



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



FARMACOLOGIA CLINICA

Efficacia e tossicità della terapia farmacologica per il controllo del paziente acutamente agitato (I parte)[☆]

Safety and effectiveness of drug therapy for the acutely agitated patient (Part I)

Gianluca Airoidi *

SC Medicina Generale, ASL NO, Novara

Ricevuto il 28 luglio 2009; accettato il 10 settembre 2009
disponibile online il 20 aprile 2010

KEYWORDS

Agitation;
Psychiatric emergency;
Rapid tranquilization;
Torsades de pointes;
QT interval.

Summary Acute agitation occurs in a variety of medical and psychiatric conditions, and the management of agitated, abusive, or violent patients is a common problem in the emergency department. Rapid control of potentially dangerous behaviors by physical restraint and pharmacologic tranquilization is crucial to ensure the safety of the patient and health-care personnel and to allow diagnostic procedures and treatment of the underlying condition. The purpose of this article (the first in a 2-part series) is to review the extensive safety data published on the antipsychotic medications currently available for managing situations of this type, including older neuroleptics like haloperidol, chlorpromazine, and pimozide as well as a number of the newer atypical antipsychotics (olanzapine, risperidone, ziprasidone). Particular attention is focused on the ability of these drugs to lengthen the QT interval in surface electrocardiograms. This adverse effect is of major concern, especially in light of the reported relation between QT interval and the risk of sudden death. In patients with the congenital long-QT syndrome, a long QT interval is associated with a fatal paroxysmal ventricular arrhythmia known as torsades de pointes. Therefore, careful evaluation of the QT-prolonging properties and arrhythmogenic potential of antipsychotic drugs is urgently needed. Clinical assessment of drug-induced QT-interval prolongation is strictly dependent on the quality of electrocardiographic data and the appropriateness of electrocardiographic analyses. Unfortunately, measurement imprecision and natural variability preclude a simple use of the actually measured QT interval as a surrogate marker of drug-induced proarrhythmia. Because the QT interval changes with heart rate, a rate-corrected QT interval (QTc) is commonly used when evaluating a drug's effect. In clinical settings, the most widely used formulas for rate-correction are those of Bazett ($QTc = QT / RR^{0.5}$) and Fridericia ($QTc = QT / RR^{0.33}$), both of which standardize the measured QT interval to an RR interval of 1 s (heart rate of 60 bpm). However, QT variability can also be influenced by other factors that are more difficult to measure, including body fat, meals, psycho-physical distress, and circadian and seasonal fluctuations.

© 2010 Elsevier Srl. All rights reserved.

[☆] La seconda parte di questo articolo sarà pubblicata sul n. 3/2010 dell'*Italian Journal of Medicine*.

* Corrispondenza: SC Medicina Generale, Ospedale di Borgomanero, v.le Zoppis - 28021 Borgomanero (NO).
E-mail: gianlucaairoidi@yahoo.it (G. Airoidi).

Tossicità cardiaca dei neurolettici

Diversi studi retrospettivi caso-controllo suggeriscono che la terapia con farmaci neurolettici è un fattore di rischio indipendente di morte improvvisa. In una coorte di 95.632 pazienti schizofrenici in trattamento con aloperidolo (43%), clozapina (9%), risperidone (23%) o tioridazina (25%), l'assunzione di neurolettici è risultata aumentare di 1,7-3,2 volte il rischio di arresto cardiaco e aritmie ventricolari (dopo aggiustamento per l'età, il sesso, la comorbilità cardiovascolare e respiratoria e l'uso di farmaci cardiologici), senza consistenti differenze tra i farmaci considerati (salvo un rischio 2,6 volte maggiore con dosi di tioridazina > 600 mg/die) [1]. Simili risultati sono emersi dalla revisione di un ampio database elettronico relativa a 250.000 assistiti di 150 medici di base olandesi, secondo cui il trattamento attuale con neurolettici è risultato associato a un aumento del rischio di morte improvvisa di circa 3 volte, anche per prescrizioni a basse dosi e indicazioni diverse dalla schizofrenia (per lo più sindromi psico-organiche, demenza, stati ansiosi o depressione) [2].

Un ulteriore studio condotto su 69 pazienti psichiatrici colpiti da morte improvvisa ha evidenziato tre fattori di rischio indipendenti di morte: ipertensione arteriosa (OR 7,4; IC 95% 1,6-33,7; $p = 0,09$), cardiopatia ischemica (OR 5,4; IC 95% 1,1-25,4; $p = 0,03$) e trattamento con tioridazina (OR 5,3; IC 95% 1,7-16,2; $p = 0,004$) [3], ma non con altri neurolettici (aloperidolo, clorpromazina, flupentixolo, flufenazina, tioridazina, zuclopentixolo).

Questi risultati sono stati sostanzialmente confermati da un ampio studio condotto su 481.744 pazienti psichiatrici [4], in cui l'impiego di neurolettici a dosi moderate o elevate (> 100 mg/die di tioridazina o equivalente) è risultato all'analisi multivariata un fattore di rischio indipendente di morte improvvisa (tasso di rischio 2,39; CI 1,77-3,22; $p < 0,001$), sia rispetto ai pazienti non trattati sia rispetto a quelli in terapia a basse dosi (tasso di rischio 1,3; IC 95% 0,98-1,72; $p = 0,03$). Nell'analisi per sottogruppi il rischio è risultato aumentato con ciascuno dei maggiori neurolettici impiegati (tassi di rischio: aloperidolo 1,9; clorpromazina 3,64; tioridazina 3,19; tiotixene 4,23) e maggiormente nei soggetti con una grave cardiopatia di base (tasso di rischio 3,53) rispetto a quelli con cardiopatie lievi (tasso di rischio 1,6). In assoluto, nei pazienti trattati con dosi medio-alte di neurolettici, l'eccesso di morti improvvise rispetto a quelli non trattati si aggira intorno a 15 per 10.000 soggetti per anno di trattamento, quasi tutto concentrato tra i portatori di gravi cardiopatie rispetto ai non cardiopatici (rapporto 92:1).

I dati esposti sono stati ottenuti in coorti di pazienti trattati quasi esclusivamente con neurolettici tradizionali. Questi farmaci, tuttavia, sono oggi in gran parte abbandonati in favore delle molecole "atipiche", meno gravate da effetti avversi di tipo motorio, ma con profilo di sicurezza cardiovascolare poco caratterizzato. Un recente studio retrospettivo di coorte condotto su pazienti nordamericani [5] in terapia con un singolo neurolettico, tipico ($N = 44.218$, soprattutto aloperidolo e tioridazina) o atipico ($N = 46.089$, soprattutto olanzapina, risperidone, quetiapina e clozapina), ha mostrato che, rispetto alla coorte di controllo (186.600 soggetti di pari caratteristiche mai esposti a neurolettici), il rischio di morte improvvisa aumenta significativamente con la dose, sia coi neurolettici "atipici" (di 2,26 volte; IC 95%

1,88-2,72) sia con quelli tradizionali (di 1,99 volte; IC 95% 1,68-2,34), senza significative differenze tra i due gruppi (tasso di incidenza atipici verso tipici 1,14; IC 95% 0,93-1,39).

Questi studi vanno comunque interpretati con cautela, in quanto nessuno di essi è stato disegnato specificamente per indagare la relazione tra l'impiego di neurolettici e la frequenza di morte improvvisa. I risultati potrebbero quindi essere, almeno in parte, influenzati da differenze nella gravità della patologia psichiatrica di base, potenzialmente in grado di condizionare una maggiore inclinazione al fumo di sigaretta [6] e una più limitata possibilità di diagnosticare e trattare eventuali sottostanti malattie cardiovascolari potenzialmente aritmogene.

La aritmie cardiache costituiscono probabilmente la causa più frequente di morte improvvisa nei pazienti in terapia con neurolettici, ma certamente non l'unica (per esempio, sono state riportate le seguenti: collasso cardiocircolatorio da vasodilatazione acuta, discinesia respiratoria, distonia oro-faringo-laringea ostruente le vie aeree) [7-9]. Inoltre non è chiaro quali tipi di aritmia possano essere responsabili in particolare di questo evento. Le osservazioni cliniche e la sperimentazione animale suggeriscono che la fibrillazione ventricolare potrebbe essere la maggiore responsabile, eventualmente come evoluzione di una tachicardia ventricolare polimorfa tipo torsione di punta (TdP). Vari altri disturbi, tuttavia, non andrebbero trascurati, quali i blocchi atrio-ventricolari avanzati (da inibizione adrenergica) e l'aumento della penetranza ventricolare delle aritmie atriali primitive, come la fibrillazione atriale (da effetto vagolitico). Inoltre non sempre il meccanismo di base dell'aritmia è puramente "elettrico"; per esempio, lo sviluppo di miocarditi o miocardiopatie durante il trattamento con clozapina è stato implicato in diversi casi di morte improvvisa [10].

Il ruolo svolto dalle tachicardie ventricolari tipo TdP nel determinismo della morte improvvisa da neurolettici è stato più approfonditamente indagato, forse anche per la disponibilità di un indice di rischio ritenuto attendibile e ottenibile con un semplice ECG di superficie, ossia la durata dell'intervallo QT. Alcuni studi epidemiologici hanno evidenziato una consistente relazione tra la durata del QT e il rischio di morte, morte improvvisa e morte cardiovascolare nei pazienti con sindrome da QT lungo congenito [11,12] o con cardiopatia ischemica [13]. Questa osservazione è stata confermata nella popolazione generale, anche dopo correzione per diverse variabili potenzialmente confondenti (quali cardiopatia ischemica, ipertensione, diabete mellito) [14].

Diversi farmaci inducono un allungamento dose-dipendente dell'intervallo QT, anche alle concentrazioni plasmatiche usualmente raggiunte nella comune pratica terapeutica [15,16]. Benché non si possa assumere a priori che il prolungamento del QT indotto da farmaci abbia necessariamente lo stesso valore predittivo del QT lungo congenito o associato a cardiopatie strutturali, non si può d'altronde trascurare il fatto che alcune molecole in grado di allungare il QT siano state implicate in casi di morte improvvisa o di aritmie ventricolari letali (TdP, fibrillazione ventricolare) [17]. I dati disponibili in letteratura a questo proposito, tuttavia, sono scarsi e di bassa qualità, trattandosi in gran parte di case-report, non soggetti a revisione esterna (peer review).

La rilevanza clinica dell'allungamento del QT indotto dai farmaci dipende dalla sua entità, dalla frequenza con cui si verifica (a sua volta correlata a fattori relativi all'ospite, in

parte genetico-costituzionali e in parte acquisiti) e dalla sua capacità di riflettere un'effettiva predisposizione allo sviluppo di aritmie cardiache. Per diversi farmaci questi aspetti non sono stati indagati in modo dettagliato, cosicché il rischio stimato attraverso il surrogato del QT va considerato "presuntivo", piuttosto che definito con evidenza scientifica. Ciononostante, l'elevata frequenza con cui il nesso tra allungamento del QT e sviluppo di aritmie è stata dimostrata fuori dell'ambito strettamente farmaco-tossicologico, e la potenziale gravità degli esiti clinici correlati al fenomeno, hanno indotto a considerare cautelativamente "rischiosi" fino a prova contraria tutti i farmaci in grado di allungare l'intervallo QT oltre i limiti di "sicurezza", anche in assenza di una specifica quantificazione, o addirittura dimostrazione, della loro effettiva pericolosità sul piano clinico. Tale atteggiamento, che evidentemente rende assoluta la priorità delle istanze di sicurezza, pur potendo apparire giustificato in assenza di esaurienti dati di sorveglianza clinica, non riflette necessariamente la reale tossicità dei farmaci nell'impiego pratico e pertanto non dovrebbe sostituirsi alla raccolta dei dati epidemiologici di morbilità/mortalità nella formulazione di una stima del loro rapporto rischio/beneficio. Ciò appare desiderabile, in particolare, per le molecole di grande utilità terapeutica essenzialmente prive di valide alternative, il cui "accantonamento" (ritiro dal mercato o rigide restrizioni prescrizionali) priverebbe molti pazienti della possibilità di beneficiare di importanti effetti terapeutici a fronte di un rischio clinico minimo (e magari potenzialmente controllabile).

Intervallo QT

L'intervallo QT dell'ECG è la distanza interposta tra l'inizio del complesso QRS e il termine dell'onda T. Rappresenta il tempo necessario ai ventricoli per ripolarizzarsi completamente dal momento della loro iniziale depolarizzazione e risente, quindi, della durata dei potenziali d'azione (PdA) delle fibre miocardiche coinvolte nel ciclo cardiaco.

Anche in condizioni fisiologiche la lunghezza dell'intervallo QT è soggetta a una marcata variabilità inter e intraindividuale. Il principale fattore contribuente a questa variabilità è la frequenza di depolarizzazione dei miociti (in termini clinici la frequenza cardiaca) che, rispetto al QT, varia inversamente, con andamento non lineare (meno che proporzionale). Per una frequenza cardiaca intorno a 60 bpm il limite superiore di normalità del QT è stimato in circa 0,45 sec nei maschi e 0,47 sec nelle femmine. Opportuni nomogrammi messi a punto su volontari sani forniscono i limiti superiori di normalità del QT per un'ampia gamma di frequenze cardiache.

In alternativa, questi valori possono essere stimati con apposite formule matematiche moltiplicando il valore scelto per riferimento a 60 bpm (per esempio 0,45 sec) per uno specifico fattore di correzione correlato alla frequenza cardiaca (la radice quadrata del tempo RR nella formula di Bazett, la radice cubica del tempo RR nella formula di Fridericia). Si parla in questo caso di "QT corretto" (per la frequenza) o QTc. La stima matematica è tuttavia meno precisa, in quanto, per esempio, la formula di Bazett tende a sottostimare il limite di normalità del QTc alle frequenze cardiache > 60 bpm, mentre tende a sovrastimarli alle

frequenze < 60 bpm. Ne deriva che alle alte frequenze pone a rischio di TdP pazienti che in effetti non lo sono, ma, molto più pericolosamente, alle basse frequenze può accadere il contrario. La formula di Fridericia è meno sensibile a questi errori e andrebbe quindi generalmente preferita.

Un secondo comune fattore di variabilità del QT nei soggetti adulti è il sesso, in conseguenza di un accorciamento del tempo di ripolarizzazione miocardica nei maschi a partire dal periodo puberale (di circa 20 msec) [18]. Indipendentemente dalla fase del ciclo mestruale e dalla frequenza cardiaca, le donne adulte mostrano valori di QT significativamente superiori rispetto ai maschi di pari età (di 10-20 msec) e sviluppano TdP con frequenza più che doppia in caso di assunzione di farmaci "a rischio" [19]. Benché, in condizioni basali, non si riscontrino differenze significative nella durata del QT nelle tre fasi ormonali del ciclo mestruale (follicolare, ovulatoria e luteale), queste possono emergere chiaramente in seguito a esposizione a farmaci che rallentano la ripolarizzazione miocardica. Per esempio, in uno studio condotto su 20 donne volontarie sane, il massimo aumento del QTc osservato dopo un'infusione di ibutilide a basse dosi (un terzo di quelle comunemente impiegate nella terapia antiaritmica) è stato mediamente di 10 msec maggiore (63 contro 53 msec) durante la fase follicolare del ciclo mestruale rispetto alla fase luteale (e di 16 msec maggiore di quello indotto dallo stesso trattamento nei maschi di pari età) [20]. Lo studio di correlazione con i profili plasmatici degli ormoni sessuali ha mostrato che la variazione del QTc durante il ciclo mestruale non risente dell'andamento dei livelli di estrogeni o di testosterone, mentre correla inversamente con i livelli plasmatici di progesterone, suggerendo una sorta di ruolo "protettivo" di questo ormone rispetto al rischio di TdP. Altri fattori indipendenti in grado di influenzare il QT, oltre alla frequenza cardiaca e al sesso, sono discussi nella *tabella 1* [21-27].

Ulteriori cause di variabilità del QT che rendono estremamente problematici i confronti tra diversi studi hanno carattere più squisitamente metodologico. Per esempio, non sempre il tracciato ECG è sufficientemente nitido da consentire la precisa identificazione del termine dell'onda T, cosicché la misurazione del QT può dipendere dall'operatore che effettua la lettura e può differire dalla lettura automatica [28]. A volte la presenza di un'onda U patologica parzialmente sovrapposta all'onda T può perfino precludere l'individuazione stessa del tratto QT. Inoltre gli algoritmi matematici impiegati per calcolare il QTc non forniscono risultati sovrapponibili [29] e, pertanto, studi compiuti nello stesso ambito clinico e con metodologie simili, ma impiegando diversi algoritmi, possono raggiungere conclusioni differenti [29,30]. Numerose fonti indicano in circa 0,44 sec il limite superiore di normalità del QTc stimato con la formula di Bazett; tuttavia applicando questo valore di riferimento a un ampio campione (N = 10.303) di ECG normali ottenuti in 4 ospedali americani, circa il 30% dei tracciati risulterebbe avere il QTc superiore alla norma. Anche adottando il valore più "permissivo" di 0,46 sec, nel 10% dei casi il QTc sarebbe giudicato "allungato", contro meno del 2% dei casi in cui il QTc è calcolato con le formule di Fridericia, Framingham o Hodges [29]. In base a questo stesso studio, in effetti, i limiti superiori di normalità (definiti al 98° percentile della popolazione studiata) risulterebbero di 483 msec con la formula di Bazett e, rispettivamente, 460,

Tabella 1 Principali cause indipendenti di variabilità del QT (oltre alla frequenza cardiaca e al sesso).

Causa	Commento
Alimentazione	Il QTc aumenta di 16-23 msec oltre i valori basali tra 15' e 60' dopo il pasto [21]
Peso corporeo	Ogni aumento del 50% della percentuale di grasso corporeo (sopra la norma) allunga il QTc di 5 msec [22]. Inoltre circa 20% dei soggetti con indice di massa corporea > 40 kg/m ² presenta valori basali di QTc oltre i limiti superiori di riferimento [23]
Ritmo sonno-veglia	Il QTc aumenta lievemente, ma significativamente, durante il sonno, e molto più marcatamente appena dopo il risveglio raggiungendo o superando i 490 msec in più nella metà degli individui [24]
Attività quotidiane	La variabilità media intragiornaliera del QTc è di 76-95 msec; la variabilità media oraria è di 38 ± 6 msec; il picco medio nelle 24 ore è di 495 ± 21 msec, mentre nelle ore diurne è di 438 msec nei maschi e 461 msec nelle femmine [24]
Stagione dell'anno	Nei maschi, ma non nelle femmine, il QTc ha un'escursione di circa 6 msec durante l'anno, con valori massimi raggiunti in ottobre [25]
Potassiemia	Bassi livelli extracellulari di potassio riducono la I _{kr} [17]
Agitazione psicomotoria	L'attività muscolare favorisce l'ipokaliemia; l'attivazione adrenergica (β) aumenta la dispersione della durata dei potenziali d'azione monofasici e del QT [17]
Anomalie congenite	Sindromi da QT lungo congenito (sottotipi LQT 1, 2 e 3) [26]
Malattie acquisite	Morbo di Parkinson, ipotiroidismo, anoressia mentale, cirrosi epatica, diabete mellito e diverse cardiopatie strutturali [27]

457 e 457 msec con le formule di Fridericia, Framingham e Hodges.

La variabilità fisiologica del QT e i citati problemi metodologici nella stima del QTc hanno un notevole impatto pratico per la valutazione della sicurezza dei farmaci. Alcuni studi hanno evidenziato che standardizzando le condizioni di registrazione degli ECG è possibile contenere la variabilità intraindividuale entro 4-5 msec. Tuttavia, due problemi maggiori rimangono attualmente critici: l'attendibilità dei dati ottenuti con le formule di calcolo del QTc e l'entità dell'effetto placebo.

Formule di calcolo del QTc

Le formule di calcolo del QTc rivelatesi utili nella pratica clinica per la diagnosi delle sindromi da QT lungo si sono dimostrate poco adatte allo studio delle variazioni del QT indotte da farmaci, avendo fornito risultati molto meno accurati rispetto all'applicazione di formule individualizzate per ciascuno specifico paziente [31], e in qualche caso addirittura meno accurati rispetto all'impiego del QT non corretto per la frequenza.

In uno studio retrospettivo eseguito su 1.402 pazienti è stata stimata la variazione del QTc rispetto al basale indotta dal trattamento con amiodarone (395), beta-bloccanti (318), o entrambi i farmaci (309), applicando 31 differenti formule proposte in letteratura per la correzione del QT. I risultati hanno confermato l'esistenza di considerevoli discrepanze tra le stime ottenute con le diverse formule, con variazioni del QTc comprese tra un minimo di +13,6 msec e un massimo di +30,9 msec nei soggetti in terapia con amiodarone, e tra un minimo di -11,8 msec e un massimo di +16,8 msec nei soggetti in terapia beta-bloccante [32].

Un ulteriore e recente studio retrospettivo eseguito su 46 pazienti critici trattati con alopiperidolo per via ev ha

evidenziato come il QT non corretto per la frequenza cardiaca sia dotato di una sensibilità nel predire l'insorgenza di TdP pari al QTc ottenuto con le formule di Bazett, Fridericia e Framingham (100% ciascuna), e di una specificità superiore o uguale (82%) [33]. È quindi possibile che, almeno nell'ambito dello studio della cardiotoxicità da farmaci, le problematiche metodologiche generate dall'applicazione di diversi algoritmi di correzione del QT possano essere superate semplicemente impiegando il QT effettivo come indice predittivo degli esiti clinicamente significativi.

Effetto placebo

In diverse sperimentazioni cliniche eseguite per studiare gli effetti dei farmaci sulla durata del QTc, i pazienti trattati con placebo hanno mostrato, rispetto alle condizioni basali, allungamenti medi del QTc di 4-5 msec [31] e allungamenti massimi fino al 7% (statisticamente significativi) [34]. Non è chiaro se questo fenomeno dipenda da errori casuali o dai limiti di precisione delle metodiche di misurazione, ma, comprensibilmente, ha indotto a ritenere che incrementi massimi < 10 msec non siano indicativi con certezza di un effetto farmacologico [16,31,35].

Rapporto tra QT e rischio di TdP

La TdP è un'aritmia ventricolare in grado di provocare cardiopalmo, ipotensione arteriosa (con sincopi parziali o totali) e, occasionalmente, fibrillazione ventricolare (20% dei casi) e arresto cardiaco fatale (10-17% dei casi) [36]. Si ritiene che la TdP sia innescata dall'insorgenza di post-depolarizzazioni precoci [in genere per riattivazione della corrente del calcio I_{Ca,L} e/o della corrente di scambio sodio/calcio I_{Na/Ca} durante la fase di plateau (fase 2) o la fase tardiva (fase 3) del PdA] su

un miocardio caratterizzato da un'elevata eterogeneità di ripolarizzazione [17].

Fisiologicamente, la ripolarizzazione del tessuto miocardico è ottenuta principalmente attraverso l'espulsione di ioni potassio dalle cellule (in contrasto con la depolarizzazione, sostenuta principalmente dall'entrata di ioni sodio). Un ruolo chiave in questo processo è giocato dalla cosiddetta corrente di rettificazione tardiva del potassio (I_{kr}), costituita a sua volta da una componente rapida (I_{kr}) e una componente lenta (I_{ks}), cui si oppongono le correnti in ingresso del sodio $I_{Na,L}$ e del calcio $I_{Ca,L}$. L'efficienza delle I_{kr} è una determinante fondamentale della durata del PdA. Nelle cellule di conduzione di Purkinje e nello strato intermedio del miocardio (miociti di tipo M) la I_{ks} di esercizio è normalmente meno intensa rispetto agli strati periferici e, di conseguenza, il PdA tende a essere più prolungato rispetto a questi ultimi (dispersione transmurale del PdA). Ogni fattore in grado di aumentare la dispersione transmurale del PdA accentua l'eterogeneità di ripolarizzazione del miocardio e fornisce, quindi, il substrato elettrico per l'insorgenza della TdP. L'aumento della durata media del PdA usualmente associato alla maggiore dispersione transmurale è riflesso, nell'ECG di superficie, dalla durata del tratto QT.

Virtualmente tutti i farmaci in grado di favorire l'innescamento di TdP si sono rivelati potenti inibitori della I_{kr} [17], essendo in grado di bloccare la specifica permeasi di membrana che la sostiene (il canale ionico per il potassio codificato dal gene HERG, Human Ether-a-go-go-Related Gene) (per esempio, tra i neurolettici: aloperidolo, droperidolo, tioridazina, pimozide, sertindolo) [37–41]. Poiché, come detto, negli strati intermedi del miocardio ventricolare la I_{ks} dei miociti è meno performante, l'inibizione farmacologica *selettiva* della I_{kr} comporta, a questo livello, un prolungamento del PdA molto più marcato di quanto non avvenga nelle fibre subendocardiche ed epicardiche, con conseguente aumento della dispersione transmurale. Effetto contrario hanno, invece, i farmaci che inibiscono le correnti di opposizione alla I_{kr} , ossia $I_{Na,L}$ e I_{Ca} (anch'esse, per analoghe ragioni, elettricamente più rilevanti negli strati intermedi del miocardio ove la I_{ks} è più debole).

La contemporanea inibizione di I_{kr} , $I_{Na,L}$ e I_{Ca} determina in genere un allungamento diffuso della durata media del PdA (con conseguente allungamento del QT), senza però aumentarne la dispersione transmurale. Questo modello spiegherebbe perché gli inibitori non selettivi della I_{kr} (inibitori pluricanale), quali per esempio amiodarone e verapamil, pur allungando il PdA in tutto il tessuto miocardico (e il tratto QT all'ECG fino a oltre 600 msec) non modificano la sua dispersione transmurale e non aumentano, quindi, il rischio di TdP [42,43], mentre gli inibitori selettivi della I_{kr} , per esempio sotalolo, a fronte di un simile allungamento del PdA e del QT aumentano drasticamente il rischio di TdP [44].

Anche altre considerazioni suggeriscono che la capacità di inibire la I_{kr} non sia l'unico attributo con cui un farmaco può influenzare la dispersione transmurale del PdA in vivo: per esempio, in un test di confronto eseguito su cellule renali embrionarie umane HEK [45], aloperidolo ha mostrato una potenza inibitoria sulla I_{kr} (IC_{50} 63 nM) superiore a tioridazina (IC_{50} 390 nM) e sertindolo (IC_{50} 210 nM), benché nella pratica clinica induca allungamenti medi del QT molto inferiori rispetto a queste molecole [46,47], e in assoluto modesti.

Da quanto discusso, emerge che l'allungamento del QT indotto da farmaci non implica invariabilmente un aumento della dispersione transmurale del PdA e non riflette necessariamente un rischio di TdP. Tuttavia, la sperimentazione ha dimostrato che per la maggior parte delle molecole finora indagate l'attitudine ad allungare il QTc oltre i 500 msec o di oltre 60 msec rispetto al basale (per frequenze cardiache < 60 si impiega il QT non corretto, per frequenze superiori il QTc) corrisponde a un aumento (non lineare) della frequenza di TdP. Questa stima concorda sostanzialmente con ciò che si osserva nei pazienti con sindrome da QT lungo congenito, il cui rischio di TdP aumenta consistentemente per valori di QTc > 500 msec (in particolare aumenta di circa il 5% per ogni incremento del QTc di 10 msec oltre i 440 msec).

Neurolettici e QT

L'allungamento del QT indotto da farmaci è in genere un fenomeno dose-dipendente. La frequenza di allungamento del QTc oltre i limiti di norma aumenta passando da dosi equivalenti di clorpromazina < 1 g/die, a 1-2 g/die (OR 5,3) e a > 2 g/die (OR 8,2) [48]. Tuttavia, all'interno dell'intervallo posologico clinicamente utile (in termini di efficacia e tollerabilità generale), la specifica attitudine dei singoli farmaci ad allungare il QT (e quindi il potenziale proaritmico) può differire anche marcatamente.

Uno studio condotto su pazienti schizofrenici con QTc basale normale (< 450 msec) trattati con vari neurolettici a dosi crescenti fino alle massime tollerate o raccomandate (tioridazina 300 mg/die, ziprasidone 160 mg/die, aloperidolo 15 mg/die, quetiapina 750 mg/die, risperidone 16 mg/die, olanzapina 20 mg/die), ha mostrato che l'aumento medio della durata del QTc (stimato con la formula di Fridericia) è risultato molto più marcato con tioridazina (29,6 msec) o ziprasidone (15,6 msec) che con aloperidolo (7,3 msec), quetiapina (4,8 msec), risperidone (3 msec) o olanzapina (1,1 msec) [49]. Le variazioni registrate con queste ultime quattro molecole sono state considerate clinicamente irrilevanti (in nessun caso il QTc ha superato i 500 msec, o è aumentato di oltre 75 msec rispetto al basale) [50].

In considerazione delle incertezze sulle relazioni tra allungamento del QTc e induzione di TdP, numerosi fattori clinici e laboratoristici vengono attualmente utilizzati per definire il profilo aritmogenico dei farmaci neurolettici. Nella trattazione che segue vengono riassunte in forma sistematica le più significative evidenze sperimentali riportate in letteratura per le molecole maggiormente studiate, con particolare attenzione all'attitudine a bloccare i canali HERG, a inibire la I_{kr} e ad allungare il QTc negli esperimenti in vitro; all'attitudine ad allungare il QT durante il trattamento a dosi terapeutiche nelle sperimentazioni cliniche controllate; alla segnalazione spontanea di casi di TdP durante l'impiego clinico ordinario e agli effetti cardiotossici riportati nei casi di iperdosaggio.

Aloperidolo

La maggior parte delle TdP associate all'assunzione di aloperidolo è stata segnalata in pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva (per lo più per problematiche cardiologiche) in cui il farmaco era somministrato per via ev a scopo sedativo

o antipsicotico, a dosi elevate (≥ 35 mg/die), nell'ambito di complesse terapie polifarmacologiche [51,52].

La TdP e la morte improvvisa sono complicanze note e ben documentate dell'intossicazione acuta da aloperidolo [52], ma sono state occasionalmente segnalate anche a dosi terapeutiche, soprattutto per via ev [53], e molto più raramente per via orale [54,55]. Va tuttavia considerato che le analisi multivariate dei dati ottenuti da diversi studi osservazionali in ambito strettamente psichiatrico (studi caso-controllo o di coorte) attribuiscono alla terapia con aloperidolo un ruolo minimo [4] o non significativo [3] nella composizione del rischio di morte improvvisa.

Uno studio di revisione condotto su 46 pazienti in terapia neurolettica deceduti per morte improvvisa con riscontro autoptico negativo ha evidenziato che il 13% assumeva aloperidolo (sempre in associazione con vari altri farmaci) e il 61% tioridazina (in più della metà dei casi in monoterapia) [56].

Infine, benché in vitro aloperidolo si mostri in grado di inibire la I_{Kr} bloccando i canali HERG aperti o inattivati, le concentrazioni a cui il fenomeno acquisisce rilevanza ($IC_{50} > 20-100$ nM) [15,37] paiono molto superiori a quelle usualmente raggiunte dalla frazione plasmatica libera del farmaco nella comune pratica terapeutica (1-4 nmol), e per dosi di 15 mg/die la I_{Kr} risulta inibita solo del 15% (l'inibizione minima considerata necessaria per allungate il QTc a livelli clinicamente significativi è del 20%) [57].

Forse anche per queste ragioni l'attitudine del farmaco ad allungare il QTc in vivo appare ridotta e probabilmente poco significativa dal punto di vista clinico [48,49,58], anche a dosi terapeutiche elevate.

Clorpromazina

Esistono pochissime segnalazioni in letteratura di TdP associata all'uso di clorpromazina [59]. Tuttavia, in uno studio di coorte su 163 pazienti schizofrenici in terapia con neurolettici tradizionali (aloperidolo, fenotiazine, tioxanteni) l'analisi di regressione ha individuato come fattori di rischio indipendenti per QTc lungo (> 453 msec) le malattie cardiovascolari e il trattamento con clorpromazina, flupetixolo o flufenazina [60]. In base agli studi osservazionali disponibili, l'effettivo rischio aritmico correlato all'uso di clorpromazina rimane controverso [3,4].

Clozapina

Un allungamento dose-correlato del QTc è stato dimostrato in uno studio retrospettivo condotto su 61 pazienti schizofrenici in terapia continuativa [61]. In 2 casi sono stati registrati valori > 500 msec, tuttavia uno di essi aveva anomalie elettrocardiografiche già prima di iniziare l'assunzione del farmaco e nell'altro il QTc si è normalizzato nonostante la dose di clozapina sia stata incrementata.

Il tasso di morti improvvise rilevato retrospettivamente nell'arco di quasi 7 anni in un gruppo di 5.479 pazienti è risultato 2,5 volte superiore nei soggetti trattati con clozapina (4 su 561) rispetto a quelli che assumevano altri neurolettici (14 su 4.918) [62]. Tuttavia, in quest'analisi, i dati non sono stati corretti per gli eventuali fattori confondenti; inoltre, l'autopsia era stata eseguita solo su 1 dei 4 dei

pazienti in terapia con clozapina (esito: embolia polmonare). Questo aspetto è particolarmente rilevante in considerazione della nota capacità del farmaco di determinare miocardite e miocardiopatia, potenziali cause di morte improvvisa non elettrica.

Droperidolo

Diversi casi di aritmie cardiache gravi o di morte improvvisa associati a droperidolo sono riportati in letteratura [63]. L'attitudine del farmaco a indurre un allungamento dose-dipendente del QTc, evidenziata inizialmente in ambito anestesiológico (un bolo ev somministrato come preanestesia induce incrementi medi del QTc di 37-59 msec per dosi tra 0,1 e 0,25 mg/kg, o di 24 msec alla dose di 0,25 mg/kg) [64,65], è stata successivamente confermata nei pazienti psichiatrici [47].

Inoltre, in un ambito di concentrazioni sovrapponibili a quelle usualmente raggiunte nel plasma umano a scopo terapeutico (10-400 nmol), droperidolo si comporta da inibitore della I_{Kr} e aumenta la durata del QT nei modelli di cuore animale perfuso isolato (porcellino di Guinea). Analogo effetto sulla I_{Kr} si osserva nei miociti ventricolari isolati (IC_{50} 28 nmol) e nelle cellule HEK293, che esprimono i canali HERG ad alta densità (IC_{50} 32 nmol) [38]. Tuttavia in uno studio in doppio cieco di confronto con placebo eseguito su 120 pazienti da sottoporre a intervento chirurgico, la somministrazione di droperidolo per via ev a scopo antiemetico durante l'anestesia generale (0,625-1,25 mg) ha indotto, al tempo di picco plasmatico, un allungamento del QTc sovrapponibile al placebo, e nei due gruppi non si sono osservate differenze nel numero di pazienti con allungamenti $> 10\%$ rispetto al basale [66]. Inoltre, un'analisi retrospettiva su 15.374 pazienti trattati in Pronto Soccorso con droperidolo (18.020 dosi) per svariate indicazioni ha rivelato che il tasso di soggetti con QTc allungato (per definizione > 480 msec) dopo la somministrazione del farmaco (3,1%) non differisce significativamente da un gruppo di controllo (4%) [67].

Questi risultati supportano le conclusioni di un'analisi retrospettiva condotta su 12.000 pazienti trattati in urgenza per stati di agitazione acuta nell'arco di 10 anni, senza alcun caso di aritmia cardiaca clinicamente rilevante [68]. Dopo oltre 30 anni di impiego massivo in tutto il mondo, sia nella pratica anestesiológica sia in quella psichiatrica (25 milioni di fiale nel corso dell'anno 2000 solo negli Stati Uniti) non esistono documentazioni inequivocche di aritmie gravi o di morte improvvisa attribuibili a droperidolo; inoltre, non un singolo evento di questo tipo è citato in alcuno degli oltre 200 studi clinici controllati condotti alle dosi più comunemente impiegate (2,5-10 mg ev) [69]. Le restrizioni d'uso imposte in questo contesto clinico dalle Autorità regolatorie di diversi Paesi paiono quindi ispirate da interessi meramente commerciali [70] e alimentate da timori irrazionali e scientificamente infondati [71,72].

Olanzapina

Non esistono a oggi segnalazioni di TdP inequivocabilmente associate all'uso di olanzapina. In quattro studi randomizzati condotti su un totale di 2.700 pazienti con psicosi acuta [73] la frequenza di riscontro di un QTc > 450 msec durante

l'assunzione di olanzapina per via orale (10-20 mg/die) è risultata sovrapponibile a quella precedente al trattamento. La variazione del QTc non ha mai superato i 9 msec, e solo nel 10% dei casi il QTc ha superato i 430 msec (in nessun caso si sono osservati valori > 500 msec).

In una revisione di quattro studi randomizzati condotti su 1.251 pazienti acutamente agitati (schizofrenici, maniacali o dementi) in cui la terapia intramuscolare con olanzapina (1-3 iniezioni da 2,5-10 mg) era stata confrontata in doppio cieco con aloperidolo (1-3 iniezioni da 7,5 mg) o con placebo, la durata del QTc (stimata con le formule di Bazett e Fridericia) a 2 e 24 ore dalla somministrazione di olanzapina è risultata di 1-4 msec inferiore al valore basale e sovrapponibile, o significativamente inferiore, rispetto al placebo. Inoltre, in nessun paziente trattato con olanzapina il QTc ha superato i 500 msec, contro il 2,4% dei pazienti geriatrici trattati con placebo [74]. In vitro, a concentrazioni corrispondenti al picco plasmatico (C_{max}) della frazione libera raggiunto nel trattamento a 20 mg/die (12,3 nmol), olanzapina riduce la I_{kr} del 14% [57] (livello critico > 20%); inoltre la IC_{50} (1,8 μ mol) si situa di diversi ordini di grandezza oltre la concentrazione media della frazione plasmatica libera terapeutica (1,5-6,5 nmol) [15]. Questi valori, ancorché rassicuranti, non consentono tuttavia di escludere con certezza la possibilità di raggiungere livelli plasmatici critici in caso di associazione con potenti inibitori metabolici (inibitori del CYP 1A2) o in soggetti con grave insufficienza epatica e/o renale [75].

Pimozide

Questo farmaco è stato implicato in diversi casi di aritmie cardiache gravi o di morte improvvisa [76]. In uno studio randomizzato di confronto eseguito su 40 pazienti con sindrome di Tourette, pimozide, ma non aloperidolo, ha indotto un significativo allungamento del QTc rispetto al placebo [77]. In vitro, pimozide si comporta da potente inibitore dei canali HERG umani clonati (IC_{50} 18 nmol) [40].

Risperidone

Non esistono a oggi segnalazioni di TdP inequivocabilmente associate all'uso di risperidone. Gli allungamenti del QTc registrati durante l'assunzione di risperidone a dosi terapeutiche (in pazienti anziani) [78], o a seguito di accidentale iperdosaggio [79], sono di minima entità e probabilmente privi di rilevanza clinica [47,49]. In vitro, a concentrazioni corrispondenti al picco plasmatico (C_{max}) della frazione libera raggiunto nel trattamento a 16 mg/die (14,3 nmol), risperidone riduce la I_{kr} del 17% [57] (livello critico > 20%); inoltre la IC_{50} (261 nmol) [80] supera di due ordini di grandezza il limite superiore della frazione plasmatica libera considerata terapeutica (0,5-2 nmol) [15].

Tioridazina

Numerosi casi di TdP e di morte improvvisa associati all'assunzione di tioridazina sono stati riportati in letteratura dal 1963 a oggi [81], perfino nell'impiego a basse dosi (50 mg/die), in presenza di ipokaliemia. In una popolazione di 495 pazienti in terapia con neurolettici, valori di QTc significativamente superiori al limite di riferimento (fissato

a 456 msec dall'analisi di un gruppo di soggetti sani) sono stati rilevati con tioridazina (OR aggiustata 5,3) e droperidolo (OR 6,7), ma non con altri neurolettici (aloperidolo, clorpromazina, clozapina, flupentixolo, flufenazina, sulpiride, trifluoperazina, risperidone) [48].

In uno studio condotto su 299 pazienti intossicati da neurolettici (tioridazina 104, clorpromazina 69, trifluoperazina 36, periciazina 35, aloperidolo 33, proclorperazina 18, flufenazina 8, altri 7), tioridazina è risultata più spesso associata a valori di QTc > 450 msec rispetto a ogni altro neurolettico (OR 4,7; $p = 0,001$) [82].

Dall'analisi multivariata dei dati relativi a 74 pazienti con patologie psichiatriche deceduti per morte improvvisa in 5 ospedali inglesi negli anni 1984-1995, l'assunzione di tioridazina, ma non l'assunzione di altri neurolettici (aloperidolo, clorpromazina, flupentixolo, flufenazina), è risultata un fattore di rischio indipendente per il decesso rispetto ai controlli (OR 5,3; $p = 0,004$) [3].

Infine, a concentrazioni simili (0,2-3 μ mol) a quelle di picco raggiunte nei tessuti dei pazienti in trattamento (0,15-1 μ mol), tioridazina inibisce la I_{kr} di oltre il 40% (livello critico > 20%) [57] e aumenta la durata del QT nei modelli di cuore animale perfuso isolato (porcellino di Guinea). Analogo effetto sulla I_{kr} si osserva nei miociti ventricolari isolati (IC_{50} 1,25 μ mol) e nelle cellule tsA201, che esprimono i canali HERG ad alta densità (IC_{50} 32 nmol) [39].

Ziprasidone

Non esistono segnalazioni di TdP o di morti improvvise associate all'uso di ziprasidone. Negli studi di registrazione condotti su oltre 3.000 pazienti non si sono osservati casi di morte improvvisa o TdP o aumento della frequenza di sincope, e il tasso di soggetti con QTc \geq 500 msec è risultato inferiore al placebo (0,06% contro 0,23%) [47].

Inoltre, nei 10 casi descritti di iperdosaggio (occasionalmente anche massivo, fino a 4,6 g) non sono stati osservati eventi avversi cardiovascolari di rilievo, e nei due pazienti per cui era disponibile un'adeguata documentazione ECG il QTc è risultato sovrapponibile al basale (ingestione di 1.880 mg) o superiore di soli 20 msec (ingestione di 3.240 mg) [47].

Tuttavia, alle massime dosi raccomandate (160 mg/die), ziprasidone allunga significativamente il QTc (in media di 9,7 msec con la formula di Bazett), benché raramente a valori > 500 msec. In uno studio di confronto con altri neurolettici ad alte dosi, ziprasidone ha indotto, in 33 pazienti, incrementi medi del QTc (15,6 msec, formula di Fridericia) inferiori a tioridazina (29,6 msec), ma superiori ad aloperidolo, quetiapina, risperidone o olanzapina. Benché in nessun caso il QTc abbia superato i 500 msec, in 3 pazienti si è registrato un allungamento di oltre 75 msec rispetto al basale [47].

Risultati simili sono stati ottenuti anche con dosi molto più elevate (240-320 mg/die), in 15 soggetti con psicosi refrattarie: l'aumento medio del QTc dopo l'inizio del trattamento è risultato di 3,4 msec rispetto al basale e in nessun caso si sono registrati incrementi di oltre 20 msec o a valori assoluti > 460 msec [83].

Infine, In vitro, a concentrazioni corrispondenti al picco plasmatico (C_{max}) della frazione libera raggiunto nel trattamento a 160 mg/die (4,1 nmol), ziprasidone riduce la I_{kr} del 22,7% [57] (l'inibizione minima considerata necessaria

per allungate il QTc a livelli clinicamente significativi è del 20%).

Conflitto di interesse

L'autore dichiara di essere esente da conflitto di interessi.

Bibliografia

- [1] Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, Margolis DJ, Kimmel SE, Reynolds RF, et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 2002 Nov 9;325(7372):1070.
- [2] Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, Jong GW, Kingma JH, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Intern Med* 2004 Jun 28;164(12):1293–7.
- [3] Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2002;180:515–22.
- [4] Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(12):1161–7.
- [5] Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360(3):225–35.
- [6] Kelly C, McCreadie RG. Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. *Am J Psychiatry* 1999;156(11):1751–7.
- [7] Cancro R, Wilder R. A mechanism of sudden death in chlorpromazine therapy. *Am J Psychiatry* 1970;127(3):368–71.
- [8] Weiner WJ, Goetz CG, Nausieda PA, Klawans HL. Respiratory dyskinesias: extrapyramidal dysfunction and dyspnea. *Ann Intern Med* 1978;88(3):327–31.
- [9] Modestin J, Krapf R, Böker W. A fatality during haloperidol treatment: mechanism of sudden death. *Am J Psychiatry* 1981;138(12):1616–7.
- [10] Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999;354(9193):1841–5.
- [11] Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991 Sep;84(3):1136–44.
- [12] Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol* 1993;72(6):23B–5B.
- [13] Ahnve S. QT interval prolongation in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1985;6(Suppl D):85–95.
- [14] de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20(4):278–84.
- [15] Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, MacKenzie I, Palethorpe S, et al. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsades de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. *Cardiovasc Res* 2003 Apr 1;58(1):32–45.
- [16] Shah RR. The significance of QT interval in drug development. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54(2):188–202.
- [17] Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1216–31.
- [18] Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, Calhoun HP, Berenson GS, Prineas R, Davignon A. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol* 1992;8(7):690–5.
- [19] Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993;270(21):2590–7.
- [20] Rodriguez I, Kilborn MJ, Liu XK, Pezzullo JC, Woosley RL. Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. *JAMA* 2001;285(10):1322–6.
- [21] Nagy D, DeMeersman R, Gallagher D, Pietrobelli A, Zion AS, Daly D, et al. QTc interval (cardiac repolarization): lengthening after meals. *Obes Res* 1997 Nov;5(6):531–7.
- [22] Carella MJ, Mantz SL, Rovner DR, et al. Obesity, adiposity, and lengthening of the QT interval: improvement after weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20(10):938–42.
- [23] el-Gamal A, Gallagher D, Nawras A, Gandhi P, Gomez J, Allison DB, et al. Effects of obesity on QT, RR, and QTc intervals. *Am J Cardiol* 1995 May 1;75(14):956–9.
- [24] Molnar J, Zhang F, Weiss J, Ehlert FA, Rosenthal JE. Diurnal pattern of QTc interval: how long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(1):76–83.
- [25] Beyerbach DM, Kovacs RJ, Dmitrienko AA, Rebhun DM, Zipes DP. Heart rate-corrected QT interval in men increases during winter months. *Heart Rhythm* 2007;4(3):277–81.
- [26] Roden DM. Clinical practice. Long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2008;358(2):169–76.
- [27] Welch R, Chue P. Antipsychotic agents and QT changes. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25(2):154–60.
- [28] Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *Am J Cardiol* 1993;72(6):17B–22B.
- [29] Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol* 2004;37(Suppl):81–90.
- [30] Smetana P, Batchvarov V, Hnatkova K, Camm AJ, Malik M. Circadian rhythm of the corrected QT interval: impact of different heart rate correction models. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(1 Pt 2):383–6.
- [31] Malik M. Problems of heart rate correction in assessment of drug-induced QT interval prolongation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12(4):411–20.
- [32] Malik M. The imprecision in heart rate correction may lead to artificial observations of drug induced QT interval changes. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25(2):209–16.
- [33] Tisdale JE, Kovacs R, Mi D, et al. Accuracy of uncorrected versus corrected QT interval for prediction of torsades de pointes associated with intravenous haloperidol. *Pharmacotherapy* 2007;27(2):175–82.
- [34] Desai M, Tanus-Santos JE, Li L, Gorski JC, Arefayene M, Liu Y, et al. Pharmacokinetics and QT interval pharmacodynamics of oral haloperidol in poor and extensive metabolizers of CYP2D6. *Pharmacogenomics J* 2003;3(2):105–13.
- [35] Malik M, Camm AJ. Evaluation of drug-induced QT interval prolongation: implications for drug approval and labelling. *Drug Saf* 2001;24(5):323–51.
- [36] Salle P, Rey JL, Bernasconi P, Quiret JC, Lombaert M. Torsades de pointe. A propos of 60 cases. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1985;34(6):381–8.
- [37] Suessbrich H, Schönherr R, Heinemann SH, Attali B, Lang F, Busch AE. The inhibitory effect of the antipsychotic drug haloperidol on HERG potassium channels expressed in *Xenopus* oocytes. *Br J Pharmacol* 1997;120(5):968–74.
- [38] Drolet B, Zhang S, Deschênes D, Rail J, Nadeau S, Zhou Z, et al. Droperidol lengthens cardiac repolarization due to block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999 Dec;10(12):1597–604.

- [39] Drolet B, Vincent F, Rail J, Chahine M, Deschênes D, Nadeau S, et al. Thioridazine lengthens repolarization of cardiac ventricular myocytes by blocking the delayed rectifier potassium current. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 Mar;288(3):1261–8.
- [40] Kang J, Wang L, Cai F, Rampe D. High affinity blockade of the HERG cardiac K(+) channel by the neuroleptic pimozide. *Eur J Pharmacol* 2000;392(3):137–40.
- [41] Rampe D, Murawsky MK, Grau J, Lewis EW. The antipsychotic agent sertindole is a high affinity antagonist of the human cardiac potassium channel HERG. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286(2):788–93.
- [42] Hohnloser SH. Proarrhythmia with class III antiarrhythmic drugs: types, risks, and management. *Am J Cardiol* 1997;80(8A):82G–9G.
- [43] De Cicco M, Macor F, Robieux I, Zanette G, Fantin D, Fabiani F, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of high-dose continuous intravenous verapamil infusion: clinical experience in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999 Feb;27(2):332–9.
- [44] Milberg P, Ramtin S, Mönning G, Osada N, Wasmer K, Breithardt G, et al. Comparison of the in vitro electrophysiologic and proarrhythmic effects of amiodarone and sotalol in a rabbit model of acute atrioventricular block. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004 Sep;44(3):278–86.
- [45] Katchman AN, Koerner J, Tosaka T, Woosley RL, Ebert SN. Comparative evaluation of HERG currents and QT intervals following challenge with suspected torsadogenic and non-torsadogenic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;316(3):1098–106.
- [46] Daniel DG, Wozniak P, Mack RJ, McCarthy BG. Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. The Sertindole Study Group. *Psychopharmacol Bull* 1998;34(1):61–9.
- [47] FDA. Psychopharmacological Drugs Advisory Committee. 19 July, 2000. Briefing Document for Zeldox Capsules (ziprasone hydrochloride). <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3619b1a.pdf>.
- [48] Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000;355(9209):1048–52.
- [49] FDA. Psychopharmacological Drugs Advisory Committee. 19 July, 2000. Background on Zeldox (ziprasidone hydrochloride capsules) Pfizer, Inc. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3619b1b.pdf>.
- [50] Sharma ND, Rosman HS, Padhi ID, Tisdale JE. Torsades de Pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol* 1998;81(2):238–40.
- [51] Tisdale JE, Rasty S, Padhi ID, Sharma ND, Rosman H. The effect of intravenous haloperidol on QT interval dispersion in critically ill patients: comparison with QT interval prolongation for assessment of risk of Torsades de Pointes. *J Clin Pharmacol* 2001;41(12):1310–8.
- [52] Henderson RA, Lane S, Henry JA. Life-threatening ventricular arrhythmia (torsades de pointes) after haloperidol overdose. *Hum Exp Toxicol* 1991;10(1):59–62.
- [53] Hunt N, Stern TA. The association between intravenous haloperidol and Torsades de Pointes. Three cases and a literature review. *Psychosomatics* 1995;36(6):541–9.
- [54] Kriwisky M, Perry GY, Tarchitsky D, Gutman Y, Kishon Y. Haloperidol-induced torsades de pointes. *Chest* 1990;98(2):482–4.
- [55] Fayer SA. Torsades de pointes ventricular tachyarrhythmia associated with haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6(6):375–6.
- [56] Mehtonen OP, Aranko K, Mälikonen L, Vapaatalo H. A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84(1):58–64.
- [57] Crumb Jr WJ, Ekins S, Sarazan RD, Wikel JH, Wrighton SA, Carlson C, et al. Effects of antipsychotic drugs on I(to), I(Na), I(sus), I(K1), and hERG: QT prolongation, structure activity relationship, and network analysis. *Pharm Res* 2006 Jun;23(6):1133–43. Epub 2006 May 25.
- [58] Su KP, Shen WW, Chuang CL, Chen KP, Chen CC. A pilot cross-over design study on QTc interval prolongation associated with sulpiride and haloperidol. *Schizophr Res* 2003;59(1):93–4.
- [59] Ochiai H, Kashiwagi M, Usui T, Oyama Y, Tokita Y, Ishikawa T. Torsade de pointes with T wave alternans in a patient receiving moderate dose of chlorpromazine: report of a case. *Kokyu To Junkan* 1990;38(8):819–22.
- [60] Chong SA, Mythily, Lum A, Goh HY, Chan YH. Prolonged QTc intervals in medicated patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2003;18(8):647–9.
- [61] Kang UG, Kwon JS, Ahn YM, Chung SJ, Ha JH, Koo YJ, et al. Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J Clin Psychiatry* 2000 Jun;61(6):441–6.
- [62] Modai I, Hirschmann S, Rava A, Kurs R, Barak P, Lichtenberg P, Ritsner M, et al. Sudden death in patients receiving clozapine treatment: a preliminary investigation. *J Clin Psychopharmacol* 2000 Jun;20(3):325–7.
- [63] Committee on Safety of Medicines-Medicines Control Agency. QT interval prolongation with antipsychotics. *Curr Probl Pharmacovigil* 2001; 27:4.
- [64] Lischke V, Behne M, Doelken P, Schledt U, Probst S, Vettermann J. Droperidol causes a dose-dependent prolongation of the QT interval. *Anesth Analg* 1994;79(5):983–6.
- [65] Guy JM, André-Fouet X, Porte J, Bertrand M, Lamaud M, Verneyre H. Torsades de pointes and prolongation of the duration of QT interval after injection of droperidol. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1991;40(9):541–5.
- [66] White PF, Song D, Abrao J, Klein KW, Navarette B. Effect of low-dose droperidol on the QT interval during and after general anesthesia: a placebo-controlled study. *Anesthesiology* 2005;102(6):1101–5.
- [67] Smith SW, Martel M, Biros M. QT lengthening after parenteral droperidol administration. *Acad Emerg Med* 2002;9:374–5.
- [68] Shale JH, Shale CM, Mastin WD. A review of the safety and efficacy of droperidol for the rapid sedation of severely agitated and violent patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64(5):500–5.
- [69] Kao LW, Kirk MA, Evers SJ, Rosenfeld SH. Droperidol, QT prolongation, and sudden death: what is the evidence? *Ann Emerg Med* 2003;41(4):546–58.
- [70] Mullins M, Van Zwielen K, Blunt JR. Unexpected cardiovascular deaths are rare with therapeutic doses of droperidol. *Am J Emerg Med* 2004;22(1):27–8.
- [71] Scuderi PE. You (still) can't disprove the existence of dragons. *Anesthesiology* 2005;102(6):1081–2.
- [72] Shale JH, Shale CM, Mastin WD. Safety of droperidol in behavioural emergencies. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3(4):369–78.
- [73] Czekalla J, Beasley Jr CM, Dellva MA, Berg PH, Grundy S. Analysis of the QTc interval during olanzapine treatment of patients with schizophrenia and related psychosis. *J Clin Psychiatry* 2001;62(3):191–8.
- [74] Lindborg SR, Beasley CM, Alaka K, Taylor CC. Effects of intramuscular olanzapine vs. haloperidol and placebo on QTc intervals in acutely agitated patients. *Psychiatry Res* 2003;119(1–2):113–23.
- [75] Morissette P, Hreiche R, Mallet L, Vo D, Knaus EE, Turgeon J. Olanzapine prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Psychopharmacol* 2007;21(7):735–41.
- [76] Committee on Safety of Medicines-Medicines Control Agency. Cardiac arrhythmias with pimozide (Orap). *Curr Probl Pharmacovigil* 1995; 21:1.

- [77] Fulop G, Phillips RA, Shapiro AK, Gomes JA, Shapiro E, Nordlie JW. ECG changes during haloperidol and pimozide treatment of Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1987;144(5): 673–5.
- [78] Yerrabolu M, Prabhudesai S, Tawam M, Winter L, Kamalesh M. Effect of risperidone on QT interval and QT dispersion in the elderly. *Heart Dis* 2000;2(1):10–2.
- [79] Lo Vecchio F, Hamilton RJ, Hoffman RJ. Risperidone overdose. *Am J Emerg Med* 1996;14(1):95–6.
- [80] Drolet B, Yang T, Daleau P, Roden DM, Turgeon J. Risperidone prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41(6):934–7.
- [81] Hulisz DT, Dasa SL, Black LD, Heiselman DE. Complete heart block and torsade de pointes associated with thioridazine poisoning. *Pharmacotherapy* 1994;14(2):239–45.
- [82] Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH. Cardiotoxicity more common in thioridazine overdose than with other neuroleptics. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33(3):199–204.
- [83] Levy WO, Robichaux-Keene NR, Nunez C. No significant QTc interval changes with high-dose ziprasidone: a case series. *J Psychiatr Pract* 2004;10(4):227–32.