

İlaçlara Bağlı Olarak Gelişen Kardiyovasküler Bozukluklar

Drug-Related Cardiovascular Disorders

Ahmet SARAÇOĞLU^a

^aFarmasötik Toksikoloji AD,
Anadolu Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi, ESKİŞEHİR

Geliş Tarihi/Received: 06.05.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 01.07.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ahmet SARAÇOĞLU
Anadolu Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji AD,
26470 ESKİŞEHİR
ahsaracoglu@anadolu.edu.tr

ÖZET Terapötik etkisi olan her madde aynı zamanda istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına da neden olabilir. İlaç tedavisi sırasında kardiyovasküler sistem ile ilgili advers etkiler oldukça sık ortaya çıkar. Bu etkiler elektrofizyolojik değişimlere bağlı olarak gelişen aritmiler olabileceği gibi, kalpte oluşan yapısal bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkan daha ciddi reaksiyonlar da olabilir. Aritmiler ve kan basıncı üzerindeki etkiler daha sık görülen ve genellikle reversibl etkiler olarak ortaya çıkar. Yapısal bozukluklar daha nadir ortaya çıkar fakat irreversibl olabilir. Farklı farmakolojik etkileri olan birçok ilaç grubunun kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Antiaritmikler, merkezi sinir sistemini etkileyen ilaçlar, sitotoksikler, antibiyotikler, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar ve immün sistemi etkileyen ilaçlar en fazla kardiyovasküler advers etkilere neden olan ilaç gruplarıdır. Birçok ilaç yaygın olarak kullanılmaya başlandıktan sonra ortaya çıkan kardiyovasküler sistem üzerindeki şiddetli ve ölümlere yol açan advers etkilerinden dolayı piyasadan çekilmiştir. Yaş, cinsiyet, genetik faktörler, hepatorenal bozukluklar, diyabet gibi diğer hastalıklar, hastada daha önceden kalp hastalıklarının olması, kombine ilaç kullanımı, elektrolit bozuklukları gibi birçok faktör ilaçlara bağlı kardiyovasküler bozuklukların gelişim riskini artırır. Bu derlemede ilaç tedavisi sırasında sıklıkla ortaya çıkan kardiyovasküler bozuklukların ve bu bozukluklara en fazla neden olan ilaçların incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Advers etkiler, kardiyovasküler sistem

ABSTRACT All substances having therapeutic effects may also cause undesirable effects. Cardiovascular adverse effects are commonly seen during drug treatment. These effects may occur due to structural disorders in the heart as well as the arrhythmias related to electrophysiologic changes. Arrhythmias and effects on blood pressure are more common and are generally reversible. Structural disorders occur rarely but may be irreversible. It is known that several drug groups with different pharmacological effects may cause cardiovascular adverse effects. Antiarrhythmics, drugs affecting central nervous system, cytotoxics, antibiotics, nonsteroidal antiinflammatory drugs and drugs having effects on the immune system most commonly cause cardiovascular adverse effects. Numerous drugs have been withdrawn from the market due to their severe and fatal cardiovascular adverse effects which were identified after those drugs had begun to be used by large populations. Several factors such as age, gender, genetic factors, hepatorenal disorders, presence of other diseases like diabetes, having a cardiovascular disease history, combined drug therapy, electrolyte imbalance may increase the occurrence risk of cardiovascular adverse effects. Investigation of the cardiovascular disorders often occurred during medication and drugs commonly cause these disorders has been aimed in this review.

Key Words: Adverse effects, cardiovascular system

Terapötik etkisi olan her madde aynı zamanda istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına da neden olabilir Hastanelere başvuran vakaların yaklaşık %5'inin advers ilaç reaksiyonlarına bağlı şikayetler olduğu ve bu reaksiyonlara bağlı ölüm oranının %0.1 olduğu tahmin edilmektedir.¹ İlaç tedavisi sırasında kardiyovasküler sistem ile ilgili advers etkiler oldukça sık ortaya çıkar. Digoksin ve antiaritmik ilaçlar gibi kardiyovasküler sistem hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişen advers etkiler genellikle öngörülebilir advers reaksiyonlar iken, doksorubisin gibi sitotoksik ilaçlara bağlı olarak gelişen kalp yetmezliği ya da fenfluramin ve deksfenfluramin gibi yeme alışkanlığını baskılayan ilaçlara bağlı gelişen kapakçık bozuklukları daha az öngörülebilir reaksiyonlardır.²

İlaçlar kalpte normal iletim fonksiyonlarının bozulmasına neden olarak, biyokimyasal sistemde

bozukluklara yol açarak, kardiyovasküler sistem hücreleri üzerinde direkt toksik etki oluşturarak ya da farmakolojik etkilerinin artmasına bağlı olarak kardiyovasküler advers etkilerin gelişmesine neden olur.³ İlaçların bu istenmeyen etkilerine karşılık kardiyovasküler sistemde çeşitli cevaplar gelişir (Tablo 1).

Bu çalışmada ilaç kullanımı sırasında sıklıkla ortaya çıkan kardiyovasküler advers etkiler ve bu etkilere neden olan ilaçların derlenmesi amaçlanmıştır.

ARİTMİLER

Sinoatrial düğümde düzenli olarak oluşup, iletim dokuları ile tüm kalbe koordineli bir şekilde yayılan uyarımlarla düzenlenen normal kalp ritminin bozulması kalp aritmisi olarak tanımlanır.⁴ İlaçların neden olduğu aritmiler nonkardiak bir ilacın advers etkisi, antiaritmik bir ilacın proaritmik komp-

TABLO 1: İlaçların istenmeyen etkilerine karşı kardiyovasküler sistemde gelişen cevaplar.³

Kalpte Oluşan Cevaplar	Vasküler Sistemde Oluşan Cevaplar
A. Miyokard	A. Kan Basıncında Meydana Gelen Değişimler
Morfolojik Değişim Olmaksızın Gelişen Cevap	Hipotansiyon
Aritmiler	Hipertansiyon
Kontraktilite bozuklukları	B. Yapısal Değişmeler
Kardiak Hipertrofi	Dejenerasyon ve Nekroz
Dilate kardiyomiyopati	Atheroskleroz
Dejenerasyon	Kalsifikasyon
Hidropik dejenerasyon	Anevrizma
Miyofibriler dejenerasyon	Nekroz
Yağlı dejenerasyon	Mikroanjyopati
Lipofusinosis	İnflamasyon (Vaskulit)
Nekroz, Miyokardit	Hipersensitivite anginiti
Toksik miyokardit	Toksik vaskulit
Miyokardial infarktüs	Nonneoplastik proliferasyon
Hipersensitivite miyokarditi	İntimal proliferasyon
Nekroz	Medial proliferasyon
B. Endokard	Neoplastik proliferasyon
Endokardial fibroz ve neoplazma	Hemanjioma
C. Perikard	Hemanjiosarkoma
Epikardial hemoraji	Hemanjiopensitoma
Perikardit	C. Ödem
	D. Tromboz
	E. Hemoraji

likasyonu veya bir ilacın doz aşımına bağlı olarak gelişebilir. Aritmi gelişimine neden olan faktörler; kişide önceden ritm bozuklukları olması (özellikle ventriküler taşikardi, veya fibrilasyon), sol ventriküler fonksiyon bozukluğu, kişide önceden kalp hastalığı olması, antiaritmik ilaçların plazma seviyelerinin yüksek olması ile hipokalemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit anomalilerinin bulunmasıdır.²

Antiaritmik ilaçların tümü ya var olan aritmileri daha da şiddetlendirir ya da aritmi oluşumunu sağlar.⁵ Hastalarda bu ilaçlara bağlı aritmi gelişim oranı %5-10 arasında değişir. Risk faktörlerinden bir kaçını taşıyan hastalarda antiaritmik ilaçlara bağlı aritmi gelişme riski daha yüksektir.²

DİGİTALİS GLİKOZİTLERİ

Digoksin Na^+/K^+ -ATPaz enzimini inhibe ederek hücre içi kalsiyum düzeyinin yükselmesine ve böylece pozitif inotrop etki oluşumuna neden olduğundan konjestif kalp yetmezliği ve atrial taşiaritmilerin tedavisinde sıkça kullanılan bir ilaçtır. Terapötik dozlarda digoksin kalp otomatizitesini düşürüp, maksimum diastolik potansiyeli artırırken, toksik düzeye ulaştığında diastolik potansiyeli düşürüp otomatiziteyi artırır.⁶ Na^+/K^+ -ATPaz enziminin ve sodyum pompalarının inhibe olmasının, vazokonstriksiyon gelişiminin ve merkezi sinir sisteminde eksitabilitenin artmasının digoksine bağlı olarak gelişen aritmilerin gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir.^{6,7} Digoksine bağlı aritmiler genellikle ilaç toksisitesine bağlı olarak ortaya çıkar.² İlacın terapötik penceresi oldukça dar ve yarılanma ömrü de kısmen uzun olduğundan plazma seviyesindeki hafif yükselmeler bile toksisite gelişimine yol açabilir.^{7,8} Digoksin, tehlikeli bradiaritmilere, ventriküler bigemini ve nadiren ventriküler aritmilere yol açar.² Akut digoksin zehirlenmesinde hastalarda kusma, sinus bradikardisi, hiperkalemi, sinoatriyal arrest ve ikinci ya da üçüncü derece atrioventriküler (AV) blok gelişir. Ventriküler taşikardi ya da fibrilasyon gelişebilir. Kronik zehirlenmede ise görme bozukluğu, sinus bradikardisi ve ventriküler aritmiler sık olarak ortaya çıkar. Digoksine bağlı zehirlenmeler ölümcül olabilir.⁸

QT ARALIĞININ UZAMASI VE TORSADES DE POINTES

EKG'deki QT aralığı ventriküler depolarizasyonun başlangıcından ventriküler repolarizasyonun tamamlanmasına kadar geçen süreyi gösterir.⁹ Miyositlerin repolarizasyonu potasyum iyonlarının miyokard hücre membranındaki yavaş ve hızlı potasyum kanallarından hücre dışına çıkması ile gerçekleşir. Bu potasyum kanallarından herhangi birinin ilaçlar tarafından bloke edilmesi aksiyon potansiyelinin uzamasına yol açar. Özellikle hızlı potasyum kanallarını bloke eden ilaçların proaritmik etkileri daha fazladır.¹⁰ Ventriküler repolarizasyon süresinin uzaması potansiyel olarak letal özellikte spesifik bir ventriküler taşikardi olan torsades de pointes (TdP) gelişimine neden olabilir.¹¹ TdP semptomları genellikle sinkop, palpasyon ve nöbet benzeri aktiviteler şeklinde ortaya çıkar. Genellikle kendi kendini sonlandıran bir aritmi olmakla birlikte bazen ventriküler fibrilasyon ve bunun sonucunda ani ölüme de yol açabilir.¹² Tablo 2'de görüldüğü gibi, birçok risk faktörü TdP gelişiminde rol oynayabilir. Çeşitli gruplardan birçok ilaç QT aralığının uzamasına neden olabilir (Tablo 3). Nonantiaritmik ilaçlara bağlı TdP insidansının 10000-100000 kullanımında 1'den küçük olduğu tahmin edilmektedir.¹³

Yeni bir ilaç geliştirilmesi aşamasında madde- nin ventriküler repolarizasyon üzerindeki etkile-

TABLO 2: TdP gelişimine neden olan risk faktörleri.¹²

Dişi Cinsiyet
İleri yaş
Hipokalemi
Hipomagnezemi
Diüretik kullanımı (serum elektrolit konsantrasyonundan bağımsız olarak)
Bradikardi
Anoreksia nervosa / Şiddetli açlık
İlacın QT aralığını uzatan başka ilaçlarla birlikte kullanımı
Konjestif kalp yetmezliği
İlacın serum konsantrasyonunun yüksek olması
Hastanın QT aralığının normalden uzun olması
İyon kanalları mutasyonları / Polimorfizm
Sol ventrikül hipertrofisi
Atrial fibrilasyon
İntravenöz yoldan hızlı ilaç infüzyonu

TABLO 3: QT Aralığının uzamasına neden olan bazı ilaçlar.^{2,12}

Amiodaron	Domperidon	Levometadil
Antiaritmikler	Droperidol	Metadon
Antibakteriyeller Antidepresanlar	Eritromisin	Pimozid
Antifungaller	Halofantrin	Prokainamid
Antihistaminikler	Haloperidol	Sertindal
Antimalaryaller	İbutilid	Sotalol
Astemizol	Ketokonazol	Sparfloksasin
Antipsikotikler	Kinidin	Terfenadin
Arsenik trioksit	Kinolon türevleri	Tiyoridazin
Bepridil	Klaritromisin	Trisiklik antidepresanlar
Disopiramid	Klorokin	Diğer (sisaprid, pentamidin, probukol, takrolimus, terodilin)
Dofetilid	Klorpromazin	Kotrimoksazol

rinin in vitro, invivo hayvan modelleri ve klinik çalışmalarla değerlendirilmesi geliştirilen maddenin güvenilirliği konusunda büyük önem taşımaktadır.¹¹ TdP gelişimine neden olduğundan terodilin (antimuskarinik) 1991, astemizol (antihistaminik) 1998, mibefradil (antihipertansif) 1998, terfenadin (antihistaminik) 1998, grepafloksasin (florokinolon türevi antibiyotik) 1999, sisaprid (motilite artırıcı) 2000 ve levometadil (metadon türevi analjezik) 2004 yıllarında yasadan kaldırılmıştır.¹³

ANTIARİTMİK AJANLAR

Antiarritmik ilaçların hepsi TdP gelişimine neden olabilir.² Ancak, sınıf 1a ve sınıf III antiarritmik ilaçlar aksiyon potansiyeli süresini uzattıklarından, bu gruplardaki ilaçlara bağlı olarak TdP gelişimi daha sık ortaya çıkar.¹⁴ Antiarritmiklere bağlı TdP insidansı %0.5-8.5 arasında değişir. Yaşlılar ve renal yetmezliği olanlarda risk artar.¹²

ANTİBİYOTİKLER

Eritromisin ve klaritromisin gibi makrolid yapılı antibiyotiklerin TdP sonucu ani ölüm gelişimine neden oldukları bildirilmiştir.¹² Bu grup ilaçlar potasyum kanallarını inhibe ettiklerinden proaritmik etkileri vardır.¹⁵ Bu ilaçlar ayrıca CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilir ve bu enzimi inhibe

ederler. Bu nedenle makrolid antibiyotikler ile birlikte CYP3A4 enzimini inhibe eden ilaçlar kullanıldığında ya da CYP3A4 tarafından metabolize edilen ve QT aralığının uzamasına neden olan başka ilaçlar ile kombine olarak makrolid yapılı antibiyotiklerle tedavi yapıldığında tehlikeli TdP gelişme riski artar.¹²

Tüm kinolon türevi bileşiklerin QT aralığını uzatma potansiyeli vardır.¹⁶ Ancak sparfloksasin ve grepafloksasin, kullanımı durumunda TdP ve diğer malign ventriküler taşiaritmilerin daha fazla ortaya çıktığı belirlenmiştir.¹⁷ Grepafloksasin kardiyotoksik etkisi nedeni ile 1999 yılında piyasadan çekilmiştir.¹⁶ QT aralığının uzamasına neden olan diğer birçok madde gibi kinolonlar da potasyum kanallarını bloke ederek bu etkilerini gösterirler.¹⁸

İtrakonazol, ketokonazol ve vorikonazol gibi antifungal ilaçlar, halofantrin ve klorokin gibi antimalaryaller ve pentamidin de QT aralığının uzamasına ve TdP gelişimine neden olabilen antibiyotiklerdir.¹²

PSİKİYATRİK İLAÇLAR

Birçok antidepresan ve antipsikotik ilaç miyosit membranındaki potasyum kanallarını inhibe ederek QT aralığının uzamasına ve TdP gelişimi sonucu ani ölümlere neden olabilir. Epidemiyolojik veriler ve kontrollü vaka çalışmaları antipsikotik

ilaç kullanan hastalarda ani ölüm oranlarının yükseldiğini göstermektedir.¹⁹ Amitriptilin, klomipramin, desipramin, doksepin, imipramin ve trazodon gibi trisiklik antidepresanlar, maprotilin gibi tetrasiklik antidepresanlar, fluoksetin ve ketanserin gibi serotonin reuptake inhibitörleri QT aralığının uzamasına neden olan ve TdP geliştirme potansiyeli olan antidepresan ilaçlardır.²⁰ Amisulprid, klozapin, flupentiksol, flufenazin, haloperidol, melperon, olanzapin, perfenazin, pimozid, ketiapin, risperidon, sulprid, tiyoridazin ve ziprasidon gibi antipsikotik ilaçların da QT aralığının uzamasına neden olduğu bilinmektedir.¹⁹

ATRIAL FİBRİLASYON

Atrial fibrilasyon, klinikte en sık karşılaşılan kardiyak ritm bozukluğudur. Hemodinaminin bozulması ve iskemik strok gibi komplikasyonlara neden olabileceğinden klinik olarak önemli bir bozukluk olarak kabul edilir.²¹ Atrial fibrilasyon durumunda, atriumdaki elektriksel aktivite düzensiz ve bozuktur ve bu da ventriküler cevabın bozulmasına yol açar.⁹ Atrial fibrilasyon asemptomatik olarak seyredip EKG ile ortaya çıkarılabileceği gibi, yorgunluk, angina, asteni, dispne ve palpasyonlar gibi semptomlara da yol açabilir.^{2, 22} Dinlenme ve fiziksel aktivite sırasında hemodinamik fonksiyonlar bozulmuştur. Tromboembolik komplikasyonlar gelişebilir.²² Tirotoksikoz, iskemik kalp hastalıkları, sol ventrikül hipertrofisi, erkek cinsiyet, yaş, diabetes mellitus, hipertansiyon, kapakçık bozuklukları enfeksiyonlar ve pnömoni gibi birçok etken atrial fibrilasyon gelişim riskini artırır. Ayrıca stres, sigara, alkol tüketimi, aşırı miktarda kafein alımı, cerrahi operasyonlar, perikardit, miyokardit, pulmoner embolizm ve bazı ilaçların kullanımını durumunda da akut atrial fibrilasyon gelişebilir.²¹ Atrial fibrilasyon gelişiminde rol oynayan faktörler Tablo 4'te özetlenmiştir. Potansiyel olarak atrial fibrilasyon gelişimine neden olabilecek ilaçlar Tablo 5'te listelenmiştir.

ALKOL

Alkol sıklıkla atrial fibrilasyon gelişimine neden olan bir maddedir.² Alkol genellikle yüksek dozda

TABLO 4: Atrial fibrilasyon gelişimine neden olan faktörler.²¹

Kardiyovasküler Faktörler
Hipertansiyon
Kapakçık hastalıkları
Kardiyomiyopati
Koroner kalp hastalıkları: Akut miyokardial iskemik ve infarktüs
Perikardit / Miyokardit
Hasta sinus sendromu
Kardiak ameliyatlar
Konjenital kalp hastalıkları
Nonkardiyovasküler faktörler
Pulmoner hastalıklar / Embolizm
Elektrolit anomalileri
Adrenerjik stimülasyon: Hipertiroidizm, feokromositoma, ateş, stres, alkol, kafein, nörojenik, ilaçlar
Vagal stimülasyon: Nörojenik, ilaçlar
İdiopatik

tüketimine bağlı akut intoksikasyon durumunda atrial fibrilasyona yol açabilir. Son yıllarda düzenli olarak alkol tüketiminin de atrial fibrilasyon gelişim riskini artırabileceği belirtilmiştir.²³ 65 yaşın altındaki hastalarda ortaya çıkan atrial fibrilasyon olgularının yaklaşık %66'sının alkole bağlı olarak gelişmiş olabileceği belirlenmiştir.²⁴ Hafta sonları ve tatillerde alkol tüketiminin artmasına bağlı olarak gelişen ataklara 'tatil kalp sendromu' adı verilmektedir.² Tatil kalp sendromu daha çok 30-70 yaş arasındaki alkol tüketen kişilerde ortaya çıkar.²⁴

Alkol ya da metaboliti olan asetaldehit kardiyak iletimi geciktirerek bu sendromun gelişmesine neden olabilir. Ayrıca asetaldehit miyokardial norepinefrin salımına neden olarak kalpte aritmi gelişimine neden olabilir. Bundan başka, alkol kalbin fibrilasyona girme eşiğini düşürerek, hastada bu sendromun gelişimine yol açabilir.²⁴

ANTİPSİKOTİKLER

Trisiklik antidepresanlar, monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri, santral serotonin reuptake inhibi-

TABLO 5: Atrial fibrilasyon oluşturma potansiyeli yüksek olan ilaçlar.²¹

İlaç Grubu	İlaç	Mekanizma
Kardiyovasküler İlaçlar		
Kardiak stimulanlar	Dopamin, dobutamin, dopeksamin, arbutamin, katekolaminler	Adrenerjik stimülasyon
Vazodilatörler	Flosekian, izosorbit mononitrat, losartan	Hipotansiyon → Adrenerjik refleks
Antiaritmikler	Adenozin, verapamil, diltiazem, digoksin, atenolol	Atrial elektriksel iletinin etkilenmesi
Kardiak ultrasonografide kullanılan kontrast ajanlar	Perfleksan, perflorobutan	Lokal stimülasyon
Kolinergikler	Asetilkolin	Vagal stimülasyon
Diüretikler	Tiazidler	Hipokalemi
Respiratuar Sistem İlaçları		
Sempatomimetik inhalanlar		
Alfa agonistleri	Psödoefedrin	Adrenerjik stimülasyon
Beta agonistleri	Albuterol	Adrenerjik stimülasyon
Ksantinler	Aminofilin, teofilin	Adrenerjik stimülasyon
Kortikosteroidler	Metilprednisolon (Yüksek doz)	Lokal potasyum çıkışı
Sitostatikler	Gemsitabin, melfalan, sisplatin, doketaksiel, 5-florourasil, etoposid, ifosfamid	Çeşitli, kardiyotoksiste
Sitokinler ve immunomodulatorler	İnterferon gama, interlökin 3, interlökin 6	
Fotosensitizan ajanlar	Porfimer, verteporfin	
MSS ilaçları		
Kolinergikler	Fizostigmin, donepezil	Vagal stimülasyon
Antikolinergikler	Atropin	Adrenerjik stimülasyon
Dopamin agonistleri	Apomorfin	Vagal aktivite
Antidepresanlar	Fluoksetin, tranilsipromin, trazodon	
Antipsikotikler	Klozapin	
Antimigren	Sumatriptan	Koroner spazm → İskemi
Anestetikler	Bupivakain	Kardiak otomatistide artış
Genitoüriner Sistem İlaçları		
Erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar	Sildenafil, verdenafil	Hipotansiyon → Adrenerjik refleks
Prematur doğuma karşı kullanılan ilaçlar	Heksoprenalin, terbutalin	Adrenerjik stimülasyon
	Magnezyum sülfat	Atrial iletimin etkilenmesi
Antitrombotik ajanlar	Anagrelid, Klopidoğrel	
Antiemetikler	Alizaprid, benzknamid	
Çeşitli İlaçlar	Nikotin, anabolik steroidler, floresan, etanersept, azatioprin, amifostin, disülfiram, etretinat, flupirtin, galyum nitrat, levokarnitin, nesiritid, niasin, zalsitabin, amfoterisin B, pentagastrin, kalsiyum	Çeşitli

törü (SSRI) ilaçlar ve atipik antipsikotikler gibi serotonerjik ve dopaminerjik etkili ilaçlar atrial fibrilasyona neden olabilir.²¹

BRADİKARDİ

Bradikardi, kalp atım sayısının dakikada 60 vuruğun altına düşmesidir. Kalp hızı çok düşmedikçe herhangi bir semptom ortaya çıkmaz. Baş dönmesi, sinkop, yorgunluk olası semptomlardır.^{2,9} İlaçların miyokard depresyonuna neden olması, miyokardial iletimi bozmaları, sempatolitik etki-

leri ya da vagal tonusu artırmaları nedeni ile bradikardi gelişir.⁷ Özellikle kardiyovasküler sistem hastalıklarında kullanılan ilaçlar ve santral sinir sistemi depresanı olan ilaçlar bradikardi gelişimine neden olabilir. Sıklıkla bradikardi gelişimine neden bazı ilaçlar Tablo 6'da görülmektedir.

Beta blokerler kalpteki beta reseptörlerini bloke ederek sempatik stimülasyonun azalmasına ve sinüs bradikardisi gelişimine neden olur.⁷ Verapamil, diltiazem, digoksin ve beta-blokerler

TABLO 6: Sıklıkla bradikardiye neden olan bazı ilaçlar.^{2,7}

Alfa adrenerjik reseptör agonistleri	Karbamazepin
Beta-blokerler	Kinidin
Diğoksin	Klonidin
Disopiramid	Kolinomimetik ajanlar
Enkainid	Opioidler
Flukainid	Paklitaksel
Guanfasin	Prokainamid
Histamin H2 antagonistleri	Sedatif hipnotikler
Kalsiyum kanal blokerleri	Siklik antidepresanlar

atrioventriküler blok gelişimine yol açabilir.² Beta blokerler ile verapamil veya diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerleri veya digitalis arasındaki etkileşim sonucu şiddetli bradikardi veya AV blok gelişebilir.²⁵ Bu ilaçların birlikte kullanıldığı durumlarda hasta çok dikkatli izlenmelidir. Topikal oftalmik beta blokerler de verapamil ile etkileşerek bradikardi gelişimine neden olabilir.²⁶

KALP YETMEZLİĞİ

Konjestif kalp yetmezliği, kalbin fonksiyonlarını yerine getirememesine bağlı olarak gelişen kompleks bir klinik sendromdur.²⁷ Kalp yetmezliğinde en sık görülen belirti ve bulgular dispne, yorgunluk, pulmoner krepitasyonlar, taşikardi, hipotansiyon, konfüzyon ve periferik ödem gelişimidir.^{27,9} Bu belirtiler su ve tuz kaybı, venöz basıncın yükselmesi ve organların yeterince perfüze olamamasına bağlı olarak ortaya çıkar.² Konjestif kalp yetmezliği genellikle koroner arter hastalıkları, hipertansiyon ve kapakçık bozuklukları gibi kardiyovasküler sistem hastalıklarına bağlı olarak gelişir. Ancak bazı ilaçlar da kalp yetmezliğini indükleyebilir veya şiddetlenmesine neden olabilir (Tablo 7). İlaçlar kardiak preload, kardiak afterload ve miyokardial kontraktileti etkileyerek kalp yetmezliği gelişimine neden olur. Ayrıca ilaçların negatif inotropik etkileri de kalp yetmezliği gelişimine yol açar.²⁷

ANTİNEOPLASTİK AJANLAR

Antrasiklinler

Antrasiklinler hastalarda kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği ve EKG değişimleri gibi kardiy-

TABLO 7: Kalp yetmezliği gelişimine neden olan bazı ilaçlar.²⁷

Konjestif kalp yetmezliğini indükleyen ilaçlar
Antrasiklinler
İnterferon
İnterlökin-2
Mitoksantron
Paklitaksel
Ventriküler disfonksiyonu olan hastalarda kalp yetmezliği gelişimine neden olan ilaçlar
Adrenalin, dopamin, dobutamin gibi afterloadu artıran semptomimetik etkili ilaçlar
Anestetikler
Antiaritmikler
Beta reseptör antagonistleri
Kalsiyum kanal blokerleri
Ketokonazol
Mineralokortikoid etkili steroid hormonlar
NSAİ'lar
Siklosporin
Sadece olgu sunumları ile konjestif kalp yetmezliğine neden olduğu belirtilen ilaçlar
5-Florourasil
Amantadin
Aminokaproik asit
Antidiğoksin antikor fragmanları
Bromokriptin
Dapson
Deferipron
Edetik asit
Foskarnet
Hidralazin
İfosamid
Karbamazepin
Mannitol
Megestrol
Metiserjid
Polietilen glikol- elektrolit lavaj solüsyonu
Prostaglandin E2
Sibenzolin
Sitarabin
Sodyum içeren antiasitler
Trisiklik antidepresanlar

toksik etkilerin gelişmesine neden olur. Bu etkiler tedaviye başladıktan sonra 1 yıl içinde akut, subakut veya kronik progresif şekilde ortaya çıkabileceği gibi tedavi kesildikten 20 yıl gibi uzun bir süre sonra bile gelişebilir.²⁸ Antrasiklin türevleri doza bağlı kalp yetmezliği gelişimine neden olur. Kümülatif antrasiklin dozu 500-550 mg/m² düzeyinde iken kalp yetmezliği insidansı %4 dolaylarında iken, kümülatif doz 600 mg/m² düzeyine çıktığında kalp yetmezliği insidansının %36'ya çıktığı belirlenmiştir.²⁹ Ancak kişisel farklılıklara bağlı olarak 300 mg/m²'nin altındaki kümülatif dozlarda bile kardiyotoksisite belirtilerinin geliştiği gözlenmiştir.²⁸ Antrasiklinler ile tedavinin her aşamasında ve tedavi kesildikten sonra kalp yetmezliği gelişebilir.²

Siklofosfamid

Siklofosfamid yüksek dozda kullanıldığında akut kalp yetmezliği gelişimine neden olabilir. Bunun metabolizması sonucu oluşan toksik metabolitlerin miyositleri hasara uğratması ve intersitisyel bölgede hemoraji ve ödem gelişimine yol açması sonucu geliştiği düşünülmektedir.³⁰ Siklofosfamide bağlı kalp yetmezliği insidansının %2-10 arasında olduğu tahmin edilmektedir.²⁸

NSAİ'LER

NSAİ'lar vücutta su tutulumuna neden olarak kalp yetmezliği gelişimine yol açar. NSAİ'lara bağlı gelişen kalp yetmezliği bu ilaçların prostaglandin sentezini inhibe etmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Prostaglandinler renal afferent arteriolü dilate ederek vücuttaki total su ve sodyum miktarının dengede tutulmasını sağlar. NSAİ'lar tarafından prostaglandin sentezinin inhibisyonu renal afferent arteriollerin kontraksiyonuna, vücutta su tutulumuna ve buna bağlı olarak ödem ve konjestif kalp yetmezliği gelişimine neden olur.²⁷ NSAİ kullanan hastaların %3-5'inde ödem gelişebilir ve bu ödem kalp yetmezliğini şiddetlendirir.² 55 yaşın üzerindeki hastalarda NSAİ'lar diüretiklerle kombine kullanıldığında kalp yetmezliği gelişim riski 2 katına çıkar. Daha önceden kalp yetmezliği olan hastalarda NSAİ kullanımı durumunda kalp yetmezliği gelişim riski 10 kat artar. Bu nedenle konjestif kalp yetmezliği gelişim riski bulunan hastalar NSAİ'la-

rın kullanımını sırasında çok iyi izlenmelidir.³¹ Sol ventriküler fonksiyon bozukluğu olanlarda NSAİ kullanılması gerektiğinde, en düşük etkili doz verilmeli ve yarılanma ömrü uzun olan ilaçlar kullanılmamalıdır.²

TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR

Trisiklik antidepresanları kullanan hastalarda kalp yetmezliği gelişebilir. Bu ilaçların antikolinerjik ve kinidin benzeri etkileri, adrenerjik aminlerin reuptakeini bozmaları, membran permeabilitesini değiştirmeleri ve miyokard üzerindeki direkt depresan etkileri nedeni ile kalp yetmezliği gelişebilir. Ayrıca trisiklik antidepresanlarla tedavi edilen hastaların büyük bir kısmında sinüs taşikardisi gelişebilir. Bu da sonuçta kalp yetmezliğine yol açabilir. Özellikle kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda trisiklik antidepresanların kullanımının gerekliliği çok iyi değerlendirilmelidir.²⁷

BETA RESEPTÖR AGONİSTLERİ

Prematüre doğumların önlenmesi amacı ile tokolitik olarak kullanılan selektif beta2 adrenoreseptör agonistleri, pulmoner ödem gelişimine ve sıvı hacminin artışına yol açabilir. Yüksek dozda ritodrinle uzun süreli tedavinin kalp yetmezliği gelişimine neden olduğu bildirilmiştir.^{32, 33}

İMMÜNOMODÜLATÖRLER

İnterferon Alfa

İnterferon alfa ile tedavi edilen hastaların %5-15'inde tedavinin ilk günlerinde hipertansiyon ve taşikardi gibi advers kardiyovasküler etkiler gelişebilir.^{27,34} İnterferon tedavisine bağlı olarak gelişen reversibl ve irreversibl konjestif kalp yetmezliği olguları bulunmaktadır. Miyosit metabolizmasının bozulması ile ateş ve taşikardiye bağlı olarak oksijen tüketiminin artması interferona bağlı konjestif kalp yetmezliği gelişimine neden olabilir.²⁷

İnterlökin-2

İnterlökin-2 ile tedavi edilen hastalarda hipotansiyon, sıvı retensiyonu, aritmiler, reversibl sol ventrikül disfonksiyonu ve miyokardial iskemi gi-

bi kardiyovasküler advers etkiler ortaya çıkabilir.^{27, 35}

Anti TNF- α Tedavisi

TNF- α aktivitesini bloke eden etanersept, infliksimab ve adalimumab özellikle daha önceden orta veya şiddetli kalp yetmezliği olanlarda hastalığın şiddetlenmesine neden olabilir. Bu nedenle kalp yetmezliği olan hastalarda bu ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.^{36, 37}

ANESTETİK İLAÇLAR

Genel anestezi sırasında kardiyovasküler homeostaz ciddi şekilde etkilenir. Yaş ve kardiyovasküler hastalıklar gibi hastaya bağlı faktörler, intravenöz sıvı uygulaması, operasyonel prosedürler ve anestezi amacıyla uygulanan ilaçlar operasyon sırasında kardiyovasküler homeostazi etkiler. Bu nedenle operasyon sırasında gelişen kardiyovasküler komplikasyonların anestetik ajanlara bağlı olarak geliştiğini söylemek her zaman mümkün olmayabilir. Ancak anestezi amacı ile uygulanan birçok maddenin miyokard kontraktilitesi üzerinde negatif etkileri vardır. Halotan ve enfluran gibi halojenli volatil anestetiklerin negatif inotropik etkileri vardır.²⁷

İntravenöz yoldan uygulanan propofol de bradikardi ve hipotansiyon gelişimine neden olur. Propofolün neden olduğu periferik vazodilatasyon, sempatik sinir sistemi inhibisyonu ve miyokardial kontraktilitede azalma hipotansiyon gelişimine yol açar. Propofol erişkinlerde oldukça güvenli iken, uzun süreli sedasyon yapılan çocuklarda ölümcül miyokard yetmezliğine neden olmuştur.^{27,38}

DİĞER İLAÇLAR

Mineralokortikosteroidler, antiaritmik ilaçlar, bazı antasitler ve yüksek oranda sodyum içeren eferve-san preparatlar da kalp yetmezliğine neden olabilir (Tablo 7).^{2,27}

HİPERTANSİYON

İlaçlar hastalarda hipertansiyon gelişimine ya da var olan hipertansiyonun şiddetlenmesine neden

TABLO 8: Hipertansiyona yol açan bazı ilaçlar.³⁹

Alkol	Kortikosteroidler
Antidepresanlar	Mineralokortikoidler
Desfluran	Moklobemid
Diüretikler	Nalokson
Ergot alkaloidleri/Bromokriptin	NSAI'lar
Eritropoetin	Seks hormonları
Ginseng	Sempatomimetikler
Glukagon	Sibutramin
İnterferon alfa	Siklosporin
Ketamin	Takrolimus
Ketokonazol	Vazodilatörler
Kokain	

olan önemli etkenlerden biridir. Hipertansiyon olgularında hastaların kullanmakta oldukları ilaçlar, bitkisel preparatlar ve reçetesiz satılan destekleyici preparatların değerlendirilmesi oldukça önemlidir (Tablo 8).

SEMPATOMİMETİK İLAÇLAR VE MAO İNHİBİTÖRLERİ

Epinefrin (adrenalin), norepinefrin (noradrenalin), dobutamin, dopamin, efedrin, psödoefedrin, oksimetazolin, amfetamin türevleri gibi sempatomimetik ilaçlar sistemik hipertansiyona neden olur.³⁹ İlaçlara bağlı olarak gelişen en ciddi hipertansiyon olayı MAO inhibitörlerini kullanan hastaların aynı zamanda sempatomimetik ilaçlar veya yüksek oranda tiramin içeren besin ya da içecekleri alması ile ortaya çıkan hipertansiyon krizidir. MAO inhibitörlerini kullanan hastalar bu risk konusunda ciddi şekilde uyarılmalıdır.^{2,39}

KORTİKOSTEROİDLER

Yüksek dozda sentetik kortikosteroid tedavisi gören hastaların yaklaşık %15-20'sinde hipertansiyon geliştiği bildirilmiştir.³⁹ Kortikosteroidler hastalarda periferik damar rezistansının artmasına, ekstraseküler sıvı hacminin artmasına ve katekolaminlere duyarlılığın artması sonucu kalp kontraktilitesinin artmasına neden olduğundan hipertansiyon gelişimine yol açar.^{39,40} Kortikosteroidlere bağlı hipertansiyon daha çok ailesinde esansiyel hipertansiyon öyküsü olan yaşlı hastalarda ve yüksek

TABLO 9: Hipotansiyon gelişimine yol açan bazı ilaçlar.^{2,7}

β2 reseptör antagonistleri	Minoksidil
ACE inhibitörleri	Nitratlar / Nitritler
Anjiyotensin II reseptör antagonistleri	Nitroprussid
Barbitüratlar	Salisilatlar
Benzodiazepinler	Sedatif hipnotik ilaçlar
Diazoksit	Opioidler
Fenoksibenzamin	Prazosin
Fenotiazinler	Sildenafil + Nitratlar
Fentolamin	Disülfiram-alkol etkileşimi
Hidralazin	Siklik antidepresanlar
Kafein	Teofilin
Kalsiyum kanal blokerleri	

dozda kortikosteroid uygulanan hastalarda ortaya çıkar.⁴⁰

SİKLOSPORİN

Böbrek, karaciğer ve kalp transplantasyonu yapılan ve siklosporin tedavisi uygulanan hastaların yaklaşık %50-70'inde hipertansiyon geliştiği bildirilmiştir.³⁹ Kortikosteroid uygulaması bu etkiyi şiddetlendirir. Siklosporine bağlı gelişen hipertansiyon doza bağlı değildir.² Siklosporin tarafından indüklenen hipertansiyon, vasküler endotelial fonksiyonların değişimine bağlı olarak gelişir. Prostatiklin ve NO gibi vücutta bulunan vazodilatörler suprese olur, endotelin gibi vazokonstrüktörler ise artar. Böbrekte vazokonstrüksiyon, glomerüler filtrasyon ve sodyum atılımında azalma gibi değişimler görülür.^{2,39}

HİPOTANSİYON

Kardiak kontraktiliteyi deprese eden, kardiak disritmilere neden olan, intravasküler sıvı kaybına yol açan, periferik vasküler rezistansı ve sempatik tonusu azaltan ilaçlar hipotansiyon gelişimine neden olabilir.⁷ (Tablo 9)

MİYOKARD TOKSİSİTESİ

Bazı ilaçlar kalbi direkt olarak etkileyerek kardiomyopati gelişimine ve bunun sonucunda kontraktıl fonksiyon anomalileri ve iletim bozuk-

luklarına yol açarlar.² İlaçların miyositler üzerindeki direkt toksik etkileri sonucunda toksik miyokardit, dilate kardiomyopati ve miyositolizis meydana gelebilir. Miyokardial toksisitenin tanısını koymak ve nedenini bulmak zordur. Tanı histolojik inceleme sonucunda konabilir. Ancak, toksisitenin erken ya da geç fazda olduğunu, reversibl ya da irreversibl olduğunu belirlemek mümkün değildir.^{2,41}

ANTRASİKLİN TÜREVİ SİTOTOKSİKLER

Doksorubisin gibi antrasiklin türevi ilaçlar oldukça yaygın olarak kullanılan antikanser ilaçlardır. Ancak, kardiyo toksik etkili olmaları bu ilaçların kullanımlarını sınırlamaktadır.^{2,42} Antrasiklin türevi ilaçlara bağlı olarak gelişen kardiyo toksisite: akut veya subakut kardiyo toksisite, erken ortaya çıkan kronik progresif kardiyo toksisite ve geç ortaya çıkan kronik progresif kardiyo toksisite olmak üzere 3 tipe gelişebilir.²

Akut veya subakut kardiyo toksisitenin belirtileri tek doz veya en fazla bir haftalık ilaç tedavisi süresince ortaya çıkar. Hastalarda ST ve T dalgalarında nonspesifik değişimler, QRS kompleksinde düşme ve QT aralığının uzaması gibi geçici elektrofizyolojik anomaliler, taşikardi ve AV blok gibi belirtiler gözlenir. Subakut olgularda daha nadir olarak perikardit, fatal perikardit-miyokardit sendromu veya akut sol ventrikül yetmezliği gelişebilir.^{28,42}

Erken ortaya çıkan progresif kardiyo toksisite, en sık karşılaşılan ve klinik olarak önemli olan kardiyo toksisite tipidir. Genellikle tedaviye başladıktan sonra bir yıl içinde ortaya çıkar. İlaç kesildikten sonra sabit kalabileceği gibi, yaşlılarda ilerleyerek kronik dilate kardiomyopatiye dönüşebilir.²

Geç ortaya çıkan kronik progresif antrasiklin kardiyo toksisitesi ise ilaç tedavisi tamamlandıktan yıllar sonra gelişen ventriküler fonksiyon bozukluğudur.⁴²

Antrasiklinlere bağlı kardiyo toksisite gelişim riskini artıran faktörler; kullanılan antrasiklin türünün kümülatif dozu, başka kemoterapötik ilaç-

TABLO 10: Kalp toksisitesi olan bazı sitotoksik ilaçlar.^{2,28}

Amsakrin	Fludarabin	Paklitaksel
Busulfan	İdarubisin	Siklofosamid
Dakarbazin	İfosfamid	Sisplatin
Daunorubisin	Karmustin	Sitarabin
Doksorubisin	Mekloretemin	Trastuzumab
Epirubisin Etoposid	Melfalan	Vinca alkaloidleri
Flourourasil	Mitoksantron	
	Mitomisin	

larla kombine kullanılması, radyoterapi, dişi cinsiyet, ileri veya çok genç yaş, kişide kalp hastalığı bulunması ve hipertansiyondur.^{2,28}

Şiddetli doksorubisin toksisitesi genellikle irreversible'dir. Genel olarak uygulanan doksorubisin dozu her üç haftada bir 60-75 mg/m² şeklindedir. Kümülatif doz 450-550 mg/m² dozu aştığında hastaların çoğunda kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği belirtileri ortaya çıkar. 550 mg/m² kümülatif dozda doksorubisin tek başına uygulandığında kardiyotoksikite insidansı yaklaşık %7.5 iken aynı dozda doksorubisin trastuzumab ya da siklofosamid gibi diğer ajanlarla kombine halde kullanıldığında kardiyotoksikite gelişim insidansının %27'ye çıktığı bildirilmiştir.²⁸

Doksorubisin kalpte süperoksit, hidrojenperoksit, peroksinitrit gibi serbest radikallerin oluşmasına neden olarak oksidatif stresi artırır. Oksidatif stresin artması sonucunda lipid peroksidasyonu meydana gelir. Kalpte antioksidan enzimler az miktarda olduğundan kalbin oksidatif strese karşı duyarlılığı daha fazladır ve apoptotik mekanizmalar devreye girerek miyokard toksisitesi gelişebilir.^{28,29}

Diğer gruplardan sitotoksik ilaçların kullanımı sırasında da kardiyotoksik etkiler ortaya çıkabilir. Kardiyotoksik etkileri olan sitotoksik ilaçlar Tablo 10'da listelenmiştir.

İNTERFERON ALFA

İnterferon ve diğer sitokinler makrofajlardan ve miyokard hücrelerinden NO salımını artırarak mi-

yokard toksisitesi gelişimine neden olabilir.⁴³ İnterferon tedavisi sırasında ortaya çıkan reversibl kardiyomiyopati olgularını bildiren birçok olgu sunumu bulunmaktadır. Daha önceden kalp hastalığı olmayanlarda bile şiddetli, ancak reversibl kardiyomiyopati oluşabilir. Kalp hastalığı olanlarda interferon son derece dikkatli kullanılmalıdır.²

ALKOL

Uzun yıllar günlük 90-100 g alkol tüketimi kalpte hasar gelişimine neden olur. Kronik alkol bağımlılarının yaklaşık 1/3'ünde alkolik kardiyomiyopati olarak adlandırılan dilate kardiyomiyopati gelişir ve hastalarda kardiyak fonksiyon bozuklukları ortaya çıkar. Alkolik kardiyomiyopati aynı zamanda alkolik kalp kası hastalığı olarak da adlandırılır ve kardiyomegali, miyofibriler yapıda bozulma, kalp kontraktilesinde azalma, kalbin pompalama gücünde azalma ile belirgindir. Hastalarda strok ve hipertansiyon riski artar. Kalp fonksiyonları ve morfolojisindeki bu değişimler kalp yetmezliği gelişimine neden olur.⁴⁴

■ MİYOKARDİAL İSKEMİ VEYA İNFARKTUS

İskemi gelişimi durumunda kalpte anaerobik glikolizise bağlı olarak biriken laktik asit nedeni ile hücre içi pH'ı düşer, kalp kasının kontraktil fonksiyonu bozulur ve angina gelişir.² Boğulma ve sıkıntı hissi tipik belirtileridir ve avuçlar, sırt, boyun ve çeneye kadar yayılabilir.⁴⁵ İlaçlar tarafından

TABLO 11: Miyokardial iskemiye (MI) neden olan ve MI gelişim riskini artıran bazı ilaçlar.^{2,7}

Adenozin	Kafein
Alkol	Kokain
Amfetaminler	Levotiroksin
Beta agonistler	Nifedipin
Beta-blokerler (kesildikten sonra)	Psödoefedrin
Flourourasil	Rofekoksib
Dipiridamol	Teofilin
Efedrin	Verapamil
Ergotamin	Vinblastin
Esrar	Vinkristin

indüklenen miyokardial iskeminin oluşum mekanizması genellikle neden olan ilaca bağlı olarak değişir.² Birçok gruptan farklı farmakolojik etkileri olan ilaçların miyokardial iskemi gelişimine neden olarak miyokard infarktüsü gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir (Tablo 11).

BETA BLOKERLER

Beta blokerlerin kullanımının aniden kesilmesi instabl angina pectoris, miyokardial infarktüs ve ani ölüme yol açabilir.⁴⁶ Beta blokerler tarafından kronik olarak beta reseptörlerin bloke edilmesi nedeni ile reseptör sayısı ve reseptörlerin duyarlılığı arttığından ya da katekolaminler gibi endojen medyatörlerin konsantrasyonu yükseldiğinden ilacın aniden kesilmesi durumunda kalp normalden daha fazla semptomimetik stimülasyonuna maruz kalır.⁴⁷

TİROİD HORMONLARI

Hipertiroidizmi olan veya levotiroksin (tiroksin) kullanan hastalarda ventriküler ve supraventriküler taşikardi gelişebilir.⁴⁸ Levotiroksin kalbin oksijen tüketimini artırır ve şiddetli angina pectoris, miyokard infarktüsü ve ani ölüme neden olabilir.²⁴⁹ Bu nedenle tiroksin tedavisine düşük dozda (günde 25 mikrogram veya iki günde bir 50 mikrogram) başlanmalı ve her 4 haftada bir doz artırılarak gerekli doza ulaşılmalıdır.²

SUİSTİMALİ YAPILAN İLAÇLAR

Kokain, *ecstasy*, *khat*, esrar, alkol, sigara, inhalasyon yolu ile alınan uyuşturucular (butan, toluen, tutkal gibi) suistimal edilen maddeler koroner arter spazmı ve bunun sonucunda miyokard infarktüsü gelişimine neden olabilir.⁵⁰ Özellikle yurtdışında satılan bitkisel zayıflama preparatlarının yapısında bulunan efedrin de kalp krizi gelişimine neden olabilir.⁵¹

ANTİMİGREN ETKİLİ İLAÇLAR

Migren tedavisinde kullanılan ergotamin ve triptan türevleri (sumatriptan gibi), vazospazm gelişimine neden olabilir. Bu durum angina veya iskemik kalp hastalığı olan hastalarda potansiyel tehlike yaratır.^{2,51,52}

TABLO 12: COX-2 inhibitörlerinin enzim üzerindeki selektivitelere göre sınıflandırılması.⁵⁶

COX-2 Selektivitesi	Orta Derecede COX-2
Yüksek Olanlar	Selektif Olanlar
Etorikoksib	Selekoksib
Lumirakoksib	Etodolak
Parekoksib	Meloksikam
Rofekoksib	
Valdekoksib	

ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

Tip II diyabet tedavisinde kullanılan metforminin özellikle tedaviye başlamadan önce kalp hatalığı olanlarda kronik kullanım sonucunda kalp hastalıklarına bağlı mortalite oranını artırdığı belirlenmiştir. Sulfonilüre türevleri ve meglitinidler antidiyabetik etkilerini ATP bağımlı potasyum kanallarını bloke ederek gösterirler. Bu etkilerinden dolayı bu ilaçların uzun süre kullanımı durumunda hastalarda şiddetli kalp hastalıkları gelişebilir veya var olan kalp hastalıkları şiddetlenebilir.⁵³ Özellikle son yıllarda rosiglitazon gibi tip II diyabet ve obezite tedavisinde kullanılan tiyazolidindion grubu ilaçların hastalarda kalp yetmezliği ve miyokard infarktüs gelişim riskini ve bu nedenlere bağlı mortalite oranını artırdığı bildirilmiştir.⁵⁴ Ayrıca sulfonilüre grubu bileşikler ile metforminin kombine olarak uzun süre kullanıldığı durumlarda kardiyovasküler bozukluklara bağlı mortalite oranının yükseldiği tespit edilmiştir.⁵³

COX-2 İNHİBİTÖRLERİ

Tüm selektif siklooksijenaz-2 enzim inhibitörü nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kardiyotoksisite geliştirme potansiyeli vardır. Ancak bu etkinin şiddeti kullanılan ilaca bağlı olarak farklılık gösterir. COX-2 selektivitesi yüksek olan ilaçlarda risk daha yüksektir. Bu grupta yer alan rofekoksib ve valdekoksibin kardiyotoksik etkileri daha fazladır.⁵⁵ Spesifik COX-2 inhibitörü nonsteroidal antiinflamatuvar bir ilaç olan rofekoksib verilen hastalarda miyokard infarktüs insidansının naproksen ile tedavi edilen hastalara oranla 4 kat fazla ol-

duğu belirlenmiştir. Kardiyovasküler toksik etkileri nedeni ile bu grupta yer alan rofekoksib üretici firması tarafından 2004 yılında gönüllü olarak tüm dünyada piyasadan çekilmiştir.⁵⁶

Tablo 12'de COX-2 inhibitörü olan ilaçlar eni-me olan selektivitelere göre listelenmiştir.

TROMBOEMBOLİK BOZUKLUKLAR

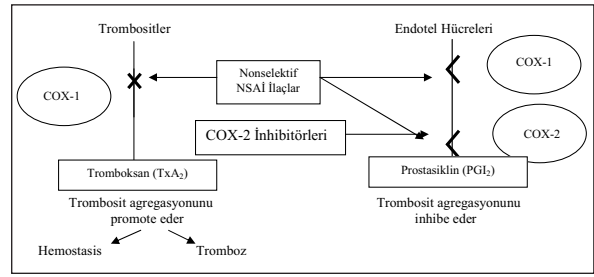
Tromboembolik bozukluklar, damarların kan pıhtısı (trombus) ile tıkanması (embolizm) sonucu arteriyel veya venöz dolaşımın bozulması nedeni ile ortaya çıkar. Venöz tromboembolizme sık rastlanır. Derin ven trombozu genellikle bacaklarda ve pelviste meydana gelir. Klinik bulguları baldır ve uyluk bölgesinde şiş, kızarıklık ve sıcaklıkla birlikte gelişen ağrıdır. Arteriyel dolaşımında oluşan trombus alt ekstremitelerde veya beyinde periferik dolaşımın tıkanmasına ve felç gelişimine yol açabilir.² Venöz tromboz genellikle kanın damar yatağında durağanlaşmasına bağlı olarak gelişirken, arteriyel trombozun fizyopatolojisinde damar endotelinin zedelenmesi önemli rol oynar.⁵⁷

ORAL KONTRASEPTİFLER VE VENÖZ TROMBOEMBOLİZM

Epidemiyolojik çalışmalar kombine oral kontraseptiflerin kardiyovasküler hastalık oluşum riskini artırdığını göstermektedir. Oral kontraseptiflerin kan basıncı, trombosit fonksiyonu, koagülasyon,

TABLO 13: Etki potansiyellerine göre antipsikotiklerin sınıflandırılması.⁶⁰

Düşük Etki Potansiyeli Olan Antipsikotikler	Yüksek Etki Potansiyeli Olan Antipsikotikler
Klorpromazin	Haloperidol
Tiyoridazin	Benperidol
Mesoridazin	Pimozid
Perisizazin	Trifluoperazin
Metotrimeprazin	Flufenazin
Pipotiazin	Perfenazin
Sulpirid	Zuklopenthiksol
	Flupenthiksol
	Tiyotksen
	Loksapin



ŞEKİL 1: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların trombotik olaylar üzerindeki etkileri.⁶⁵

karbonhidrat ve lipid metabolizmasında kompleks etkileri vardır.² Oral kontraseptiflerin kullanıcılarında protrombin, faktör VII, faktör VIII, faktör X, fibrinojen ve protrombin fragmanlarının artmasına, buna karşılık doğal bir antikoagülan olan faktör V düzeyinin azalmasına neden olduğu bildirilmiştir.⁵⁸

Oral kontraseptiflere bağlı tromboembolizm gelişim insidansı yılda yaklaşık %0.2-0.3 dolayındadır.⁵⁸ Kontraseptiflere bağlı tromboembolizm gelişim riskini artıran faktörler; kullanılan preparattaki östrojen dozu, sigara içimi, obezite, hastada trombofili bulunması, hastada ya da ailesinde derin ven trombozisi hikayesi olması ve kişide faktör V Leiden mutasyonu olarak bilinen genetik bozukluğun bulunmasıdır.^{2,58,59}

ANTİPSİKOTİKLER

Geleneksel antipsikotik ilaçlar özellikle tedavinin ilk 3 ayında venöz tromboembolizm gelişim riskini önemli oranda artırır. Bu konuda en riskli ilaçlar düşük potansiyelli antipsikotikler olan klorpromazin ve tiyoridazindir.⁶⁰ Tablo 13'te düşük ve yüksek etki potansiyelli antipsikotik ilaçlar görülmektedir.

COX-2 İNHİBİTÖRLERİ

COX-2 inhibitörü ilaçların endotel hücrelerinde COX-2 enzimini inhibe ederek araşidonik asitten antiagregan, vazodilatör ve antiproliferatif etkili bir prostanoid olan prostasiklin (PGI₂) üretimini durdurduğu için trombotik etkileri olabileceği bildirilmiştir.^{61,62} Selektif COX-2 inhibitörlerinin kullanımı durumunda, COX-1 enzim aktivitesi ve

TABLO 14: İnme gelişimine yol açan bazı ilaçlar.²

Bromokriptin	Hipoglisemik ajanlar
Danazol	Oral kontraseptifler
Desmopressin	Traneksamik asit
Fenilpropanolamin	

TABLO 15: Vaskulit gelişimine neden olan bazı ilaçlar.²

Allopurinol	Metotreksat
Beta laktam antibiyotikler	Minosiklin
Furosemid	NSAİ ilaçlar
Hemopoetik büyüme faktörleri	Penisillamin
Hidralazin	Propiltiyourasil
İnterferonlar	Retinoidler
Karbimazol	Tiyazidler
Kotrimoksazol	Trombolitik ajanlar

buna bağlı olarak agregan, vazokonstrüktör ve düz kaslarda proliferatif etkili bir arasıdonik asit ürünü olan tromboksan A₂ üretimi devam ettiğinden, buna karşılık tromboksan A₂'ye zıt yönlü etki gösteren PGI₂ üretimi azaldığından kardiyovasküler advers etkilerin gelişim riskinin arttığı düşünülmektedir (Şekil 1).⁶² Tromboembolik bozuklukların oluşumu açısından rofekoksib ile selekoksib arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.^{63,64}

İNME

İlaçlar çok sık olmamakla birlikte, inme gelişimine neden olabilir. Kokain, amfetamin ve türevleri ve fenilpropanolamin gibi suistimal edilen ilaçlar inmeye yol açabilir. Antikoagülanlar ve antitrombotikler (terapötik dozda veya doz aşımı durumunda) hemorajik strok gelişimine sebep olabilir.² İnme gelişimine sıklıkla neden olan ilaçlar Tablo 14'te verilmiştir.

KAPAKÇIK BOZUKLUKLARI

Parkinson tedavisinde kullanılan dopaminerjik etkili ergo türevi ilaçlar olan pergolid ve kabergolin

kalp kapakçıklarında fibrosis gelişimine neden olabilir.^{66,67} Migren tedavisinde uzun süre ergotamin kullanımı, kalp kapakçığı hastalıklarına neden olabilir.⁶⁸ Fenfluramin-fentermin ve deksfenfluramin gibi yeme alışkanlığını baskılamak amacıyla kullanılan ilaçlar da mitral, aortik ve trikuspid kapakçıklarda bozukluklara yol açar.⁶⁹

VASKULİT

İlaçlara bağlı olarak gelişen vaskulit hipersensitivite vaskuliti (anjit), toksik vaskulit ve lupus benzeri sendrom olarak üç gruba ayrılır. İlaçlara bağlı gelişen vaskulit olgularının çoğu gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu olarak ortaya çıkar.³ Vaskulit olguları yayılımına göre sistemik ve kutanöz vaskulit olmak üzere iki gruba ayrılır. Birçok ilaç kutanöz vaskulite veya kutanöz vaskulit ile birlikte sistemik vaskulit gelişimine neden olur.² (Tablo 15) İlaçlara bağlı olarak daha çok kutanöz vaskulit geliştiği belirlenmiştir. İdiopatik vaskulit olgularının yaklaşık %25'inde kutanöz vaskulit gelişirken, ilaçlara bağlı olarak gelişen vaskulit olgularının %63'ünde kutanöz vaskulit gelişimi gözlenmiştir.⁷⁰ Kutanöz vaskulit dizlerde ortaya çıkan birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişen büyüklüklerde purpurik (mor) lezyonlar ile karakteristiktir. Lezyonların kenarları karakteristik olarak düzensiz veya yıldız şeklindedir. Eritematöz maküller, hemorajik blisterler ve ülserasyon gibi diğer lezyonlar da gelişebilir. Bazı durumlarda üst ekstremiteler ve boyun da etkilenebilir. Uyuşukluk, artralji ve ateş gibi sistemik semptomlar nadiren ortaya çıkar.²

TARTIŞMA VE SONUÇ

İlaçlarla tedavi sırasında, kullanılan ilaçların farmakolojik etkilerine, kinetik özelliklerine, diğer ilaçlarla veya besinlerle etkileşimlerine ve hastada bulunan bireysel faktörlere bağlı olarak birçok istenmeyen etki ortaya çıkabilir. Kardiyovasküler sistem de bu durumdan oldukça sık etkilenir. Kardiyovasküler sistemde ortaya çıkan istenmeyen etkiler ilacın kesilmesi ya da doz ayarlaması ile ortadan kalkabilecek basit elektrofizyolojik deği-

şiklikler olabileceği gibi, kardiyomiyopati gelişimi gibi daha şiddetli reaksiyonlar da gelişebilir. Birçok farklı gruptan ilaçlar bu sistem üzerinde istenmeyen etkiler oluşturabilir. Ancak antiaritmikler, sitotoksik ilaçlar, antibiyotikler, santral sinir sistemi ilaçları ve NSAİ'ların kullanımı sırasında bu etkilere daha sık rastlanır. Kalp hastalığı, diyabet gibi vasküler bozukluklara neden olan hastalıkları, elektrolit anomalileri ve hepatorenal fonksiyonları zayıf olan hastalarda kardiyovasküler advers etkilerin ortaya çıkma ihtimali daha yüksektir. Ayrıca kombine ilaç tedavisi sırasında ilaçların birbirleri ile etkileşmeleri sonucunda da kardiyovasküler advers etkiler gelişebilir. Olası komplikasyonların önlenmesi, hastanın ilaca uyuncunun sağlanabilmesi ve bunun sonucunda tedavisinin başarı ile gerçekleştirilebilmesi, tedaviye bağlı gelişmiş olan istenmeyen etkilerin erken ve doğru

bir şekilde saptanabilmesi ve çözümlenebilmesi açısından sağlık personeli kardiyovasküler sistem üzerine advers etkileri olan ilaçlar ve risk grubundaki hastalar konusunda yeterince donanımlı olmalıdır. Özellikle uzun süreli ilaç tedavisi yapılan ve risk grubunda olan hastalar bu advers etkilerin gelişimi açısından sürekli kontrol altında tutulmalı ve herhangi bir komplikasyonun belirtileri ortaya çıktığında derhal doktorlarına başvurmaları konusunda bilinçlendirilmelidir. Bu şekilde hastaların tedavileri etkin bir şekilde yapılırken, koruyucu önlemler sayesinde yaşam kalitelerinin sürekliliği de sağlanmış olur.

Sonuç olarak ilaç tedavisi devam etmekte olan hastalarda herhangi bir kardiyovasküler şikayet geliştiğinde bunun etiolojisinde hastanın kullandığı ilaçların etkin olabileceği daima göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Corrigan OP. A risky business: the detection of adverse drug reactions in clinical trials and post-marketing exercises. *Soc Sci Med* 2002; 55:497-507.
2. Maclean F, Lee A. Cardiovascular disorders. Anne Lee. *Adverse Drug Reactions*. 1st ed. Londra; Pharmaceutical Pres; 2003. p.217-240.
3. Van Vleet CF, Ferrans VJ, Herman E. Cardiovascular and skeletal muscle systems. Haschek WM, Rousseaux CG. *Fundamentals of Toxicologic Pathology* 2nd ed. San Diego; California: Academic Press; 2002. p.363-455.
4. Verheyen A. Cardiovascular toxicology: toxicological pathology and methodological aspects. Niesink RJM, de Vries J, Hollinger MA. *Toxicology Principles and Applications* 1st ed. Boca Raton; Florida: CRC Press; 1996. p.789-815.
5. Zoghi M. Antiaritmik ilaçlar ve proaritmik. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1;34-40.
6. Demiryürek AT, Demiryürek S. Cardiotoxicity of digitalis glycosides: roles of autonomic pathways, autacoids and ion channels. *Auton Autacoid Pharmacol* 2005;25:35-52.
7. Linden C. Digitalis glycosides. Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T. *Clinical Toxicology*. 1st ed. Philadelphia; W.B. Saunders Company; 2001. p.379-90.
8. Benowitz NL. Cardiac glycosides. Olson KR. *Poisoning & drug overdose*. 1st ed. Stamford; Connecticut: Appleton & Lange; 1999. p.128-9.
9. The electrical activity of the heart: The electrocardiogram. Julian DG, Cowan JC, McLennan JM. *Cardiology*, 8th ed. Londra: Elsevier Saunders; 2005. p.1-16.
10. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003; 89:1363-72.
11. Bass AS, Tomaselli G, Bullingham R 3rd, Kinter LB. Drugs effects on ventricular repolarization: a critical evaluation of the strengths and weaknesses of current methodologies and regulatory practices. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2005 ;52:12-21.
12. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J* 2007;153:891-9.
13. Fitzgerald PT, Ackerman MJ. Drug-induced torsades de pointes: the evolving role of pharmacogenetics. *Heart Rhythm* 2005;2(2 Suppl): 30-7.
14. Allen LaPointe NM, Curtis LH, Chan KA, Kramer JM, Lafata JE, Gurwitz JH, et al. Frequency of high-risk use of QT-prolonging medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15:361-8.
15. Milberg P, Eckardt L, Bruns HJ, Biertz J, Ramtin S, Reinsch N, et al. Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarizations and torsade de pointes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:218-25.
16. Gendrel D, Chalumeau M, Moulin F, Raymond J. Fluoroquinolones in paediatrics: a risk for the patient or for the community? *Lancet Infect Dis* 2003;3:537-46.
17. Stahlmann R. Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. *Toxicol Lett* 2002 28;127: 269-77.
18. Rubinstein E, Camm J. Cardiotoxicity of fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:593-6.
19. Stöllberger C, Huber JO, Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:243-51.
20. Justo D, Prokhorov V, Heller K, Zeltser D. Torsade de pointes induced by psychotropic drugs and the prevalence of its risk factors. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111:171-6.

21. van der Hooft CS, Heeringa J, van Herpen G, Kors JA, Kingma JH, Stricker BH. Drug-induced atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2117-24.
22. Anfinson OG. Non-pharmacological treatment of atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2002;2:4-14.
23. Mukamal K. Alcohol intake and noncoronary cardiovascular diseases. *Ann Epidemiol* 2007; 17(5 Suppl):8-12.
24. Sterner KL, Keough VA. Holiday heart syndrome: A case of cardiac irritability after increased alcohol consumption. *J Emerg Nurs* 2003;29:570-3.
25. Opie LH. Adverse cardiovascular drug interactions. *Curr Probl Cardiol.* 2000;25:621-76.
26. Pringle SD, MacEwen CJ. Severe bradycardia due to interaction of timolol eye drops and verapamil. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294: 155-6.
27. Feenstra J, Grobbee DE, Remme WJ, Stricker BH. Drug-induced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1152-62.
28. Schimmel KJ, Richel DJ, van den Brink RB, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 2004;30:181-91.
29. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004;56:185-229.
30. Taniguchi I. Clinical significance of cyclophosphamide-induced cardiotoxicity. *Intern Med* 2005;44:89-90.
31. Whelton A. Clinical implications of nonopioid analgesia for relief of mild-to-moderate pain in patients with or at risk for cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006;97: 3-9.
32. Milliez J, Blot P, Sureau C. A case report of maternal death associated with betamimetics and betamethasone administration in premature labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980;11:95-100.
33. Blickstein I, Zalel Y, Katz Z, Lancet M. Ritodrine-induced pulmonary edema unmasking underlying peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:332-3.
34. Odashiro K, Hiramatsu S, Yanagi N, Arita T, Maruyama T, Kaji Y, et al. Arrhythmogenic and inotropic effects of interferon investigated in perfused and in vivo rat hearts: influences of cardiac hypertrophy and isoproterenol. *Circ J* 2002;66:1161-7.
35. Citterio G, Fragasso G, Rossetti E, Di Lucca G, Bucci E, Foppoli M, et al. Isolated left ventricular filling abnormalities may predict interleukin-2-induced cardiovascular toxicity. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1996; 19:134-41.
36. Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatolog Treat* 2004;15:280-94.
37. Giles JT, Fernandes V, Lima JA, Bathon JM. Myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis: epidemiology and pathogenesis. *Arthritis Res Ther* 2005;7:195-207.
38. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003;29:1417-25.
39. Gyamlani G, Geraci SA. Secondary hypertension due to drugs and toxins. *South Med J* 2007;100:692-9.
40. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;96:23-43.
41. Ansari A, Maron BJ, Berntson DG. Drug-induced toxic myocarditis. *Tex Heart Inst J* 2003;30:76-9.
42. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996; 125:47-58.
43. Pinsky DJ, Cai B, Yang X, Rodriguez C, Sciacca RR, Cannon PJ. The lethal effects of cytokine-induced nitric oxide on cardiac myocytes are blocked by nitric oxide synthase antagonism or transforming growth factor beta. *J Clin Invest* 1995;95:677-85.
44. Zhang X, Li SY, Brown RA, Ren J. Ethanol and acetaldehyde in alcoholic cardiomyopathy: from bad to ugly en route to oxidative stress. *Alcohol* 2004;32:175-86.
45. Cardiovascular system. Grene RJ, Haris ND. Pathology and therapeutics for pharmacists. A basis for clinical Pharmacy practice. 2nd ed. Londra: Pharmaceutical Pres; 2000.p. 51-147.
46. Chiladakis JA, Alexopoulos D. Autonomic antecedents to variant angina exacerbation after beta-blockade withdrawal. *J Electrocardiol* 2005;38:82-4.
47. Brynne L, Paalzow LK, Karlsson MO. Mechanism-based modeling of rebound tachycardia after chronic l-propranolol infusion in spontaneous hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290:664-71.
48. Biondi B, Fazio S, Coltorti F, Palmieri EA, Carella C, Lombardi G, et al. Clinical case seminar: Reentrant atrioventricular nodal tachycardia induced by levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2643-5.
49. Gowda RM, Khan IA, Soodini G, Vasavada BC, Sacchi TJ. Acute myocardial infarction with normal coronary arteries associated with iatrogenic hyperthyroidism. *Int J Cardiol* 2003; 90:327-9.
50. El Menyayir AA. Drug-induced myocardial infarction secondary to coronary artery spasm in teenagers and young adults. *J Postgrad Med* 2006;52:51-6.
51. Saraçoğlu A, Ergun B. Türkiye'de satılan bazı bitkisel zayıflama çaylarının içerikleri ve bu çayların kullanımına bağlı ortaya çıkabilecek istenmeyen etkiler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26:355-63.
52. Anghileri E, Toso V, Perini F. Acute myocardial infarction after sumatriptan administration for cluster headache. *Neurol Sci* 2006;26: 456-9.
53. Fisman EZ, Tenenbaum A, Motro M, Adler Y. Oral antidiabetic therapy in patients with heart disease. A cardiologic standpoint. *Herz* 2004; 29:290-8.
54. Lindberg M, Astrup A. The role of glitazones in management of type 2 diabetes. A dream or a nightmare? *Obes Rev* 2007;8:381-4.
55. Brophy JM. Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:617-24.
56. Davies NM, Jamali F. COX-2 selective inhibitors cardiac toxicity: getting to the heart of the matter. *J Pharm Pharm Sci* 2004;7: 332-6.
57. Baykal Y, Özet G, Kocabalkan F. Venöz tromboz ile ilişkili risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1999;19:236-41.
58. Middeldorp S. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Gend Med* 2005; 2 Suppl A:3-9.
59. ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. *Hum Reprod Update* 2006;12:483-97.
60. Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. *Lancet* 2000;356:1219-23.
61. Weir MR, Sperling RS, Reicin A, Gertz BJ. Selective COX-2 inhibition and cardiovascular effects: a review of the rofecoxib development program. *Am Heart J* 2003;146: 591-604.
62. Howard PA, Delafontaine P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:519-25.

63. Kasliwal R, Layton D, Harris S, Wilton L, Shakir SA. A comparison of reported gastrointestinal and thromboembolic events between rofecoxib and celecoxib using observational data. *Drug Saf* 2005;28:803-16.
64. Harrison-Woolrych M, Herbison P, McLean R, Ashton J, Slattery J. Incidence of thrombotic cardiovascular events in patients taking celecoxib compared with those taking rofecoxib: interim results from the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme. *Drug Saf* 2005;28:435-42.
65. Martínez Quintana E, Llorens León R, Redondo Martínez E, Nieto Lago V, Jiménez Cabrera F, Gross Kastanovitz E. Valvular heart disease associated with ergotamine. *Revista Española de Cardiología* 2005;58:197-9.
66. Antonini A, Poewe W. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2007;6:826-9.
67. Kenangil G, Ozekmekçi S, Koldas L, Sahin T, Erginöz E. Assessment of valvulopathy in Parkinson's disease patients on pergolide and/or cabergoline. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:350-3.
68. Martínez Quintana E, Llorens León R, Redondo Martínez E, Nieto Lago V, Jiménez Cabrera F, Gross Kastanovitz E. Valvular heart disease associated with ergotamine. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:97-9.
69. Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, Rauser L, McBride A, Hufeisen SJ, et al. Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation* 2000;102:2836-41.
70. Wiik A. Clinical and laboratory characteristics of drug-induced vasculitic syndromes. *Arthritis Res Ther* 2005;7:191-2.