

Antipsikotik Kullanımının Ventriküler Repolarizasyon Parametreleri Üzerine Etkileri

Dr. Atilla İLHAN¹, Dr. M. Erkan ÖZCAN², Dr. Cemal TUNCER³,
Dr. Sinem KALI⁴, Dr. A. Vahap BOZTEPE⁵, Dr. Hasan PEKDEMİR⁶

ÖZET

ANTİPSİKOTİK KULLANIMININ VENTRİKÜLER REPOLARİZASYON PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ
Antipsikotiklerin kullanımı sırasında ciddi kardiyak etkilenim, sık olmamakla birlikte bildirilmiştir. Özellikle trisiklik antidepresanlar ile benzer yapısal özellikler taşıyan karbamazepinin antipsikotiklerle birlikte kullanımında bu etkiler daha da belirginleşebilmektedir. Bu çalışmada antipsikotik kullanan 44 hasta ve 32 kontrol olgusunda ventriküler repolarizasyon parametreleri (QT, QTc, QTd, QTc-d, JT, JTe ve JTe-d) değerlendirildi. Her iki grup arasında parametre değerlerinde belirgin farklılık olmamakla birlikte, haloperidol ya da tiyoridazin kullanan olgularda QTc, JTe, QTc-d ve JTe-d değerlerinin, risperidon ya da zuklopentiksol kullananlara ve kontrol grubuna göre daha uzun olduğu saptandı ($p<0.05$). Karbamazepin ile birlikte antipsikotik kullananlarda yalnızca antipsikotik kullananlara göre QTc ve JTe interval değerleri daha uzundu ($p<0.05$). Bu sonuçlara göre kardiyak sorunlu hastalarda ya da karbamazepin kullanan epilepsili hastalarda risperidon ya da zuklopentiksol gibi kardiyak yan etki potansiyeli daha düşük antipsikotiklerin seçilmesi uygun olacaktır. Antipsikotik kullanan hastaların izleminde, rutin elektrokardiogramda bilinen parametrelerin yanı sıra ventriküler repolarizasyon parametrelerinin de dikkatle değerlendirilmesi, çıkabilecek kardiyak patolojilerin önceden tanınmasında daha yararlı görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: Antipsikotikler, ventriküler repolarizasyon parametreleri, karbamazepin, risperidon, zuklopentiksol, haloperidol, tiyoridazin.
Bull.Clin.Psychopharmacol. 9:2 (112-117), 1999

SUMMARY

EFFECTS OF ANTIPSYCHOTICS ON VENTRICULAR REPOLARIZATION PARAMETERS

Antipsychotics can induce severe cardiac arrhythmias, especially when they are used with carbamazepine (CBZ) which has similar features with tricyclic antidepressants. In this study, we evaluated the ventricular repolarization parameters (QT, QTc, QTd, QTc-d, JT, JTe and JTe-d) in 44 patients receiving antipsychotic medication and 32 control subjects. Although there was no statistically significant difference between the two groups for these parameters, QTc, JTe, QTc-d and JTe-d values were significantly longer in patients receiving haloperidol or thioridazine in comparison with patients receiving risperidone or zuclopentixol, and controls ($p<0.05$). 8 patients receiving CBZ and an antipsychotic together showed a lengthening of QTc and JTe intervals ($p<0.05$). These data suggest that new antipsychotics such as risperidone or zuclopentixol are better drugs to choose for psychiatric patients with cardiac problems and epileptic patients receiving CBZ. Also, the ventricular repolarization parameters may be useful indicators for evaluating the patients receiving antipsychotic medications as well as routine parameters in electrocardiogram.

Key Words: antipsychotics, ventricular repolarization parameters, carbamazepine, risperidone, zuclopentixol, haloperidol, thioridazine.
Bull.Clin.Psychopharmacol. 9:2 (112-117), 1999

Antipsikotikler birçok psikiyatrik ve nörolojik hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçların kullanımı sırasında, sık olmakla birlikte, dikkat edilmediği takdirde, ciddi olabilen komplikasyonlara rastlanabilmektedir.

Bu komplikasyonlar arasında kardiyak kökenli olanlar özellikle önem taşımaktadırlar. Antipsikotik ilaçları da içeren, bazı farmakolojik ajanların kullanımında ortaya çıkabilen ve elektrokardiyografi (EKG)'de QT intervalinin uzaması ile karakteri-

1 Nöroloji Yardımcı Doçenti, 2 Psikiyatri Yardımcı Doçenti, 3 Kardiyoloji Doçenti, 4 Nöroloji Araştırma Görevlisi, 5 Psikiyatri Araştırma Görevlisi, 6 Kardiyoloji Araştırma Görevlisi, İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Nöroloji, Psikiyatri, Kardiyoloji AB Daları, MALATYA
Yazışma Adresi/Address reprint requests to: Yrd. Doç. Dr Atilla İlhan, İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji ABD -MALATYA
Tel: (422) 341 06 60-70/4903 - Fax: (422) 341 07 29

ze tabloya edinsel uzun QT sendromu denmektedir (1). Literatürde özellikle haloperidol, tiyoridazin gibi antipsikotiklerde daha sık bildirilen bu tabloya, özellikle elektrokardiyografik değişikliklere sebep olabilecek bir ilaç ile birlikte kullanılması durumunda, rastlanabilmektedir.

Biz bu çalışmamızda, antipsikotik alan hastalarda ventriküler repolarizasyon parametrelerindeki değişiklikleri ve antipsikotikler ile birlikte kullanılan karbamazepin ve biperidenin bu parametrelere olan etkilerini araştırdık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma Ağustos-Aralık 1998 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi Psikiyatri polikliniğine başvuran; çeşitli tanılarla antipsikotik tedavi alan hastalarda yapıldı. Kullanılan antipsikotik tipi ve dozu dikkate alınmaksızın, tüm antipsikotik kullanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Antipsikotiklerin hangisinin kardiyak etkilenimi yol açtığının yorumlanmasında karışıklığa neden olabileceği için, birden fazla antipsikotik alan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalara çalışma hakkında önceden bilgi verilerek katılma konusunda izinleri alındı. Çalışma grubumuz 29'ü kadın (yaş ortalaması: 39.6±9.4 yıl) ve 15'i erkek (yaş ortalaması: 35.1±11 yıl) olmak üzere toplam 44 kişiden (yaş ortalaması: 36.6±10.9 yıl, yaş aralığı: 19-59 yıl) oluşmaktadır. Kontrol grubu ise 21'i kadın (yaş ortalaması: 40.3±14.7 yıl), 11'i erkek (yaş ortalaması: 33±10 yıl) olmak üzere, psikiyatri ve nöroloji polikliniklerine başvuran ve hiç antipsikotik kullanmamış depresyon, baş ağrısı, somatizasyon bozukluğu gibi yakınmaları olan 32 kişiden (yaş ortalaması: 37.5±13.5 yıl, yaş aralığı: 18-62 yıl) oluşmaktadır. Gerek kontrol, gerekse antipsikotik kullanan olgularda tam kan, kan biyokimyası (açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, magnezyum, kalsiyum, SGOT, SGPT, LDH) incelemeleri yapılarak patolojik değerleri olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışılan olguların hiçbirisinde iskemik kalp hastalığı bulgusu yoktu. Kalp kapak hastalığı, perikardiyal veya myokardiyal hastalık, konjenital kalp hastalığı, ritm ve ileti bozukluğu olan hastalar, antiaritmik ilaç alanlar, QT intervalini veya sempatik sinir sistemi aktivitesini etkilediği bilinen ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Buna göre antipsikotik tedavi ile birlikte bir beta bloker ajan olan propranolol kullanan 7 olgu çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalarda 50 mm/sn hızında, 2 mV amplitüdünde Fukuda-Denshi marka cihazla standart 12 derivasyon EKG çekimleri yapıldı. Her olgunun EKG interval değerleri bir kardiyoloji uzmanı ve bir nöroloji uzmanı tarafından ayrı ayrı tek-kör olarak okundu ve bu iki değer in ortalaması alındı. Tüm EKG'lerde dört tip ventrikül repolarizasyon para-

metre değerleri ölçüldü. Bunlar:

1. QT intervali (QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar),
2. JT intervali (QRS kompleksinin sonundan T dalgasının sonuna kadar),
3. QTc intervali (Bazett formülü (2) ile $[QT / \text{kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervali}]$)
4. JTc intervali (Bazett formülü ile $[JT / \text{kalp hızına göre düzeltilmiş JT intervali}]$).

U dalgası ölçüme dahil edilmedi. T dalgası terminalinin net olmadığı durumlarda, T dalgasının inen kolunun izoelektrik hattı kestiği yer T dalgasının sonu olarak kabul edildi.

Dispersiyon değerlerinin hesaplanması için, her intervalin 12 derivasyon içerisindeki maksimum ve minimum değerleri ölçüldü. Maksimum değerden minimum değer çıkarılarak ilgili intervalin dispersiyon (d) değerleri (QTd, JTd, QTc-d, JTc-d) hesaplandı.

Antipsikotik kullananlar ile kontrol olgularına ait ventriküler repolarizasyon değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Yine yalnızca antipsikotik kullananlara ait değerler ile antipsikotiklerle birlikte karbamazepin veya biperiden kullanan olgulara ait değerler ayrı ayrı karşılaştırıldı.

Sonuçlar her grup için ortalama ± standart deviasyon olarak hesaplandı. Gruplar arası farklılık two-tailed unpaired t-testi kullanılarak incelendi. p değeri <0.05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya farklı zaman periyodu boyunca antipsikotik tedavi almakta olan (en az 1 hafta, en çok 6 yıl süreyle) toplam 44 hasta alındı. Hastaların DSM-IV tanı ölçütlerine göre dağılımı: 31'i şizofreni, 5'i bipolar affektif bozukluk, 5'i şizoaffektif bozukluk, 3'ü ise psikotik major depresyon şeklindeydi (3). Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Cinsiyet dağılımı gruplar arasında farklılık göstermemekteydi. Kadın erkek oranı antipsikotik alan grupta ve kontrol grubunda %66 / %34 idi. Hasta ve kontrol olgularının yaş ortalamaları birbirine benzerdi (36.6±10.9'a karşılık 37.5±13.5).

Antipsikotik tedavinin ve hastalık süresinin ventriküler repolarizasyon parametrelerine etkisinin olup olmadığını araştırmak açısından hastalar 6 aydan az, 6-12 ay ve 12 aydan daha uzun süredir antipsikotik kullananlar olmak üzere 3 gruba bölündü. Buna göre gerek antipsikotik kullanım süresi, gerekse hastalık süresi açısından gruplar arasında ventriküler repolarizasyon değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı. Benzer şekilde antipsikotik tedavi alanlarda ve kontrol grubunda kadın ve er-

Tablo 1: Antipsikotik Alanlar ve Kontrol Grubuna Ait Demografik Veriler

	Antipsikotik alanlar (n=44)	Kontrol (n=32)
Yaş (yılı)	36.6±10.9 [19-59]	37.5±13.5 [18-62]
Cinsiyet		
Kadın	29	21
Erkek	15	11
Hastalık süresi (hafta)	112±88	[4-324]
İlaç kullanma süresi (hafta)	72±84	[1-324]
Yan etki (akathizi, distoni)	14	

kek olgulara ait parametre değerleri açısından farklılık yoktu. Hastalardan 24'ü yalnızca antipsikotik kullanmakta, 8 hasta beraberinde yalnızca karbamazepin, 10 hasta yalnızca biperiden, 2 hasta ise hem karbamazepin hem de biperiden kullanmaktaydı. En sık kullanılan antipsikotik 12 hasta ile haloperidoldü. Tiyoridazin 8, risperidon 10, zuklopentiksol 6, klorpromazin 3, klozapin 2, olanzapin 1, sulpirid 1 ve trifluoperazin 1 hasta tarafından kullanılmaktadır. Genel olarak antipsikotik alanlar ile kontrol olgularına ait ventriküler repolarizasyon parametreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamakla birlikte, antipsikotik tedavi alan grupta değerlerin biraz daha yüksek değerler taşıdığı görülmektedir (Tablo 2).

Antipsikotik tiplerinin ventriküler repolarizasyon parametrelerine etkisini değerlendirmek amacıyla, literatürde kardiyak etki potansiyeli daha sık olarak bildirilen antipsikotik ajanlardan olan haloperidol ya da tiyoridazin kullanan olgular (grup I)

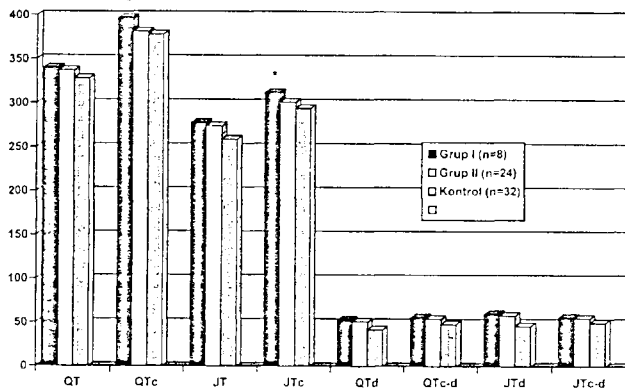
Tablo 2: Antipsikotik Alan Hastalar ve Kontrol Olgularının Ventriküler Repolarizasyon ve Dispersiyon Değerleri

	Antipsikotik Alanlar (n=44)	Kontrol Grubu(n=34)	P
RR (sn)	0.81±0.15	0.76±0.13	AD
QT (ms)	334±26	329±29	AD
QTc (ms)	382±30	378±16	AD
JT (ms)	270±26	259±28	AD
JTc (ms)	302±25	294±15	AD
QT-d (ms)	44±16	42±19	AD
QTc-d (ms)	53±19	48±22	AD
JT-d (ms)	53±22	46±22	AD
JTc-d (ms)	54±22	50±26	AD

AD: Anlamlı değil.

ve kardiyak etkilenimin daha ender bildirildiği risperidon ya da zuklopentiksol kullananlar (grup II) olmak üzere olgular iki gruba bölündü. Diğer antipsikotikleri kullanan olgu sayısı düşük olduğu için istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. Beraberinde karbamazepin ya da biperiden kullanan hastalar bu gruplandırılmaya dahil edilmedi. Grup I olgularının QTc, JTc, QTc-d ve JTc-d değerleri gerek grup II olgularına ait değerlerden gerek ise kontrol grubundakinden belirgin olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Grup II olgularına ait değerler ise kontrol grubuna ait değerler ile benzerdi (Tablo 3).

Antipsikotikler ile birlikte karbamazepin kullanan (aynı zamanda biperiden kullanan 2 hasta hariç) 8 hasta (Grup A) ile yalnızca antipsikotik kullanan 24 hastaya (Grup B) ait ventriküler repolarizasyon değerleri karşılaştırıldığında (Grafik 1), grup A'da QTc ve QTd değerlerinin grup B ve kontrol



Grafik 1: Antipsikotik ile birlikte karbamazepin kullanan olgulara ait ventriküler repolarizasyon parametrelerinin yalnızca antipsikotik alanlar ile karşılaştırılması

*Grup I olgularının değerleri grup II ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak daha büyük ($p<0.05$).

Grup I: Antipsikotik ile birlikte karbamazepin alanlar (biperiden alanlar hariç).

Grup II: Yalnızca antipsikotik alanlar.

Tablo 3: Haloperidol ya da Tiyoridazin Alan Hastaların Ventriküler Repolarizasyon Parametrelerinin Risperidon ya da Züklopentiksol Alan Hastalar ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Grup A (n=13)	Grup B	Kontrol Grubu (n=11)	(n=34)
RR [sn]	0.78±0.12	0.74±0.16	0.76±0.13
QT [ms]	338±22	330±18	328±29
QTc [ms]	390±28 *	377±32	378±16
JT [ms]	280±20	266±28	259±28
JTc [ms]	310±24 *	296±22	294±15
QT-d [ms]	51±14	43±10	42±19
QTc-d [ms]	58±17 *	50±19	48±22
JT-d [ms]	61±21	50±20	46±22
JTc-d [ms]	59±20 *	52±22	50±26

* Grup A olgularının değerleri Grup B ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak uzun (p<0.05)

Grup A: Tiyoridazin ya da haloperidol alanlar; klorpromazepin ya da piperidin alanlar; Fariç

Grup B: Risperidon ya da züklopentiksol alanlar; klorpromazepin ya da piperidin alanlar; kaniç

grubundaki değerlerden belirgin olarak yüksek olduğu gözlemlendi (p<0.05).

Tedavi sırasında distonik reaksiyon, akatizi gibi yan etkiler yalnızca 14 hastada gözlemlendi. Ventriküler repolarizasyon parametrelerinde, yan etki ortaya çıkan hastalar ile çıkmayanlar arasında, antipsikotik ile birlikte biperiden kullanılan olgular ile yalnızca antipsikotik kullanan olgular arasında ve tanıma göre hastalar arasında farklılık saptanmadı.

TARTIŞMA

Gerçekte bir antihistaminik olarak sentezlenen klorpromazinin 1950 yılında keşfi psikozların tedavisinde devrim yapmıştır. Başlangıçta cerrahi müdahaleler sırasında otonomik yanıtı azaltmak amacıyla kullanılan klorpromazinin antipsikotik olarak kullanımı ise ilk kez 1952 yılında olmuştur (4). İlaç ve tedavi alanındaki gelişmelerle birlikte son yıllarda pek çok antipsikotik ilaç rutin kullanıma girmiştir. Klinik deneyimlerin birikimi ile bu ilaçların etki mekanizmaları, kullanım alanları ve yan etkileri de yavaş yavaş belirlenmeye başlamıştır. Genel olarak, antipsikotiklerin etkilerini dopamin (D) reseptörlerinin blokajı ile gösterdikleri kabul edilmektedir. Antipsikotik etkinlik için klasik antipsikotiklerde D2 reseptörlerinin önemli olduğu kabul edilir. Ancak atipik antipsikotikler ile bu görüş önemli ölçüde değişmiştir. Başta ekstrapiramidal sisteme olan yan etkileri olmak üzere, pek çok yan etkileri de dopamin reseptörleri ile oluşmaktadır. Kardiyovasküler sistem üzerine yan etkileri ile alifatik ya da piperidinli fenotiyazinlerin kullanımı sırasında hipotansiyon gözlemlenebilmektedir (5).

QT intervali ventriküler repolarizasyonu temsil eden bir parametredir. EKG'deki QT intervali myokardiyal depolarizasyon (QRS) ve myokardiyal repolarizasyonun (JT) toplam süresine eşittir. Bu komponentlerden birisinin veya ikisinin uzaması

QT intervalinin uzamasına neden olur. QT intervali kalp hızı, otonomik tonus, katekolamin seviyesi, yaş, cinsiyet, serum elektrolitleri ve bazı ilaçlarla etkilenebilmektedir (6-9). Deneysel ve klinik çalışmalarda heterojenöz ventriküler repolarizasyonun ventriküler aritmileri tetikleyebileceği gösterilmiştir (10-13). Ventriküler repolarizasyon ile ilişkili önemli bir diğer parametre ise QT dispersiyonudur ve standart 12 derivasyon EKG'deki maksimum QT intervali ve minimum QT intervali arasındaki farka eşittir. Ventriküler repolarizasyonun homojenliğinin ve dolayısı ile kardiyak elektriksel stabilitenin bir göstergesidir. QT dispersiyonu ne kadar fazla ise ventriküler repolarizasyonun homojenitesi o kadar azdır ve dolayısı ile kardiyak elektriksel instabilite o kadar fazla demektir. Ventrikül repolarizasyonunun dispersiyonunun artmasının da ventriküler aritmiler için ciddi bir substrat olduğu bilinmektedir.

Literatürde olgu sunumları şeklinde, antipsikotik kullanımı ile birlikte sık olmayarak yaşamı tehdit edebilen aritmiler de bildirilmektedir (14-16). Torsade de pointes adı verilen ve QRS kompleksi polaritesinin her iki aksta fazik değişiklikleri ile karakterize olan bu tip polimorfik ventriküler taşikardilere klasik olarak doğumsal ya da edinsel (çeşitli ilaçlar ve metabolik nedenler) olarak ortaya çıkabilmektedir (1). EKG'de QT intervalinde uzama vardır. Klinik prognoz profili; asemptomatik, kendi kendini sınırlayan aritmilerden kardiyak arrest ile sonuçlanabilen ventriküler aritmilere kadar değişebilmektedir. Tedavisi edilebilir klasik antiaritmik ilaçlar yetersiz kalmaktadır. Kardiyak pacemaker uygulanması, olanak olmadığı takdirde isoproterenol infüzyonu önerilmektedir. (17). Buckley ve arkadaşları, kardiyak yakınması olmayan, çeşitli tip antipsikotik kullanan 299 olguda yaptığı çalışmada (104 tiyoridazin, 69 klorpromazin, 36 trifluoperazin, 35 persiyazin, 33 haloperidol, 18 proklorperazin, 8 flu-

fenazin ve 7 diğer tip antipsikotik) koma, hipotansiyon, epileptik nöbet gelişimi açısından ilaçlar arasında farklılık bulmazken, taşikardi, QT intervalinde uzama, QRS kompleksinde genişleme, QTc intervalinde uzama gibi elektrokardiyografik yan etkilerin ise tiyoridazin alan olgularda daha sık gözlemlendiğini bildirmişlerdir (18). Tiyoridazinin kardiyak yan etkileri ve doz ilişkisini araştırmak amacı ile yapılan bir çalışmada ise 50 mg tiyoridazin alımı ile ayaktaiken sistolik ve diastolik kan basıncında düşme, kalp hızında artış, psikomotor fonksiyonda bozulma, JT, QTc interval değerlerinde uzama gözlenmiştir (19). Ancak QT dispersiyon değerlerinde belirgin bir değişiklik bulunmamıştır. QTc intervali üzerine maksimum etki ilacın pik konsantrasyonlarından sonra ortaya çıkmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre tiyoridazinin ventriküler repolarizasyon üzerine etkisi doz ilişkilidir ve metabolitleri de bu etkiye katkıda bulunmaktadır. Warner ve arkadaşlarının antipsikotik kullanan 111 olguda yaptığı çalışmada da QTc interval değerlerinde uzama saptanırken, dispersiyon değerlerinde belirgin bir farklılık saptanmamıştır. QTc interval değerlerindeki uzamanın 2000 mg klorpromazin eş değer dozundan sonra ortaya çıktığını bildirmişlerdir (20). Çalışmamızda da tiyoridazin ya da haloperidol alan hastalarda ventriküler repolarizasyon parametre değerlerinin belirgin olarak uzamış olduğunu gördük. Ancak farklı olarak bu uzama hem QTc interval değerinde hem de QTc-d ve JTC-d dispersiyon değerlerindedir.

Antipsikotik kan düzeylerini hastanemizde ölçmememizin dolayı, kan düzeyleri ile ventriküler repolarizasyon parametreleri arasında bir ilişki olup olmadığı konusunda bir değerlendirme yapamadık. Ancak ilacın aynı dozunda bile, kişiler arasında 10 ile 100 kata kadar değişken değerler göstermesi nedeni ile antipsikotiklerin kan düzeylerinin belirlenmesi, klinik uygulamalar ve çıkabilecek yan etkilerin önceden belirlenebilmesi açısından yol gösterici olmadığı bilinmektedir. Bu farklı kan düzeylerinin, antipsikotiklerin büyük ölçüde hepatik mikrozomal enzimler aracılığıyla (sitokrom P450), oksidatif yolla metabolize edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Antipsikotik ilaçlar, enzim indüksiyonu ile kendi hepatik metabolizmalarını da arttırabilmektedir. Ayrıca glukronik asitle konjugasyon da antipsikotikler için önemli bir metabolizma yoludur. Suda çözünür, hidrofilik metabolitleri idrar ile, belirli bir oranda da safra ile atılır. Okside metabolitlerinin çoğu biyolojik olarak inaktiftir (21). Antipsikotiklerin mikrozomal enzimler üzerine etkileri olan başka ilaçlar ile kullanımlarında dikkatli olunmalıdır. Antipsikotikler ile birlikte zaman zaman kombine olarak kullanılabilen karbamazepin, sitokrom P450 enzim inhibisyonu yapmaktadır (özellikle CYP3A4 izoenzimi için) (22).

Trisiklik antidepressanlar ile benzer konfigürasyonu sahip olan karbamazepinin haloperidol ile birlikte kullanımının, 21 şizofrenli hastanın 11'inde EKG'de QTc intervalinde uzamaya neden olduğu (>440 ms), buna karşılık yalnızca haloperidol alan 115 hastanın ise ancak 7'sinde QTc'de uzama (>440 ms) gözlemlendiği bildirilmiştir (23). Çalışmamızda da antipsikotikler ile kombine olarak karbamazepin kullanan olgularda QTc ve JTC interval değerlerinde uzamanın yalnızca antipsikotik kullanan hastalara ve kontrol olgularına göre daha belirgin olduğunu gözledik. Bu durum özellikle kardiyak problemi olan olgularda antipsikotikler ile birlikte karbamazepin kullanımı sırasında oluşabilecek yan etkiler açısından EKG ile monitörizasyonun büyük önem taşıdığını göstermektedir. Ayrıca, epilepsi tanısı ile karbamazepin kullanmakta olan hastalarda antipsikotik kullanmaya karar verildiğinde haloperidol ya da tiyoridazin dışındaki antipsikotiklerin seçilmesi daha mantıklı görünmektedir. Benzer şekilde haloperidol ya da tiyoridazin kullanan psikiyatrik hastalar için de epileptik nöbet durumunda karbamazepin dışında anti-epileptik seçimi konusunda hekimin daha dikkatli olması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Faigel DO, Metz DC, Kochman ML. Torsade de pointes complicating the treatment of bleeding esophageal varices: associations with neuroleptics, vasopressin, and electrolyte imbalance. *Am J Gastroenterol* 1995;90:822-824.
2. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-370.
3. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental bozuklukların tanısı ve sayımsal el kitabı, dördüncü baskı (DSM-IV), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 1994'ten çeviren Koroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1994.
4. Yüksel N. Psikofarmakoloji. Bilimsel tıp kitabevi, Ankara 1998, ss 58-122.
5. van Kommen DP, Marder SR: Dopamine receptor antagonists. In *Comprehensive Textbook of Psychiatry* 6th Ed, Eds: Kaplan HI, Sadock BT, Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland 1995, Vol 2, pp 1987-2021.
6. Simonson E, Cady LD, Woodbury M. The normal QT interval. *Am Heart J* 1962;63:747-751.
7. Ahnve E. Correction of the QT interval for heart rate: review of different formulas and use of Bazett's formula in myocardial infarction. *Am Heart J* 1985;109:568-572.
8. Vhtatsalo M, Karjalainen J. QT interval at heart rate from 50 to 120 beats per minute during 24 hours electrocardiographic recordings in 100 healthy men: effect of atenolol. *Circulation* 1992;86:1439-1445.
9. Rautaharju PM, Zhou SH, Wong M, et al. Sex differences in the evaluation of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol* 1992;8:690-696.
10. Han J, Moe GK. Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ Res* 1964;14:44-60.
11. Gough WB, Mehra Z, Restivo M, et al. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period in the dog. Correlation of activation and refractory maps. *Circ Res* 1985;57:432-442.
12. Abildskov JA, Lux RL. Distribution of rest deflection area

- as in relation to repolarization and arrhythmias. *J Electrocardiol* 1991;24:197-203.
13. Surawicz B, Kuo CS, Varro A. Dispersion of refractoriness in experimental and clinical arrhythmias. In: *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. Fisch C, Surawicz B (eds). New York, Elsevier Science Publishing, 1991:108-120.
 14. Michalets EL, Smith LK, Van Tassel ED. Torsade de pointes resulting from the addition of droperidol to an existing cytochrome P450 drug interaction. *Ann Pharmacother* 1998;32:761-765.
 15. Lawrence KR, Nasraway SA. Conduction disturbances associated with administration of butyrophenone antipsychotics in the critically ill: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 1977;17:531-537.
 16. Krahenbuhl S, Sauter B, Kupferschmidt H, Krause M, Wyss PA, Meier PJ. Case Report: reversible QT prolongation with torsade de pointes in a patient with pimozide intoxication. *Am J Med Sci* 1995;309:315-316.
 17. Paoloni P, Ciliberti D, Blasi N, Capone P. Iatrogenic torsade de pointes induced by thioridazine. *Minerva Cardi-vascular* 1992;40:245-249.
 18. Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH. Cardiotoxicity more common in thioridazine overdose than with other neuroleptics. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33:199-204.
 19. Hartigan-Go K, Bateman DN, Nyberg G, Martensson E, Thomas SH. Concentration-related pharmacodynamic effects of thioridazine and relate these to the plasma concentration of the parent drug and its principal metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:543-553.
 20. Warner JP, Barnes TR, Henry JA. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:311-313.
 21. Marder SR, van Putten T. Antipsychotic medications. In *Textbook of Psychopharmacology* Eds: Schatzberg AF, Nemeroff CB, American Psychiatric Press, Washington DC, pp 247-262.
 22. Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:210-258.
 23. Anne MS. Cardiac effects of haloperidol and carbamazepin treatment. *Am J Psychiatry* 1996;153:135.