

Psikiyatri Kliniğinde Yatan Hastalarda Psikofarmakoterapi ile Gözlenen EKG Değişiklikleri#

Cafer KARABULUT*, Murat KULOĞLU*, A. Ertan TEZCAN*, Fahrettin ÜLKEROĞLU*

ÖZET

Çalışmamızda psikiyatrik tedavi gören hastalarda tedaviyle ortaya çıkan EKG değişimlerinin belirlenmesi, ilaç dozu ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkilerinin araştırılması amaçlandı. Çalışma grubunu Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğinde; Ocak 1996-Mart 1997 tarihleri arasında yatarak tedavi gören ve psikotrop ilaç tedavileri başlanmadan önce çekilen EKG'leri normal olarak değerlendirilen 51'i erkek, 40'ı kadın, toplam 91 hasta oluşturdu. Hastalar, haftalık EKG kontrolleriyle takip edildi. Trisiklik antidepressan verilen hastalarda genelde EKG değişikliği gözlenmedi. Lityum ve karbamazepin kullanan hastalarda nonspesifik T dalgası anormallikleri saptandı. Pimozidin 2-8 mg/gün kullanıldığı vakalarda EKG değişikliklerine yol açmadığı belirlendi. Fluvoksamin kullanan bir vakada sağ dal bloğu bulguları gelişmesinin dışında SSRI'leri ve haloperidol kullanan hastalarda EKG değişiklikleri gözlenmedi.

Anahtar kelimeler: Psikofarmakoterapi, EKG değişiklikleri

Düşünen Adam; 1999, 12 (2): 11-14

SUMMARY

The aim of our study was to examine ECG changes due to psychopharmacotherapy and to evaluate its association with drug dose and psychiatric disorders. Totally 91 patients, 51 males and 40 females, were recruited for this study between January 1996 and March 1997 in Fırat University Medical Faculty Psychiatry Department. Their ECGs were normal before this study. The patients were evaluated ECG control weekly. In general ECG changes was not observed in used tricyclic antidepressants. The abnormalities of nonspecific T waves were determined in used lithium and carbamazepine. It was observed that pimozide did not lead to ECG changes in patients 2-8 mg daily doses. No ECG changes was observed in patients used haloperidol and SSRIs (except a case used fluvoxamine that showed the right bundle branch block).

Key words: Psychopharmacotherapy, ECG changes

GİRİŞ

Trisiklik antidepressanların kalp hastalığı olmayan hastalarda depresyon tedavisi için gerekli plazma konsantrasyonlarında P-R ve QRS intervallerinde uzamaya ve ileti bozukluklarına neden olduğu, kalp hastalığı olan hastalarda ise kalp bloğu ve aritmilerin ölümlerin oluştuğu bildirilmektedir⁽¹⁾.

Psikotrop ilaçların, özellikle antipsikotiklerin; QT intervalini artırdığı, kardiyak repolarizasyona olumsuz etkileri öne sürülmektedir⁽²⁾. Lityum tedavisinin; T dalgası düzleşmesi, ventriküler iletimde yavaşlama, QT aralığında artma gibi değişikliklere yol açtığı ve ölümcül aritmi riski yarattığı, trisiklik, antipsikotik, antiepileptik kombinasyonların EKG değişikliklerini arttırdığı ortak bir görüş olarak belirtil-

#33. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde sunulmuştur. *Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

mektedir (3,4). Bu nedenle psikotropik tedaviden önce bazal EKG'lerin çekilmesi sonradan gelişebilecek değişiklikleri değerlendirmede yararlıdır. Günümüzde EKG çekimi psikiyatri kliniklerinde rutin olarak yapılmaktadır.

Çalışmamızda, psikiyatrik tedavi gören hastalarda, tedaviyle ortaya çıkan EKG değişimlerin belirlenmesi, ilaç ve ilaç dozuyla ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğinde Ocak 1996-Mart 1997 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışma grubunu, bu tarihler arasında yatarak tedavi gören 91 hasta oluşturmuştur.

Psikiyatrik görüşme sonucu DSM-IV tanı ölçütlerine göre tanı alarak kliniğe yatırılan hastalarda;

1. Hospitalizasyondan bir ay öncesine kadar psikotropik ilaç kullanmıyor olma,
2. Organitesisi dışlanmış olma,
3. Rutin (bazal) EKG'lerin normal olarak değerlendirilmiş olması, çalışmaya alınma ölçütleri olarak belirlendi.

Hastalar ilaç tedavisine alındıktan sonra, kullandıkları ilaçların doz artımlarını ve semptomları ortadan kaldıran tedavi dozuna ulaşmayı takiben EKG'leri yineleyerek değerlendirildi. Tedavi süreci içinde ilk üç ayda, ayda bir, takiben üç ayda bir olmak üzere kontrol EKG'leri çekilerek bazal EKG'leri ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Hastaların kullandıkları ilaçlar, ilaç kullanım süreleri ve ilaç dozları EKG değişimleri açısından karşılaştırıldı.

BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan hastaların 51'i (% 56) erkek, 40'ı (% 44) kadındı. Hastaların yaş dağılımı 15-67 yaş arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 32.1±17.8 yıl idi. Hastaların tanı dağılımına bakıldığında; 29 hasta majör depresif bozukluk (% 31.8), 13 hasta şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar (% 14.3), 13 hasta obsesif kompulsif bozukluk (% 14.3), 12 hasta somatoform bozukluk (% 13.2), 10 hasta bipolar bozukluk (% 11), 7 hasta panik bozuk-

luk, 7 hasta posttravmatik stres bozukluğu (% 7.7), 7 hasta panik bozukluk (% 7.7) olarak tespit edildi.

Hastalardan 32'si trisiklik antidepresan (TCA) tedavisi görüyordu. Bunların içinde en büyük grubu 21 hastayla klomipramin kullananlar oluştururken, 7 hasta amitriptilin, 4 hasta imipramin kullanıyordu. TCA dozu 75-275 mg/gün arasında, ortalama 150 mg/gün şeklindeydi. TCA kullanan 32 hastadan 18'i TCA tedavisine ilave ilaçlar kullanmaktaydı. Yalnızca TCA kullananlarda EKG değişikliği saptanmadı. İmipramin (75 mg/gün) ile pimozid (4 mg/gün) kombinasyonu yapılan psikotik bulgulu depresyonu olan hastalardan birinde 2:1 atriyoventriküler blok gelişti. Bu hasta 52 yaşındaydı ve ilaç kesimiyle sinus ritmine geri döndü. TCA'larla haloperidol ve benzodiazepin kombinasyonu yapılan hastalarda belirgin EKG değişikliği gözlemlenmedi ve bu kombinasyonların güvenilir olduğu izlenimi edinildi.

Haloperidolu 10-60 mg/gün dozlarda kullandığımız hastalardan hiçbirinde önemli bir ileti bozukluğu saptanmazken, tiyoridazin ile kombine tedavi alan üç hastanın ikisinde nonspesifik T dalgaları, bir hastada ise belirgin taşikardi tespit edildi.

Pimozid 2-6 mg/gün dozunda 22 hastada kullanıldı. Bunlardan yedisinde yalnız başına kullanılırken, 10 hastada SSRI'larla, 5 hastada ise TCA'larla kombine edilmişti. Fluvaksamin (150 mg/gün) ile birlikte pimozid (3 mg/gün) kullanan bir hastada sağ dal bloğu gelişti. Hastanın EKG değişikliği ilacın kesilmesiyle düzeldi. Tedavide başka ilaçlarla kombine edilmediği olgularda pimozidin güvenilir olduğu izlenimi edinildi.

Bipolar bozukluk tanısıyla lityum kullanan bir olguda 1200 mg/gün dozda T dalgasında düzleşme saptandı. Karbamazepinle tedavi edilen bipolar bozukluklu bir hastada ST segmentinde çökme tespit edildi. Bu hasta 50 yaşında olup, karbamazepinle birlikte 100 mg/gün dozunda sertraline alıyordu. Tek başına SSRI'larla tedavi edilen 21 hastanın hiçbirinde EKG değişimi saptanmadı.

Tiyoridazin kullanan 18 hastadan 5'inde (% 22.2), klorpromazin kullanan 13 hastadan 4'ünde (% 30.76) taşikardi tespit edildi. Bu hastaların yaş da-

ğılımı 26-48 yaş aralığında olup, ilaç dozları; tiyori-dazin 50-200 mg/gün, klorpromazin 50-400 mg/gün arasında idi. Klorpromazin kullanan 13 hastadan altısında (% 46.1) EKG değişikliklerine ek olarak postural hipotansiyon geliştiği gözlemlendi. Bu hastalardan dördünün yaşının 45 yaş ve üstünde olması dikkat çekiciydi.

TARTIŞMA

TCA kullanımıyla, kalp hastalığı olan ve ileti bozukluğu öyküsü veren hastalarda, normal EKG bulgusu olan hastalara göre ortostatik hipotansiyon, aritmi ve atriyoventriküler blok (AVB) geliştirme riskinin çok yüksek olduğu bildirilmektedir (1,5). TCA'ların kalp hastalığı olmayan olgularda göreceli güvenilirliği, tedavide gerekli plazma konsantrasyonlarında sıklıkla PR ve QRS aralıklarında uzamaya yol açtığı, nadiren semptomatik ileti bozukluğuna neden olduğu kabul edilmektedir (6).

Çalışmamızda 75-275 mg/gün doz aralığında TCA'larla EKG değişikliği görülmedi. Bu doz aralığında başka grup ilaçlarla kombinasyon yapılmadığında TCA'ların güvenilir olduğu izlenimini edindik. Bu sonuç antidepresan tedavide düşük plazma konsantrasyonlarında bile EKG değişikliği bildiren çalışma sonucuyla (1) tam bir uyumsuzluk göstermekteydi. TCA'larla terapötik dozlarda ileti zamanında uzama olduğunu belirten çalışma sonuçları (1,7) ve görüşle (8) de çelişmekte, terapötik dozlarda güvenilir olduğunu bildiren çalışmayla benzerlik göstermekteydi (6).

Roose ve ark. (1), bazal EKG'leri normal olan hastalarda 2:1 AVB oranını % 0.4-4.54 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda TCA tedavisi gören 32 olgudan yalnızca birinde (% 3.1), 2:1 AVB, 2 olguda (% 6.2) ortostatik hipotansiyon saptadık. Bu sonuçlar Roose ve ark. bildirdiği oranlara benzemektedir.

Kalp bloğu ve aritmilerin yol açtığı ani ölümlerden büyük oranda fetal dozların sorumlu olduğu öne sürülmekle birlikte (1), TCA'larla tedavinin ani ölümlere yol açıp açmadığı tartışmalıdır. TCA'larla tedavide gözlenen EKG anormalliklerinin özellikle 50 yaşın üzerinde arttığını bildiren bir çalışmanın yanında (3), bu yaş grubunda değişiklik gözlenmediğini bildiren yayınlar da mevcuttur (8,9).

Çalışmamızda 50 yaş üzerinde üç hastada TCA kullandık ve bu hastaların EKG'lerinde değişiklik saptamadık. Buna karşın, TCA'larla düşük doz (1-3 mg/gün) pimozid ve düşük potens nöroleptik kombinasyonu yapılan olgularda; taşikardi, QT uzaması şeklinde EKG değişiklikleri gözlemledik. Bu değişiklik genellikle yaşlı hastalarda yoğunlaşıyordu. Özellikle TCA+düşük potens nöroleptik kombine edilen olgularda dikkatli olunması gerektiği düşüncesindeyiz.

Trazodon, fluoksetin, sertralin gibi antidepresanların, kardiyak risk altında olduğu saptanan hastalarda uygun tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir (10, 11). Çalışmamızda tek başına kullanımda bu antidepresanlarla EKG değişikliği görülmemesi bu görüşü desteklemektedir.

QT aralığında uzama, özellikle pimozid olmak üzere değişik nöroleptik tedavileri alan hastalarda tanımlanmış, nöroleptik tedavinin ani ölümler oluşturabilecek kardiyak aritmilere yol açtığı bildirilmiştir (13). Çalışmamız kardiyak patolojisi olmayan olgularla yürütülmüş ve tedavi dozlarında, kombinasyona gidilmeyenlerde belirgin ileti bozuklukları saptanmamıştır. Bu sonuç, tedavi öncesi rutin kardiyak muayene ve bazal EKG değerlendirmesinin de önemini açıkça ortaya koymaktadır.

Haloperidolün 10-60 mg/gün, pimozidin 2-6 mg/gün dozlarında EKG değişikliğine yol açmadığı saptanmış ve bu ilaçlar tek başlarına güvenilir bulunmuştur. Pimozidin diğer ilaçlarla kombinasyonlarında ileti bozukluğu gözlenmesi bu ilacın kombinasyonlarında özellikle dikkatli olmak gereğini ortaya koymaktadır. Yalnızca pimozid verilen olgularda QT aralığında uzama ve ani ölüm görülmemesi, bu komplikasyonların yüksek doz ve kombine nöroleptik tedavisiyle ilişkili olabileceğini bildiren görüşleri destekler niteliktedir (2,13,14).

Tiyoridazin, fenotiyazin, klozapin, lityumun EKG üzerine özellikle nonspesifik T dalga anormallikleri olmak üzere belirgin etkisi bildirilmiştir (4,13,15). Çalışmamızda birer olguda, karbamazepinle ST çözmese, lityumla T dalgasında düzleşme saptadık. Ayrıca tiyoridazin ile % 22.2 olguda taşikardi, klorpromazin ile % 30.76 olguda postural hipotansiyon gözlemledik.

Bu sonuçlar klorpromazin tedavi süresince EKG kontrolünün önemini vurgulayan yayınlara destek vermektedir⁽²⁻⁴⁾. Sonuç olarak nöroleptik tedavisinde EKG değişiklikleri açısından hastanın cinsi, hastalık süreci ve ilaç kullanım süresi anlamlı bulunmazken, hastanın yaşı önemli derecede anlamlı bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Roose SP, Glassman AH, Giardina EGV, et al: Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. *Arch Gen Psychiatry* 44:273-75, 1987.
2. Thompson C: Consensus statement: the use of high dose antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 164:448-58, 1994.
3. Hollister LE: Electrocardiographic screening in psychiatric patients. *J Clin Psychiatry* 56:26-29, 1995.
4. Davis JM, Barter JT, Kane JM: Biological therapies. In: Kaplan HT, Sadock BJ (eds). *Comprehensive textbook of psychiatry*. Vol 2. 5th ed. Baltimore, Williams&Wilkins, 1989.
5. Kantor SJ, Bigger JT Jr, Glassman AH, et al: Imipramine-induced heart block: a longitudinal case study. *JAMA* 231:1364-66, 1975.
6. Williams RB Jr, Sherter C: Cardiac complications of tricyclic antidepressant therapy. *Ann Intern Med* 74:395-98, 1971.
7. Christensen P, Thomsen HY, Pedersen OL, et al: Cardiovascular effects of amitriptyline in the treatment of elderly depressed patients. *Psychopharmacol* 87:212-15, 1985.
8. Hackett TP, Rosenbaum JF, Cassem NH: Cardiovascular disorder. In: Kaplan HI, Sadock BJ (eds). *Comprehensive textbook of psychiatry*. Vol 2. 5th ed. Baltimore, Williams&Wilkins, 1989.
9. Dietch JT, Fine M: The effect of nortriptyline in elderly patients with cardiac conduction disease. *J Clin Psychiatry* 51:65-67, 1990.
10. Spar JE: Plasma trazodone concentrations in elderly depressed inpatients: cardiac effects and short-term efficacy. *J Clin Psychopharmacol* 7:406-9, 1987.
11. Upward JW, Edwards JG, Goldie A, et al: Comparative effects of fluoxetine and amitriptyline on cardiac function. *Br J Clin Pharmacol* 26:399-402, 1988.
12. Furberg CD, Manolio TA, Peaty BM and the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Major electrocardiographic abnormalities in persons aged 65 years and older (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 69:1329-35, 1992.
13. Fulop G, Philips RA, Shapiro AK, et al: ECG changes during haloperidol and primozide treatment of Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 144:673-75, 1987.
14. Algra A, Tussen JG, Roelandt JR, et al: QT interval variables from 2 hour electrocardiography and the two year risk of sudden death. *Br Heart J* 70:43-48, 1993.
15. Danton PT, Tupin JP. Successful suicides with piperidine and phenothiazines: a result of probable cardiotoxicity. *Arch Gen Psychiatry* 34:955-57, 1977.