

Uzun Süreli Feksofenadin Kullanımının Düzeltilmiş QT (QTc) Aralığı Üzerindeki Etkileri

Emel Bülbül Başkan*, A. Sait Çal*, Bülent Özdemir**
Kani Gemici**, Şükran Tunalı*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Özet

Ürtiker, anjiyoödem ve atopik dermatit gibi bir çok allerjik hastalığın tedavisinde birinci ve ikinci kuşak antihistaminikler yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Başta sedasyon olmak üzere birinci kuşak antihistaminiklerin bir çok yan etkisinin ikinci kuşak antihistaminiklerin tercih edilmesine sebep olduğu bilinmektedir. İkinci kuşak antihistaminiklerden biri olan terfenadin ciddi kardiyovasküler yan etkilerinden dolayı kullanımdan çekilmiştir. Bu çalışmada terfenadinin aktif metaboliti olan feksofenadinin uzun dönem kullanımının kardiyovasküler sistem üzerinde güvenirliliğini, 3 aylık tedavi öncesi ve sonrasında QTc aralığındaki uzamayı değerlendirerek araştırdık. Kronik ürtikerli 22 hastanın üç aylık feksofenadin tedavi öncesi ile tedavi sonrası ölçülen QTc mesafelerinin ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Sonuç olarak feksofenadinin QTc aralığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığını bulduk.

Anahtar Kelimeler: Feksofenadin, düzeltilmiş QT mesafesi

Başkan EB, Çal AS, Özdemir B, Gemici K, Tunalı Ş. Uzun süreli feksofenadin kullanımının düzeltilmiş QT (QTc) aralığı üzerindeki etkileri. TÜRKDERM 2003; 37: 170-173

Summary

Background and design: First and second generation antihistamines are widely used in the treatment of various allergic disorders including urticaria, angioedema and atopic dermatitis. It is widely known that first generation antihistamines have many adverse effects; mainly sedation that leads to prefer a second generation antihistamine. Terfenadine which is one of the second generation antihistamines was withdrawn from market because of serious cardiovascular adverse effects.

Material and methods: In this study, we investigated the safety of long-term use of fexofenadine, an active metabolite of terfenadine, on the cardiovascular system by evaluating the length of QTc interval before and after three months' therapy.

Results: No statistically significant difference was observed in the length of QTc interval of 22 chronic urticaria patients receiving three months' fexofenadine therapy.

Conclusion: We found that fexofenadine has no statistically significant effect on the QTc interval.

Key Words: Fexofenadine, corrected QT (QTc)

Başkan EB, Çal AS, Özdemir B, Gemici K, Tunalı Ş. The effects of long-term fexofenadine use on the corrected QT (QTc) interval. TÜRKDERM 2003; 37: 170-173

Dermatolojide, ürtiker, anjiyoödem, atopik dermatit ve kaşıntıyla seyreden diğer birçok hastalığın tedavisinde birinci kuşak antihistaminikler ile birçoğu bunlardan türetilmiş olan ikinci kuşak antihistaminikler kullanılmaktadır. Birinci kuşak antihistaminik ilaçların, özellikle sedasyon başta olmak üzere çeşitli yan etkilerle ilişkili oldukları bilinmektedir^{1,2}. Birinci kuşak antistaminiklerin temel imidazol halkasının yeri değiştirilerek ilacın kan-beyin bariyerini geçmesi önlendi. Sedatif etkileri ortadan kaldı-

rılan ikinci kuşak antihistaminiklerden ilk olarak terfenadin kullanıma sunuldu. Bu ilaç, senkop ve ani kardiyak ölümlere yol açan "torsades de pointes"i de içeren ciddi ventriküler aritmilere yol açmasından dolayı ABD ve Avrupa'da piyasadan çekilen ilk antihistaminiktir. Feksofenadin, terfenadinin aktif karboksilat metaboliti olup kardiyak yan etkilere yol açmaksızın terfenadinin yararlı etkilerini gösteren yeni bir antihistaminik ilaçtır. İkinci ve üçüncü kuşak antihistaminik ilaçlar özellikle sedas-

Alındığı Tarih: 01.04.2003 **Kabul Tarihi:** 21.07.2003

Yazışma Adresi: Uzm.Dr. Emel Bülbül Başkan, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji A.B.D. 16059 Görükle/Bursa
Tel: 0 (224) 4428144, Fax: 0 (224) 4429229, E-mail: ezbaskan@ttnet.net.tr

Not: XV. Prof.Dr. A.Lütfü Tat Simpozyumunda poster olarak sunulmuştur.

yon yapmamaları nedeniyle daha çok tercih edilmektedirler¹⁻⁴. İkinci kuşak antihistaminik ilaçların ilki olan terfenadin ile birlikte görülen kardiyak yan etkiler üzerine yapılan çalışmalar, ilaçların farklı klinik durumlardaki güvenilirliğini takip etmek için birçok çalışmaya öncülük etmiştir⁵⁻⁸.

Bu çalışmamızda; yan etkileri nedeniyle kullanımdan kaldırılmış ilk antihistaminik olan terfenadinin aktif metaboliti olan feksofenadinin uzun süreli kullanımında kardiyak açıdan güvenilirliğini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğinde kronik ürtiker nedeni ile takip edilen ve yaşları 16-73 arası (ortalama 43.8) olan toplam 22 hasta (5 erkek, 17 kadın) dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar kardiyak açıdan değerlendirilerek konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, romatizmal kapak hastalığı olanlar ve herhangi bir aritmisi olup ilaç kullananlar ve QTc mesafesini etkileyebilecek ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı. İlaç kullanımı öncesi tüm hastaların 12 derivasyonlu elektrokardiyogramları alın-

dı. Bu elektrokardiyogramlarda hastalar hakkında bilgisi olmayan iki kardiyolog tarafından QT mesafeleri ölçülüp hıza göre düzeltilmiş QT mesafeleri (QTc) hesaplandı.

$$[\text{Bazzet formülü} = \text{QT} / \sqrt{|\text{RR}|}]$$

Elektrokardiyogramlar 12 derivasyonlu Hewlett Packard Page Writer 200i cihazı ile alındı. Üç ay feksofenadin (180 mg/gün) kullanımı sonrası hastalar kontrole çağrıldı ve rutin değerlendirme ile birlikte tekrar elektrokardiyogramları alındı. QTc mesafeleri aynı kardiyologlar tarafından ölçüldü.

Bulgular

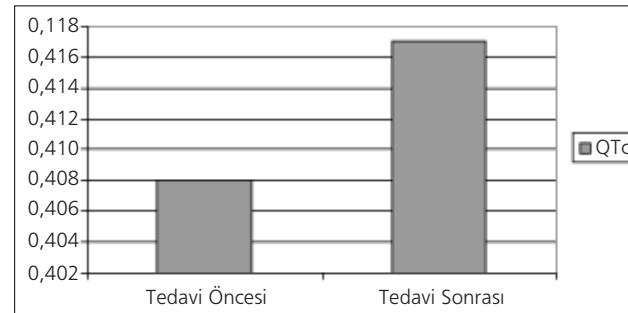
Çalışma süresince hastaların hiçbirinde yan etki gözlenmedi ve herhangi bir nedenle ilaç bırakılması olmadı. Hastaların feksofenadin kullanımı öncesi QTc mesafeleri ortalama 0.408(±0.04) sn. ölçülmüştü. Üç ay boyunca günde 180 mg. feksofenadin HCl verilen hastaların, ilaç kullanımı sonrası çekilen elektrokardiyogramlarında ölçülen QTc değeri ortalama 0.417(±0.03) sn. olarak bulundu (Tablo I).

Tablo I: Üç ay feksofenadin alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası QTc değerleri.				
No	Ad-Soyad	Cins	Tedavi öncesi QTc(sn.)	Tedavi sonrası QTc(sn.)
1	C.G.	E	0.382	0,380
2	M.H.	K	0.424	0.424
3	A.B.	K	0.402	0.454
4	R.S.	K	0.400	0,415
5	N.G.	K	0.447	0.454
6	G.E.	K	0.430	0.379
7	N.O.	K	0.400	0.432
8	G.T.	K	0.516	0.490
9	V.E.	E	0.337	0.358
10	N.A.	K	0.357	0.413
11	A.A.	K	0.460	0.447
12	S.K.	E	0.393	0.416
13	Z.Ö.	K	0.455	0.447
14	G.P.	K	0.430	0.415
15	Z.S.	K	0.422	0.407
16	Ş.E.	K	0.419	0.362
17	M.U.	K	0.413	0.402
18	O.T.	E	0.381	0.400
19	S.K.	K	0.382	0.447
20	İ.S.	K	0.360	0.379
21	O.A.	E	0.350	0.407
22	Ç.G.	K	0,428	0,454

Tedavi öncesi ile tedavi sonrası ölçülen QTc mesafelerinin ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Şekil 1).

Tartışma

Histamin reseptör antagonistleri (antihistaminikler), kısaca reseptöre histamin yerine bağlanan ve böylece histamine bağlı etkilerin oluşmasını önleyen ilaçlardır. H1, H2, H3 ve H4 olmak üzere dört farklı histamin reseptörü bulunmasına karşın dermatolojide daha çok H1-reseptör antagonisti olan antihistaminikler kullanılmaktadır. Etkilerini histamin yerine reseptörde yarışmalı, geri dönüşümlü inhibisyona yol açarak gösterirler^{9,10}. Antihistaminiklerin kullanımıyla birlikte ağız kuruluğu, görme bulanıklığı, konstipasyon gibi antikolinergik ve sedasyon gibi merkezi sinir sistemini ilgilendiren yan etkiler ortaya çıkmıştır^{1,2}. Bu yan etkilerin oluşumunu önlemek amacıyla geliştirilmiş olan ikinci kuşak antihistaminiklerin ilki olan terfenadin, bir çok çalışmada kardiyak repolarizasyon değişiklikleri ve ciddi ventriküler aritmiler ile ilişkili bulunmuştur^{6,8}. "Torsades de pointes" QT aralığında uzama ile birlikte olan potansiyel olarak letal bir aritmi olup polimorfik ventriküler taşikardinin bir formudur. Bu aritmideki morfolojik özellik; QT komplekslerinin amplitüdlerinin değişmesi ve aksın değişerek izoelektrik hat etrafında komplekslerin zikzak çiziyor görüntüsü vermesidir. Birçok klinik durumda ortaya çıkabilen bu aritmi genellikle ilaçlara bağlı oluşur¹¹. Bu aritmi formu yüksek "pacing" hızları ile baskılanabilmekte ve bu özellik aritminin tanımlanmasında da yer almaktadır. Bu aritmi formu ile ilişkili bazı klinik durumlar idyopatik uzun QT sendromu ve akkiz uzamış QT sendromlarıdır. Akkiz uzamış QT sendromu kinidin, sotalol, amiodaron gibi antiaritmik ajanlarla, fenotiazin gibi psikoaktif ilaçlarla ve makrolid antibiyotiklerle ortaya çıkabilmektedir. Antihistaminik ajanlardan terfenadin ve astemizolün beraber kullanımının özellikle önceki EKG'sinde QT aralığı uzun olan hastalarda "torsades de pointes"e sebep olabileceği bildirilmiştir¹². Honig ve ark. ketakonazolün terfenadinin metabolizmasını değiştirdiğini



Şekil 1: Tedavi öncesi ve sonrası QTc değerlerinin karşılaştırılması (p=0.1805).

ve ilacın birikimine sebep olarak ventriküler repolarizasyonda belirgin uzamaya neden olduğunu bildirmiştir¹³. Ayrıca terfenadinin kinidine benzer şekilde aksiyon potansiyelinde uzamaya sebep olduğu gösterilmiştir¹⁴.

Feksofenadin HCl üçüncü jenerasyon H1-reseptör antagonisti olup terfenadinin hidroklorid tuzu olarak sentezlenmiş bir karboksilat metabolitidir. Oral yolla alınıp uygulanan dozun yaklaşık %5'i metabolize olur. Kalan kısmı idrar ve feçes ile değişmeden atılır³. Feksofenadin yapı olarak terfenadine benzediğinden elektrokardiyografik etkileri yoğun olarak araştırmalara konu olmuştur^{5,6,15,16}. İlaç etkileşim çalışmalarında feksofenadinin eritromisin veya ketokonazol gibi sitokrom P450 enzim sistemi tarafından metabolize olan ilaçlarla beraber verilmesinin QTc aralığı üzerine etkisinin olmadığı ortaya çıkmıştır¹⁷. Craig ve ark. yaklaşık altı bin kişi üzerinde yaptıkları çalışmada feksofenadin ile ilişkili hiçbir "torsades de pointes" vakası bildirmemişlerdir⁵. Ayrıca bu çalışmada önerilen dozun (120 mg/gün) on katı kullanımında bile ilacın QTc üzerine etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu sonuç feksofenadinin, terfenadinden farklı olarak, K⁺ potasyum kanallarını blokaj etkisi olmamasına bağlanmıştır¹⁸. Bununla beraber ventrikül hipertrofisi olan ve ventriküler taşikardi gelişimine yatkın tek bir olguda feksofenadin kullanımı ile tartışmalı bir ventriküler aritmi gelişimi bildirilmiştir¹⁹. Bizim elde ettiğimiz QTc aralığı değerleri feksofenadin ile daha önce yapılan benzer çalışmalardaki sonuçlarla uyumludur^{5,15-18,20}.

Sonuç olarak; biz QTc mesafesini anlamlı olarak uzattığı tesbit edilen terfenadinin aksine, bu ilacın karboksilat metaboliti olan feksofenadinin, QTc mesafesini anlamlı olarak değiştirmediği sonucuna vardık. Yine de kardiyak problemi olan hastalarda feksofenadin kullanımı konusunda daha dikkatli olunması gerektiğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: In Dermatology. Second Ed. Berlin, Springer, Verlag, 2000:1747-66.
2. Tüzün Y, Özdemir M, Tüzün B: Antihistaminikler ve dermatolojide kullanımı. Galenos 1998; Ağustos 63-67.
3. Handley DA, Magnetti A, Higgins AJ: Therapeutic advantages of third generation antihistamines. Expopino. Invest. Drugs 1998; 7(7):1045-54.
4. Anne KE, Day JH: Second-and third-generation antihistamines. Dermatologic therapy. 2000;13:327-336.
5. Craig M Pratt, Jolene Mason, Russel T, Reynolds R, Ahlbrandt R: Cardiovascular safety of fexofenadine HCl. Am J Cardiol 1999;83:1451-1454.

6. Davies AJ, Harindra V, McEvan A, Ghose RR: Cardiotoxic effect with convulsions in terfenadine overdose. *BMJ* 1989;298:325.
7. Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, Gills RA: mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA* 1993;269:1532-1536.
8. MacConnel TJ, Scanners AJ: Torsades de pointes complicating treatment with terfenadine. *BMJ* 1991;302:1469.
9. Hay RJ, Greaves MW, Warin AP: Systemic therapy. In *Textbook of Dermatology*. Eds. Champion RH, Burton JL, Ebling FJK. Sixth Ed. Oxford, Blackwell Science Ltd, 1998: 3311-48.
10. Gonzalez MA, Estes KS: Pharmacokinetic assesment of second generation H1 receptor antagonists. *Int J Clin Phar Therap*, 1998;36;292-300.
11. Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL; Aliot EM, Clark M, Lazzara R: The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;31:115-172.
12. Sakemi H, Van Natta B: Torsade de pointes induced by astemizole in a patient with prolongation of the QT interval. *Am Heart J* 1993;125:1436-1438.
13. Honig PK, Wortham DC, Zamani K, Conner D, Mullin J, Cantilena LR: Terfenadine ketaconazol interaction. Pharmacokinetic and electrocardiographic consequences. *JAMA* 1993; 269:1513-1518.
14. Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, Gills RA: mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA* 1993;269:1532-1536.
15. Mason J, Reynolds R, Rao N: The Systemic safety of fexofenadine HCl. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(3):163-70.
16. Markham A, Wagstaff AJ: Fexofenadine. *Drugs* 1998; 55(2): 269-76.
17. Paakkari I: Cardiotoxicity of new antihistamines and cispripide. *Toxicology Letters* 2002; 127: 279-84.
18. Rampe D, Wible B, Brown AM, Dage RC: Effects of terfenadine and its metabolites on a delayed rectifier K channel cloned from human heart. *Mol Pharmacol* 1993; 44:1240-45.
19. Giraud T: QT lenghtening and arrhythmias associated with fexofenadine. *Lancet* 1999; 353: 72-73.
20. Nathan RA, Mason J, Bernstein DI, Kaiser HB, Meltzer EO, Segall N: Long-Term Tolerability of Fexofenadine in Healthy Volunteers. *C Drug Invest* 1999; 18(4): 317-328.