



Azithromycin and the risk of fatal coronary artery diseases

Wannakon Chuemongkon¹, Napaporn Daungruthai²

¹*Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University*

²*Department of Consumer Protection and Public Health Pharmacy, Chonburi Provincial Public Health Office, Chonburi Province*

Abstract

Azithromycin, a broad-spectrum macrolides, is considered to have the lowest impact on the cardiac action potential because of limited blockade of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel in vitro. In 2001, a report derived from postmarketing surveillance of azithromycin has linked azithromycin to cardiac arrhythmias. Furthermore, in the period from 2004 to 2011, the US FDA received a total of 203 reports of azithromycin-associated QT interval prolongation, torsades de pointes (TdP), ventricular arrhythmia, and in 65 cases of sudden cardiac death. Afterthat, an observation study was conducted to determine the risk of azithromycin-associated coronary artery diseases. Based on 2 cohort studies, it was found that azithromycin increased the risk of fatal arrhythmias, specifically QT interval prolongation and TdP in populations with preexisting cardiovascular risk factors, especially patients known to have risk factors for QT interval prolongation and TdP. The risks and benefits of azithromycin should be considered for all high-risk populations. These findings should not be generalized to general populations with substantially lower baseline risk of coronary artery diseases.

Keywords: QT interval prolongation, cardiac action potential, coronary artery diseases

Corresponding author:

Wannakon Chuemongkon

Department of Clinical Pharmacy,

Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University

63 Moo 7, Ongkharak District, Nakhon-Nayok Province, 26120

Email: wannakon@g.swu.ac.th



■ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ

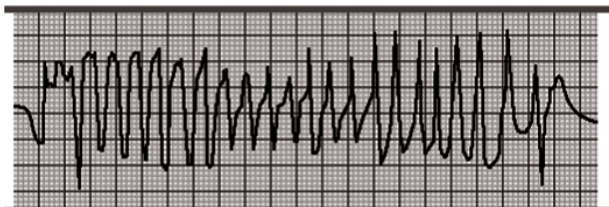
คลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นผลที่ได้จากการบันทึกผลรวมของ cardiac action potential โดยสามารถบันทึกได้จากการวางขั้วไฟฟ้า (electrodes) ไว้ตามส่วนต่างๆ ของร่างกาย โดยรูปร่างของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่บันทึกได้จะประกอบด้วย

P wave เป็นคลื่นไฟฟ้าที่เกิดจาก depolarization ของ atrium ดังรูปที่ 1 B

QRS complex เป็นคลื่นไฟฟ้าที่เกิดจาก depolarization ของ ventricle ดังรูปที่ 1 B

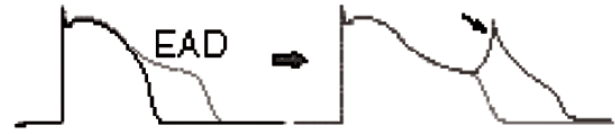
T wave เป็นคลื่นไฟฟ้าที่เกิดจาก repolarization ของ ventricle ดังรูปที่ 1 B

เมื่อได้รับยาที่มีผลยับยั้ง potassium channels จะเกิด delayed repolarization ที่ phase 2 และ phase 3 ของ action potential ส่งผลให้เกิด QT interval prolongation ระยะเวลาในการเกิด action potential prolongation นานขึ้น และมีโอกาสทำให้เกิด polymorphic ventricular tachycardia (PMVT) with QT interval (ภาวะที่หัวใจห้องล่างเต้นเร็วผิดปกติ รูปร่างของ QRS มีลักษณะแตกต่างกัน ร่วมกับการยืดขยายของ QT interval) หรือ TdP ได้⁵ (รูปที่ 2) ซึ่งระยะเวลาในการเกิด action potential phase 2 และ 3 ที่ยาวนานขึ้น เป็นปัจจัยสำคัญที่มีโอกาสทำให้เกิด early after depolarization (EAD) และการเกิด EAD เป็นกลไกสำคัญที่ทำให้เกิด TdP ได้⁶



รูปที่ 2 ตัวอย่างคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่เกิด torsades de pointes (TdP)⁵

EAD หมายถึงการเกิด depolarization ครั้งที่ 2 ใน action potential ปกติที่ยังอยู่ใน phase 3 repolarization ดังรูปที่ 3 โดยปัจจัยหลักที่ทำให้เกิด EAD คือการเพิ่มของ action potential duration ซึ่งจะเห็น QT interval ที่ยาวนานขึ้น ส่งผลให้หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ โดยภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดปกติที่เกิดจาก EAD นี้จะเป็นแบบ PMVT with long QT interval หรือ TdP ดังนั้น การเกิด EAD มีโอกาสเหนี่ยวนำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะได้



รูปที่ 3 early after depolarization (EAD)⁶

ถึงแม้ยา azithromycin จะมีความสามารถในการยับยั้ง potassium channel ได้น้อยกว่ายาตัวอื่นในกลุ่มเดียวกัน แต่จากรายงานเริ่มพบ cardiac arrhythmias ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยา azithromycin ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2001 หลังจากยาถูกอนุญาตให้ใช้ในปี ค.ศ. 1992 และจากรายงานของสำนักงานอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US.FDA) ตั้งแต่นั้น ปี ค.ศ. 2004 ถึง ค.ศ. 2011 พบรายงานการเกิด QT interval prolongation, TdP และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่สัมพันธ์กับการใช้ยา azithromycin จำนวน 203 รายงาน และเกิดการเสียชีวิตกะทันหัน (sudden cardiac death) จำนวน 65 ราย⁷ ทำให้เกิดความสนใจในการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับอาการไม่พึงประสงค์ของยา azithromycin โดยเฉพาะความเสี่ยงของการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด เพื่อให้เกิดความเข้าใจและความระมัดระวังในการใช้ยาต่อไป

■ การศึกษาในหลอดทดลอง

Milberg P และคณะ⁸ ศึกษาความแตกต่างของ electrophysiological effect ของยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolides โดยทำการทดลองใน experimental model of proarrhythmia โดยใช้ Langendorff-perfused rabbit hearts จำนวน 37 หัวใจ แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ erythromycin (n=13) clarithromycin (n=13) และ azithromycin (n=11) ในขนาด 150, 200 และ 300 μM พบว่ายาในกลุ่ม macrolides ทั้ง 3 ชนิดเพิ่ม QT interval และระยะเวลาในการเกิด action potential ได้ โดยขนาดยาที่สูงขึ้นจะยิ่งมีผลเพิ่ม QT interval และระยะเวลาการเกิด action potential ยาวนานขึ้น และเมื่อให้ azithromycin เข้าไปในหัวใจที่ได้รับ erythromycin อยู่ก่อนแล้ว จะเสริมฤทธิ์การเพิ่ม QT interval และระยะเวลาการเกิด action potential มากกว่าการได้รับ erythromycin เพียงตัวเดียว นอกจากนี้ยังพบว่าได้รับ erythromycin หรือ clarithromycin จะทำให้เกิด EAD และ TdP ได้ แต่ azithromycin ไม่ทำให้เกิดทั้ง EAD และ TdP อีกทั้งการให้ azithromycin เข้าไปในหัวใจที่ได้รับ erythromycin ยังมีผลช่วยลดการเกิด EAD และ TdP ได้ อาจเนื่องจากยาที่ได้รับมีผลทำให้เกิดรูปร่างของ action potential ต่างกัน โดยยา erythromycin และ clarithromycin ทำให้เกิดรูปร่างของ action potential แบบ triangular ซึ่งเกิดจากการ prolongation ที่ phase 3 ของ action potential ส่วนยา azithromycin ทำให้เกิดรูปร่างของ action potential แบบ

เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยา amoxicillin เมื่อวิเคราะห์อุบัติการณ์การตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด พบว่า azithromycin มีอุบัติการณ์การตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด 47 คน ต่อ 1 ล้านใบสั่งยา แต่ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด อยู่แล้ว จะมีอุบัติการณ์การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด 245 คน ต่อ 1 ล้านใบสั่งยา และเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ ciprofloxacin พบว่า azithromycin เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (HR 3.49; 95% CI, 1.32 to 9.26; P=0.01) แต่ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ levofloxacin จากการศึกษาที่สรุปได้ว่าการใช้ยา azithromycin เป็นเวลา 5 วัน จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ และจะเพิ่มมากขึ้นอย่างชัดเจนในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

Svanstrom H และคณะ (2013)¹³ ทำการศึกษาแบบ retrospective cohort study โดยติดตามผู้ป่วยจากในฐานข้อมูล Danish Civil Registration System เพื่อตรวจสอบความสัมพันธ์ของ azithromycin กับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด เปรียบเทียบกับการไม่ใช้ยาปฏิชีวนะ และกับการใช้ยา penicillin V โดยเก็บข้อมูลตั้งแต่ปี ค.ศ. 1997 ถึง 2010 ในผู้ป่วยอายุ 18-64 ปี ที่ไม่ได้นอนโรงพยาบาลหรือได้รับยาปฏิชีวนะ 30 วันก่อนหน้า และในใบสั่งยาต้องมียาปฏิชีวนะเพียงตัวเดียว ใช้ propensity score ในการจัดกลุ่มผู้ป่วยเพื่อลดผลของ confounding indication จากการเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา azithromycin (1,102,050 ใบสั่งยา) กับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะ (1,102,050 ใบสั่งยา) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา azithromycin เป็นเวลา 5 วัน มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (rate ratio, 2.85; 95% CI. 1.13 to 7.24; P-value ไม่แสดงผล) แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา azithromycin (1,102,419 ใบสั่งยา) กับกลุ่มที่ได้รับยา penicillin V (7,364,292 ใบสั่งยา) พบว่าความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดไม่ได้เพิ่มขึ้น (rate ratio, 0.93; 95% CI. 0.56 to 1.55; P=0.79) เมื่อวิเคราะห์อุบัติการณ์การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด พบว่ากลุ่มที่ใช้ azithromycin มีอุบัติการณ์การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด 1.1 per 1000 person-years ส่วนกลุ่มที่ใช้ penicillin V มีอุบัติการณ์การเกิดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด 1.5 per 1000 person-years (เช่น หากศึกษาคน 1,000 คน ติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี จะมีอุบัติการณ์เกิดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด 1.1 คน จากการใช้ยา azithromycin และ 1.5 คน จากการใช้ยา penicillin V) ดังนั้น จากการศึกษาที่สรุปว่าการใช้ยา azithromycin ในผู้ป่วยปกติที่มีอายุเฉลี่ย 40 ปี (18-64 ปี) ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด

■ สรุป

Azithromycin แม้จะเป็นยาที่มีความปลอดภัยที่สุดในกลุ่ม macrolides แต่อาจทำให้เกิด QT interval prolongation และ TdP ได้ และอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และโดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด QT interval prolongation และ TdP ก็จะต้องเพิ่มความระมัดระวังในการใช้ยามากขึ้น ส่วนในประชากรทั่วไปสามารถใช้ได้โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงดังกล่าว

■ การนำไปใช้ทางคลินิก

ยา azithromycin สามารถใช้ได้ในประชากรทั่วไป โดยไม่ต้องกังวลผลของการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่ต้องมีการพิจารณาการใช้ยาเป็นรายๆ ไปในผู้ป่วยกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (เช่น ผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมได้ ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ไม่สามารถคุมระดับน้ำตาลได้ ผู้ที่สูบบุหรี่ มีน้ำหนักเกินหรือมีโรคอ้วน เป็นต้น)¹⁴ และโดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด QT interval prolongation และ TdP (เช่น ผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิด TdP หรือมี QT interval ที่ยาวกว่าปกติตั้งแต่กำเนิด หรือหัวใจเต้นช้าผิดปกติ (HR < 45 bpm) หรือกำลังใช้ยาที่ทำให้เกิด QT interval prolongation เช่น antiarrhythmic class IA (quinidine, procainamide) หรือ class III (amiodarone) หรือ มีภาวะ hypocalcemia (Ca < 4.65 mg/dL) หรือมีภาวะ hypokalemia (K < 3.4 mmol/L) หรือมี hypomagnesemia (Mg < 1.7 mg/dL)¹⁵ หากมีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว ควรเลือกใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่นที่ไม่ทำให้เกิด QT interval prolongation เพื่อป้องกันการเกิดการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

1. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, et al. Drug information handbook with international trade names index. 18th ed. US:Lexi-Comp; 2009-2010:173-6.
2. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Azithromycin and the risk of sudden cardiac death: guilty as charged or falsely accused. *Cleve Clinic J Med* 2013; 80:539-44.
3. Doctor heart. ศิริวิทยากรเหนี่ยวนำไฟฟ้าในหัวใจ (cardiac action potential) [Internet]. [cited 2014 Jan 3]. Available from: http://www.perfectheart.co.th/th_knowledge36.html.
4. เจริญลาภ อุทานปฐมรส. Cardiac arrhythmia [Internet]. [cited 2014 Jan 10]. Available from: www.thaiheartclinic.com/PDF/arrhythmiaaver2.pdf.
5. Owens RC, Nolin TD. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: pointes of interest. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1603-11.
6. ศุภกนิมิต ที่สมุทธรณเถียร. Drug use in cardiac arrhythmias [Internet]. [cited 2014 Jan 24]. Available from: www.medicine.cmu.ac.th/...cardiac.
7. Raschi E, Poluzzi E, Koci A, et al. Macrolide and torsadogenic risk; emerging issues from the fda pharmacovigilance database. *J Pharmacovigilance* 2013;1:104.
8. Milberg P, Eckardt L, Bruns HJ, et al. Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarizations and torsade de pointes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303:218-25.
9. Kim MH, Berkowitz C, Trohman RG. Polymorphic ventricular tachycardia with a normal QT interval following azithromycin. *PACE* 2005;28:1221-2.
10. Russo V, Puzio G, Siniscalchi N. Azithromycin-induced QT prolongation in elderly patient. *Acta Biomed* 2006;77:30-2.
11. Kezerashvili A, Khattak H, Barsky A, et al. Azithromycin as a cause of QT-interval prolongation and torsade de pointes in the absence of other known precipitating factors. *J Interv Card Electrophysiol* 2007;18:243-6.
12. Ray WA, Murray KT, Hall K, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012; 366:1881-90.
13. Svanstrom H, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2013;368:1704-12.
14. Cardiovascular disease risk factor [Internet]. [cited 2014 Jan 10]. Available from: <http://www.world-heart-federation.org/press/fact-sheets/cardiovascular-disease-risk-factors/>.
15. FDA drug safety communication: azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms [Internet]. [cited 2014 Jan 10]. Available from: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm341822.htm>.