

Şizofreni Tanılı Hastalarda Antipsikotik İlaçların Kardiyak Etkilerinin Karşılaştırılması

Erhan Kurt¹, Bilbaşar Akman², Gazi Alataş³, Sinan Dağdelen⁴, Timuçin Oral⁵

ÖZET:

Şizofreni tanılı hastalarda antipsikotik ilaçların kardiyak etkilerinin karşılaştırılması

Amaç: Antipsikotik ilaçlar, sonuçta torsades de pointes ve ani ölüme neden olabilen, QT aralığında uzama gibi ciddi kardiyovasküler yan etkiler oluşturabilir. Bu çalışmada antipsikotik ilaçların, özellikle QTc olmak üzere, EKG parametreleri üzerine olan etkisinin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Yöntem: DSM-IV tanı kriterlerine göre şizofreni tanısını karşılayan ve en az 1 haftadır (depo antipsikotik kullananlarda en az 1 aydır) ilaç kullanmayan hastalardan, tesadüfi örnekleme metodu ile seçilen 69 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmanın başlangıcında ve çalışmaya başladıktan 2 ay sonra elektrokardiyogram incelemesi yapılarak bulgular bağımsız iki kardiyolog tarafından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmada hastalara reçete edilen antipsikotikler arasında (klozapin, olanzapin, risperidon, ketiapin, sülpirid, haloperidol), yalnızca klozapinin EKG üzerine istatistiksel anlamlı etkilerinin olduğu (kalp hızı için $p<0.0001$; QTc için $p=0.003$) saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, sülpirid ve haloperidol alan hastaların kalp atım sayıları düşmüştür.

Sonuç: Klozapin, kardiyak etkileri açısından farklı bir ilaç olarak, diğer atipik antipsikotiklerden ayrı değerlendirilmelidir. QTc uzaması ve taşiaritmi riski nedeniyle daha dikkatli olunmalıdır. Klozapin tedavisi öncesi, hastalarda ayrıntılı kardiyovasküler değerlendirme (özellikle EKG) yapılmalı ve gerektiğinde tekrarlanmalıdır.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, antipsikotikler, elektrokardiyografik değişiklikler, QTc

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:155-161

ABSTRACT:

Comparison of cardiac influences of antipsychotic drugs in patients with schizophrenia

Objective: Antipsychotic drugs may cause serious cardiovascular side-effects, including prolonged QT interval, eventually leading to torsades de pointes and sudden death. In this study, the differential effects of antipsychotic drugs on ECG parameters, particularly on QTc, is investigated.

Method: Sixty-nine patients with schizophrenia diagnosed according to DSM-IV diagnostic criteria who were drug-free for at least one month were randomized to participate in this study. The electrocardiogram of patients were performed at the beginning and two months later, and assessed by two independent cardiologists.

Results: In this study, differential effects of antipsychotics (clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, sulpride, haloperidol) indicated that clozapine has caused a statistically significant change on heart rate ($p<0.001$) and on QTc ($p=0.003$). Although it was not statistically significant, the patients who were taking sulpride and haloperidol, had a trend to decrease in heart rate.

Conclusion: More attention to the cardiac system should be given, if clozapine is preferred as it causes QTc prolongation and tachyarrhythmia risks. Thus, the overall cardiovascular evaluation (especially ECG) should be performed in the patients before the treatment with clozapine and should be repeated when needed.

Key words: Schizophrenia, antipsychotics, electrocardiographic changes, QTc

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2007;17:155-161

GİRİŞ

Şizofreni tanısı almış hastalarda son yıllarda, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili ölümün göreceli riskinde 1/3 oranında artış gösterilmiştir. Şizofreni tanısı almış bir insanda ortalama yaşam beklentisi, genel nüfustan yaklaşık on yıl daha azdır (1). Antipsikotik ilaçların kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri, gecikmiş ventriküler repolarizasyon (uzamış QT aralığı) ve aritmi oluşumu, ileti bozuklukları, sol ventrikül işlev bozukluğu, sinüs nodu

anormallikleri, reseptör blokajı, miyokardit, kardiyomyopati ve postural hipotansiyondur. Bu etkilerin en önemlilerinden biri olan gecikmiş ventriküler repolarizasyon ve bunun elektrokardiyogramdaki izdüşümü olan QT aralığının belirgin olarak uzaması, özellikle Torsade de Pointes (TdP) olmak üzere, ventriküler taşiaritmi ve böylece ani kardiyak ölüm riskini artırabilir (2,3).

Taşikardi ve hipotansiyon, psikotropik ilaçların muskarinik reseptörler ve alfa-1 adrenoreseptörleri bloke etmesi sonucu oluşurlar (4). Yeni (atipik) antip-

¹Uzm. Dr., ²Doç. Dr., Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 5. Psikiyatri Kliniği, İstanbul-Türkiye

³Uzm. Dr., Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 6. Psikiyatri Kliniği, İstanbul-Türkiye
⁴Uzm. Dr., Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 13. Psikiyatri Kliniği, İstanbul-Türkiye
⁵Doç. Dr., Acıbadem Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Acıbadem, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Erhan Kurt, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 5. Psikiyatri Kliniği, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-571-5757

Faks / Fax: +90-212-572-9595

Elektronik posta adresi / E-mail address: drehankurt@yahoo.com

Kabul Tarihi / Date of acceptance: 9 Kasım 2007 / November 9, 2007

sikotikler arasında olanzapinin, en az muskarinik etkiye sahip olan ve plasebo ile karşılaştırıldığında kalp hızında belirgin değişiklik yapmayan antipsikotik olduğu bildirilmiştir (5). Klozapin ise potent antimuskarinik etkiye sahiptir ve bu ilaçla tedavi edilen hastaların %20-30'unda taşikardi gelişmektedir (6). Risperidon tedavisi sırasında postüral hipotansiyon ve kardiyak arrest görülen bir vaka rapor edilmiştir (7). Ketiapin (100-200mg/gün) alan yaşlı hastaların %20 den fazlasında, kalp hızında 20 vuru/dk veya daha fazla artma ve sistolik kan basıncında 30 mm/Hg veya daha fazla düşüş saptanmıştır (8).

QT aralığı, EKG'de QRS kompleksinin başlangıcı ile T dalgasının sonu arasındaki zamanı gösterir ve ventriküler repolarizasyon zamanını temsil eder (9). QT zamanının uzunluğu, artan kalp hızıyla azaldığı için QT değerlendirmelerinde kalp hızı değişiklikleri mutlaka göz önüne alınmalı ve kalp hızına göre düzeltilmiş QT değeri (QT corrected: QTc) belirlenmelidir (4). Literatürde en sık kullanılan düzeltme tekniği Bazett formülüdür ($QTc = QT / RR^{1/2}$) (4). QT aralığı, miyokard içindeki farklı bölgelerde farklı değerler verebilir ve dolayısıyla farklı EKG derivasyonlarında farklı değerler ölçülebilir. QT dispersiyonu (QTd), 12 derivasyonlu EKG'deki en uzun ve en kısa QT aralığı arasındaki farka denir (10). Artmış QTd; ventriküler repolarizasyonun ileri derecede artmış değişkenliğinin göstergesidir, aritmi için gerçek bir risktir ve ani ölüme neden olabilir (11,12). Literatürde, 100 milisaniyeden daha fazla olan QTd değerleri veya baz değere göre %100'lük artış (QTd > %100) anormal kabul edilir (13).

Anlamalı QTc uzaması, QTc değerinin kadınlarda 470 milisaniye ve erkeklerde 450 milisaniyeden uzun olması olarak tanımlanmış ve üzerinde fikir birliği olmasa da bazı uzman görüşler 500 milisaniyelik QTc değerini ventriküler taşiaritminin (dolayısıyla TdP'nin) gerçek riskinde alt sınır olarak önermişlerdir (14,15). Antipsikotik ilaçların geleneksel dozlarda uzun süre kullanılmasının hem QTc hem de QTd değerini uzattığı görülmüştür (16). Geleneksel antipsikotiklerin çoğunun (tiyoridazin, pimozid, haloperidol ve klorpromazin) QTc uzamasına neden olduğu bildirilmiştir (4,5).

Risperidon tedavisi hem terapötik dozlarda, hem de doz aşımında çok düşük düzeyde QTc uzamasına neden olmaktadır (13,17). Klozapin tedavisinin QTc'yi doza bağımlı şekilde artırdığı gösterilmiş olmakla bir-

likte, patolojik olması çok nadirdir (18). Klozapinle tedavi edilen 61 hastalık bir çalışmada, QTc'nin 500 milisaniyenin üzerine çıktığı 2 hasta gösterilmiştir (18). Başka bir çalışmada, klozapin tedavisiyle oluşmuş ani ölüm oranının (4/561, %0.71), diğer psikiyatrik ajanlarla gelişenlere göre 2.5 kat fazla olduğu bildirilmiştir (19). Atipik antipsikotik alan ve olanzapin kullananların da olduğu 2700 hastayı içeren randomize kontrollü dört çalışmanın EKG analizlerinde, başlangıçtaki maksimum QTc'lerle, antipsikotik kullanımı sonrasında oluşan maksimum QTc'lerin birbirine hemen hemen eşit olduğu bildirilmiştir (QTc > 450 milisaniye) (9). Ketiapin ile yapılan bir çalışmada, 8 milisaniyeye kadar QTc artışı gözlemlendi ancak 500 milisaniyeyi geçen QTc tespit edilmediği bildirilmiştir (20).

QT aralığı uzamasına neden olabildiği bildirilen çok sayıda risk faktörü vardır (4,21,22). Ancak, çok önemli olmasına rağmen maalesef, klinik risk tam olarak değerlendirilememektedir (23). Natüralistik nitelikteki bu izleme çalışması ile klinisyenler tarafından tedavisinde haloperidol, sülpirid, klozapin, olanzapin, risperidon ve ketiapin tercih edilen şizofreni hastalarında, ilaçların kardiyovasküler sistem ve dolayısıyla elektrokardiyogram (EKG) üzerine etkilerinin tespit edilmesi ve birbirleriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Çalışma Evreni: DSM-IV tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı almış, çalışmaya katılmayı kabul etmiş ve en az 1 haftadır (depo antipsikotik kullananlarda en az 1 aydır) ilaç kullanmayan, klinisyenler tarafından tedavisinde haloperidol, sülpirid, klozapin, olanzapin, risperidon ve ketiapin tercih edilen, çalışma protokolüne uygun hastalar arasından tesadüfi örnekleme metodu ile seçilen, toplam 82 hastayla çalışmaya başlanmıştır. Hastalara SCID-I uygulanarak (24) tanısız geçerlilik doğrulanmıştır. Çalışmamızda hastalar için yaş ya da hastalık süresi ile ilgili sınırlandırma yapılmamıştır. Çalışmanın natüralistik özelliği nedeniyle hastaların tedavi protokollerine müdahale edilmemiştir. İlaç kullanımı düzensiz olan 13 hasta çalışmadan çıkarılmış ve sonuçta 49'u erkek 20'si kadın toplam 69 hasta istatistiksel değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmadan Dışlama Ölçütleri: QT uzamasına neden olabileceği bildirilen risk faktörleri (4,21,22) de dik-

kate alınarak çalışmadan dışlama kriterleri belirlenmiştir:

- 1) Komorbid kardiyak hastalık (konjestif kalp yetmezliği, sol ventrikül işlev bozukluğu, miyokardit, hipertrofi, ventriküler aritmi, sinoatriyal veya atriyoventriküler blok, bradikardi, mitral valv prolapsusu),
- 2) Kardiyovasküler sistemi etkileyebilecek anormal laboratuvar bulguları (normal sınırlar dışında bulunan elektrolit, kolesterol, LDL, VLDL, HDL, trigliserit, açlık kan şekeri değerleri),
- 3) Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi olan bir başka tıbbi hastalığı,
- 4) Antipsikotik ilaç tedavisi dışında herhangi bir farmakolojik ajan kullanımı,
- 5) Psikoaktif madde kullanımı,
- 6) Sistemik hepatik veya renal hastalık,
- 7) Hipotiroidi,
- 8) Serobrovasküler olay, parkinson hastalığı veya başka bir merkezi sinir sistemi bozukluğu, olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Kullanılan Gereçler:

1) Sosyodemografik görüşme formu (f1): Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık öyküsü, tedavi özellikleri, tıbbi geçmişi ve özellikle kardiyovasküler risk faktörlerinin sorgulandığı yarı yapılandırılmış bir form hastalara uygulanmıştır.

2) SCID-I (f2): DSM-IV ile birinci eksen psikiyatrik bozuklukların tanısını koymak için yapılandırılmış olan klinik görüşme formunun Çorapçioğlu ve arkadaşları (24) tarafından Türkçe'ye uyarlanmış versiyonu kullanılmıştır.

3) Elektrokardiyogram değerlendirme formu (f3): Antipsikotiklerin kardiyak sistem üzerine etkilerinin izdüşümünü gösteren EKG'deki kalp hızı, PR, QRS, QT, QTc, QTd değerlerinin hesaplanarak kaydedildiği bir

form hazırlanarak kullanılmıştır.

Laboratuvar Tetkikleri: Her hastanın serum elektrolit, kolesterol, LDL, VLDL, HDL, trigliserit, açlık kan şekeri tetkikleri çalışmanın başlangıcında ve 2 aylık tedavi süresi sonunda yapılmıştır.

EKG Kaydı ve Ölçümü: Çalışmanın başlangıcında ve çalışmaya başladıktan 2 ay sonra hastaların elektrokardiyogramları çekilmiştir. Tüm EKG'ler çalışmadan bağımsız iki kardiyolog tarafından değerlendirilmiştir. Oniki derivasyonlu ve kağıt hızı 25 milisaniye olan EKG kullanılarak QTc ve QTd değerleri hesaplanmıştır. QTc değeri Bazett düzeltme formülü (4) ($QTc=QT/RR^{1/2}$) kullanılarak hesaplanmıştır.

İstatistiksel Analiz: İstatistik işlemler sırasında SPSS PC 11.0 Windows için İstatistik Paket Programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik (aritmetik ortalama, standart sapma ve frekans) hesabı yapıldı. İlaç grupları arasında cinsiyet dağılımı türdeşliği ki-kare testi ile incelendi. Cinsiyet dışındaki demografik veriler açısından ilaç gruplarının birbirleriyle karşılaştırılması Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Her bir ilaç grubunda tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerinin karşılaştırılması Wilcoxon testi ile yapıldı. Tedavi sonrası ve öncesi ölçümler ve bu ölçümlerin farkları açısından grupların birbirleriyle karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testinde anlamlılık saptanan parametrelerin Post Hoc analizi Games-Howell testi ile yapıldı.

BULGULAR

Antipsikotik ilaç gruplarının dağılımı ve grupların demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Hastaların kullandığı tüm ilaç gruplarına göre analiz yapıldığında, tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan basıncı değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel fark-

Tablo 1: Antipsikotik ilaç grupları ve grupların demografik özelliklerinin dağılımı

	Haloperidol (n=23)	Sülpirid (n=9)	Klozapin (n=10)	Olanzapin (n=9)	Risperidon (n=10)	Ketiapin (n=8)	χ^2	P
Yaş	52±10 ^b	50±10	54±12	59±10	55±17	54±11	2.9	0.714*
Yaş Aralığı	31-70	39-68	33-71	41-76	26-73	37-68		
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	9/14	0/9	3/7	3/6	4/6	1/7	6.5	0.256**
Eğitim süresi (yıl)	5.1±2.7	6.6±2.6	5.8±5.5	4.3±3.8	3.7±4.2	3.8±3.4	3.8	0.575*
Hast. başl. yaşı	26.3±11.0	33.8±13.0	26.0±7.4	35.1±13.2	26.0±8.0	20.6±4.0	10.4	0.064*
İlk tedavi yaşı	29.3±10.9	37.1±13.2	29.9±8.1	35.8±14.5	27.8±9.2	24.8±4.2	6.3	0.277*
Hastalık süresi (yıl)	25.5±13.5	15.5±14.9	27.5±12.3	20.0±16.9	24.0±15.3	35.1±14.6	8.1	0.148*

^bOrt.±SS.: ortalama±standart sapma, *Kruskal Wallis testi, **Ki-kare testi

Tablo 2: İlaç gruplarının tüm parametreler açısından birbirleriyle karşılaştırılması

		Haloperidol (n=23)	Sülpirid (n=9)	Klozapin (n=10)	Olanzapin (n=9)	Risperidon (n=10)	Ketiapin (n=8)	χ^2	P
Sistolik TA (mm/hg)	TÖ	115,22±13,09 ^b	112,22±12,01	117,00±14,18	126,67±16,58	119,00±21,83	115,00±17,72	4,726	0,450*
	TS	113,04±13,95	110,00±12,24	112,00±11,35	116,67±16,58	123,00±18,88	116,25±14,07	2,021	0,846*
Diastolik TA (mm/hg)	TÖ	76,96±7,02	76,67±8,66	77,00±8,23	77,78±8,33	77,00±9,48	72,50±10,35	3,565	0,614*
	TS	71,30±9,67	72,22±9,71	74,00±5,16	71,11±7,81	77,00±11,59	72,50±7,07	2,334	0,801*
Kalp Hızı (atım/dk)	TÖ	73,39±10,82	76,89±9,71	72,20±18,12	72,11±7,96	71,10±12,83	74,00±7,30	1,787	0,878*
	TS	69,61±7,94	68,11±8,71	97,00±14,10	72,89±7,94	69,70±12,53	74,38±8,73	23,141	0,001*
	Fark	-3,78±10,90	-8,78±11,36	24,80±12,58**	0,78±6,97	-1,40±15,03	0,38±5,75	22,288	0,001*
PR (milisaniye)	TÖ	146,26±23,22	156,00±9,38	157,60±24,95	149,33±19,79	147,20±21,97	144,50±20,66	4,196	0,522*
	TS	149,13±20,51	153,78±7,51	152,00±16,97	141,78±23,84	144,00±17,17	152,50±20,22	5,654	0,341*
	Fark	2,87±13,22	-2,22±8,02	-5,60 ±11,50	-7,56±9,47	-3,20±13,17	8,00±12,82	10,094	0,073*
QRS	TÖ	86,43±9,39	94,56±9,42	87,60±10,74	87,11±7,68	91,20±13,03	85,00±5,12	5,979	0,308*
	TS	86,96±9,58	94,67±8,00	88,80±11,89	87,56±7,33	92,40±13,12	83,00±9,50	7,474	0,188*
	Fark	0,52±5,56	0,11±7,75	1,20±5,67	0,44±7,05	1,20±5,67	-2,00± 5,65	2,460	0,783*
QT	TÖ	382,35±34,25	379,11±23,47	390,40±41,40	392,00±32,92	390,80±31,44	383,50±29,89	1,038	0,959*
	TS	390,43±23,65	403,56±18,70	356,00±31,72	379,56±22,84	394,20±33,28	371,50±26,13	16,189	0,006*
	Fark	8,09±44,00	24,44±21,39	-34,40±27,40**	-12,44±29,49	3,40±38,06	-12,00±15,56	20,438	0,001*
QTc	TÖ	415,13±30,45	424,00±16,92	418,20±24,20	424,33±22,80	417,70±19,38	420,38±23,03	1,817	0,874*
	TS	414,91±22,40	424,22±19,65	445,70±12,46	413,11±8,49	408,80±37,83	407,00±13,65	20,467	0,001*
	Fark	-0,22±35,06	0,22±18,45	27,50±21,29**	-11,22±23,67	-8,90±32,15	-13,38±12,10	18,130	0,003*
QTd	TÖ	32,13±12,53	36,11±11,11	43,50±14,34	42,78±12,77	32,00±12,95	47,50±11,33	13,037	0,023*
	TS	33,26±14,11	45,00±14,79	33,00±8,88	38,33±11,99	34,50±13,83	45,00±11,33	9,925	0,077*
	Fark	1,13±8,75	8,89±10,54	-10,50±9,84**	-4,44±10,13	2,50±10,60	-2,50±13,36	17,137	0,004*

^bOrt.±SS.: ortalama±standart sapma, TÖ: Tedavi öncesi TS: Tedavi Sonrası TA: Tansiyon Arteriyel * Kruskal Wallis testi, ** Games-Howell testi

lilik bulunmamıştır. Kan basıncında en fazla değişiklik olan hastalar olanzapin alan gruptadır (sistolik tansiyonda ortalama 10.0 mm/Hg, %7.90; diastolik tansiyonda ortalama 6.7 mm/Hg, %8.60 düşme), ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kan basıncında en az değişiklik (sistolikte %1.09 artış ve diastolikte hiç değişiklik olmaması şeklinde) ketiapin grubunda saptanmıştır (Tablo 2).

Tüm ilaç gruplarında tedavi öncesi kalp hızı değerleri açısından anlamlı fark yokken, tedavi sonrası kalp hızı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0.001). Tedavi öncesi kalp hızı değerleri ile tedavi sonrası kalp hızı değerleri arasındaki farklar da istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.001). Tüm ilaç grupları arasında ki bu farkın klozapinden kaynaklandığı tespit edilmiştir (p<0.001). Klozapin; başlangıç kalp hızı değerlerine göre ortalama 24.8 atım/dk artışa (%34.30) neden olmuştur. Klozapin grubunun aksine, tedavi sonrası kalp hızı değerleri; sülpirid grubunda ortalama 8.8 atım/dk (%11.42), haloperidol grubun-

da 3.8 atım/dk (%5.15) düşmüştür. Kalp hızında en az değişiklik yapan ilaçlar sırasıyla ketiapin (%0.51), olanzapin(%1.08) ve risperidon (-%1.97) olarak saptanmıştır (Tablo 2).

PR ve QRS parametrelerinde, grup içi veya gruplar arası hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tedavi öncesi QT değerleri ilaç grupları arasında anlamlı farklılık göstermezken, tedavi sonrası QT değerleri (p=0.006) ve başlangıç değerlerine göre QT farkı (p<0.001), ilaç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Tedavi sonrasındaki QT değişikliği, klozapinde -34.40 msn (%8.812), olanzapinde -12.44 msn (% 3.173), ketiapinde -12.00 msn (%3.129), risperidonda 3.40 msn (%0.870), haloperidolde 8.09 msn (%2.116), sülpiridde 24.44 msn (%6.447) olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Tedavi öncesi QTc değerleri açısından tüm gruplar benzer iken, tedavi sonrası QTc değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0.001).

Başlangıç QTc değerleri ile tedavi sonrası değerler arasındaki fark da anlamlıdır ($p=0.003$). Tüm ilaç grupları arasında QTc değerleri açısından bulunan anlamlı farkı oluşturanın sadece klozapin grubu olduğu bulunmuştur (klozapin-olanzapin $p=0.029$, klozapin-risperidon $p=0.006$, klozapin-ketiapin $p=0.006$, klozapin-haloperidol $p=0.007$). Klozapin grubunda QTc değerleri, tedavi sonrasında ortalama 27.50 milisaniye (%6.580) artmıştır (Tablo 2).

Tüm ilaç gruplarının birbirleriyle karşılaştırılmasında, tedavi öncesi QTd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.023$). Tedavi sonrası QTd değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası QTd değerleri arasındaki fark anlamlıdır ($p=0.004$). İlaç gruplarındaki QTd değişikliği sırasıyla: sülpirid +8.89 msn, risperidon +2.50 msn, haloperidol +1.13 msn, ketiapin -2.50 msn, olanzapin -4.44 msn, klozapin -10.50 msn olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Yaş ile kalp hızı arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmüş ($p=0,039$), yaşı daha ileri olan hastalarda kalp hızı daha yüksek bulunmuştur. Kilo ile QT ve QTc değerleri arasında yine pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($p=0,012$ ve $p=0,042$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda özet olarak; 1- Antipsikotik tedavinin kan basıncını istatistiksel anlamda etkilemediği, 2- Diğer antipsikotik ilaçlara göre klozapinin kalp hızı ve QTc değerlerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığı, 3- Klozapinde daha fazla olmak üzere olanzapin ve ketiapin QT'yi anlamlı şekilde kısaltırken, sülpirid kullanımında daha fazla olmak üzere haloperidol kullanımında QT sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzadığı ve QT süresine en az etki eden antipsikotiğin risperidon olduğu, 4- QTd değerlerini en fazla etkileyen iki antipsikotik olarak klozapin (azalma yönünde etki) ve sülpirid (uzama yönünde etki) gözlenirken, haloperidol ve ketiapinin en az etkileyen antipsikotikler olduğu bulunmuştur.

Antipsikotiklerin, muskarinik reseptör ve alfa-1 adrenoreseptör blokajı ile %70 oranında postüral hipotansiyona yol açabildiği bildirilmekle beraber, bu etkiler genellikle zamanla azaldığı için, bulgularımızla uyumlu olarak, antipsikotik tedavisi alan hastalarda

kalıcı kan basıncı değişikliği beklenmemektedir (25). Klozapin potent antimuskarinik etkiye sahiptir ve bu ilaçla tedavi edilen hastaların %20-30'unda taşikardi gelişmektedir (6). Klozapinin ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyona neden olabileceği (4), olanzapinin ise en az muskarinik etkiye sahip olan ve plasebo ile karşılaştırıldığında kalp hızında belirgin değişiklik yapmayan antipsikotik olduğu bildirilmiştir (5). Risperidon, olanzapin, ketiapin, ziprasidon ve tiyoridazinin haloperidol ve plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ketiapin kullanımının kalp hızında en fazla artışla beraber olduğu ama bunun klinik olarak anlamlı olmadığı, haloperidol kullanımının ise kalp hızında en fazla azalmayla beraber bulunduğu belirtilmiştir (26). Çalışmamızda genel olarak literatürle uyumlu olarak, kalp hızını en fazla artıran klozapin grubunun aksine, tedavi sonrası kalp hızı değerleri sülpirid ve haloperidol grubunda düşmüş ve kalp hızında en az değişiklik yapan ilaçların sırasıyla ketiapin, olanzapin ve risperidon olduğu saptanmıştır.

Antipsikotik kullanımı sırasında QT uzaması temel kaygılardan biridir. Çünkü, epidemiyolojik veriler ve vaka kontrol çalışmaları antipsikotik alan hastalarda ani ölüm oranlarının arttığını göstermektedir (27-30). QT değeri beklendiği gibi, kalp hızını anlamlı olarak arttıran klozapin grubunda belirgin olarak azalmış (-34.40 msn, %8.812), kalp hızını azaltan sülpirid grubunda ise belirgin olarak artmıştır (24.44 msn, %6.447). Sonuç olarak; QT değerinin kalp hızı değişkeninden etkilenmesi nedeniyle, ilaçların EKG üzerine etkisinin değerlendirilmesinde güvenilir bir parametre olamayacağı düşünülmüştür.

Bir çalışmada, 163 yatan hastanın %7'sinde QTc süresinin 453 ms'den daha uzun olduğu bulunmuştur (31). Anlamlı QTc uzaması, QTc aralığının erkeklerde 450 milisaniye ve kadınlarda 470 milisaniyeden uzun olması olarak tanımlanır (14,15). Aritmi riskinin en az olduğu bir QTc değeri için fikir birliği olmasa da, bazı uzman görüşler 500 milisaniyelik QTc değerini ventriküler taşiaritminin gerçek riskinde alt sınır olarak önermişlerdir (14,15). Çalışmamızda her ne kadar klozapin, diğer ilaçlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde QTc süresini uzatsa da, yukarıdaki değerler referans olarak alınmış, ancak hiçbir hastada 480 milisaniyenin üzerinde QTc değeri gözlenmemiştir.

Literatürde, 100 milisaniyeden daha fazla olan QTd

değerleri veya baz değere göre %100'lük artış (QTd > %100) anormal kabul edilir (16). Çalışmamızda gruplar tek tek incelendiğinde, her ne kadar antipsikotik ilaçlar QTd'yi etkileseler de, hiçbir antipsikotik grubunda anormal QTd değeri bulunmamıştır. Antipsikotiklerin QTd üzerine etkilerini inceleyen 2 çalışmada, geleneksel antipsikotiklerden klorpromazin ve tiyoridazinin QTd'de değişikliğe sebep olmadan QT aralığını uzattığı bulunmuştur (21,32). Psikotrop ilaç alan 495 psikiyatrik hastanın 101 sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığı bir çalışmada, antipsikotik (risperidon, haloperidol, sülpirid, klozapin, klorpromazin) kullanan hastalarda antipsikotiklerin, QTd üzerine anlamlı etkilerinin olmadığı bulunmuştur (21). Uzun süreli (ortalama 10 yıl) geleneksel antipsikotik kullanan hastaları ele alan bir çalışmada ise QT dispersiyonunun uzadığı bildirilmiştir (16). Çalışmamız 2 aylık bir izlem çalışması olduğu için, antipsikotiklerin uzun süreli kullanımına ilişkin öngöründe bulunmak mümkün değildir.

Çalışmamızın bazı metodolojik sınırlılıkları vardır.

Çalışmamız natüralistik olduğu için, sadece çalışma süresince hekimlerin tercih ettiği haloperidol, sülpirid, klozapin, olanzapin, risperidon ve ketiapinin kardiyovasküler sistem ve dolayısıyla EKG parametreleri üzerine etkisi incelenmiştir. Bir başka sınırlılık, hasta sayısının azlığı ve tedavi süresinin nispeten kısa olmasıdır. Ayrıca kullanılan ilaçların dozlarının gözetilmemesi de bir eksikliktir. Ek olarak, sigara kullanımı gibi değişkenlerin etkisi de ekarte edilememiştir.

Sonuç olarak klozapin, kardiyovasküler yan etkileri açısından farklı bir ilaç olarak, diğer atipik antipsikotiklerden ayrı değerlendirilmelidir. QTc uzaması ve taşiaritmi riski nedeniyle daha dikkatli olunmalıdır. Klozapin tedavisi planlanan hastalarda tedavi öncesi kardiyovasküler değerlendirme (özellikle EKG) ayrıntılı bir şekilde yapılmalı ve tekrarlanmalıdır. QTc uzaması ve kardiyak aritmi riskiyle, antipsikotikler arasındaki ilişkiyi aydınlatacak, daha fazla sayıda hastanın yer aldığı ve izlemin daha uzun olduğu, verilen ilaç dozunun da gözetildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

- Jeste DV, Gladsjo JA, Lindamer LA, Lacro JP. Medical comorbidity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996; 22:413-430
- Buckley NA, Sanders N. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf* 2000; 23:215-228
- Passman R, Kadish A. Polymorphic ventricular tachycardia, long QT syndrome, and torsades de pointes. *Med Clin North Am*. 2001; 85:321-341
- Chong SA, Mythily, Mahendran R. Cardiac Effects of Psychotropic Drugs. *Ann Acad Med* 2001;30:625-631
- Barnes TRE, McPhillips MA. Critical analysis and comparison of the side effects and safety profiles of the new antipsychotics. *Br J Psychiatry* 1999;174 (Suppl 38):4-43
- Grohmann R, Ruther E, Sassim N, Schmidt LG. Adverse effects of clozapine. *Psychopharmacology* 1989;99:101-104
- Ravin DS, Levenson JW. Fatal cardiac event following initiation of risperidon therapy. *Ann Pharmacother* 1997; 31:867-870
- Garver DL. Review of quetiapine side effects. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl 8):31-33
- Czekalla J, Beasley CM, Dellva MA, Berg PH, Grundy S. Analysis of the QTc Interval During Olanzapine Treatment of Patients With Schizophrenia and Related Psychosis. *J. Clin. Psychiatry* 2001;62:191-198
- Slyven JC, Horacek BM, Spencer CA, Klassen GA, Montague TJ. QT interval variability on the body surface. *J Electrocardiol* 1984; 17:179-188
- Campbell R. QT dispersion may reflect vulnerability to ventricular fibrillation. *Br Med J* 1996; 312:878-879
- Day CP, McComb JM, Campbell RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63:342-344
- Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-Related QTc Prolongation, Torsade de Pointes and Sudden Death. *Drugs* 2002; 62:1649-1671
- Morganroth J, Brozovich FV, McDonald JT, Jacobs RA. Variability of the QT measurement in healthy men, with implications for selection of an abnormal QT value to predict drug toxicity and proarrhythmia. *Am J Cardiol* 1991;67:774-776
- Garson A Jr. How to measure the QT interval: what is normal? *Am J Cardiol* 1993;72:14B-16B
- Kitayama H, Kiunchi K, Nejima J. Long-term treatment with antipsychotic drugs in conventional doses prolonged QTc dispersion, but did not increase ventricular tachyarrhythmias in patients with schizophrenia in the absence of cardiac disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:259-262
- Yerrabolu M, Prabhudesai S, Tawam M, Winter L, Kamalesh M. Effect of risperidone on QT interval and QT dispersion in the elderly. *Heart Dis* 2000; 2:10-12
- Kang UG, Kwon JS, Ahn YM, Chung SJ, Ha JH, Koo YJ, Kim YS. Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:441-446

19. Modai I, Hirschmann S, Rava A, Kurs R, Barak P, Lichtenberg P, Ritsner M. Sudden death in patients receiving clozapine treatment: a preliminary investigation. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:325-327
20. Arvanitis LA, Miller BG. The Seroquel Trial 13 Study Group. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry* 1997; 42:223-246
21. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000;355:1048-1052
22. Welch R, Chue P. Antipsychotic agents and QT changes. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:154-160
23. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013-1022
24. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. DSM-IV eksen bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme. SCID-I. Çorapçıoğlu A (Çev.), Hekimler Yayın Birliği, 1999
25. Silver H, Kogan H, Zlotogorski D. Postural hypotension in chronically medicated schizophrenics. *J Clin Psychiatry* 1990;51:459-462
26. Öztiryaki H. Antipsikotikler ile Kardiyovasküler Komplikasyon ilişkisi. MSS yıl sonu toplantısı kitapçığı İstanbul, 2003
27. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1161-1167
28. Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, Margolis DJ, Kimmel SE, Reynolds RF, Glasser DB, Morrison MF, Strom BL. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 2002; 325:1070-1074
29. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SHL. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2002;180:515-522
30. Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, 't Jong GW, Kingma JH, Sturkenboom MC, Stricker BH. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Intern Med* 2004; 164:1293-1297
31. Chong SA, Mythily, Lum A, Goh HY, Chan YH. Prolonged QTc intervals in medicated patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2003;18:647-649
32. Warner JP, Barnes TR, Henry JA. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93:311-313