



## **Assunzione di molecole psicotrope e variazioni dell'intervallo QTc in una popolazione geriatrica**

Martina Ballerio, Enzo Emanuele, Pierluigi Politi

*Dipartimento di Scienze Sanitarie Applicate e Psicocomportamentali, Sezione di Psichiatria,  
Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia*

---

### ***Assunzione di molecole psicotrope e variazioni dell'intervallo QTc in una popolazione geriatrica***

Evidenze recenti hanno indicato la capacità di alcuni farmaci antipsicotici e antidepressivi di determinare un prolungamento dell'intervallo QTc all'elettrocardiogramma. Le persone anziane costituiscono una popolazione particolarmente esposta a questi effetti collaterali in relazione alla somministrazione di molecole psicotrope, utilizzate per il trattamento sintomatico di problemi comportamentali nella popolazione geriatrica, istituzionalizzata e non. Avendo monitorato due coorti di anziani ricoverati presso due RSA, abbiamo deciso di impostare lo studio andando a indagare in questa popolazione le variazioni dell'intervallo QTc rispetto alle diverse terapie utilizzate e la loro associazione con le caratteristiche cliniche e demografiche del campione oggetto dell'indagine. Lo studio è stato condotto su 96 pazienti ricoverati presso due RSA e in terapia antipsicotica e/o antidepressiva. Il follow up è durato dall'aprile 2007 all'agosto 2012 e i dati raccolti hanno compreso la data di nascita, il sesso, l'anamnesi patologica, i valori di QTc registrati al primo (QT0) e all'ultimo (QT1) ECG in ordine cronologico, la potassiemia e la terapia farmacologica in atto. I risultati non hanno mostrato differenze significative tra i valori medi di QTc al tempo 0 e al tempo 1 (QTc0 =442±37 msec; QTc1 =436±30 msec; P=ns). Non abbiamo, inoltre, individuato correlazioni statisticamente significative di ΔQTc con sesso, età, durata e dose dell'esposizione al farmaco e tipo di farmaco. L'assenza di correlazione tra ΔQTc e la dose e il tipo di farmaco potrebbe trovare spiegazione nella natura osservazionale dello studio e nella presenza di condizioni di polipatologia e polifarmacoterapia, tipicamente riscontrabili in una popolazione di questo tipo. Considerando la presenza di tante e tali variabili di confondimento, è opportuno domandarsi di quale entità sia, quindi, in un contesto geriatrico, il contributo effettivamente apportato dalla terapia psicofarmacologica alla lunghezza del QTc.

### ***Psychotropic drugs intake and QTc variation in a geriatric population***

Recent evidences suggest that some psychotropic drugs and antidepressants may cause a significant QTc interval prolongation on the ECG. Elderly people may be particularly at risk for the development of this complication because of the increased intake of such drugs for the symptomatic management of behavioral problems both inside and outside geriatric institutions. In the present study, we analyzed the impact of psychotropic drug intake (according to the type and frequency) on QTc interval prolongation in two distinct cohorts of elderly people who were residents in two geriatric hospices. We also sought to investigate the potential associations between the general and demographic characteristics of the study participants and drug-induced QTc interval variations. A total of 96 elderly persons who were residents in two geriatric hospices and who were taking antipsychotic or

antidepressant drugs were enrolled. The follow-up period was between April 2007 and August 2012. The following data were collected: age, date of birth, sex, history of previous diseases, QTc interval on the first (QT0) and the last (QT1) ECG available, serum potassium levels, and current drug schedule. There were no significant differences in mean QTc values both at time 0 and time 1 (QTc0 =442±37 msec; QTc1 =436±30 msec; P=ns). Moreover, we found no statistically significant associations between  $\Delta$ QTc and sex, age, and drug therapy characteristics (duration, dose, and type of the drug). The lack of association between  $\Delta$ QTc and the dose and type of the drug can be explained by the observational nature of our study, as well as by the expected presence of multiple disorders in the elderly, which may in turn result in the use of polypharmacotherapy. Because of the presence of such multiple confounders, the potential role played by psychotropic drugs and antidepressants on QTc interval prolongation needs to be investigated in future ad hoc studies.

---

## Introduzione

Il rischio di morte nella popolazione psichiatrica è superiore a quello della popolazione generale [1]. Diversi studi disponibili in letteratura supportano questo dato, mostrando un tasso di mortalità nella popolazione psichiatrica da due a cinque volte maggiore rispetto a quello della popolazione generale e un'aspettativa di vita circa il 20% più breve [2-3].

Un'importante causa che concorre nel determinare gli elevati tassi di mortalità nella popolazione psichiatrica è la morte cardiaca improvvisa, quale effetto collaterale dell'assunzione di farmaci psicotropi [4]. La morte cardiaca improvvisa, generalmente, si verifica in seguito ad aritmie che insorgono quando la posologia di tali farmaci è particolarmente elevata, tanto da superare la soglia della tossicità, tuttavia, essa può anche riscontrarsi in caso di dosaggi entro il range terapeutico, in presenza di particolari fattori di rischio [5].

Nell'ultimo decennio, numerosi studi clinici hanno dimostrato il ruolo di diversi farmaci antipsicotici e antidepressivi nel prolungamento dell'intervallo QTc all'ECG, specialmente in alcune categorie di pazienti a rischio, determinando, in rari casi, l'insorgenza di una pericolosa tachiaritmia polimorfica ventricolare, nota come Torsione di Punta (TdP) [5].

Diversi farmaci hanno la capacità di aumentare il tempo di ripolarizzazione ventricolare, dando origine ad un prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma (long-QT syndrome, LQTS) e, potenzialmente, ad una TdP [6]. La TdP è normalmente autolimitantesi e si manifesta tipicamente con convulsioni, vertigini e sincope; essa può, tuttavia, portare a una condizione di fibrillazione ventricolare e, quindi, a morte cardiaca improvvisa [7].

L'intervallo QT misura la durata del ciclo depolarizzazione-ripolarizzazione del ventricolo e i limiti della sua durata sono contenuti entro valori che variano a seconda del sesso e vanno corretti in base alla frequenza. La correzione sulla base della frequenza dà il QTc [8].

La LQTS è dovuta, nel 90-95% dei casi, a una disfunzione delle correnti ioniche al potassio della fase 3 del potenziale di azione. Tale disfunzione può avere una causa genetica o acquisita e, in questa seconda categoria, si colloca l'assunzione di farmaci [9].

I farmaci che prolungano l'intervallo QT si legano generalmente ai canali miocardici del potassio ( $I_{Kr}$ ), conosciuti anche come canali HERG, così chiamati a causa dell'associazione con un particolare locus genico (human ether-a-go-go related gene). Da questo legame risulta un blocco dell'efflusso di potassio dai miociti cardiaci e, quindi, un prolungamento della fase di ripolarizzazione. Una mutazione genetica a carico dello stesso gene che codifica i canali HERG a voltaggio dipendenti del potassio caratterizza la Sindrome del QT Lungo Congenita di Tipo 2 (LQT2).

Il polimorfismo che caratterizza l'espressione genotipica e fenotipica delle subunità proteiche costitutive di questi canali si manifesta in un continuum fra normalità e patologia grave. Allo stesso modo, la tossicità di un farmaco che rende disfunzionale una o più di queste subunità può esprimersi come semplice prolungamento dell'intervallo QT o come tachiaritmia ventricolare e morte improvvisa.

Fattore genetico o farmaco da soli, però, non sono sufficienti a determinare l'insorgenza di aritmia. Fattori aggiuntivi o concause che interferiscono con la ripolarizzazione possono essere eventi ipossici, l'ipopotassiemia o una lunga pausa che precede la ripolarizzazione. Un rallentamento della ripolarizzazione, o fase 3 del potenziale d'azione, come si ha nel caso dell'assunzione di farmaci che vanno a legarsi ai canali HERG del potassio, rende possibile l'insorgenza di un potenziale d'azione precoce, sostenuto dall'attivazione di canali al  $Ca^{2+}$  di tipo L, che si riattivano in maniera tempo dipendente, durante il periodo di refrattarietà relativa. Maggiore è il prolungamento della fase 3 e più elevato è il rischio che questo fenomeno, detto post-depolarizzazione precoce, dia luogo ad una TdP [10].

Il Ministero della Salute italiano fa riferimento alla classificazione dei farmaci operata dall'Arizona CERT (Center for Education and Research on Therapeutics), dell'Università dell'Arizona, in base alla tendenza delle diverse molecole a dare un prolungamento dell'intervallo QTc all'ECG [10].

Un elenco dei farmaci che prolungano l'intervallo QT è disponibile al sito <http://www.torsades.org> ed è regolarmente aggiornato in base ai dati di letteratura e a segnalazioni che possono essere inviate da tutto il mondo. In questo elenco i farmaci sono suddivisi in quattro gruppi:

1. farmaci con rischio di TdP riconosciuto ufficialmente dall'autorità regolatoria;
2. farmaci che in alcune segnalazioni sono stati associati ad episodi di TdP, ma senza prove sostanziali di rapporto causa-effetto;
3. farmaci segnalati come verosimilmente associati a episodi di TdP, ma solo in determinate condizioni note (sovraddosaggio, interazioni tra farmaci, etc.);
4. farmaci il cui utilizzo è da evitare in soggetti con diagnosi o sospetti di LQTS congenita (tra questi sono compresi anche i gruppi 1 e 2).

Diversi farmaci psicotropi sono stati inseriti in questa classificazione in base a dati emersi da studi riportati in letteratura (Tabella 1).

Gli studi presenti in letteratura, sulla base dei quali i farmaci sono stati inseriti negli elenchi dell'Arizona CERT, tuttavia, non sono tanto numerosi quante le molecole per la cui struttura e per il cui meccanismo d'azione, sarebbero da prendere in esame.

Sulla base di questa carenza di informazioni, l'Arizona CERT sottolinea che la mancanza di una data molecola dagli elenchi non significa che questa sia priva del rischio di dare un prolungamento dell'intervallo QTc e di TdP [11].

Alla luce delle evidenze emerse dagli studi effettuati negli ultimi anni in merito alla cardiotossicità di alcune molecole psicotrope, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), a partire dal 2007, ha emanato alcuni comunicati e atti regolatori in merito all'utilizzo di questi farmaci, uniformandosi alle direttive del Pharmacovigilance Working Party, l'organo tecnico dell'Agenzia Europea dei Medicinali, che ha competenza in materia di farmacovigilanza nei Paesi dell'Unione Europea [12-14].

Di particolare importanza è la Determinazione del 20 febbraio 2007, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n° 60 del 13 Marzo 2007, con la quale l'AIFA impone la modifica degli stampati di specialità medicinali contenenti aoperidolo, amisulpride, bromperidolo, clorpromazina, clotiapina, clozapina, dixirazina, droperidolo, flufenazina, levomepromazina, levosulpiride, perfenazina, periciazina, pimoziide, proclorperazina, promazina, quetiapina, risperidone, sulpiride, tiapride, trifluoperazina, veralipreide e zuclopentixolo. In tale Determinazione, inoltre, i farmaci sono suddivisi in tre categorie, sulla base del rischio cardiotossico connesso alla loro assunzione (basso, intermedio e alto) e vengono indicate le modalità di monitoraggio elettrocardiografico cui sono da sottoporre i pazienti in terapia con queste molecole [13].

Una popolazione particolarmente esposta agli effetti collaterali connessi all'uso di farmaci psicotropi è rappresentata dagli anziani. Gran parte degli anziani affetti da demenza, infatti, manifesta una sintomatologia di tipo psichiatrico, comprendente soprattutto disturbi del comportamento, comportamenti socialmente inappropriati, episodi di aggressività e disturbi dell'umore [15]. Per il trattamento di queste condizioni si ricorre spesso, oltre che a interventi non farmacologici di natura ambientale e psicosociale, alla somministrazione di antipsicotici e antidepressivi, frequentemente impiegati, in questi casi, a scopo puramente sintomatico [16].

## **Scopo del lavoro**

Avendo avuto a disposizione due coorti di anziani ricoverati presso due Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA), abbiamo deciso di impostare lo studio andando ad indagare in questa popolazione le variazioni dell'intervallo QTc rispetto alle diverse terapie psicofarmacologiche utilizzate e la loro associazione con le caratteristiche cliniche e demografiche del campione oggetto dell'indagine.

## **Materiali e metodi**

### *Pazienti*

La popolazione oggetto di studio è costituita da 96 pazienti anziani ricoverati presso due Residenze Sanitarie Assistenziali (quindi, potenzialmente non autosufficienti) e, per la quasi totalità, originari del territorio del Lodigiano.

### Strutture

Le due strutture ospitano, complessivamente, 218 pazienti, tra i quali sono stati arruolati nello studio coloro che risultavano in terapia con farmaci antipsicotici e/o antidepressivi.

Le due RSA in cui sono stati arruolati i pazienti per lo studio sono la Fondazione Madre Cabrini di Sant'Angelo Lodigiano e la Fondazione Zoncada di Borghetto Lodigiano. La Fondazione Madre Cabrini ospita 133 pazienti, 65 (48.9%) dei quali sono stati inclusi nello studio, in quanto in terapia antidepressiva e/o antipsicotica; la Fondazione Zoncada, invece, conta 85 ricoverati, di cui 31 (36.5%) sono stati arruolati nell'indagine per le medesime ragioni.

Su un totale di 218 soggetti accolti presso le due RSA, i pazienti inseriti nello studio sono stati complessivamente 96, indicando un dato di prevalenza dell'assunzione della terapia antipsicotica e/o antidepressiva nella popolazione di anziani ricoverati presso le due strutture del 44%.

### Criteri di inclusione ed esclusione

I pazienti arruolati nello studio presentavano disturbi comportamentali maggiori tali da indurre il clinico alla prescrizione di una terapia con farmaci psicotropi. Sono stati inclusi nell'indagine i pazienti che presentavano una sintomatologia di ordine psichiatrico tale da rendere necessaria la somministrazione di farmaci antipsicotici o antidepressivi.

Sono stati esclusi i pazienti con disturbi comportamentali minori, la cui gravità dei sintomi non giustificava l'instaurazione di una terapia con farmaci psicotropi.

### Periodo di osservazione

È stato condotto uno studio retrospettivo rispetto ai dati registrati nelle cartelle cliniche dei pazienti a partire dall'aprile 2007, ovvero dalla pubblicazione da parte dell'AIFA della prima determinazione in merito alla gestione delle terapie con farmaci antipsicotici in relazione al rischio di allungamento dell'intervallo QTc, fino all'Agosto 2012.

### Età

L'età media dei pazienti inclusi nello studio e ricoverati presso la RSA Madre Cabrini è di 84.8 anni; il paziente più anziano ha 98 anni e il più giovane 68. I pazienti ricoverati presso la RSA Fondazione Zoncada e arruolati nell'indagine, invece, presentano un'età media di 83.1 anni; il paziente più anziano ha 92 anni e il più giovane 58. L'età media dell'intera popolazione di pazienti studiati è di 84.2 anni; il più anziano ha 98 anni e il più giovane 58.

### Sesso

Dei pazienti inclusi nello studio, la maggior parte sono di sesso femminile, rilievo che facilmente trova spiegazione nei dati epidemiologici di longevità in base al sesso. Dei 65 pazienti inclusi nello studio e ricoverati presso la RSA Fondazione Madre Cabrini, 55 (84.6%) sono donne e soltanto 10 (15.4%) sono uomini. Tra i pazienti ricoverati presso la RSA Fondazione Zoncada e inclusi nell'indagine, invece, 26 (83.9%) sono di sesso femminile e 5 (16.1%) di sesso maschile. Complessivamente, considerando entrambe le popolazioni, dei 96 pazienti totali che hanno preso parte allo studio, 81 sono donne e 15 sono uomini, con una prevalenza del sesso femminile dell'84.4% e di quello maschile del 15.6%.

### Dati raccolti

Lo studio ha compreso la rilevazione e la registrazione dei seguenti dati dalle cartelle cliniche dei pazienti:

- data di nascita;
- sesso;
- anamnesi patologica prossima e remota;
- valori dell'intervallo QTc registrati al primo (QT0) in ordine cronologico e all'ultimo (QT1) ECG presente in cartella;
- date in cui è stato effettuato ciascun esame elettrocardiografico;
- terapia in atto al momento in cui è stato registrato l'ECG;
- valori della potassiemia nel momento in cui è stato registrato l'ECG.

### **Terapie farmacologiche**

La scelta della terapia è stata condotta sulla base delle caratteristiche del paziente e della sintomatologia presentata e ha compreso un totale di 16 farmaci: 9 antipsicotici e 7 antidepressivi.

Tra gli antipsicotici il farmaco più frequentemente impiegato è risultato essere la quetiapina (26 pazienti, 27.1%), seguita da aloperidolo (11 pazienti, 11.5%), promazina (10 pazienti, 10.4%), levosulpiride (9 pazienti, 9.4%), zuclopentixolo (6 pazienti, 6.3%), olanzapina (2 pazienti, 2.1%), clotiapina, flufenazina e paliperidone (1 paziente, 1%). La terapia antidepressiva è stata somministrata a 32 pazienti (33.3% del campione, 14.7% del totale) e ha compreso sertralina (12 pazienti, 12.5%), mirtazapina (8 pazienti, 8.3%), citalopram (7 pazienti, 7.3%), escitalopram (2 pazienti, 2.1%), trazodone, amitriptilina, clomipramina (1 paziente, 1%).

Per l'analisi le terapie sono state suddivise in cinque gruppi in base alla frequenza di somministrazione:

1. quetiapina: 26 pazienti, 27.1%;
2. aloperidolo: 11 pazienti, 11.5%;
3. promazina: 10 pazienti, 10.4%;
4. altri antipsicotici: 17 pazienti, 17.7%;
5. antidepressivi 32 pazienti, 33.3%.

### ***Analisi statistica***

Le variabili qualitative sono state espresse come conteggi o percentuali e confrontate mediante test chi-quadrato. Le variabili quantitative sono state sottoposte ad analisi preliminare per verificarne la distribuzione normale (test di Kolmogorov-Smirnov). Le variabili normalmente distribuite sono state espresse come medie e deviazione standard, mentre le variabili skewed sono presentate come mediane e range interquartili. Tali variabili sono state confrontate nei 5 gruppi di studio mediante test ANOVA (seguito da test post-hoc di Bonferroni) o Kruskal-Wallis (seguito da test post-hoc di Dunn). L'analisi di correlazione è stata condotta mediante calcolo del coefficiente di Spearman. Tutte le analisi statistiche sono state condotte con SPSS 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) e un valore di  $P < 0.05$  (a due code) è stato considerato come statisticamente significativo.

## **Risultati**

La durata mediana dell'esposizione è risultata pari a 10.0 mesi, con un range interquartile pari a 3.0-23.5 mesi. L'intervallo QTc al tempo 0 era pari a  $442 \pm 37$  msec, mentre al tempo 1 esso è risultato di  $436 \pm 30$  msec.

Per indagare mediante analisi univariata, le associazioni esistenti tra l'intervallo QTc, caratteristiche dei pazienti e terapia, è stata effettuata un'analisi di correlazione non-parametrica utilizzando il coefficiente di Spearman. I risultati hanno mostrato un'associazione statisticamente significativa tra durata dell'esposizione (mesi) ed età del paziente ( $r = -0.252$ ,  $P = 0.044$ , Figura 1). Al contrario, non è stata riscontrata una correlazione fra variazione dell'intervallo QTc tra tempo 0 e tempo 1 ( $\Delta QTc$ ) e sesso ( $r = -0.056$ ,  $P = 0.660$ ), età ( $r = 0.114$ ,  $P = 0.368$ ), durata dell'esposizione al farmaco in mesi ( $r = 0.023$ ,  $P = 0.856$ ), dose del farmaco ( $r = -0.079$ ,  $P = 0.536$ ) e tipo di farmaco ( $r = 0.086$ ,  $P = 0.502$ ).

Per indagare la presenza di differenze statisticamente significative in termini di  $\Delta QTc$  nei cinque diversi gruppi di trattamento, abbiamo effettuato un'analisi Kruskal-Wallis che non ha rivelato differenze statisticamente significative, come mostrato nella tabella 2 e nella figura 2. Nel loro insieme, questi risultati suggeriscono – nel nostro campione geriatrico – l'assenza di un effetto rilevante su  $\Delta QTc$  della terapia psicofarmacologica seguita dal paziente e somministrata in base al giudizio clinico.

## **Discussione**

L'analisi di correlazione per indagare le associazioni esistenti tra l'intervallo QTc, caratteristiche dei pazienti e terapia ha mostrato un'associazione statisticamente significativa tra durata dell'esposizione ed età del paziente: esiste, infatti, una correlazione negativa tra l'età dei pazienti e la durata dell'esposizione alla psicofarmacoterapia. Al contrario, non è stata riscontrata alcuna correlazione fra variazione dell'intervallo QTc tra tempo 0 e tempo 1 ( $\Delta QTc$ ) e sesso, età, durata dell'esposizione al farmaco in mesi, dose del farmaco e tipo di farmaco.

### ***Correlazione negativa tra età e durata dell'esposizione alla psicofarmacoterapia***

La correlazione negativa esistente tra l'età dei pazienti e la durata dell'esposizione alla psicofarmacoterapia potrebbe trovare diverse spiegazioni.

In primo luogo, è da considerare che i pazienti meno anziani che compongono il campione preso in esame hanno in anamnesi patologie psichiatriche o neurologiche (schizofrenia, sindrome dissociativa in oligofrenia, patologie infiammatorie del sistema nervoso centrale o neoplasie che hanno avuto esito in disturbi del comportamento) da cui risultano affetti fin dalla giovane età e che spesso hanno costituito il motivo del ricovero presso la casa di riposo in un'età relativamente precoce. In questi pazienti la terapia psicofarmacologica è stata somministrata al manifestarsi della sintomatologia legata alla patologia psichiatrica o neurologica di base, ovvero più precocemente rispetto alla restante parte della popolazione oggetto di studio. Il valore della durata dell'esposizione alla terapia psicofarmacologica, quindi, risulta, in questi pazienti, particolarmente elevato, a fronte di un dato di età media relativamente basso rispetto al campione.

In secondo luogo, bisogna considerare che più il paziente è anziano e maggiori sono le sue comorbidità, per le quali egli viene sottoposto ad una polifarmacoterapia. Particolare cautela è utilizzata nella somministrazione delle terapie psicofarmacologiche, considerando le numerose condizioni morbose da cui è affetto il paziente e i relativi trattamenti [17-20].

### ***Mancanza di correlazione fra $\Delta QTc$ e dose e tipo di farmaco***

Dall'analisi dei dati raccolti emerge un'assenza di correlazione tra  $\Delta QTc$  e durata dell'esposizione, dose e tipo di farmaco. Questa osservazione è apparentemente in contrasto con i maggiori dati di letteratura circa l'influenza di gran parte dei farmaci antipsicotici e antidepressivi nel determinare un allungamento dell'intervallo QTc all'elettrocardiogramma. Tali risultati possono trovare spiegazione nel fatto che i dati che abbiamo ottenuto risultano da uno studio di tipo osservazionale condotto in un contesto geriatrico, comprendendo tutte le variabili di confondimento proprie di tale condizione, senza operare alcun intervento.

Il campione oggetto di studio, infatti, è una popolazione geriatrica che, in quanto tale, nella pressoché totalità dei casi, presenta importanti e numerose comorbidità. Tali comorbidità comprendono anche patologie cardiache e condizioni morbose che determinano il verificarsi di squilibri elettrolitici, i cui effetti si ripercuotono direttamente sulle proprietà di depolarizzazione e ripolarizzazione miocardica. Numerosi sono anche i pazienti inclusi nello studio affetti da insufficienza renale ed epatica, a causa delle quali il metabolismo dei farmaci risulta alterato. In questi soggetti il dosaggio del farmaco è stato modificato in relazione alla patologia di base, seguendo le indicazioni vigenti, tuttavia l'entità degli effetti determinati da tali condizioni morbose non è facilmente prevedibile.

Va da sé che a una condizione di polipatologia corrisponde una polifarmacoterapia. Dai dati raccolti, infatti, risulta che i pazienti che compongono la coorte oggetto di studio assumono contemporaneamente diverse terapie farmacologiche per fare fronte alle numerose comorbidità che sono loro proprie. Tali terapie comprendono, oltre alle molecole psicotrope, anche altri farmaci in grado di agire sulla lunghezza dell'intervallo QTc e, in particolare antiaritmici, soprattutto di classe III, antiistaminici, antibiotici, antiemetici, procinetici, oppiacei.

Gli effetti della polifarmacoterapia si rendono evidenti anche per quanto riguarda il metabolismo delle molecole, che risulta alterato in seguito alla somministrazione contemporanea di diversi farmaci metabolizzati dallo stesso enzima (isoforme del CYP450), per il quale competono come substrato.

Accertato il ruolo delle molecole psicotrope nell'allungamento dell'intervallo QTc, riscontriamo quella che sembra essere un'incongruenza con i risultati ottenuti dall'analisi dei nostri dati, possibile divergenza che si spiega considerando la particolarità della popolazione oggetto di studio, caratterizzata tipicamente, come abbiamo detto, da una condizione di polipatologia e polifarmacoterapia. In conclusione, considerando l'esistenza, in una popolazione di questo tipo, di tante e tali variabili di confondimento, è

opportuno domandarsi di quale entità sia, in un contesto geriatrico, il contributo effettivamente e complessivamente apportato dalla terapia psicofarmacologica alla lunghezza del QTc. Sarebbe, quindi, interessante realizzare uno studio di tipo sperimentale in un contesto geriatrico e, soprattutto, condurre ulteriori indagini al fine di valutare l'effettivo rapporto costo-beneficio del monitoraggio elettrocardiografico, per quanto riguarda la psicofarmacoterapia, in una popolazione di anziani.

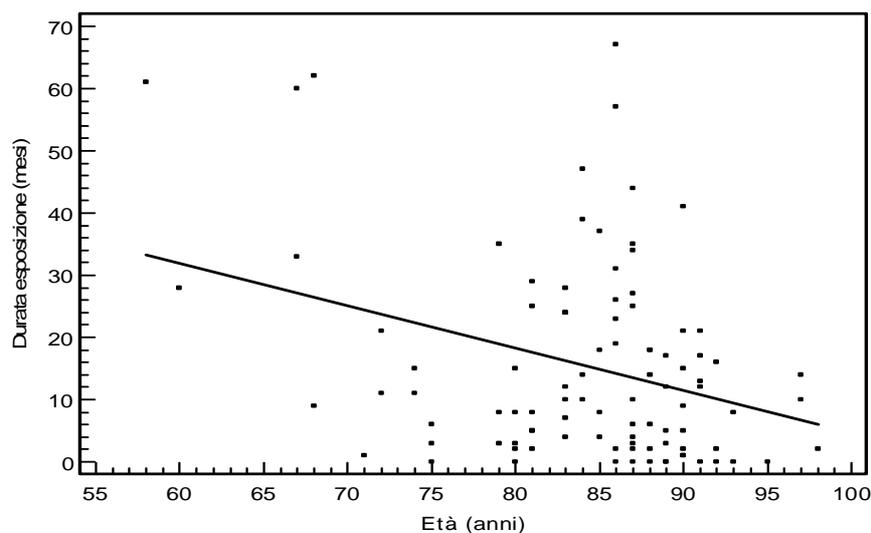
## Tabelle e figure

**Tabella 1. Arizona CERT: classificazione dei farmaci psicotropi in base al loro rischio torsadogenico.**

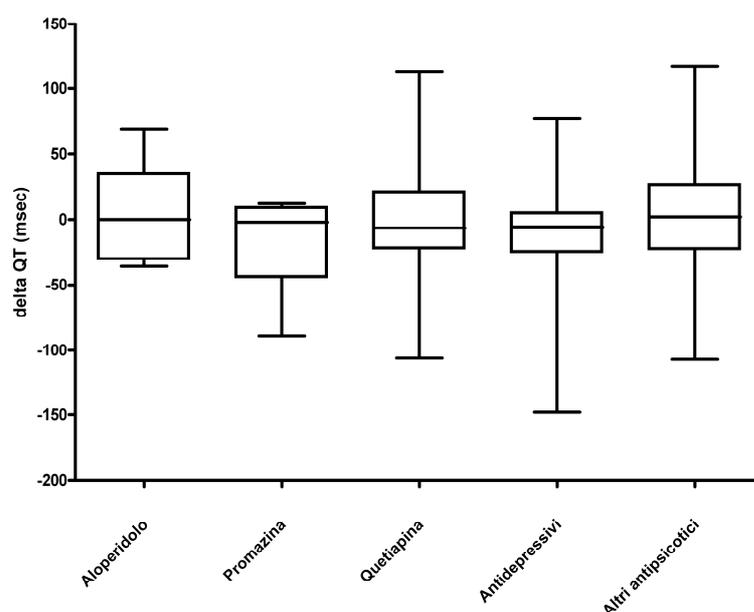
Drugs with Risk of TdP	Drugs with Possible Risk of TdP	Drugs with Conditional Risk of TdP
Clorpromazina	Clozapina	Amitriptilina
Citalopram	Escitalopram	Clomipramina
Aloperidolo	Paliperidone	Desipramina
Mesoridazina	Quetiapina	Doxepina
Pimozide	Risperidone	Fluoxetina
Tioridazina	Sertindolo	Imipramina
	Venlafaxina	Norriptilina
	Ziprasidone	Paroxetina
		Proriptilina
		Sertralina
		Trimipramina

**Tabella 2. Associazione tra  $\Delta$ QTc e psicofarmacoterapia.**

	Aloperidolo	Promazina	Quetiapina	Altri AP	AD	P
$\Delta$ QT	0 (-31-35)	-2 (-44.5-9)	-6.5 (-22.5-21)	2 (-23-26.5)	-5.5 (-25.5-5)	0.85



**Figura 1. Diagramma di dispersione e retta di correlazione che mostra un'associazione statisticamente significativa tra età del paziente e durata dell'esposizione (mesi).**



**Figura 2. Rappresentazione mediante box plots della variazione dell'intervallo QTc riscontrata nel nostro campione a seconda del gruppo di trattamento (Kruskall-Wallis statistic =1.360, P=0.851).**

### Bibliografia

1. Timour Q, Frassati D, Descotes J et al. Sudden death of cardiac origin and psychotropic drugs. *Frontiers in Pharmacology* 2012;3:76.
2. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizofrenia: a record linkage study. *Canadian Journal of Psychiatry* 1991;36:239-245.
3. Politi P, Piccinelli M, Klersy C et al. Mortality in psychiatric patients 5 to 21 years after hospital admission in Italy. *Psychological Medicine* 2002;32:227-237.
4. Wenzel-Seifert K, Wittman M, Haen E et al. Qtc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Deutsches Ärzteblatt* 2011;108:687-693.
5. Sicouri S, Antzelevitch C. Sudden cardiac death secondary to antidepressant and antipsychotic drugs. *Expert Opinion on Drug Safety* 2008;7:181-194.
6. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and Torsades de Pointes. *Heart* 2003;89:1363-1372.
7. Vieweg WVR, Wood MA, Fernandez A et al. Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs. Implication in the elderly. *Drugs Aging* 2009;26:997-1012.
8. Marbàn E. Cardiac channelopathies. *Nature* 2002;415:213-218.
9. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL et al. *Harrison, Principi di Medicina Interna*. 17<sup>a</sup> Edizione, Mc Graw Hill, Milano 2009.
10. Farmaci e Sindrome del QT Lungo. Ministero della Salute, Bollettino di Informazione sui Farmaci, anno X, N°5-6, 2003.
11. URL:<<http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm>>.
12. Cardiotoxicità dell'Aloperidolo, le basi scientifiche delle disposizioni regolatorie. Agenzia Italiana del Farmaco, Bollettino d'Informazione sui Farmaci, anno XIV, N°3, 2007.
13. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, N°60 del 13/03/2007, Agenzia Italiana del Farmaco, Determinazione del 28/02/2007.
14. Associazione tra Escitalopram (Cipralex® / Entact®) e prolungamento dose dipendente dell'intervallo QT. Nota informativa dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 5/12/2011.
15. URL:<<http://www.salute.gov.it/demenze/paginaInternaDemenze.jsp?id=2402&lingua=italiano&menu=dati>>.
16. URL:<<http://www.salute.gov.it/demenze/paginaMenuDemenze.jsp?lingua=italiano&menu=demenze>>.
17. Zubenko G, Sunderland T. Geriatric Psychopharmacology: why does age matter? *Harvard Review of Psychiatry* 2000;7:311-333.
18. Bowie MW, Slatum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Ger Pharmacot* 2007;5:263-303.
19. Mort JR, Aparasu RR. Prescribing of psychotropics in the elderly: why is it so often inappropriate? *CNS Drugs* 2002;16:99-109.
20. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing homes residents UCLA division of geriatric medicine. *Archives of Internal Medicine* 1991;151:1825-1832.