

Kış / Winter 2011
Cilt / Volume 1
Sayı / Issue 4

Psikiyatride Güncel yılda dört kez (Mart, Haziran, Eylül ve Aralık) yayımlanan yaygın süreli bilimsel yayındır.
Four issues published annually: March, June, September, December

TPD adına Sahibi ve Sorumlu Müdürü / Published by Psychiatric Association of Turkey

Doğan Yeşilbursa

Yayın Yönetmeni / Editor in Chief

Simavi Vahip

Yardımcı Yayın Yönetmenleri / Associate Editors

Ömer Aydemir
E. Timuçin Oral
Mustafa Sercan

Danışma Kurulu / Advisory Board

Ercan Abay, *Edirne*
Asena Akdemir, *Hatay*
Tamer Aker, *Kocaeli*
Gökay Aksaray, *Eskişehir*
Nihat Alpay, *İstanbul*
Latif Alpkan, *İstanbul*
Ahmet Ataoğlu, *Bolu*
Nuray Atasoy, *Zonguldak*
Murad Atmaca, *Elazığ*
Ahmet Ayer, *Manisa*
Salih Battal, *Ankara*
Mustafa Bilici, *İstanbul*
Lütfullah Beşiroğlu, *Van*
M.Emin Ceylan, *İstanbul*
Can Cimilli, *İzmir*
Behcet Coşar, *Ankara*
Hakan Coşkunol, *İzmir*
Duran Çakmak, *İstanbul*
Mecit Çalışkan, *İstanbul*
Ali Çayköylü, *Ankara*

Feryal Çelikel, *Tokat*
Ali Rıza Çeliker, *İstanbul*
A. Kadir Çevik, *Ankara*
Ayşen Esen Danacı, *Manisa*
Ferhan Dereboy, *Aydın*
Nesrin Dilbaz, *Ankara*
Orhan Doğan, *Sivas*
Sultan Doğan, *Tekirdağ*
Alaaddin Duran, *İstanbul*
Deniz Eker, *İstanbul*
Hülya Ensari, *Bolu*
Nezih Eradamlar, *İstanbul*
Murat Erkıran, *İstanbul*
Şahap Erkoç, *İstanbul*
Atıla Erol, *Sakarya*
Ertuğrul Eşel, *Kayseri*
Yunus Emre Evlice, *Adana*
Erol Göka, *Ankara*
Peykan Gökalp, *İstanbul*
Özkan Güler, *Konya*

Duru Gündoğar, *Çanakkale*
Cem İlnem, *İstanbul*
Taha Karaman, *Antalya*
Oğuz Karamustafalıoğlu, *İstanbul*
Rifat Karlıdağ, *Malatya*
Tunay Karlıdere, *Balıkesir*
Mahmut Katı, *Şanlıurfa*
Selçuk Kırılı, *Bursa*
İsmet Kırpınar, *Erzurum*
Yüksel Kıvrak, *Kars*
Orhan Murat Koçak, *Kırıkkale*
Emel Koçer, *İstanbul*
Rahim Kucur, *Konya*
Erhan Kurt, *İstanbul*
Levent Mete, *İzmir*
Mustafa Namlı, *Elazığ*
Nalan K.Oğuzhanoğlu, *Denizli*
Özlem Orhan, *Kahramanmaraş*
Kültegin Ögel, *İstanbul*
Haluk Özbay, *Ankara*

Ömer Özbulut, *Afyon*
Ramazan Özçankaya, *Isparta*
Aytekin Özşahin, *Ankara*
Ömer Saatçioğlu, *İstanbul*
Osman Salış, *Samsun*
Armağan Yücel Samancı, *İstanbul*
Haluk A Savaş, *Gaziantep*
Mustafa Sercan, *Bolu*
Aytekin Sır, *Diyarbakır*
Haldun Soygür, *Ankara*
Mehmet Zihni Sungur, *İstanbul*
A.Rifat Şahin, *Samsun*
Defne Tamar, *İstanbul*
Nilgün Taşkıntuna, *Ankara*
Ahmet Tiryaki, *Trabzon*
Raşit Tükel, *İstanbul*
Hakan Türkçapar, *Ankara*
Berna Uluğ, *Ankara*
Kemal Yazıcı, *Mersin*

"Danışma Kurulu Türkiye'de psikiyatri eğitimi veren kurumların yöneticilerinden oluşan TPD Eğitim Üst Kurulu üyelerinden oluşur ve yılda bir kez yenilenir."

Yazışma adresi / Corresponding address

Türkiye Psikiyatri Derneği
Tunus Cad. 59/5
Kavaklıdere, Ankara
Tel. 0312 468 74 97
www.psikiyatri.org.tr

e-posta:

simavi.vahip@ege.edu.tr
simavi.vahip@gmail.com

Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri / Publishing Services

BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.
Ziya Gökalp Cd. 30/31, 06420 Kızılay, Ankara
Tel : 0 312 431 3062
Faks : 0 312 431 3602
e-posta : info@bayt.com.tr

Baskı / Printing

Miki Matbaacılık Ltd. Şti.
Matbaacılar Sanayi Sitesi 560 Sk. No: 27
Yenimahalle, Ankara
Tel : 0 312 395 2128
Faks : 0 312 395 2349

ISSN 2146-331X

Baskı Tarihi: 25 Ekim 2011

yazarlara bilgi

Yazıların İçerdiği Alt Bölümler ve Özellikleri

- **Başlık**
- **Yazar(lar)**
- **Yazar(lar)ın kısa özgeçmişi** (Her yazar için 50 kelime)
- **İletişim:** Yazar(lar)ın tercih ettiği iletişim adresi/e-posta adresi
- **Anahtar sözcükler:** Index Medicus'a göre belirlenmiş en az 3 en çok 6 anahtar sözcük
- **Türkçe Özet** (200-250 kelime)
- **İngilizce Özet** (250-300 kelime)
- **Yazı:** Her yazı en az 8, en çok 12 sayfadan oluşur. Yazıların belirtilen sayfa sayıları **kaynaklar, tablolar ve şekiller hariç** tutularak ve **tek aralıkla** yazılmış biçime göre verilmiştir. Yazıların 12 font büyüklüğünde ve **Times New Roman** fontunda kalem alınması gerekmektedir.
- **Olgu sunumu:** Her yazının sonunda konu ile ilgili bir olgu sunumuna yer verilmesi beklenmektedir. İşlenen konuyu iyi bir şekilde örnekleyen bir olgu, tek aralık ve A4 boyutunda bir sayfaya sığacak şekilde yazılmalıdır. Gerçek hasta örneklerinde hasta kimliğinin anlaşılmasını sağlayacak önlemler özenle alınmalıdır.
- **Tablolar, şekiller ve resimler:** Yazılarda okumayı, anlaşmayı ve sonuçta eğitimi kolaylaştıracak tablo ve şekillerin her biri en sonda ayrı sayfalarda verilmeli ve metin içinde girecekleri yerler belirtilmelidir.
- **Alıntı pencerelerine metinden cümle önerileri:** Her yazının içinde 5-8 alıntı penceresi oluşturulacak ve bu pencerelerde yazının içinden bazı cümleler/çok kısa paragraflar okuyucunun konuya ilgisini çekmek üzere bu pencerelerde ayrıca verilecektir. Bu nedenle yazarların bu doğrultuda yapacakları öneriler konuk yayın yönetmenleri ile yayın yönetmenlerine yardımcı olacaktır. Bu alıntı pencerelerine alınacak cümle ya da cümlelere ilişkin önerilerin yazarlar tarafından ayrı bir sayfada sunulması beklenmektedir.
- **Kaynaklar:** Kaynak gösterimi ve Kaynak Künyesi Yazım Kuralları örnekleri için aşağıdaki "Kaynak Yazım Kuralları" bölümüne bakınız.

Kaynak Yazım Kuralları

Metin içinde kaynak gösterimi

- Kaynak gösteriminde Vancouver Stili kullanılacaktır.
- Kaynaklar metin içerisinde çıkış sırasına göre numaralandırılacaktır.
- Metin içinde numaralar üstsimge niteliğinde yazılacaktır. Örnek: 1.

Kaynaklar listesinde kaynak künyesi yazım kuralları

- Kullanılan kaynakların listesi yazının bitiminde "Kaynaklar" başlığı altında verilir.

- Kaynak künyesi yazımında Vancouver Stili kullanılır.
- Kaynaklar metin içinde çıkış sırası dikkate alınarak numaralanır. Kaynaklar Listesinde numaralar yuvarlak parantez içinde verilir. Örnek: (1)
- Kaynak Listesinde tüm yazarların adları yer almaz.
- En sık kullanılan kaynak türleri olan "dergide yayımlanmış makale, kitap, editörlü kitap bölümü, yayımlanmış tez, toplantıda sunulan bildiri ya da poster, dergide makale (elektronik), kitap (elektronik)" gibi kaynakların verilme biçimine ilişkin kurallar ve örnekler aşağıda verilmiştir. Bu örnekler dışında yer alan kaynak türlerine ilişkin yazım kuralları için Vancouver Yazım Stili'nin daha ayrıntılı yer aldığı kaynaklara başvurulabilir.

Dergide makale (basılmış)

- Yazar(lar).
- Dergide basılmış makalenin adı.
- Derginin adı (*italik*)
- Yayın yılı;
- Cilt numarası (Sayı);
- Makalenin sayfa numaraları.

Örnek: Oral ET, Vahip S. Bipolar depression: an overview. *IDrugs* 2004; 7(9): 846-50.

Kitap

- Yazar(lar).
- Kitap adı (*italik yazılmalıdır*).
- Seri başlığı ve numarası (eğer bir serinin parçası ise)
- Kaçınıcı baskı olduğu (eğer ilk baskı değilse).
- Yayımlandığı/basıldığı yer (eğer birden fazla yer varsa ilk belirtilen yer adını kullanın)
- Yayın yılı;
- Yayın yılı.

Örnek: Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. İkinci Baskı. New York: Oxford University Press; 2007.

Editörlü kitapta bölüm

- Bölüm yazar(lar)ı.
- Bölüm başlığı.
- Editör (isimden sonra daima (ed.) yazınız)
- Kitap adı (*italik*).
- Seri adı/başlığı ve sayısı (eğer bir serinin parçası ise)
- Kaçınıcı baskı olduğu.
- Yayın yeri;
- Yayıncı;
- Yayın yılı.
- Sayfa numaraları.

Örnek: Jefferson JW, Greist JH. Lithium. Sadock BJ, Sadock VA (eds.) *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7. Baskı. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 2377-90.

Yayımlanmamış tez

- Yazar.
- Tez adı (*italik yazılmalıdır*)
- (Uzmanlık Tezi) ibaresi.
- Kişinin uzmanlık eğitimi aldığı kurum adı.
- Tez kabul yılı.

Örnek: Sercan M. *Depresif Bozukluklarda Bedensel Belirtilerin Önemi*. (Yayımlanmamış uzmanlık tezi). İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı; 1987.

Toplantıda sunulan bildiri ya da poster

- Yazar(lar).
- Bildiri adı.
- Kongre adı (*italik yazılmalıdır*)
- Kongre tarihi,
- Kongrenin yapıldığı yer.

Örnek: Sercan M, Ger C, Oncu F, Bilici R, Ural C. Immigration and Violence by Mentally Disordered Offenders. *World Psychiatric Association International Congress*, July 12 -16 2006, İstanbul.

Çevrimiçi kaynak gösterimi

Dergide Makale (Elektronik): Çevrimiçi makale, basılı olan ile aynı ise basılı olan kaynak gösterilmelidir. Farklılık varsa çevrimiçi olan kullanılır. Eğer dergi makalesinin bir DOI (digital object identifier) numarası varsa URL adresi yerine onu kullanınız. DOI makalenin çevrimiçi her zaman bulunmasını sağlayan ve yayıncı tarafından sağlanan geçici bir ayırt edici kimlik bilgisidir.

- Yazar(lar).
- Dergide basılmış makalenin adı.
- Derginin adı (*italik*)
- [Çevrimiçi]
- Yayın yılı;
- Cilt numarası;
- (Sayı)
- Makalenin sayfa numaraları.
- Ulaşılabileceği adres: URL ya da DOI
- [Erişim tarihi]

Örnekler:

(1) Arrami M, Garner H. A tale of two citation. *Nature* (Online)2008;451(7177):397-399. Ulaşılabileceği adres: <http://www.nature.com/nature/journal/v451/n7177/full/451397a.html> [Erişim tarihi 20 Ocak 2008].

(2) Wang F, Maidment G, Missenden J, Tozer R. The novel use of phase change materials in refrigeration plant. Part I: Experimental investigations. *Applied Thermal Engineering*. [Çevrimiçi] 2007;27(17-18): 2893-2901. Ulaşılabileceği adres: doi:10.1016/j.applthermaleng.2005.06.011. [Erişim tarihi 14 Temmuz 2008].

Kitap (elektronik)

- Yazar(lar)/Editör (editör ise isimden sonra (ed.) yazınız)
- Başlık (*italik olmalıdır*)
- Seri adı/başlığı ve sayısı (eğer bir serinin parçası ise)
- Kaçınıcı baskı olduğu (eğer birinci baskı değilse)
- [e-kitap]
- Yayımlandığı/basıldığı yer (eğer birden fazla yer varsa ilk belirtilen yer adını kullanın)
- Yayıncı
- Yayın yılı
- Ulaşılabileceği adres: URL
- [erişim tarihi]

Örnek: Simons NE, Menzies B, Matthews M. A Short Course in Soil and Rock Slope Engineering. A Short Course in Soil and Rock Slope Engineering. [Çevrimiçi] London: Thomas Telford Publishing; 2001. Edinilebileceği adres: [Erişim 18 temmuz 2008].

Türkiye Psikiyatri Derneğinin sürekli eğitim sürekli mesleki gelişim hedefiyle yayınladığı *Psikiyatride Güncel* dergisinin bu sayısında psikotrop ilaçların kardiyak yan etkilerine odaklanmayı hedefledik. Seçtiğimiz konular psikiyatri asistanları ve uzmanlarının klinik uygulamada gereksinim duydukları bazı bilgilere kolayca ulaşmalarına katkıda bulunacaktır.

Özellikle atipik antipsikotiklerin miyokardit ve QT aralığını uzatma riski yanında metabolik yan etkileri nedeniyle de kalp üzerinde olumsuz etkilerinin bulunması, bu ilaçların kardiyak yan etkilerini bilmenin günlük pratiğimizdeki önemini artırmaktadır. Elif Anıl Yağcıoğlu ve Aygün Ertuğrul'un "*Antipsikotiklerin kardiyak yan etkileri*" başlıklı bölümde hem tipik hem de yeni kuşak antipsikotiklerin kardiyak yan etkileri olgu örnekleri ve tablolar eşliğinde en güncel bilgilerle verilmektedir. Bu bölüme yer alan bilgilere katkı oluşturmak üzere Kürşat Altınbaş ve Ömer Böke yeni kuşak antipsikotiklerin uzun süre kullanımı ile ortaya çıkabilen metabolik sendromu, diğer riskleri, epidemiyolojisi, etiyolojisi, önleme ve tedavileri yönleriyle irdelediler.

Trisiklik antidepresan ilaçların kardiyak yan etki ve toksisitelerinin iyi bilinmesine karşın, günümüzde en sık kullanılan ve görece daha güvenilir olan yeni kuşak antidepresanların kardiyak yan etkileri konusunda az sayıda çalışma vardır ve bilgiler kısıtlıdır. Haldun Soygür ve Semra Ulusoy Kaymak'ın yazdıkları "*Antidepresanların kardiyak yan etkileri*" başlıklı bölümde geniş bir literatür taramasına dayanarak bütün antidepresanlarla ilgili bulgular sunulmuş, özellikle antidepresanlarla birlikte kullanılan diğer ilaçların kardiyak yan etki yönünden önemi vurgulanmıştır.

Mehmet Murat Demet ve Şule Gök benzodiyazepinlerin özellikleri ve yan etkilerini genel bir bakış ile sundukları bölümlerinde bu grup ilaçların kardiyak yan etkiler yönünden görece güvenli olduklarını belirttiler.

Son yıllarda klinik uygulamalarımızda önemli bir yer kazanan, çocuk psikiyatristleri kadar yetişkin psikiyatristleri tarafından da kullanımı artan uyarıcıların kardiyak yan etkileri ve reçete edilme özellikleri, kardiyak değerlendirmeler ve ortaya çıkabilecek kardiyak sorunların ele alınmasını içeren bölüm Aynur Akay tarafından yazıldı.

Bu dergide yer alan son makalede, hekimlerin en önemli gereksinimleri olan gebelik döneminde psikotrop ilaç kullanımı ve bunların kardiyak teratojenik riski konusundaki güncel bilgiler Leyla Gülseren ve Fisun Akdeniz tarafından yazıldı. Yazarlar kardiyak teratojenite riski konusunda özellikle lityum tuzları ve paroksetinle ilgili en güncel bilgileri sundular ve gebeliğin hangi döneminde değerlendirmenin önemi olacağını vurguladılar.

Dergide yer alan makaleleri yazan yazarların, yazdıkları konularda bilgi ve deneyim derinliklerinin bulunmasının değeri yüksektir. Hepsine değerli katkıları ve makale yolları zamanlamaya uyum konusunda gösterdikleri titizlik için çok teşekkür ederiz.

Zeliha Tunca & Mehmet Murat Demet

Konuk Yayın Yönetmenleri

İçindekiler

Kış 2011

Önsöz <i>Zeliha Tunca, Mehmet Murat Demet</i>	III
■ Antipsikotik ilaçların kardiyovasküler yan etkileri <i>A. Elif Anıl Yağcıoğlu, Aygün Ertuğrul</i>	251
■ Yeni kuşak antipsikotik ilaçların metabolik yan etkileri <i>Kürşat Altınbaş, Ömer Böke</i>	266
■ Antidepresan ilaçların kardiyovasküler yan etkileri <i>Semra Ulusoy Kaymak, Haldun Soygür</i>	276
■ Benzodiyazepin tedavisi sırasında ortaya çıkabilecek yan etkiler ve başa çıkma yöntemleri <i>Mehmet Murat Demet, Şule Gök</i>	289
■ Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinde kullanılan stimulanlar ve atomoksetinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri ve güvenilirliği <i>Aynur Akay</i>	300
■ Psikotrop ilaçların kardiyak teratojenik etkileri <i>Leyla Gülseren, Fisun Akdeniz</i>	311

Antipsikotik ilaçların kardiyovasküler yan etkileri

A. Elif Anıl Yağcıoğlu, Aygün Ertuğrul

Özgeçmiş: A. Elif Anıl Yağcıoğlu: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni 1993'te bitirdi. Uzmanlık eğitimini aynı fakültenin Psikiyatri Anabilim Dalı'nda 1998 yılında tamamladı. Uzmanlık eğitimi sonrası 1999-2000 yılları arasında bir buçuk yıl süreyle ABD'de Tennessee'deki Vanderbilt Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikofarmakoloji Birimi'nde çalıştı. 2004 yılında doçent, 2010 yılında profesör oldu. Şizofreni ve psikofarmakoloji alanlarında çalışmalarını sürdürmektedir. Çok sayıda makalesi, uluslararası ve ulusal kitap bölümleri bulunmaktadır.

Aygün Ertuğrul: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni 1995'te bitirdi. Uzmanlık eğitimini aynı fakültenin Psikiyatri Anabilim Dalı'nda 2000 yılında tamamladı. Uzmanlık eğitimi sonrası 2001-2002 yılları arasında bir yıl süreyle ABD'de Tennessee'deki Vanderbilt Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikofarmakoloji Birimi'nde çalıştı. 2006 yılında doçent oldu. Hacettepe Üniversitesi Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü'nde 'Temel Nörolojik Bilimler' doktora programını 2009 yılında tamamladı. Şizofreni, psikofarmakoloji ve nörobilim alanlarında çalışmalarını sürdürmektedir. Çok sayıda makalesi, uluslararası ve ulusal kitap bölümleri bulunmaktadır.

İletişim: Prof. Dr. A. Elif Anıl Yağcıoğlu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara
E-posta: eanil@hacettepe.edu.tr

ÖZET

Son yıllarda yapılan araştırmalar gerek tipik, gerek atipik antipsikotiklerin kullanımının kilo alımı, glukoz ve lipid metabolizması bozuklukları ve paralel olarak metabolik sendrom ve kardiyovasküler riskte artışla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmalar özellikle atipik antipsikotiklerin metabolik risk etmenleri, metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı gelişme riski üzerindeki etkilerinin anlamlı düzeyde farklılık gösterdiğine işaret etmektedir. Antipsikotik kullanımına bağlı metabolik yan etkileri kontrol etme amacıyla ilişkili değişkenlerin düzenli izlemi ve kardiyovasküler riskin standart bir biçimde ele alınmasına yönelik güncel önerilerin uygulanması önemlidir. Antipsikotik ilaçların diğer sık görülen bir kardiyak yan etkisi olan ortostatik hipotansiyon, çoğunlukla geçici ve tolerans gelişebilen bir otomatik bozukluk olmakla birlikte, senkop, bilişsel bozukluk, kalp ve böbrek yetmezliğine gidişe de neden olabilmektedir. Antipsikotikler sinüs taşikardisine de yol açabilmekte ve bu yan etki özellikle zeminde kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde önemli bir sorun oluşturabilmektedir. Antipsikotiklere bağlı ani kardiyak ölümler ise bu ilaçların aritmi riskini artırıcı etkileriyle ilişkilendirilmiştir. Antipsikotik kullanan hastalarda QTc aralığında %25'e yaklaşan oranlarda uzama bildirilmiştir. Farklı tipik ve atipik antipsikotiklerin QTc aralığı üzerindeki etkileri değişkenlik göstermektedir. Antipsikotiklere bağlı aritmileri önlemede QTc aralığını uzatan yaş, cinsiyet, elektrolit dengesizliği, karaciğer ve kardiyak hastalıklar, QTc aralığı uzatabilecek ek ilaç kullanımı gibi risk etmenleri araştırılmalı ve bilinmelidir. Myokardit, kardiyomyopati ve perikardit antipsikotiklerin diğer nadir görülen ancak ölümcül olabilecek kardiyak yan etkilerindedir. Klozapin bu kardiyotoksik etkilerin en sık bildirildiği antipsikotiktir. Bu makalede gözden geçirilen kardiyak yan etkiler gerektiği takdirde antipsikotik tedavinin kesilmesi, bu açıdan daha az risk taşıyan bir antipsikotik ile değiştirilmesi ve/veya diğer olası yardımcı girişimlerin uygulanması ile ele alınmaktadır.

Anahtar sözcükler: antipsikotikler, metabolik, kardiyovasküler, QTc uzaması, myokardit, kardiyomyopati

ABSTRACT**Cardiovascular side effects of antipsychotics**

Recent studies have shown that both typical and atypical antipsychotic use can induce weight gain, abnormalities in glucose and lipid metabolism and lead to a parallel increase in metabolic syndrome and cardiovascular risk. Evidence suggests that especially atypical antipsychotics vary significantly in their propensity to increase metabolic risk factors, metabolic syndrome and coronary artery disease. To control the metabolic side effects of antipsychotics, implications of systemic follow-up of related metabolic parameters and standardized cardiovascular risk management procedures are important. Another common cardiac side effect of antipsychotic drugs is orthostatic hypotension. Although orthostatic hypotension is a frequently transient autonomic disorder to which tolerance commonly develops, it can also lead to serious adverse outcomes including syncope, cognitive disorders, heart and kidney failure. Antipsychotics can also cause sinus tachycardia which might lead to serious problems especially in patients who have underlying cardiovascular disease. Sudden cardiac death induced by antipsychotics is a complication related to their arrhythmogenic effect. Up to 25% of patients using antipsychotics display QTc interval prolongation. Different typical and atypical antipsychotics vary in their potential to prolong the QTc interval. Risk factors including age, gender, electrolyte imbalance, liver and cardiac dysfunction and concomitant use of QTc prolonging drugs need to be investigated and acknowledged for the prevention antipsychotic induced arrhythmia. Myocarditis, cardiomyopathy and pericarditis are other rare but potentially fatal cardiac side effects of antipsychotics. Clozapine is the most frequently reported causal agent regarding these particular cardiotoxic events. The cardiac side effects reviewed in this article are managed by cessation of the causal antipsychotic, switching to another antipsychotic carrying a lower risk for the particular side effect and/or implementation of other supportive measures when necessary.

Key words: antipsychotics, metabolic, cardiovascular, QT prolongation, myocarditis, cardiomyopathy

Antipsikotiklerin günümüzde şizofreni ve bipolar bozukluk başta olmak üzere birçok psikiyatrik hastalıkta kullanımının yaygınlaştığı görülmektedir. Son yıllarda artan bilgi birikimi bu grup ilaçların kardiyak yan etkilerinin yaşamsal önemi olduğunu göstermiştir. Bu gözden geçirmede antipsikotiklere bağlı kardiyak yan etkiler kilo alımı, lipid ve glukoz metabolizması bozuklukları, metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk, ortostatik hipotansiyon, taşikardi, aritmi ve ani ölüm, kardiyomyopati ve myokardit başlıkları altında incelenecektir.

Kilo alımı, glukoz ve lipid metabolizması bozuklukları

Gerek tipik, gerek atipik antipsikotikler kilo alımına neden olabilmektedir¹. Serotonin dopamin antagonisti atipik antipsikotiklerin farklı oranlarda glukoz ve lipid metabolizması bozuklukları, insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus (DM) ve diyabetik ketoasidoza (DKA) yol açıcılarıyla ilgili bildirimler son 10-15 yılda giderek artmıştır. Kilo alımının tipik antipsikotiklerde H1 antagonizması ile ilişkili olduğu belirtilmekte, bazı serotonin dopamin antagonisti olan atipik antipsikotiklerle H1 ve 5HT2c reseptörlerinin bir arada antagonize olmasının daha fazla düzeyde kilo alımına neden olduğu düşünülmektedir². Serotonin 5HT2c ve H1 antagonizması dışında hiperprolaktinemi ve artmış serum

leptin düzeyleriyle ilişkili olan leptin duyarsızlaşması da antipsikotiklerle ilişkili kilo alımıyla ilişkili düzenekler arasında yer almaktadır³⁻⁶.

Antipsikotiklere bağlı DM gelişimine neden olan düzenekler kesin olarak bilinmemekle beraber, 5HT2a ve 5HT2c antagonizması, artmış lipid düzeyleri, kilo alımı ve leptin direnci olası düzenekler arasında yer almaktadır⁷. Tipik antipsikotiklerin DM'ye neden olma sıklığının atipik antipsikotiklerden farklı olmadığını bildiren bazı çalışmaların yanında, atipik antipsikotiklerle daha fazla olduğunu bildiren veriler de bulunmaktadır^{8,9}.

Antipsikotiklere bağlı gelişen insülin direnci ve açlık trigliseridlerindeki artışın düzenegi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak bazı atipik antipsikotiklerin ortak ve net bilinmeyen bir reseptör üzerinden her ikisine de yol açabileceği öne sürülmektedir. Serotonin dopamin antagonistleriyle DKA gelişimini açıklayan bir görüş, bu antipsikotiklerin pankreas β hücrelerinden insülin salınımını kontrol eden muskarinik M3 reseptörlerini uyaran parasempatik kolinerjik sisteme işaret etmektedir. Muskarinik M3 reseptör blokajı yapan olanzapin ve klozapin gibi serotonin dopamin antagonistlerinin insülin salınımını azalttığı ve duyarlı kişilerde DKA oluşumuna neden olduğu öne sürülmektedir².

Antipsikotiklerin neden olduğu metabolik sorunları inceleyen ilk çalışmalardan birinde Allison ve arkadaşları standart dozda 10 haftalık tedavi süresi sonunda tipik

Tablo 1. Türkiye’de sık kullanılan bazı tipik ve atipik antipsikotiklerin seçilmiş yan etkileri^{12, 17-23}

	Kilo Alımı	Glukoz Metabolizması Bozuklukları	Lipid Metabolizması Bozuklukları	QTc Uzaması	Hipotansiyon
Tipik Antipsikotikler					
Haloperidol	+	-	-	-	-
Pimozid	+	-	-	+++	-
Trifluoperazin	+	-	-	+?	+
Zukloptentiksol	+	-	-	+?	+
Klorpromazin	+++	+?	+?	+?	+++
Atipik Antipsikotikler					
Amisülpirid	+	-	-	-	-
Aripiprazol	-	-	-	-	-
Ketiypapin	++	-	-	-	++
Klozapin	+++	+++	+++	-	+++
Olanzapin	+++	+++	+++	-	+
Risperidon	++	++	++	+	+
Sertindol	++	-	-	+++	+
Ziprasidon	-	-	-	+	-

--: terapötik dozda risk yok veya nadir, +: terapötik dozda hafif veya ara sıra, ++: terapötik dozda bazen, +++: terapötik dozda sık, ?: yetersiz veri

antipsikotiklerle en fazla tiyoridazin ile ortalama 3.2 kg kilo artışı saptanırken, atipik antipsikotiklerden risperidon ile ortalama 2.1 kg, olanzapin ile 4.2 kg, klozapin ile 4.5 kg, sertindol ile 2.9 kg artışı saptanmış, ziprasidon ile vücut ağırlığında anlamlı bir değişim görülmemiştir¹⁰. Bu çalışmayı izleyen çalışmalarda atipik antipsikotiklerin kilo alımı üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde, klozapin ve olanzapinin en yüksek risk taşıdığı, risperidon, ketiypapin, amisülpirid ve zotepinin orta-düşük kilo alımına neden olduğu, ziprasidon ve aripiprazol için riskin en düşük olduğu belirtilmiştir. Bu atipik antipsikotiklerin serum lipidlerinde de benzer sırada bir artışa neden oldukları düşünülmektedir. Genel olarak atipik antipsikotiklerin kilo üzerindeki farklılaşan etkilerinin göreceli olarak insülin direnci, lipid metabolizması bozuklukları ve hiperglisemi (DM ve ketoasidoz) oluşumuna katkısı olduğu ve birbirlerini tetikleyen bir kısır döngünün söz konusu olduğu belirtilmektedir^{11,12}. Atipik antipsikotiklerden özellikle klozapin ve olanzapinin bu döngünün dışında da, kilo alımına neden olmadan doğrudan insülin direncini yükselttiği, glukoz metabolizmasını bozduğu ve açlık trigliserid düzeylerini arttırdığı yönünde bulgular bildirilmiştir¹²⁻¹⁵.

Son yıllarda atipik antipsikotiklerden özellikle bazılarının (klozapin, olanzapin) doz ve serum konsantrasyonları ile kilo alımı ve diğer metabolik yan etkileri arasında bir ilişki olduğuna işaret eden çalışmalar da mevcuttur¹⁶. Farklı antipsikotiklerin kilo alımı, glukoz ve lipid metabolizması üzerine göreceli etkileri ve bu kardiyovasküler yan etkilerin görülme sıklığı Tablo 1 ve 2’de görülmektedir^{12, 17-23}.

Tablo 2. Antipsikotik ilaçların kardiyovasküler yan etkileri**Sık görülen**

Kilo alımı/lipid ve glukoz metabolizması bozuklukları
Ortostatik hipotansiyon
Senkop

Nadir görülen

QT/QTc aralığında uzama
QRS komplekslerinde genişleme

Çok nadir görülen

Ventriküler taşikardi
Torsades de pointes
Miyokardit
Kardiyomiopati
Perikardit
Kardiyak arrest ve ani ölüm

“**Antipsikotiklere bağlı kilo alımı veya lipid ve glukoz metabolizması bozukluğu saptandığında bu açıdan daha düşük risk taşıyan bir antipsikotiğe (aripiprazol, ziprasidon, amisulpirid vb) geçiş veya davranışa yönelik programlar geliştirilmesi öncelik taşımaktadır.**”

Metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk

Karın çevresinde yağlanmada artış, trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü, hiperglisemi ve hipertansiyon ölçütlerinden en az 3 veya daha fazlasının bir arada bulunması ile tanımlanan metabolik sendrom²⁴, özellikle atipik antipsikotiklerle ilişkisi incelenen önemli diğer bir klinik sorundur. Metabolik sendromun en önemli sonuçları Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar olarak görülmektedir²⁵. Metabolik sendromun tüm nedenlere bağlı ölümden 2 kat, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümden 3 kat artışla ilişkili olduğu yönünde veriler bulunmaktadır²⁶.

Son yıllarda yapılan çalışmalar atipik antipsikotiklerin metabolik sendrom ve metabolik risk etmenleri üzerindeki etkilerinin anlamlı düzeyde farklılık gösterdiğine işaret etmektedir^{27,28}. Ek olarak atipik antipsikotiklerin koroner arter hastalığı (KAH) gelişmesi riski üzerindeki etkilerinin de farklılık gösterdiği, olanzapin ve ketiyapinin bu riskte en yüksek artışa neden olduğu bildirilmiştir^{29,30}. Aripiprazol ve ziprasidon gibi bazı antipsikotikler de daha düşük KAH riski ile ilişkili bulunmuştur^{30,31}.

Metabolik sorunların ele alınması

Amerikan Psikiyatri, Diyabet ve Klinik Endokrinologlar Birlikleri tarafından 2004 yılında oluşturulan ortak çalışma metninde, atipik antipsikotiklerle tedavi başlanan hastalarda tedaviye başlanmadan önce kilo alımı ve DM ile ilişkili risk etmenlerine dair öykü alınması ve bunun her yıl yinelenmesi önerilmiştir. Yine tedavi başlangıcında vücut ağırlığı

(beden kitle indeksi-BKİ), bel çevresi, açlık kan şekeri (AKŞ), kan basıncı ve açlık lipid profiline bakılması, tedavi süresince de düzenli ve belirli aralıklarla BKİ ilk 3 ay 4 haftada 1, daha sonra 3 ayda 1; bel çevresi, kan basıncı ve AKŞ 3 ay sonra ve yılda 1; açlık lipid profili 3 ay sonra ve her 5 yılda 1) bu bulguların kontrol edilmesi önerilmiştir³².

Antipsikotiklere bağlı kilo alımı veya lipid ve glukoz metabolizması bozukluğu saptandığında bu açıdan daha düşük risk taşıyan bir antipsikotiğe (aripiprazol, ziprasidon, amisulpirid vb) geçiş veya davranışa yönelik programlar geliştirilmesi öncelik taşımaktadır. Bu girişimler başarısız olduğunda ek farmakolojik tedaviler önerilmektedir⁶. Klozapin tedavisi ile kilo alımı söz konusu olduğunda klozapine amisulpirid³³, aripiprazol^{34,35}, ziprasidon³⁶ veya ketiyapin³⁷ eklenmesi ile klozapin dozunun azaltılabildiği ve kilo kaybının sağlanabildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Kilo alımının antipsikotiklere eklenen ilaçlarla tedavisinde son yıllarda metformin^{38,39} ve topiramet^{40,41} ile alınan olumlu sonuçlar dikkat çekicidir.

Yakın zamanda yukarıda sıralanan yaklaşımlarla ilgili bilgi birikimi ışığında, şizofreni ve bipolar bozukluk gibi ağır ruhsal bozukluğu olan hastalarda kardiyovasküler riskin standart bir biçimde ele alınması için ölçütler geliştirilmiştir⁴². Avrupa Psikiyatri Birliği Ağır Ruhsal Hastalığı Olan Bireylerde Kardiyovasküler Hastalık ve Diyabet Pozisyon Bildirisinde metabolik sorunlarla karşılaşıldığında kullanılmakta olan antipsikotiklerin seçimi ve değiştirilmesi, uygulanacak diğer girişimlerin özellikleri hazırlanan akış şemasında yer almaktadır (Şekil 1).

Ortostatik hipotansiyon

Ortostatik hipotansiyon antipsikotik ilaçların en sık görülen otonomik yan etkisidir ve ayağa kalkınca sistolik kan basıncında 20mmHg'dan fazla düşme olması veya sistolik kan basıncının 90mmHg'nın altına düşmesi olarak tanımlanır. Yatar veya oturur pozisyondan ayağa kalkarken sempatik tonusun sağlanmasında alfa 1 reseptörlerinin vazokonstriktif etkisinin kritik önemi vardır ve alfa 1 reseptörlerini bloke eden ilaçlar bu etkiyi önleyerek ortostatik hipotansiyona neden olur. Ortostatik hipotansiyonun şiddeti ilaçların alfa 1 antagonizma etkisiyle ve ilacın dozuyla orantılıdır^{43,44}.

"Bu yazının tümüne ve dergideki diğer yazıların tümüne ulaşmak için dergiyi online satış bölümünden satın alabilirsiniz..."