

INDICE

INTRODUZIONE	2
TORSIONE DI PUNTA E FATTORI DI RISCHIO	5
FARMACI ANTIPSICOTICI E PROLUNGAMENTO QTc	7
FARMACI INDAGATI NELLO STUDIO	10
<i>Aripiprazolo</i>	<i>11</i>
<i>Olanzapina</i>	<i>14</i>
<i>Quetiapina</i>	<i>16</i>
<i>Paliperidone</i>	<i>18</i>
<i>Risperidone</i>	<i>19</i>
<i>Ziprasidone</i>	<i>20</i>
OBIETTIVI DELLO STUDIO	22
MATERIALI E METODI	22
RISULTATI	25
CONCLUSIONI	36
BIBLIOGRAFIA	39

INTRODUZIONE

Il prolungamento dell'intervallo QTc causato dai farmaci antipsicotici costituisce un elemento di grande preoccupazione per la comunità scientifica, specialmente alla luce dei dati che indicano un aumento del rischio di morte improvvisa nei pazienti psichiatrici che assumono tali farmaci (Zareba W et al, 2003).

Infatti, fin dai primi anni '60 sono stati documentati casi di morte improvvisa in soggetti in terapia con farmaci neurolettici. Secondo molti Autori, il meccanismo che più frequentemente si ritrova all'origine di tali eventi sarebbe il fenomeno della torsione di punta, forma di aritmia ventricolare che può causare sincopi, fibrillazione ventricolare e morte improvvisa e che vede nel prolungamento dell'intervallo QTc uno dei principali elementi predittivi (Glassman AH et al., 2001).

Il QT è un parametro elettrocardiografico che descrive il periodo compreso fra l'inizio della depolarizzazione ventricolare e la fine del processo di ripolarizzazione. Esso varia con la frequenza cardiaca ed è, appunto, noto che il prolungamento dell'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca (intervallo QTc) può associarsi a svariate tachiaritmie potenzialmente fatali e, specificamente, con le torsioni di punta.

I valori di QTc sono considerati normali se inferiori a 430 msec per l'uomo e 450 msec nella donna (Yap YG, Camm AJ, 2004).

	Età 1–15 anni	Uomini	Donne
<i>Normale</i>	< 440	< 430	< 450
<i>Borderline</i>	440-460	430-450	450-470
<i>Prolungato</i>	> 460	> 450	> 470

Tabella 1. Valori QTc (msec) normali e patologici (correzione con formula di Bazett) (Yap YG, Camm AJ, 2004)

Molti farmaci di uso comune provocano un prolungamento dell'intervallo QT. Fra questi vi sono antibiotici, antistaminici, antineoplastici, antiaritmici, antidepressivi (AD Triciclici, Fluoxetina?) e, per l'appunto, antipsicotici (Roden DM, 2004).

La diffusa tendenza alla prescrizione di polifarmacoterapie costringe il medico a prestare sempre più attenzione agli effetti collaterali dei farmaci e alle loro potenziali interazioni. Le reazioni avverse ai farmaci sono responsabili di elevate morbilità e mortalità (Lazarou J et al., 1998).

I pazienti psichiatrici sono a rischio di morte improvvisa e tale evenienza potrebbe essere ulteriormente facilitata dall'utilizzo di farmaci antipsicotici (Glassman AH, 2005).

Tali farmaci influirebbero sull'intervallo QTc attraverso il blocco dei canali al K⁺ responsabili della corrente ripolarizzante IKR (inward rectifier) del potenziale d'azione cardiaco. In particolare, è stato osservato che l'aloiperidolo si comporta come un potente bloccante di questo canale, a differenza del sertindolo o della tioridazina, bloccanti del canale di moderata potenza o di altri principi attivi come il propafenone, bloccanti a bassa potenza.

I casi dell'aloiperidolo e della tioridazina risultano emblematici per l'influenza che i dati di letteratura hanno avuto al punto da condizionare in modo rilevante le linee guida internazionali e la quotidiana pratica clinica.

La tioridazina, infatti, è imputata di causare un aumento medio di 35 msec dell'intervallo QTc. Alla luce di questo fattore, il principio attivo è stato ritirato in tutto il mondo già una decina di anni fa.

Il profilo di tollerabilità dell'aloiperidolo è stato, invece, recentemente rivalutato a livello europeo alla luce di alcune evidenze di grave cardiotossicità. Il Pharmacovigilance Working Party (organo tecnico dell'Agenzia Europea dei Medicinali che ha competenza in materia di

farmacovigilanza nei Paesi dell'Unione Europea) ha emanato un preciso atto regolatorio che è stato recepito a livello italiano attraverso una determinazione che prescrive indagini cardiologiche nei pazienti che devono essere sottoposti a trattamento con aloperidolo. L'aumento medio dell'intervallo QTc determinato dall'alooperidolo sarebbe di 4.7 msec (Haddad PM et al., 2002).

I numerosi studi e la lunga esperienza clinica hanno quindi reso sempre più chiaro il ruolo dei farmaci antipsicotici tipici (o di prima generazione) nell'insorgenza di effetti collaterali a livello cardiaco.

In merito alla potenziale tossicità cardiaca dei farmaci antipsicotici di seconda generazione (SGA) al momento non sembrano invece emergere opinioni unanimemente condivise. Ziprasidone e Sertindolo, due antipsicotici atipici, sono i principi attivi che hanno fornito maggiori evidenze rispetto al rischio di un prolungamento del QTc. Altri Autori considerano a rischio la Clozapina. Non sembra invece esserci un totale accordo rispetto al potenziale rischio degli altri antipsicotici atipici, anche se alcune evidenze indicherebbero la Quetiapina come moderatamente cardiotossica (Mackin P, 2008).

TORSIONE DI PUNTA E FATTORI DI RISCHIO

Come detto, sono numerose le molecole che possono influire sulla cinetica dei canali al K⁺, tuttavia, raramente causano un prolungamento dell'intervallo QT e, conseguentemente, delle aritmie.

Sono diversi, infatti, i fattori associati all'aumento del rischio del prolungamento QT e della Torsione di Punta (Roden DM, 2000):

- aumento QTc
- sesso femminile
- età avanzata
- bradicardia
- ipopotassiemia
- ipomagnesiemia
- insufficienza cardiaca congestizia
- polifarmacoterapie
- polimorfismo genetico dei geni codificanti canali ionici cardiaci o enzimi coinvolti nel metabolismo epatico dei farmaci.

Circa il 70 % dei casi di torsione di punta causata da farmaci coinvolge il sesso femminile (Rodrigues I et al. 2001). L'età avanzata e un'anamnesi positiva per patologia cardiaca sono fattori ulteriori nell'aumento della suscettibilità a un'aritmia. La bradicardia e le anomalie elettrolitiche sono elementi proaritmici.

L'uso concomitante di diverse terapie che condividono lo stesso metabolismo, come ad esempio il sistema enzimatico citocromo P450, favorisce l'aumento dei livelli plasmatici dei singoli farmaci aumentandone il rischio proaritmico (Sesti F et al, 2000). Allo stesso modo, l'utilizzo concomitante di due o più farmaci bloccanti il canale

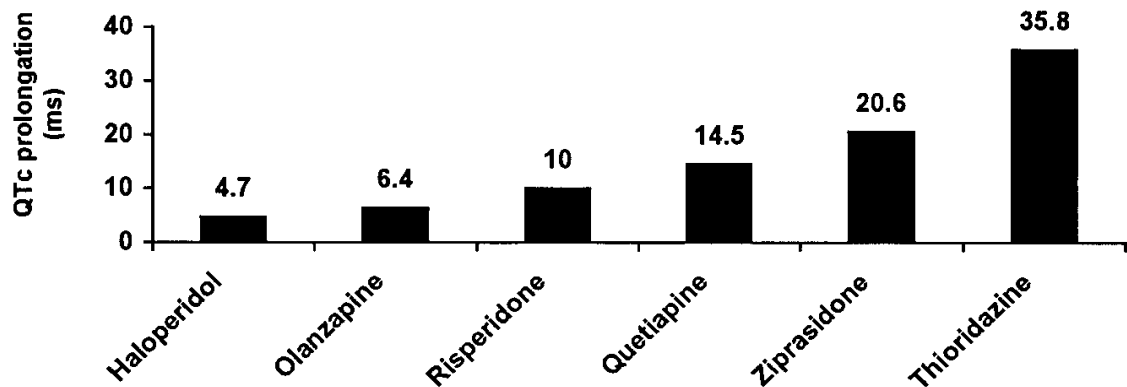
ionico (ad esempio, eritromicina e pimozide) può chiaramente condurre a un sensibile prolungamento del QTc e, conseguentemente, ad una aritmia.

Una visione multifattoriale del rischio di aritmia sottolinea come difficilmente un singolo fattore possa condurre a un prolungamento del QTc. Solitamente, infatti, è necessaria una combinazione di fattori perché si verifichi tale evenienza.

FARMACI ANTIPSICOTICI E PROLUNGAMENTO QTc

Diversi farmaci antipsicotici causano un prolungamento dell'intervallo QT di entità variabile. Oltre al già citato blocco dei canali al Potassio, tale effetto si esprimerebbe anche attraverso una bassa selettività per i recettori per la dopamina e serotonina, associata appunto al prolungamento del QT (Kongasmut et al, 2002).

Nella seguente tabella vengono esposti i valori, espressi in msec, dell'aumento medio causato da alcuni antipsicotici (Gordon M, 2000).



Questi dati sono il frutto di una ricerca commissionata dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense per valutare l'effetto di Ziprasidone a carico del QTc rispetto ad altri agenti antipsicotici. Il minor effetto sembra indotto da aloperidolo e olanzapina. Va però sottolineato come il relativamente basso effetto prodotto da Olanzapina (6,4 msec) è paragonabile allo stesso valore causato da un antistaminico (Terfenadina) che, proprio a causa dell'aumentato rischio di torsione di punta, è stato rimosso dal mercato (Monahan BP, 1990).

I rimanenti antipsicotici presi in esame producono un effetto consistente a carico del QTc (da 10 a 35,8 msec). Questo dato sottolinea l'importanza di un monitoraggio costante dei pazienti in terapia con queste molecole, in particolare se somministrate in associazione ad altri farmaci che possano,

come detto, agire da bloccanti dei canali ionici o a incidere sulle medesime vie metaboliche. Ad esempio, antibiotici come Eritromicina andrebbero evitati o prescritti con grande cautela in queste situazioni. Anche alcuni antidepressivi, somministrati in associazione con gli antipsicotici, possono contribuire a un aumentato rischio di allungamento del QTc.

D'altra parte, non sempre un prolungamento del QTc indotto da farmaci è collegato a un evento di aritmia quale la torsione di punta. Si riporta qui una tabella estratta dall'International Registry for Drug-Induced Arrhythmias del 2002, relativa all'inserimento in scheda tecnica del potenziale prolungamento del QTc e della letteratura presente in merito a episodi di torsione di punta.

Farmaco	Prolungamento QT in scheda tecnica	Eventi di Torsione di punta riportati in letteratura
Clorpromazina	Assente	Presenti
Aloperidolo	Presente	Presenti
Olanzapina	Assente	Assenti
Quetiapina	Presente	Assenti
Risperidone	Presente	Assenti
Ziprasidone	Presente	Assenti
Tioridazina	Presente	Presenti

Il rischio di torsione di punta è riportato con Tioridazina ad alto dosaggio ma anche per Aloperidolo che, tuttavia, è responsabile di un aumento del QTc relativamente modesto. Non sono riportati in letteratura casi di torsione di punta conseguenti all'utilizzo di Olanzapina, Quetiapina, Risperidone e Ziprasidone.

A tal proposito, nel 2009 è stato pubblicato un lavoro riguardante il rischio di morte improvvisa in pazienti in terapia con antipsicotici tipici e atipici (Ray WA et al, 2009). L'esito di questo studio evidenzia come, in realtà, il rischio di morte improvvisa sia pressoché sovrapponibile nei pazienti che assumono neurolettici classici e SGA e, comunque, sensibilmente più elevato rispetto alla popolazione non in terapia. Tale rischio risulta inoltre non particolarmente dipendente dalla molecola assunta ma, maggiormente, correlato al dosaggio assunto.

In accordo con questa ricerca, i farmaci atipici non sarebbero maggiormente sicuri dei neurolettici classici.

FARMACI INDAGATI NELLO STUDIO

- Aripiprazolo
- Olanzapina
- Quetiapina
- Paliperidone
- Risperidone
- Ziprasidone

ARIPIPRAZOLO

L'aripiprazolo è un antipsicotico di recente introduzione che presenta un profilo recettoriale ed un meccanismo d'azione diverso rispetto agli altri antipsicotici di seconda generazione.

Il modello fisiopatologico che ne sta alla base è quello postulato nel 1987 da Weinberger: tale autore ha indicato, nella schizofrenia, una lesione primaria a livello della corteccia prefrontale dorsolaterale responsabile di una riduzione dell'attività dopaminergica in questa stessa sede, con perdita dell'attività inibitoria normalmente esercitata sulle strutture mesolimbiche e conseguente iperattività dei neuroni dopaminergici.

Studi di Brain Imaging, presenti in letteratura, hanno mostrato alterazioni in tali aree (Farde, 1997). L'ipoattività prefrontale sarebbe responsabile della sintomatologia negativa, mentre l'iperattività mesolimbica lo sarebbe di quella positiva (Church et al, 2002).

L'aripiprazolo è un agonista parziale della DA. Tale molecola presenta un'elevata affinità per i recettori DA e, al contempo, una bassa attività intrinseca. L'attività della molecola varia in rapporto alla concentrazione di DA presente in una determinata area; prendiamo in esame un paziente schizofrenico: a livello prefrontale vi è una riduzione dell'attività DA, quindi l'agonista parziale si lega ai recettori D2 causando un aumento dell'attività recettoriale (di poca importanza sembra il ruolo degli autorecettori presinaptici in questa sede); gioca quindi un ruolo attivo sulla sintomatologia negativa.

A livello mesolimbico, dove è presente un'elevata attività DA, la molecola da una parte lega gli autorecettori presinaptici, inibendo la sintesi e il rilascio di DA (Tamminga 2002, De Bartolomeis et al 2003, Inoue et al.2001) e causando una down-regulation presinaptica, dall'altra,

a livello post-sinaptico, compete con la DA endogena per l'occupazione dei recettori, causandone una minor attivazione, meccanismo alla base dell'effetto sui sintomi produttivi (Tamminga, 2002).

La virtuale assenza di azioni sui recettori istaminici, muscarinici e alfa adrenergici giustificherebbe la scarsità di effetti collaterali quali sedazione, aumento di peso, ipotensione ortostatica e disfunzioni cognitive.

Aripiprazolo presenta una farmacocinetica di tipo lineare per dosaggi compresi tra 5 e 30 mg /die, con un picco di concentrazione plasmatici compreso tra le 3 e le 5 ore. Lo steady state si raggiunge al quattordicesimo giorno, l'emivita è compresa tra 58 e 78 ore (Mallikaarjun et al. 2004). La biodisponibilità delle compresse è dell'87% e l'assunzione di cibo non sembra modificarne la cinetica (Mallikaarjun et al 2005). Viene metabolizzato principalmente a livello epatico tramite gli isoenzimi CYP3A4, CYP2D6 (deidrogenazione e idrossilazione) e CYP3A4 (N-dealchilazione) (Swainston Harrison et al., 2004). La co-somministrazione di molecole che inducono il CYP3A4 (es. carbamazepina, fenitoina) richiede un aumento del dosaggio di aripiprazolo. Gli inibitori di tale isoenzima (es. Ketoconazolo) o del CYP2D6 (es. fluoxetina, paroxetina) rendono necessaria la diminuzione del suo dosaggio. Viene escreto prevalentemente nelle feci, 60%, e per il 27% nelle urine (dopo somministrazione di dose singola marcata).

In scheda tecnica si evidenzia come un prolungamento dell'intervallo QT si è osservato solo a dosi di aripiprazolo superiori a 75 mg.

OLANZAPINA

Antagonista multirecettoriale, l'olanzapina ha un profilo farmacodinamico simile a quello della clozapina, mostrando un'affinità non selettiva per tutti i recettori dopaminergici (D1, D2, D3, D4, D5) e un'elevata affinità per quelli serotoninergici, con un rapporto 5HT2/D2 maggiore dell'aloiperidolo. Nonostante l'affinità mostrata in vitro per i recettori muscarinici (M1), α 1-adrenergici ed istaminergici H1, in vivo tale attività risulta modesta.

Dal punto di vista farmacocinetico, l'assorbimento dell'olanzapina non è influenzato dall'assunzione di cibo e la biodisponibilità è del 80-100%, raggiungendo il picco plasmatico dopo circa 5-8 ore dall'assunzione, con una vita media di 30,5 ore. Lo steady-state viene raggiunto dopo circa una settimana dall'inizio della terapia.

Il farmaco viene metabolizzato a livello epatico da isoenzimi del citocromo P450 CYP1A2 e CYP2D6, con produzione di metaboliti inattivi. A questo proposito farmaci che agiscono sul citocromo P450 possono far variare anche la risposta alla terapia con olanzapina. Al contrario, l'olanzapina stessa non induce né inibisce gli isoenzimi del citocromo P450, non determinando interazioni farmacocinetiche clinicamente significative (Vampini, Bellantuono, 2002).

Ketoconazolo ed eritromicina (inibitori del CYP 3A) non alterano la farmacocinetica del farmaco. Inoltre l'olanzapina non ha effetti sui livelli ematici di carbamazepina. Al contrario, carbamazepina e fenitoina, induttori del CYP 3A3/4/5, possono abbassare il livello di olanzapina fino al 50%. L'etanolo aumenta l'assorbimento intestinale di olanzapina fino al 25% (Brown, Stoudemire, 1999).

L'eliminazione dell'olanzapina risulta influenzata dall'età e dal sesso: nei soggetti anziani e nelle donne la diminuzione dell'attività del

citocromo CYP1A2 determina un allungamento dell'emivita e una riduzione della sua clearance (Vampini, Bellantuono, 2002).

Gli effetti collaterali includono sonnolenza, vertigini, acatisia, parkinsonismo, distonie, mioclonie e ipotensione ortostatica. Mentre gli EPS risultano dell'1% circa, non sono noti casi di sindrome neurolettica maligna (Brown, Stoudemire, 1999).

In scheda tecnica si sottolinea come negli studi clinici, in pazienti trattati con olanzapina i prolungamenti clinicamente significativi dell'intervallo QTc sono risultati infrequenti (0,1%-1%), senza differenze importanti negli eventi cardiaci associati rispetto ai controlli con placebo.

QUETIAPINA

Antagonista multirecettoriale, mostra una debole affinità per i recettori DAergici, maggiore per i D2 (maggiore a livello limbico che nigrostriatale) rispetto ai D1 o D4. La sua affinità è debole anche verso i recettori 5-HTergici (5-HT_{2A}), seppur superiore a quella riscontrata per i D2. Al contrario, la quetiapina agisce come potente antagonista dei recettori NAergici (soprattutto α₁) e istaminergici H₁. Possiede, inoltre, debole attività anticolinergica.

Dal punto di vista farmacocinetico la quetiapina viene metabolizzata a livello epatico, dove subisce un effetto di primo passaggio tanto marcato da determinarne una biodisponibilità di solo 9%. Il metabolismo della quetiapina dipende dall'attività del citocromo CYP450 3A4 e farmaci che ne modifichino l'attività possono determinare aumenti o diminuzioni dei livelli plasmatici di AP (eritromicina, itraconazolo, fluconazolo e ketoconazolo sono potenti inibitori del P450 e possono ridurre il livello plasmatico del farmaco). Al contrario, la quetiapina non inibisce gli isoenzimi del citocromo P450 (aumenta solo moderatamente il livello di lorazepam). Cimetidina, fluoxetina, aloperidolo, imipramina, litio, risperidone e warfarin (che non viene spiazzato significativamente dalla quetiapina sebbene l'antiaggregante si leghi per l'83% alle proteine plasmatiche) non sembrano alterare la farmacocinetica della quetiapina.

La co-somministrazione con fenitoina aumenta la clearance della quetiapina del 500%, mentre la tioridazina ne riduce significativamente il livello sierico.

Il legame con le proteine plasmatiche supera l'80%. La concentrazione plasmatica massima è raggiunta dopo circa 60-90 minuti dalla somministrazione orale, mentre l'emivita del farmaco è di circa 7 ore e la cinetica è di tipo lineare.

Sono circa 20 i metaboliti della quetiapina, tutti pressoché inattivi, e solo una minima parte del farmaco viene escreto immodificato con feci e urine. Contrariamente ad altri AP atipici, la cinetica del farmaco non è influenzata da sesso, razza o stato di fumatore (Vampini, Bellantuono, 2002).

Tra gli effetti collaterali si riscontrano vertigini, sonnolenza, agitazione, acatisia e astenia. EPS sono risultati poco frequenti e rarissimi i casi di sindrome neurolettica maligna.

Sono stati descritti casi di prolungamento del QTc (*British National formulary*, 2002).

In scheda tecnica si osserva come quetiapina non abbia causato incrementi persistenti dell'intervallo QT. Tuttavia, in caso di sovradosaggio è stato osservato prolungamento del QT.

PALIPERIDONE

Paliperidone è il principale metabolita attivo dell'antipsicotico atipico risperidone. Il farmaco condivide col progenitore le caratteristiche di legame ai recettori e di antagonismo della serotonina (5-HT₂) e della dopamina (D₂); blocca anche i recettori adrenergici alfa₁ e in misura inferiore i recettori istaminergici H₁ e adrenergici alfa₂₁.

Il paliperidone è disponibile sotto forma di compresse a rilascio modificato basate su un sistema osmotico che permette una cessione controllata di farmaco nell'arco delle 24 ore e non richiede una titolazione iniziale della dose. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità è del 28%; le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte dopo 24 ore e lo stato di equilibrio (steady state) dopo 4-5 giorni. L'assunzione insieme ad un pasto ricco di grassi aumenta la biodisponibilità del 50-60% rispetto alle condizioni di digiuno.

Paliperidone non viene metabolizzato in modo rilevante dagli isoenzimi del citocromo P450 e non si prevedono interazioni farmacocinetiche clinicamente significative.

Paliperidone viene eliminato per il 59% immodificato con le urine; nel metabolismo del paliperidone sembrano giocare un ruolo limitato gli isoenzimi CYP2D6 e CYP3A4. L'emivita è di circa 23 ore.

Per il rischio di aritmie cardiache, il paliperidone non deve essere impiegato in associazione a farmaci riconosciuti in grado di prolungare l'intervallo QT. (Nussbaum A, 2008)

RISPERIDONE

Classificato come antipsicotico atipico antagonista dei recettori D2, 5-HT2, α 1-NAergici, ha una affinità per i recettori D2 pari alla metà di quella mostrata dall'aloiperidolo e di 25 volte inferiore a quella per i recettori 5-HT2. Inoltre la forza di legame per i recettori dopaminergici D2 risulta maggiore a livello mesocorticale che nigrostriatale. Per il sottotipo D1 mostra invece solo una debole attività, contrariamente a quanto avviene per i recettori α 1-noradrenergici e istaminergici.

Dal punto di vista farmacocinetico, dopo aver raggiunto il picco plasmatico entro 2 ore, il farmaco viene idrossilato a livello epatico a 9-OH-risperidone, suo metabolita attivo con analoghe proprietà farmacologiche. A tale processo partecipa il citocromo CYP2D6, isoenzima del citocromo P450 e per questo capace di interferire con altri farmaci inibenti o inducenti questa attività. Il metabolismo di primo passaggio è ben compensato, tuttavia, dalla sintesi enzimatica del metabolita attivo, giustificando così il fatto che la biodisponibilità della frazione attiva sia comunque del 100% (Vampini, Bellantuono, 2002).

Il risperidone si lega per il 90% alle proteine plasmatiche, in particolare all'albumina e alla α 1-glicoproteina, mentre il 9-OH-risperidone per il 77%. Risperidone e 9-OH-risperidone si accumulano nell'encefalo e hanno un'emivita pari a 3-5 volte quella del risperidone plasmatico (Brown, Stoudemire, 1999).

L'emivita del risperidone è di circa 18 ore e lo steady-state viene raggiunto a 4-5 giorni dall'inizio della terapia. Circa il 40% del farmaco eliminato a livello renale è in forma attiva (Vampini, Bellantuono, 2002).

Tra gli effetti collaterali ricordiamo sedazione, insonnia, ansia, vertigini, agitazione e sintomi extrapiramidali.

ZIPRASIDONE

Ziprasidone è un antipsicotico “atipico” da tempo disponibile negli Stati Uniti e da circa un anno in commercio anche in Italia.

È dotato di elevata affinità per i recettori dopaminergici di tipo 2 (D2) e per i recettori serotoninergici di tipo 2 (5HT2) e di affinità minore per i recettori adrenergici (alfa1) e istaminergici (H1).

Dopo somministrazione orale di dosi multiple, le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono in genere entro 6-8 ore². La presenza di alimenti, specie se ipercalorici e indipendentemente dal contenuto di grassi, aumenta di molto la biodisponibilità del farmaco: la scheda tecnica ne raccomanda l'assunzione col cibo.

Lo stato stazionario viene raggiunto nell'arco di 3 giorni. Dopo somministrazione intramuscolare, i livelli plasmatici di picco vengono raggiunti entro 1 ora. Legato per il 99% alle proteine plasmatiche, ziprasidone viene ampiamente metabolizzato dall'aldeide ossidasi (66%) e dall'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. Il 20% circa di una dose orale viene escreto con le urine e il 66% con le feci; meno del 5% viene eliminato sotto forma di farmaco immodificato. L'emivita terminale è di circa 7 ore dopo assunzione orale e di 2-5 ore dopo impiego intramuscolare (Martindale, 2007).

Negli studi clinici, gli effetti indesiderati con una incidenza compresa tra l'1% e il 10% sono stati a carico del sistema nervoso centrale, in particolare acatisia, sedazione disturbi extrapiramidali e capogiri. I disturbi extrapiramidali sembrano avere una incidenza superiore a quella degli altri antipsicotici atipici, soprattutto nei pazienti con mania bipolare.

Ziprasidone causa un prolungamento dell'intervallo QT dose-correlato. Negli studi, un aumento dell'intervallo QT superiore a 60 msec è stato

osservato in 128 pazienti (1,6%); 3 pazienti (0,1%) hanno manifestato un prolungamento clinicamente significativo, superiore a 500 msec. Nella fase post-marketing, sono stati riportati alcuni episodi di torsioni di punta. Rispetto agli altri anti-psicotici atipici, lo ziprasidone mostra una maggiore propensione a causare un prolungamento del QT e aritmie fatali (FDA, 2002).

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Date le premesse scientifiche, la ricerca si pone come obiettivo quello di fornire un quadro il più completo possibile degli effetti cardiovascolari dei farmaci antipsicotici di seconda generazione (SGA), valutando in particolare i valori di QT, QTc e la frequenza cardiaca.

Il fine ultimo dello studio è quello di migliorare la sicurezza delle prescrizioni dei farmaci antipsicotici, prevenendo la comparsa di effetti collaterali.

La possibilità di conoscere se e quali farmaci espongono il paziente in trattamento a rischi potenzialmente fatali, ci consente infatti di effettuare una prescrizione con un miglior rapporto rischi/benefici.

MATERIALI E METODI

La ricerca condotta si configura come uno studio osservazionale di tipo longitudinale prospettico, eseguito sulla popolazione afferente presso i servizi psichiatrici della U.O.P. di Varese dell'Azienda Ospedaliera Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi di Varese, convenzionata con l'Università degli Studi dell'Insubria. Tali servizi sono il Centro Psico-Sociale di Varese, il Centro Psico-Sociale di Arcisate (VA), il Centro Psico-Sociale di Azzate (VA) e il SPDC (Servizio Psichiatrico di diagnosi e cura) di Varese.

Negli ultimi due anni sono stati reclutati i pazienti che hanno iniziato il trattamento con un farmaco antipsicotico di seconda generazione (SGA) drugnaive (alla prima prescrizione di terapia antipsicotica) o che hanno effettuato uno switch farmacologico da un antipsicotico (anche neurolettico tradizionale) a un altro.

I pazienti, arruolati nello studio a partire da ottobre 2008, sono stati sottoposti a valutazioni elettrocardiografiche (con particolare attenzione ai valori di QT e QTc).

Tali valutazioni sono state effettuate in due occasioni: prima dell'inizio del trattamento (T0) e dopo due mesi (T1).

In una scheda allegata sono stati invece rilevati dati socio-anamnestici quali età, anamnesi per patologia cardiaca, concomitanti terapie in atto.

L'arruolamento, temporale – consecutivo, è avvenuto per pazienti:

- di età superiore ai 18 anni
- in carico ai servizi psichiatrici dell'UOP di Varese
- che hanno accettato di firmare il consenso informato.

Nel definire i criteri di inclusione non è stata posta attenzione alla diagnosi. Infatti, pur essendo il campione prevalentemente rappresentato da pazienti con una diagnosi di psicosi (schizofrenia e disturbo bipolare), sono stati reclutati anche pazienti con differenti diagnosi (ad esempio, disturbi di personalità). D'altro canto è indubitabile che la prescrizione di farmaci al di fuori dell'avallo regolatorio (Off Label) sia largamente diffusa tra i medici soprattutto di aree terapeutiche critiche quali quella psichiatrica.

Inizialmente erano stati previsti tre tempi di valutazione dei pazienti reclutati. A causa però della scarsa compliance dei pazienti, perlopiù affetti da psicosi o da gravi disturbi di personalità, si è ritenuto opportuno ridurre il numero delle valutazioni a due.

Si è, infatti, valutato eccessivo il rischio di drop-out in caso si fossero mantenuti i tre tempi di valutazione e, di conseguenza, semplificato il disegno della ricerca.

L'analisi statistica dei dati qui presentati è stata eseguita utilizzando il software Microsoft Excell. Per le analisi statistiche inferenziali relative al

confronto delle variabili numeriche continue raccolte si è utilizzato il Paired Samples T Test di Student.

RISULTATI

L'arruolamento dei pazienti è iniziato il primo ottobre 2008.

I pazienti che hanno accettato di aderire al protocollo, effettuando la prima valutazione elettrocardiografica sono stati 71. Di questi, 22 (30,98 %) sono successivamente usciti dallo studio a causa della sospensione del farmaco prescritto (n 12; 16,9 %) o per semplice drop-out (n.10; 14,1 %).

Il campione dei soggetti di cui è stato possibile effettuare il secondo controllo a T1 è costituito da un totale di 49 pazienti.

L'età media del campione è di $42,42 \pm 15,50$ anni (min: 22; max: 82).

26 pazienti (53,06 %) hanno meno di 40 anni e 36 (73,46 %) hanno meno di 50 anni. Il campione risulta quindi perlopiù composto da pazienti giovani-adulti. Scarsa la presenza di pazienti al di sopra dei 65 anni di età (n. 5, 10,2 %).

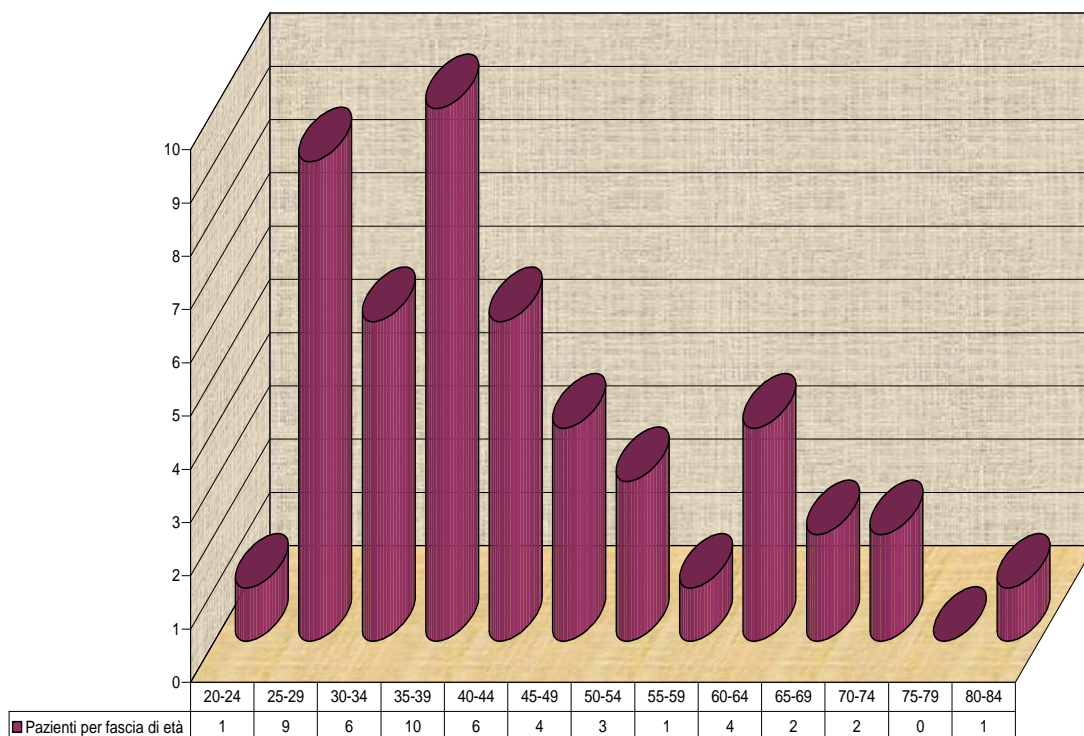


Grafico 1. Distribuzione dei pazienti per fasce di età.

Dei 49 pazienti, 27 sono uomini (55,1 %) mentre 22 (44,9 %) sono donne.

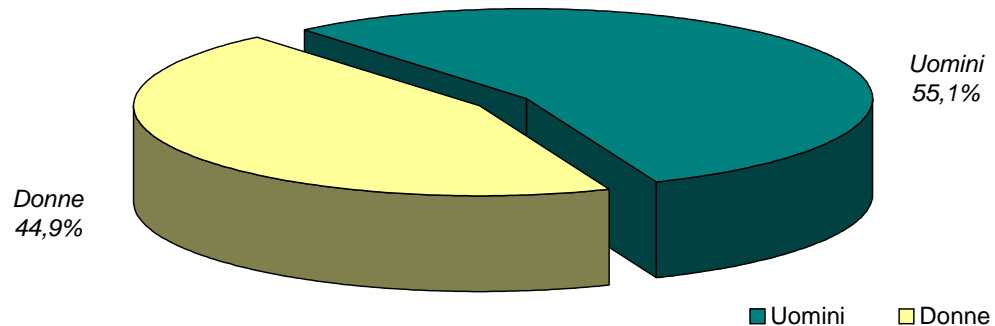


Grafico 2. Distribuzione del campione per sesso

Per quanto riguarda l'anamnesi cardiologica, questa risulta muta per 45 pazienti. 2 pazienti soffrono di ipertensione arteriosa, 1 paziente soffre di angina instabile e 1 paziente ha avuto un ictus cerebri (in questo caso il farmaco antipsicotico è stato prescritto proprio per il controllo delle anomalie comportamentali derivanti dalla patologia vascolare).

Il 71,42 % dei pazienti (n. 35) assumevano, al momento della prescrizione del SGA, altre terapie psicofarmacologiche:

- 30 (85,71 %) assumevano benzodiazepine
- 8 (22,85 %) antidepressivi SSRI o SNRI
- 5 (14,28 %) stabilizzatori dell'umore

Nessun paziente, in seguito alla prescrizione dell'antipsicotico di seconda generazione, ha continuato ad assumere neurolettici tradizionali. Questo dato si spiega con il fatto che nella grande maggioranza dei casi, i pazienti sono stati reclutati in ambito ambulatoriale, quindi si tratta di pazienti che non necessitavano di associazione di più antipsicotici.

Il 63 % (n.31) dei pazienti dell'intero campione non assumeva, al momento della prescrizione di SGA, alcuna terapia antipsicotica. Il restante 36,7 % ha effettuato uno switch farmacologico da precedente terapia antipsicotica.

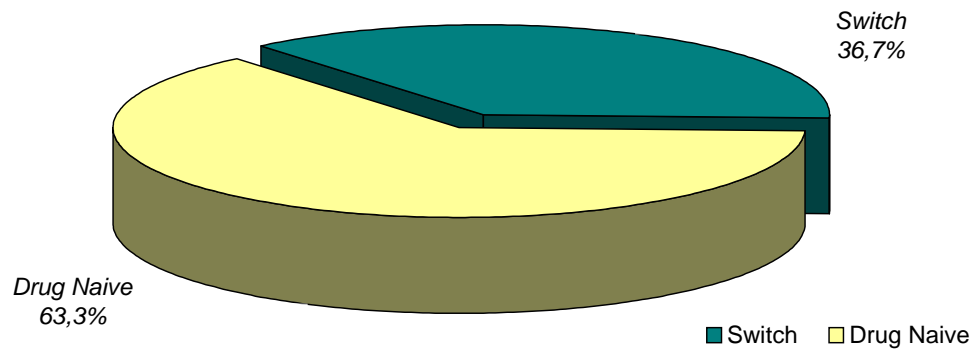


Grafico 3. Precedenti terapie antipsicotiche.

Dei 18 pazienti che avevano effettuato uno switch farmacologico:

- 9 (50 %) assumevano in precedenza Aloperidolo
- 4 (22 %) Aripiprazolo
- 3 (16 %) Risperidone
- 2 (11 %) Quetiapina

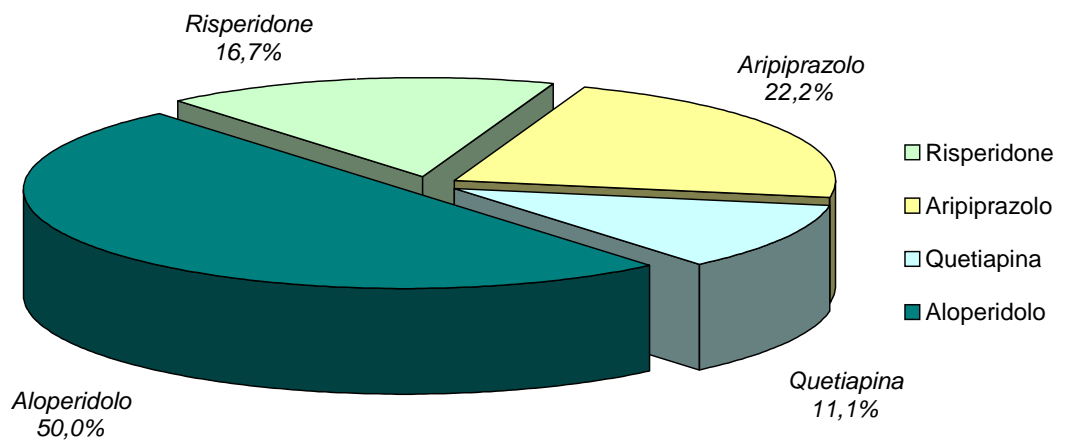


Grafico 4. Precedenti terapie antipsicotiche.

Le molecole coinvolte nello studio sono: risperidone, paliperidone, aripiprazolo, olanzapina, ziprasidone e quetiapina secondo la tabella seguente in cui sono riportati anche i dosaggi:

Molecola	Pazienti	Dosaggio
Olanzapina	11; 9 uomini; 2 donne	2,5 – 20 mg / Media: 8,33 mg
Risperidone	7; 5 uomini; 2 donne	2 mg / Media: 1,85 mg
Paliperidone	10; 3 uomini; 7 donne	6-9 mg/ Media: 6,66 mg
Aripiprazolo	11; 4 uomini; 7 donne	15 mg / Media: 14,09 mg
Quetiapina RP	5; 4 uomini; 1 donna	50 – 900 mg / Media: 490 mg
Ziprasidone	5; 2 uomini; 3 donne	120 mg / Media: 120 mg

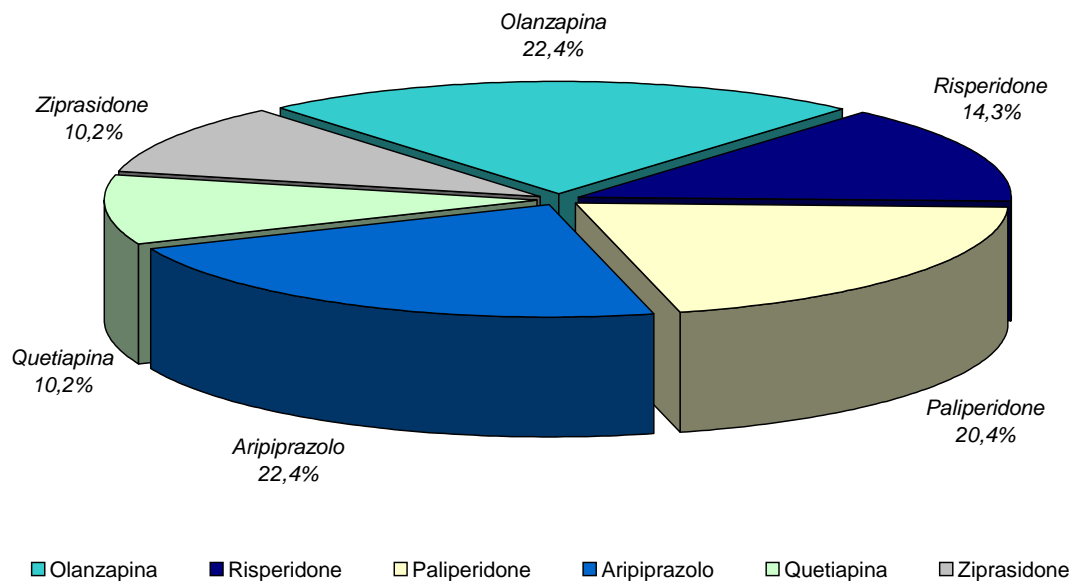


Grafico 5. Molecole SGA coinvolte nello studio.

Benché entrambe le molecole fossero previste nell'indagine iniziale, non sono stati reperiti nello studio pazienti in terapia con Amisulpride e Clozapina, presumibilmente a causa di un minore utilizzo nella pratica clinica di questi due farmaci.

Analizzando i valori di QT rilevati a T0 e T1 non emergono differenze statisticamente significative sia valutando l'intero campione, sia suddividendo il campione per sesso.

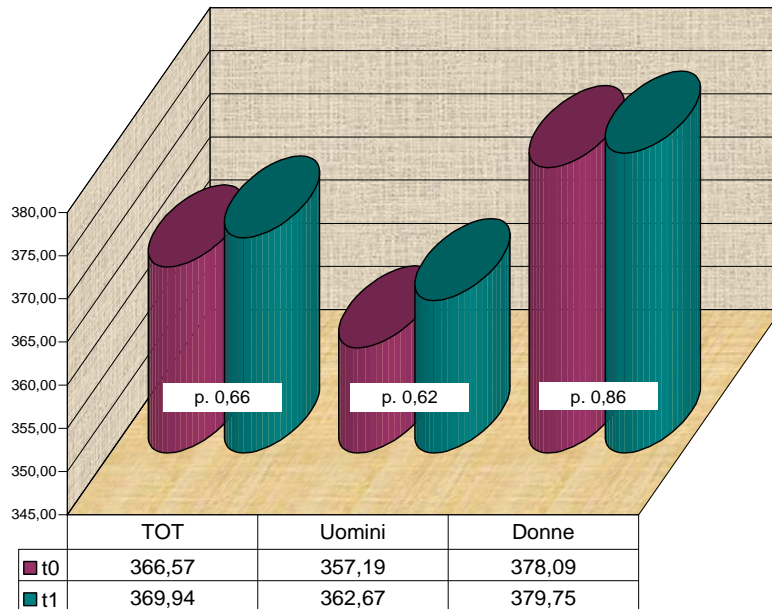


Grafico 6. Valori di QT (msec) rilevati a T0 e T1

Anche per quanto riguarda la frequenza cardiaca non emergono differenze rilevanti, anche se si osserva una lieve riduzione dei valori.

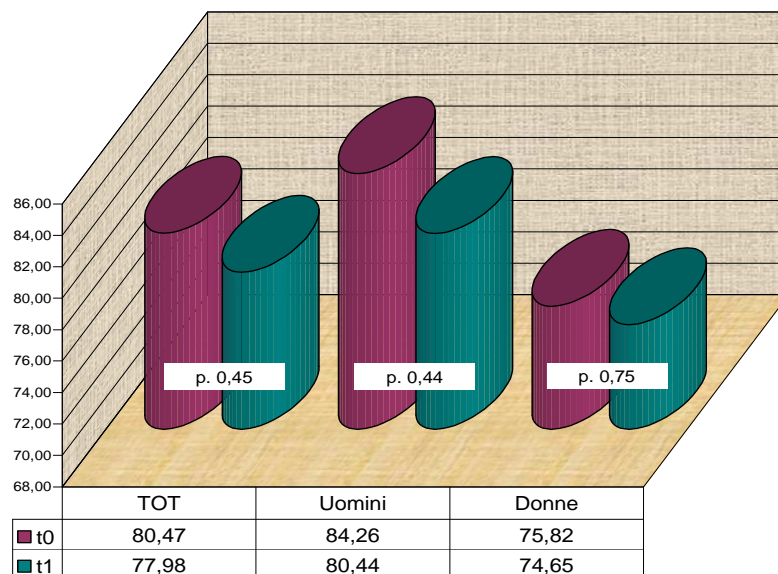


Grafico 7. Valori di FC (bpm) rilevati a T0 e T1

Anche per ciò che concerne l'analisi principale della ricerca, ovvero il valore di QTc, non emergono differenze statisticamente significative confrontando i valori di T0 e di T1.

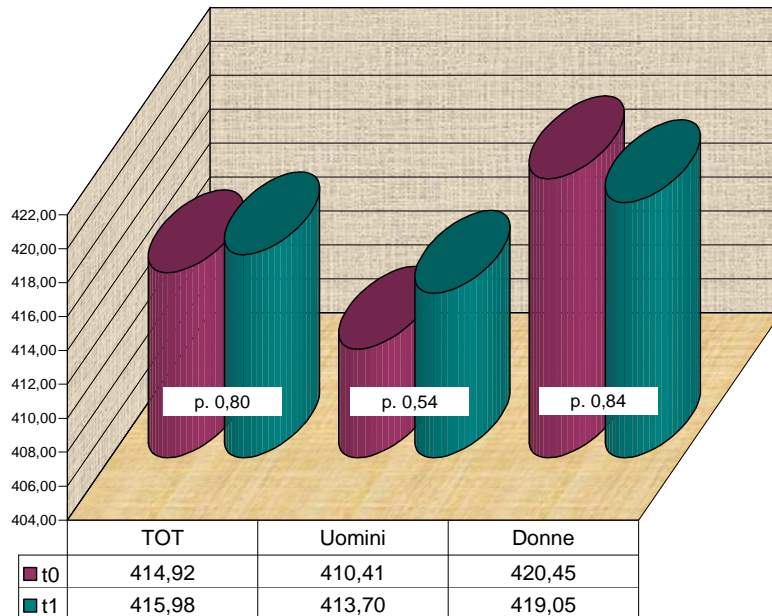


Grafico 8. Valori di QTc (msec) rilevati a T0 e T1

Sembra emergere la tendenza verso un lieve aumento del valore riferito al campione maschile ma i dati sono troppo esigui perché possano essere valutati più ampiamente.

Analizzando i parametri a seconda delle singole molecole prese in esame, emergono invece i seguenti dati:

OLANZAPINA (11 pazienti): nessuna differenza statisticamente significativa. Lieve tendenza all'aumento del parametro QTc.

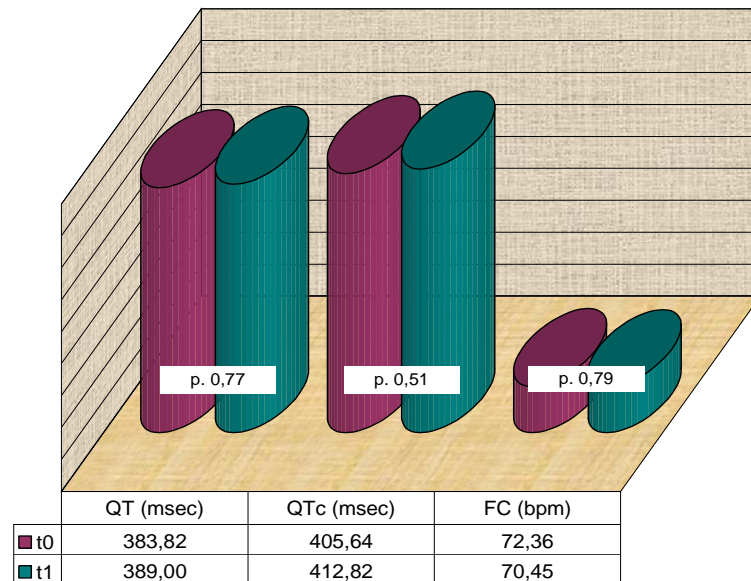


Grafico 9. Valori di QT (msec), QTc (msec) e FC (bpm) rilevati a T0 e T1 nei pazienti in terapia con Olanzapina.

RISPERIDONE (7 pazienti): nessuna differenza statisticamente significativa.

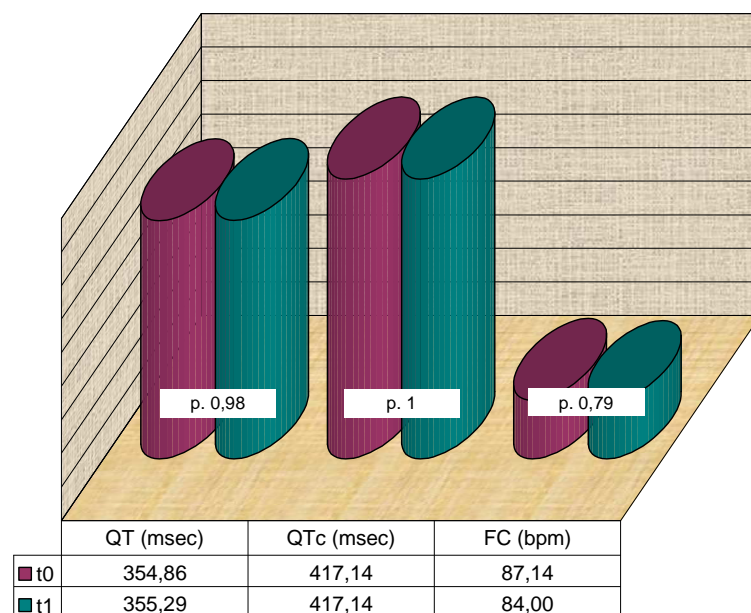


Grafico 10. Valori di QT (msec), QTc (msec) e FC (bpm) rilevati a T0 e T1 nei pazienti in terapia con Risperidone.

PALIPERIDONE (10 pazienti): nessuna differenza statisticamente significativa.

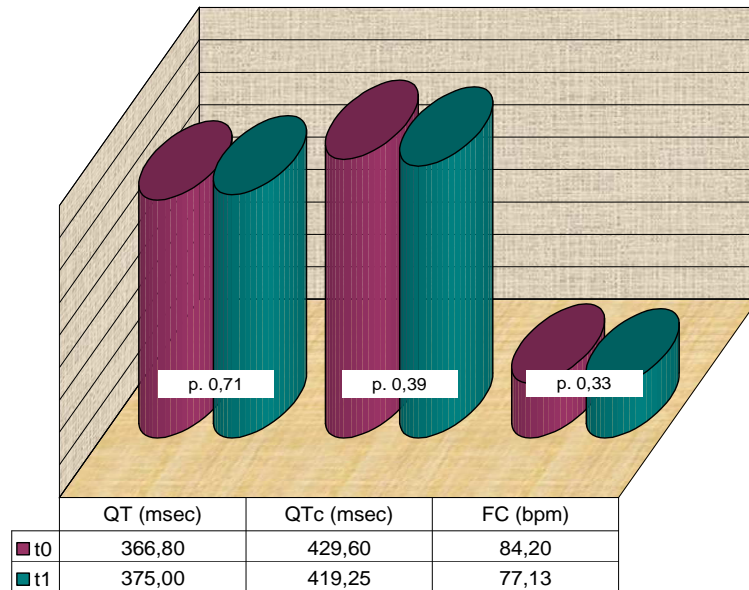


Grafico 11. Valori di QT (msec), QTc (msec) e FC (bpm) rilevati a T0 e T1 nei pazienti in terapia con Paliperidone.

ARIPIPRAZOLO (11 pazienti): nessuna differenza statisticamente significativa.

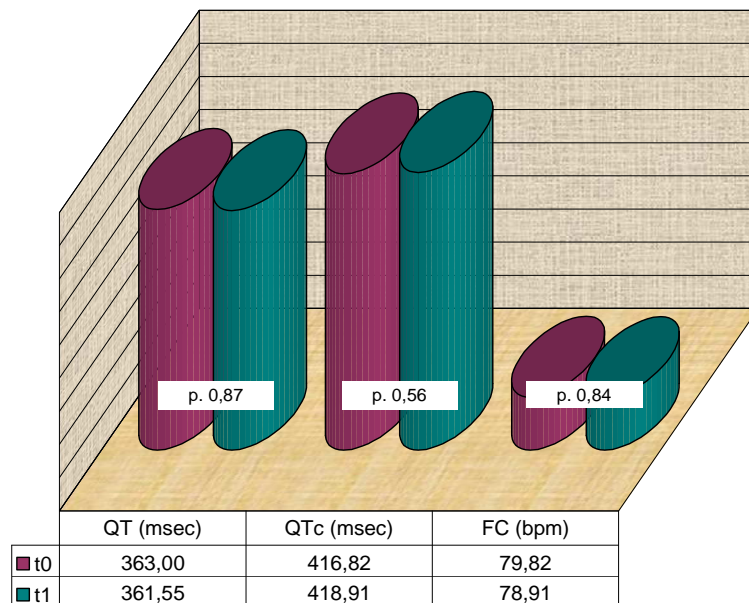


Grafico 12. Valori di QT (msec), QTc (msec) e FC (bpm) rilevati a T0 e T1 nei pazienti in terapia con Aripiprazolo.

QUETIAPINA (5 pazienti): nessuna differenza statisticamente significativa.

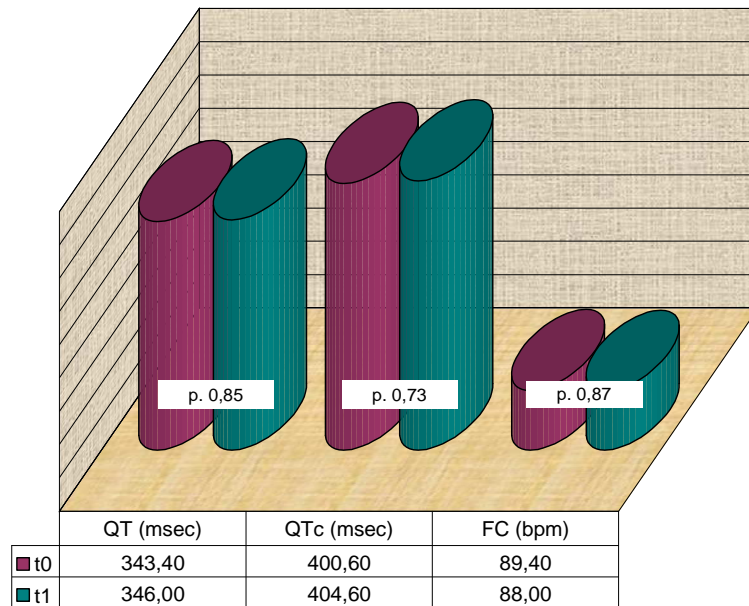


Grafico 13. Valori di QT (msec), QTc (msec) e FC (bpm) rilevati a T0 e T1 nei pazienti in terapia con Quetiapina.

ZIPRASIDONE (5 pazienti): nessuna differenza statisticamente significativa. Si rileva tendenza verso un incremento del valore di QTc.

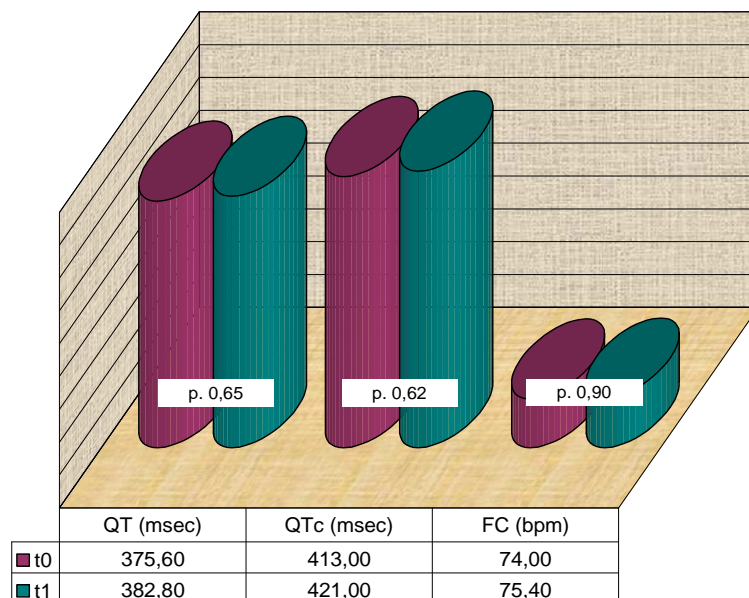


Grafico 14. Valori di QT (msec), QTc (msec) e FC (bpm) rilevati a T0 e T1 nei pazienti in terapia con Ziprasidone.

È stato quindi diviso il campione a seconda che i pazienti fossero o meno “drug naive”. Anche in questo caso non emergono differenze significative tra i valori di T0 e T1.

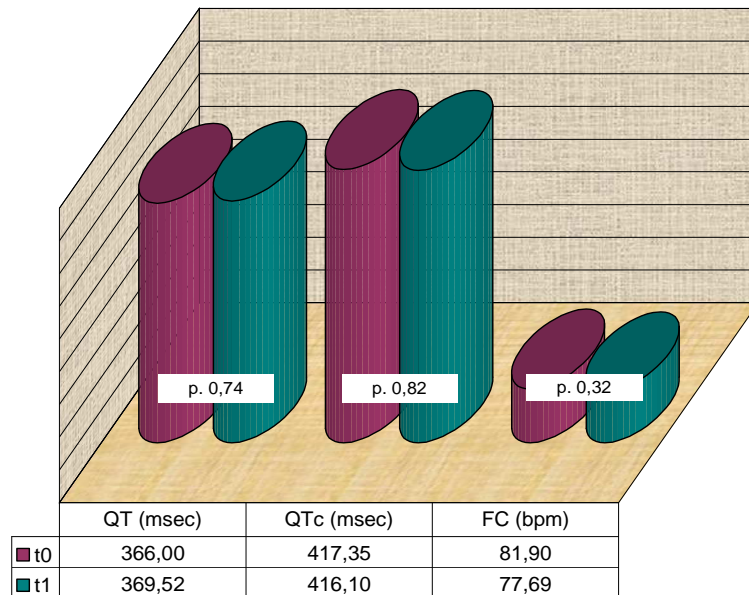


Grafico 15. Valori di QT (msec), QTc (msec) e FC (bpm) rilevati a T0 e T1 nei pazienti “drug naive” (n. 31).

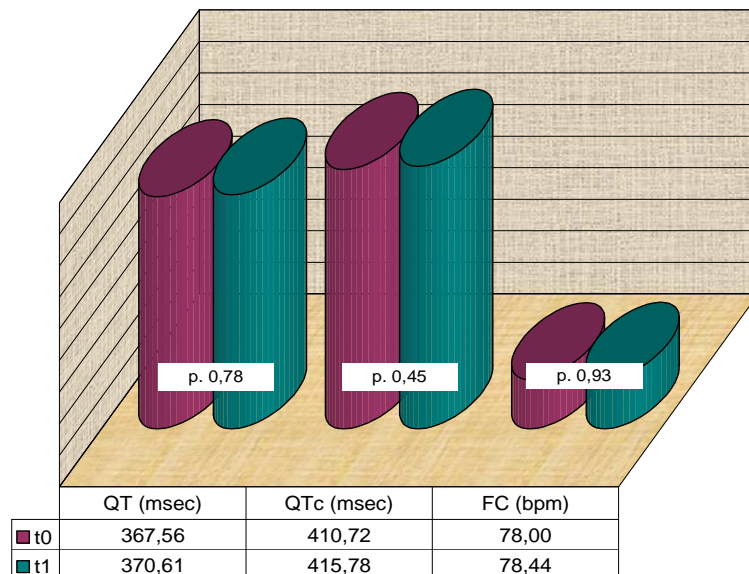


Grafico 16. Valori di QT (msec), QTc (msec) e FC (bpm) rilevati a T0 e T1 nei pazienti che provenivano da precedente terapia antipsicotica (n. 18).

Sono stati quindi analizzati i dati dei pazienti che, prima di iniziare terapia con SGA, assumevano Aloperidolo. Non emergono differenze rilevanti.

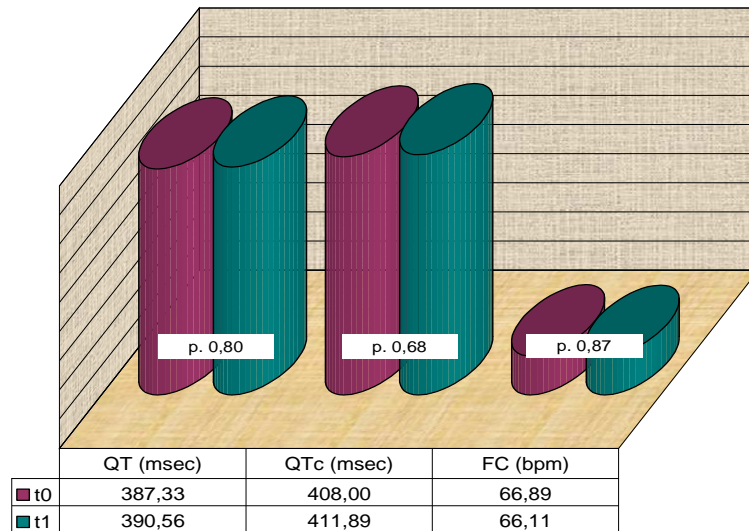


Grafico 17. Valori di QT (msec), QTc (msec) e FC (bpm) rilevati a T0 e T1 nei pazienti che provenivano da precedente terapia con Aloperidolo (n. 9).

Anche all'interno del sottogruppo di pazienti che avevano effettuato uno switch fra due SGA (n. 9) non vi sono dati rilevanti.

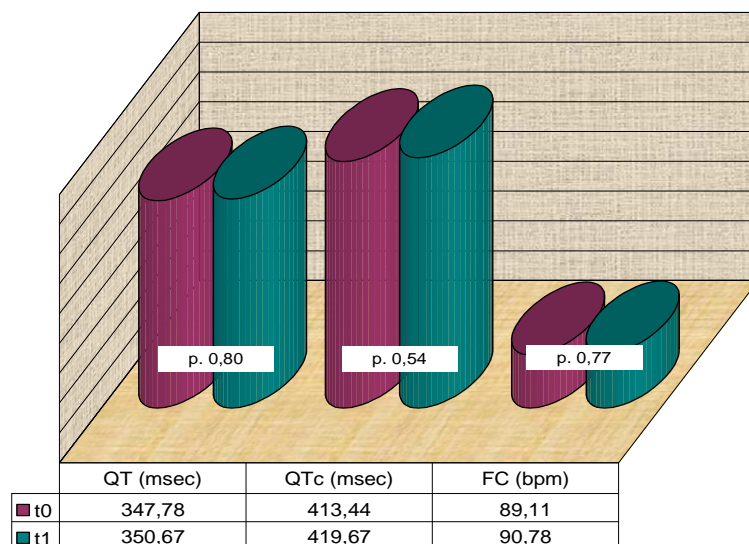


Grafico 18. Valori di QT (msec), QTc (msec) e FC (bpm) rilevati a T0 e T1 nei pazienti che provenivano da precedente terapia con SGA (n. 9).

CONCLUSIONI

I dati della presente ricerca sono da considerarsi in fase ancora preliminare.

Al momento, i numeri esigui del campione influenzano negativamente i dati relativi alle singole molecole prese in considerazione.

Se, infatti, sembra possibile ipotizzare una certa sicurezza nell'utilizzo della classe farmacologica degli SGA, analizzata nel suo complesso, allo stesso modo emerge la necessità di ulteriori approfondimenti relativi, nello specifico, a Ziprasidone e Olanzapina.

Queste molecole sono state le uniche a causare un aumento sensibile, benché non statisticamente significativo, del valore di QTc.

In generale si può comunque confermare la necessità di sottoporre ad un monitoraggio elettrocardiografico periodico i pazienti in terapia con i farmaci antipsicotici di seconda generazione. In particolare dev'essere posta attenzione ai pazienti in polifarmacoterapia.

Sembra utile seguire l'algoritmo proposto da Zareba (2003) che, a seconda della situazione iniziale del paziente, prevede tre diverse intensità di intervento. I pazienti vengono raggruppati, a seconda del valore di QTc rilevato prima dell'inizio del trattamento, nei gruppi:

- Tipo A: QTc breve (< 410 msec):
 - I. Non sono soggetti a sviluppare pro aritmia
 - II. Non si ritiene necessario ripetere ECG in seguito all'inserimento in monoterapia di un antipsicotico
 - III. Utile ripetere ECG solo nel caso di terapie associate che possano influire sui canali ionici o sulle medesime vie metaboliche

- Tipo B: QTc borderline (420 – 440 msec):
 - I. Rischio limitato di sviluppare pro aritmia
 - II. Necessario ripetere ECG in seguito a una prima somministrazione del farmaco e anche al raggiungimento dello steady state. Nel caso in cui i valori di QTc dovessero superare i 450 msec o nel caso di polifarmacoterapia, il dosaggio del farmaco dovrebbe essere ridotto o andrebbe operata una modifica della molecola
 - III. Durante il trattamento, ripetizione dell'ECG ogniqualvolta si dovesse introdurre in terapia farmaci a rischio

- Tipo C: QTc lungo (> 450 msec):
 - I. Rischio di sviluppare pro aritmia
 - II. Necessario ripetere ECG in seguito a una prima somministrazione del farmaco e anche al raggiungimento dello steady state. Nel caso in cui i valori di QTc dovessero superare i 500 msec o nel caso di polifarmacoterapia, il dosaggio del farmaco dovrebbe essere ridotto o andrebbe operata una modifica della molecola
 - III. Durante il trattamento, ripetizione dell'ECG ogniqualvolta si dovesse introdurre in terapia farmaci a rischio
 - IV. Monitoraggio costante dei livelli plasmatici di Potassio e di Magnesio con particolare attenzione a situazioni potenzialmente a rischio di indurre ipopotassiemia o ipomagnesiemia (ad esempio, vomito o diarrea)

Questo tipo di approccio sembra essere in grado di prevenire incidenti cardiovascolari e quindi eventi di morte improvvisa, in particolare in pazienti in polifarmacoterapia, dato che la maggior parte dei casi di

prolungamento del QTc indotto da farmaci si verificano in pazienti in trattamento con più terapie.

BIBLIOGRAFIA

- Brown TM, Stoudemire A, *Effetti collaterali neuropsichiatrici dei farmaci*, Centro Scientifico Ed., 1999
- Church SM, Cotter D, Bramon E, Murray RM. *Does schizophrenia result from developmental or degenerative processes?* J Neural Transm Suppl 2002; 63: 129-147.
- De Bartolomeis A, Tomasetti C. *Schizofrenia e disregolazione dopaminergica cortico-sottocorticale: basi molecolari e correlati clinici dell'agonismo parziale dopaminergico come strategia terapeutica*. Giornale Italiano di Psicopatologia 2003; 9: 342-355.
- Fayer SA. *Torsades de pointes ventricular tachyarrhythmia associated with haloperidol (letter)*. J Clin Psychopharmacol 1986; 6: 375-6.
- Farde L, *Brain imaging in schizophrenia - the dopamine hypothesis*. Schizophr Res 1997; 28: 157-162.
- FDA Warning Letter, 03/09/2002
- Glassman AH, Bigger JT. *Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death*. Am J Psychiatry 2001; 158: 1774-82.
- Glassman AH. *Schizofrenia, antipsychotic drugs and cardiovascular disease*. J Clin Psychiatry 2005;66 suppl 6:5-10.

- Gordon M. *Memorandum from the Division of CardioRenal Drug Products Consultation Regarding Ziprasidone*. Study report of Clinical Pharmacology Protocol. June 14, 2000.
- Kriwisky M, Perry GY, Tarchitsky D, Gutman Y, Kishon Y. *Haloperidol-induced torsades de pointes*. Chest 1990; 98: 482-4
- Haddad PM, Anderson IM. *Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death*. Drugs. 2002;62(11):1649-71.
- Hassaballa HA, Balk RA. *Torsade de pointes associated with the administration of intravenous haloperidol: a review of the literature and practical guidelines for use*. Expert Opin Drug Saf 2003; 2: 543-7.
- International Registry for Drug-Induced Arrhythmias. Retrived November 20, 2002, www.qtdrugs.org
- Kongsamut S, Kang J, Chen X, et al. *A comparison of the receptor binding and HERG channel affinities for a series of antipsychotic drugs*. European Journal of Pharmacology 450:37–41, 2002.
- Lazarou J, Pomeranz B, Corey PN. *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies*. JAMA 279:1200–1205, 1998.
- Mackin P. *Cardiac side effects of psychiatric drugs*. Hum Psychopharmacol. 2008 Jan;23 Suppl 1:3-14.

- Mallikaarjun S, Salazar DE, Bramer SL. *Pharmacokinetics, tolerability, and safety of aripiprazolo following multiple oral dosing in normal healthy volunteers.* J Clin Pharmacol 2004; 44: 179-187.

- Mallikaarjun S, Riesgo Y, Salazar D, Bramer S, Xie J, Weston IE. *Effect of time of dosing and food on aripiprazolo pharmacokinetics.* Poster presented at: Twelfth Biennial Winter Workshop on Schizophrenia, February 7-13 2005; Davos, Switzerland.

- Martindale. *The Complete Drug Reference. 35th Edition.* Pharmaceutical Press 2007; pag. 932-3

- Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, et al: *Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use.* JAMA 264:2788–2790, 1990.

- Nussbaum A and Stroup TS. *Paliperidone for schizophrenia.* Cochrane Database Syst Rev 2008; Apr 16;

- Perrault LP, Denault AY, Carrier M, Cartier R, Belisle S. *Torsades de pointes secondary to intravenous haloperidol after coronary bypass grafting surgery.* Can J Anaesth 2000; 47: 251-4.

- Quetiapine, British National formulary 43a edizione, marzo 2002.

- Ray WA et al. *Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Death.* N Engl J Med 2009;360:225-35.

- Roden DM. *Acquired long QT syndromes and the risk of proarrhythmia*. Journal of Cardiovascular Electrophysiology 11:938–940, 2000.
- Roden DM. *Drug-Induced Prolongation of the QT interval*. N Engl J Med. 2004;350:1013-1022.
- Rodriguez I, Kilborn MJ, Liu XK, et al. *Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle*. JAMA 285:1322–1326, 2001.
- Sesti F, Abbott GW, Wei J, et al. *A common polymorphism associated with antibiotic-induced cardiac arrhythmia*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 97:10613–10618, 2000.
- Tamminga CA. *Partial dopamine agonists in the treatment of psychosis*. J Neural Transm 2002; 109: 411-420.
- Vampini C, Bellantuono C. *Psicofarmaci e anziani*. Il Pensiero Scientifico Ed., 2002.
- Vieweg WV. *Mechanisms and risks of electrocardiographic QT interval prolongation when using antipsychotic drugs*. J Clin Psychiatry 2002;63 Suppl 9:18-24.
- Weinberger DR. *Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry 1987; 44:660-669.

- Welch R, Chue P. *Antipsychotic agents and QT changes*. J Psychiatry Neurosci 2000; 25: 154-60.

- Yap YG, Camm AJ. Heart. 2004;89,1363.

- Zareba W, Lin DA. *Antipsychotic drugs and QT interval prolongation*. Psychiatric Quarterly. 2003;74(3):291-306.