	Majör	İyi
Posakonazol	Pazopanib	Majör	İyi
Posakonazol	Pimozid	Majör	İyi
Posakonazol	Rupatadin	Orta	İyi
Posakonazol	Salmeterol	Majör	İyi
Metronidazol	-	-	-
Piperasilin-tazobaktam	-	-	-



- Yine UpToDate® veritabanı taranarak QT uzamasına neden olan ilaçların başlanacağı hastalarda önerilen yaklaşımlar:
 - Bir veya daha fazla risk faktörü (örn: diüretik kullanımı, elektrolit anormalliği, böbrek yetersizliği vb) bulunan hastalarda dikkatli olunmalı
 - QT uzatıcı bir ilacın kullanımına ilişkin kararlar, bireyselleştirilmiş bir risk-fayda analizine dayanmalı
 - QT aralığını uzatmayan alternatif ajanlar düşünülmeli
 - Birden fazla QT uzatıcı ilacın kullanımından kaçınılmalı
 - İlacın uygulanmasından önce ve tedavi süresince QT aralığının uzamasını saptamak için bazal bir EKG çekilmeli
 - Aritmi riskini en aza indirmek için elektrolit anormalliği hemen düzeltilmeli

Tartışma ve Sonuç

- Yoğun bakım servisinde görülen enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ilaçlar hastanın QT aralığında uzama durumuna dikkat edilerek başlanmalı
- Tisdale ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada QT uzaması nedeniyle kardiyak bakım ünitesine başvuran hastalara yapılan tedavinin üçte birini antibakteriyel ilaçların oluşturduğu tespit edilmiş

- Bu ilaçlar başlanmadan önce hastanın aldığı ilaçlar etkileşim açısından sorgulanmalı ve herhangi bir etkileşim durumunda en uygun çözüm sağlanmalı
- Chastang ve ark. yürütmüş olduğu bir çalışmada ilaç etkileşimleri sonucu QT uzamasına neden olan ilaç kombinasyonlarının reçetelenmesini önlemede klinik eczacının müdahalelerinin yararlı olabileceği gösterilmiş

Sonuç olarak

- Bu konuda kliniklerde ve yoğun bakımlarda klinik eczacıların sağlık ekibinin önemli bir üyesi olarak görev almalarının hasta takibine ciddi katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

