

Antipsikotikler, QT Aralığı ve Torsades de Pointes

Erhan KURT *, Bilbaşar AKMAN **, Gazi ALATAŞ ***, Timuçin ORAL ****

ÖZET

Oniki derivasyonlu EKG'deki en uzun ve en kısa QT aralığı arasındaki farka QT dispersiyonu (QTd) denir. Artmış QTd, ventriküler repolarizasyonun ileri derecede artmış değişkenliğinin göstergesidir; aritmi için gerçek bir risktir ve ani ölüme neden olabilir. QTc uzamasını ve Torsades de Pointes' i (TdP) indükleyen kazanılmış nedenler arasında en büyük grubu ilaçlar oluşturur. Kardiyak repolarizasyonu uzatan ilaçlar, olası ölümcül aritmiler (TdP) oluşturabilir. İlaç kullanımıyla gelişen anlamlı QTc uzaması riski genellikle doza bağlıdır ve ilaç kesilince geri dönüşlüdür. QTc aralığının uzaması, antipsikotik ilacın sınıfına, dozuna ve ilaç etkileşimlerine de bağlıdır. Bununla birlikte antipsikotik ilaçların geleneksel dozlarda uzun süre kullanılmasının hem QTc değerini hem de QT dispersiyonunu uzattığını gösteren çalışmalar da vardır. Bu yazıda antipsikotiklerin QT süresi ve dispersiyonuna etkisi incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Antipsikotikler, QT aralığı, Torsades de Pointes

Düşünen Adam; 2007, 20(2):97-108

ABSTRACT

Antipsychotic, Mediations QT Interval and Torsades de Pointes

QT interval dispersion is the distance between maximum QT and minimum QT intervals on surface 12 lead ECG. Increased QT dispersion is associated with serious cardiac rhythm disturbances and sudden cardiac death. The largest group of acquired reasons of prolongation of QTc and TdP is drugs. The drugs which prolong cardiac repolarization can cause probable fatal arrhythmias (TdP). Generally remarkable prolongation of QTc due to drug use is dependent to dosage and is reversed when it is stopped. Prolongation of QTc also depends on the class and dosage of antipsychotic drug and the drug interactions. However there are also other studies showing use of antipsychotic drugs at conventional dosages for a long period of time, prolongs both QTc and QT dispersion (QTd). In this paper we have evaluated the effects of antipsychotic drugs on QTc and QT dispersion.

Key words: Antipsychotic, QT interval, Torsades de Pointes

GİRİŞ

Ani ölüme yol açan bazı psikotropik ilaçların bu etkilerinin altta yatan mekanizmalarından biri kalbin iletim sistemini etkileyerek kardiyak aritmi oluşturmalarıdır. Bu etkilerin bir kısmı, ventriküler miyositlerdeki (kalp kası hücrelerinde-

ki) sodyum, potasyum ve kalsiyum iyon kanallarının blokajıyla oluşur. Bu etkilerin izdüşümü, elektrokardiyogramda QRS genişlemesi, QT aralığının uzaması, T dalga anormallikleri ve/veya U dalgasının ortaya çıkması olarak gözlenir.

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, * 5. Psikiyatri Kliniği Uzm. Dr., ** 6. Psikiyatri Kliniği Uzm. Dr., *** 13. Psikiyatri Kliniği, Uzm. Dr., **** 5. Psikiyatri Kliniği, Doç. Dr.

Psikiyatrik bozukluklarda kullanılan antipsikotik ilaçlar, QTc uzaması ve Torsades de Pointes (TdP) indüksiyonu oluşturabilirler. Sonuç olarak bunun kanıtı olarak literatürde bu ilaçlarla vaka bildirimleri ve olası mekanizmayı açıklamaya yönelik araştırmalar mevcuttur.

QT Aralığı

EKG’de QRS kompleksinin başlangıcı ile T dalgasının sonu arasındaki zamanı gösterir ve ventriküler repolarizasyon zamanını temsil eder ⁽¹⁾. QT zamanının uzunluğu, artan kalp hızıyla azaldığı için QT değerlendirmelerinde kalp hızı değişiklikleri mutlaka göz önüne alınmalı ve “kalp hızına göre düzeltilmiş QT değeri (QTc)” belirlenmelidir ⁽²⁾. Bunun yapılabilmesi için, kalp hızını dakikada 60 atım olarak standardize etmek üzere düzeltme formülleri (Bazett, Fridericia, Framingham, Hodges vb.) geliştirilmiştir. Fakat ölçüm metotlarında farklılıklar vardır ⁽²⁾.

QT aralığı, miyokard içindeki farklı bölgelerde farklı değerler verebilir ve dolayısıyla farklı EKG derivasyonlarında farklı değerler ölçülebilir.

QTc uzaması vakası son yıllarda özellikle, TdP olarak da bilinen ölümcül paroksizmal ventriküler aritmi ile ilişkisi nedeniyle, artan şekilde dikkat çekmektedir ⁽³⁾. Ancak, maalesef klinik riski tam olarak değerlendirilememektedir ⁽⁴⁾.

Torsades de Pointes (TdP)

T dalgası şeklinde ve QT süresindeki anormalliklerle karakterli özel bir ventriküler aritmidir ^(5,6). TdP’li kişiler asemptomatik olabilirler veya kolayca atlanabilecek belirtiler gösterebilirler. Olası TdP’yi işaret eden en yaygın semptomlar; baş dönmesi, sersemlik, senkop, bulantı ve kusmadır. Elbette bu semptomlar başka durumların belirtisi de olabilir (örn. senkop, hipo-

tansiyon nedeniyle de görülebilir) ve bunlar dışlanmalıdır. TdP genellikle geçici, kendi kendine düzelebilen ve geri dönüşümlü bir durumdur. Ancak, eğer bu duruma sebep olan etkenler devam eder veya kötüleşirse ventriküler fibrilasyon ya da ani ölümle sonuçlanabilir ^(1,6). Kardiyak repolarizasyonu uzatan ilaçlar, olası ölümcül aritmiler (TdP) oluşturabilir. Etkisini potasyum kanal blokajı ile gösteren kinidin kullanan hastalarda TdP insidansının % 2 ile 8.8 arasında olduğu söylenmiştir. Son zamanlarda yalnızca antiaritmik ilaçların değil, antiaritmik olmayan birçok farklı ilacın da TdP’ye neden olabildiği ya da TdP’yi ağırlaştırdığı ortaya çıkmıştır. TdP ile ya da TdP olmadan QT uzamasına neden olduğu bilinen ilaçların sayısı artmaktadır ⁽⁷⁾.

QTc uzamasını ve TdP’yi indükleyen kazanılmış nedenler arasında en büyük grubu ilaçlar oluşturur ^(3,8). Bu ilaçların çoğu genellikle, kalp kası hücrelerinde (ventriküler miyositlerde) potasyum iyon kanallarını etkileyerek dışa doğru repolarizan akımın azalmasına, aksiyon potansiyel süresinin ve QT aralığının uzamasına neden olur. Kardiyak repolarizasyonu uzatan ilaçlar olası ölümcül aritmiler (TdP) yapabilir.

QT Dispersionu (QTd)

12 derivasyonlu EKG’deki en uzun ve en kısa QT aralığı arasındaki farka denir ⁽⁹⁾. Artmış QTd; ventriküler repolarizasyonun ileri derecede artmış değişkenliğinin göstergesidir, aritmi için gerçek bir risktir ve ani ölüme neden olabilir ^(10,11). Literatürde, 100 milisaniyeden daha fazla olan QTd değerleri veya baz değere göre % 100’lük artış ($QTd > \% 100$) anormal kabul edilir ⁽¹²⁾. Antipsikotiklerin QTd üzerine etkilerini inceleyen 2 çalışmada, geleneksel antipsikotiklerden klorpromazin ve tiyoridazinin QTd’de değişikliğe neden olmadan QT aralığını uzattığı bulunmuştur ^(13,14). 495 psikiyatrik has-

tanın 101 sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığı bir çalışmada antipsikotik (risperidon, haloperidol, sülpirid, klozapin, klorpromazin) kullanan hastalarda antipsikotiklerin, QTd üzerine anlamlı etkilerinin olmadığı belirlenmiştir (13). Aynı çalışmada; tiyoridazin dışındaki hiçbir antipsikotik ilacın QTc üzerine anlamlı değişiklik yapmadığı söylenmiştir (13). Bir çalışmada, uzun süreli (ortalama 10 yıl) geleneksel antipsikotik kullanımının QT dispersiyonunu (QTd) uzattığı söylenmiştir (15). QT aralığının doğru ölçümü için QTc hesaplanmasının yanı sıra “QT dispersiyonu (QTd)” hesaplanması ve ölçümlerin 12 derivasyonlu elektrokardiyogramla yapılması da uzmanlarca önerilmektedir.

Kardiyak yan etkinin en tehlikeli olduğu spesifik bir QT süresi tespit edilememiştir. Anormal QT aralığı tanımında belirgin varyasyonların olmasıyla birlikte, sağlıklı gönüllülerde de maksimum QT aralığı, kabul edilen standartların dışındadır. Belirgin QT uzaması, aritmi riskini arttırmasına rağmen, aritmi riskinin en fazla olduğu spesifik bir QT aralığı saptanamamıştır (2). Yaş ve cinsiyete göre ayarlanmış uzamış QT aralığı standartları zaman içinde çok farklı uzunluklarda tanımlanmıştır (2). Sonuç olarak, “anlamlı QTc uzaması”: QTc değerinin kadınlarda 470 milisaniye ve erkeklerde 450 milisaniyeden uzun olması olarak tanımlanmıştır ve üzerinde fikir birliği olmasa da bazı uzmanlar 500 milisaniyelik QTc değerini ventriküler taşiaritminin (dolayısıyla TdP’nin) gerçek riskinde alt sınır olarak önermişlerdir (16,17).

Sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışmada QTc

aralığının en fazla 495 milisaniye olmak üzere diurnal varyasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Bireylerin yarısından fazlasında maksimum QTc süresinin 490 milisaniyeye eşit ya da üzerinde olduğu söylenmiştir. Uyanma sırasında QT süresinin en değişken ve en uzun olduğu belirtilmiştir ki bu zaman, ani kardiyak ölüm riskinin en yüksek olduğu dönemdir. Bunlara ek olarak QTc zamanının; kadınlarda daha uzun olduğu ve sağlıklı bireylerde yemek yedikten sonra 16-23 milisaniye arasında uzadığı belirtilmiştir (3,18). Beslenme, efor, stres, kalp hızı, diurnal farklılıklar, kullanılan ilaçların kan düzeyleri QTc ölçümünü etkileyebilen faktörlerdir. QT değeri, ölçümün sabahtan veya öğleden sonra yapılmasına göre 20 milisaniye kadar değişebilir.

İlaç kullanımıyla gelişen anlamlı QTc uzaması riski genellikle doza bağımlıdır ve ilaç kesilince geri dönüşlüdür. Uygulama yolu da riski anlamlı olarak etkiler. Örneğin, droperidol, intramusküler yoldan uygulandığında QTc uzamasını belirgin olarak daha fazla etkiler (19). Bilindiği gibi, akut bir durumda antipsikotikler genellikle parenteral yoldan uygulanır ve bu yüzden bu hastalar daha dikkatle gözlenmelidirler. Psikiyatrik hastalığın kendisi, parasempatik ve simpatik otonom sinir aktivitesindeki değişiklikler üzerinden QTc’deki değişikliklere katkıda bulunabilir. Anlamlı QTc uzamasına duyarlılık kalıtsal olabilir. QT aralığının normal fizyolojik ve patolojik faktörlerden etkilenebilmesinin mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. Konjenital nedenlere ek olarak ventrikül repolarizasyonu ve QT aralığının uzaması birçok patolojik durumla ilişkilidir (3).

QT aralığı uzamasına neden olan risk faktörleri (3,13,20):

1. İlaç kullanımı
2. QTc’yi uzatan ilaçların birlikte kullanımı
3. Mikrozomal enzim sistemi üzerinden etkile-

Tablo 1. Bazett düzeltme formülüne göre sınır QTc değerleri.

	Kadın	Erkek
Normal (milisaniye)	< 450	< 430
Ara sınır	451 - 470	431 - 450
Anlamlı uzama	> 470	> 450
TdP riski	> 500 ve Δ QTc	> 60

- şimle QTc'yi uzatan ilaçların kan düzeylerinin yükseltilmesi
4. Diüretik kullanımı
 5. Bazı komorbid kardiyak durumların varlığı (sol ventriküler disfonksiyon, konjestif kalp yetmezliği, miyokardit, ventriküler hipertrofi, bradikardi, ventriküler aritmiler, sinoatriyal veya atriyoventriküler blok, bradikardi, mitral valv prolapsusu)
 6. Renal veya hepatik hastalıklar (örn; siroz)
 7. Diyabet
 8. Hipotiroidizm
 9. SVH, Parkinson hastalığı ve diğer MSS bozuklukları
 10. Artmış yaş
 11. Kadın cinsiyet
 12. Komorbid elektrolit düzensizlikleri (özellikle diyare, kusma, yüksek doz diüretik kullanımı veya anoreksiya nervoza sonucu hipokalemi veya hipomagnezemi)
 13. Ağır egzersiz, anksiyete veya ajitasyon sonucu hipokalemi
 14. Psikoaktif madde kullanımı
 15. Yüksek doz ilaç kullanımı
 16. Obezite
 17. Hipoalimantasyon
 18. Hipotermi
 19. Konjenital Uzun QT Sendromu (Long QT Syndromes = LQTS)

QTc aralığının uzaması, antipsikotik ilacın sınıfına (özellikle butirofenon ve fenotiyazinler), dozuna (2.000 mg ve üzeri klorpromazin eşdeğeri⁽¹⁴⁾) ve ilaç-ilaç etkileşimlerine de bağlıdır. Haloperidol, droperidol, pimozid, klorpromazin ve tiyoridazin^(21,22) gibi eski kuşak antipsikotiklerin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteleri gayet iyi belirlenmiştir⁽¹⁴⁾. Literatürde QTc aralığı ve yeni antipsikotiklerle ilgili sınırlı sayıda bilgi olmasının yanı sıra bu bilginin sunulma biçimi de anlamlı karşılaştırmalar yapmayı zorlaştırmaktadır. Örneğin, bazı çalışmalar QT za-

manındaki değişikliği; “milisaniye artışı olarak” değil de, başlangıç değerlerine göre “değişim yüzdesi olarak” verileştirmektedir^(3,23,24).

Hem klasik hem de atipik antipsikotiklerin QT aralığını etkileme mekanizmaları karmaşıktır. Fakat, miyokardiyal iyon kanallarını işaret eden birçok kanıt vardır⁽³⁾. QTc uzamasının; en azından bazı vakalarda miyokardiyal iyon kanal işlevlerindeki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir ve hastaları taşidisritmiye yatkınlaştırabilir. Ancak, pek çok antipsikotikle olan riskin trisiklik antidepressanlarla olan riskten daha düşük olduğu düşünülmektedir. Psikiyatrik hastalığın kendisi, parasempatik ve sempatik otonom sinir sistemi aktivitesindeki değişiklikler üzerinden QTc'deki değişikliklere katkıda bulunabilir⁽¹⁾.

Rekombinant gen tekniği kullanılarak haloperidol ve sertindolün; “insan ether-a-go-go-ilişkili gen (HERG=Human Ether-a-go-go-Related Gene)” ile kodlanan insan kardiyak potasyum kanallarına yüksek afiniteli antagonizmaya sahip oldukları gösterilmiştir. Pimozidin ise, esas olarak kalsiyum kanal antagonizması ile etki gösterdiği, klorpromazinin sodyum kanallarını etkilediği düşünülmektedir. Fakat bu etkilerin yalnızca genetik veya kazanılmış predispozan faktörlerin varlığında belirgin olması da mümkündür. Sertindol ve haloperidolün, yan etkilerini kardiyak potasyum (K⁺) kanalları ile ilişkili bir proteini kodlayan HERG (Human Ether-a-go-go-Related Gene) üzerinden yaptıkları öne sürülmüştür. Klonlanmış insan kardiyak potasyum (K⁺) kanalları üzerinde yapılan çalışmalar, bu kanalın kazanılmış QTc uzamasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Haloperidol; HERG kanalına yaklaşık 1 mikromol/litre'lik bir IC50 değeri ile bağlanırken, haloperidolün primer aktif metaboliti olan indüklenmiş haloperidolün IC50 değeri 2.5 mikromol/litre'dir. Sertin-

dol ise, 14 nanomol/litre'de antagonizma oluşturur (25), HERG K⁺ kanalına yaptığı bu yüksek afiniteli antagonizma, bu ilaçla görülen QT uzamasının altında yatan en önemli mekanizmadır ve antiaritmik ilaçlarla karşılaştırılabilecek düzeydedir. HERG (Human Ether-a-go-go-Related Gene); başlangıçta insan beyninden klonlandığından, bazı antipsikotik etkilerin MSS'deki benzer kanalların blokajıyla oluştuğu tahmin edilmektedir. Fakat henüz hiçbir MSS fonksiyonunun HERG ile ilişkilendirilememesi ve gendeki mutasyonların hiçbir nörolojik anomaliyle ilişkisinin bulunamaması nedeniyle bu fikir spekülasyon olarak kalmaktadır (25). Voltaj-bağımlı K⁺ kanalı, Kv2-1 insan beyninden klonlanmıştır ve fluspirilen'in bu kanalın potent bir antagonisti olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, repolarize edici K⁺ kanallarının down-regülasyonu üzerinden QT aralığında uzamaya yol açan seks hormonu (estradiol, dihidrotestosteron) etkileri, tavşan ventrikül hücrelerinde gösterilmiştir. Yine bu noktada spekülasyon olmasına rağmen, kadınların bazelin QT aralığı, erkeklerden uzun olduğu için kadın olmak, ilaçla indüklenen TdP için predispozan bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (3). Tüm antipsikotiklerin QT üzerindeki etkileri HERG K⁺ kanalları üzerinden olmak zorunda değildir. Haloperidol, risperidon, klozapin, olanzapin ve sertindole maruz bırakılan kedi miyokardı ile yapılan bir çalışmada tüm bu ilaçların konsantrasyon bağımlı olarak QT aralığını uzattığı, en potentlerinin de haloperidol ve risperidon olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, sertindolün klonlanmış insan kardiyak kanalları üzerindeki etkisi üzerine yapılan çalışmanın verileriyle uyumlu değildir (26).

1980'li yıllarda Avrupa'daki genç erişkinlerdeki ani kardiyak ölümlerle ilişkilendirilen pimozid, potent bir kalsiyum (Ca²⁺) kanal antagonistidir ve difenilbütülpiperidin grubundan bir antipsikotiktir. Pimozidin fare ventrikül miyositlerinde

L-tipi kalsiyum (Ca²⁺) kanallarını, voltaj bağımlı mekanizma ile potent olarak bloke ederek negatif inotropik etki oluşturduğu gösterilmiştir. Bu etkiler, klinik olarak hipertansiyon, aritmi ve angina pectoris tedavisinde kullanılan geleneksel kardiyovasküler ilaçların (diltiazem, verapamil, nifedipin) etkilerine benzemektedir (3). İlginç olarak pimozid, beyindeki GH4C1 hipofiz hücrelerinde ve sinoatriyal hücrelerdeki hızlı aktive olan inaktive edici T kanalı olan, eşliği düşük bir grup kalsiyum kanalını bloke etmesi yüzünden diğerlerinden ayrılır. Bu T kanallarından kalsiyum (Ca²⁺) hareketi, tavşan sinoatriyal hücrelerinde "pacemaker potansiyeli" ve kalp hızı üzerinde etki oluşturur (3).

Klorpromazin; ventriküler ve atriyal taşikardi, prematüre atriyal vuru, kalp bloğu ve ventriküller fibrilasyon gibi kardiyak aritmilerle ilişkilendirilmiştir. Bunlara ek olarak; PQ, QRS ve QTc aralıklarında değişimler, T dalga değişiklikleri ve ST depresyonları da rapor edilmiştir. Klorpromazinin fare kalp kası hücrelerinde potasyum (K⁺) bağımlı kanalların bir kısmını bloke ettiği gösterilmiştir, fakat bu inhibisyonun etkisi sodyum (Na⁺) bağımlı kanallardaki kadar değildir. Klorpromazinin kardiyak etkilerinin, ilacın sodyum (Na⁺) bağımlı kanallar üzerine olan etkisinden kaynaklanıyor olması muhtemeldir (3).

Literatürde; ilaçla indüklenen EKG değişiklikleriyle elektrofizyolojik değişiklikler arasında doğrudan bağlantı kuran çalışmalar vardır. Tiyoridazin, klozapin, droperidol ve sultopirid ile yapılan bu tür bir çalışmada, droperidol ve sultopridin Purkinje lifleri üzerinde etki gösterdikleri belirlenmiştir. QT uzamasının spesifik iyon kanalı değişikliklerine mi bağlı olduğu veya daha önemli olarak bu fenomenin ilaçla oluşan mortalite ve morbiditenin tek nedeni olup olmadığı pek açık değildir. Kardiyotoksisite birkaç mekanizmaya bağlı olarak aksiyon potansiyeli

destabilizasyonu sonucunda görülüyor olabilir ki bunun bir bulgusu da QT uzamasıdır (3).

QT uzaması; ventriküler miyositlerin aksiyon potansiyelinin uzamasından kaynaklanır, bunun nedeni de aksiyon potansiyelinin 2. ve 3. fazında, içe doğru akımların artması ve/veya dışa doğru akımın azalmasıdır. Kalp duvarı boyunca ventrikül repolarizasyonunu belirleyen farklı iyon kanallarının yoğunluğu değişkenlik göstermektedir. Bu kanalların inhibisyonu ya da aktivasyonu 4 farklı tip hücrenin aksiyon potansiyel süresini farklı olarak etkilemektedir; Purkinje hücreleri, subendokardiyal miyositler, orta-miyokard M hücreleri ve subepikardiyal miyositler. Türlerine ve dokulara göre bu akımlar farklıdır. İyon kanallarının ekspresyonundaki farklılıklar hastalıkta olabildiği gibi, sağlıklı erkek ve kadınlarda da görülebilir (7).

Repolarizasyonu değiştiren başlıca etkenler:

1. Hipokalemi: Miyositlerde akım blokajını güçlendirir.
2. Bradikardi: Aksiyon potansiyel süresini uzatır.
3. Cinsiyet: QT aralığı kadınlarda daha uzundur. Torsade de Pointes (TdP) kadınlarda daha sık olur. İnsanlarda ve hayvan modellerinde miyositlerde akım blokajı yapan ilaçların, QT uzaması ve aritmojenik etkilerinin dişilerde daha fazla olduğu gösterilmiştir (7). Kadınların anlamlı QT aralığı uzaması ve ani ölüm riskinin erkeklerden daha fazla olduğuna dair kanıtlar vardır. Testosteron QT aralığını kısaltır; bu nedenle ortalama QTc aralığı, kadınlarda puberteden sonra daha uzundur. Bu duyarlılık nedeniyle kadınlarda daha fazla TdP ve ani ölüm gelişme riski vardır (27,28).
4. Hipertrofi ve kalp yetmezliği: Aksiyon potansiyel süresi uzar; geçici dışa akım ve gecikmiş doğru akım azalır.
5. Metabolik etkenler: Bazı ilaçlar P450 izoenzimi CYP 3A4 ile metabolize olurlar. CYP 3A4'ü engelleyen ilaçlar (makrolidler, antifungaller) birlikte verilirse antipsikotik ilacın plazma düzeyi artar ve QT bu nedenle uzar, TdP riski de artar. Benzer durum karaciğer hastalıklarında da olur. Böbrek yetmezliğinde böbrekten atılan ilaçların plazma yoğunluğu artar.
6. Konjenital Uzun QT Sendromu (Long QT Syndromes=LQTS): Uzamış QT aralığı, QT aralığında labilite ve polimorfik ventriküler taşikardi ile ilişkilidir. Ventriküler miyositlerdeki aksiyon potansiyelinin dağılımı değişmiştir. Bu sendroma neden olan mutasyonlar 4 gen üzerinde tanımlanmıştır. Bunların her biri 1 iyon kanalını kodlar. Bu gen mutasyonları; 3. kromozom (SCN5A; Na⁺ kanalı), 7. kromozom (HERG; K⁺ kanalı), 11. kromozom (KVLQT1; K⁺ kanalı) ve 21. kromozom (KCNE1; K⁺ kanalı) ile ilişkilidir. Bu sendromla ilişkili olduğu söylenen 5. bir gen daha tanımlanmıştır ve bu gen 4. kromozom üzerindedir, fakat bu gendeki spesifik mutasyon henüz gösterilememiştir (59). Yapılan spesifik çalışmalar sonucunda 3. ve 11. kromozomlar üzerinde şizofreni ile ilgili genlerin bulunduğu gösterilmesi, komorbid-kalıtsal yatkınlığın tespit edilmesini potansiyel olarak olası kılmaktadır (3,29). Keşfedilememiş genetik değişikliklerin QT uzaması ve TdP oluşumundaki rolü henüz dışlanamamıştır. Bu tip "gizli" genetik değişikliklerin fenotip penetransı, bunun da ilaca bağlı QT uzaması ve TdP oluşumunun eşik değerini düşürdüğü gösterilmiştir (7).
7. Sempatik aktivite ve beta-adrenerjik stimülasyon
8. Hastaya özgü yanıt (azalmış repolarizasyon rezervi): Hastaya özgü QT uzaması ve TdP oluşması eğilimi, altta yatan konjenital QT sendromu, sodyum ve potasyum kanalları

mutasyonları olup, semptom vermeyenler, repolarizasyonu uzatan ilaçlara daha duyarlı olabilirler. Bu görüş; repolarizasyonu uzatan bir ilaca bağlı TdP oluşumunun hastaya özgü yanıt olduğunu vurgulamaktadır. Bu hipotez; repolarizasyonu uzatan bir ilaca bağlı aritmisi olan hastaların, aynı grup farklı bir ilaca bağlı yeni TdP atakları geçirmesiyle desteklenmektedir. Hastaya özgü yanıt; hastanın repolarizasyonu uzatan uyaranlara her zaman anormal QT uzaması ve TdP ile yanıt vereceği anlamına gelmemektedir. İlaçların kontrolsüz kullanımının, ne sıklıkta QT aralığı uzaması ve/veya TdP'ye neden olduğu büyük ölçüde bilinmemektedir (7).

QT aralığının uzunluğu, ventrikül repolarizasyonunu kesin olarak yansıtmaz, olay TdP indüksiyonu ile ilişkilidir. Bu, verilen bir derivasyonda ventriküllerin, başlangıçtaki depolarizasyonundan (Q dalgasının başlangıcından) sonuçtaki repolarizasyonuna (T dalgasının bitişine) kadar ki tüm elektrofizyolojik olayların toplamıdır (3,30). Malign ventriküler aritmilerin gelişimi öncesinde T dalga değişiklikleri (T inversiyonu) görülür ki bu, bir sonraki aksiyon potansiyeli öncesinde iyon kanallarının tekrar kullanılabilir hale gelmesinde bir sorun olduğunun göstergesidir ve özellikle uzamış QTc aralığı ile ilişkilidir. QT aralığı, aksiyon potansiyelinin görülebilir yansıması olduğundan, TdP indüksiyonunun altında yatan hücrel mekanizmanın, Purkinje liflerinde “erken-ardçı depolarizasyonlar (early-after depolarizations)” olduğu fikri ileri sürülmüştür. “Erken-ardçı depolarizasyonlarla” tetiklenen aktivite, birçok kompleks süreç aracılığıyla TdP'yi başlatabilir veya oluşmasına neden olabilir (29). QT aralığında uzamanın TdP ile bağlantısının zorunlu olmadığı biliniyor ve TdP oluşumunun altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Kullanılan bir ilacın QTc'yi uzatırsa büyük olasılıkla

TdP'ye neden olabileceği, ancak QTc'yi uzatmasa da ilaç etkileşimleriyle dolaylı biçimde TdP geliştirebileceği söylenmiştir (3).

QTc uzaması, yaşamı tehdit eden kardiyak aritmilerin gelişimi için bir risk faktörüdür ve polimorfik ventriküler taşikardiye, ventriküler fibrilasyona ve ani ölüme neden olabilir (31). QTc uzaması; ventriküler aritmilere bağlı olduğu tahmin edilen ani ölümlerden sorumlu tutulmaktadır (31). 24 saat EKG monitörizasyonu uygulanan 6.693 hastayla yapılan bir çalışmada 440 milisaniyenin üzerindeki QTc aralığında ani ölüm riskinin 2 kat arttığı bildirilmiştir (32).

Tablo 2. Antipsikotiklerle QTc intervali uzamasında rölatif risk³³.

Risk düzeyi	İlaç
Yüksek	Tioridazin Mezoridazin Droperidol Pimozid Haloperidol (yüksek doz iv)
Hafif-Orta	Ketiapin Ziprasidon Klorpromazin
Düşük	Haloperidol (oral) Olanzapin Risperidon Klozapin Aripiprazol

Antipsikotik ilaçların geleneksel dozlarda uzun süre kullanılmasının hem QTc değerini hem de QT dispersiyonunu (QTd) uzattığı görülmüştür (15). Geleneksel antipsikotiklerin çoğunun (tiyori-dazin, pimozid, haloperidol ve klorpromazin) QTc uzamasına neden olduğu söylenmiştir (20,34). Fakat riskin tiyori-dazin (13) ile göreceli olarak daha fazla olduğu ve kardiyak komplikasyon (QRS ve QT uzaması) geliştirme oranının trisiklik antidepresanlara eşit veya onlardan daha yüksek olduğu söylenmiştir (35). Reilly ve ark.'ları, tiyori-dazini diğer antipsikotiklerle karşılaştırdıkları çalışmalarında tiyori-dazin ile yük-

selmiş bir risk göstermişlerdir ($p < 0.001$) ve bu çalışmada tiyoridazin ile tedavi edilmiş 64 hastanın 15'inde QTc uzaması tespit edilmiştir (13). Antipsikotik doz aşımı sebebiyle hastaneye başvuran hastalarda çok geniş serilerle yapılan çalışmalarda tiyoridazinin, diğer ilaçlarla mukayese edildiğinde daha fazla taşikardiye ($p=0.03$), aritmilere ($p=0.004$) ve 450 milisaniyeden daha fazla QTc uzamasına ($p=0.001$) neden olduğu gösterilmiştir (20). Mehtonen ve arkadaşlarının (36) Finlandiya'da 1985-1988 yılları arasında 3 yıl sürdürdüğü yasal tıbbi otopilerde, terapötik amaçlı antipsikotik veya antidepresan kullanımı ile oluşan 49 ani ölüm tespit edilmiştir. Bu ani ölümlerin 46'sının (% 94) fenotiyazinlerle oluştuğu ve bu ilaç grubunun popülasyondaki toplam antipsikotik kullanımının % 60'ına karşılık geldiği söylenmiştir. Tiyoridazinin, bu ani ölümlerin yarısından fazlasından sorumlu olduğu rapor edilmiştir. Tekli antipsikotik kullanımları birbirleriyle karşılaştırıldığında ise, tiyoridazin % 75'inden fazlasında sorumlu tutulmuştur. Bununla beraber tiyoridazinin toplumda olası kullanımının, tüm antipsikotiklerin yalnızca % 18'i olduğu belirtilmiştir. Retrospektif nitelikte yapılmış olan eşleştirilmiş vaka kontrollü bir çalışmada (37), açıklanamayan ani ölümlerin, güncel tiyoridazin kullanımı ile ilişkili olduğu belirgin olarak belirlenmiştir ($p=0.004$). İngiltere İlaç Güvenilirlik Komitesi CSM (Committee on the Safety of Medicines), 1964 yılından bu yana, tiyoridazin ile ilişkili olduğu düşünülen 42 aritmi raporu yayınlamış ve 39 vakanın 21'i ölümle sonuçlanmıştır (12). Bu raporlarda belirtilen hastaların; düşük doz tiyoridazin kullananları ve demans öyküsü olanları da içerdiği bilinmektedir. Terapötik dozlarında veya doz aşımında tiyoridazinin TdP oluşturduğu belirtilen çok sayıda vaka raporu vardır (12,38). Tiyoridazin, İngiltere'de bir anksiyolitik veya hipnotik olarak da kullanılmaktadır. Tiyoridazinin daha önceki endikasyonları anksiyete,

mani, yaşlılarda impulsif davranış ve ajitasyonu da kapsamaktaydı. Ancak, CSM'nin yayınladığı bir gözden geçirme sonrasında İngiltere'de 2000 yılından bu yana tiyoridazin endikasyonları sınırlandırılmış ve risk/yarar oranı göz önüne alınarak, şizofreni tedavisinde 2. sıra seçenek olarak kullanılması önerilmiştir (12). Tiyoridazin açısından 2000 yılında F.D.A tarafından da benzer bir girişimde bulunulmuştur (12).

Haloperidolün de QTc uzaması yaptığı bilinmektedir. TdP ve ani ölümlerle ilgili olarak ise, küçük serili veya tekli vaka bildirimleri vardır. Bu durum doz aşımında olabildiği gibi, intravenöz ve oral normal terapötik dozlarda da olmaktadır (12,39,40). Ani ölümlerde EKG'ye ilişkin delil bulunmamaktadır. Bu da, ölüm nedeninin aritmi olduğu konusunda karar vermekte güçlük yaratmaktadır. İlginç olarak; haloperidolün yaygın olarak kullanıldığı acil kliniklerinde EKG monitörizasyonu sıklıkla yapılmaktadır ve aslında bu anlamda değerli bilgi birikimi vardır. Bu acil kliniklerince; haloperidolle indüklenmiş TdP olduğu belirtilen 24 vaka bildirimi vardır. Bir çalışmada, intravenöz haloperidol ile tedavi edilen 223 hastanın 8'inde TdP geliştiği söylenmiştir (22). Bu hastaların bir kısmındaki ağır tıbbi sorunların, TdP için ek risk faktörü oluşturabileceği bilinmektedir. Haloperidolün TdP ve ani ölüme neden olabileceği bilinmekle birlikte, tiyoridazine kıyasla daha az risk taşımaktadır. Mehtonen'in Finlandiya'da yürüttüğü otopsi çalışmasında gösterilen, antipsikotiklerle oluşmuş 46 ani ölüm vakasının 28'inin tiyoridazin alanlarda, yalnızca 6'sının haloperidol kullananlarda olduğu söylenmiştir. Bu 6 vakanın hiçbirinde haloperidol kullanımının yalnız başına olmadığı, oysa 28 tiyoridazin vakasının 15'inin yalnızca tiyoridazin kullandığı rapor edilmiştir (36). Bu çalışmanın sürdürüldüğü sırada, Finlandiya'daki antipsikotik kullanım oranlarına bakıldığında haloperidol ile tiyoridazinin eşit

oranda (her biri için % 18) kullanıldığı bildirilmiştir. Yakın bir zamanda İngiltere’de haloperidolün önerilen maksimum dozajı düşürülmüştür (12). Klorpromazin ve sülpirid ile de TdP bildirimleri vardır, ancak riskin derecesi kesin olarak bilinmemektedir (12).

Ziprasidon halen Avrupa ve ABD’de kullanılıyor olmakla birlikte, QTc intervali ile ilgili kaygılar nedeniyle kullanımının onaylanması başlangıçta gecikmiştir. % 29’u kadın olan, komorbid medikal bir hastalığı ve anormal laboratuvar bulguları olmayan 35 hasta ile yapılan bir çalışmada, 160 mg/gün dozunda ziprasidonun, ortalama QTc değerini 17 ms. yükselttiği bulunmuştur (41). Aynı dozda ziprasidonla yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada ise, QTc değerinin 10 ms. yükseldiği görülmüştür. İlaça bağlı TdP izlenmemiştir (42). Bir makalede de, ziprasidonla QTc intervalinin 500 milisaniyeyi aşmasının, % 1’den az olduğu belirtilmiştir (43).

Sertindol Avrupa Birliği’nde 1996 yılında kullanıma girdi. Geliştirilmesi sırasında QTc intervalinde uzama potansiyeline dikkat çekildiği için, sertindol kullananların EKG’leri dikkatli bir şekilde incelendi. Sertindol tedavisi altındaki hastalarda vuku bulan ve olağan olmayan yüksek kardiyak aritmi ve ölümler rapor edildi. Sonuçta, 1998’de 4 Avrupa ülkesi sertindol kullanımını askıya aldı. QTc uzaması ile ilgili kaygılar ve ciddi aritmi riskinde artış nedeniyle, üretici firma olan Lundbeck sertindolü piyasadan çekti. Bununla birlikte firma bu konudaki şüpheleri ortadan kaldırmak için daha geniş araştırmaları sürdürdü ve sonuçta, sertindolü diğer atipik antipsikotiklerle karşılaştıran çalışmalar bu şüpheleri ortadan kaldırdı (44). Sertindol ve ziprasidonun aksine diğer atipik antipsikotiklerin QTc aralığına etkileri çok daha az görülmektedir (12). Risperidon tedavisinin hem terapötik dozlarda hem de doz aşımında QTc uzamasına neden olu-

şu çok düşük düzeydedir (12,45). 34 yaşında, kardiyak hastalık öyküsü olmayan bir kadın hastada, risperidon alımından günlerce sonra ölümle sonuçlanan kardiyak arrest söylenmiştir (35). EKG’inde; atımsız elektriksel aktivite ve 480 milisaniyeye uzamış QTc aralığı bulunmuştur ancak TdP ya da ventriküler fibrilasyona ilişkin kanıt bulunamamıştır. Bu durumda, risperidonun bu ölüme neden olma olasılığı olmakla birlikte, ölüm TdP sonucu değildir.

Klozapin tedavisinin QTc’yi doza bağımlı şekilde arttırdığı gösterilmiş olmakla birlikte, patolojik olması çok enderdir (46). Klozapinle tedavi edilen 61 hastalık bir çalışmada QTc’nin 500 milisaniyenin üzerine çıktığı 2 hasta gösterilmiştir. Bu 2 hastanın 1’inin başlangıç EKG’inde de anormallik bulunmuş, diğer hastada ise klozapin dozunun artırılmasıyla birlikte mevcut bilgilerin tersine QTc normalleşmiştir (46). Klozapinin QTc üzerindeki etkilerinin ne derece olduğu tartışmalıdır. Başka bir çalışmada, klozapin tedavisiyle oluşmuş ani ölüm oranının (4/561, % 0.71) diğer psikiyatrik ajanlarla gelişenlere göre 2.5 kat fazla olduğu bildirilmiştir (47). Ancak, ani ölüm vakalarının sayısının çok az olması ve araştırmacıların bütün diğer faktörleri kontrol edememeleri, çalışmayı ciddi şekilde sınırlamıştır. 4 vakanın yalnızca birine otopsi yapılabilmiş ve ölüm nedeni pulmoner emboli olarak tespit edilmiştir. Diğer 3 ani ölüm nedeninin aritmi kaynaklı olduğu öngörülememektedir. Klozapinin neden olduğu miyokarditin, ani ölüme neden olabileceği rapor edilmiştir. 48 Klozapinin fatal nitelikte kardiyomiyopatiye de neden olabileceği bilinmektedir. Bir vaka bildiriminde, ani ölüme kardiyomiyopatinin sebep olduğu rapor edilmiştir (12). Teorik olarak kardiyomiyopatinin, klozapinin proaritmik etkisini arttırabileceği varsayılabilir. Ancak, bugüne kadar klozapin kullanan hiçbir hastada, birebir oluşan ölümcül kardiyak aritmi söylenmemiştir (12).

Atipik antipsikotik alan ve olanzapin kullananların da olduğu 2.700 hastayı içeren randomize kontrollü 4 çalışmanın EKG analizlerinde, başlangıçtaki maksimum QTc'lerle, antipsikotik kullanımı sonrasında oluşan maksimum QTc'lerin birbirine hemen hemen eşit olduğu söylenmiştir (QTc>450 milisaniye) (1). Aynı analizde, olanzapin alan bir tek hastada bile 500 milisaniyeden daha uzun QTc oluşmadığı belirtilmiştir.

Amisülpirid alan (400 mg/gün) 12 hastada yapılan bir çalışmada, QTc aralığında başlangıç değerlerine göre ortalama 5.9 milisaniye düşme tespit edildiği belirtilmiştir (49).

Ketiapin ile yapılan bir çalışmada, 8 milisaniyeye kadar QTc artışı gözlemlendiği, ancak 500 milisaniyeyi geçen QTc tespit edilmediği söylenmiştir (50). Ketiapinin kalp kası hücrelerindeki (miyositlerdeki) iyon kanallarıyla ilişkisinin diğer antipsikotiklerden farklı olduğu söylenmiştir. Ketiapinin iyon kanallarıyla çoklu ilişkisinin; miyositlerdeki aksiyon potansiyeli üzerine ve dolayısıyla QT aralığına etkisini sınırlandırdığı ve bunun da prelinik araştırmalarda QT'yi uzatmamasını açıkladığı düşünülmüştür (51). Açık bir çalışmada, (19) Parkinson hastasına 50-225 mg/gün doz aralığında uygulanan ketiapinin, patolojik QTc uzamasına sebep olmadığı söylenmiştir (52). Ketiapinin plazma proteinlerine afinitesinin düşüklüğüne benzer bir mekanizmanın, ilacı HERG (Human Ether-a-go-go-Related Gene) kanal proteininden uzak tutan bir role sahip olabileceği söylenmiştir (53). Ketiapinin kardiyak repolarizasyona (dolayısıyla QTc değerine) klinik olarak anlamlı etki (başlangıca göre ϕ QTc > 60 ms, QTc > 500 ms) göstermediği ve QTc'nin ketiapin dozuna veya serum konsantrasyonuna bağlı artmadığı söylenmiştir.

Kalp hızını arttıran ilaç kullanan hastalardaki QTc değerlerinin Bazett düzeltme formülüyle

aşırı yüksek bulunduğu iddia edilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 5 antipsikotik ilacın (risperidon, olanzapin, ketiapin, ziprasidon, tiyoridazin) QTc aralığına etkisi, haloperidolün etkisi bağlamında değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada, çok sayıdaki bağımsız çalışmadan aldıkları verilere göre haloperidol ile plasebo arasında QTc aralığı üzerinde fark görülmediği söylenmiştir. Birer atipik antipsikotik olan risperidon, olanzapin ve ketiapinin QTc aralığına plasebo düzeyinde etkili olduğu belirtilmiştir. Ketiapin kullanımın kalp hızında en fazla artışla beraber olduğu ama bunun klinik olarak anlamlı olmadığı, haloperidol kullanımının ise, kalp hızında en fazla azalmayla beraber olduğu belirlenmiştir (54). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise, antipsikotik kullanan 44 hasta, antipsikotik kullanmayan 32 kişilik bir hasta grubu ile karşılaştırılmış; haloperidol ya da tiyoridazin kullanan vakalarda QTc değerlerinin, risperidon ya da ziklopentiksol kullananlara ve kontrol grubuna göre daha uzun olduğu saptanmıştır (55).

Plasebo kontrollü araştırmalarda (56,67), EKG parametrelerinde ketiapin ile plasebo arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı ve ölüm, ani ölüm, kardiyovasküler ölüm, QT uzaması, TdP, senkop açısından ketiapinle risk artışı görülmediği, kardiyak monitörizasyona gerek olmadığı, ketiapin aşırı dozu (10.800 mg) ile yalnızca bir ölüm rapor edildiği bildirilmiştir. Pimozid; TdP ve QT uzamasında dikkate değer bulunun bir diğer antipsikotiktir. 1971 ve 1995 yılları arasında pimozid kullanımıyla 40 ciddi kardiyak reaksiyon (16 ölüm) söylenmiştir (20). Olanzapin ile tedavi edilen hastaların % 5'inde QT uzaması (ortalama 1.3 ms uzama) tespit edilmiştir ki bu da plasebo kullanan gruptakinden istatistiksel olarak farklı değildir (34). Ketiapin kullanımıyla ortalama 8 ms'ye kadar ulaşan QT uzaması söylenmiştir (50). Risperidon tedavisi altınday-

ken postural hipotansiyon, QTc uzaması ve sonucunda kardiyak arrest gelişen bir hasta söylenmiştir (35). Fakat yapılan 10 farklı çalışmanın verilerinden elde edilen bilgilere göre risperidon alan hastalardaki ortalama QTc değişikliklerinin ya negatif ya da minimal pozitif olduğu sonucuna varılmıştır (58). Ayrıca, klozapinin de ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyona sebep olabileceği belirtilmiştir (20). Amisülpirid doz aşımı ile 1 vakada nöbet, hipertermi, minimal ekstrapiramidal yan etkiler, taşikardi ve QT aralığında hafif uzama görüldüğü söylenmiştir (20).

KAYNAKLAR

1. Czekalla J, Beasley CM, Dellva MA, et al: Analysis of the QTc interval during olanzapine treatment of patients with schizophrenia and related psychosis. *J Clin Psychiatry* 62:191-198, 2001.
2. Moss AJ: Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol* 72:23B-25B, 1993.
3. Welch R, Chue P: Antipsychotic agents and QT changes. *J Psychiatry Neurosci* 25:154-160, 2000.
4. Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 350:1013-1022, 2004.
5. Buckley NA, Sanders N: Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf* 23:215-228, 2000.
6. Passman R, Kadish A: Polymorphic ventricular tachycardia, long QT syndrome, and torsades de pointes. *Med Clin North Am* 85:321-341, 2001.
7. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, et al: The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. *Eur Heart J* 21:1216-1231, 2000.
8. Singh BN: When is QT prolongation antiarrhythmic and when is it proarrhythmic? *Am J Cardiol* 63:867-869, 1989.
9. Slyven JC, Horacek BM, Spencer CA, et al: QT interval variability on the body surface. *Journal of Electrocardiology* 17:179-188, 1984.
10. Campbell R: QT dispersion may reflect vulnerability to ventricular fibrillation. *British Medical Journal* 312:878-879, 1996.
11. Day CP, McComb JM, Campbell RWF: QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *British Heart Journal* 63:342-344, 1990.
12. Haddad PM, Anderson IM: Antipsychotic-Related QTc Prolongation, Torsade de Pointes and Sudden Death. *Drugs* 62:1649-16471, 2002.
13. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, et al: QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 355:1048-1052, 2000.
14. Warner JP, Barnes TR, Henry JA: Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication. *Acta Psychiatr Scand* 93:311-313, 1996.
15. Kitayama H, Kiunchi K, Nejima J, et al: 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* 55:259-262, 1999.
16. Morganroth J, Brozovich FV, McDonald JT, et al: 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* 67:774-776, 1991.
17. Garson A Jr: How to measure the QT interval: what is normal? *Am J Cardiol* 72:14B-16B, 1993.
18. Molnar J, Zhang F, Weiss J, et al: Diurnal pattern of QTc interval: How long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 27:76-83, 1996.
19. Drolet B et al: Droperidol lengthens cardiac repolarization due to block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Cardiovasc Electrophysiol* 10:1597-1604, 1999.
20. Chong SA, Mythily, Mahendran R: Cardiac effects of psychotropic drugs. *Ann Acad Med Nov* 30:625-631, 2001.
21. Jackson T, Ditmanson L, Phibbs B: Torsade de pointes and low-dose haloperidol. *Arch Intern Med* 157:2013-2015, 1997.
22. Sharma ND, Rosman HS, Padhi D, et al: Torsade de pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol* 81:238-240, 1998.
23. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, et al: Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 17:407-418, 1997.
24. Litherdal S, Fleisckkacker WW, Hummer M: Drug treatment and schizophrenia in the 1990s. *Drugs* 54:794, 1997.
25. Rampe D, Murawsky MK, Grau J, et al: The antipsychotic agent sertindole is a high affinity antagonist of the human cardiac potassium channel HERG. *J Pharmacol Exp Ther* 286:788-793, 1998.
26. Drici MD, Wang WX, Liu XK, et al: Prolongation of QT interval in isolated feline hearts by antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 18:477-481, 1998.
27. Rautaharju PM et al: Sex differences in the evaluation of the electrocardiographic Q with age. *Can J Cardiol* 8:690-665, 1992.
28. Woosley R, Sketch MH: Gender and drug-induced Torsade de pointes. *ACCEL* 30, No.2 American College of Cardiology 1998.
29. Roden DM, Lazzara R, Rosen M, et al: Multiple mechanisms in the long-QT syndrome. Current knowledge, gaps and future directions. The SADS foundation task force on LQTS. *Circulation* 94:1996-2012, 1996.
30. Woosley RL, Sale M: QT interval: a measure of drug action. *Am J Cardiol* 72:36B-43B, 1993.
31. Algra A, Tijssen J, Roelandt JR, et al: QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation* 83:1888-1894, 1991.
32. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, et al: QT interval va-

- riables from 24 hour electrocardiography and the two year risk of sudden death. *BR Heart J* 70:43-48, 1993.
33. Vieweg WVR: Strategies to prevent fatal arrhythmias in patients taking antipsychotics. *Current Psychiatry* 1:10-21, 2002
 34. Barnes TRE, McPhillips MA: Critical analysis and comparison of the side effects and safety profiles of the new antipsychotics. *Br J Psychiatry* 174:4-43, 1999.
 35. Ravin DS, Levenson JW: Fatal cardiac event following initiation of risperidone therapy. *Ann Pharmacother* 31:867-870, 1997.
 36. Mehtonen OP, Aranko K, Malkonen L, et al: A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 84:56-64, 1991.
 37. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, et al: Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 180:515-522, 2002.
 38. Hulisz DT, Dasa SL, Black LD, et al: Complete heart block and torsade de pointes associated with thioridazine poisoning. *Pharmacotherapy* 14:239-245, 1994.
 39. Fayer SA: Torsade de pointes ventricular tachyarrhythmia associated with haloperidol [letter]. *J Clin Psychopharmacol* 6:375-376, 1986.
 40. Hunt N, Stern TA: The association between intravenous haloperidol and torsades de pointes: three cases and a literature review. *Psychosomatics* 36:541-549, 1995.
 41. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR, et al: A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol* 24:62-69, 2004
 42. Stimmel GL, Gutierrez MA, Lee V: Ziprasidone: an atypical antipsychotic drug for the treatment of schizophrenia. *Clin Ther* 24:21-37, 2002
 43. Camm AJ, Malik M, Yap YG: Risk of QT prolongation and torsades de pointes with psychotropic drugs. In: AJ Camm, M. Malik and YG Yap, Editors, *Acquired long QT syndrome*, Blackwell Futura, Oxford, pp. 102-120, 2004.
 44. Lindström E, Farde L, Eberhard J, Haverkamp W: QTc interval prolongation and antipsychotic drug treatments: focus on sertindole. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 8:1-15, 2005.
 45. Yerrabolu M, Prabhudesai S, Tawam M, et al: Effect of risperidone on QT interval and QT dispersion in the elderly. *Heart Dis* 2:10-12, 2000.
 46. Kang UG, Kwon JS, Ahn YM, et al: Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J Clin Psychiatry* 61:441-446, 2000.
 47. Modai I, Hirschmann S, Rava A, et al: Sudden death in patients receiving clozapine treatment: a preliminary investigation. *J Clin Psychopharmacol* 20:325-327, 2000.
 48. Killian JG, Kerr K, Lawrence C, et al: Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 354:1841-1845, 1999.
 49. Agelink MW, Majewski T, Wurthmann C, et al: Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole and clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 21:8-13, 2001.
 50. 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* 42:223-246, 1997.
 51. Duffy PA et al: Preclinical in vitro investigations of the effects of quetiapine and other atypical antipsychotics on cardiac QT interval. *European Neuropsychopharmacology* 11:S264, 2001.
 52. Kuehnl N, Strothjohann MH, Emmans D: Quetiapine: No QTc interval prolongation in psychotic Parkinson patients?. *Movement Disorders* 17:S68-9, Abs P182, 2002.
 53. Kongsamut S, et al: A comparison of the receptor binding and HERG channel affinities for a series of antipsychotic drugs. *European Journal of Pharmacology* 450:37-41, 2002.
 54. Öztiryaki H: Antipsikotikler ile kardiyovasküler komplikasyon ilişkisi. *MSS yıl sonu toplantısı*, 2003.
 55. İlhan A, Özcan ME, Tuncer C ve ark: Antipsikotik kullanımının ventriküler repolarizasyon parametreleri üzerine etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 9:112-117, 1999.
 56. Glassman AH, Bigger JT: Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 158:1774-1782, 2001.
 57. Fernandes PP, Marcil WA: Death associated with quetiapine overdose. *Am J Psychiatry* 159:2114, 2002.
 58. Conley RR: Risperidone sideeffects. *J Clin Psychiatry* 61:20-23, 2000.
 59. Wojciech Z, Moss AJ, Schwartz PJ, et al: Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 339:960-965, 1998.