

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

دانشکده پزشکی

پایان نامه دوره دکترای حرفه‌ای پزشکی

عنوان:

**بررسی تأثیر آزیترومايسين بر روی پراکندگی افزایش کیو- تی اینتروال در کودکان  
کمتر از پنج سال**

استاد راهنما:

دکتر عامر یزدانپرست

استاد مشاور:

دکتر نیلوفر معتمد

دانشجو:

راضیه حیدری

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات

بهداشتی درمانی بوشهر اجرا گردیده است.

پاییز ۱۳۹۳

سپاسگزاری:

سپاس خدای را که هر چه دارم از اوست  
به امید آنکه توفیق یابم ، جز به خدمت بندگانش نکوشم.

تقدیم به پدرم

که وجودش مانند کوهی استوار، در تمامی مسیر زندگی تکیه‌گاه و امیدم بود.

و تقدیم به مادرم

که زیباترین وجود هستی است، آنکه حضورش نشانه‌ی لطف الهی در زندگی من است.

آن مهربان فرشتگانی که از خواسته‌هایشان گذشتند، سختی‌ها را بجان خریدند و خود را سپر  
بلای مشکلات و ناملایمات کردند تا من به جایگاهی که اکنون در آن ایستاده‌ام برسم.

تقدیم به خواهرانم

که باهم آغاز کردیم، در کنار هم آموختیم و ب ه امید هم به آینده چشم می‌دوزیم و تمام تجربه‌های یکتا و زیبای زندگی‌ام مدیون حضورشان است، قلبم لبریز از عشق به آنهاست و خوشبختی‌شان منتهای آرزوهایم.

تقدیم به همسر عزیزم

امید بودم، آرامش‌بخش زندگی‌ام و رنگ شادی‌هایم آنکه در این سردترین روزگاران بهترین پشتیبانم است.

با تشکر فراوان از استاد گران‌قدرم

جناب آقای دکتر عامر یزدانپرست

که از ابتدای انتخاب این موضوع تا انتهای انجام این تحقیق

در کمال صبر و حوصله بنده را در تمامی مراحل،

یاری نموده و از رهنمودهای خویش

بهره‌مند ساختند.

و با سپاس از استاد محترم

سرکار خانم دکتر نیلوفر معتمد

که در به‌ثمر رساندن این پایان‌نامه،

زحمات فراوانی را متقبل شدند.

بررسی تأثیر آزیترومايسين بر روی پراکنده‌گی افزایش کیو- تی ایتروال در کودکان کمتر از پنج سال

#### چکیده

مؤلفین: عامر یزدانپرست\*، راضیه حیدری\*\*

هدف: آزیترومايسين از مهم‌ترین و رایج‌ترین آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در طب کودکان می‌باشد. با اینکه مطالعات متعددی در رابطه با تأثیر آزیترومايسين بر روی افزایش کیو- تی ایتروال در بزرگسالان انجام شده، اما اطلاعات ناچیزی درباره کودکان وجود دارد. هدف از انجام این پژوهش بررسی تأثیر آزیترومايسين بر روی کیو- تی ایتروال در کودکان می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه از ۹۶ کودک زیر پنج سال نیازمند به درمان با آزیترومايسين، جهت بررسی کیو- تی ایتروال، قبل از تجویز و بعد از مصرف دوره پنج‌روزه دارو، نوار قلب اخذ شد، سپس اندازه کیو- تی ایتروال و نیز مقدار کیو- تی دسپرشن احتمالی اندازه‌گیری و مقایسه شد.

یافته‌ها: میانگین کیو- تی ایتروال اصلاح شده پس از مصرف دوره پنج‌روزه آزیترومايسين (۴۱۴.۸۳ هزارم ثانیه) نسبت به قبل از آن (۴۱۴.۱۹ هزارم ثانیه) افزایش داشته است ولی از نظر آماری معنادار نبود ( $P=0.075$ ) و در هیچ‌یک از آنان کیو- تی ایتروال در محدوده‌ی طولانی قرار نگرفت. میانگین کیو- تی دسپرشن نیز پس از مصرف این دارو (۲۶.۲۶ هزارم ثانیه) نسبت به قبل از تجویز (۲۵.۷۸ هزارم ثانیه) تنها به مقدار ناچیزی افزایش یافته بود، ولی از نظر آماری باز هم معنادار نبود ( $P=0.222$ )، به‌رحال در هیچ‌یک از بیماران کیو- تی دسپرشن در محدوده‌ی غیرطبیعی قرار نگرفت.

نتیجه: ارتباط معناداری بین مصرف آزیترومايسين و افزایش کیو- تی ایتروال اصلاح شده و کیو- تی دسپرشن در کودکان زیر پنج سال در طی یک دوره پنج‌روزه تجویز آزیترومايسين مشاهده نشد و از این نظر دارویی ایمن ارزیابی می‌گردد.

واژگان کلیدی: آزیترومايسين، کيو- تي ايتروال ، کيو- تي ايتروال اصلاح شده ، کيو- تي دسپرشن

\*استاديار دانشگاه و فوق تخصص قلب کودکان و نوزادان

\*\* دانشجوى پزشکی



## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۷	فصل اول: مقدمه.....
۸	بیان مسئله.....
۹	مقدمه.....
۱۱	اهداف و فرضیات.....
۱۲	فصل دوم: مروری بر متون.....
۱۳	مروری بر متون.....
۱۷	فصل سوم: مواد و روش کار.....
۱۸	روش انجام کار.....
۲۸	فصل چهارم: نتایج.....
۲۹	نتایج.....
۳۹	فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری.....
۴۰	بحث و نتیجه گیری.....
۵۳	منابع.....
۵۴	Abstract.....

## فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول شماره ۱- اندازه‌ی کیو- تی ایتروال نرمال، بردرلاین و طولانی پس از اصلاح توسط فرمول بازت (برحسب ه زارم ثانیه).....	۲۵
جدول شماره ۲- فراوانی مطلق و نسبی سن کودکان شرکت‌کننده در پژوهش.....	۲۹
جدول شماره ۳- میانگین و انحراف معیار کیو- تی ایتروال اصلاح‌شده و کیو- تی دسپرشن در پیش و پس از مداخله.....	۳۰
جدول شماره ۴- مقایسه میانگین پیش‌آزمون و پس‌آزمون کیو- تی ایتروال اصلاح‌شده و کیو- تی دسپرشن.....	۳۱
جدول شماره ۵- فراوانی مطلق و نسبی میزان تغییر کیو- تی ایتروال اصلاح‌شده در کودکان شرکت‌کننده در پژوهش.....	۳۲
جدول شماره ۶- فراوانی مطلق و نسبی میزان تغییر کیو- تی دسپرشن در کودکان شرکت‌کننده در پژوهش.....	۳۳
جدول شماره ۷- مقایسه میزان تغییر کیو- تی ایتروال اصلاح‌شده با توجه به جنسیت.....	۳۴
جدول شماره ۸- مقایسه میزان تغییر کیو- تی ایتروال اصلاح‌شده با توجه به سطوح سنی.....	۳۵

جدول شماره ۹- شاخص‌های آماری پس‌آزمون کیو- تی ایتروال اصلاح‌شده در افراد با افزایش کیو- تی ایتروال اصلاح‌شده با توجه به جنسیت و سن ..... ۳۷

جدول شماره ۱۰- فراوانی مطلق و نسبی افزایش همزمان کیو- تی ایتروال اصلاح‌شده و کیو- تی دسپرن ..... ۳۸

جدول شماره ۱۱- بررسی مرگ قلبی- عروقی در زیرمجموعه‌ها در مقایسه‌ی بین مصرف آزیترومایسین و پری‌سیلین-وی ..... ۵۲

## فهرست نمودارها

صفحه	عنوان
۳۰	نمودار شماره ی ۱- درصد سن کودکان شرکت کننده در پژوهش
	نمودار شماره ی ۲- میانگین کیو- تی ایتروال اصلاح شده و کیو- تی دسپرشن در پیش و پس از
۳۱	مداخله
	نمودار شماره ی ۳- درصد میزان تغییر کیو- تی ایتروال اصلاح شده در کودکان شرکت کننده در
۳۳	پژوهش
۳۴	نمودار شماره ی ۴- درصد میزان تغییر کیو- تی دسپرشن در کودکان شرکت کننده در پژوهش
۳۵	نمودار شماره ی ۵- درصد میزان تغییر کیو- تی ایتروال اصلاح شده با توجه به جنسیت
۳۶	نمودار شماره ی ۶- درصد میزان تغییر کیو- تی ایتروال اصلاح شده با توجه به رده سنی

# فصل اول

مقدمه

## بیان مسئله

**اهمیت انجام مطالعه :** ماکرولیدها از مهم‌ترین و رایج‌ترین آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در طب کودکان بوده و کاربرد گسترده‌ای دارند. از مهم‌ترین این گروه می‌توان به داروی آزیترومایسین اشاره نمود. به‌طورکلی این دارو در کودکان نسبتاً بی‌خطر بوده و از جایگاه بالینی بسزایی برخوردار است. از عوارض جانبی مهم این دارو در بزرگسالان، افزایش کیو- تی اینتروال بعد از پنج روز درمان با آزیترومایسین است (۱،۲،۳)، تا جایی که سازمان غذا و داروی ایالات متحده در سال ۲۰۱۲ این موضوع را به‌صراحت در پایگاه رسمی خود اظهار می‌نماید (۴). با این حال بر طبق یافته‌های محققان تاکنون مطالعه‌ای در این زمینه در کودکان انجام نشده است و انجام این پژوهش به‌منظور پاسخ دادن به این پرسش اساسی بوده است.

برخی مطالعات تأکید دارند که افزایش کیو- تی اینتروال ممکن است باعث بروز دیس ریتمی‌های خطرناکی چون تورداد پونت<sup>۱</sup> گردد (۲،۳). این آریتمی بسیار کشنده است و در صورت عدم درمان می‌تواند به‌سرعت باعث مرگ شود (۴). این موضوع دلیل اهمیت انجام این پژوهش است. در سال ۱۹۸۶ محققان در نیوکاسل، اذعان نمودند که تفاوت کیو- تی اینتروال در دوازده اشتقاق قلب ممکن است منعکس‌کننده‌ی تفاوت منطقه‌ای در ریپلاریزاسیون میوکارد بوده و حتی پیشگویی‌کننده‌ی بروز دیس ریتمی‌های خطرناک باشد. اندازه‌های مختلف این فاصله در اشتقاق‌های همزمان منعکس‌کننده اختلال در هموژنیسیته در میوکارد است و این ارتباط نشان می‌دهد که کیو- تی دیسپرش مارکر دقیق‌تری برای این قضیه است و بر میزان دقیق ریپلاریزاسیون بطنی دلالت دارد.

---

<sup>1</sup> Torsade De Pointes

این طرح تحقیقاتی به این منظور تدوین گردید تا بتواند به سؤالات مهمی چون: آیا در کودکان نیز مانند بزرگسالان این دارو واجد چنین تأثیری می‌باشد؟ و آیا متغیرهای آنترپومتریک بر روی آن تأثیرگذارند؟ به این دلیل که داروی آزیترومایسین با توجه به طیف وسیع درمانی که دارد، در درمان عفونت‌های شایع کودکان جایگاه مهمی دارد. بنابراین نتایج حاصل از این مطالعه می‌تواند استفاده از این دارو را علیرغم مزایای زیادش، محدود سازد.

#### مقدمه:

ماکروئیدها با طولانی شدن کیو- تی اینتروال متهم هستند. آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی متعددی به‌عنوان افزایش‌دهنده‌ی ریسک دیس ریتمی‌های قلبی و مرگ قلبی ناگهانی شناخته‌شده‌اند و این موضوع نه‌تنها مربوط به تداخلات متابولیکی بلکه مربوط به استعداد آریتموژنیک این داروها نیز می‌باشد. اگرچه در اکثر موارد تأخیری که در ریلاریزاسیون بطنی اتفاق می‌افتد، از نظر بالینی قابل توجه نمی‌باشد، ولی ممکن است ریسک تورساده پونت را بیفزاید. شرایط و متغیرهایی که بر روی پرو دیس ریتمی‌ها مؤثرند، شامل: جنس، سن، سطح الکترولیت‌های پلاسما، ناهنجاری‌های ساختاری قلب، تداخلات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک و سرانجام استعداد ژنتیکی (خیلی مهم) می‌باشد. ضروری است که پزشکان راجع به داروهای کیو- تی اینتروال مؤثرند، مانند دیگر ریسک فاکتورهای افزایش‌دهنده‌ی ریسک تورساده پونت اطلاع داشته باشند. تورساده پونت اغلب در ارتباط با طولانی شدن کیو- تی اینتروال یا کیو- تی اینتروال اصلاح‌شده با سرعت ضربان قلب اتفاق می‌افتد و ممکن است خود را با مرگ ناگهانی، سنکوپ، گیجی، تپش قلب، تشنج، تاکی کاردی بطنی و یا بدون هیچ علامتی نشان دهد (۵).

آزیترومایسین یک آزالید است که از نظر شیمیایی مشابه سایر ماکرولیدها می‌باشد، ولی قادر به طولانی کردن کیو- تی اینتروال است. سازمان غذا و داروی ایالات متحده در فرم صورتی خود، از ده ملیون نسخه‌ی تجویز‌شده‌ی آزیترومایسین، ده مورد حمله‌ی قلبی مرتبط با افزایش کیو- تی اینتروال اصلاح‌شده گزارش کرده است (۶). سازمان غذا و داروی ایالات متحده همچنین در سال ۲۰۱۳ یک هشدار عمومی داده است، که آزیترومایسین می‌تواند تغییرات غیرطبیعی در فعالیت الکتریکی قلب ایجاد

کند که ممکن است استعداد ریتم نامنظم قلبی کشنده را ایجاد نماید. ریسک فاکتورهای شناخته شده‌ای که باعث پیشرفت به سمت دیس ریتمی‌ها می‌شوند، شامل موارد زیر می‌باشد: وجود کیو- تی اینتروال طولانی، پایین بودن سطح خونی پتاسیم یا منیزیم، سرعت آهسته‌تر از نرمال ضربان قلب یا استفاده از داروهای خاصی که برای درمان ریتم‌های غیرطبیعی یا دیس ریتمی‌ها استفاده می‌شود. سازمان غذا و دارو متذکر شده است که ریسک طولانی شدن کیو- تی اینتروال با آزیترومایسین، هنگام انتخاب آنتی‌بیوتیک‌ها باید مدنظر قرار گیرد (۷). داروهای دیگری نیز وجود دارند، که باعث طولانی شدن کیو- تی اینتروال و یا وقوع تورساده پونت می‌گردند:

**الف)** داروهای غیر قلبی که عموماً به‌عنوان عامل طولانی کننده کیو- تی اینتروال یا ایجاد تورساده پونت پذیرفته شده‌اند، شامل: ماکرولیدها: کلاریترومایسین و اریترومایسین، ضد تهوع‌ها: دومپریدون و سیزاپراید، ضد جنون‌ها: هالوپریدول و کلرپرومازین، ضد دردهای اپیوئیدی: متادون و آنتی‌هیستامین‌هایی همچون ترفنادین.

**ب)** داروهای غیر قلبی که احتمالاً با ریسک طولانی شدن کیو- تی اینتروال و وقوع تورساده پونت مرتبط هستند: آنتی‌باکتریال‌ها: آزیترومایسین، روکسیترومایسین، تلیترومایسین و موکسی فلوکساسین، آنتی‌وایرال‌ها: آمانتادین، ضد تهوع‌ها: اندانسترون، دولاسترون و گرانیسترون، ضد جنون‌ها: ریسپریدون، کوئتیاپین، زیپروسیدون، لیتیوم و کلوزاپین، ضدافسردگی‌ها: سیتالوپرام و ونلافاکسین و ضد سرطان‌ها مانند تاموکسیفن.

جالب اینکه در اکثر مواردی که با تجویز این قبیل داروها کیو- تی اینتروال طولانی شده یا تورساده پونت اتفاق افتاده است، ریسک فاکتورهای دیگری نیز وجود داشت، که تسریع گر بوده است. گزارش‌هایی حاکی از حداقل یک ریسک فاکتور و در ۷۰٪ موارد، دو ریسک فاکتور وجود داشته است. برخی از این ریسک فاکتورها شامل موارد زیر بود:

**الف)** ریسک فاکتورهای غیرقابل اصلاح: جنس مؤنث (در ۷۰٪ موارد وجود داشته است)، افزایش سن، استعداد ژنتیکی (سندرم کیو- تی اینتروال طولانی مادرزادی، سابقه‌ی خانوادگی مرگ ناگهانی، سابقه‌ی قلبی از طولانی شدن کیو- تی اینتروال به‌وسیله‌ی دارو)، بیماری‌های ساختاری قلبی و عملکرد غیرطبیعی بطن چپ، بیماری‌های کلیوی یا کبدی و ب) ریسک فاکتورهای قابل اصلاح: هیپوکالمی یا



هیپومنیزیمی شدید، برادی کاردی کامل یا نسبی، مصرف بیش از یک داروی طولانی کننده‌ی کیو- تی ایتروال و یا مصرف داروهایی که باعث ابنورمالیتی‌های الکتریکی و یا عملکرد غیرطبیعی کلیوی یا کبدی می‌شوند، گرسنگی طولانی یا چاقی و نهایتاً غلظت بالای دارو به دنبال استفاده‌ی بیش‌ازحد یا تزریق سریع وریدی.

## اهداف و فرضیات:

اهداف و فرضیات ما در این تحقیق شامل موارد زیر بود:

(الف) محاسبه‌ی اندازه‌ی کیو- تی دسپرن قبل از تجویز آزیترومایسین برای هر بیمار برحسب هزارم ثانیه.

(ب) محاسبه‌ی اندازه‌ی کیو- تی دسپرن پس از مصرف آزیترومایسین برای هر بیمار برحسب هزارم ثانیه.

(ج) اختلاف بین اندازه‌ی کیو- تی دسپرن قبل و بعد از مصرف دارو در هر بیمار برحسب هزارم ثانیه.

(د) در چه تعداد از بیماران اندازه‌ی کیو- تی ایتروال اصلاح‌شده با سرعت ضربان قلب افزایش پیدا کرده است؟ (به تفکیک سن و جنس).

(ه) در چه میزان از بیمارانی که افزایش کیو- تی ایتروال اصلاح‌شده داشته‌اند، همزمان در محدوده‌ی کیو- تی ایتروال اصلاح‌شده‌ی طولانی\* قرار گرفته‌اند؟ (به تفکیک سن و جنس).

(و) چه تعداد از بیمارانی که افزایش کیو- تی ایتروال اصلاح‌شده داشته‌اند، کیو- تی دسپرن نیز همزمان افزایش یافته بود؟ (به تفکیک سن و جنس).

(ز) در چه میزان از بی‌مارانی که افزایش کیو- تی دسپرن داشتند، در محدوده‌ی کیو- تی دسپرن غیرطبیعی\*\* قرار گرفته بودند؟ (به تفکیک سن و جنس).

\* بنابر جدول (۱) کیو- تی ایتروال اصلاح‌شده بیش از ۴۶۰ هزارم ثانیه طولانی تلقی می‌شود (۸).

\*\* طبق مطالعه‌ی مالیک و همکارانش که در سال ۲۰۰۰ منتشر شد، کیو- تی دسپرن در محدوده‌ی

۷۱-۱۰ هزارم ثانیه نرمال تلقی می‌شود (۹،۱۰).