



**PALYATİF BAKIM HASTALARINDA
PSİKOTROP İLAÇLAR İLE GÖZLENEN
VE QT ARALIĞI (QTc) UZAMASINA
NEDEN OLAN POTANSİYEL VE KLİNİK
OLARAK ANLAMLI İLAÇ
ETKİLEŞİMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fadain ABİSHOV

Eskişehir 2025

**PALYATİF BAKIM HASTALARINDA PSİKOTROP İLAÇLAR İLE
GÖZLENEN VE QT ARALIĞI (QTc) UZAMASINA NEDEN OLAN
POTANSİYEL VE KLİNİK OLARAK ANLAMLI İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Fadain ABİSHOV

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Kamer TECEN YÜCEL

**Anadolu Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Mart 2025
Eskişehir**

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Fadain ABİSHOV'un " Palyatif bakım hastalarında psikotrop ilaçlar ile gözlenen ve QT aralığı (QTc) uzamasına neden olan potansiyel ve klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi " başlıklı tezi .../.../20.. tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Klinik Eczacılık Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı-Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı) :		
Üye :		
Üye :		

.....
Prof. Dr. Nafiz Öncü CAN
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ÖZET
PALYATİF BAKIM HASTALARINDA PSİKOTROP İLAÇLAR İLE
GÖZLENEN VE QT ARALIĞI (QTc) UZAMASINA NEDEN OLAN
POTANSİYEL VE KLİNİK OLARAK ANLAMLI İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Fadain ABİSHOV

Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Mart 2025

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Kamer TECEN YÜCEL

Bu çalışma, psikotrop ilaçlar ile gözlenen, iki ilaç etkileşimi programı tarafından bulunan potansiyel ilaç-ilac etkileşimlerinin (pİİE) şiddet seviyelerindeki farklılıkları tanımlamayı ve palyatif bakım alan hastalarda QTc uzamasına neden olan klinik olarak anlamlı ilaç-ilac etkileşimlerini bulmayı amaçlamaktadır. Çalışma, Ekim 2023 ile Mayıs 2024 tarihleri arasında devlet hastanesinin palyatif bakım ünitesinde yapılmıştır. Micromedex® ve Lexicomp® ilaç etkileşimi programları, pİİE'leri ve bunların şiddetlerini belirlemek için kullanılmıştır. Elektrokardiyogram(EKG), ilaç etkileşim programlarında QTc uzaması riski uyarısı görülen hastalara uygulanmıştır. Ayrıca, QTc uzamasına neden olan klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimlerini belirlemek için İlaç Etkileşim Olasılığı Ölçeği(DIPS) kriterleri kullanılmıştır.

Bu çalışmaya 120 hasta dahil edilmiştir. Majör pİİE için değerlendiriciler arası güvenilirlik ($\kappa = -0.034$) ve genel değerlendiriciler arası güvenilirlik kötü ($\kappa = -0.052$) olarak sınıflandırılmıştır. QTc uzaması, EKG çekilen hastaların ($n=58$) %66,7'sinde ($n=38$) gözlemlenmiştir. DIPS değerlendirmesine göre, 122 klinik olarak anlamlı İİE (63 farklı çift) tespit edilmiştir. 38 hastaya yönelik klinik eczacı tarafından yapılan önerilerin yalnızca 4'ü (%10,5) hekim tarafından kabul edilmiştir. Klinik eczacının önerisinin kabul edildiği 4 hastaya bir hafta sonra EKG çekilmiştir ve QTc uzaması gözlenmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları, palyatif bakım hastalarının önemli bir kısmının, QTc uzaması riski ile bağlantılı olan psikotrop ilaçlarla etkileşime girebilecek ilaç kombinasyonları aldığını göstermektedir. Klinik eczacının dahil olduğu multidisipliner bir sağlık ekibi tarafından palyatif bakım hastalarının profesyonel değerlendirmeye dayalı bireyselleştirilmiş hasta izlemi sürdürülmelidir.

Anahtar sözcükler: psikotrop ilaçlar, klinik eczacı, ilaç etkileşimleri, palyatif bakım

ABSTRACT

EVALUATION OF POTENTIAL AND CLINICALLY SIGNIFICANT DRUG INTERACTIONS OBSERVED WITH PSYCHOTROPIC MEDICATIONS CAUSING QT INTERVAL (QTc) PROLONGATION IN PALLIATIVE CARE PATIENTS

Fadain ABİSHOV

Department of Clinical Pharmacy

Anadolu University, Graduate School, March 2025

Supervisor: Asst. Prof. Kamer TECEN YÜCEL

This study aimed to describe the differences in the severity levels of potential drug-drug interactions (pDDIs) found by two drug interaction programs for psychotropic drugs and to find clinically relevant drug-drug interactions that cause QTc prolongation in patients receiving palliative care. A prospective study was conducted in the palliative care unit at the state hospital between October 2023 and May 2024. Micromedex® and Lexicomp® drug interaction programs were used to identify pDDIs and their severities. Electrocardiogram (ECG) was performed on patients who were observed to have a QTc prolongation risk warning in drug interaction programs. Additionally, the Drug Interaction Probability Scale (DIPS) criteria were utilized to identify clinically relevant drug interactions that result in QTc prolongation.

120 patients were included in this study. The interrater reliability was poor ($\kappa = -0.034$) for major pDDI; in addition, the overall interrater reliability was only poor ($\kappa = -0.052$). QTc prolongation was observed in 66.7% of the patients ($n=38$) who had an ECG performed ($n=58$). According to the DIPS evaluation, 122 clinically relevant DDIs (63 different pairs) were identified. The physician accepted only 4 (10.5%) out of 38 patients' recommendations from the clinical pharmacist. The patients underwent another ECG one week later, showing no signs of QTc prolongation. This study's results demonstrate that a considerable number of palliative care patients receive drug combinations that may result in drug interactions with psychotropic drugs, which are linked to a risk of QTc prolongation.

Keywords: psychotropic drugs, clinical pharmacist, drug interactions, palliative care

TEŞEKKÜR

Anadolu Üniversitesi'nde tanıdığım ilk kişi, yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, akademik ve mesleki gelişimime katkıda bulunan, her zaman destekleyici, anlayışlı danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Kamer TECEN YÜCEL'e içtenlikle teşekkür ederim.

Değerli annem, babam, abim son 3 yılda manevi olarak hep benim yanımda oldunuz ve desteğinizi hiç bir zaman esirgemediniz, iyiki varsınız.

Hastanede vaka topladığım günlerden itibaren hiçbir sorumu cevapsız koymayan, tecrübesinden yararlandığım, karşılığında hiç bir şey beklemeden değerli zamanını bana ayıran hocam Özgenur GERİDÖNMEZ'e sonsuz teşekkürler..

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programıyla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Fadain ABİSHOV

ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI

Bu tezi hazırlarken ChatGPT, NotebookLM üretken yapay zekâ programlarından destek aldığımı beyan ederim. Tezin hazırlığı aşamasında üretken yapay zekâ programlarından çeviri ve görsel kolaj desteği aldım. Üretken yapay zekâ programlarından aldığım bilgilerin doğruluğunu kontrol ettiğimi bildiririm. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Fadain ABİSHOV

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK.....	ii
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vii
ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Palyatif Bakım Hastaları ve Psikotrop İlaç Kullanımı.	3
2.1.1. Antidepresanlar.....	5
2.1.2. Antipsikotik İlaçlar	6
2.1.3. Anksiyolitik ve Hipnotik İlaçlar	7
2.1.4. Duygu-Durum Dengeleyiciler	7
2.1.6. Opioid analjezikler	9
2.1.5. Antidemans ilaçlar	10
2.1.7. Antiparkinson ilaçlar	12
2.2. QT Aralığı (QTc) Uzamasına Neden Olan Psikotrop İlaçlar.....	13
2.2.1. Elektrokardiyogram (EKG) ve QT aralığı.....	13
2.2.2. QTc Hesabı.....	15

2.2.3. QT Uzaması...	16
2.2.4. QTc Uzatan Psikotrop İlaçlar	18
2.3. Psikotrop İlaçlar İle Gözlenen Olası İlaç-İlaç Etkileşimleri.	22
2.3.1. Antipsikotikler İle Gözlenen Olası İlaç-İlaç Etkileşimleri	22
2.3.2. Antidepresanlar İle Gözlenen Olası İlaç-İlaç Etkileşimleri	23
2.3.3. Anksiyolitik ve Hipnotik İlaçlar İle Gözlenen Olası İlaç-İlaç Etkileşimleri	24
2.3.4. Duygu-Durum Dengeleyiciler İle Gözlenen Olası İlaç-İlaç Etkileşimleri	25
2.3.5. Antidemans İlaçlar İle Gözlenen Olası İlaç-İlaç Etkileşimleri.....	26
2.3.6. Opioid Analjezikler İle Gözlenen Olası İlaç-İlaç Etkileşimleri.....	28
2.3.7. Antiparkinson İlaçlar İle Gözlenen Olası İlaç-İlaç Etkileşimleri.....	30
2.4. Olası İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Belirlenmesinde Kullanılan İlaç Etkileşim Programları.....	31
2.4.1. Lexicomp®.....	32
2.4.2. Micromedex®.....	32
2.5. Kanıt Dayalı İlaç Etkileşimlerinin Klinik Anlamlılığının Değerlendirilmesi.	32
2.6. İlaç Etkileşimlerinin Yönetilmesinde Klinik Eczacının Rolü.....	35
3. YÖNTEM.....	36
3.1. Çalışma Tasarımı, Ortam ve Katılımcılar.....	36
3.2. Çalışma Prosedürü.....	36
3.3. İstatistiksel Analiz.....	38

4. BULGULAR	38
5. TARTIşMA	48
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	52
KAYNAKÇA	5
ÖZGEÇMİş.....	85



TABLÖLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Psikotrop ilaçlar	5
Tablo 2.2 Antidepresan ilaçların sınıflandırılması ve etki mekanizmaları.....	6
Tablo 2.3. Anksiyolitik ve hipnotik ilaçlar.....	7
Tablo 2.4. QT düzeltme formülleri	15
Tablo 2.5. DIPS ölçeği.....	34
Tablo 3.1. Potansiyel ilaç-ilâç etkileşimlerinin, ilaç etkileşim programları tarafından belirtilen şiddete göre sınıflandırılması.....	38
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri (n=120)	39
Tablo 4.2. İlaç etkileşim programları tarafından psikotrop ilaçlarla gözlemlenen potansiyel ilaç-ilâç etkileşimlerinin sayısı	40
Tablo 4.3. Potansiyel ilaç etkileşimi çiftlerine göre EKG'de QTc uzaması tespit edilen hasta sayısı (n=120)	41
Tablo 4.4. Palyatif bakım hastalarında potansiyel QTc uzamasına neden olan ilaç-ilâç etkileşimlerinin prevalansı	44
Tablo 4.5. İlaç etkileşim çiftlerine göre QTc uzaması ve DIPS skorları (n=57)	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1 Aksiyon potansiyeline katkıda bulunan iyon akımlarının şematik temsili; A. elektrokardiyogram (EKG) ve B ile zaman açısından hizalanmış P-QRS-T segmentleri; B. ventriküler aksiyon potansiyeli ve C'den kaynaklanan iyon akımları; C. metinde bahsedilen kalp iyon akımlarını yalnızca gösteren kardiyomiyosit 14

Şekil 2.2 Aksiyon potansiyeline katkıda bulunan iyon akımlarının şematik temsili; A. elektrokardiyogram (EKG) ve B ile zaman açısından hizalanmış P-QRS-T segmentleri; B. ventriküler aksiyon potansiyeli ve C'den kaynaklanan iyon akımları; C. metinde bahsedilen kalp iyon akımlarını yalnızca gösteren kardiyomiyosit 17

Şekil 4.1. Micromedex® ve Lexicomp® ilaç etkileşim programları arasında potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi çiftlerinin örtüşmesi..... 41

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACCF	: Amerikan Kardiyoloji Koleji Derneği
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AchE	: Asetilkolenesteraz
AE	: Advers etki
AERS	: İstenmeyen Olay Bildirim Sistemi
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
ALS	: Amiyotrofik Lateral Skleroz
AUC	: Eğri altı alanı
AzCERT	: Arizona Eğitim ve Terapötik Araştırma Merkezi
BDZ	: Benzodiazepin
BuChE	: Bütirilkolenesteraz
BP	: Bipolar Bozukluk
CYP	: Sitokrom P450 enzimatik sistemi
DİPS	: İlaç Etkileşimi Olasılığı Ölçeği
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKG	: Elektrokardiyogram
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
GABA	: Gamma-aminobütrik asit
hERG	: İnsan eter a-go-go ile ilişkili gen
HİV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HR	: Kalp atış hızı
İBM	: Uluslararası İş Makineleri
İİE	: İlaç-ilaç etkileşimleri
İKr	: Kalp potasyum kanalı
İLİS	: İlaçla ilgili sorunlar

LQTS	: Uzun QT sendromu
MAOI	: Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
M-3-G	: Morfin-3-glukuromid
M-6-G	: Morfin-6-glukuromid
NaSSA	: Noradrenerjik ve Spesifik Serotonerjik Antidepresanlar
NHHCS	: Ulusal Ev ve Palyatif Bakım Araştırması
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NRİ	: Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü
NSAİİ	: Nonsterodial Antienflamatuar İlaçlar
OAD	: Opioid analgesik ilaçlar
OTC	: Reçetesiz satılan ilaçlar
PH	: Parkinson hastalığı
pİİE	: potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri
P-gp	: P-glikoprotein
RCT	: Randomize kontrollü çalışma
SNRI	: Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri
SPSS	: Sosyal Bilimler için İstatistik Programı
SSRI	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
SWEDIS	: İsveç İlaç Bilgi Sistemi
TCA	: Trisiklik Antidepresanlar
TdP	: Torsades de Pointes
UDP	: Uridin Difosfat
UGT	: Uridin Difosfat Glukuronil Transferaz
QT-İİE	: QT uzatan ilaç-ilaç etkileşimleri
QTc	: Qt aralığının uzaması

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Altmış beş yaş üstü hastalar ve terminal hastalığı olan kişiler için semptom kontrolüne odaklanan palyatif bakım hizmetleri hayati öneme sahiptir. Mevcut tahminler, yaşamın sonuna yaklaşan bireylerin yaklaşık %25-42'sinin palyatif bakımdan yararlanabileceğini göstermektedir. Çeşitli ülkelerde yaşlı nüfusun artması ve kronik hastalıkların artan görülme sıklığı, gelecekte daha fazla kişinin palyatif bakıma ihtiyaç duyabileceğini düşündürmektedir [1].

Anksiyete, huzursuzluk, depresyon ve deliryum gibi davranışsal semptomlar, yaşamın son evrelerinde yaygın olup hem hastalar hem de bakım verenler için son derece rahatsız edici olabilmektedir. Antipsikotikler ve benzodiazepinler gibi psikotrop ilaçlar, hem davranışsal hem de mide bulantısı gibi fiziksel semptomların yönetiminde palyatif bakımda yaygın olarak reçete edilmektedir [2]. Yaşlı hastalarda psikotrop ilaçların reçetelenmesi, yaygın komorbiditeler ve polifarmasi nedeniyle zorluklar yaratır; bu durum sıklıkla çok sayıda ilaç etkileşimine yol açmaktadır. Bu iki faktörün etkileşimi, yaşlanmaya bağlı farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler ile tolerans ve bağımlılıkla ilişkili durumların daha yüksek riski ile birleştiğinde, özellikle düzeltilmiş QT (QTc) uzaması gibi yan etki riskini artırmaktadır [3].

Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Amerikan Kardiyoloji Koleji Derneği (ACCF) tarafından belirlenen kılavuzlar, yetişkin erkeklerde 470 ms'yi ve yetişkin kadınlarda 480 ms'yi aşan bir QTc aralığının anormal kabul edildiğini belirtmektedir. QTc aralığı ≥ 500 ms olan hastalarda torsades de pointes (TdP) gelişme riski artmaktadır [4]. Araştırmalara göre, uzun QT sendromu (LQTS) olan kişilerde QTc aralığındaki her 10 ms'lik artış, kalp sorunları riskini yaklaşık %5 artırmaktadır [5].

Psikotrop ilaçların kardiyak repolarizasyon üzerindeki etkisi giderek daha fazla fark edilmektedir. Birçok antipsikotik ve antidepresan ilaç QTc uzaması ile ilişkilendirilmiştir. Haloperidol intravenöz olarak uygulandığında QTc uzaması riskini artırmaktadır. Atipik antipsikotikler QTc uzaması ile ilişkilendirilse de, tipik antipsikotiklere kıyasla daha düşük bir risk oluşturmaktadırlar [6]. Sitalopram, Essitalopram ve Sertralin gibi antidepresanlar QTc'yi önemli ölçüde uzatmaktadır [7]. Sitalopram, birçok TdP vakasıyla ilişkilendirilmiş ve bu nedenle Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından doz sınırlamaları getirilmiştir [8].

Çeşitli QTc uzamasına neden olan ilaçların eşzamanlı kullanımı veya QTc uzatan bir ajanın metabolizmasını değiştirebilecek diğer tedavilerin uygulanması, zararlı ilaç-ilaç etkileşimlerine (İİE) yol açabilir [9]. QTc uzaması riskinin daha doğru bir şekilde değerlendirilmesi için farmasötik ajanların ve hasta spesifik faktörlerin nasıl etkileşime girdiğine bakmak önemlidir. Hasta spesifik risk faktörleri arasında cinsiyet, yaş, kardiyak durumlar, diselektrolitemi ve diüretikler ile antiaritmiklerin uygulanması yer almaktadır. Psikotrop ilaçların kombinasyonu QTc aralığı üzerinde kümülatif etkilere sahip olabilmektedir [10].

İlaç etkileşim programları, hekimlere İİE'leri belirleme konusunda uyarıda bulunan önemli araçlar olarak kabul edilir. Önceki çalışmalar, potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri (pİİE) konusunda ilaç etkileşim programları tarafından üretilen sonuçlarda önemli farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur [11]. İlaç etkileşim programları kullanılarak birçok pİİE belirlenebilir; ancak, bunların klinik anlamı üzerine sınırlı araştırma yapılmıştır. Bu çalışma, psikotrop ilaçlar için iki ilaç etkileşim programı tarafından belirlenen pİİE'nin şiddet düzeylerindeki farklılıkları karakterize etmeyi ve psikotrop ilaçlar alan palyatif bakım hastalarında klinik olarak anlamlı İİE'leri belirlemeyi amaçlamıştır.

2. GELEN BİLGİLER

2.1. Palyatif Bakım Hastaları ve Psikotrop İlaç Kullanımı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), palyatif bakımı "hayatı tehdit eden hastalıklarla ilgili sorunlarla karşılaşan hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesini artıran, acının erken tespiti ve kusursuz değerlendirilmesi ve fiziksel, psikososyal ve ruhsal diğer sorunların tedavisi yoluyla acının önlenmesi ve hafifletilmesi yoluyla bir yaklaşım" olarak tanımlamaktadır [12]

Sağlık sisteminin; nüfusun sağlık durumunu iyileştirmek (ortalama sağlık seviyesi ve sağlık dağılımı); finansmanın adaletini sağlamak (sistemin finansman yükünün adil dağılımı ve mali koruma); ve insanlara saygı (hasta onuru, gizlilik, özerklik ve iletişim) ve müşteri odaklı hizmet vermek (Hızlı ilgi, basit tesisler, toplumsal destek ve seçenek) olmak üzere üç ana hedefi vardır. Palyatif bakım, özellikle bireylerin ve ailelerinin bakımı, onuru ve yaşam kalitesi ile ilgilidir [13]. Palyatif bakım ağrı yönetimi ve semptom kontrolüne, hastaların ve ailelerinin ihtiyaçlarını belirlemeye, bireylerin koşullarına uyum sağlamalarına ve başa çıkmalarına yardımcı olmak için esnekliği sürdürmeye vurgu yapmaktadır. Palyatif bakımın yalnızca yaşamın son haftalarına, başka bir tedavi faydalı olmadığında uygulandığı düşüncesi, görece eski bir düşüncedir. Bakım gerektiren bireyler ve aileleri, bir hastalık sırasında birçok zorlukla karşılaşır. Özellikle sorunlar gelişip karmaşılaştıkça yardıma ihtiyaç duyarlar. Palyatif bakım, tanı anından itibaren, potansiyel olarak iyileştirici tedavi ile eş zamanlı olarak, hastalığın ilerlemesi ve yaşamın sona ermesine kadar sağlanmalıdır. Palyatif bakım, yaşamın herhangi bir aşamasında, minimal bir seviyeden başlayarak ve potansiyel olarak birçok kişi için ana odak haline gelebilecek bir sağlık hizmeti olarak kabul edilmelidir [14]. Dünya genelinde, palyatif bakıma ihtiyaç duyan hastaların yalnızca %14'ü buna erişebiliyor ancak yaşlanan nüfus ile hastalıkların artan yaygınlığı nedeniyle bu tür tedaviye olan talebin artması beklenmektedir [15]. Palyatif bakıma erişim, kırsal ve izole bölgelerde yaşayan bireyler için dünya genelinde kısıtlıdır. Yıllık olarak, yaklaşık 56.8 milyon kişinin palyatif bakıma ihtiyaç duyduğu ve bunların %78'inin düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşadığı tahmin edilmektedir [16].

İlaçlar, palyatif bakımda ağrıyı ve diğer rahatsız edici semptomları hafifletmek için gereklidir [17]. Hayatı kısıtlayıcı hastalıklara sahip hastalar, semptomları hafifletmek ve diğer komorbiditeleri ele almak için reçeteli ilaçlar, reçetesiz satılan (OTC) ilaçlar ve

tamamlayıcı tedavileri içeren karmaşık farmasötik rejimlere ihtiyaç duymaktadırlar [18]. Bu hastalar, ilaçla ilgili sorunlar (İLİS) açısından yüksek risk altındadır ve genellikle kapsamlı ilaç değerlendirmelerinden fayda görmektedirler [19]. Raporlar, palyatif bakım ekibine yönlendirilen hastaların %68'ine en az sekiz ilaç reçete edildiğini göstermektedir [20]. Palyatif bir hastaya sağlanan ilaç miktarı, yaşamın sonuna yaklaştıkça artmaktadır. Bunun nedeni semptom kontrolü için eklenen ilaçların ve eşlik eden hastalıklar için mevcut reçetelerin sayısının artmasıdır [21]. Literatür, eczacıların semptom yönetimini iyileştirerek, ilaçla ilgili sorunları tanımlayıp önleyerek ve çözerek, ilaç danışmanlığı sunarak ve ilaçlara erişimi kolaylaştırarak, özellikle Amerika Birleşik Devletleri, Birleşik Krallık, Avustralya ve Kanada'da, palyatif bakım hastaları üzerindeki faydalı etkisini vurgulamaktadır [22].

Ağrının bilişsel yönü (nosiseptif veya ağrılı uyaranların algılanması) ile ağrının duygusal bileşeni arasındaki etkileşim, ağrı hastalarının tedavisinde antinosiseptif ajanların (analjeziklerin) ve ruh hali değiştirici ilaçların (psikotropiklerin) etkilerinin örtüşmesiyle yansıtılır. Anksiyete, depresyon, korku ve uykusuzluk gibi durumlarda psikotropik ilaçlara başvurulmaktadır. Psikotrop ilaçların kullanılması ağrının azalmasına veya hastanın bununla başa çıkma yeteneğinin artmasına yol açmaktadır. Bu durum, hastanın ağrısının daha düşük dozda analjezik ile kontrol edilmesini sağlamaktadır [23].

Akut ağrı, genellikle nosisepsiyon ile ilişkilidir. Analjezikler veya diğer antinosiseptif tedavilere yanıt verir. Kronik ağrı (kanser veya artrite bağlı olanlar hariç), genellikle tanımlanabilir bir nosiseptif uyarıcı ile ilişkili değildir ve basit antinosiseptif önlemlere sıklıkla yanıt vermez. Psikotropik ilaçlar (Tablo 2.1), kronik ağrının yönetiminde önemli bir yere sahiptir; ancak kanser ağrısında, diğer kronik ağrı türlerine kıyasla daha sınırlı kullanımları vardır [24]. Loeser (1980) ve diğer araştırmacılar, kronik kanser ağrısının sürekli nosiseptif girdilerle ilişkili olduğu ve antinosiseptif tedavilere daha iyi yanıt verdiği için uzun süreli akut ağrı olarak sınıflandırılması gerektiğini önermiştir [25].

Tablo 2.1*Psikotrop ilaçlar*

Sınıf	Açıklama	Örnek İlaçlar
Antidepresanlar	Depresyon, anksiyete bozuklukları ve obsesif-kompulsif bozukluk gibi durumların tedavisinde kullanılır	Fluoksetin, Sertralin, Amitriptilin, Venlafaksin
Antipsikotikler	Şizofreni, bipolar bozukluk ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde kullanılır	Haloperidol, Olanzapin, Risperidon, Ketiapin
Anksiyolitik ve Hipnotik İlaçlar	Anksiyete bozuklukları ve uykusuzluk tedavisinde kullanılır	Diazepam, Alprazolam, Lorazepam, Zolpidem
Duygu-Durum Dengeleyiciler	Bipolar bozukluk, manik depresyon ve bazı epilepsi türlerinin tedavisinde kullanılır	Lityum, Valproat, Lamotrijin, Karbamazepin
Antidemans İlaçlar	Alzheimer hastalığı, vasküler demans, Lewy cisimcikli demans ve frontotemporal demans gibi çeşitli demans türlerinin tedavisinde kullanılır	Memantin, Donepezil, Rivastigmin
Opioid Analjezikler	Kanser ağrıları, cerrahi sonrası ağrılar, ciddi yaralanmalar ve bazı kronik hastalıkların neden olduğu ağrıların tedavisinde kullanılır.	Morfin, Tramadol, Kodein, Fentanil
Antiparkinson İlaçlar	Parkinson hastalığının belirtilerini hafifletmek ve hastalığın ilerleyişini yavaşlatmak amacıyla kullanılır	Levodopa

2.1.1. Antidepresanlar

Antidepresanlar, depresyonun uzun süreli tedavisi için birçok hastaya reçete edilen ilaçlardır [26]. Antidepresan ilaçlar, enzimlerin veya reseptörlerin inhibitörleri ve geri alım engelleyicileri olarak işlev görür. Klinik ortamlarda uygulanan antidepresan ilaçlar, beyinde dopamin, norepinefrin veya serotonin etkilerini doğrudan veya dolaylı olarak artırarak çalışır. Antidepresanlar, kimyasal yapıları ve tetikledikleri ruh hali açısından sekiz türe ayrılabilir [27]. Tablo 2.2’de, bu antidepresan kategorilerinin örnekleri, bu kategorilerdeki ilaçların aktif bileşenleri ve etki mekanizmaları sunulmaktadır [28].

Tablo 2.2*Antidepresan ilaçların sınıflandırılması ve etki mekanizmaları*

Sınıf	Örnek İlaçlar	Etki Mekanizması
Trisiklik Antidepresanlar (TCA)	Amitriptilin, Amoksapin, Desipramin	Monoamin taşıyıcı pompalarını bloke ederek sinaptik aralıkta monoamin nörotransmitterlerini artırır, böylece depresyonun iyileşmesini sağlar
Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI)	İzokarboksazid, Fenelzin, Tranilsipromin	Monoamin nörotransmitterlerini parçalayan monoamin oksidaz (MAO) enzimini inhibe ederek hastalığın düzelmesine yardımcı olur
Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)	Fluoksetin, Paroksetin, Sertralin	Serotoninin (5-HT) geri alımını engelleyerek depresyon belirtilerini hafifletir
Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI)	Venlafaksin, Duloksetin	Hem serotonin hem de norepinefrinin geri alımını iki yönlü ve selektif olarak inhibe ederek etki gösterir
Dopamin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri	Bupropion	Dopamin ve norepinefrinin sinaptik boşluktan geri alımını engelleyerek işlev gösterir
Serotonerjik Antidepresanlar	Nefazodon, Tianeptin, Trazodon	Hem serotonin reseptörlerini hem de serotonin geri alımını inhibe ederek etkili olurlar
Noradrenerjik ve Spesifik Serotonerjik Antidepresanlar (NaSSA)	Mirtazapin, Mianserin	Monoaminleri ve ya monoamin geri alım pompalarını inhibe etmeden serotonin ve noradrenalin düzeylerini artırır
Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (NRI)	Reboksetin, Maprotilin	Sinaptik boşluktaki noradrenalin geri alımını güçlü bir şekilde inhibe ederken serotonin geri alımına çok az etki eder

2.1.2. Antipsikotik ilaçlar

Antipsikotik ilaçlar, şizofreni ve diğer psikotik hastalıklarda psikotik semptomların şiddetini azaltır ve nüksü önler. Ayrıca manik atak, depresyon ve deliryum gibi diğer bozukluklarda da kullanılırlar. Birçok yan etki dozla ilişkili olduğundan, British National Formulary'ye göre en düşük etkili dozajda titrasyon edilmelidir. Antipsikotik kombinasyonları QTc uzaması riskini artırabilir. Bu nedenle dikkatli olunmalıdır. Antipsikotikler birinci kuşak ve ikinci kuşak antipsikotikler olarak iki ana kategoriye ayrılır. Bunlar birinci kuşak antipsikotikler, tipik veya konvansiyonel antipsikotikler olarak da bilinmektedir. İkinci kuşak antipsikotikler, atipik antipsikotikler olarak da adlandırılmaktadır [29]. Fenotiyazinler, bütirofenonlar, tiyoksantenler, dihidroindolonlar, dibenzepinler ve difenilbütülpiperidinler, birinci kuşak antipsikotikler

arasında yer alan çeşitli kimyasal gruplardır. Bu ilaçlar, dopamin yolağında dopaminerjik nörotransmisyonu azaltırlar. Yan etkiler arasında yürüme ve hareketlerde yavaşlama, konuşma güçlüğü, uyku hali, ağız kuruluğu, bulanık görme ve istemsiz kasılma bulunmaktadır [30-32]. Serotonin-dopamin reseptör antagonistleri olarak da bilinen ikinci kuşak antipsikotikler kimyasal yapılarına göre tiyenobenzodiyazepinler, benzisoksazol ve dibenzepinlere ayrılırlar. Çeşitli türler arasında risperidon, olanzapin, ketiapin, aripiprazol, amisülprid, sertindol ve ziprasidon bulunmaktadır [33,34].

2.1.3. Anksiyolitik ve hipnotik ilaçlar

Anksiyete bozuklukları, sık görülen psikolojik rahatsızlıklardan biridir. Belirli veya belirsiz bir durum algısı, korku, gerginlik, endişe ve huzursuzluk hissine neden olabilir. Şiddetli anksiyete, terleme, çarpıntı ve taşikardi gibi fiziksel belirtiler gösterebilmektedir. Hafif anksiyete genellikle tedavi gerektirmezken, uzun süreli ve yaşam kalitesini düşüren durumlar psikoterapi veya anksiyolitik ilaçlarla tedavi edilebilmektedir. Anksiyolitik ilaçlar, hem kaygıyı azaltıcı hem de uyku düzenleyici etki gösterebilirler [35]. Tablo 2.3'te hipnotik ve anksiyolitik ilaçlar özetlenmiştir [35].

Tablo 2.3

Anksiyolitik ve hipnotik ilaçlar

İlaç Grubu	İlaçlar
Barbitüratlar	Amobarbital, Pentobarbital, Fenobarbital, Sekobarbital
Benzodiazepin antagonisti	Flumazenil
Benzodiazepinler	Alprazolam, Klordiazepoksit, Klonazepam, Klorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Lorazepam, Midazolam, Oksazepam, Kuazepam, Temazepam, Triazolam
Diğer Anksiyolitik İlaçlar	Antidepresanlar, Buspiron, Meprobamat
Diğer Hipnotik Ajanlar	Antihistaminikler, Doksepin, Eszopiklon, Ramelteon, Suvoreksant, Tasimelteon, Zaleplon, Zolpidem

2.1.4. Duygu – durum dengeleyiciler

Bipolar bozukluk (BP), genellikle genel popülasyona kıyasla daha fazla eşlik eden tıbbi durumlarla ilişkilidir [36]. Kronik bir hastalık olarak BP, genellikle uzun vadeli,

potansiyel olarak ömür boyu sürecek farmakoterapi ve izlem gerektirir [37,38]. Tedaviyle ilişkili yan etkiler BP'nin yönetiminde önemli bir faktördür, çünkü bu etkiler tedavinin değiştirilmesini, ek ilaçların kullanılmasını gerektirebilir. Hastaların genel sağlığını, işlevselliğini ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyerek reçete edilen tedaviye uyumlarını azaltabilmektedir [39].

Son 20 yılda, bipolar bozukluğun akut evrelerinin tedavisi ve nükslerin önlenmesi için çeşitli ilaçlar tanıtılmıştır [40]. Yeni ajanlarla birlikte, "klasik" duygu-durum dengeleyiciler de BP'nin hem akut hem de uzun vadeli tedavisinde, monoterapi veya kombinasyon tedavisi olarak en etkili ilaçlar arasında yer almakta ve çoğu uluslararası klinik rehberde birinci veya ikinci basamak tedavi olarak sıralanmaktadır [41-45].

Lityum, karbamazepin, valproik asit ve lamotrijin hastalığın tedavisinde kullanılan etkili ilaçlardır. Tüm duygu-durum dengeleyiciler mani semptomlarını hafifletirken, bazıları (örneğin lityum ve lamotrijin) belgelenmiş antidepresan özelliklere sahiptir [46-48]. En önemlisi, duygu-durum dengeleyiciler atakların tekrarlanmasını azaltmakta ve intihar riskini düşürmektedir [49]. Özellikle lityum, BP tedavisinde hâlâ en önemli tedavi olarak kabul edilmekte olup, bu ilaçla ilgili uzun klinik deneyim, özellikle intihar riski taşıyan hastalarda, BP'nin nükslerini önlemek için nispeten güvenli bir araç olmasını sağlamaktadır [40,50,51]. Lityumun tolere edilebilirlik profili, özellikle yüksek dozlarda görülen yan etkilerden oluşmaktadır [52,53]. Genellikle geçici olan ve doz azaltımı ile yönetilebilen yaygın akut yan etkiler arasında gastrointestinal rahatsızlıklar (bulantı, disguzi, kusma, iştahsızlık ve ishal), yorgunluk, uyuşukluk, polidipsi, poliüri ve ince bir istirahat tremoru bulunmaktadır [54,55]. Bu yan etkiler, lityum plazma seviyelerinin hızla başlatılması veya artırılması durumunda daha sık ortaya çıkmaktadır [56].

Valproatın sık görülen hafif yan etkileri arasında gastrointestinal etkiler, tremor ve sedasyon gibi nörolojik semptomlar ile karaciğer transaminazlarının asemptomatik olarak artması yer alır. Bu etkiler doza bağlıdır ve doz azaltımı ile hafifletilebilir [57]. Hematolojik değişiklikler, trombositopeni ve lökopeni, hastaların %5-%60'ında görülür [58]. Ancak genellikle asemptomatiktir ve ilacın kesilmesiyle tamamen geri dönebilir. Doza bağlı trombositopeni (trombosit sayısı <150.000/ μ l), hastaların yaklaşık %20'sinde görülür ve nadiren semptomatiktir (trombosit sayısı <50.000/ μ l). Bu durum peteşi, ekimoz, aşırı adet kanaması, hemorajik kolit ve hematemez gibi semptomlarla

kendini gösterebilir ve genellikle yüksek serum seviyeleri (80–150 µg/ml) ile ilişkilidir [59].

Lamotrijin, özellikle kombinasyon tedavilerinde, baskın olarak depresif bipolar hastalar için yerleşik bir tedavi seçeneğidir [60]. Bipolar bozukluğun uzun vadeli tedavisinde genellikle iyi tolere edilir [61] ve baskın depresif eğilim gösteren hastalarda iyi bir seçenek olarak kabul edilir [62]. BP tedavisinde 12 plasebo kontrollü çalışmadan elde edilen güvenlik ve tolere edilebilirlik verilerini analiz eden bir çalışmada, lamotrijin gruplarında en sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı (%24,4), bulantı (%12,8) ve herhangi bir döküntü (%8,2) olmuştur; bu oranlar plasebo alan hastalarla benzerdir. Lamotrijin gruplarında sedasyon insidansı daha yüksektir ve kullanılan dozla ilişkili değildir [63].

Karbamazepin ve okskarbazepin, BP tedavisinde sınırlı etkinlik kanıtına sahiptir ve ikinci veya üçüncü basamak tedavi seçenekleri olarak kabul edilmektedir [43].

2.1.5. Antidemans ilaçlar

Alzheimer hastalığı, demansın en yaygın nedenidir ve 65 yaş ve üzeri nüfusun yaklaşık %6'sını etkilediği tahmin edilmektedir; hastalığın görülme sıklığı yaşla birlikte artar [64]. Hastalığın nedeni bilinmemekle birlikte, bazı temel patolojik bulgular arasında hücre dışı β -amiloid plakları ve hiperfosforile tau proteininin nöron içi nörofibriler yumaklar şeklinde birikimi yer alır [65]. Demansın şiddeti, mevcut nörofibriler yumak sayısı ile ilişkilidir. Diğer etkenler arasında glutamat ve asetilkolin nörotransmitter sistemlerinin bozulması ve beyin atrofi de bulunmaktadır [65].

Alzheimer hastalığı genellikle hafıza kaybı ile karakterize edilen bilişsel bozulma ile başlar. Zamanla depresyon gibi psikiyatrik semptomlar, ajitasyon gibi davranışsal bozukluklar ve giyinme, yeme gibi günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmede güçlük gibi başka belirtiler de ortaya çıkar [66].

Memantin, açık kanal (uncompetitive), orta derecede afiniteli bir NMDA reseptör antagonistidir; magnezyum bağlanma bölgesinde veya yakınında bağlanır, güçlü voltaj bağımlılığına ve hızlı blokaj–blokajdan çıkma kinetiğine sahiptir [67,68]. NMDA kanalının memantin tarafından bloklanması, nörotransmitter glutamatın yükselmiş tonik düzeylerinin etkilerini düzenler [69].

Memantinin güçlü voltaj bağımlılığı ve agonist konsantrasyonuna bağlı hızlı blokajdan çıkma kinetiği, glutamat düzeylerinin geçici olarak yükseldiği durumlarda NMDA reseptör bölgesinde normal sinirsel iletimin gerçekleşmesine olanak tanır ve böylece normal fizyolojik işlevlerin sürdürülmesini sağlar [70].

Memantinin anti-eksitotoksik etkisinin olası kanıtı, manyetik rezonans spektroskopisi ile ölçülen glutamat: kreatinin oranının, memantin 20 mg/gün tedavisi alan sağlıklı bireylerde ve bilişsel bozukluğu olan hastalarda (n=10) 6 ay boyunca, tedavi edilmeyen kontrol grubuna (n=6) kıyasla sol hipokampusta anlamlı şekilde daha fazla azaldığının gözlemlenmesiyle gösterilmiştir [$p<0.01$]. Benzer etkiler sağ hipokampusta gösterilmemiştir [71]. Bu sonuç, Alzheimer hastalığında sol hipokampusun, sağ hipokampüse göre daha fazla patolojik şekilde etkilendiğine bağlı olabilir.

Donepezil, yüksek merkezi-periferik kolinomimetik özgüllüğe ve uzun süreli inhibitör etkiye sahip, piperidin bazlı, geri dönüşümlü ve non-kompetitif bir asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörüdür [72]. Geniş ölçekli klinik çalışmalarda, hafif ila orta dereceli Alzheimer hastalığında bilişsel performans ve genel işlevde iyileşme sağlayan, iyi tolere edilen bir ilaç olduğu gösterilmiştir [73].

Rivastigmin, hafif ila orta derecede şiddetli Alzheimer hastalığının tedavisi için endikasyonu olan, ikinci nesil karbamat bazlı, geri dönüşümlü ve non-kompetitif bir AChE ve bütirikolinesteraz (BuChE) inhibitörüdür. Bilişsel işlevleri, günlük yaşam aktivitelerini ve hastalık şiddetini anlamlı şekilde iyileştirir [74-76]. Rivastigminin inhibitör etkisi uzun sürelidir ve beyine seçici olarak etki eder [77]; ayrıca beyin bölgelerine özgüdür: AChE, Alzheimer hastalığındaki kolinerjik disfonksiyonla ilişkili olan hipokampus ve kortekste en fazla inhibe edilir [78].

2.1.6. Opioid analjezikler

Opioid analjezik ilaçlar (OAD'ler), hastanelerde en sık uygulanan ilaçlar arasında yer almakta olup, hastane dışı ortamlarda da yaygın şekilde ağrı kesici olarak kullanılmaktadır [79]. OAD'ler, hastalarda hafif düzeyden yaşamı tehdit edici boyutlara kadar değişen çok çeşitli advers olaylara neden olabilir [80]. Daha yaygın görülen ve daha az tehlikeli advers reaksiyonlar arasında bulantı, kusma, sedasyon, baş dönmesi,

kabızlık, yoksunluk semptomları, hipotansiyon, artmış nöbet riski, terleme, disfori (huzursuzluk hali) ve öforik (coşkulu) ruh hali yer alır [81].

OAD'lerin genellikle güçlü histamin salıcıları olduğu varsayılır; ancak her bir opioidin saldığı histamin miktarı ve bu salınımın gerçekleştiği anatomik bölgeler arasında farklılıklar vardır [82].

Morfin, kodein, fentanil ve tramadol gibi ağrı kesici opioidlerin yoğun kullanımı ve eroin ile metadonun kötüye kullanılmasına rağmen, bu ilaçlara karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonları nadiren görülmektedir [83-85].

Morfinin oral biyoyararlanımı %35 ile %75 arasında değişmektedir. Plazma yarı ömrü (2–3,5 saat), analjezi süresinden (4–6 saat) biraz daha kısadır, bu da birikimi sınırlamaktadır. Tekrarlanan uygulamalar sırasında farmakokinetiği doğrusal kalır ve büyük kronik dozlar sonrasında bile biyotransformasyonun otoindüksiyonu görülmemektedir [86]. Bu farmakokinetik özellikler, morfinin güvenli kullanımına katkı sağlar. Morfin-6-glukuronid (M-6-G), morfinin analjezik etkinliğine katkıda bulunan aktif bir metabolittir [87]. Ayrıca, hayvan çalışmalarında M-6-G'nin, morfinin etkisiz olduğu, klonlanmış m reseptörlerinin splicing varyantlarından türetilen opioid reseptörlerinde farmakolojik etkiler ürettiği gösterilmiştir [88].

Fentanil, morfine göre yaklaşık 80 ila 100 kat daha etkilidir [89,90]. Yüksek derecede lipofilik bir ilaçtır ve parenteral morfine göre daha kısa bir etki süresine sahiptir. Fentanil, intravenöz ve epidural yollarla postoperatif ağrı yönetimi için kullanılır, kronik ağrı için opioid analjezi gerektiren durumlarda transdermal bir yama cihazı kullanılır ve kanser ağrısının alevlenmesi için transmukozal bir dozaj formu kullanılır [91].

Tramadol ve kodein her ikisi de zayıf opioidler olmasına rağmen, farmakolojik profilleri önemli ölçüde farklılık gösterir. Tramadol, bir μ -opioid reseptör agonisti olmasının yanı sıra, serotonin ve norepinefrinin geri alımını da inhibe eder [92]. Bu çift mekanizma, analjezik etkilerine katkıda bulunur; ancak klasik opioidlerden farklı bir yan etki profiline de yol açabilir. Artan serotonin seviyeleri, taşikardi, hipertansiyon ve kardiyak aritmi gibi çeşitli kardiyak yan etkilere neden olabilen otonom sinir sistemi aşırı aktivitesine yol açabilir [93]. Yüksek serotonin seviyeleri,

koroner arter hastalığı riskinin artmasıyla ilişkilidir [94]. Norepinefrinin gösterdiği damar daraltıcı etkilerin yanı sıra, hem norepinefrin hem de serotonin trombosit agregasyonunu (pıhtılaşmayı) aktive edebilir ve trombosit üretimini artırabilir [95-97]. Ayrıca, tramadolun hem insan hem de hayvan modellerinde kan basıncını artırdığı, bu etkinin ilaç uygulandıktan sadece birkaç dakika sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir [92,98]. Ameliyat öncesi tramadol verilen hastalarda, ameliyat sonrası troponin I seviyesinin ameliyattan 8 saat sonra en yüksek seviyeye ulaştığı gösterilmiştir [99]. Dolayısıyla, serotonin ve norepinefrin düzeylerindeki artışa bağlı biyokimyasal değişikliklerin, tramadol uygulamasından kısa süre sonra ortaya çıkması muhtemeldir.

2.1.7. Antiparkinson ilaçlar

Parkinson hastalığı (PH), giderek ilerleyen nörodejeneratif bir durumdur. Etiyolojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır. Şu anda Parkinson hastalığını değiştiren tedaviler yoktur ve tıbbi yönetim, motor semptomları kontrol altına almak için ilaç kullanmaya odaklanmaktadır. Hastalığın uzun süreli seyri, motor semptomları kontrol altına almayı amaçlayan karmaşık ilaç tedavi rejimleri gerektirebilir ve bu durum problemlili yan etkiler riski taşır. Parkinson hastalığının hareket bozukluğu, büyük ölçüde substantia nigra pars compacta'daki nöronların **seçici kaybı** nedeniyle meydana gelir, bu da striatumda dopaminin tükenmesine yol açar [100-102]. Dopaminerjik ilaçlar, dopaminin tükenmiş striatumda dopaminin etkisini yerine koymak için tasarlanmış olup, şu anda Parkinson hastalığının tedavisinde temel tedavi seçeneğidir [103].

Levodopa, Parkinson hastalığının tedavisinde temel ilaç olmuştur. Dopaminin aksine, levodopa kan-beyin bariyerini geçebilir. Beyne ulaştıktan sonra dekarboksilasyon yoluyla dopamin haline gelir ve striatumdaki presinaptik terminallerden salınarak Parkinson hastalığına özgü dopaminerjik eksikliği yerine koyar. Oral yolla alındığında, levodopanin yaklaşık %95'i mukozadaki amino asit dekarboksilaz enzimiyle dopamin'e dönüşür; ancak daha önce belirtildiği gibi dopamin kan-beyin bariyerini geçemez. Levodopanin dopamin'e dönüşümü için bir kofaktör olarak piridoksal-5-fosfat (B6 vitamini) gereklidir [104].

Levodopa tedavisi, tedaviyi sınırlayabilecek geri dönüşümlü yan etkilerle ilişkilendirilebilir. Gastrointestinal şikayetler, levodopa/karbidopa tedavisinin en yaygın yan etkilerindendir. Özellikle tedavinin başlatılmasında bulantı, iştahsızlık ve kusma

sıklıkla bildirilir. Bu etkiler, büyük ölçüde dopaminin, kan-beyin bariyerinin dışında yer alan emetik merkez olan alan postremayı aktive etmesinden kaynaklanır. Periferik dekarboksilaz inhibitörleri, periferde dopamin oluşumunu sınırlayarak, bulantı ve kusmayı azaltmada oldukça etkili bir stratejidir. Bu yan etkiler aynı zamanda şu yöntemlerle sınırlandırılabilir: (i) hastaların levodopa/karbidopa'yı yemekle birlikte alması; (ii) dozajın kademeli olarak artırılması ve tolerans gelişene kadar devam edilmesi; (iii) ek olarak karbidopa veya benserazid verilmesi; (iv) levodopa/karbidopa'nın kontrollü salım formülasyonunun kullanılması; veya (v) periferik dopamin reseptör antagonistleri olan domperidon eklenmesi [104].

Levodopa (veya dopamin reseptör agonisti) tedavisinin başlamasından birkaç yıl içinde, hastaların %50'si tedaviye bağlı istenmeyen komplikasyonlar geliştirir, bunlar arasında motor dalgalanmalar ve diskinezyalar yer alır [105]. Bu sorunlar, Parkinson hastalığının tedavisini sınırlayabilir ve genellikle artan engellilik dönemini işaret eder. Antiparkinson tedavilerinin, levodopa da dahil olmak üzere, dozajlarının artırılması bu sorunu aşılabılır, ancak aynı zamanda ilaç etkileşimleri ve yan etkiler için potansiyeli artırabilir. Yeni bir çalışmada, β -blokerlerin levodopa kaynaklı diskinezyalar üzerindeki olumlu etkisi gösterilmiştir [106], ayrıca levodopa ile tedavi edilen 5 hastanın incelendiği bir çalışmada fenitoinin levodopa kaynaklı diskinezyaları hafiflettiği, ancak levodopanın faydalı etkilerinin de azaldığı bulunmuştur [107].

2.2. QT Aralığı (Qtc) Uzamasına Neden Olan Psikotrop İlaçlar

2.2.1. Elektrokardiyogram (EKG) ve QT aralığı

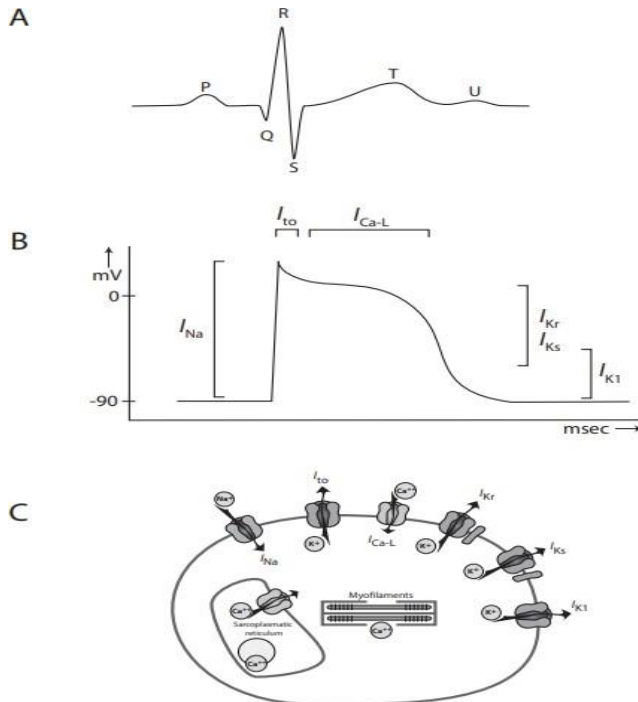
Elektrokardiyogram (EKG), en sık kullanılan kardiyolojik inceleme yöntemlerinden biridir. Bir EKG'nin uygun şekilde değerlendirilebilmesi için standartlaştırılmış talimatlara göre kaydedilmesi gerekmektedir [108]. EKG değerlendirilmesi yapılırken anormal QT aralığı ile ilişkili malign aritmi ve ani ölüm riskini değerlendirmek için QT aralığının yorumlanması oldukça önemlidir. QT aralığı, QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar ölçülür ve referans değerlerle karşılaştırma yapılabilmesi için kalp atış hızına göre düzeltilme yapılmalıdır [109]. QT aralığının bilgisayarlı analizi ve yorumlanması yaygın olarak mevcut olsa da, bu yöntemler QT aralığını aşırı veya az değerlendirebilir. Bu da gereksiz tedavilere yol açabileceği gibi uygun önlemlerin alınmasını da engelleyebilmektedir. Bilgisayarlı analiz ve yorumlama

sürecinde yanlışlıklar tespit edilmesi durumunda, EKG verileri uzmanlar tarafından manuel olarak incelenip değerlendirilmektedir [110].

QT aralığının değerlendirilmesi konusunda otomatik yardım, klinisyenler için değerlidir. İlk olarak, uzamış kalp hızı-düzeltilmiş QT aralığının (QTc) tespiti, konjenital uzun QT sendromu yatkınlığı işaret edebilmekte [111-113] veya bilinen bir QT uzatıcı ilaçla tedavi edilmesi düşünülen hastalarda, yaşamı tehdit eden torsade de pointes ventriküler taşikardisinin gelişme olasılığının arttığını ortaya çıkarabilmektedir [4,114,115]. Ayrıca QT aralıklarının manuel ölçümü, birincil sağlık hizmeti sağlayıcıları, acil servis hekimleri, psikiyatristler ve hatta aritmi uzmanı olmayan kardiyologlar için oldukça zorlayıcı bir teknik görevken [113,116,117]; bilgisayarlı QT aralığı ölçümü oldukça tekrarlanabilmekte ve uzman insan ölçümleriyle çok iyi bir şekilde korelasyon göstermektedir [118]. QT aralığı, hem QRS kompleksi hem de J-T aralığını kapsadığı için kalp depolarizasyonu ve repolarizasyonunun birleşiminin bir ölçüsüdür. Benzer şekilde, ventriküler iletim gecikmesi de genellikle (daha az derecede) QT-intervalinin uzamasıyla ilişkilidir (Şekil 2.1).

Şekil 2.1

Aksiyon potansiyeline katkıda bulunan iyon akımlarının şematik temsili; A. elektrokardiyogram (EKG) ve B ile zaman açısından hizalanmış P-QRS-T segmentleri; B. ventriküler aksiyon potansiyeli ve C'den kaynaklanan iyon akımları; C. metinde bahsedilen kalp iyon akımlarını yalnızca gösteren kardiyomiyosit



2.2.2. QTc hesabı

QT aralığı ile kalp hızı veya RR aralığı arasındaki karmaşık ilişki göz önüne alındığında, araştırma çalışmaları ve klinik değerlendirmeler için geliştirilmiş birçok QT düzeltme formülü bulunmaktadır [119]. Bazett formülü [120], Simonson'un 1961'deki uyarısına ve sonrasında birçok uzmanın bu formülün önerilmemesi gerektiğini belirtmesine rağmen [121-124], klinik uygulamada, araştırmalarda ve eğitimde hâlâ en popüler olanıdır [125-141]. QT süresinin kalp hızıyla ilişkili değişkenliğini minimize etmek ve doğru bir QTc değeri elde etmek amacıyla Fridericia [132], Framingham [133], Hodges [134] ve Rautaharju [135] formülleri gibi farklı hesaplama yöntemleri literatürde yaygın olarak kullanılmakta ve klinik uygulamalarda tercih edilmektedir [124,136-138]. Bazı formüllerin hesaplamaları Tablo 2.4'te gösterilmiştir.

Tablo 2.4

QT düzeltme formülleri

QTc	Formül
Bazett	$QTc = QT / \sqrt{RR}$
Fridericia	$QTc = QT / RR^{(1/3)}$
Hodges	$QTc = QT + 0.00175 * (Kalp\ Hızı - 60)$
Framingham	$QTc = QT + 0.154 * (1 - RR)$
Rautaharju	$QTc = QT * (120 + Kalp\ Hızı) / 180$

Bazett formülü, kalp hızı QTc hesaplamak için standart bir klinik formüldür ve $QT/\sqrt{RR}$ olarak verilir; burada QT aralığı, RR aralığının kareköküne bölünerek bir hesaplama yapılır [139]. Bazett formülü kullanılarak kalp hızı düzeltilmiş QT uzaması, bir ilacın aritmojenik potansiyelini tahmin etmek için yaygın olarak kullanılsa da, QT aralığını ölçme yöntemi ve EKG elektrotlarının seçimi gibi bu belirteçle ilgili birkaç faktörün netleştirilmesi gerekmektedir [140]. Ayrıca, belirli bir kalp atış hızında yalnızca bir EKG kullanmanın potansiyel sınırlamaları dikkate alınmalıdır. Çünkü herhangi bir kalp atış hızı düzeltme formülü, QTc aralığını değerlendirmede bir hata oluşturma olasılığı taşıyabilmektedir [141]. Ayrıca, bazı ilaçların QT uzatma etkisi kalp atış hızına bağlıdır [142,143].

Yapılan bir çalışmada, Bazett formülünün elle ölçülen QT uzamasını tespit etmede %54'lük bir duyarlılığa sahip olduğu, Fridericia formülünün ise %100 duyarlılığa sahip olduğu bulunmuştur [144]. Ancak Fridericia yöntemi daha yüksek kalp hızlarında güvenilir olmadığı belirtilmektedir. Bazett ve Fridericia formülleriyle ilişkili yanlışlıkları gidermek için, 1983 yılında Hodges kalp atış hızını (HR) içeren bir düzeltme içeren doğrusal bir QTc formülü geliştirmiştir [90]. Sonrasında 1992 yılında Framingham formülü yayınlanmıştır [133]. Üst normal sınırlarda QTc'nin hız bağımlı eğilimini en aza indirmek için ise 2014 yılında Rautaharju formülü geliştirilmiştir [145].

2.2.3. QT uzaması

QT aralığının normal sınırları konusunda tüm uzun veya kısa QT sendromu hastalarını sağlıklı bireylerden kesin olarak ayıran tek bir eşik değeri bulunmamaktadır. Bunun nedeni, aslında normal QT aralığına sahip birçok QT sendromu hastasının varlığıdır. Bu bireyler, QT genlerinden birinde patojenik bir mutasyon taşıyıcısı olsalar da, modifiye edici genlerin etkisiyle sonuçta normal bir QT aralığı göstermektedirler [146]. Bu durum, bu bireylerin aritmi veya ani ölüm açısından hafifçe artmış bir risk taşımadığını ya da QT uzamasına neden olan ilaçlara karşı kritik bir QT uzaması sergilemeyeceklerini ifade etmemektedir [147]. Ayrıca, bu hastaların ağır şekilde etkilenmiş çocuklara veya kardeşlere sahip olma ihtimali bulunmaktadır. Aile taraması sırasında uzun QT sendromundan şüphelenilen bireylerde, 430 ms'lik bir sınır değeri, uzun QT sendromu olan ve olmayan bireyleri ayırt etmek için en uygun değer olarak öne çıkmaktadır [148].

Bir popülasyonda QT aralığının üst ve alt %2,5'lik persantil değerlerini çok uzun veya çok kısa olarak belirlendiğinde, mevcut popülasyon çalışmaları, erkekler için normal QTc değerlerinin 350 ile 450 ms arasında, kadınlar için ise 360 ile 460 ms arasında olduğu belirtilmektedir [149]. Özellikle çok kısa veya uzun QT aralığına sahip hastalar, aritmi riskinin en yüksek olduğu grup olmaktadır. Priori ve ark. tarafından [150,151], konjenital uzun QT sendromu hastalarında aritmi riskinin önemli ölçüde arttığı eşik değeri olarak 500 ms kabul edilmektedir. Bu eşik değeri, edinilmiş uzun QT sendromu hastaları için de kullanılması mümkündür. Kısa QT sendromu için ise bu değeri yaklaşık 330 ms civarındadır [152].

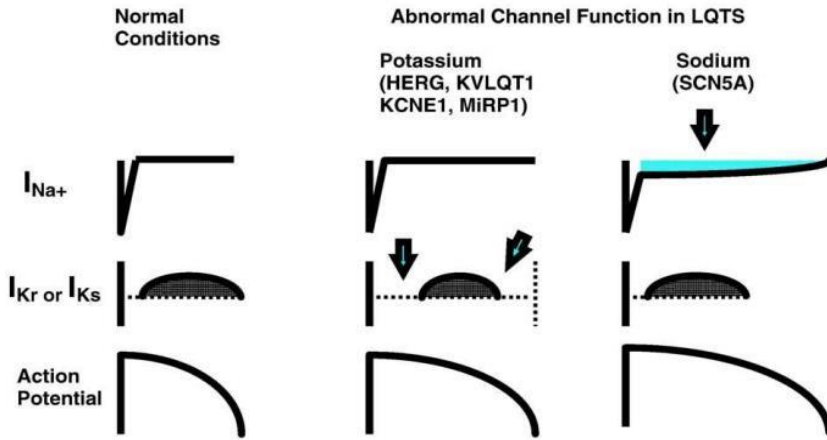
Uzun QT sendromu (LQTS), QT uzaması ve senkop, kardiyak arrest veya ani ölüm eğilimi ile karakterize edilen, torsade de pointes (TdP) polimorfik ventriküler taşikardi

ile ilişkili bir kalıtsal bozukluktur ve ventriküler fibrilasyona dönüşebilir [153,154]. LQTS'nin genel nüfusta 1:3000 ile 1:5000 arasında bulunduğu tahmin edilmektedir. Çoğu olgu (%85 civarı) ebeveynlerden birinden kalıtsal olarak bulunurken, etkilenen hastaların yaklaşık %15'i sporadik de novo olgulardır [155].

Uzun QT sendromu, esas olarak potasyum ve sodyum iyon kanalı genlerinde veya kanal ile ilgili proteinlerdeki mutasyonlar tarafından tetiklenmekte ve bu da miyokard hücrelerinin pozitif aşırı yüklenmesine yol açarak miyokardın çeşitli katmanlarında ve bölgelerinde heterojen repolarizasyon uzamasına neden olmaktadır [156]. Şematik olarak Şekil 2'de gösterildiği gibi, potasyum dış akımındaki bir azalma, miyokard hücrelerinin pozitif aşırı yüklenmesine yol açmakta ve geç sodyum akımı aracılığıyla sodyum iyonlarının içeri sızması da miyokard hücrelerinin pozitif aşırı yüklenmesine neden olarak aksiyon potansiyeli süresinin uzamasına yol açmaktadır [155].

Şekil 2.2

LQTS'de potasyum dış akımının bozulması ve sodyum kanalının uygunsuz işlev kazanımı nedeniyle miyokard hücrelerinin pozitif aşırı yüklenmesinin şematik diyagramı



Son yıllarda LQTS ile ilişkili bir dizi gen tanımlanmıştır [157,158]. LQTS hastaları arasında genetik test yapılanların yaklaşık üçte ikisinde belirli bir gen mutasyonu tespit edilirken, geri kalan üçte birlik kısmı henüz bilinmeyen genlerden kaynaklanmaktadır. Pozitif genotiplenmiş olanlar arasında, LQT1 ve LQT2, LQTS vakalarının yaklaşık %90'ını oluştururken, LQT3 muhtemelen yaklaşık %5 ila %8'ini oluşturur [159]. LQTS'nin geri kalan türleri son derece nadirdir, ancak repolarizasyon süreci hakkındaki bilgilere büyük katkıda bulunurlar [155].

Tüm bunların yanısıra birçok ilaç ventriküler repolarizasyonu uzatmakta, bu da EKG’de uzamış bir QT aralığına ve TdP olarak bilinen polimorfik ventriküler taşiaritmiyi potansiyel olarak ortaya çıkarabilmektedir. TdP genellikle kendiliğinden sınırlıdır ve tipik olarak konvülsiyonlar, baş dönmesi ve senkop ile kendini göstermektedir. Ancak, ventriküler fibrilasyona ve ani kalp ölümüne yol açabilmektedir [160].

2.2.4. QTc uzatan psikotrop ilaçlar

QT aralığını uzatan ilaçlar, kalp potasyum kanallarına (IKr, ilişkili genetik lokus olan insan ether-a-go-go ile ilişkili gen nedeniyle hERG kanalları olarak da bilinir) bağlanmakta ve sonuç olarak, kardiyomiyositlerden potasyum çıkışının bloke edilmesi repolarizasyon fazını uzatmaktadır. Kongenital uzun-QT sendromunda (LQTS 2), IKr genindeki bir mutasyon QT aralığının uzamasına neden olmaktadır [161]. Sınıf IC ve sınıf III antiaritmik ilaçlar (sotalol, flekainid, propafenon) kullanıldığında, TdP riski QT aralığının uzama süresi ile ilişkilidir. Ancak, diğer repolarizasyon uzatıcı ilaçlar için böyle bir korelasyon yoktur. Doza bağlı QT uzaması, özellikle klasik antipsikotik ilaçlar ve trisiklik antidepresanlar için tanımlanmıştır, ancak bu ilaçlar TdP riskini mutlaka artırmaz. Sertindol buna örnek teşkil etmektedir [161,162].

Thioridazin'in QTc aralığını en fazla uzattığı, ardından pimozid ve haloperidolun geldiği bulunmuştur [163]. Patolojik QTc uzamasının riski dozla artmaktadır. Bu üç ilacın diğer psikiyatrik ilaçlara göre TdP riskini artırdığı da bilinmektedir [164,165]. Bu nedenle, tioridazinin yalnızca ikinci basamak antipsikotik ilaç olarak kullanılması önerilmektedir [164]. Düşük potansiyelli antipsikotik ilaçlar olan klorpromazin ve levomepromazin'in yalnızca yüksek dozlarda (100 mg) verildiğinde QTc aralığını uzattığı bildirilmiştir [166]. Ancak genel olarak, TdP riski antipsikotik ilaçlarla kardiyak ilaçlara göre çok daha düşüktür [162].

Johnson & Johnson tarafından derlenen haloperidolün bildirilen yan etkilerinin bir analizinde, aralarında 73 TdP vakasının bulunduğu 229 anormal derecede uzun QTc aralığı vakası tespit edilmiştir. On bir (15%) TdP vakası ölümcül olmuş olup ve bu ölümlerin 8'i (73%) haloperidol intravenöz olarak verildikten sonra meydana gelmiştir [167]. Başka bir çalışmada, yoğun bakım ünitesinde sedasyon amacıyla intravenöz olarak haloperidol verilen 268 hastadan 8'inde (%3.6) TdP gelişmiş; bunların 7'sinin 24 saatlik bir süre içinde 35 mg'dan fazla haloperidol (aralık: 9 ila 400 mg) aldığı tespit edilmiş ve yüksek intravenöz haloperidol dozlarından sonra TdP insidansı %11 olarak

hesaplanmıştır [168]. 65 yaş üstü 37 hastayı (yüzde 80'i kadın) içeren başka bir retrospektif çalışmada, psikotropik ilaçlarla tedavi edilirken patolojik QTc uzaması, TdP olayları veya ani ölüm gelişen hastalarda intravenöz olarak uygulanan haloperidolun vakaların yüzde 38'inde kullanıldığı tespit edilmiştir [169]. Haloperidol verilen psikiyatri yoğun bakım hastalarının yer aldığı bir kohort çalışmasında, ağız yoluyla verilen 375 hastanın %4,3'ünde patolojik QTc uzaması (doz: $15,9 \pm 12,6$ mg) ve intravenöz verilen 47 hastanın %17'sinde (doz: $16,0 \pm 10,5$ mg) patolojik QTc uzaması görülmüştür [163]. Özetle, yüksek intravenöz haloperidol dozlarının TdP riskini artırdığı sonucuna varılabilmektedir [160].

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 2015 yılında yaptığı bir açıklamada intravenöz olarak uygulanan haloperidol ile bağlantılı olarak kardiyak aritmi riski konusunda uyarıda bulunmuştur [170]. Ayrıca, haloperidol enjeksiyon çözeltisinin ürün özellikleri özeti değiştirilmiş ve yalnızca intramüsküler olarak verilmesi gerektiği, intravenöz olarak verilmemesi gerektiği belirtilmiştir. Endikasyon dışı intravenöz uygulamanın klinik olarak gerekli olduğu durumlarda, bu yalnızca QTc uzaması ve şiddetli kalp ritim bozukluklarının tespiti için sürekli EKG izlenimi altında yapılması önerilmektedir [171].

Yeni antipsikotik ilaçlar arasında, sertindol ve ziprasidon QTc'yi en belirgin şekilde uzatan ilaçlardandır. QTc aralıklarının 500 ms veya daha uzun olma sıklığı sertindol ile %3,1-%7,8 ve ziprasidon ile %0,06 olarak belirtilmektedir [165]. Orta dereceli QTc uzaması, özellikle yaşlı hastalarda, tedavi dozlarında bile risperidon tedavisi altında bazen görülmektedir. Yavaş CYP2D6 metabolize edenler ve fluoksetin, paroksetin, bupropiyon ve duloksetin gibi CYP2D6'yı inhibe eden diğer ilaçları aynı anda alan hastalar, özellikle yüksek risk altındadır [171]. Paliperidonun klinik çalışmaları, uzatılmış salım preparatı kullanıldığında çok daha az şiddetli olan orta dereceli QTc uzamasını ortaya koymuştur [172]. Klinik onay çalışmalarında, ketiapin yalnızca hafif QTc aralığı uzaması ile ilişkilendirilirken, klozapin hiçbirisi ile ilişkilendirilmemiştir [173,174]. Retrospektif bir çalışmada, klozapin tedavisi gören 61 hastadan 2'sinin QTc aralığı 500 ms veya daha uzun süreli olarak tespit edilmiştir [175]. Ancak, klozapinin miyokardit yapabileceği ve bu nedenle diğer ilaçların QTc uzatma etkisine karşı hastaları duyarsızlaştırabileceği de belirtilmektedir [176].

Amisulprid zehirlenmesi vakalarını içeren retrospektif bir çalışmada, çok yüksek oranda patolojik QTc uzaması (83 hastanın %73'ü, dozlar 4-80 mg arasında değişiyor) ve %7 oranında TdP olayı ortaya koyulmuştur [165,176]. Olanzapin ve zotepinin de yalnızca aşırı dozlarda verildiğinde QTc aralığını patolojik bir ölçüde uzattığı bulunmuştur [165,177]. Straker ve ark. yaptığı çalışmada, aripiprazol QTc aralığı üzerinde minimal uzama göstermiştir [178]. Şizofreni hastası kadınları içeren prospektif bir çalışma, bir antipsikotik ilaç (haloperidol, klozapin, risperidon veya olanzapin) ile diğer antipsikotik ilaçlar veya antidepresanların (SSRI, mirtazapin, venlafaksin veya klomipramin) kombinasyonu ile QTc aralığını 24 ± 21 ms uzattığını, oysa bir antipsikotik ilaçla monoterapinin hiç uzatmadığını (değişim, -1 ± 30 ms) ortaya koymuştur [179].

FDA'nın İstenmeyen Olay Bildirim Sistemi'ne (AERS) (2004–2007) yapılan 1665 spontan TdP vakası raporunun analizi, TdP ile en sık ilişkilendirilen antipsikotik ilaçların ziprasidon (28 vaka), haloperidol (18 vaka), risperidon (19 vaka) ve ketiapin (14 vaka) olduğunu ortaya koymuştur [180].

Klozapin tedavisi altında iki TdP vakası bildirilmiştir; her ikisinde de klorpromazin, QTc'yi uzatabilen başka bir ilaçla (bir vakada pimozid, diğerinde klonazepam) kombinasyon halinde verilmiştir [162,174]. Sulpirid ile ilgili olarak, bir tedavi dozunda [181] ve bir zehirlenme durumunda [182] TdP vakası bildirilmiştir; sertindol zehirlenmesi ile ilişkili olarak iki TdP vakası bildirilmiştir [165]. TdP'nin bugüne kadar olanzapin, aripiprazol veya zotepin ile ilişkili olduğu bildirilmemiştir [167]. Bu nedenle, yaygın olarak reçete edilen bir antipsikotik ilaç olan olanzapinin TdP'ye neden olma olasılığı düşük görünmektedir. Ancak, antipsikotik ilaçlar ve diğer psikiyatrik ilaçlar kombinasyon halinde verildiğinde QTc uzamasının daha yaygın olduğu ve TdP riskinin daha yüksek olduğu gözlenmektedir [179].

İmipramin, amitriptilin, nortriptilin, desipramin, maprotilin ve doksepin QTc'yi belirgin şekilde uzatabilirken, klinik çalışmalar klomipramin, mirtazapin ve trazodon [167,183] kullanımıyla yalnızca hafif QTc uzaması olduğunu ve bu durumun çoğunlukla trazodonun [184,185] aşırı dozlarında görüldüğünü ortaya koymuştur. Seçici monoamin geri alım inhibitörlerinin (SSRI'lar, venlafaksin, duloksetin, reboksetin) onay çalışmalarında, bu ilaçların terapötik dozlarının QTc aralığı üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamıştır. Bununla birlikte, ilaç onayından sonra yayımlanan vaka raporları ve toksikolojik veritabanlarının analizi, fluoksetin, sitalopram veya venlafaksin ile toksik

dozlarda tedavi altında veya birden fazla ek risk faktörü mevcut olduğunda QTc uzamasının ortaya çıkabileceğini göstermiştir [167,183,186]. 1,2 mmol/L'nin üzerindeki konsantrasyonlarda lityum, QTc aralığını belirgin şekilde uzatabilmektedir [187].

2004'ten 2007'ye kadar FDA'nın AERS'ine kendiliğinden bildirilen TdP vakaları arasında en sık reçete edilen antidepresanlar sitopram (12 vaka), fluoksetin (12 vaka), paroksetin (11 vaka) ve mirtazapin (10 vaka) şeklindedir; ancak bu ilaçlar aynı dönemde en sık reçete edilen antidepresanlardır [180]. 1991'den 2006'ya kadar İsveç İlaç Bilgi Sistemi'ne (SWEDIS) bildirilen 88 TdP vakası arasında ise, terapötik dozların altında olan sitopram ilişkili 9 vaka (%10) bulunmakta olup bunların 5'inde, TdP'den sorumlu olabilecek tek ilaç sitopram olarak tespit edilmiştir [8]. Sitopram [188-191], fluoksetin, paroksetin [186] ve trisiklik antidepresanlar [192-197] ile tedavi edilen TdP vakalarına dair daha fazla bireysel vaka raporu yayımlanmıştır, ancak bunlar her zaman ek risk faktörleri, zehirlenme veya TdP riskini artırdığı bilinen diğer ilaçlarla kombinasyon bağlamında olmuştur. Yayımlanan vaka raporlarının sayısı, TdP riskinin yeterli bir tahminini sağlayamaz olsa da, en azından SSRI'lerle, özellikle sitopram, fluoksetin ve paroksetin ile tedavinin, ek risk faktörleri mevcut olduğunda veya bu ilaçlar aşırı dozda verildiğinde TdP'ye neden olabileceği sonucuna varılabilmektedir [160].

Metadon, doz bağımlı bir şekilde QTc'yi uzatabilir, bazen sotalol kadar belirgin bir şekilde, özellikle de ilacın protein bağlanması düşük olduğunda, yetersiz beslenen kanser hastaları ve uyuşturucu bağımlıları gibi kişilerde risk yüksektir [198,199]. QTc aralıkları başlangıçta normal olan 154 opioid bağımlı hastayı içeren randomize, çift kör bir çalışmada, R-enantiomeri (levometadon) olarak verildiğinde bile QTc'nin patolojik olarak uzayabileceği ortaya koyulmuştur. Levometadon alan hastaların %28'inin ve metadon alan hastaların %23'ünün QTc aralıklarının 470 ms'den uzun olduğu belirtilmiştir [200]. Metadon, AERS'ye bildirilen TdP olayları ile en sık ilişkilendirilen ilaçlar arasında olup ve 83 vakaya neden olmuştur [180]. Metadon değişimi alan hastalarda TdP vakalarının 40'ının analizi, çoğu vakada yüksek dozda metadon, metadon metabolizmasını etkileyen veya TdP riskini artıran eşzamanlı ilaçlar, HIV enfeksiyonu, hipokalemi, karaciğer sirozu, böbrek yetmezliği ve kalp hastalığı gibi ek risk faktörlerinin mevcut olduğunu ortaya koymuştur [201].

2.3. Psikotrop İlaçlar ile Gözlenen Olası İlaç-İlaç Etkileşimleri

2.3.1. Antipsikotikler ile gözlenen olası ilaç-ilaç etkileşimleri

Antipsikotikler, birçok psikiyatrik bozuklukta hem monoterapi hem de kombine tedavi olarak kullanılmaktadır. Ancak antipsikotiklerle eşzamanlı tedaviler, bazı farmakokinetik etkileşimlere yol açabilir. Büyük dağılım hacimleri, lipofilik özellikleri ve yüksek protein bağlanma oranları nedeniyle, çoğu antipsikotiklerin metabolik atımı son derece yavaştır [202].

Birinci nesil antipsikotikler olarak bilinen fenotiyazinler gibi maddeler, başlıca CYP2D6 tarafından biyotransformasyona uğramaktadır [203]. Etkili bir CYP2D6 inhibitörü, örneğin paroksetin ile kullanımda antipsikotik konsantrasyonunda artışlar meydana gelebilir [203]. Bazı fenotiyazinler, CYP2D6'nın substratları olmanın yanı sıra, doz bağımlı olarak CYP2D6 inhibisyonu da yapabilmektedirler [203].

Butirofenon yapısında olan haloperidol, CYP3A4 ve UDP glukuronidasyon yoluyla metabolizmaya uğrar ve CYP2D6'nın orta düzeyde bir inhibitörüdür [205-207]. Haloperidol ile CYP3A4 inhibitörlerini içeren çalışmalara bakıldığında, haloperidol plazma konsantrasyonlarında yalnızca küçük artışlara yol açtığı ve etkilere neden olmadığı gözlenmiştir [207]. Ancak, CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte haloperidolün verilmesi durumunda, haloperidol seviyelerini önemli ölçüde azaltarak istenmeyen klinik sonuçlara, semptomların kötüleşmesine veya nüksüne neden olduğu gösterilmiştir [207]. Birçok fenotiyazin ve haloperidol, P-glikoprotein (P-gp) inhibitörleri olarak tanımlanmıştır [208]. Bu nedenle verapamil veya rifampin gibi P-gp'nin bilinen inhibitörleri ve indüktörleri olan ilaçlarla eşzamanlı uygulanması, bu ilaçların farmakokinetik özelliklerini değiştirebilmektedir [209].

Çoğu ikinci nesil antipsikotiklerle ilgili ilaç etkileşimleri, CYP450'ler tarafından biyotransformasyondaki değişiklikleri içeren metabolik düzeyde gerçekleşmektedir [210]. Klozapin ve aktif metaboliti nor-klozapin, esas olarak CYP1A2 tarafından metabolize edilir, ancak diğer CYP'ler de biyotransformasyonunda rol oynamaktadır [211]. Klinik olarak önemli ilaç etkileşimleri, CYP1A2'nin güçlü inhibitörleri olan florokinolonlar veya fluvoksamin alan hastalarda bildirilmiştir [212,213]. Tersine, CYP1A2'nin ilaç veya kimyasal aracılı indüksiyonuyla klozapin serum seviyelerininin de önemli ölçüde düşürdüğü bildirilmiştir [211]. Aripiprazol ve risperidon metabolizasyonu öncelikli olarak CYP2D6 ve 3A4 tarafından gerçekleşmektedir [202].

Olanzapin, CYP1A2 ve UGT aracılığıyla metabolizmaya uğramaktadır, CYP2D6'nın katkısı minimaldir [210]. Olanzapin, CYP1A2'nin güçlü inhibitörleri veya indüktörleri olan ilaçlarla, fluvoxamin ve karbamazepin gibi, etkileşim göstermektedir [202]. Ayrıca, siprofloksasin ile serum olanzapin seviyelerinin yükseldiği ve uzamış QT aralıklarına yol açtığı bildirilmiştir [214,215].

İloperidon esas olarak CYP2D6 tarafından metabolize olmaktadır, az miktarda 3A4 aktivitesi bulunmaktadır ve çalışmalar, CYP2D6 inhibitörlerinin iloperidon ve metabolitinin atılımını önemli ölçüde azalttığını, bu durumun QTc uzaması açısından potansiyel olarak önemli riskler taşıdığını göstermektedir [216]. Lurasidon, CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilir ve hem enzim indüktörleri hem de inhibitörleri ile oldukça önemli etkileşimler meydana gelmektedir. Ketokonazol ve diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri, AUC'de neredeyse 10 kat artışa neden olduğu için kontrendikedir [217]. Rifampin gibi güçlü indükleyiciler, lurasidonun atılımını artırabilir [217]. Hem ziprasidon hem de paliperidon, CYP450 sistemi aracılığıyla ilaç-ilaç etkileşimleri için en az potansiyele sahip ilaçlardandır [209].

Birçok ikinci nesil antipsikotik de P-gp için substrattır ve P-gp inhibitörleri ile birlikte uygulanmaları, artmış advers reaksiyonlara neden olabilmektedir. Ayrıca olanzapin, ketiapin, klozapin, risperidon ve paliperidon gibi ilaçların P-gp inhibitörleri olduğu gösterilmiştir [218,219].

2.3.2. Antidepresanlar ile gözlenen olası ilaç-ilaç etkileşimleri

Trisiklik antidepresanlar (TCA'lar) 4 ana CYP450 (1A2, 2C9/19, 2D6 ve 3A4) tarafından biyotransformasyona uğrarlar, ancak CYP2C19'un inhibisyonunu içeren klinik olarak önemli bazı etkileşimler de bildirilmiştir [220,221]. İkincil TCA'lar (desipramin ve nortriptilin) CYP2D6'nın zayıf inhibitörleridir ve sınırlı ilaç etkileşimlerine sahiptir, ancak üçüncül TCA'lar (amitriptilin ve imipramin) CYP2C19'un güçlü inhibitörleridir [221]. Klinik olarak önemli olan ilaç etkileşimleri genellikle CYP450'yi inhibe eden diğer ilaçlarla (örneğin, paroksetin) birlikte verildiğinde gözlenmekte olup TCA'nın atılımında azalmaya yol açmaktadır [221]. Ancak, TCA'lar ve SSRI'ların eşzamanlı kullanımı, TCA dozları uygun şekilde titrasyon edildiği sürece güvenle kullanılabilir [222].

Çoğu ikinci nesil antidepresan (SSRI'lar), CYP450 izoenzimleri tarafından metabolize olurlar ancak TCA'lardan farklı olarak, daha yeni antidepresanlar nispeten geniş bir

terapötik indekse sahiptirler. Bu da enzim inhibitörleri veya indüktörleri ile birlikte uygulandıklarında yan etkilerin şiddetini sınırlamaktadır [223,224]. Ancak, birçok ikinci nesil antidepresan, özellikle SSRI'lar, CYP450 izoenzimlerini önemli ölçüde inhibe ederek klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerine neden olabilmektedir [225,226]. Fluoksetin ve paroksetin gibi SSRI'lar CYP2D6'nın güçlü inhibitörleridir, ancak fluvoksamin CYP1A2 ve CYP2C19'un güçlü inhibitörüdür ve bu nedenle özellikle ilaç ilaç etkileşimlerine neden olma olasılıkları yüksektir [226]. Sertralin, sitalopram ve essitalopram gibi SSRI'lar, genellikle olağan terapötik dozajlarda CYP450 durumunda önemli değişikliklere olmamaktadırlar [209].

Seçici serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRIs) venlafaksin ve duloksetin, CYP2D6 üzerinde zayıf ila orta düzeyde inhibitör etkiler göstererek sınırlı ilaç etkileşim potansiyeline sahiptir. Norepinefrin-dopamin geri alım inhibitörü bupropion, CYP2B6 aracılığıyla metabolizasyona uğrar ve CYP2D6'da orta düzeyde inhibitör etkilere sahiptir [227]. Diğer antidepresanlardan mirtazapin ve reboxetin gibi ilaçların, klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerine yol açtığı bildirilmemiştir [227-231]. Karışık serotonin antagonisti olan nefazodon, CYP3A4 aracılığıyla metabolizmaya uğrar, ancak aynı zamanda enzimin güçlü bir inhibitörüdür [232].

Farmakokinetik etkileşimlere ek olarak, antidepresanların klinik olarak önemli farmakodinamik etkileşimlere de dahil olduğu bildirilmiştir. Yükselmiş TCA konsantrasyonlarıyla ilişkili farmakodinamik etkiler deliryum, ağız kuruluğu, sedasyon, taşikardi gibi istenmeyen durumların artışına neden olabilmektedir. Ayrıca SSRI'lerle birlikte kullanıldığında ciddi kardiyak etkiler bildirilmiştir [233-235]. SSRI'lerin kumarin antikoagülanları ile birlikte kullanımı da, gastrointestinal dışı kanama olayları nedeniyle artan hastaneye yatışlarla ilişkilendirilebilmektedir [236]. Hastalarda yaşamı tehdit etme potansiyeli olan serotonin sendromu durumu ise, TCAs, SSRIs monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ve mirtazapin gibi serotonin artırıcı ilaçların eşzamanlı kullanımı ile ortaya çıkabilir, ancak linezolid, meperidin, subkutan olmayan sumatriptan ve tramadol gibi diğer psikotropik olmayan ilaçlarla da ilişkilendirilmektedir [222,237].

2.3.3. Anksiyolitik ve hipnotik ilaçlar ile gözlenen olası ilaç-ilac etkileşimleri

Benzodiazepinler (BZD), farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri açısından belirgin farklılıklar gösterir. BZD'leri içeren yaygın ilaç ilaç etkileşimleri genellikle farmakolojik etkilerinde bir artışa neden olmaktadır. Artırılmış farmakodinamik etkiler

(yani diğ er GABA etkili ajanlarla sinerjizm) ya da farmakokinetik etkileşimler (yani CYP450 metabolizmasının inhibisyonu) yoluyla serum BZD konsantrasyonları yükselebilmektedir. CYP3A4 sistemi,  oğ u BZD'nin metabolizmasından birincil olarak sorumludur. Ardından CYP2C19 gelmektedir [238]. Lorazepam, oksazepam ve temazepam gibi 3-hidroksibenzodiazepinler, Faz II konjugasyon reaksiyonlarına girerler. Bu nedenle CYP450 etkileşimlerinden etkilenmezler [239]. Birçok BZD, depresyon veya anksiyete bozukluklarının tedavisinde antidepresanlarla birlikte verilmektedir. Ancak bu ilaçların bir oğ u CYP3A4'  inhibe ederek BZD'lerin serum konsantrasyonlarını artıracak olmaktadır [238]. Sertralin, sitalopram ve essitalopram gibi SSRI'ların BZD farmakokinetiğ i üzerinde sınırlı etkisi vardır. Nefazodon gibi diğ er antidepresanların da BZD farmakokinetiğ ini önemli ölçüde değ iştirdiğ i, genellikle BZD dozunun azaltılmasını gerektirdiğ i g sterilmişt ir [240,241]. Venlafaksin, mirtazapin, duloksetin ve reboksetin gibi diğ er antidepresanların BZD'lerle sınırlı ilaç ilaç etkileşim potansiyeli bulunmaktadır [242].

2.3.4. Duygu-durum dengeleyiciler ile gözlenen olası ilaç-ilaç etkileşimleri

Klinik olarak önemli olan etkileşimler, antiepileptik ilaçlarla duygu-durum dengeleyici olarak kullanılan ilaçların CYP450 sistemi aracılığ ıyla metabolizmasının indüksiyonu veya inhibisyonunu içermektedir. Valproik asit, karbamazepin, lamotrijin ve topiramet gibi antiepileptikler, ruh hali bozukluklarında genellikle monoterapi veya ek tedavi amacıyla rutin olarak kullanılmaktadır [243]. Valproik asit, CYP2C9 ve UGT inhibitörüdür bu nedenle bu metabolik yolları içeren birçok substratın serum konsantrasyonlarını artırabilir [243]. Benzer şekilde, bazı ilaçlar da valproik asit seviyelerini değ iştirerek etkinliğ in azalmasına veya yan etkilerin artmasına neden olabilmektedir [244]. Karbamazepin, CYP450 ve UGT metabolik enzimlerinin güçlü bir indükleyicisidir [243]. Ayrıca karbamazepin konsantrasyonları, makrolid antibiyotikler, verapamil ve ketokonazol gibi ilaçlar tarafından da artırılabilir [244].

Lityumla ilgili ilaç etkileşimleri, eşzamanlı olarak verilen ilaçlar tarafından lityumun dağ ılımında veya eliminasyonunda değ işiklikler içerebilmektedir. Proksimal tübülde sodyumun böbrek reabsorpsiyonunu inhibe eden ilaçlar (yani osmotik diüretikler) lityum konsantrasyonlarının azalmasına neden olabilmektedir [245]. Teofilin ve verapamil gibi diğ er ilaçların da lityum atılımını artırdığ ı g sterilmişt ir [243]. Aksine, birçok ilaç lityumun böbreklerden atılımını inhibe ederek lityum seviyelerinin

yükselmesi ve olası nörotoksisite riskini artırdığı gösterilmiştir. Tiyazid diüretikler, NSAİİ'ler, ACE inhibitörleri, furosemid ve karbamazepin gibi ilaçlar, lityum serum konsantrasyonlarını artırabilmektedir [243,246,247]. Antidepresanlar ve antipsikotiklerle birlikte verilen lityumun da tremoru kötüleştirdiği gösterilmiştir [248].

2.3.5. Antidemans ilaçlar ile gözlenen olası ilaç-ilac etkileşimleri

Memantin ile ilgili ilaç-ilac etkileşimleri açısından, memantinın zayıf bir dopaminerjik agonist olduğu ve atropinik etkiler gösterdiği dikkate alınmalıdır. Memantin, aynı reseptör (NMDA) sistemi üzerinde etkili olan bileşiklerle (amantadin, ketamin, deksrometorfan) birlikte kullanılmamalıdır, çünkü farmakotoksik psikoz riski bulunmaktadır [249]. Ayrıca, memantin ve fenitoin kombinasyonuna ilişkin olası bir risk hakkında yayımlanmış bir vaka raporu mevcuttur [250].

Ayrıca, memantin ile aynı böbrek katyonik taşıma sistemini kullanan ajanlarla (amantadin, simetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin ve nikotin gibi) birlikte kullanıldığında memantinın plazma seviyeleri artabilmektedir [250]. Memantin ile birlikte kullanıldığında serum hidroklorotiyazid seviyeleri düşebilir ve varfarin ile tedavi edilen hastalar, uluslararası normalize oranı (INR) veya protrombin zamanında olası artışlar açısından izlenmelidir [250].

Donepezilin terapötik konsantrasyonlarının, CYP-2D6 için elde edilen en düşük Ki değerinden 280 kat, CYP-3A4 ile gözlemlenen Ki değerinden ise neredeyse 800 kat daha düşük olduğu hesaplanmıştır [251]. Bu durum, donepezilin bu izoenzimler üzerinde minimal inhibitör aktiviteye sahip olduğunu ve dolayısıyla bu enzimler tarafından metabolize edilen veya bunları etkileyen diğer ilaçlarla klinik olarak anlamlı etkileşimler yaşanma olasılığının düşük olduğunu göstermektedir [252].

Sağlıklı gönüller üzerinde yapılan çalışmalar, simetidinın (spesifik olmayan bir CYP inhibitörü) [253] ve ketokonazolün (spesifik bir CYP-3A4 inhibitörü) [254] donepezilin CYP aracılı ilaç etkileşimleriyle ilişkili olmadığını doğrulamıştır. Ayrıca, CYP-2D6 ve CYP-3A4 tarafından metabolize edilen risperidon ile yapılan benzer bir farmakokinetik çalışma [255,256], donepezilin risperidon ve diğer ilaçlarla klinik olarak anlamlı ilaç-ilac etkileşimlerine neden olma olasılığının düşük olduğunu göstermiştir.

In vitro çalışmalar, donepezilin furosemid, digoksin veya varfarinin insan albüminine bağlanmasını etkilemediğini göstermektedir. Benzer şekilde, bu ilaçlar da donepezilin

bağlanmasını etkilememektedir [257]. Bu bulgular, sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda doğrulanmış olup, donepezilin digoksin [258] ve varfarin [259] ile etkileşime girmediği gösterilmiştir. Ayrıca, dar terapötik indekse sahip bir bronkodilatör olan teofilinin farmakokinetik profili de donepezil ile birlikte uygulanmasından etkilenmemektedir [260]. Bu nedenle, donepezilin yüksek oranda proteine bağlanmasına (%96) rağmen, protein bağlanmasının inhibisyonuna bağlı ilaç-ilaç etkileşimlerinin meydana gelmesi olası görünmemektedir [261].

Donepezil tedavisi sonrası gastrointestinal advers etkiler (GI AE'ler) açısından, aspirin veya diğer NSAİİ'lerin eşzamanlı kullanımı risk oranlarını anlamlı şekilde artırmamıştır [262].

Beta-blokerler ve kolinesteraz inhibitörleri birlikte kullanan hastalarda teorik olarak artmış bradikardi riski bulunmaktadır; ancak, aynı ABD açık etiketli donepezil denemesinden elde edilen verilerin analizine göre, beta-blokerler, nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri veya digoksin ile birlikte yapılan tedavinin, donepezil tedavisi gören Alzheimer hastalarında klinik olarak anlamlı bradikardi gelişme riskini anlamlı bir şekilde artırmadığı gösterilmiştir [262]. Ayrıca, yüksek oranda komorbidite ve eşzamanlı ilaç kullanımı olan çok hasta bir vasküler demans grubunda, plasebo ve donepezil grupları arasında kardiyovasküler advers etkiler (AE'ler) bakımından herhangi bir fark bulunmamıştır [263,264].

Rivastigminin plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür ve metabolizması ağırlıklı olarak karaciğer esteraazları tarafından gerçekleştirilir. Bu nedenle, karaciğer mikrozomal (sitokrom P450) enzimleri tarafından metabolize edilmez (in vitro çalışmalarda sitokrom P450 izoenzimlerine zayıf bağlandığı gösterilmiştir) [265]. Bu özellikleri nedeniyle, klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri yaşanması olası değildir.

Rivastigmin, kolinesterazlar tarafından metabolize edildiği ve kolinesteraz inhibisyonuna neden olduğu için kolinerjik sisteme etkisi olan ilaçlarla etkileşime girmesi beklenebilir. Ancak, rivastigminin dekarbamilasyonu, tiyoridazin, haloperidol ve fluoksetin gibi butirilkolinesterazı inhibe eden ajanlar tarafından etkilenmemiştir [265].

2.3.6. Opioid analjezikler ile gözlenen olası ilaç-ilaç etkileşimleri

Opioid analjezikler, akut ve kronik ağrı için yaygın olarak reçete edilmektedir. İlaç metabolize edici enzimler ve taşıyıcılar ile opioidlerin etkileşimlerini daha iyi anlamak, potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri hakkında daha fazla bilgi sağlayacak ve opioidlerin güvenliği ve etkinliğini garanti etmekte yardımcı olabilir [266].

Sağlıklı erkek gönüllülerde yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, rifampin 600 mg/gün 13 gün süreyle oral morfin 10 mg'ın analjezik etkileri ve farmakokinetiği üzerindeki etkisi incelenmiştir. Rifampin'in birlikte verilmesi, morfinin ortalama AUC ve C_{max}'ını sırasıyla %27.7 ve %40.7 oranında önemli derecede azaltmış ve dolayısıyla morfinin analjezik etkisini ortadan kaldırmıştır. İlginç bir şekilde, rifampin tedavisi ayrıca morfin-3-glukuronid ve morfin-6-glukuronid'in AUC değerlerini ve idrarla atılmalarını da azaltmıştır [267], bu da rifampin-morfin ilaç etkileşiminin UGT'lerin indüksiyonuna atfedilemeyeceğini göstermektedir, çünkü rifampin güçlü bir UGT indüktörü olup morfin bir UGT2B7 substratıdır [267].

Sağlıklı normal gönüllülerde yapılan bir randomize kontrollü çalışmada (RCT), oral kinidin, oral morfinin etkilerinin öznel öz değerlendirmelerini değiştirdiği, ancak intravenöz morfin üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. 600 mg kinidin, oral morfinin C_{max}'ını %88 oranında ve AUC'sini %60 oranında önemli ölçüde artırmış, ancak eliminasyon hızını anlamlı şekilde etkilememiştir [268].

Bir randomize kontrollü çalışma, itrakonazolün 200 mg/gün 4 gün süreyle sağlıklı erkek gönüllülerde oral 0.3 mg/kg morfinin plazma konsantrasyonlarını %28 oranında orta derecede artırdığını göstermiştir, muhtemelen bağırsak duvarındaki P-gp'yi inhibe ederek morfinin emilimini artırarak. Ancak, itrakonazol, M3G veya M6G'nin farmakokinetik değişkenlerini veya morfinin farmakodinamik etkilerini anlamlı bir şekilde etkilememiştir [269].

Sağlıklı bireylerde yapılan bir randomize kontrollü çalışma, rifampisin 600 mg/gün 5 gün süreyle enzim indüksiyonunun oral (100 mg) ve intravenöz (50 mg) tramadolün farmakokinetik ve farmakodinamik üzerindeki etkisini değerlendirdi. Rifampisin, hem oral hem de intravenöz uygulamadan sonra tramadol ve M1'e olan maruziyeti %43–59 oranında önemli ölçüde azaltmış, intravenöz tramadolün klirensini %67 artırmış ve oral tramadolün biyoyararlanımını %66'dan %49'a düşürmüştür [270].

Bir randomize kontrollü çalışma, tramadolün, sağlıklı bireylerde terbinafin (CYP2D6 inhibitörü) ve itakonazol (CYP3A4 inhibitörü) antifungal ajanlarıyla olası etkileşimini araştırdı. Çalışmaya sekiz CYP2D6 EM ve dört CYP2D6 UM dahil edildi. Terbinafin 250 mg/gün 4 gün süreyle, oral tramadol 50 mg'ın AUC(0–sonsuz), C_{max} ve eliminasyon yarı ömrünü sırasıyla %115, %53 ve %48 oranında artırmış (P<0.001), M1'in AUC(0–sonsuz), C_{max} ve eliminasyon yarı ömrünü sırasıyla %64, %79 ve %50 oranında azaltmış (P<0.001). Terbinafin, tramadolün subjektif ilaç etkisini de azaltmış (P<0.001). Buna karşın, itakonazolun tramadol farmakokinetiği üzerindeki etkileri daha az olmuştur [271].

Bir randomize kontrollü çalışma, escitalopram 20 mg/gün'ün tramadol 150 mg üzerindeki farmakokinetik ve farmakodinamik etkisini sağlıklı bireylerde araştırdı. Escitalopram, (+)-M1'in medyan AUC(0–sonsuz)'unu %29 oranında anlamlı şekilde azaltabilmiş, ancak tramadolün soğuk baskı testi ile değerlendirilen analjezik etkisini bozmadığı bulunmuştur [272].

Normal sağlıklı gönüllülerde yapılan bir randomize kontrollü çalışma, 600 mg kinidinin oral fentanil etkilerini, karanlıkta uyum sağlamış gözbebeği çapındaki değişiklik (miyozis) ve öznel özdeğerlendirme ile ölçülen şekilde anlamlı derecede artırdığını göstermiştir, ancak i.v. fentanil (2,5 µg/kg) uygulamasından sonra maksimum miyozis büyüklüğü veya zamanı, zaman bazlı gözbebeği çapı veya öznel özdeğerlendirmelerde bir değişiklik meydana getirmemiştir. Kinidin, oral fentanil plazma C_{max}'ını %162 ve AUC'yu %171 oranında (her ikisi de P<0.05) artırmış, ancak belirgin eliminasyon üzerinde bir etkisi olmamıştır, bu da bağırsak P-gp'nin oral fentanilin emilimini ve biyoyararlanımını etkileyebileceğini düşündürmektedir [273]. Kinidin, i.v. fentanilin farmakodinamiği üzerinde daha az etkiye sahip olmuştur, bu da P-gp'nin fentanilin beyin erişimi üzerindeki etkisinin daha düşük olduğunu göstermektedir [274].

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir randomize kontrollü çalışma, çoklu doz ritonavir ve i.v. fentanil 5 µg/kg arasındaki olası etkileşimleri araştırmıştır. Ritonavir, fentanilin CYP3A4 aracılı metabolizmasını inhibe ederek fentanil klirensini %67 oranında azaltmış (P<0.01), AUC(0–18 h)'yi %81 artırmış (P<0.01) ve eliminasyon yarı ömrünü 9.4±4.6 saatten 20.1±8.4 saate uzatmıştır (P<0.01) [275]. Fentanil, ritonavir tedavisi gören hastalara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Sağlıklı bireylerde yapılan bir randomize kontrollü çalışma, kodein 120 mg'ın quinidin 100 mg ile ve olmadan farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini, Kafkas ve Çinli CYP2D6 EM'leri arasında karşılaştırmıştır. Quinidin, her iki etnik grupta da kodeinin O-demetilasyonunu önemli ölçüde azaltmıştır; ancak, quinidin–kodein etkileşiminin derecesi etnik kökene bağlı olarak farklılık göstermektedir. Mutlak azalma, Kafkasyalılarda daha büyük olmuştur (115.8 ± 25.9 vs 46.8 ± 10.6 mL/dak, sırasıyla, $P < 0.03$). Quinidin, CYP2D6 inhibisyonu ile morfin üretimini azaltmış ve Kafkasyalılarda kodeinin analjezik, solunum, psikomotor ve miotik etkilerini belirgin şekilde düşürmüştür ($P < 0.01$), Çinlilere kıyasla. Bir başka randomize kontrollü çalışma, ilaç kullanımı deneyimi olan ancak bağımlı olmayan bireylerde, kısa süreli quinidin ön tedavisinin (günde dört kez 50 mg, 4 gün boyunca) kodein O-demetilasyonunu tek doz (50 mg) quinidin ön tedavisinden daha fazla inhibe ettiğini göstermiştir ($P < 0.01$) [276].

2.3.7. Antiparkinson ilaçlar ile gözlenen olası ilaç-ilaç etkileşimleri

Oldukça geniş bir ilaç yelpazesinin levodopa ile etkileşime girdiği veya levodopa kullanımından bağımsız olarak parkinsonizm indüklediği bildirilmiştir. Her ne kadar ikincisi (parkinsonizm indükleyen ilaçlar) teknik olarak doğrudan bir ilaç etkileşimi olmasa da, bu konunun burada ele alınması mantıklıdır. Çünkü parkinsonizme neden olan bir ilacın, levodopa gibi antiparkinsoniyen ilaçların etkinliğini de olumsuz yönde etkileyebileceği varsayılabilir [277].

Bazı ilaçlar da levodopanın etkinliğini azaltabilir. Reserpin ve tetrabenazin, presinaptik dopamin depolarını tüketerek dopaminerjik fonksiyonu önemli ölçüde düşürebilir. Günümüzde reserpin tek başına hipertansiyon tedavisinde nadiren kullanılmaktadır, ancak bazı hekimler tarafından hala kullanılan reserpin içeren kombinasyon ürünleri mevcuttur ve bu ilaçlar Parkinson hastalarında kullanılmamalıdır [278].

Metildopa ise, hala bazı hastalara reçete edilen eski bir antihipertansif ilaçtır. Metildopa, metildopamine dönüştürülerek dopamin reseptöründe zayıf bir kısmi agonist olarak işlev görür. Ancak, metildopa dopamine kıyasla çok daha zayıf bir agonisttir, bu nedenle dopamin reseptörlerinde rekabetçi bir inhibitör gibi davranarak levodopanın etkinliğini azaltabilir [279].

Mizuta ve Kuno [280], günlük 600 mg penisilamin kullanımının plazma levodopa konsantrasyonunu %50'den fazla artırdığını belgeleyerek, penisilaminin bu etkiyi levodopa emilimini kolaylaştırarak sağladığını öne sürmüştür. Ancak, bu ilaç

etkileşiminin Parkinson hastalığının başarılı yönetiminde pratik klinik uygulamasına dair kapsamlı çalışmalar mevcut değildir.

Metoklopramid, bulantı dahil çeşitli gastrointestinal sorunların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Ancak, merkezi dopamin D2 reseptörlerini bloke etme özelliğine sahip olduğu için Parkinsonizme neden olabilir ve levodopanın etkinliğini azaltabilir [281,282]. Bu nedenle, Parkinson hastalarına metoklopramid verilmemelidir.

Domperidon, dopamin D2 reseptörlerini bloke eden bir diğer gastrointestinal prokinetik ajandır. Terapötik dozlarda, genellikle kan-beyin bariyerini geçmediği ve bu nedenle merkezi etkilerden yoksun olduğu kabul edilir [283]. Bu özellik nedeniyle, Parkinson hastalığı olan bireylerde levodopa veya dopamin agonisti kaynaklı bulantıyı önlemek için ABD dışında sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak, domperidonun tamamen merkezi etkilerden yoksun olmayabileceği bildirilmiştir, çünkü akut distoni, nöroleptik benzeri malign sendrom ve Parkinsonizm gibi ekstrapiramidal komplikasyonlar çok nadir de olsa rapor edilmiştir [284-286].

Domperidon, Parkinson hastalığı olan bireylerde levodopanın ilk biyoyararlanımını ve emilim hızını hafifçe artırabileceği bildirilmiştir, muhtemelen mide boşalma gecikmesini azaltarak [287], ancak diğer araştırmacılar, domperidonun sağlıklı kadınlarda levodopa farmakokinetikleri üzerinde hiçbir etkisi olmadığını belirtmişlerdir [288].

2.4. Olası İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Belirlenmesinde Kullanılan İlaç Etkileşim Programları

İlaç-ilaç etkileşimlerinin tanımlaması için birçok elektronik veritabanı yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu veritabanları duyarlılıkları ve kapsamaları açısından çeşitlilik göstermekte olup Drugs.com, Lexicomp, Micromedex ve Medscape örnek olarak verilebilir [289]. Bahsedilen veritabanları çeşitli klinik uygulamalarda kullanılmış ve farklı ülkelerde, ortamlarda ve klinik popülasyonlarda ilaç etkileşimlerini tanımlamadaki yararlılıklarını araştırmak için çalışmalar yapılmıştır [290-292]. Ancak bu uygulamalar da mutlaka sağlık profesyonellerince yorumlanmalı ve hasta bazında değerlendirilmelidir.

2.4.1. Lexicomp®

Lexicomp® [293], ücretli bir ilaç etkileşim programıdır ve abonelik gerektirmektedir. İlaç monografıları, etkileşim kontrolleri, tıbbi hesaplayıcılar ve hasta eğitim materyalleri gibi çeşitli araçlar sunan, akademik ve klinik çalışmalara dayanan bir ilaç bilgi kaynağıdır. İlaç-ilaç etkileşimleri riskleri A (bilinen etkileşim yok) ile X (kombinasyondan kaçının) arasında derecelendirilmektedir [293]:

- A: Bilinen bir etkileşim yok
- B: İşlem gerekmez
- C: Tedaviyi izleyin
- D: Tedavi değişikliğini göz önünde bulundurun
- X: Kombinasyonu Önleyin

2.4.2. Micromedex®

Micromedex® [294], ilaç-ilaç etkileşimlerini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan ve abonelik gerektiren klinik karar destek araçlarından biridir. İlaç etkileşimleri hakkında detaylı bilgi sağlamakta ve değerlendirme sistemiyle sağlık profesyonellerinin güvenli tedavi planlaması yapmasına yardımcı olmaktadır. Micromedex®’te ilaç-ilaç etkileşimi değerlendirme kategorileri şu şekildedir:

- Contraindicated (Kontrendike)
- Major (Ciddi)
- Moderate (Orta)
- Minor (Hafif)
- Unavailable (Mevcut olmayan)

Micromedex® ayrıca, bu etkileşimlerin klinik önemini açıklayan ayrıntılı bilgiler, öneriler ve alternatif tedavi seçenekleri sunmaktadır [294].

2.5. Kanıt Dayalı İlaç Etkileşimlerinin Klinik Anlamlılığının Değerlendirilmesi

İlaç-ilaç etkileşimleri, hastalara ciddi zarar verme potansiyeline sahiptir [295-297]. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin hastanede yatan hastalar arasında yaygınlığı, %15 ile %45 arasında değişen oranlarda olduğu tahmin edilmektedir [298]. Bazı çalışmalar, ilaç-ilaç etkileşimlerinin hastanede yatış süresini uzattığını ve sağlık hizmeti maliyetlerini artırdığını göstermiştir [296,299-302]. 23 çalışmayı içeren bir derleme,

genel toplumda ilaç-ilaç etkileşimlerinin yalnızca %0,05'inin acil hastane ziyaretlerine, %0,6'sının hastane yatışlarına ve %0,1'inin yeniden hastaneye yatışlara neden olduğunu bildirmiştir [303]. Bu durum, birçok ilaç-ilaç etkileşiminin hastalar hastanedeyken ortaya çıktığını göstermektedir [304].

İlaç-ilaç etkileşimi riski, yaşla birlikte artmaktadır [300,303,305-308] çünkü yaşla birlikte organların ilaçlara karşı hassasiyeti artmaktadır. Örneğin, bireyler yaşlandıkça, beyin opioidler ve benzodiazepinler gibi merkezi sinir sistemi depresanlarına karşı artan bir hassasiyet geliştirmektedir. Ayrıca, böbrek fonksiyonunun azalması ve karaciğer fonksiyonunun bozulması, ilaçların daha yüksek konsantrasyonlarına ve ilaç etkileşimlerinden kaynaklanan olumsuz etkilere neden olmaktadır [307]. Bu nedenle, artan sayıda ilaç kullanan yaşlanan bir nüfusla birlikte, ilaç-ilaç etkileşimlerinin yaygınlığı da artmaktadır [298,306,309].

Hekimler veya diğer sağlık çalışanlarının tüm ilaçların etkileşimlerine hâkim olması beklenemez. Örneğin, sağlık çalışanları kendi uzmanlık alanlarında kullanılan ilaçlara daha aşina olabilirken, diğer bölümlerde kullanılan ilaçlar konusunda yeterince bilgi sahibi olmayabilir. Yapılan bir anket çalışmasında, Glassman ve arkadaşları, klinisyenlerin tüm ilaç-ilaç etkileşim çiftlerinin yalnızca %44'ünü, etkileşimli kombinasyonların %53'ünü ve hastalık-kontrendikasyon çiftlerinin %54'ünü doğru bir şekilde tanımlayabildiklerini bulmuşlardır [310]. Bu nedenle, potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini azaltmak için dünya çapında birçok hastanede ilaç-ilaç etkileşimleri konusunda uyarılar veren klinik karar destekleri içeren elektronik reçete sistemleri kullanılmaktadır [311-313]. Ancak gerek iş yükü yaratması gerek de zaman kaybı olarak görülmesi [314] gibi nedenlerle bu uyarılar önemli olsa da görmezden gelinebilmektedir [315]. İlaç-ilaç etkileşimlerine yönelik bu uyarılar ve müdahale önerileri her hasta için uygulanabilir olmayabilir veya sorunun büyüklüğü yeterince önemli görülmeyebilir. Bu nedenle etkileşimler için yeterli kanıtlara ihtiyaç bulunmakta ve klinik olarak ne kadar önemli olduğuna karar verilmelidir.

İlaç Etkileşimi Olasılığı Ölçeği (Drug Interaction Probability Scale, DIPS) [316], bir hastada gözlemlenen bir olay ile 2 ilacın uygulanması arasında nedensel bir ilişki olma olasılığını değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir. On sorudan oluşan ve her soru "evet", "hayır" veya "bilinmiyor/uygulanamaz" yanıtıyla yanıtlanan bu ölçekte her cevaba sayısal bir puan atanır ve 10 sorunun tümünden alınan puanlar toplanır. Toplam

puan, etkileşimin hastada gözlenen olayla nedensel olarak ilişkili olma olasılığını tahmin etmek için kullanılır ve şüpheli, olası, muhtemel veya çok muhtemel olarak değerlendirme yapılmaktadır. DIPS ölçeği soruları Tablo 2.5’de gösterilmiştir.

Tablo 2.5

DIPS ölçeği

Sorular	Evet	Hayır	Bilinmeyen veya NA (Uygulanamayan)**
1. İnsanlarda bu etkileşime dair daha önce yayınlanmış güvenilir raporlar var mı?	+1	-1	0
2. Gözlenen etkileşim, etkileyici ilacın bilinen etkileşim özellikleriyle tutarlı mıdır?	+1	-1	0
3. Gözlemlenen etkileşim, etkilenen (hedef) ilacın bilinen etkileşim özellikleriyle tutarlı mıdır?	+1	-1	0
4. Olay, etkileşimin bilinen veya makul zaman seyri ile tutarlı mıdır (başlangıç ve/veya bitiş)?	+1	-1	0
5. Etkileyici ilaç kesilince hedef ilaçta bir değişiklik gözlenmeden etkileşim sona erdi mi? (eğer ilaç kesilmemişse, Bilinmeyen/NA seçeneğini işaretleyin ve Soru 6'yı atlayın)	+1	-2	0
6. Etkilenen ilacın kullanımına devam edildikten sonra, etkileyici ilaç yeniden uygulandığında etkileşim yeniden ortaya çıktı mı?	+2	-1	0
7. Olayın makul alternatif nedenleri var mı?***	-1	+1	0
8. Etkilenen ilaç kanda veya diğer sıvılarda etkileşim için tutarlı konsantrasyonlarda tespit edildi mi?	+1	0	0
9. İlaç etkileşimi, etkilenen ilaç üzerindeki etkilerle tutarlı herhangi bir objektif (nesnel) bir kanıtla doğrulandı mı (soru 8'deki ilaç konsantrasyonları dışında)?	+1	0	0
10. Etkileyici ilaç dozu arttırıldığında etkileşim daha fazla mıydı veya etkilenen ilaç dozu azaltıldığında daha az mıydı?	+1	-1	0
Toplam puan			

** Klinik koşulları, diğer etkileşen ilaçları, uyunc eksikliğini, risk faktörlerini (örneğin, yaş, uygun olmayan ilaç dozu) göz önünde bulundurun. HAYIR cevabı, herhangi bir alternatif nedenden bahsedilmesini beklemek için yeterli bilginin sunulduğunu gösterir. Şüpheyeye düştüğünüzde Bilinmiyor veya NA tanımlamasını kullanın.

Toplam Puan

Yüksek muhtemel: >8'den fazla

Muhtemel: 5-8

Olası: 2-4

Şüpheli: <2

2.6. İlaç Etkileşimlerinin Yönetilmesinde Klinik Eczacının Rolü

Gelişmiş ülkelerde klinik eczacılar, mevcut kaynaklara ve sağlık sistemine bağlı olarak çeşitli faaliyetler yürütmektedir. Klinik eczacılar, çoklu ilaç kullanımına bağlı ilaç etkileşimlerini önlemek ve hasta güvenliğini artırmak açısından kritik bir rol oynamaktadır. Kanser hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada [317], klinik eczacıların kanser hastalarındaki ilaç etkileşimlerini yönetme süreçleri incelenmiştir. Klinik eczacıların müdahaleleri, hastaların %35'inde gerçekleşmiş ve bu müdahalelerin %94'ü doktorlar tarafından kabul edilmiştir. Kalp yetmezliği olan geriatric hastalarda ilaç güvenliği ile ilgili bir çalışmada [318] ise özellikle 7'den fazla ilaç kullanan hastalarda ilaç etkileşimi riskinin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Bu tür çalışmalar klinik eczacıların, hastaların ilaç tedavilerini optimize ederek ilaç etkileşimlerini önleyebileceğini ve hasta güvenliğini artırabileceğini göstermektedir. Klinik eczacıların multidisipliner sağlık ekiplerine dahil edilmesi, hasta güvenliğini sağlamak ve tedavi etkinliğini artırmak için aktif görev alması büyük önem taşımaktadır.

Türkiye'de 2012 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada [319], 347 onkoloji hastasında 229 ilaç etkileşimi tespit edilmiştir. Klinik eczacı tarafından yapılan değerlendirmede düşük riskli etkileşimlerin %20'si (3/15), orta riskli etkileşimlerin %27,3'ü (44/161) ve yüksek riskli etkileşimlerin %30,1'i (16/53) klinik olarak anlamlı bulunmuştur. Böbrek nakli sonrası immünosupresif tedavi alan 80 hastada yapılan bir başka çalışmada [11] ise potansiyel ilaç-ilac etkileşimlerinin belirlenmesi amacıyla Micromedex®, Medscape® ve Lexicomp® ilaç etkileşimi analiz programları kullanılmıştır. Klinik olarak anlamlı etkileşimlerin tespiti için DIPS kriterleri kullanılan bu çalışmada 63 farklı ilaç etkileşim çifti tanımlanmış olup, 98 etkileşim tüm programlarda ortak olarak belirlenmiştir. Ancak klinik olarak anlamlı olan ilaç etkileşim çifti sayısı 11 olarak tespit edilmiştir.

3. YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı, Ortam ve Katılımcılar

Çalışma, Ekim 2023 ile Mayıs 2024 tarihleri arasında bir devlet hastanesinde, ortalama 110 palyatif bakım hastasının tedavi gördüğü palyatif bakım ünitesinde prospektif olarak yürütülmüştür. Çalışma, Anadolu Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (No: 744611). Katılımcılar yazılı bilgilendirilmiş onam formunu doldurmuştur. Bu çalışmanın amacı, Micromedex® ve Lexicomp® ilaç etkileşim programlarını kullanarak palyatif bakım hastalarında kullanılan psikotrop ilaçların hem birbirleriyle hem de diğer ilaçlarla etkileşmesi sonucunda QTc uzamasına neden olabilecek pİİE belirlemek, belirlenen pİİE'nin klinik anlamlılığını değerlendirmektir.

Örneklem büyüklüğü hesaplamasına (Raosoft örneklem büyüklüğü hesaplayıcısı) göre, %95 güven aralığı ve %5 hata payı ile en az 86 hastanın çalışmaya katılması planlanmıştır. Çalışmaya, 1 Ekim 2023 ile 1 Mayıs 2025 (7 ay) tarihleri arasında palyatif bakım ünitesinde hastaneye yatışı yapılan, 18 yaş üstü olan, psikotropik ilaç kullanan ve ilk muayene ile takip ziyaretlerinde bir veya daha fazla EKG çekilmiş olan hastalar dahil edilemiştir. Bu kriterleri karşılamayan hastalar ise çalışma dışında bırakılmıştır.

3.2. Çalışma Prosedürü

Klinik eczacı, hekimlerle birlikte klinik ziyaretlere katılarak hastaların demografik verilerini (yaş, cinsiyet, hasta başına reçete edilen ilaç sayısı ve tanı), ilaç tedavilerini ve önceki aya ait EKG sonuçlarını incelemiştir.

Öncelikle, psikotrop ilaçlarla ilişkili ve QTc uzamasına neden olabilecek pİİE ve bunların şiddet seviyeleri, hastaların tedavi planı doğrultusunda Micromedex® ve Lexicomp® ilaç etkileşim programları kullanılarak tespit edildi. Bu iki ilaç etkileşim programı, hastanelerde hekimler tarafından sıklıkla kullanılmaktadır. Lexicomp® veri tabanı (Wolters Kluwer tarafından geliştirilmiştir) ve Micromedex® veri tabanı (IBM tarafından geliştirilmiştir), ilaç etkileşim bilgilerine erişim için abonelik gerektirmektedir [320].

Tablo 3.1'de potansiyel ilaç etkileşimleri beş sınıfa ayrılmıştır: şiddetli (kontrendike), ciddi, orta, hafif ve yok. Bir ilaç etkileşim kombinasyonu veri tabanı tarafından birden

fazla sınıfta kategorize edildiğinde, en şiddetli sınıf karşılaştırma için seçilmiştir. Eğer olası ilaç etkileşimi herhangi bir programda şiddetli/kontrendike, ciddi, orta veya hafif olarak sınıflandırılmışsa, etkileşimin klinik önemi hastanın EKG sonuçlarıyla QTc uzaması potansiyeli açısından doğrulanmıştır. Hesaplanan QTc (kalp hızı için düzeltilmiş QT aralığı), Bazett Formülü ($QTc = QT/(RR)^{0.5}$) kullanılarak belirlenmiştir. Erkeklerde 450-500 ms, kadınlarda 470-500 ms arasındaki değerler sınırdan uzun olarak değerlendirilmiş, $QTc \geq 500$ ms veya bazal değere kıyasla 60 ms üzerinde bir değişiklik ise uzamış QTc olarak sınıflandırılmıştır. Bu eşik değerler, bilimsel literatürde ani kardiyak ölüm veya aritmi riskinin arttığını gösteren çalışmalara dayanarak belirlenmiştir [321].

Bir hastanın klinik durumunun (EKG ile QTc uzaması varlığının tespiti), plİE etkileriyle (etkileşim sonucu QTc uzaması riski) uyumlu olduğu belirlendiğinde, söz konusu etkileşimin nedensel değerlendirmesini yapmak için İlaç Etkileşimi Olasılık Ölçeği (DIPS) kriterleri kullanılmıştır. Gözlemlenen klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimlerine müdahale etmek amacıyla DIPS kullanılmıştır. DIPS, bir ilaç etkileşimi sonucunda ortaya çıkan durum ile bu etkileşim arasındaki nedensel ilişkiyi değerlendiren 10 sorudan oluşan bir araçtır. İlaç etkileşimi değerlendirmesi; (1) daha önce güvenilir raporların bulunup bulunmadığı, (2) etkileyen ilacın (precipitant drug) ve (3) etkilenen ilacın (object drug) bilinen özellikleriyle uyumluluk, (4) zamansal ilişki, (5) ilacın kesilmesi (dechallenge), (6) ilacın yeniden verilmesi (rechallenge), (7) alternatif açıklamaların olup olmadığı, (8) etkilenen ilacın kan veya diğer vücut sıvılarındaki konsantrasyonu, (9) ilaç konsantrasyonu dışında başka nesnel kanıtların varlığı ve (10) etkileyen ilacın dozunun değiştirilmesiyle etkileşimdeki değişiklik gibi kriterleri kapsamaktadır. Her soru "evet", "hayır" veya "bilinmiyor/uygulanamaz" şeklinde yanıtlanabilir ve her bir yanıt belirli bir sayısal puan ile değerlendirilir. Elde edilen toplam puan, gözlemlenen olayın bir ilaç etkileşimi olma olasılığını gösteren bir ölçeğe karşılık gelir. Buna göre, ilaç etkileşiminin olasılığı belirsiz (<2), olası (2-4), muhtemel (5-8) veya yüksek muhtemel (>8) olarak sınıflandırılmıştır [322].

Tablo 3.1

Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin, ilaç etkileşim programları tarafından belirtilen şiddete göre sınıflandırılması

Etkileşim şiddeti (Kategori)	Micromedex®	Lexicomp®
Şiddetli (5)	Kontraendike	(X) Kombinasyondan kaçın
Majör (4)	Majör	(D) Tedavi değişikliği düşün
Orta (3)	Orta	(C) Terapiyi izleyin
Minör (2)	Minör	(B) Herhangi bir müdahale gerektirmez
Yok (1)	Bilinmiyor	(A) Bilinen bir etkileşim yok

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler, tanımlayıcı istatistikler kullanılarak analiz edilmiştir (ortalama, standart sapma, medyan, çeyrekler arası aralık, frekans ve yüzdelere dahil). Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS sürüm 23 (IBM, Armonk, NY) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin normalliği Shapiro-Wilk testleri ile belirlenmiştir.

İki ilaç etkileşim programı tarafından sağlanan pİİE kategorisindeki uyumu özetlemek için Fleiss'in kappa istatistiği kullanılmıştır. Fleiss'in kappa değeri, gözlemciler arası güvenilirliği ölçen ve rastlantısal olarak beklenen uyumu giden bir ölçüttür; iki veya daha fazla değerlendirici için uygundur. Kappa değeri -1 ile 1 arasında değişmektedir; 1 mükemmel uyumu, -1 mükemmel uyumsuzluğu ve 0 rastlantısal olarak beklenen uyumu gösterir [323]. Fleiss'in kappa değerlerinin yorumu, Landis ve Koch tarafından belirlenen kılavuzlara dayanmaktadır: <0,0 kötü uyum, 0,0-0,2 zayıf uyum, 0,21-0,40 makul derecede uyum, 0,41-0,60 orta düzeyde uyum, 0,61-0,80 önemli düzeyde uyum ve 0,81-1,00 neredeyse mükemmel uyum olarak değerlendirilmektedir [324]. Kappa için p değerleri hesaplanmış olup, $p < 0,05$ değeri, programlar arasındaki uyumun rastlantısal olma olasılığının düşük olduğunu gösterir. Programlar arasındaki yüksek düzeydeki uyum, yanıtın doğruluğunu mutlaka garanti etmediği gibi, uyumsuzluk da yanıtın yanlış olduğunu göstermez. Tüm Fleiss' kappa değerleri, R yazılım paketi "irr" sürüm 0.84.1 kullanılarak hesaplanmıştır [325].

4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 120 hasta dahil edilmiş olup %62,5'i (n=75) kadın ve yaş ortalamaları $77,7 \pm 12,7$ yıl şeklindedir. En sık gözlenen hastalıklar sırasıyla hipertansiyon, (%58,3) demans (%46,7) ve diyabettir (%36,7). Hastaların %94,2'sinde

polifarmasi gözlenmiş olup en sık reçetelenen psikotrop ilaçlar sırasıyla ketiapin (%60,0), haloperidol (%24,2) ve donepezil (%24,2) olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1

Hastaların demografik özellikleri (n=120)

Değişkenler	Katılımcılar (n=120)
Yaş (Ortalama±SS)	77,7±12,7
Cinsiyet	
Kadın	75 (%62,5)
Erkek	45 (%37,5)
Hasta başına reçete edilen ilaç sayısı	
≤5	7 (%5,8)
6-9	41 (%34,2)
10-14	50 (%41,7)
≥15	22 (%18,3)
Tanımlar	
Hipertansiyon	70 (%58,3)
Demans	56 (%46,7)
Diyabetes Mellitus	44 (%36,7)
Serebrovasküler Kaza	26 (%21,7)
Böbrek Hastalığı	20 (%16,7)
Kalp Hastalığı	20 (%16,7)
Kanser	16 (%12,3)
Astım ve KOAH	14 (%11,7)
Pnömoni	12 (%10,0)
Genel Durum Bozukluğu	12 (%10,0)
Parkinson Hastalığı	8 (%6,7)
Solunum Yetmezliği	7 (%5,8)
Tiroid Hastalığı	5 (%4,2)
Epilepsi	4 (%3,3)
Dispne	4 (%3,3)
ALS	3 (%2,5)
Diğer	18 (%15,0)
Psikotrop ilaçlar	
Ketiapin	72 (%60,0)
Haloperidol	29 (%24,2)
Donepezil	29 (%24,2)
Memantin	24 (%20,0)
Levetirasetam	24 (%20,0)
Tramadol	19 (%15,8)
Essitalopram	12 (%10,0)
Levodopa/Karbidopa/Entakapon	11 (%9,2)
Olanzapin	8 (%6,7)
Sitalopram	6 (%5,0)
Sertralin	6 (%5,0)
Mirtazapin	5 (%4,2)
Modafinil	5 (%4,2)
Diazepam	5 (%4,2)
Valproik Asit	4 (%3,3)
Alprazolam	4 (%3,3)
Aripiprazol	4 (%3,3)
Trazodon	3 (%2,5)
Diğer	15 (%12,5)

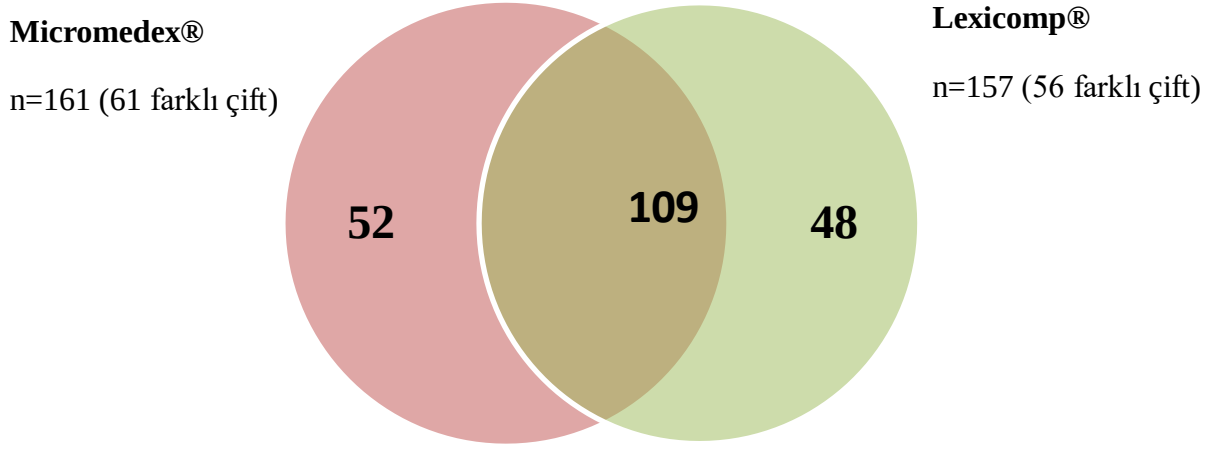
İki ilaç etkileşimi programı, hastalarda QTc uzamasına neden olabilecek 77 farklı ilaç etkileşim çifti de dahil olmak üzere toplam 209 pİİE tespit etti. 52 pİİE (20 farklı etkileşim çifti) yalnızca Micromedex® ilaç etkileşim programında ve 48 pİİE (16 farklı etkileşim çifti) yalnızca Lexicomp® ilaç etkileşim programında gözlemlenirken, 109 pİİE (40 farklı ilaç etkileşim çifti) her iki programda da ortak olarak bulunmuştur (Şekil 4.1). Majör pİİE için değerlendiriciler arası güvenilirlik kötüydü ($\kappa = -0.034$); ayrıca, genel değerlendiriciler arası güvenilirlik de kötü olarak derecelendirilmiştir ($\kappa = -0.052$). Tablo 4.2, Micromedex® ve Lexicomp® programlarında pİİE'lerin şiddet seviyesine göre sayısını göstermektedir.

Görülen en yaygın pİİE çifti haloperidol-quetiapin idi ($n=22$ hasta, %18,3). Bu 22 hastadan 16'sına EKG çekilebildi ve bunlardan 12'sinde (yüzde 75,0) QTc uzaması görüldü. Diğer yaygın pİİE olan donepezil-ketiapin etkileşimi 12 hastada (%10,0) görüldü ve EKG yapılabilen 9 hastadan 8'inde (%88,0) QTc uzaması gözlemlendi. Levetirasetam ve ketiapin arasında pİİE 11 hastada (%9,2) gözlemlendi ve EKG yapılabilen 10 hastadan 6'sında (%60,0) QTc uzaması tespit edildi. Tablo 4.3, potansiyel ilaç etkileşim çiftlerine göre EKG'de QTc uzaması olan hasta sayısını göstermektedir.

Tablo 4.2 İlaç etkileşim programları tarafından psikotrop ilaçlarla gözlemlenen potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin sayısı

	Hafif	Orta	Ciddi	Şiddetli	Toplam pİİE sayısı, n
Lexicomp®	30 (16 farklı çift)	77 (87 farklı çift)	43 (6 farklı çift)	7 (6 farklı çift)	157 (56 farklı çift)
Micromedex®	0	0	161 (61 farklı çift)	0	161 (61 farklı çift)

Şekil 4.1 Micromedex® ve Lexicomp® ilaç etkileşim programları arasında potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi çiftlerinin örtüşmesi



Tablo 4.3

Potansiyel ilaç etkileşimi çiftlerine göre EKG'de QTc uzaması tespit edilen hasta sayısı (n=120)

Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi çiftleri (hasta sayısı, %)	Lexicomp®'a göre şiddet düzeyi	Micromedex®'e göre şiddet düzeyi	EKG'de QT uzaması		
			Var	Yok	EKG çekilmedi
Haloperidol-Ketiapin (n=22, %18,3)	D	Majör	12	4	6
Donepezil-Ketiapin (n=12, %10,0)	-	Majör	8	1	3
Levetirasetam-Ketiapin (n=11, %9,1)	C	-	6	4	1
Ketiapin-Ondansetron (n=9, %8,0)	D	Majör	5	2	1
Ketiapin-Salbutamol (n=7, %5,8)	C	-	4	2	1
Ketiapin-Memantin+ Donepezil (n=7, %5,8)	-	Majör	4	1	2
Haloperidol-Ipratropium+ Salbutamol (n=6, %5,0)	C	-	1	3	2
Haloperidol-Olanzapin (n=5, %4,1)	C	Majör	3	1	1
Donepezil-Essitalopram (n=5, %4,1)	B	Majör	2	2	1
Essitalopram-Ketiapin (n=5, %4,1)	D	Majör	4	1	-
Olanzapin-Ketiapin (n=5, %4,1)	D	Majör	4	1	-
Haloperidol-Memantin+ Donepezil (n=5, %4,1)	C	Majör	2	1	2
Aripiprazol-Memantin+ Donepezil (n=4, %3,3)	-	Majör	-	1	3
Donepezil-Haloperidol (n=4, %3,3)	C	Majör	2	-	2
Essitalopram-Ipratropium+ Salbutamol (n=4, %3,3)	B	-	2	-	2
Mirtazapin-Ketiapin (n=4, %3,3)	C	Majör	2	-	2

Tablo 4.3 (Devamı)

Ketiapin-Sertralin (n=3, %2,5)	C	Majör	3	-	-
Aripiprazol-Haloperidol (n=3, %2,5)	-	Majör	-	1	2
Aripiprazol-Ketiapin (n=3, %2,5)	-	Majör	-	1	2
Donepezil-Ondansetron (n=3, %2,5)	B	Majör	2	1	-
Donepezil-Sertralin (n=3, %2,5)	-	Majör	3	-	-
Haloperidol-Levetirasetam (n=3, %2,5)	C	-	2	1	-
Haloperidol-Ondansetron (n=3, %2,5)	-	Majör	2	1	-
Levetirasetam-Domperidon (n=3, %2,5)	B	-	2	1	-
Sitalopram-Haloperidol (n=3, %2,5)	C	Majör	2	1	-
Sitalopram-Ketiapin (n=3, %2,5)	C	Majör	2	1	-
Essitalopram-Levetirasetam (n=2, %1,6)	B	-	1	1	-
Essitalopram-Olanzapin (n=2, %1,6)	C	Majör	1	-	1
Essitalopram-Trazodon (n=2, %1,6)	-	Majör	1	-	1
Haloperidol-Solifenasin (n=2, %1,6)	C	Majör	1	-	1
Olanzapin-Salbutamol (n=2, %1,6)	B	-	1	-	1
Olanzapin-Solifenasin (n=2, %1,6)	-	Majör	1	-	1
Sertralin-Ondansetron (n=2, %1,6)	-	Majör	1	1	-
Haloperidol-Salbutamol (n=2, %1,6)	C	-	1	-	1
Haloperidol-Mirtazapin (n=2, %1,6)	C	Majör	-	-	2
Haloperidol-Moksifloksasin (n=2, %1,6)	C	Majör	-	-	2
Ketiapin-Metronidazol (n=2, %1,6)	C	Majör	-	-	2
Ketiapin-Moksifloksasin (n=2, %1,6)	X	Majör	1	-	1
Sitalopram-Ipratropium+ Salbutamol (n=2, %1,6)	B	-	1	1	-
Deksmedetomidin-Haloperidol (n=1, %0,8)	-	Majör	-	1	-
Deksmedetomidin-Ondansetron (n=1, %0,8)	B	Majör	-	1	-
Deksmedetomidin-Ketiapin (n=1, %0,8)	-	Majör	-	1	-
Donepezil +Memantin- Famotidin (n=1, %0,8)	-	Majör	1	-	-
Donepezil+ Memantin-Solifenasin (n=1, %0,8)	-	Majör	1	-	-
Essitalopram-Haloperidol (n=1, %0,8)	C	Majör	-	-	1
Essitalopram- Domperidon (n=1, %0,8)	X	Majör	-	1	-
Levetirasetam-Amiodaron (n=1, %0,8)	C	-	1	-	-
Olanzapin-Memantin +Donepezil (n=1, %0,8)	-	Majör	1	-	-
Ketiapin-Amiodaron (n=1, %0,8)	X	Majör	1	-	-
Ketiapin-Siprofloksasin (n=1,% 0,8)	C	Majör	-	1	-
Ketiapin-Trazodon (n=1, %0,8)	C	Majör	1	-	-
Ketiapin-Solifenasin (n=1, %0,8)	C	Majör	1	-	-

Tablo 4.3 (Devamı)

Ketiapin-Domperidon (n=1, %0,8)	X	Majör	-	1	-
Sitalopram-Deksmedetomidin (n=1, %0,8)	B	Majör	-	1	-
Sitalopram-Ondansetron (n=1, %0,8)	C	Majör	-	1	-
Essitalopram-Moksifloksasin (n=1, %0,8)	C	Majör	-	-	1
Mirtazapin-Olanzapin (n=1, %0,8)	-	Majör	-	-	1
Mirtazapin-Solifenasin (n=1, %0,8)	-	Majör	-	-	1
Mirtazapin-Moksifloksasin (n=1, %0,8)	B	Majör	-	-	1
Essitalopram-Solifenasin (n=1, %0,8)	B	Majör	-	-	1
Olanzapin-Moksifloksasin (n=1, %0,8)	C	Majör	-	-	1
Donepezil-Trazodon (n=1, %0,8)	-	Majör	-	-	1
Donepezil-Mirtazapin (n=1, %0,8)	-	Majör	-	1	-
Ketiapin-Levofloksasin (n=1, %0,8)	D	Majör	-	1	-
Essitalopram-Memantin+ Donepezil (n=1, %0,8)	B	Majör	1	-	-
Essitalopram-Salbutamol (n=1, %0,8)	B	-	1	-	-
Mirtazapin-Memantin+ Donepezil (n=1, %0,8)	-	Majör	1	-	-
Sitalopram-Amiodaron (n=1, %0,8)	X	Majör	-	1	-
Sitalopram-Sertralin (n=1, %0,8)	-	Majör	-	1	-
Amiodaron-Sertralin (n=1, %0,8)	C	Majör	-	1	-
Essitalopram-Ondansetron (n=1, %0,8)	C	Majör	-	1	-
Ketiapin-Klorpromazin (n=1, %0,8)	X	Majör	1	-	-
Haloperidol- Klorpromazin (n=1, %0,8)	D	Majör	1	-	-
Levetirasetam- Klorpromazin (n=1, %0,8)	C	-	1	-	-
Levetirasetam-Ondansetron (n=1, %0,8)	B	-	1	-	-
Levetirasetam-Sitalopram (n=1, %0,8)	B	-	1	-	-
Rivastigmin-Domperidon (n=1, %0,8)	B	-	1	-	-

120 palyatif bakım hastasının 74'ü (%61,7) QTc uzamasına neden olabilecek psikotrop ilaçlarla pİİE'ne sahipti (Tablo 4.4). 74 hastadan 57'sine (%77,0) EKG çekildi. Potansiyel ilaç etkileşimi olmasına rağmen, 17 hastaya taburcu olma, ölüm veya servis değişikliği nedeniyle EKG çekilemedi.

Tablo 4.4*Palyatif bakım hastalarında potansiyel QTc uzamasına neden olan ilaç-ilaç etkileşimlerinin prevalansı*

Prevalans Türü	Hasta sayısı (n)	%
Genel Prevalans	74	61,7
Hasta başına düşen QT-ilaç etkileşimi (QT-İİE)	42	35,0%
1-2	17	14,2%
3-4	15	12,5%
>4		
Cinsiyete göre prevalans		
Erkek	25	20,8%
Kadın	49	40,9%
Yaşa bağlı prevalans		
<60	4	3,3%
60-69	9	7,5%
70-79	16	13,3%
80-89	37	30,8%
>90	8	6,8%

*QT-İİE: QT uzatan ilaç-ilaç etkileşimleri

EKG'si çekilen 57 hastadan 38'inde (%66,7) QTc uzaması gözlenmiştir. Tablo 4.5'de, EKG çekilen 57 hastada gözlenen ilaç etkileşim çiftlerine göre QTc uzaması ve DIPS skorları sunulmaktadır.

EKG'li hastalarda potansiyel ilaç etkileşimlerinin klinik önemini değerlendirmek amacıyla DIPS puanlaması uygulandı. DIPS'göre, Micromedex®'de tespit edilen 161 potansiyel ilaç-ilaç etkileşiminden; 8'i (%4,9) "olası" olarak ve 77'si (%47,8) ise "muhtemel" olarak sınıflandırılmıştır. Lexicomp®'ta bulunan 157 potansiyel ilaç-ilaç etkileşiminden 11'i (%7,0) DIPS'e göre "olası" ve 76'sı (%48,4) "muhtemel" olarak sınıflandırılmıştır. Sonuç olarak, 209 potansiyel ilaç etkileşiminden toplam 122'si (%58,3) klinik olarak anlamlıydı. Micromedex® ve Lexicomp® ilaç etkileşimi programları, potansiyel ilaç etkileşimlerinin sırasıyla %52,7 ve %55,4'ünü klinik olarak anlamlı olarak belirlenmiştir.

Toplamda 38 hastaya, potansiyel ilaç etkileşimi kaynaklı QTc uzaması şüphesi nedeniyle ilaç değişikliği önerilmiştir. Bu önerilerden bazıları hasta taburculuk durumu, servis değişikliği, hastane ilaç eksiklikleri ve hasta uygulanabilirliği nedeniyle hekim tarafından reddedilmiştir. Sadece 4 hastada (%10,5), klinik eczacının önerileri hekim tarafından kabul edilmiş ve bu hastaların hepsinde ilaç kesildikten veya değiştirildikten sonra çekilen EKG'lerde QTc uzaması gözlemlenmemiştir. Bu hastalardan ikisinde haloperidolün kullanımı sonlandırılmış, üçünde ketiapin yerine alprazolam tedavisine

başlanmıştır. Ayrıca, bir hastada memantin rivastigmin ile değiştirilmiş, diğer bir hastada ise duloksetin essitalopram ile değiştirilmiştir.

Tablo 4.5

İlaç etkileşim çiftlerine göre QTc uzaması ve DİPS skorları (n=57)

İlaç-ilaç etkileşimi çiftleri (hasta sayısı, %)	QT uzaması olan hasta sayısı	DIPS (hasta sayısı)			
		Yüksek Muhtemel	Muhtemel	Olası	Belirsiz
Haloperidol-Ketiapin (n=16, %28,1)	12 (%75.0)	0	2	14	0
Donepezil-Ketiapin (n=9, %15,8)	8 (%66.7)	0	1	7	0
Levetirasetam-Ketiapin (n=10, %17,5)	6 (%60.0)	0	1	5	0
Ketiapin-Ondansetron (n=7, %12,3)	5 (%71.2)	0	0	5	0
Ketiapin-Salbutamol (n=6, %10,5)	4 (%66.7)	0	0	4	0
Ketiapin-Memantin+Donepezil (n=5, %8,8)	4 (%80.0)	0	0	4	0
Haloperidol-Ipratropium+ Salbutamol (n=4, %7,0)	1 (%25.0)	0	1	0	0
Haloperidol-Olanzapin (n=4, %7,0)	3 (%75.0)	0	1	2	0
Donepezil-Essitalopram (n=4, %7,0)	2 (%50.0)	0	0	2	0
Essitalopram-Ketiapin (n=5, %8,8)	4 (%80.0)	0	1	3	0
Olanzapin-Ketiapin (n=5, %8,8)	4 (%80.0)	0	2	2	0
Haloperidol-Memantin+ Donepezil (n=3, %5,3)	2 (%66.7)	0	0	2	0
Aripiprazol-Memantin+ Donepezil (n=1, %1,8)	0 (%0)	0	0	0	0
Donepezil-Haloperidol (n=2, %3,5)	2 (%100)	0	1	1	0
Essitalopram-Ipratropium+ Salbutamol (n=2, %3,5)	2 (%100)	0	1	1	0
Mirtazapin-Ketiapin (n=2, %3,5)	2 (%100)	0	0	2	0
Ketiapin-Sertralin (n=3, %5,3)	3 (%100)	0	0	3	0
Aripiprazol-Haloperidol (n=1, %1,8)	0 (%0)	0	0	0	0
Aripiprazol-Ketiapin (n=1, %1,8)	0 (%0)	0	0	0	0
Donepezil-Ondansetron (n=3, %5,3)	2 (%66.7)	0	0	2	0
Donepezil-Sertralin (n=3, %5,3)	3 (%100)	0	0	3	0
Haloperidol-Levetirasetam (n=3, %5,3)	2 (%66.7)	0	1	1	0

Tablo 4.5 (Devamı)

Haloperidol-Ondansetron (n=3, %5,3)	2 (%66.7)	0	0	2	0
Levetirasetam-Domperidon (n=3, %5,3)	2 (%66.7)	0	0	2	0
Sitalopram-Haloperidol (n=3, %5,3)	2 (%66.7)	0	0	2	0
Sitalopram-Ketiapin (n=3, %5,3)	2 (%66.7)	0	0	2	0
Essitalopram-Levetirasetam (n=2, %3,5)	1 (%50)	0	0	1	0
Essitalopram-Olanzapin (n=1, %1,8)	1 (%100)	0	1	0	0
Essitalopram-Trazodon (n=1, %1,8)	1 (%100)	0	0	1	0
Haloperidol-Solifenasin (n=1, %1,8)	1 (%100)	0	0	1	0
Olanzapin-Salbutamol (n=1, %1,8)	1 (%100)	0	0	1	0
Olanzapin-Solifenasin (n=1, %1,8)	1 (%100)	0	0	1	0
Sertralin-Ondansetron (n=2, %3,5)	1 (%50)	0	0	1	0
Haloperidol-Salbutamol (n=1, %1,8)	1 (%100)	0	0	1	0
Ketiapin-Moksifloksasin (n=1, %1,8)	1 (%100)	0	0	1	0
Sitalopram-Ipratropium+ Salbutamol (n=2, %3,5)	1 (%50)	0	0	1	0
Deksmedetomidin-Haloperidol (n=1, %1,8)	0 (%0)	0	0	1	0
Deksmedetomidin-Ondansetron (n=1, %1,8)	0 (%0)	0	0	1	0
Deksmedetomidin-Ketiapin (n=1, %1,8)	0 (%0)	0	0	1	0
Donepezil +Memantin- Famotidin (n=1, %1,8)	1 (%100)	0	0	1	0
Donepezil+ Memantin-Solifenasin (n=1, %1,8)	1 (%100)	0	0	1	0
Essitalopram- Domperidon (n=1, %1,8)	0 (%0)	0	0	1	0
Levetirasetam-Amiodaron (n=1, %1,8)	1 (%100)	0	0	1	0
Olanzapin-Memantin +Donepezil (n=1, %1,8)	1 (%100)	0	0	1	0
Ketiapin-Amiodaron (n=1, %1,8)	1 (%100)	0	0	1	0
Ketiapin-Siprofloksasin (n=1, %1,8)	0 (%0)	0	0	1	0
Ketiapin-Trazodon (n=1, %1,8)	1 (%100)	0	0	1	0
Ketiapin-Solifenasin (n=1, %1,8)	1 (%100)	0	0	1	0
Ketiapin-Domperidon (n=1, %1,8)	0 (%0)	0	0	1	0
Sitalopram-Deksmedetomidin (n=1, %1,8)	0 (%0)	0	0	1	0

Tablo 4.5 (Devamı)

Sitalopram-Ondansetron (n=1, %1,8)	0 (%0)	0	0	1	0
Donepezil-Mirtazapin (n=1, %1,8)	0 (%0)	0	0	1	0
Ketiapin-Levofloksasin (n=1, %1,8)	0 (%0)	0	0	1	0
Essitalopram-Memantin+ Donepezil (n=1, %1,8)	1 (%100)	0	0	1	0
Essitalopram-Salbutamol (n=1, %1,8)	1 (%100)	0	0	1	0
Mirtazapin-Memantin+ Donepezil (n=1, %1,8)	1 (%100)	0	0	1	0
Sitalopram-Amiodaron (n=1, %1,8)	0 (%0)	0	0	1	0
Sitalopram-Sertralin (n=1, %1,8)	0 (%0)	0	0	1	0
Amiodaron-Sertralin (n=1, %1,8)	0 (%0)	0	0	1	0
Essitalopram-Ondansetron (n=1, %1,8)	0 (%0)	0	0	1	0
Ketiapin-Klorpromazin (n=1, %1,8)	1 (%100)	0	0	1	0
Haloperidol- Klorpromazin (n=1, %1,8)	1 (%100)	0	0	1	0
Levetirasetam- Klorpromazin (n=1, %1,8)	1 (%100)	0	0	1	0
Levetirasetam-Ondansetron (n=1, %1,8)	1 (%100)	0	0	1	0
Levetirasetam-Sitalopram (n=1, %1,8)	1 (%100)	0	0	1	0
Rivastigmin-Domperidon (n=1, %1,8)	1 (%100)	0	1	0	0

5. TARTIŞMA

Bulgularımız, palyatif bakım alan hastalarda QTc uzaması ile ilişkili bilinen riskleri taşıyan psikotrop ilaçların yaygın olarak reçete edildiğini ortaya koymaktadır. Palyatif bakım hastalarının önemli bir kısmının, yüksek riskli QTc uzamasına neden olabilecek ajanları içeren ilaç kullanımına sahip olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda, hastaların %94,2'sinde polifarmasi gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, McNeil ve arkadaşları, yaşamın son dönemindeki hastalarda %94,0 oranında polifarmasi bildirmiştir [326]. Palyatif bakım hastalarını değerlendiren bir başka çalışmada, hastaların %59,2'sinin aynı anda beş veya daha fazla ilaç kullandığı saptanmıştır [327]. 2005-2020 yılları arasında 65 yaş ve üzeri hastaları kapsayan bir meta-analiz, polifarmasi sıklığının sağlık hizmeti ortamına ve bölgeye bağlı olarak %4,0 ile %96,5 arasında değiştiğini ortaya koymuştur [328].

Bu çalışmada, en sık reçete edilen psikotrop ilaçlar sırasıyla ketiapin, haloperidol ve donepezil olmuştur. Azab ve arkadaşları da antipsikotiklerin en sık reçete edilen psikotrop ilaçlar olduğunu bildirmiştir, bu da bizim bulgumuzla tutarlıdır [329]. 2002 yılında Buchanan ve arkadaşları, 1998-2000 yılları arasında bakımevi sakinlerinden toplanan Minimum Veri Seti'ni kullanarak, bakımevinde palyatif bakım alan hastalar arasında en sık kullanılan psikotrop ilaçların antipsikotikler ve sedatif hipnotikler olduğunu saptamıştır [330]. Ancak, 2007 Ulusal Ev ve Palyatif Bakım Araştırması'nda (NHHCS) bakımevi personeli ile yapılan görüşmelerin değerlendirilmesi sonucunda, palyatif bakım hastaları için en sık reçete edilen ilaçların opioidler olduğu bulunmuştur [331]. Medicare'in palyatif bakımda ilaç kullanımına yönelik belgeleme gerekliliklerini uygulamaya koymasının ardından 2016 yılında yapılan bir değerlendirme, en sık reçete edilen ilaçların lorazepam, morfin ve haloperidol olduğunu ortaya koymuştur [332]. 2020 yılında Çin'de [333] ve 2013 yılında Hollanda'da [334] yapılan çalışmalar, en sık reçete edilen psikotrop ilaçların benzodiazepinler olduğunu göstermiştir. Santos-Pérez ve arkadaşları ise anksiyolitik/hipnotik ilaçların en yaygın reçete edilen psikotrop ilaçlar olduğunu bildirmiştir [335].

Bu çalışma, iki yaygın olarak kullanılan ilaç etkileşimi programını kullanarak psikotropik ilaçlar ile gözlenen ilaç etkileşimlerini değerlendirmiştir. Bulgular, bu programlar arasında tespit edilen plİE sayısı açısından önemli farklılıklar olduğunu göstermiştir. Majör plİE için değerlendiriciler arası güvenilirlik (kappa= -0.034) ve

genel değerlendiriciler arası güvenilirlik kötü ($\kappa = -0.052$) olarak sınıflandırılmıştır. İlaç etkileşim programları, bilimsel literatürden bilgi derlemekte ve bunu sağlık profesyonelleri için kategorize etmektedir. Ancak, bu profesyoneller arasında farklı programlar tarafından sağlanan bilgilerin kalitesi ve etkinliğindeki değişkenlik konusunda artan bir endişe vardır. Ayrıca, bu programlar her hastanın özel ihtiyaçlarını dikkate alamaz, bu da her kişi için ilaç dozlarını ayarlayamayacakları ve sağlık profesyonelleri için özel güvenlik talimatları sağlamayacakları anlamına gelmektedir [336].

Klinik uygulamada, hekimler çok sayıda pİİE uyarısı almakta ve bunların çoğu hızlı bir şekilde göz ardı edilebilmektedir. Aşırı uyarılar, belirli bir ilaç etkileşiminin önemini gölgeleme riski taşımaktadır. Bu nedenle, eczacıların palyatif bakım hastalarını dikkatle izlemesi, ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi ve önlenmesini kolaylaştırarak hasta sağlığı sonuçlarını iyileştirebilmektedir [337]. Roblek ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırma, eczacı müdahalesinin klinik olarak anlamlı ilaç-ilaç etkileşimleri bulunan hasta sayısını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir [338].

Psikotropik ilaçların birbirleriyle veya diğer ilaçlarla etkileşimi, QTc uzama riskini artırmaktadır. Bu çalışmada, antipsikotiklerin antipsikotiklerle, antipsikotiklerin antidepresanlarla ve antidepresanların antidepresanlarla kombinasyonundan kaynaklanan birçok QTc uzatan ilaç etkileşimi belirlenmiştir. Polifarmasi kapsamında antipsikotik ve antidepresan ilaçların birlikte kullanımı, torsades de pointes (TdP) ve belirgin QTc uzaması riskini artırmaktadır. Antipsikotik ve antidepresan ilaçların eş zamanlı kullanımı, QTc aralığı üzerinde kümülatif bir etkiye yol açmaktadır. Antipsikotiklerin aritmojenik potansiyeli önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir [339]. Bu çalışmada, palyatif bakım hastalarında QTc uzatan ilaç etkileşimleriyle en sık ilişkili antipsikotiklerin ketiapin, haloperidol ve olanzapin olduğu tespit edilmiştir. Çoğunlukla geriyatrik hastaları içeren bu çalışmada, QTc uzatan ilaç etkileşimleriyle en sık ilişkili antidepresanlar ise essitalopram ve sitalopram olarak belirlenmiştir. Çalışmada en sık gözlenen pİİE çiftleri sırasıyla haloperidol-ketiapin ve donepezil-ketiapin olmuştur. Benzer şekilde, Wang ve arkadaşları, ketiapin ve haloperidol tedavisi alan hastaların %10'undan fazlasında QTc uzaması geliştiğini bildirmiştir [340]. Vogel ve arkadaşlarının çalışması, ketiapin kullanan bir hastanın tedavisine 20 mg donepezil

eklenmesinin QTc uzattığını belirlemiş ve bu bulgu bizim çalışmamızla tutarlılık göstermiştir [341].

Bu nedenle, psikotropik ilaçlarla ilaç etkileşimleri palyatif bakım hastalarında dikkatle değerlendirilmeli, uygun ve doğrulanmış araçlar, örneğin DIPS, kullanılarak sağlık profesyonelleri tarafından doğrulanmalıdır. Literatürde kullanılan bir diğer araç olan Naranjo algoritması, ilaç etkileşimlerinden ziyade advers ilaç reaksiyonlarının olasılığını değerlendirmektedir [342]. DIPS algoritması ise klinik olarak anlamlı ilaç-ilac etkileşimlerinde objektif, güvenilir ve şeffaf bir nedensellik değerlendirmesi yapılmasını sağlamaktadır.

Çalışmada, 120 palyatif bakım hastasından 74'ünde (%61,7) QTc uzamasına neden olabilecek psikotrop ilaçlar ile gözlenen pİİE tespit edilmiştir. QTc uzaması, EKG çekilen hastaların (n=58) %66,7'sinde (n=38) gözlemlenmiştir.

Micromedex® programı ile 161; Lexicomp® programı 157 adet QTc uzamasına neden olabilecek psikotrop ilaçlar ile gözlenen pİİE saptanmıştır. Micromedex® programı ile %52,7; Lexicomp® programı ile %55,4 pİİE klinik olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, önceki araştırmalarda da tanımlanan 122 adet (63 farklı çift) klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimi tespit edilmiştir [343-345].

Çalışmada, klinik eczacı tarafından yapılan önerilerin sadece 38 hastadan 4'ünde hekim tarafından kabul edildiği görülmüştür. Kabul edilen öneriler; endikasyonu olmayan haloperidolün kesilmesi, ketiapin yerine alprazolama başlanması, rivastigmin yerine memantin kullanılması ve essitalopramın duloksetin ile değiştirilmesi şeklinde olmuştur. Hastalara bir hafta sonra yeniden EKG çekilmiş ve QTc uzaması saptanmamıştır.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmanın başlangıcında hastaların EKG (bazal) sonuçları bilinmemekteydi. Ayrıca, laboratuvar sonuçları dışında hastaların diğer risk faktörleri sistematik olarak belgelenmemiştir. Hasta risk faktörlerinin belgelenmesi yetersiz olduğu durumlarda, bu bilgiyi elde etmek için klinik iş birliği yaptığımız hekimlere danışılmıştır. Ne yazık ki, ilaç etkileşimlerinden kaynaklanan QTc uzaması riski nedeniyle, klinik eczacının katılımcı hekimlere yaptığı öneriler sıklıkla reddedilmiştir. Ancak, klinik eczacı önerileri kabul eden hastalarda QTc uzamasının düzeldiği gözlemlenmiştir. Bir diğer kısıtlılık, pİİE yalnızca şiddet kategorileri (şiddetli, ciddi, orta, hafif ve yok) açısından karşılaştırılmasıdır. Çalışmada

ilaç etkileşim programlarının ek özellikleri, fonksiyonları veya kullanıcı dostu olup olmadığı değerlendirilmemiştir. Ayrıca, bazı durumlarda gözlemlenen advers reaksiyonun bir ilaç-ilaç etkileşiminden mi yoksa tek bir ilacın etkisinden mi kaynaklandığını belirlemek zor olmuştur. Bu kısıtlılık, tedavi eden hekim ile yapılan ortak karar doğrultusunda, İİE'ne bağlı advers reaksiyonların kesinliği konusunda fikir birliğine varılarak giderilmeye çalışılmıştır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonuçları, palyatif bakım hastalarının önemli bir kısmının, psikotrop ilaçlarla etkileşime girerek QTc uzaması riski oluşturabilecek ilaç kombinasyonları kullandığını göstermektedir. Palyatif bakım hizmetlerinde genellikle EKG ve ilgili laboratuvar testleri talep edilmemektedir. Mevcut uluslararası kılavuzlar klinik uygulamada hayata geçirilmemekte olup, Türkiye'ye özgü kılavuzlar da bulunmamaktadır. Bu durum, EKG izleme protokollerinin ve ilgili laboratuvar incelemelerinin uygulanmasını zorunlu kılmaktadır. Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Amerikan Kardiyoloji Koleji Derneği (ACCF), QTc uzaması riski taşıyan bir ilaç başlanmadan önce, bu tür ilaçların dozunun artırılmasından 8-12 saat sonra veya QT uzaması yapan bir ilacın aşırı dozunda EKG çekilmesini önermektedir. AzCERT/CredibleMeds ilaç listeleri, Lexicomp® ilaç etkileşim programı ve Micromedex® etkileşim programı gibi güvenilir, kanıta dayalı çevrimiçi ilaç bilgi kaynakları, hastaların tedavisinde klinik profesyonellere rehberlik edebilmektedir. Bir sağlık kuruluşu tarafından tercih edilen etkileşim programı ne olursa olsun, klinik olarak anlamlı ilaç-ilac etkileşimlerinin tespit edilme olasılığı düşük kalmaktadır. Bu nedenle, hasta takibinin klinik eczacının da dahil olduğu multidisipliner bir sağlık ekibi tarafından yürütülmesi gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- 1- Etkind, S. N., Bone, A. E., Gomes, B., Lovell, N., Evans, C. J., Higginson, I. J., & Murtagh, F. E. M. (2017). How many people will need palliative care in 2040? Past trends, future projections and implications for services. *BMC medicine*, 15, 1-10. DOI 10.1186/s12916-017-0860-2
- 2- Gerlach, L. B., Kales, H. C., Kim, H. M., Zhang, L., Strominger, J., Covinsky, K., ... & Maust, D. T. (2021). Prevalence of psychotropic and opioid prescribing among hospice beneficiaries in the United States, 2014–2016. *Journal of the American Geriatrics Society*, 69(6), 1479-1489. DOI: 10.1111/jgs.17085
- 3- Mangoni, A. A., & Jackson, S. H. (2004). Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *British journal of clinical pharmacology*, 57(1), 6-14. DOI:10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x
- 4- Drew, B. J., Ackerman, M. J., Funk, M., Gibler, W. B., Kligfield, P., Menon, V., ... & Zareba, W. (2010). Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*, 121(8), 1047-1060. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704)
- 5- Khatib, R., Sabir, F. R., Omari, C., Pepper, C., & Tayebjee, M. H. (2021). Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. *Postgraduate medical journal*, 97(1149), 452-458. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138661
- 6- Beach, S. R., Celano, C. M., Noseworthy, P. A., Januzzi, J. L., & Huffman, J. C. (2013). QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics*, 54(1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2012.11.001>
- 7- Funk, K. A., & Bostwick, J. R. (2013). A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *Annals of Pharmacotherapy*, 47(10), 1330-1341. DOI: [10.1177/1060028013501994](https://doi.org/10.1177/1060028013501994)
- 8- Åström-Lilja, C., Odeberg, J. M., Ekman, E., & Hägg, S. (2008). Drug-induced torsades de pointes: a review of the Swedish pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 17(6), 587-592. DOI: [10.1002/pds.1607](https://doi.org/10.1002/pds.1607)

- 9- Wysowski, D. K., Corken, A., Gallo-Torres, H., Talarico, L., & Rodriguez, E. M. (2001). Postmarketing reports of QT prolongation and ventricular arrhythmia in association with cisapride and Food and Drug Administration regulatory actions. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 96(6), 1698-1703.
- 10- Vandael, E., Marynissen, T., Reyntens, J., Spriet, I., Vandenberghe, J., Willems, R., & Foulon, V. (2014). Frequency of use of QT-interval prolonging drugs in psychiatry in Belgium. *International journal of clinical pharmacy*, 36, 757-765.
- 11- Tecen-Yucel, K., Bayraktar-Ekincioglu, A., Yildirim, T., Yilmaz, S. R., Demirkan, K., & Erdem, Y. (2020). Assessment of clinically relevant drug interactions by online programs in renal transplant recipients. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 26(10), 1291-1296.
<https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.10.1291>
- 12- WHO definition of palliative care. Geneva, World Health Organization, 2010 (<http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en>, accessed 1 December 2010).
- 13- Figueras, J., McKee, M., Lessof, S., Duran, A., & Menabde, N. (2008). Health systems, health and wealth: assessing the case for investing in health systems. In *WHO European Ministerial Conference on Health Systems" Health Systems, Health and Wealth"*.
- 14- Lynn, J., & Adamson, D. M. (2003). Living well at the end of life. *Adapting health care to serious chronic illness in old age*. Washington: Rand Health.
- 15- World Health Organization. Palliative Care Geneva, Switzerland: WHO. 2022.
<https://www.who.int/health-topics/palliative-care>
- 16- McCaffrey, N., Agar, M., Harlum, J., Karnon, J., Currow, D., & Eckermann, S. (2013). Is home-based palliative care cost-effective? An economic evaluation of the Palliative Care Extended Packages at Home (PEACH) pilot. *BMJ Supportive & Palliative Care*, 3(4), 431-435.
- 17- O'Connor, M., Pugh, J., Jiwa, M., Hughes, J., & Fisher, C. (2011). The palliative care interdisciplinary team: where is the community pharmacist?. *Journal of palliative medicine*, 14(1), 7-11. DOI: [10.1089/jpm.2010.0369](https://doi.org/10.1089/jpm.2010.0369)
- 18- Stevenson, J., Abernethy, A. P., Miller, C., & Currow, D. C. (2004). Managing comorbidities in patients at the end of life. *Bmj*, 329(7471), 909-912.

- 19- Semple, S., Lim, R., Ellett, L. K., & Roughead, L. (2019). *Medicine safety: take care*. Pharmaceutical Society of Australia.
- 20- McNeil, M. J., Kamal, A. H., Kutner, J. S., Ritchie, C. S., & Abernethy, A. P. (2016). The burden of polypharmacy in patients near the end of life. *Journal of pain and symptom management*, 51(2), 178-183. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.09.003>
- 21- Currow, D. C., Stevenson, J. P., Abernethy, A. P., Plummer, J., & Shelby-James, T. M. (2007). Prescribing in palliative care as death approaches. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(4), 590-595. DOI: [10.1111/j.1532-5415.2007.01124.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01124.x)
- 22- Krzyżaniak, N., Pawłowska, I., & Bajorek, B. (2016). An overview of pharmacist roles in palliative care: a worldwide comparison. *Palliative Medicine in Practice*, 10(4), 160-173.
- 23- Hanks, G. W. (1984). Psychotropic drugs. *Postgraduate Medical Journal*, 60(710), 881.
- 24- Hanks, G. W. (1991). Opioid-responsive and opioid-non-responsive pain in cancer. *British medical bulletin*, 47(3), 718-731.
- 25- Loeser, J. D. (1980, June). Perspectives on pain. In *Clinical Pharmacology & Therapeutics: Proceedings of Plenary Lectures Symposia and Therapeutic Sessions of the First World Conference on Clinical Pharmacology & Therapeutics London, UK, 3–9 August 1980* (pp. 313-316). London: Palgrave Macmillan UK.
- 26- Brambilla, G., Mattioli, F., & Martelli, A. (2009). Genotoxic and carcinogenic effects of antipsychotics and antidepressants. *Toxicology*, 261(3), 77-88. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.04.056>
- 27- Hassanane, M. S., Hafiz, N., Radwan, W., & El-Ghor, A. A. (2012). Genotoxic evaluation for the tricyclic antidepressant drug, amitriptyline. *Drug and chemical toxicology*, 35(4), 450-455. DOI: [10.3109/01480545.2011.642382](https://doi.org/10.3109/01480545.2011.642382)
- 28- Shelton, R. C. (2003). Classification of antidepressants and their clinical implications. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 5, 27-32.
- 29- Vallianatou, K. (2016). Antipsychotics. *Medicine*, 44(12), 748-752.
- 30- Ozen, M. E., Orum, M. H., & Kalenderoglu, A. (2018). Possible hiccup-inducing mechanism of aripiprazole: a case report. *Adiyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 58-62. <https://doi.org/10.1080/24750573.2018.1467600>

- 31-Örüm, M. H., & Kara, M. Z. (2019). ORAL RİSPERİDON KULLANIMINA BAĞLI ŞİDDETLİ HİPOGLİSEMİ: BİR OLGU SUNUMU Oral Risperidone-Induced Severe Hypoglycemia: A Case Report. *Bozok Tıp Dergisi*, 9(1), 166-168. DOI: [10.16919/bozoktip.444787](https://doi.org/10.16919/bozoktip.444787)
- 32-Hudepohl, N. S., & Nasrallah, H. A. (2012). Antipsychotic drugs. *Handbook of Clinical Neurology*, 106, 657-667.
- 33- Siafis, S., Tzachanis, D., Samara, M., & Papazisis, G. (2018). Antipsychotic drugs: from receptor-binding profiles to metabolic side effects. *Current neuropsychopharmacology*, 16(8), 1210-1223. DOI: [10.2174/1570159X15666170630163616](https://doi.org/10.2174/1570159X15666170630163616)
- 34-Örüm, M. H. (2019). Ketiapin kullanımı ile ilişkili olabilecek lökopeni: Bir olgu sunumu. *Ege Tıp Bilimleri Dergisi*, 2(2), 74-76.
- 35- Whalen, K. (2018). *Lippincott® illustrated reviews: Pharmacology*. Wolters kluwer india Pvt Ltd.
- 36-Newcomer, J. W. (2006). Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 25.
- 37-Young, A. H., & Grunze, H. (2013). Physical health of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127, 3-10. DOI: [10.1111/acps.12117](https://doi.org/10.1111/acps.12117)
- 38-Vieta, E., & Valenti, M. (2013). Pharmacological management of bipolar depression: acute treatment, maintenance, and prophylaxis. *CNS drugs*, 27(7), 515-529.
- 39-Weiden, P. J., Sajatovic, M., Scott, J., Carpenter, D., Ross, R., & Docherty, J. P. (2009). The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness.
- 40-Geddes, J. R., & Miklowitz, D. J. (2013). Treatment of bipolar disorder. *The lancet*, 381(9878), 1672-1682. doi:[10.1016/S0140-6736\(13\)60857-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60857-0)
- 41-Nivoli, A. M., Colom, F., Murru, A., Pacchiarotti, I., Castro-Loli, P., González-Pinto, A., ... & Vieta, E. (2011). New treatment guidelines for acute bipolar depression: a systematic review. *Journal of affective disorders*, 129(1-3), 14-26. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.05.018>

- 42- Nivoli, A. M., Murru, A., Goikolea, J. M., Crespo, J. M., Montes, J. M., Gonzalez-Pinto, A., ... & Vieta, E. (2012). New treatment guidelines for acute bipolar mania: a critical review. *Journal of Affective Disorders*, 140(2), 125-141. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.015>
- 43- Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G. M., Bowden, C., Licht, R. W., Möller, H. J., ... & WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders*. (2013). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 14(3), 154-219.
- 44- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Beaulieu, S., Alda, M., ... & Berk, M. (2013). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar disorders*, 15(1), 1-44.
- 45- Kendall, T., Morriss, R., Mayo-Wilson, E., & Marcus, E. (2014). Assessment and management of bipolar disorder: summary of updated NICE guidance. *Bmj*, 349.
- 46- Malhi, G. S., Adams, D., & Berk, M. (2009). Medicating mood with maintenance in mind: bipolar depression pharmacotherapy. *Bipolar disorders*, 11, 55-76.
- 47- Fountoulakis, K. N., & Vieta, E. (2008). Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(7), 999-1029. [doi:10.1017/S1461145708009231](https://doi.org/10.1017/S1461145708009231)
- 48- Malhi, G. S., Adams, D., Cahill, C. M., Dodd, S., & Berk, M. (2009). The management of individuals with bipolar disorder. *Drugs*, 69(15), 2063.
- 49- Müller-Oerlinghausen, B., & Lewitzka, U. (2010). Lithium reduces pathological aggression and suicidality: a mini-review. *Neuropsychobiology*, 62(1), 43-49. [DOI: 10.1159/000314309](https://doi.org/10.1159/000314309)
- 50- Nivoli, A. M., Murru, A., & Vieta, E. (2010). Lithium: still a cornerstone in the long-term treatment in bipolar disorder?. *Neuropsychobiology*, 62(1), 27-35.
- 51- Cipriani, A., Hawton, K., Stockton, S., & Geddes, J. R. (2013). Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 346. [doi: 10.1136/bmj.f3646](https://doi.org/10.1136/bmj.f3646)

- 52- Goodwin, G. M. (1994). Recurrence of mania after lithium withdrawal: implications for the use of lithium in the treatment of bipolar affective disorder. *The British journal of psychiatry*, 164(2), 149-152.
- 53- Malhi, G. S., & Tanious, M. (2011). Optimal frequency of lithium administration in the treatment of bipolar disorder: clinical and dosing considerations. *CNS drugs*, 25(4), 289-298.
- 54- Fyrö, B., Pettersson, U., & Sedvall, G. (1970). Serum lithium levels and side effects during administration of lithium carbonate and two slow release lithium preparations to human volunteers. *Pharmacologia Clinica*, 2, 236-240.
- 55- Lydiard, R. B., & Gelenberg, A. J. (1982). Hazards and adverse effects of lithium. *Annual Review of Medicine*, 33(1), 327-344.
- 56- Karniol, I. G., Dalton, J., & Lader, M. H. (1978). Acute and chronic effects of lithium chloride on physiological and psychological measures in normals. *Psychopharmacology*, 57, 289-294.
- 57- Cipriani, A., Reid, K., Young, A. H., Macritchie, K., & Geddes, J. (2013). Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10).
- 58- Gerstner, T., Teich, M., Bell, N., Longin, E., Dempfle, C. E., Brand, J., & König, S. (2006). Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children. *Epilepsia*, 47(7), 1136-1143. doi: [10.1111/j.1528-1167.2006.00587](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00587)
- 59- Nasreddine, W., & Beydoun, A. (2008). Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. *Epilepsia*, 49(3), 438-445.
- 60- Popovic, D., Torrent, C., Goikolea, J. M., Cruz, N., Sánchez-Moreno, J., González-Pinto, A., & Vieta, E. (2014). Clinical implications of predominant polarity and the polarity index in bipolar disorder: a naturalistic study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129(5), 366-374. DOI: [10.1111/acps.12179](https://doi.org/10.1111/acps.12179)
- 61- Carvalho, A. F., Quevedo, J., McIntyre, R. S., Soeiro-de-Souza, M. G., Fountoulakis, K. N., Berk, M., ... & Vieta, E. (2015). Treatment implications of predominant polarity and the polarity index: a comprehensive review. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(2), pyu079. doi:[10.1093/ijnp/pyu079](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu079)
- 62- Seo, H. J., Chiesa, A., Lee, S. J., Patkar, A. A., Han, C., Masand, P. S., ... & Pae, C. U. (2011). Safety and tolerability of lamotrigine: results from 12 placebo-controlled clinical trials and clinical implications. *Clinical Neuropharmacology*, 34(1), 39-47.

- 63-Calabrese, J. R., Sullivan, J. R., Bowden, C. L., Suppes, T., Goldberg, J. F., Sachs, G. S., ... & Kusumakar, V. (2002). Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: clinical relevance and management. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63(11), 1012-1019.
- 64-Kukull, W. A., Higdon, R., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Schellenberg, G. D., ... & Larson, E. B. (2002). Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Archives of neurology*, 59(11), 1737-1746. [doi:10.1001/archneur.59.11.1737](https://doi.org/10.1001/archneur.59.11.1737)
- 65-Degerman Gunnarsson, M., Kilander, L., Basun, H., & Lannfelt, L. (2007). Reduction of phosphorylated tau during memantine treatment of Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 24(4), 247-252.
- 66-Burns, A., & Robert, P. (2009). The national dementia strategy in England. *Bmj*, 338.
- 67-Parsons, C. G., Rammes, G., & Danysz, W. (2008). Pharmacodynamics of memantine: an update. *Current neuropharmacology*, 6(1), 55-78.
- 68-CG, P. (1999). Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist-a review of preclinical data. *Neuropharmacol.*, 38, 735-767.
- 69-Danysz, W., Parsons, C. G., Möbius, H. J., Stöffler, A., & Quack, G. (2000). Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease—a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. *Neurotoxicity research*, 2(2), 85-97.
- 70-Gilling, K. E., Jatzke, C., & Parsons, C. G. (2007). Agonist concentration dependency of blocking kinetics but not equilibrium block of N-methyl-D-aspartate receptors by memantine. *Neuropharmacology*, 53(3), 415-420. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.05.022>
- 71-Glodzik, L., King, K. G., Gonen, O., Liu, S., De Santi, S., & de Leon, M. J. (2008). Memantine decreases hippocampal glutamate levels: a magnetic resonance spectroscopy study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(4), 1005-1012.
- 72-Sugimoto, H., Ogura, H., Arai, Y., Iimura, Y., & Yamanishi, Y. (2002). Research and development of donepezil hydrochloride, a new type of acetylcholinesterase inhibitor. *The Japanese journal of pharmacology*, 89(1), 7-20.

- 73- Rogers, S. L., Doody, R. S., Pratt, R. D., & Ieni, J. R. (2000). Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *European Neuropsychopharmacology*, 10(3), 195-203. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(00\)00067-5](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(00)00067-5)
- 74- Anand, R., Gharabawi, G., & Enz, A. (1996). Efficacy and safety results of the early phase studies with Exelon [TM](ENA-713) in Alzheimer's disease: An overview. *Journal of Drug Development and Clinical Practice*, 8, 109-116.
- 75- JP, C. B. (1998). A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psyopharmacol*, 1, 55-65.
- 76- Rösler, M., Bayer, T., Anand, R., Cicin-Sain, A., Gauthier, S., Agid, Y., ... & Gharabawi, M. (1999). Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trialCommentary: Another piece of the Alzheimer's jigsaw. *Bmj*, 318(7184), 633-640.
- 77- Enz, A., Amstutz, R., Boddeke, H., Gmelin, G., & Malanowski, J. (1993). Brain selective inhibition of acetylcholinesterase: a novel approach to therapy for Alzheimer's disease. *Progress in brain research*, 98, 431-438.
- 78- Weinstock, M., Razin, M., Chorev, M., & Enz, A. (1994). Pharmacological evaluation of phenyl-carbamates as CNS-selective acetylcholinesterase inhibitors. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, 43, 219-225.
- 79- Duthie, D. J. R., & Nimmo, W. S. (1987). Adverse effects of opioid analgesic drugs. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 59(1), 61-77. DOI:[10.1093/bja/59.1.61](https://doi.org/10.1093/bja/59.1.61)
- 80- Schug, S. A., Zech, D., & Grond, S. (1992). Adverse effects of systemic opioid analgesics. *Drug safety*, 7, 200-213.
- 81- Baldo, B. A. (2018). Opioid analgesic drugs and serotonin toxicity (syndrome): mechanisms, animal models, and links to clinical effects. *Archives of toxicology*, 92(8), 2457-2473.
- 82- Baldo, B. A., & Pham, N. H. (2012). Histamine-releasing and allergenic properties of opioid analgesic drugs: resolving the two. *Anaesthesia and intensive care*, 40(2), 216-235.
- 83- Baldo, B. A. (2017). Opioid analgesic drugs: misuse, toxicity, and hypersensitivity. *The journal of allergy and clinical immunology: In practice*, 5(6), 1607-1608. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.04.028>

- 84- Baldo, B. A., & Pham, N. H. (2013). *Drug allergy*. New York: Springer.
- 85- Levy, J. H. (1992). *Anaphylactic reactions in anesthesia and intensive care*. Elsevier Health Sciences.
- 86- Inturrisi, C. E., & Hanks, G. (1993). Opioid analgesic therapy. In *Oxford textbook of palliative medicine* (pp. 166-182). Oxford University Press Oxford.
- 87- Portenoy, R. K., Thaler, H. T., Inturrisi, C. E., Friedlander-Klar, H., & Foley, K. M. (1992). The metabolite morphine-6-glucuronide contributes to the analgesia produced by morphine infusion in patients with pain and normal renal function. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 51(4), 422-431.
- 88- Rossi, G. C., Brown, G. P., Leventhal, L., Yang, K., & Pasternak, G. W. (1996). Novel receptor mechanisms for heroin and morphine-6 β -glucuronide analgesia. *Neuroscience letters*, 216(1), 1-4.
- 89- Gutstein, H. B., & Akil, H. (2006). Opioid analgesics. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 11, 547-590.
- 90- American Pain Society. (1999). *Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain*. American Pain Society.
- 91- Inturrisi, C. E. (2002). Clinical pharmacology of opioids for pain. *The Clinical journal of pain*, 18(4), S3-S13.
- 92- Grond, S., & Sablotzki, A. (2004). Clinical pharmacology of tramadol. *Clinical pharmacokinetics*, 43, 879-923.
- 93- Volpi-Abadie, J., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2013). Serotonin syndrome. *Ochsner Journal*, 13(4), 533-540.
- 94- Vikenes, K., Farstad, M., & Nordrehaug, J. E. (1999). Serotonin is associated with coronary artery disease and cardiac events. *Circulation*, 100(5), 483-489.
- 95- Frishman, W. H., Okin, S., & Huberfeld, S. (1988). Serotonin antagonism in the treatment of systemic hypertension: the role of ketanserin. *Medical Clinics of North America*, 72(2), 501-522.
- 96- Larsson, P. T., Wallen, N. H., & Hjemdahl, P. (1994). Norepinephrine-induced human platelet activation in vivo is only partly counteracted by aspirin. *Circulation*, 89(5), 1951-1957.
- 97- Sloand, J. A., Hooper, M., & Izzo Jr, J. L. (1989). Effects of circulating norepinephrine on platelet, leukocyte and red blood cell counts by alpha1-adrenergic stimulation. *The American journal of cardiology*, 63(15), 1140-1142.

- 98- Itami, T., Tamaru, N., Kawase, K., Ishizuka, T., Tamura, J., Miyoshi, K., & Yamashita, K. (2011). Cardiovascular effects of tramadol in dogs anesthetized with sevoflurane. *Journal of Veterinary Medical Science*, 73(12), 1603-1609.
- 99- Wagner, R., Piler, P., Bedanova, H., Adamek, P., Grodecka, L., & Freiburger, T. (2010). Myocardial injury is decreased by late remote ischaemic preconditioning and aggravated by tramadol in patients undergoing cardiac surgery: a randomised controlled trial. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 11(6), 758-762.
- 100- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*, 79(4), 368-376.
- 101- Samii, A., Nutt, J. G., & Ransom, B. R. (2004). Parkinson's disease. *The Lancet*, 363(9423), 1783-1793. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16305-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16305-8)
- 102- Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*, 139, 318-324.
- 103- Zahoor, I., Shafi, A., & Haq, E. (2018). Pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Exon Publications*, 129-144.
- 104- Dalvi, A., & Ford, B. (1998). Antiparkinsonian agents: Clinically significant drug interactions and adverse effects, and their management. *CNS drugs*, 9(4), 291-310.
- 105- Fahn, S. (1992). Adverse effects of levodopa, The Scientific Basis for the Treatment of Parkinson's Disease. *Carnforth*, 89-112.
- 106- Carpentier, A. F., Bonnet, A. M., Vidailhet, M., & Agid, Y. (1996). Improvement of levodopa-induced dyskinesia by propranolol in Parkinson's disease. *Neurology*, 46(6), 1548-1551.
- 107- Mendez, J. S., Cotzias, G. C., Mena, I., & Papavasiliou, P. S. (1975). Diphenylhydantoin: blocking of levodopa effects. *Archives of neurology*, 32(1), 44-46.
- 108- Kligfield, P., Gettes, L. S., Bailey, J. J., Childers, R., Deal, B. J., Hancock, E. W., ... & Wagner, G. S. (2007). Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society

- endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation*, 115(10), 1306-1324.
- 109- Taggart, N. W., Haglund, C. M., Tester, D. J., & Ackerman, M. J. (2007). Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. *Circulation*, 115(20), 2613-2620.
 - 110- Garg, A., & Lehmann, M. H. (2013). Prolonged QT interval diagnosis suppression by a widely used computerized ECG analysis system. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 6(1), 76-83.
 - 111- Moss, A. J., & Daubert, J. P. (2008). Congenital long QT syndrome: considerations for primary care physicians. *Cleveland Clin J Med*, 75, 591.
 - 112- Cooper, P. N., Westby, M., Pitcher, D. W., & Bullock, I. (2011). Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline for management of transient loss of consciousness. *Annals of internal medicine*, 155(8), 543-549.
 - 113- Johnson, J. N., & Ackerman, M. J. (2009). QTc: how long is too long?. *British journal of sports medicine*, 43(9), 657-662.
 - 114- Roden, D. M. (2004). Drug-induced prolongation of the QT interval. *New England Journal of Medicine*, 350(10), 1013-1022.
 - 115- Elming, H., Brendorp, B., Køber, L., Sahebzadah, N., & Torp-Petersen, C. (2002). QTc interval in the assessment of cardiac risk. *Cardiac electrophysiology review*, 6, 289-294.
 - 116- Viskin, S., Rosovski, U., Sands, A. J., Chen, E., Kistler, P. M., Kalman, J. M., ... & Zeltser, D. (2005). Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm*, 2(6), 569-574.
 - 117- Al-Khatib, S. M., Allen LaPointe, N. M., Kramer, J. M., Chen, A. Y., Hammill, B. G., DeLong, L., & Califf, R. M. (2005). A survey of health care practitioners' knowledge of the QT interval. *Journal of general internal medicine*, 20(5), 392-396.
 - 118- Hnatkova, K., Gang, Y. I., Batchvarov, V. N., & Malik, M. (2006). Precision of QT interval measurement by advanced electrocardiographic equipment. *Pacing and clinical electrophysiology*, 29(11), 1277-1284.
 - 119- Luo, S., Michler, K., Johnston, P., & Macfarlane, P. W. (2004). A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *Journal of electrocardiology*, 37, 81-90.

- 120- HC, B. (1920). An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*, 7, 353-370.
- 121- Simonson, E. (1962). Differentiation between normal and abnormal in electrocardiography. *Academic Medicine*, 37(2), 161.
- 122- Macfarlane, P. W., & Lawrie, T. V. (1989). The normal electrocardiogram and vectorcardiogram. *Comprehensive electrocardiology: theory and practice in health and disease*, 1, 407-457.
- 123- Malik, M., Färbon, P., Batchvarov, V., Hnatkova, K., & Camm, A. J. (2002). Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart*, 87(3), 220-228.
- 124- Nguyen, B., & Gobburu, J. (2002, February). Individual vs. population QT correction: Inferences from a pilot study. In *CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS* (Vol. 71, No. 2, pp. P22-P22). 11830 WESTLINE INDUSTRIAL DR, ST LOUIS, MO 63146-3318 USA: MOSBY, INC.
- 125- O'Keefe, J. H. (1998). *The ECG criteria and ACLS handbook*. Physicians' Press.
- 126- Mirvis, D. M., & Goldberger, A. L. (2001). Electrocardiography. *Heart disease*, 1, 82-128.
- 127- Diedrich, A., Jordan, J., Shannon, J. R., Robertson, D., & Biaggioni, I. (2002). Modulation of QT interval during autonomic nervous system blockade in humans. *Circulation*, 106(17), 2238-2243.
- 128- Surawicz, B., & Parikh, S. R. (2002). Prevalence of male and female patterns of early ventricular repolarization in the normal ECG of males and females from childhood to old age. *Journal of the American College of Cardiology*, 40(10), 1870-1876.
- 129- Phibbs, B. P. (1997). *Advanced ECG: boards and beyond: what you really need to know about electrocardiography*. Little Brown.
- 130- Goldman, M. J. (1970). Principles of clinical electrocardiography. In *Principles of clinical electrocardiography* (pp. 400-400).
- 131- Morganroth, J., & Silber, S. S. (1999). How to obtain and analyze electrocardiograms in clinical trials: focus on issues in measuring and interpreting changes in the QTc interval duration. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 4(4), 425-433.

- 132- LS, F. (1920). Die Systolendauer im elektrokardiogramm bei normalen menschen und bei herzkranken. *Acta Med Scand*, 53, 489.
- 133- Sagie, A., Larson, M. G., Goldberg, R. J., Bengtson, J. R., & Levy, D. (1992). An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology*, 70(7), 797-801.
- 134- Hodges, M. (1983). Bazett's QT correction reviewed-Evidence that a linear QT correction for heart is better. *Journal of the American College of Cardiology*, 1, 694.
- 135- Rautaharju, P. M., Zhang, Z. M., Prineas, R., & Heiss, G. (2004). Assessment of prolonged QT and JT intervals in ventricular conduction defects. *The American journal of cardiology*, 93(8), 1017-1021.
- 136- Wagner, G. S., & Strauss, D. G. (2014). *Marriott's practical electrocardiography*. Lippincott Williams & Wilkins.
- 137- Lanfranchi, P. A., Shamsuzzaman, A. S., Ackerman, M. J., Kara, T., Jurak, P., Wolk, R., & Somers, V. K. (2002). Sex-selective QT prolongation during rapid eye movement sleep. *Circulation*, 106(12), 1488-1492.
- 138- Moss, A. J. (1999). Drugs that prolong the QT interval: Regulatory and QT measurement issues from the United States and European perspectives. *Annals of Noninvasive Electrocadiology*, 4(3), 255-256.
- 139- Ahnve, S. (1985). Correction of the QT interval for heart rate: review of different formulas and the use of Bazett's formula in myocardial infarction. *American heart journal*, 109(3), 568-574.
- 140- Garson Jr, A. (1993). How to measure the QT interval—what is normal?. *The American journal of cardiology*, 72(6), B14-B16.
- 141- Funck-Brentano, C., & Jaillon, P. (1993). Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *The American journal of cardiology*, 72(6), B17-B22.
- 142- Sadanaga, T., Ogawa, S., Okada, Y., Tsutsumi, N., Iwanaga, S., Yoshikawa, T., ... & Handa, S. (1993). Clinical evaluation of the use-dependent QRS prolongation and the reverse use-dependent QT prolongation of class I and class III antiarrhythmic agents and their value in predicting efficacy. *American Heart Journal*, 126(1), 114-121.
- 143- Hondeghem, L. M., & Snyders, D. J. (1990). Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go. Reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence. *Circulation*, 81(2), 686-690.

- 144- Charbit, B., Samain, E., Merckx, P., & Funck-Brentano, C. (2006). QT interval measurement: evaluation of automatic QTc measurement and new simple method to calculate and interpret corrected QT interval. *Anesthesiology*, 104(2), 255-260.
- 145- Rautaharju, P. M., Mason, J. W., & Akiyama, T. (2014). New age-and sex-specific criteria for QT prolongation based on rate correction formulas that minimize bias at the upper normal limits. *International journal of cardiology*, 174(3), 535-540.
- 146- Crotti, L., Monti, M. C., Insolia, R., Peljto, A., Goosen, A., Brink, P. A., ... & George Jr, A. L. (2009). NOS1AP is a genetic modifier of the long-QT syndrome. *Circulation*, 120(17), 1657-1663.
- 147- Goldenberg, I., Horr, S., Moss, A. J., Lopes, C. M., Barsheshet, A., McNitt, S., ... & Zhang, L. (2011). Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(1), 51-59.
- 148- Hofman, N., Wilde, A. A., Kääh, S., Van Langen, I. M., Tanck, M. W., Mannens, M. M., ... & Tan, H. L. (2007). Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: do we need a scoring system?. *European heart journal*, 28(5), 575-580.
- 149- Viskin, S. (2009). The QT interval: too long, too short or just right. *Heart rhythm*, 6(5), 711-715.
- 150- Priori, S. G., Schwartz, P. J., Napolitano, C., Bloise, R., Ronchetti, E., Grillo, M., ... & Cappelletti, D. (2003). Risk stratification in the long-QT syndrome. *New England Journal of Medicine*, 348(19), 1866-1874.
- 151- Tomás, M., Napolitano, C., De Giuli, L., Bloise, R., Subirana, I., Malovini, A., ... & Priori, S. G. (2010). Polymorphisms in the NOS1AP gene modulate QT interval duration and risk of arrhythmias in the long QT syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(24), 2745-2752.
- 152- G Postema, P., & AM Wilde, A. (2014). The measurement of the QT interval. *Current cardiology reviews*, 10(3), 287-294.
- 153- Moss, A. J., Schwartz, P. J., Crampton, R. S., Locati, E., & Carleen, E. (1985). The long QT syndrome: a prospective international study. *Circulation*, 71(1), 17-21.

- 154- Moss, A. J., Schwartz, P. J., Crampton, R. S., Tzivoni, D., Locati, E. H., MacCluer, J., ... & Garson Jr, A. (1991). The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*, 84(3), 1136-1144.
- 155- Zareba, W., & Cygankiewicz, I. (2008). Long QT syndrome and short QT syndrome. *Progress in cardiovascular diseases*, 51(3), 264-278.
- 156- Moss, A. J., & Kass, R. S. (2005). Long QT syndrome: from channels to cardiac arrhythmias. *The Journal of clinical investigation*, 115(8), 2018-2024.
- 157- Vincent, G. M., Timothy, K. W., Leppert, M., & Keating, M. (1992). The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome. *New England Journal of Medicine*, 327(12), 846-852.
- 158- Ueda, K., Valdivia, C., Medeiros-Domingo, A., Tester, D. J., Vatta, M., Farrugia, G., ... & Makielski, J. C. (2008). Syntrophin mutation associated with long QT syndrome through activation of the nNOS-SCN5A macromolecular complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(27), 9355-9360.
- 159- Splawski, I., Shen, J., Timothy, K. W., Lehmann, M. H., Priori, S., Robinson, J. L., ... & Keating, M. T. (2000). Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes: KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation*, 102(10), 1178-1185.
- 160- Wenzel-Seifert, K., Wittmann, M., & Haen, E. (2011). QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108(41), 687.
- 161- Altmann, D., Eggmann, U., & Ammann, P. (2008). Drug induced QT prolongation. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 120, 128-135.
- 162- Haverkamp, W., & Deuschle, M. (2006). Lengthening of QT interval by antipsychotic drugs. *Der Nervenarzt*, 77, 276-288.
- 163- Ozeki, Y., Fujii, K., Kurimoto, N., Yamada, N., Okawa, M., Aoki, T., ... & Kunugi, H. (2010). QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(2), 401-405.
- 164- Stöllberger, C., Huber, J. O., & Finsterer, J. (2005). Antipsychotic drugs and QT prolongation. *International clinical psychopharmacology*, 20(5), 243-251.
- 165- Haddad, P. M., & Anderson, I. M. (2002). Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs*, 62, 1649-1671.

- 166- Reilly, J. G., Ayis, S. A., Ferrier, I. N., Jones, S. J., & Thomas, S. H. L. (2000). QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *The Lancet*, 355(9209), 1048-1052.
- 167- Alvarez, P. A., & Pahissa, J. (2010). QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects. *Current drug safety*, 5(1), 97-104.
- 168- Sharma, N. D., Rosman, H. S., Padhi, I. D., & Tisdale, J. E. (1998). Torsades de Pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *The American journal of cardiology*, 81(2), 238-240.
- 169- Vieweg, W. V. R., Wood, M. A., Fernandez, A., Beatty-Brooks, M., Hasnain, M., & Pandurangi, A. K. (2009). Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs: implications in the elderly. *Drugs & aging*, 26, 997-1012.
- 170- US Food and Drug Administration. (2007). Information for healthcare professionals. *Exenatide (Byetta)*. Available at the website <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/exenatide2008HCP.htm>.
- 171- Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Information über die Änderung der bisher empfohlenen Applikationswege von Haldol®-Janssen-Injektionslösung. AkdÄ Drug Safety Mail 2010–098 5th May 2010, <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2010–098.html>
- 172- Llerena, A., Berecz, R., Dorado, P., & De la Rubia, A. (2004). QTc interval, CYP2D6 and CYP2C9 genotypes and risperidone plasma concentrations. *Journal of psychopharmacology*, 18(2), 189-193.
- 173- Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., ... & Hsiao, J. K. (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England journal of medicine*, 353(12), 1209-1223.
- 174- Warner, B., & Hoffmann, P. (2002). Investigation of the potential of clozapine to cause torsade de pointes. *Adverse drug reactions and toxicological reviews*, 21, 189-203.
- 175- Kang, U. G., Kwon, J. S., Ahn, Y. M., Chung, S. J., Ha, J. H., Koo, Y. J., & Kim, Y. S. (2000). Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61(6), 441-446.
- 176- Llorca, P. M., & Pere, J. J. (2004). Leponex®, 10 ans après—Une revue clinique. *L'Encéphale*, 30(5), 474-491.

- 177- Bruggisser, Bravo, R., & Bodmer. (2009). Medikamenten-assoziiertes Long-QT-Syndrom: Drug-induced Long QT Syndrome. *Praxis*, 98(24), 1409-1415.
- 178- Straker, D. A., Shapiro, P. A., & Muskin, P. R. (2006). Aripiprazole in the treatment of delirium. *Psychosomatics*, 47(5), 385-391.
- 179- Sala, M., Vicentini, A., Brambilla, P., Montomoli, C., Jogia, J. R., Caverzasi, E., ... & De Ferrari, G. M. (2005). QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy. *Annals of general psychiatry*, 4, 1-6. doi:10.1186/1744-859X-4-1
- 180- Poluzzi, E., Raschi, E., Moretti, U., & De Ponti, F. (2009). Drug-induced torsades de pointes: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System (AERS). *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 18(6), 512-518.
- 181- Huang, B. H., Hsia, C. P., & Chen, C. Y. (2007). Sulpiride induced torsade de pointes. *International journal of cardiology*, 118(3), e100-e102.
- 182- Chang, J. H., Weng, T. I., & Fang, C. C. (2009). Long QT syndrome and torsades de pointes induced by acute sulpiride poisoning. *The American Journal of Emergency Medicine*, 27(8), 1016-e1.
- 183- Goodnick, P. J., Parra, F., & Jerry, J. (2002). Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 3(5), 479-498.
- 184- Dattilo, P. B., & Nordin, C. (2007). Prolonged QT associated with an overdose of trazodone. *The Journal of clinical psychiatry*, 68(8), 15755.
- 185- Levenson, J. L. (1999). Prolonged QT interval after trazodone overdose. *American Journal of Psychiatry*, 156(6), 969a-970.
- 186- Wenzel-Seifert, K., Wittmann, M., & Haen, E. (2010). Torsade de Pointes episodes under treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacopsychiatry*, 43(07), 279-281.
- 187- Hsu, C. H., Liu, P. Y., Chen, J. H., Yeh, T. L., Tsai, H. Y., & Lin, L. J. (2005). Electrocardiographic abnormalities as predictors for over-range lithium levels. *Cardiology*, 103(2), 101-106.
- 188- de Gregorio, C., Morabito, G., Cerrito, M., Dattilo, G., & Oreto, G. (2011). Citalopram-induced long QT syndrome and torsade de pointes: role for concomitant therapy and disease. *International journal of cardiology*, 148(2), 226-228.

- 189- Kanjanauthai, S., Kanluen, T., & Chareonthaitawee, P. (2008). Citalopram induced torsade de pointes, a rare life threatening side effect. *International Journal of Cardiology*, 131(1), e33-e34.
- 190- MEULEMAN, C., JOURDAIN, P., BELLORINI, M., SADEG, N., LOIRET, J., & GUILLARD, N. (2001). Citalopram et torsades de pointes: A propos d'un cas. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*, 94(9), 1021-1024.
- 191- Tarabar, A. F., Hoffman, R. S., & Nelson, L. S. (2008). Citalopram overdose: late presentation of torsades de pointes (TdP) with cardiac arrest. *Journal of Medical Toxicology*, 4, 101-105.
- 192- Vieweg, W. V. R., & Wood, M. A. (2004). Tricyclic antidepressants, QT interval prolongation, and torsade de pointes. *Psychosomatics*, 45(5), 371-377.
- 193- Dorsey, S. T., & Biblo, L. A. (2000). Prolonged QT interval and torsades de pointes caused by the combination of fluconazole and amitriptyline.
- 194- Lentini, S., Rao, M. L., Schröder, R., Lüderitz, B., & Bauriedel, G. (2001). QT-verlängerung und torsade de pointes-tachykardie bei therapie mit maprotilin. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 126(49), 1396-1400.
- 195- Davison, E. T. (1985). Amitriptyline-induced torsade de pointes. Successful therapy with atrial pacing. *Journal of electrocardiology*, 18(3), 299-301.
- 196- Alter, P., Tontsch, D., & Grimm, W. (2001). Doxepin-induced torsade de pointes tachycardia. *Annals of internal medicine*, 135(5), 384-385.
- 197- Tzivoni, D., Keren, A., Cohen, A. M., Loebel, H., Zahavi, I., Chenzbraun, A., & Stern, S. (1984). Magnesium therapy for torsades de pointes. *The American journal of cardiology*, 53(4), 528-530.
- 198- Reddy, S., Hui, D., Osta, B. E., De La Cruz, M., Walker, P., Palmer, J. L., & Bruera, E. (2010). The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study. *Journal of Palliative Medicine*, 13(1), 33-38.
- 199- George, S., Moreira, K., & Fapohunda, M. (2008). Methadone and the heart: what the clinician needs to know. *Current drug abuse reviews*, 1(3), 297-302.
- 200- Wedam, E. F., Bigelow, G. E., Johnson, R. E., Nuzzo, P. A., & Haigney, M. C. (2007). QT-interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial. *Archives of internal medicine*, 167(22), 2469-2475.

- 201- Justo, D., Gal-Oz, A., Paran, Y., Goldin, Y., & Zeltser, D. (2006). Methadone-associated Torsades de Pointes (polymorphic ventricular tachycardia) in opioid-dependent patients. *Addiction*, 101(9), 1333-1338.
- 202- Murray, M. (2006). Role of CYP pharmacogenetics and drug-drug interactions in the efficacy and safety of atypical and other antipsychotic agents. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 58(7), 871-885.
- 203- Shin, J. G., Soukhova, N., & Flockhart, D. A. (1999). Effect of antipsychotic drugs on human liver cytochrome P-450 (CYP) isoforms in vitro: preferential inhibition of CYP2D6. *Drug metabolism and disposition*, 27(9), 1078-1084.
- 204- Özdemir, V., Naranjo, C. A., Herrmann, N., Reed, K., Sellers, E. M., & Kalow, W. (1997). Paroxetine potentiates the central nervous system side effects of perphenazine: contribution of cytochrome P4502D6 inhibition in vivo. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 62(3), 334-347.
- 205- Sandson, N. B., Armstrong, S. C., & Cozza, K. L. (2005). An overview of psychotropic drug-drug interactions. *Psychosomatics*, 46(5), 464-494.
- 206- Kato, Y., Nakajima, M., Oda, S., Fukami, T., & Yokoi, T. (2012). Human UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in haloperidol glucuronidation and quantitative estimation of their contribution. *Drug Metabolism and Disposition*, 40(2), 240-248.
- 207- Kudo, S., & Ishizaki, T. (1999). Pharmacokinetics of haloperidol: an update. *Clinical pharmacokinetics*, 37, 435-456.
- 208- Abou El Ela, A., Härtter, S., Schmitt, U., Hiemke, C., Spahn-Langguth, H., & Langguth, P. (2004). Identification of P-glycoprotein substrates and inhibitors among psychoactive compounds—implications for pharmacokinetics of selected substrates. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 56(8), 967-975.
- 209- English, B. A., Dortch, M., Ereshefsky, L., & Jhee, S. (2012). Clinically significant psychotropic drug-drug interactions in the primary care setting. *Current psychiatry reports*, 14, 376-390.
- 210- Spina, E., & De Leon, J. (2007). Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 100(1), 4-22.

- 211- Olesen, O. V., & Linnet, K. (2001). Contributions of five human cytochrome P450 isoforms to the N-demethylation of clozapine in vitro at low and high concentrations. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 41(8), 823-832.
- 212- Gex-Fabry, M., Balant, L. P., & Balant-Gorgia, A. E. (2001). Therapeutic drug monitoring databases for postmarketing surveillance of drug-drug interactions. *Drug safety*, 24, 947-959.
- 213- DuMortier, G., Lochu, A., De Melo, P. C., & Ghribi, O. (1996). Elevated clozapine plasma concentrations after fluvoxamine initiation.
- 214- Markowitz, J. S., & DeVane, C. L. (1999). Suspected ciprofloxacin inhibition of olanzapine resulting in increased plasma concentration. *Journal of clinical psychopharmacology*, 19(3), 289-291.
- 215- Letsas, K. P., Sideris, A., Kounas, S. P., Efremidis, M., Korantzopoulos, P., & Kardaras, F. (2006). Drug-induced QT interval prolongation after ciprofloxacin administration in a patient receiving olanzapine. *International journal of cardiology*, 109(2), 273-274.
- 216- Caccia, S., Pasina, L., & Nobili, A. (2010). New atypical antipsychotics for schizophrenia: iloperidone. *Drug design, development and therapy*, 33-48.
- 217- Meyer, J. M., Loebel, A. D., & Schweizer, E. (2009). Lurasidone: a new drug in development for schizophrenia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 18(11), 1715-1726.
- 218- Zhu, H. J., Wang, J. S., Markowitz, J. S., Donovan, J. L., Gibson, B. B., & DeVane, C. L. (2007). Risperidone and paliperidone inhibit p-glycoprotein activity in vitro. *Neuropsychopharmacology*, 32(4), 757-764.
- 219- Wang, J. S., Zhu, H. J., Markowitz, J. S., Donovan, J. L., & DeVane, C. L. (2006). Evaluation of antipsychotic drugs as inhibitors of multidrug resistance transporter P-glycoprotein. *Psychopharmacology*, 187, 415-423.
- 220- Shin, J. G., Park, J. Y., Kim, M. J., Shon, J. H., Yoon, Y. R., Cha, I. J., ... & Flockhart, D. A. (2002). Inhibitory effects of tricyclic antidepressants (TCAs) on human cytochrome P450 enzymes in vitro: mechanism of drug interaction between TCAs and phenytoin. *Drug metabolism and disposition*, 30(10), 1102-1107.
- 221- Gillman, P. K. (2007). Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *British journal of pharmacology*, 151(6), 737-748.

- 222- Schellander, R., & Donnerer, J. (2010). Antidepressants: clinically relevant drug interactions to be considered. *Pharmacology*, 86(4), 203-215.
- 223- Greenblatt, D. J., Von Moltke, L. L., Harmatz, J. S., & Shader, R. I. (1998). Drug interactions with newer antidepressants: role of human cytochromes P450. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(15), 19-27.
- 224- Baumann, P., Hiemke, C., Ulrich, S., Eckermann, G., Gaertner, I., Gerlach, M., ... & Zernig, G. (2004). The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*, 37(06), 243-265.
- 225- Ereshefsky, L., Jhee, S., & Grothe, D. (2005). Antidepressant drug-drug interaction profile update. *Drugs in R & D*, 6, 323-336.
- 226- Ereshefsky, L., Riesenman, C., & Lam, Y. F. (1995). Antidepressant drug interactions and the cytochrome P450 system: the role of cytochrome P450 2D6. *Clinical pharmacokinetics*, 29, 10-19.
- 227- Spina, E., Santoro, V., & D'Arrigo, C. (2008). Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clinical therapeutics*, 30(7), 1206-1227.
- 228- McCollum, D. L., Greene, J. L., & McGuire, D. K. (2004). Severe sinus bradycardia after initiation of bupropion therapy: a probable drug-drug interaction with metoprolol. *Cardiovascular drugs and therapy*, 18, 329-330.
- 229- Weintraub, D. (2001). Nortriptyline toxicity secondary to interaction with bupropion sustained-release. *Depression and anxiety*, 13(1), 50-52.
- 230- Kennedy, S. H., McCann, S. M., Masellis, M., McIntyre, R. S., Raskin, J., McKay, G., & Baker, G. B. (2002). Combining bupropion SR with venlafaxine, paroxetine, or fluoxetine: a preliminary report on pharmacokinetic, therapeutic, and sexual dysfunction effects. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63(3), 181-186.
- 231- Baldwin, D. S., & Carabal, E. (1999). Reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor for the treatment of depression. *Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998)*, 35(9), 719-724.
- 232- SCHMIDER, J., GREENBLATT, D. J., VON MOLTKE, L. L., HARMATZ, J. S., & SHADER, R. I. (1996). Inhibition of cytochrome P450 by nefazodone in vitro: studies of dextromethorphan O- and N-demethylation. *British journal of clinical pharmacology*, 41(4), 339-343.

- 233- Preskorn, S. H., & Baker, B. (1997). Fatality associated with combined fluoxetine-amitriptyline therapy. *Jama*, 277(21), 1682-1682.
- 234- Paul, K. L., & Bhatara, V. S. (1997). Anticholinergic delirium possibly associated with protriptyline and fluoxetine. *Annals of Pharmacotherapy*, 31(10), 1260-1261.
- 235- Duggal, H. S. (2003). Delirium associated with amitriptyline/fluconazole drug. *General hospital psychiatry*, 25(4), 297-298.
- 236- Schalekamp, T., Klungel, J. H., Souverein, P. C., & de Boer, A. (2008). Increased bleeding risk with concurrent use of selective serotonin reuptake inhibitors and coumarins. *Archives of internal medicine*, 168(2), 180-185.
- 237- Ew, B., & Shannon, M. (2005). The serotonin syndrome. *N Engl J Med*, 352(11)), 1112-1120.
- 238- Tanaka, E. (1999). Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with benzodiazepines. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 24(5), 347-355.
- 239- Chouinard, G., Lefko-Singh, K., & Teboul, E. (1999). Metabolism of anxiolytics and hypnotics: benzodiazepines, buspirone, zopiclone, and zolpidem. *Cellular and molecular neurobiology*, 19, 533-552.
- 240- Wynn, G. H., Cozza, K. L., Zapor, M. J., Wortmann, G. W., & Armstrong, S. C. (2005). Antiretrovirals, part III: antiretrovirals and drugs of abuse. *Psychosomatics*, 46(1), 79-87.
- 241- Greene, D. S., Salazar, D. E., Dockens, R. C., Kroboth, P., & Barbhuiya, R. H. (1995). Coadministration of nefazodone and benzodiazepines: III.* A pharmacokinetic interaction study with alprazolam. *Journal of clinical psychopharmacology*, 15(6), 399-408.
- 242- Riss, J., Cloyd, J., Gates, J., & Collins, S. (2008). Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta neurologica scandinavica*, 118(2), 69-86.
- 243- Dunner, D. L. (2003). Drug interactions of lithium and other antimanic/mood-stabilizing medications. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 38-43.
- 244- Patsalos, P. N., & Perucca, E. (2003). Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *The Lancet Neurology*, 2(8), 473-481.
- 245- Ward, M. E., Musa, M. N., & Bailey, L. (1994). Clinical pharmacokinetics of lithium. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 34(4), 280-285.

- 246- JEFFERSON, J. W., GREIST, J. H., & BAUDHUIN, M. (1981). Lithium: interactions with other drugs. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1(3), 124-134.
- 247- Chaudhry, R. P., & Waters, B. G. (1983). Lithium and carbamazepine interaction: possible neurotoxicity. *The Journal of clinical psychiatry*, 44(1), 30-31.
- 248- Dunner, D. L. (2000). Optimizing lithium treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 76-81.
- 249- Freudenthaler, Meineke, Schreeb, Boakye, & Gleiter. (1998). Influence of urine pH and urinary flow on the renal excretion of memantine. *British journal of clinical pharmacology*, 46(6), 541-546.
- 250- European Medicine Agency. Ebixa Tablets SPC, Summary of Product Characteristics. European Medicine Agency (EMA). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000463/WC500058763.pdf. Accessed August 15, 2015.
- 251- Tiseo, Foley, & Friedhoff. (1998). An evaluation of the pharmacokinetics of donepezil HCl in patients with moderately to severely impaired renal function. *British journal of clinical pharmacology*, 46(S1), 56-60.
- 252- VanDen Berg, C. M., Kazmi, Y., & Jann, M. W. (2000). Cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease in the elderly. *Drugs & aging*, 16, 123-138.
- 253- Tiseo, Perdomo, & Friedhoff. (1998). Concurrent administration of donepezil HCl and cimetidine: assessment of pharmacokinetic changes following single and multiple doses. *British journal of clinical pharmacology*, 46(S1), 25-29.
- 254- Tiseo, P. J., Perdomo, C. A., & Friedhoff, L. T. (1998). Concurrent administration of donepezil HCl and ketoconazole: assessment of pharmacokinetic changes following single and multiple doses. *British journal of clinical pharmacology*, 46(Suppl 1), 30.
- 255- Reyes, J. F., Preskorn, S. H., Khan, A., Kumar, D., Cullen, E. I., Perdomo, C. A., & Pratt, R. D. (2004). Concurrent administration of donepezil HCl and risperidone in patients with schizophrenia: assessment of pharmacokinetic changes and safety following multiple oral doses. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 58, 50-57.

- 256- Fang, J., Bourin, M., & Baker, G. B. (1999). Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochromes P450 2D6 and 3A4. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 359, 147-151.
- 257- Reichman, W. E. (2003). Annals of General Hospital Psychiatry. *Annals of General Hospital Psychiatry*, 2, 1.
- 258- Tiseo, Perdomo, & Friedhoff. (1998). Concurrent administration of donepezil HCl and digoxin: assessment of pharmacokinetic changes. *British journal of clinical pharmacology*, 46(S1), 40-44.
- 259- Tiseo, Foley, & Friedhoff. (1998). The effect of multiple doses of donepezil HCl on the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of warfarin. *British journal of clinical pharmacology*, 46(S1), 45-50.
- 260- Tiseo, Foley, & Friedhoff. (1998). Concurrent administration of donepezil HCl and theophylline: assessment of pharmacokinetic changes following multiple-dose administration in healthy volunteers. *British journal of clinical pharmacology*, 46(S1), 35-39.
- 261- Jackson, S., Ham, R. J., & Wilkinson, D. (2004). The safety and tolerability of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *British journal of clinical pharmacology*, 58, 1-8.
- 262- Relkin, N. R., Reichman, W. E., Orazem, J., & McRae, T. (2003). A large, community-based, open-label trial of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 16(1), 15-24.
- 263- Wilkinson, D., Doody, R., Helme, R., Taubman, K., Mintzer, J., Kertesz, A., ... & Donepezil 308 Study Group*. (2003). Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology*, 61(4), 479-486.
- 264- Black, S., Román, G. C., Geldmacher, D. S., Salloway, S., Hecker, J., Burns, A., ... & Pratt, R. (2003). Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke*, 34(10), 2323-2330.
- 265- Anand, R. (1997). Clinical expert report: Exelon/Alzheimer's disease. *Basle, Switzerland: Novartis Pharma AG*.
- 266- Pergolizzi, J. V., Ma, L., Foster, D. R., Overholser, B. R., Sowinski, K. M., Jr, R. T., & Summers, K. H. (2014). The prevalence of opioid-related major potential

- drug-drug interactions and their impact on health care costs in chronic pain patients. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 20(5), 467-476.
- 267- Fromm, M. F., Eckhardt, K., Li, S., Schänzle, G., Hofmann, U., Mikus, G., & Eichelbaum, M. (1997). Loss of analgesic effect of morphine due to coadministration of rifampin. *Pain*, 72(1-2), 261-267.
- 268- Kharasch, E. D., Hoffer, C., Whittington, D., & Sheffels, P. (2003). Role of P-glycoprotein in the intestinal absorption and clinical effects of morphine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 74(6), 543-554.
- 269- Heiskanen, T., Backman, J. T., Neuvonen, M., Kontinen, V. K., Neuvonen, P. J., & Kalso, E. (2008). Itraconazole, a potent inhibitor of P-glycoprotein, moderately increases plasma concentrations of oral morphine. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 52(10), 1319-1326.
- 270- Saarikoski, T., Saari, T. I., Hagelberg, N. M., Neuvonen, M., Neuvonen, P. J., Scheinin, M., ... & Laine, K. (2013). Rifampicin markedly decreases the exposure to oral and intravenous tramadol. *European journal of clinical pharmacology*, 69, 1293-1301.
- 271- Saarikoski, T., Saari, T. I., Hagelberg, N. M., Backman, J. T., Neuvonen, P. J., Scheinin, M., ... & Laine, K. (2015). Effects of terbinafine and itraconazole on the pharmacokinetics of orally administered tramadol. *European journal of clinical pharmacology*, 71, 321-327.
- 272- Noehr-Jensen, L., Zwisler, S. T., Larsen, F., Sindrup, S. H., Damkier, P., & Brosen, K. (2009). Escitalopram is a weak inhibitor of the CYP2D6-catalyzed O-demethylation of (+)-tramadol but does not reduce the hypoalgesic effect in experimental pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 86(6), 626-633.
- 273- Kharasch, E. D., Hoffer, C., Altuntas, T. G., & Whittington, D. (2004). Quinidine as a probe for the role of p-glycoprotein in the intestinal absorption and clinical effects of fentanyl. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 44(3), 224-233.
- 274- Feng, X. Q., Zhu, L. L., & Zhou, Q. (2017). Opioid analgesics-related pharmacokinetic drug interactions: from the perspectives of evidence based on randomized controlled trials and clinical risk management. *Journal of pain research*, 1225-1239.

- 275- Olkkola, K. T., Palkama, V. J., & Neuvonen, P. J. (1999). Ritonavir's role in reducing fentanyl clearance and prolonging its half-life. *Anesthesiology*, 91(3), 681-685.
- 276- Kathiramalainathan, K., Kaplan, H. L., Romach, M. K., Busto, U. E., Li, N. Y., Säwe, J., ... & Sellers, E. M. (2000). Inhibition of cytochrome P450 2D6 modifies codeine abuse liability. *Journal of clinical psychopharmacology*, 20(4), 435-444.
- 277- Pfeiffer, R. F. (1996). Antiparkinsonian agents: drug interactions of clinical significance. *Drug safety*, 14, 343-354.
- 278- Pfeiffer, R. F. (1996). Antiparkinsonian agents: drug interactions of clinical significance. *Drug safety*, 14, 343-354.
- 279- Rosenblum, A. M. (1980). Exacerbation of parkinsonism by methyldopa. *Jama*, 244(24), 2727-2728.
- 280- Mizuta, E., & Kuno, S. (1993). Effect of D-penicillamine on pharmacokinetics of levodopa in Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology*, 16(5), 448-450.
- 281- Harrington, R. A., Hamilton, C. W., Brogden, R. N., Linkewich, J. A., Romankiewicz, J. A., & Heel, R. C. (1983). Metoclopramide: an updated review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs*, 25, 451-494.
- 282- Indo, T., & Ando, K. (1982). Metoclopramide-induced parkinsonism: clinical characteristics of ten cases. *Archives of Neurology*, 39(8), 494-496.
- 283- Laduron, P. M., & Leysen, J. E. (1979). Domperidone, a specific in vitro dopamine antagonist, devoid of in vivo central dopaminergic activity. *Biochemical pharmacology*, 28(14), 2161-2165.
- 284- Sol, P., Pelet, B., Guignard, J. P., & Debontridder, O. (1980). Extrapyramidal reactions due to domperidone. *The Lancet*, 316(8198), 802.
- 285- Spirt, M. J., Chan, W., Thieberg, M., & Sachar, D. B. (1992). Neuroleptic malignant syndrome induced by domperidone. *Digestive diseases and sciences*, 37, 946-948.
- 286- Leeser, J., & Bateman, D. N. (1985). Domperidone. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 290(6463), 241.
- 287- Shindler, J. S., Finnerty, G. T., Towlson, K., Dolan, A. L., Davies, C. L., & Parkes, J. D. (1984). Domperidone and levodopa in Parkinson's disease. *British journal of clinical pharmacology*, 18(6), 959-962.

- 288- Bradbrook, I. D., Gillies, H. C., Morrison, P. J., & Rogers, H. J. (1986). The effects of domperidone on the absorption of levodopa in normal subjects. *European journal of clinical pharmacology*, 29, 721-723.
- 289- Kheshti, R., Aalipour, M., & Namazi, S. (2016). A comparison of five common drug–drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *Journal of research in pharmacy practice*, 5(4), 257-263.
- 290- Abbas, A., Al-Shaibi, S., Sankaralingam, S., Awaisu, A., Kattezhathu, V. S., Wongwiwatthananut, S., & Owusu, Y. B. (2022). Determination of potential drug–drug interactions in prescription orders dispensed in a community pharmacy setting using Micromedex® and Lexicomp®: a retrospective observational study. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 1-9.
- 291- Alkhalid, Z. N., & Birand, N. (2022). Determination and comparison of potential drug–drug interactions using three different databases in northern cyprus community pharmacies. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 25(12), 2005-2009.
- 292- Ramos, G. V., Guaraldo, L., Japiassú, A. M., & Bozza, F. A. (2015). Comparison of two databases to detect potential drug–drug interactions between prescriptions of HIV/AIDS patients in critical care. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 63-67.
- 293- Lexicomp Drug Interactions Module. Accessed February 6, 2023. <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/lexicomp/resources/facts-comparisons-user-academy/drug-interactions>
- 294- Micromedex Drug Interactions Module. Accessed December 19, 2024. <https://www.ibm.com/products/micromedex>
- 295- Peyriere, H., Cassan, S., Floutard, E., Riviere, S., Blayac, J. P., Hillaire-Buys, D., ... & Hansel, S. (2003). Adverse drug events associated with hospital admission. *Annals of pharmacotherapy*, 37(1), 5-11.
- 296- Reis, A. M. M., & Cassiani, S. H. D. B. (2011). Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics*, 66(1), 9-15.
- 297- Wright, A., Feblowitz, J., Phansalkar, S., Liu, J., Wilcox, A., Keohane, C. A., ... & Bates, D. W. (2012). Preventability of adverse drug events involving multiple drugs using publicly available clinical decision support tools. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 69(3), 221-227.

- 298- Espinosa-Bosch, M., Santos-Ramos, B., Gil-Navarro, M. V., Santos-Rubio, M. D., Marín-Gil, R., & Villacorta-Linaza, P. (2012). Prevalence of drug interactions in hospital healthcare. *International journal of clinical pharmacy*, 34, 807-817.
- 299- Shad, M. U., Marsh, C., & Preskorn, S. H. (2001). The economic consequences of a drug-drug interaction. *Journal of clinical psychopharmacology*, 21(1), 119-120.
- 300- Moura, C. S., Acurcio, F. A., & Belo, N. O. (2009). Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 12(3), 266-272.
- 301- Bucşa, C., Farcaş, A., Cazacu, I., Leucuta, D., Achimas-Cadariu, A., Mogosan, C., & Bojita, M. (2013). How many potential drug–drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients?. *European journal of internal medicine*, 24(1), 27-33.
- 302- Moura, C., Prado, N., & Acurcio, F. (2011). Potential drug-drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *Clinical drug investigation*, 31, 309-316.
- 303- Becker, M. L., Kallewaard, M., Caspers, P. W., Visser, L. E., Leufkens, H. G., & Stricker, B. H. (2007). Hospitalisations and emergency department visits due to drug–drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 16(6), 641-651.
- 304- Zheng, W. Y., Richardson, L. C., Li, L., Day, R. O., Westbrook, J. I., & Baysari, M. T. (2018). Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology*, 74, 15-27. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2357-5>
- 305- Hines, L. E., & Murphy, J. E. (2011). Potentially harmful drug–drug interactions in the elderly: a review. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*, 9(6), 364-377.
- 306- Kumara Swamy, R. C., Ramani, J., Ramesh, B., Radadiya, M., Soumya, B., & Patel, D. (2014). Prevalence of polypharmacy and drug to drug interactions in a tertiary care teaching hospital. *Int Res J Pharm*, 5(10), 778-782.
- 307- Lima, R. E. F., & Cassiani, S. H. D. B. (2009). Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Revista latino-americana de enfermagem*, 17, 222-227.

- 308- Radošević, N., Gantumur, M., & Vlahović-Palčevski, V. (2008). Potentially inappropriate prescribing to hospitalised patients. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 17(7), 733-737. DOI: [10.1002/pds.1531](https://doi.org/10.1002/pds.1531)
- 309- Dechanont, S., Maphanta, S., Butthum, B., & Kongkaew, C. (2014). Hospital admissions/visits associated with drug–drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 23(5), 489-497.
- 310- Glassman, P. A., Simon, B., Belperio, P., & Lanto, A. (2002). Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts. *Medical care*, 40(12), 1161-1171.
- 311- Bertsche, T., Pfaff, J., Schiller, P., Kaltschmidt, J., Pruszydlo, M. G., Stremmel, W., ... & Encke, J. (2010). Prevention of adverse drug reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system. *Intensive care medicine*, 36, 665-672. DOI [10.1007/s00134-010-1778-8](https://doi.org/10.1007/s00134-010-1778-8)
- 312- Classen, D. C., Phansalkar, S., & Bates, D. W. (2011). Critical drug-drug interactions for use in electronic health records systems with computerized physician order entry: review of leading approaches. *Journal of patient safety*, 7(2), 61-65.
- 313- Saxena, K., Lung, B. R., & Becker, J. R. (2011, October). Improving patient safety by modifying provider ordering behavior using alerts (CDSS) in CPOE system. In *AMIA Annual Symposium Proceedings* (Vol. 2011, p. 1207).
- 314- Hines, L. E., Murphy, J. E., Grizzle, A. J., & Malone, D. C. (2011). Critical issues associated with drug–drug interactions: Highlights of a multistakeholder conference. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 68(10), 941-946. <https://doi.org/10.2146/ajhp100440>
- 315- Van Der Sijs, H., Aarts, J., Vulto, A., & Berg, M. (2006). Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 13(2), 138-147.
- 316- Horn, J. R., Hansten, P. D., & Chan, L. N. (2007). Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Annals of Pharmacotherapy*, 41(4), 674-680.
- 317- Lopez-Martin, C., Garrido Siles, M., Alcaide-Garcia, J., & Faus Felipe, V. (2014). Role of clinical pharmacists to prevent drug interactions in cancer outpatients: a single-centre experience. *International journal of clinical pharmacy*, 36, 1251-1259.

- 318- Georgiev, K. D., Hvarchanova, N., Georgieva, M., & Kanazirev, B. (2019). The role of the clinical pharmacist in the prevention of potential drug interactions in geriatric heart failure patients. *International journal of clinical pharmacy*, 41(6), 1555-1561. <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00918-z>.
- 319- Bayraktar-Ekincioglu, A., Demirkan, K., Keskin, B., Aslantas, O., & Ozdemir, E. (2014). Potential drug interactions and side effects in an outpatient oncology clinic: a retrospective descriptive study. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 21(4), 216-221.
- 320- Wolters Kluwer. Lexicomp. Database. Erişim adresi: <https://www.wolterskluwercdi.com/lexicomp-online/>, Erişim tarihi: 14 Şubat 2025; IBM. IBM Micromedex with Watson. Database. Erişim adresi: <https://www.ibm.com/products/micromedex-with-watson>, Erişim tarihi: 14 Şubat 2025.
- 321- Das, B., Ramasubbu, S. K., Agnihotri, A., Kumar, B., & Rawat, V. S. (2021). Leading 20 drug–drug interactions, polypharmacy, and analysis of the nature of risk factors due to QT interval prolonging drug use and potentially inappropriate psychotropic use in elderly psychiatry outpatients. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 15, 175394472111058892.
- 322- Horn, J. R., Hansten, P. D., & Chan, L. N. (2007). Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Annals of Pharmacotherapy*, 41(4), 674-680.
- 323- Fleiss, J. L. (1971). Measuring nominal scale agreement among many raters. *Psychological bulletin*, 76(5), 378.
- 324- Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *biometrics*, 159-174.
- 325- Gamer, M. (2010). irr: Various coefficients of interrater reliability and agreement. <http://cran.r-project.org/web/packages/irr/irr.pdf>.
- 326- McNeil, M. J., Kamal, A. H., Kutner, J. S., Ritchie, C. S., & Abernethy, A. P. (2016). The burden of polypharmacy in patients near the end of life. *Journal of pain and symptom management*, 51(2), 178-183.
- 327- Kirci, O., Cubukcu, M., Bahsi, R., Yurt, N. S., & Kirci, K. (2024). Examining potentially inappropriate medication use among elderly individuals in palliative care: A comprehensive study. *Heliyon*, 10(10).

- 328- Pazan, F., & Wehling, M. (2021). Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *European geriatric medicine*, 12, 443-452.
- 329- Azab, M., Novella, A., Ianes, A., & Pasina, L. (2024). Potentially inappropriate psychotropic drugs in nursing homes: an Italian observational study. *Drugs & Aging*, 41(2), 187-197.
- 330- Buchanan, R. J., Choi, M., Wang, S., & Huang, C. (2002). Analyses of nursing home residents in hospice care using the minimum data set. *Palliative Medicine*, 16(6), 465-480.
- 331- Dwyer, L. L., Lau, D. T., & Shega, J. W. (2015). Medications that older adults in hospice care in the United States take, 2007. *Journal of the american geriatrics society*, 63(11), 2282-2289.
- 332- Mohamed, F., Uvais, N. A., Moideen, S., Cp, R. R., & Saif, M. (2024). Psychotropic medication prescriptions for home-based palliative care oncology patients. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 26(2), 54452.
- 333- Bai, L., Xu, Z., Huang, C., Sui, Y., Guan, X., & Shi, L. (2020). Psychotropic medication utilisation in adult cancer patients in China: A cross-sectional study based on national health insurance database. *The Lancet Regional Health–Western Pacific*, 5.
- 334- Ng, C. G., Boks, M. P., Smeets, H. M., Zainal, N. Z., & de Wit, N. J. (2013). Prescription patterns for psychotropic drugs in cancer patients; a large population study in the Netherlands. *Psycho-Oncology*, 22(4), 762-767.
- 335- Santos-Pérez, M. I., Fierro, I., Salgueiro-Vázquez, M. E., Sáinz-Gil, M., & Martín-Arias, L. H. (2021). A cross-sectional study of psychotropic drug use in the elderly: Consuming patterns, risk factors and potentially inappropriate use. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 28(2), 88-93.
- 336- Hammar, T., Hamqvist, S., Zetterholm, M., Jokela, P., & Ferati, M. (2021). Current knowledge about providing drug–drug interaction services for patients—a scoping review. *Pharmacy*, 9(2), 69.
- 337- Russ-Jara, A. L., Elkhadragy, N., Arthur, K. J., DiIulio, J. B., Militello, L. G., Ifeachor, A. P., ... & Weiner, M. (2023). Cognitive task analysis of clinicians’ drug–drug interaction management during patient care and implications for alert design. *BMJ open*, 13(12), e075512.

- 338- Roblek, T., Deticek, A., Leskovic, B., Suskovic, S., Horvat, M., Belic, A., ... & Lainscak, M. (2016). Clinical-pharmacist intervention reduces clinically relevant drug–drug interactions in patients with heart failure: a randomized, double-blind, controlled trial. *International journal of cardiology*, 203, 647-652.
- 339- Das, B., Ramasubbu, S. K., Agnihotri, A., Kumar, B., & Rawat, V. S. (2021). Leading 20 drug–drug interactions, polypharmacy, and analysis of the nature of risk factors due to QT interval prolonging drug use and potentially inappropriate psychotropic use in elderly psychiatry outpatients. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 15, 17539447211058892.
- 340- Wang, C. L., Wu, V. C. C., Lee, C. H., Wu, C. L., Chen, H. M., Huang, Y. T., & Chang, S. H. (2024). Incidences, risk factors, and clinical correlates of severe QT prolongation after the use of quetiapine or haloperidol. *Heart Rhythm*, 21(3), 321-328. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2023.10.027>
- 341- Vogel, S. M., Mican, L. M., & Smith, T. L. (2019). Donepezil-induced QTc prolongation: A case report. *Mental Health Clinician*, 9(3), 128-132.
- 342- Naranjo, C. A., Busto, U., Sellers, E. M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E. A., ... & Greenblatt, D. J. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 30(2), 239-245.
- 343- Das, B., Ramasubbu, S. K., Agnihotri, A., Kumar, B., & Rawat, V. S. (2021). Leading 20 drug–drug interactions, polypharmacy, and analysis of the nature of risk factors due to QT interval prolonging drug use and potentially inappropriate psychotropic use in elderly psychiatry outpatients. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 15, 17539447211058892.
- 344- Wang, C. L., Wu, V. C. C., Lee, C. H., Wu, C. L., Chen, H. M., Huang, Y. T., & Chang, S. H. (2024). Incidences, risk factors, and clinical correlates of severe QT prolongation after the use of quetiapine or haloperidol. *Heart Rhythm*, 21(3), 321-328.
- 345- Gupta, A., & Chadda, R. K. (2016). Adverse psychiatric effects of non-psychotropic medications. *BJPsych Advances*, 22(5), 325-334.

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Fadain Abishov

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

- Lisans: 2022, Azerbaycan Tıp Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Bakü.
- Lise: 2018, 35 numaralı lise, Sumgait.
- İlk ve Orta Öğretim: 2014, 35 numaralı tam orta okul, Sumgait.
- 2020-2021, Yardımcı Eczacı, Seda Eczaanesi, Sumgait.

