

Farmaci antidepressivi, intervallo QT e rischio cardiovascolare. Timori fondati?

Antidepressants, QT interval and cardiovascular risk. Justified concerns?

P.J. Schwartz¹, A.C. Altamura²

¹ Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia; ² Cattedra di Psichiatria, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Summary

Over the last 20 years there were multiple initiatives of Regulatory Agencies, both in the U.S. (FDA) and in Europe (EMA), which created concern and alarm in the world of psychiatry. Most often these initiatives have involved interactions, considered potentially dangerous, between antipsychotics or antidepressants and cardiovascular risks. The latest were related to two drugs known to be effective antidepressants such as citalopram (by FDA) and its active enantiomer, escitalopram (only by the EMA), in connection with a possible lengthening of the QT interval. This critical review, which provides the joint opinion

of a cardiologist and a psychiatrist both with specific expertise, aims to put into perspective the actions of regulatory agencies regarding the association between antidepressants, QT interval and cardiac arrhythmias; to review the physiological basis and mechanisms underlying this issue; to critically analyze the relevant evidences and the other cardiovascular effects of these drugs, and to draw reasonable conclusions for psychiatrists who treat depressed patients.

Key words

Intervallo QT • Rischio cardiovascolare • Farmaci antidepressivi

Introduzione

Gli psichiatri sono ben preparati a gestire psicosi e depressioni dalle minori alle maggiori e non hanno alcuna difficoltà nel governare le conseguenze dello stress nei loro pazienti. Tuttavia essi sembrano possedere meno strumenti di protezione per se stessi e hanno una strana propensione per le crisi di panico quando le Autorità Regolatorie producono documenti che potrebbero mettere in dubbio le pratiche consolidate, l'uso di farmaci con i quali "si ha la mano", le routine terapeutiche e di management clinico¹. E negli ultimi 20 anni il mondo della psichiatria ha dovuto affrontare numerose situazioni di questa natura.

I problemi sono iniziati circa 20 anni fa con quella che fu definita la "saga del sertindolo"^{2,3}. Il sertindolo, antipsicotico derivato del fenilindolo, è una molecola con ampio spettro recettoriale, data l'elevata affinità per i recettori dopaminergici (D₂), α₁-adrenergici e serotoninergici (5-HT₂). Il profilo recettoriale del sertindolo permetteva di sanare alcuni dei problemi non risolti dalle terapie antipsicotiche di prima generazione. In effetti, l'efficacia sui sintomi residui, positivi e negativi, il buon profilo cognitivo e il minor tasso di effetti collaterali di tipo extrapiramidale, lo hanno subito reso un farmaco promettente per i pazienti resistenti⁴. L'efficacia del sertindolo era inoltre paragonabile agli antipsicotici tipici già al dosaggio mini-

mo (12 mg/die in unica somministrazione) e i principali effetti collaterali apparivano correlati alla componente adrenergica, ossia principalmente ipotensione ortostatica seguita da tachicardia compensatoria, e scomparivano per tolleranza nell'arco di pochi giorni dall'inizio del trattamento⁵.

Sfortunatamente, già nel corso delle prime sperimentazioni cliniche, il sertindolo ha mostrato di indurre un aumento medio dell'intervallo QT di oltre 15 ms, con un superamento della soglia critica di 500 ms nel 3-4% dei casi trattati. Negli studi precedenti alla registrazione erano stati riportati anche alcuni casi di morte improvvisa e inattesa^{2,6}. Per questi motivi il farmaco non fu registrato negli Stati Uniti, mentre venne introdotto in numerosi paesi europei con la raccomandazione di far eseguire un elettrocardiogramma (ECG) prima di iniziare la terapia. Dopo la commercializzazione nel Regno Unito, i dati di farmacovigilanza evidenziarono però un possibile segnale per morti improvvise e aritmie cardiache fatali tra i pazienti trattati con sertindolo: di conseguenza, in attesa di approfondimenti l'industria produttrice sospese volontariamente la distribuzione del farmaco⁷. Successivamente, sulla scorta di studi anche epidemiologici e preclinici⁸⁻¹⁰, il sertindolo è stato riammesso, seppure con alcune importanti limitazioni, nell'uso clinico in alcuni paesi europei, ma non in Italia. Negli Stati Uniti, nel 2009, la *Food and Drug Administration* (FDA) si espresse

Correspondence

Peter J. Schwartz, Direttore Cattedra di Cardiologia, Università di Pavia c/o Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, viale Golgi 19, I-27100 Pavia, Italia • Tel. +39 0382 503567/503673 • Fax +39 0382 503002 • E-mail: peter.schwartz@unipv.it

positivamente solo per l'utilizzo in sottopopolazioni di pazienti resistenti, senza approvare l'utilizzo allargato, proprio a causa degli effetti sul sistema cardiovascolare. Passata da poco la "tempesta sertindolo", vi fu un nuovo trauma, e non di poco conto. Nel febbraio del 2007 una "nota" dell'Agenzia del Farmaco riguardante in primo luogo, ma non solo, l'aloiperidolo indicava la necessità (o, se preferite, l'obbligo) di non usare questo farmaco in pazienti con prolungamento dell'intervallo QT all'EKG e di monitorare questo intervallo durante la terapia ¹¹. Ma questo voleva dire che bisognava ottenere un ECG prima di iniziare la terapia e, soprattutto, misurare l'intervallo QT! Un problema non da poco per il mondo della psichiatria, soprattutto considerando l'ampio utilizzo dell'aloiperidolo nei contesti territoriali, non sempre adeguati dal punto di vista della strumentazione e considerata la compliance agli accertamenti, sempre variabile, dei pazienti psicotici.

Passano appena 4 anni e ci risiamo. Nell'agosto 2011 la FDA ¹² ha comunicato formalmente che l'antidepressivo citalopram, uno dei farmaci più noti appartenente alla classe degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), non doveva più essere usato a dosi superiori a 40 mg al giorno a causa del rischio di aritmie cardiache potenzialmente pericolose e veniva limitata a 20 mg al giorno la dose per i pazienti sopra i 60 anni. Questa notizia, disturbante di per sé, sembrava poter avere effetti a cascata su un altro SSRI indicato per il trattamento di episodi depressivi maggiori, l'escitalopram, di cui il citalopram è il racemo. In realtà questo non è mai avvenuto e anzi, il 28 marzo 2012, l'FDA ha emesso un comunicato di chiarimento riguardante anche il citalopram per il quale – a parziale modifica della prima comunicazione – specificava che, data l'importanza del farmaco per certi pazienti, il suo uso passava da "controindicato" a "non raccomandato" ¹³ nei pazienti con fattori di rischio per eventi aritmici. Sorprendentemente diversa è stata invece la posizione europea in merito: l'EMA, infatti, per citalopram mantiene tuttora le controindicazioni introdotte ad ottobre 2011 e nel dicembre 2011, pur non modificandone i range posologici, ha introdotto controindicazioni sovrapponibili anche per escitalopram ^{14 15}. È difficile comprendere e giustificare due posizioni così diverse tra due importanti agenzie per i farmaci.

È evidente come l'insieme di messaggi, in parte anche contraddittori, non possa non suscitare dubbi, allarmi, confusione e preoccupazione tra gli psichiatri che si trovano un po' come tra l'incudine e il martello, tra pazienti realmente bisognosi di cure efficaci e farmaci il cui uso va gestito all'interno di regole sempre più complicate.

È per cercare di fare, se possibile, un po' di chiarezza in questa importante area di confine tra psichiatria e cardiologia che abbiamo deciso di fare questa revisione critica. Dopo avere impostato, sia pure sommariamente il proble-

ma, cercheremo di chiarire quegli aspetti, probabilmente meno chiari per chi non si occupa quotidianamente di aritmie cardiache, legati al rapporto tra intervallo QT e rischio di morte cardiaca improvvisa, e cioè la proaritmia da farmaci.

Discuteremo poi alcune più o meno inevitabili evoluzioni nell'uso dei farmaci antidepressivi e cercheremo infine di fare un quadro realistico e non privo di buon senso sulla farmacopea disponibile.

Intervallo QT

L'intervallo QT è la durata totale del processo di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare: comincia con l'inizio della depolarizzazione ventricolare (onda Q) e termina con il completamento della ripolarizzazione (onda T) (Fig. 1). L'intervallo QT deve essere corretto per la frequenza cardiaca (QTc), in quanto esso si riduce quando questa aumenta (riduzione dell'intervallo R-R). Le frequenze cardiache superiori a 90-100 b/min o inferiori a 50 b/min tendono a sovra- o a sottostimare la durata dell'intervallo QT.

Il prolungamento dell'intervallo QT può essere associato allo sviluppo di una tachicardia ventricolare, denominata "a torsione di punta" (TdP) per la sua morfologia, che può causare sincope e può degenerare in fibrillazione ventricolare e morte improvvisa. Il prolungamento dell'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca rappresenta attualmente il principale marker surrogato di

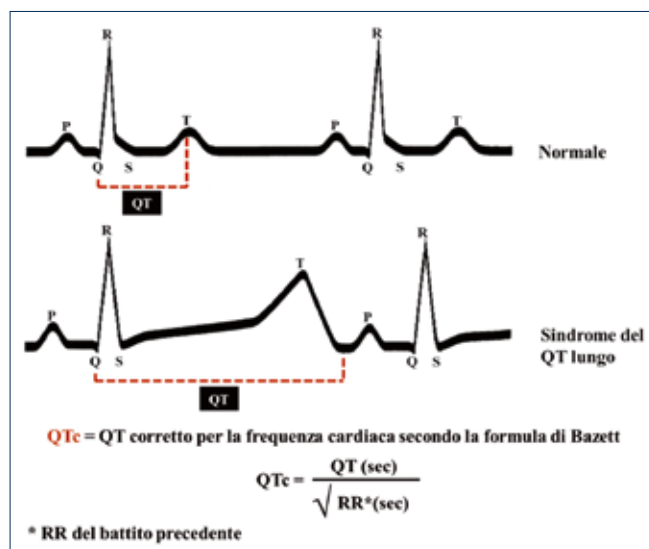


FIGURA 1. Disegno illustrante la differenza tra un intervallo QT normale e uno prolungato. Si noti la formula di Bazett per il calcolo del QTc. *Drawing showing the difference between a normal and a prolonged QT interval. Note Bazett's formula for the calculation of QTc.*

rischio per queste pericolose tachicardie ventricolari. Un QTc \geq 500 ms, corrispondente a un aumento di circa 60 ms rispetto al limite superiore dell'intervallo QT, è considerato un importante fattore di rischio per "torsioni di punta" (Tab. I).

TABELLA I.
Valori di QTc suddivisi in base al sesso. *QTc values according to gender.*

Valori di QTc	Maschi adulti	Femmine adulte
Normale	< 440 msec	< 460 msec
Borderline	441 – 450 msec	461 – 470 msec
Prolungato	> 451 msec	> 471 msec

Proaritmia da farmaci

Negli ultimi 20-25 anni è diventato chiaro che l'uso di numerosi farmaci, cardiovascolari e non, può essere responsabile anche di casi di morte improvvisa e inattesa attraverso un effetto proaritmico. Il problema maggiore è quello di una proaritmia associata a farmaci non-cardiovascolari quali antistaminici, antibiotici, pro-cinetici, antidepressivi e antipsicotici. È evidente come non sia accettabile che un paziente si curi per un raffreddore da fieno o per una tonsillite acuta e rischi di morire improvvisamente perché ha assunto una certa medicina. Questa considerazione si applica entro certi limiti anche ai pazienti affetti da schizofrenia, da psicosi e da depressione: malgrado la nota associazione tra queste patologie e un eccesso della mortalità, non solo per suicidio, appare infatti non giustificata una qualsiasi terapia che, somministrata alla posologia indicata, abbia un anche sia pur modesto potenziale letale.

Entrando nello specifico di questo articolo, cioè nel tema delle sequele cardiologiche possibilmente indotte dai farmaci antidepressivi, è noto da anni che alcuni di essi possono prolungare l'intervallo QT e, come rara conseguenza di questo evento, possono causare episodi aritmici tali da produrre un arresto cardiaco.

Per inquadrare il tema dei rapporti tra farmaci antidepressivi, allungamento dell'intervallo QT e rischio di morte improvvisa in modo corretto e speriamo comprensibile svilupperemo all'interno dell'articolo i problemi, reali o presunti tali, inerenti al potenziale di proaritmie minacciose per la vita in corso di trattamento con farmaci antidepressivi. Inquadreremo poi le misure più appropriate per ridurre tali rischi, concludendo con alcune raccomandazioni di strategia clinica e di management.

Iniziamo ora con una breve revisione dei meccanismi che stanno alla base della proaritmia più pericolosa, la TdP, esaminando anche cosa accomuna tra loro farmaci tanto diversi; vedremo poi quando farmaci che hanno

il potenziale di allungare l'intervallo QT costituiscono un pericolo reale e come questi pericoli possano essere minimizzati.

Proaritmia da farmaci – La presentazione clinica

Per quando riguarda la storia clinica, nella maggior parte dei casi si ha a che fare con pazienti con patologie varie, anche assai modeste, che spesso dopo solo pochi giorni di trattamento a un dosaggio terapeutico sviluppano un grave episodio aritmico. La brevità della terapia e le posologie utilizzate suggeriscono che nella gran parte dei casi si tratti di una risposta idiosincrasica di tipo individuale, propria cioè di soggetti apparentemente normali, ma con una propensione spontanea – verosimilmente su base genetica – a manifestare aritmie importanti in risposta all'esposizione a determinati farmaci somministrati a dosi corrette. Se esiste un ECG precedente alla terapia, esso si rivela per lo più normale.

Se il paziente sopravvive, gli ECG effettuati entro poche ore dall'episodio aritmico mostrano, quasi sempre, un intervallo QT molto allungato che tende poi a normalizzarsi dopo la sospensione del farmaco implicato. Quando l'episodio aritmico avviene in persone che erano in terapia da parecchio tempo, molto spesso è possibile riconoscere dei fattori precipitanti. Tra questi, i più comuni sono un'infezione gastrointestinale accompagnata a diarrea e l'uso di diuretici: entrambi queste condizioni producono ipopotassiemia e, come vedremo più avanti, ciò spiega bene la facilitazione della pro aritmia.

Per quanto riguarda i fattori che predispongono al rischio di TdP, essi comprendono il sesso femminile, la presenza di cardiopatie organiche, l'età avanzata e un modesto peso corporeo¹⁶. L'implicazione pratica di questi generici fattori di rischio è che, in caso di prescrizione di farmaci che bloccano la corrente di potassio nota come I_{Kr} (v. oltre) a pazienti con queste caratteristiche, è necessaria una cautela maggiore del solito.

La torsione di punta – Le basi elettrofisiologiche

Tra i diversi tipi di aritmia da farmaci, quello attinente al reale rischio di morte cardiaca improvvisa, è rappresentato dalla TdP (Fig. 2). Questa tachicardia ventricolare polimorfa, detta "a torsione di punta" per il suo peculiare aspetto morfologico all'ECG, nella sua forma meno grave termina spontaneamente in 5-30 secondi, dopo aver dato luogo a una breve vertigine o a una sincope. Nella sua forma più grave essa degenera invece rapidamente in fibrillazione ventricolare e quindi in morte improvvisa, a meno che non vi sia un pronto intervento di defibrillazione. La TdP inizia generalmente in presenza di un intervallo QT prolungato, solitamente oltre i 500 ms, ed è frequentemente preceduta dalla sequenza nota come corto-lungo-corto. Questa sequenza comprende una

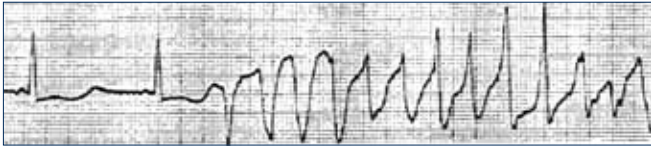


FIGURA 2.
Esempio di torsione di punta. *Example of torsades de pointes.*

pausa che allunga ulteriormente l'intervallo QT e facilita il raggiungimento di soglia da parte di un'attivazione elettrica nota come "early after depolarization" (EAD), che può dar inizio ad una tachicardia ventricolare con il meccanismo noto come "triggered activity" (Fig. 3). Le aritmie che dipendono da questo meccanismo vanno sotto il nome di Sindrome del QT Lungo (LQTS) acquisita. Il fatto che la TdP raramente compaia quando il QTc è inferiore a 500 ms ha notevole importanza pratica, in quanto un aumento di 10-15 ms in un soggetto con QTc normale prima della terapia ha scarsissime probabilità di scatenare aritmie pericolose. La situazione cambia ovviamente se il paziente è portatore di alterazioni genetiche, peraltro non comuni, che predispongono a risposte abnormi in presenza di farmaci che bloccano la corrente I_{Kr} (v. sotto). Il meccanismo d'azione comune a tutti i farmaci che possono provocare TdP è costituito dal blocco della corrente ripolarizzante al potassio nota come I_{Kr} (Fig. 4). Questa corrente è una delle più importanti nel far completare il processo di ripolarizzazione ventricolare e il suo blocco, parziale o totale, si traduce in un allungamento della durata del potenziale d'azione e quindi nella durata dell'in-

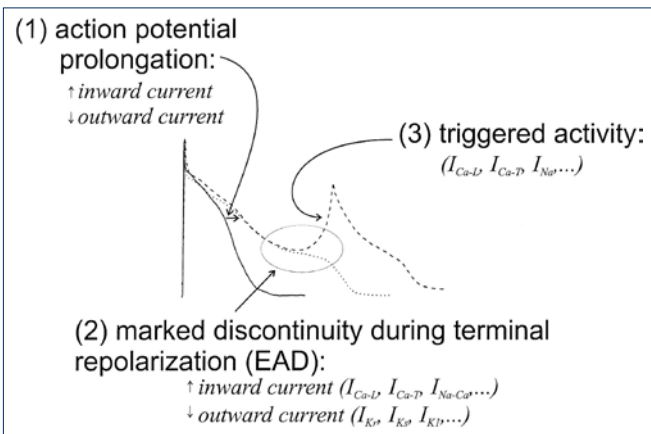


FIGURA 3.
Possibili meccanismi ionici sottostanti al prolungamento del potenziale d'azione, alle depolarizzazioni precoci e alla "triggered activity" (da Roden et al., 1996) ¹⁷. *Possible ionic mechanisms underlying prolongation of action potential, early depolarizations and "triggered activity" (from Roden et al., 1996) ¹⁷.*

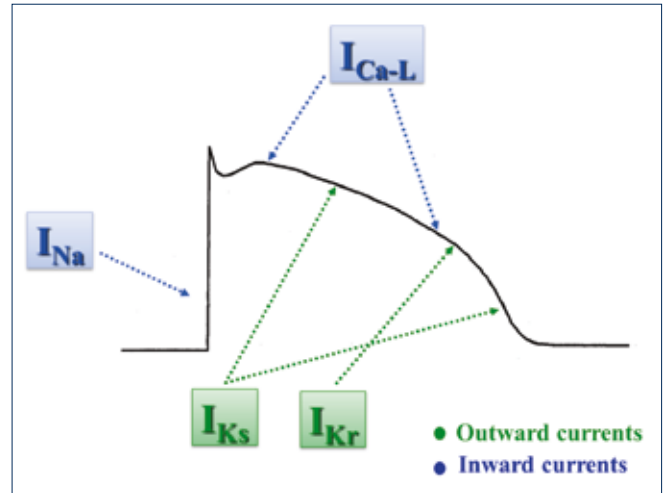


FIGURA 4.
Relazione tra il potenziale d'azione e le singole correnti ioniche. *Relationship between action potential and individual ionic currents.*

tervallo QT. Tale allungamento rappresenta il passaggio essenziale che predispone all'insorgenza della TdP ed è quindi evidente come ogni farmaco che abbia fra le sue azioni farmacologiche quella di bloccare la corrente I_{Kr} abbia anche la potenzialità di causare TdP. Nel nostro caso, purtroppo, un ampio numero di farmaci utili in psichiatria ha – in misura maggiore o minore – un'attività di blocco della corrente I_{Kr} .

La torsione di punta – Le basi genetiche e cliniche

Il blocco della corrente I_{Kr} non è sempre e soltanto un'alterazione acquisita. Non infrequentemente può rappresentare un'alterazione congenita: è questo il caso della LQTS congenita. La LQTS, sindrome che costituisce probabilmente la prima causa di morte improvvisa sotto i vent'anni, è caratterizzata da un prolungamento dell'intervallo QT e dalla predisposizione ad aritmie maligne particolarmente in associazione con stress fisico ed emotivo ^{18,19}. È una malattia familiare, anche se esistono casi isolati, e ben 13 geni-malattia sono stati identificati negli ultimi 15 anni ¹⁹. Quasi tutti i geni responsabili per la LQTS codificano canali ionici coinvolti nel controllo della durata del potenziale d'azione delle cellule cardiache. Alterazioni di questi canali, riducendo o aumentando le correnti ioniche al sodio, al potassio e al calcio, possono prolungare il potenziale d'azione e quindi l'intervallo QT misurato sull'ECG di superficie. La corrente I_{Kr} è ridotta nella variante genetica della LQTS nota come LQT2 ¹⁹ ed è dovuta a mutazioni sul gene HERG. L'ipotassiemia, facilitata ad esempio da situazioni banali quali una diarrea od un uso di diuretici, ha un ulteriore

effetto di allungamento dell'intervallo QT e quindi incrementa la possibilità di insorgenza di TdP. Mutazioni sul gene *HERG* producono una riduzione, di entità variabile a seconda della specifica mutazione, della corrente I_{Kr} e di conseguenza un allungamento permanente dell'intervallo QT e, quindi, un aumento altrettanto permanente del rischio di aritmie fatali che caratterizza per l'appunto la Sindrome del QT Lungo¹⁹. I farmaci che bloccano in modo più o meno importante la corrente I_{Kr} usati in psichiatria sono molti²⁰.

Qual è il possibile e probabile punto di contatto tra la Sindrome del QT Lungo congenita e quella acquisita? In fondo, il numero di pazienti affetti da LQTS è modesto in quanto la prevalenza della malattia è di 1 caso su 2,000 nati vivi²¹ e non potrebbe spiegare la non trascurabile frequenza (2-4%) con la quale certi farmaci possono produrre TdP. D'altro canto, i pazienti che sopravvivono a questi episodi di proaritmia mostrano nelle settimane successive all'evento un intervallo QT sostanzialmente normale o borderline. L'interpretazione che oggi appare come la più verosimile è quella proposta oltre 30 anni fa²². E cioè che un certo numero di casi di QT Lungo da farmaci possa rappresentare una forma frustra di LQTS avendo i pazienti una predisposizione genetica simile qualitativamente a quella della LQTS congenita, ma più modesta quantitativamente e che, a causa di questa predisposizione, essi rispondano a determinati farmaci con allungamenti paradossi dell'intervallo QT e con propensione ad aritmie maligne. Abbiamo poi confermato che casi tipici di TdP o di arresto cardiaco causati da farmaci bloccanti la corrente I_{Kr} avvengono proprio in persone con forme silenziose di LQTS²³ o in persone con mutazioni o polimorfismi tali da poter ridurre le correnti ripolarizzanti al potassio²⁴.

È quindi legittimo concludere che una parte dei soggetti che risponde con un eccessivo prolungamento dell'intervallo QT e con un alto rischio di TdP al trattamento con farmaci usati senza problemi in un grande numero di pazienti abbia una predisposizione genetica a tali risposte. Su questa base è logico prevedere che la messa a punto di microchip ad hoc per l'esclusione di mutazioni in una serie di geni candidati potrà consentire, se e quando la loro acquisizione diverrà facile, rapida e a basso costo, uno screening molecolare routinario per ridurre la probabilità di trattare certi soggetti con farmaci potenzialmente pericolosi per loro. L'implicazione pratica al momento attuale, però, è che quando si usano farmaci in grado di bloccare parzialmente la corrente I_{Kr} è opportuno che nelle prime settimane di terapia venga monitorato l'intervallo QT per rilevare eventuali pericolosi allungamenti.

Farmaci antidepressivi, intervallo QT e torsione di punta

I farmaci antidepressivi sui quali è opportuno soffermarsi sono principalmente rappresentati dagli SSRI e dagli inibitori del reuptake di serotonina e noradrenalina (SNRI) in quanto esse rappresentano le terapie di utilizzo più frequente.

Gli effetti sul sistema cardiovascolare di molecole di generazione precedente, come gli inibitori delle monoamino-ossidasi o gli antidepressivi triciclici, hanno rappresentato in passato la maggior barriera all'utilizzo di questi composti, tanto da limitarne l'uso alle forme di depressione più resistenti. Infatti, gli antidepressivi triciclici oltre ad esercitare un'azione di inibizione sia della ricaptazione della noradrenalina sia della serotonina, presentano un'azione anticolinergica, alfa-adrenergica e antistaminergica che è di per se responsabile di tutta una serie di effetti collaterali: ipotensione ortostatica, stipsi, ritenzione urinaria, problemi cognitivi, visione offuscata, aumento ponderale, sonnolenza. Ancora più importante, e direttamente attinente alla nostra analisi, è la loro azione di blocco della corrente ripolarizzante al potassio I_{Kr} , causa dei problemi cardiaci. Per effetto di questo blocco di I_{Kr} i pazienti trattati con questi farmaci, e in particolare con amitriptilina, maprotilina e nortriptilina mostrano aumenti anche significativi nella durata dell'intervallo QT²⁵.

Passiamo ora a fare una panoramica sulla tollerabilità cardiovascolare degli SNRI (duloxetina e venlafaxina) e degli SSRI (sertralina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina). Infine, poiché l'ultima tempesta regolatoria ha riguardato il citalopram, ci soffermeremo di più su questo farmaco e sul suo S-enantiomero attivo, l'escitalopram, attualmente indicato come terapia *gold standard* anche per le forme di depressioni gravi²⁶.

Per la loro azione mista, serotoninergica e noradrenergica, gli SNRI possono esporre il paziente a possibili eventi ipertensivi, generalmente dose-dipendenti e che richiedono un'attenzione specifica quando somministrati a pazienti a rischio di patologie cardiovascolari. Per venlafaxina si deve prestare cautela con i pazienti con condizioni preesistenti che possano essere compromesse da un aumento della frequenza cardiaca. Per quanto riguarda la duloxetina i dati emergenti da 42 studi coinvolgenti oltre 8500 pazienti non suggeriscono l'esistenza di rischi cardiovascolari significativi²⁷.

Più controversi i dati sulla venlafaxina, in quanto esistono studi indicanti sia aumentato rischio cardiovascolare (tachicardia, ipertensione e prolungamento dell'intervallo QT)²⁸ sia assenza di tale rischio²⁹. Sono stati riportati casi specifici che indicano una diretta associazione tra terapia con venlafaxina e chiaro prolungamento dell'intervallo QT³⁰.

Potenzialmente molto importanti sono i dati della Medicina Legale inglese che indicano una mortalità simile (12 per 1 milione di prescrizioni) sia per venlafaxina sia per gli antidepressivi triciclici, mentre essa è assai più bassa (1.9 per 1 milione di prescrizione) per gli SSRI³¹. Tuttavia questi dati hanno il limite di non tenere conto dei diversi livelli di gravità clinica della depressione, con la controparte di comportamenti suicidari.

Per quanto riguarda il citalopram, l'FDA nell'agosto 2011 aveva lanciato un "warning" indicando che non doveva essere usato a dosi superiori a 40 mg al giorno in quanto poteva causare anomalie elettriche cardiache potenzialmente pericolose¹². Veniva poi specificato che il riferimento riguardava il prolungamento dell'intervallo QT con il conseguente rischio di tachicardie ventricolari del tipo TdP. Come detto all'inizio, questo "warning" è stato di recente modificato per affermare che, per quanto l'uso del citalopram debba essere evitato se possibile in certi pazienti per il rischio di prolungamento dell'intervallo QT, perfino per i pazienti affetti dalla Sindrome del QT Lungo il farmaco passava da "controindicato" a "non raccomandato" poiché vi sono dei pazienti senza alternative terapeutiche che possono trarre beneficio da basse dosi di citalopram. Infine la dose massima raccomandata di citalopram oltre i 60 anni di età veniva a portata a 20 mg al giorno¹³.

Dati gli stretti rapporti tra citalopram ed escitalopram, l'attenzione si è poi spostata su quest'ultima molecola. Per i due farmaci sono disponibili i dati di due studi, di disegno sovrapponibile, sugli effetti sull'intervallo QT di dosi equivalenti di citalopram (n = 119) e di escitalopram (n = 113)^{32,33}. Nonostante la numerosità relativamente limitata, i risultati sono importanti poiché mostrano che mentre con 40 mg di citalopram l'aumento medio di QTc (QT corretto per la frequenza cardiaca) atteso è di 12,6 ms (con il 90esimo percentile superiore a 14,3 ms) con 20 mg di escitalopram l'aumento medio di QTc atteso è di soli 6,6 ms (con il 90esimo percentile superiore a 7,9 ms). In altre parole, l'aumento di QT prodotto da escitalopram è assolutamente modesto e in un range di sicurezza, posto ovviamente che il QTc di partenza dei soggetti trattati sia inferiore a 500 ms¹³. E questo naturalmente implica il conoscere il QTc dei pazienti da trattare o, come minimo, verificarne la durata dopo 7-10 giorni di terapia¹¹.

I due studi, classificati come *Thorough QT Study* (TQT) sono stati condotti secondo le linee guida ICH E14³⁴, che regolamentano la valutazione clinica pre-registrazione delle nuove molecole non anti-aritmiche, col fine di indirizzarne le successive fasi di sviluppo clinico, relativamente al rischio di prolungamento dell'intervallo QT e al potenziale proaritmico. È corretto notare come, per quanto l'allungamento dell'intervallo QT sia stato riportato per altri SSRI, solo per citalopram ed escitalopram

sono stati effettuati rigorosi studi TQT per quantificare l'entità dell'effetto.

Per quanto riguarda gli SSRI, seppure con alcune differenze tra le diverse molecole della classe³⁵, essi rappresentano certamente le molecole di prima scelta per il trattamento della depressione e dei principali disturbi dello spettro ansioso, in ragione del loro buon profilo di tollerabilità. In generale, infatti, la scelta terapeutica non può prescindere da una valutazione globale, sia di efficacia ma anche di aderenza, tollerabilità e sicurezza.

L'aspetto cardiovascolare attrae la maggiore attenzione, ma deve essere considerato in tutte le sue sfaccettature, perché è più articolato di quanto il recente focus sul prolungamento dell'intervallo QT possa far pensare.

Si consideri per esempio l'implicazione clinica che ha la diversa azione degli SSRI a livello del complesso del citocromo CYP450, in particolare sull'isoenzima 2D6, che metabolizza, tra gli altri, farmaci piuttosto comuni nella gestione delle problematiche ipertensive e aritmiche come i betabloccanti o alcune classi di antiaritmici^{36,37}. Per paroxetina e fluoxetina, potenti inibitori di questo isoenzima, sono stati riportati aumenti dei livelli plasmatici dei beta-bloccanti metoprololo e propanololo con la conseguenza di bradicardie importanti. Inoltre, sono stati osservati aumenti dei livelli di concentrazione di antipsicotici, tra cui risperidone e clozapina – farmaci di cui sono noti gli effetti di prolungamento dell'intervallo QT³⁷ –, anche fino al 50%.

Escitalopram e citalopram al contrario non hanno rilevanti interazioni a livello di CYP450 e questo li rende particolarmente indicati nei pazienti in politerapia per problematiche di comorbidità internistica e cardiologica³⁷⁻³⁹.

Farmaci antidepressivi e altre vulnerabilità cardiovascolari

Per quanto la TdP costituisca l'attuale oggetto privilegiato delle preoccupazioni delle agenzie regolatorie e delle industrie farmaceutiche per quanto riguarda la sicurezza degli antidepressivi a livello cardiaco, è evidente che uno scenario di riferimento incentrato soltanto sulle possibili conseguenze dell'allungamento dell'intervallo QTc sia pericolosamente fuorviante e limitativo per il clinico.

Pertanto, appare necessario inquadrare il problema dell'allungamento dell'intervallo QT all'interno di un contesto più allargato e comprensivo che inglobi anche questi elementi di interesse cardiologico.

Ad esempio, anche l'aumento di peso durante il trattamento con antidepressivi ha notevoli implicazioni per la salute cardiovascolare. Tra gli antidepressivi sono state evidenziate importanti differenze di rischio di aumento ponderale con molecole quali amitriptilina, mirtazapina e, all'interno della classe degli SSRI, la paroxetina, associate a un rischio significativamente superiore^{39,40}. L'au-

mento ponderale e l'obesità sono associate all'insorgenza di diabete mellito di tipo II, ipertensione e dislipidemia, tutte cause di aumento di rischio di malattia ischemica coronarica ⁴¹. Alcuni studi hanno suggerito che anche un modesto aumento nel peso (5-8 kg o 4-10% del peso corporeo) può, negli adulti, aumentare il rischio di malattia coronarica ⁴².

L'incremento ponderale indotto da antidepressivi, oltre ad aumentare la morbilità e mortalità legate all'obesità e ai disturbi metabolici correlati, può esercitare un effetto negativo sulla compliance al trattamento del paziente e sugli outcome psichiatrici della terapia ⁴³. I pazienti obesi (BMI > 30) riportano, con una frequenza quasi doppia dei pazienti non obesi, una tendenza a non assumere regolarmente le dosi dei farmaci a loro prescritti ⁴⁴. L'aumento di peso può quindi non solo compromettere la salute fisica dei pazienti, ma può condurre a riacutizzazioni della malattia dovute alla non compliance al trattamento. Per converso, soprassedere sull'inserimento di un'ideale terapia antidepressiva per timore di effetti collaterali può peggiorare anche la condizione metabolica e cardiovascolare del paziente, già gravata dagli effetti della patologia stessa.

Da un punto di vista clinico, quando si parla di potenziali effetti degli antidepressivi a livello cardiaco, non si può poi prescindere dal prendere in considerazione un altro aspetto importante, e cioè che la depressione stessa, così come i disturbi d'ansia, ha un impatto negativo a livello cardiovascolare. Nei pazienti depressi vi è un rischio doppio di sviluppare un evento coronarico, per i pazienti con disturbi d'ansia il rischio è stato stimato del 26% in più ^{45 46}. Inoltre i pazienti depressi sono esposti anche ad altri fattori di rischio, in particolare diabete, disturbi metabolici, obesità e fumo che vanno a sommarsi all'effetto che alcuni farmaci psicotropi hanno sull'asse metabolico-cardiovascolare ^{47 48}. La depressione rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo delle malattie cardiovascolari, così come la presenza stessa di depressione non trattata in comorbidità aumenta significativamente il rischio di ospedalizzazione e di morte per pazienti con preesistenti cardiopatie ⁴⁹. Inoltre, fattori comportamentali, immediatamente conseguenti all'inizio della sintomatologia, in primo luogo la mancata astensione dal fumo e la conduzione di uno stile di vita non adeguato sono estremamente frequenti nei pazienti depressi e condizionano il già delicato equilibrio cardiometabolico del paziente affetto da depressione ^{50 51}.

Si comprende, quindi, come non si possa prescindere dall'impostare un efficace e adeguato trattamento della depressione per ridurre, tra l'altro, il rischio di insorgenza o peggioramento di patologie cardiache. La scelta andrà ovviamente fatta privilegiando quelle molecole per le quali il rapporto rischio-beneficio sia stato studiato accuratamente e appaia più favorevole.

Conclusioni

In primo luogo va detto con chiarezza che la recente nota dell'EMA, che metteva sullo stesso piano i farmaci antidepressivi citalopram ed escitalopram, non è sostenuta da dati oggettivi come dimostrato dall'analisi degli studi TQT (sopra descritti). Per questa ragione, in assenza di solide basi razionali, non ci è possibile dividerne il messaggio. Detto questo, valgono ovviamente tutte le cautele espresse precedentemente e in queste conclusioni. Da quanto riportato finora appare evidente che lo psichiatra non può più permettersi di ignorare che i farmaci antidepressivi possono anche indurre importanti effetti collaterali a livello cardiovascolare e che, conseguentemente, deve prendere confidenza con termini quali "torsione di punta", "intervallo QT", "QTc", "corrente I_{Kr}", "ipertrigliceridemia", "sindrome metabolica" e "insulina serica", nell'ambito del proprio processo decisionale. Va anche ricordato come la depressione stessa si associ a maggiori probabilità di alterazioni cardiovascolari, spesso diretta conseguenza della malattia stessa. Pertanto, un trattamento farmacologico efficace e mirato diventa fondamentale per migliorare i sintomi depressivi favorendo contemporaneamente la prognosi di pazienti con problematiche cardiovascolari.

Per adeguarsi a questa nuova realtà e giungere a scelte terapeutiche responsabili è opportuno che lo psichiatra informi ad alcuni riferimenti essenziali il proprio processo decisionale per la cura di pazienti affetti da disturbi dello spettro depressivo. Il rischio cardiovascolare associato al trattamento con farmaci antidepressivi deve essere valutato in modo globale, cioè tenendo conto dell'intera gamma di complicanze dirette e indirette che si possono instaurare a breve o a lungo termine a carico di questo sistema. Nessuno dei farmaci antidepressivi disponibili è virtualmente privo di effetti collaterali a carico del sistema cardiovascolare: conseguentemente non esiste un farmaco antidepressivo di elezione assoluta in caso di pazienti con un qualsiasi rischio cardiovascolare. I vari farmaci antidepressivi presentano discrete differenze farmacologiche per quanto riguarda l'induzione di peculiari effetti collaterali cardiovascolari quali, in particolare, l'allungamento dell'intervallo QT, l'aumento di peso, l'iperlipidemia, l'ipercolesterolemia e il diabete: è quindi possibile, almeno a grandi linee, pianificare scelte farmacologiche discretamente individualizzate in funzione delle caratteristiche di vulnerabilità di ogni singolo paziente.

La vulnerabilità agli effetti collaterali cardiovascolari è da intendersi non come generalizzata a tutti i candidati a una terapia con farmaci antidepressivi ma, piuttosto, come concentrata in una minoranza di casi con una specifica predisposizione.

Esiste oggi l'indicazione affinché lo psichiatra proceda

a una valutazione del rischio cardiovascolare che deve essere attuata sistematicamente al momento di iniziare una terapia con farmaci antidepressivi e riveduta periodicamente per tutta la durata del trattamento. Schematizzando, lo screening può essere ricondotto ad un albero decisionale di tre tappe sequenziali.

La prima tappa, rivolta a tutti i pazienti, comprende l'accurata indagine anamnestica individuale e familiare circa le più comuni patologie cardiovascolari e l'accertamento, anche con domande esplicite, di pregressi episodi di lipotimia, svenimento e sincope, di parenti affetti dalla Sindrome del QT Lungo o morti improvvisamente e, ancora, di terapie con farmaci di qualsiasi tipo in grado di promuovere uno o più fattori di rischio cardiovascolare. La seconda tappa, rivolta a tutti i pazienti classificati in senso lato come potenzialmente vulnerabili, si basa sull'accertamento mediante un elettrocardiogramma e/o altre indagini di laboratorio per consentire l'approfondimento dei singoli fattori di rischio cardiovascolare.

La terza tappa, rivolta a tutti i pazienti risultati positivi nei due passaggi precedenti, implica il coinvolgimento del cardiologo e, se del caso, dell'internista per definire in modo non equivoco il rischio cardiovascolare attuale o a breve termine e l'opportunità di interventi ad hoc.

Ovviamente il momento della scelta del farmaco antidepressivo e dell'inizio del trattamento si deve collocare in modo variabile alla fine di una di queste tre tappe, in funzione dell'uscita del singolo paziente dal processo di screening e deve iscriversi all'interno di un processo decisionale più complesso nel quale il rischio cardiovascolare rappresenta una parte ma non il tutto. Da questo ne deriva che la scelta dell'antidepressivo debba sempre considerare il rapporto rischio/beneficio senza scadere in inutili allarmismi: una buona pratica clinica caratterizzata da controlli cardiovascolari, specie per pazienti nelle fasi più avanzate della vita, può consentire un management degli effetti collaterali di farmaci di prima battuta oramai riconosciuti come efficaci nel trattamento dei disturbi depressivi.

Conflitto di interessi

Il prof. Peter J. Schwartz è stato consulente e/o relatore in simposi sponsorizzati da Pfizer, Eli Lilly Italia SpA e Lundbeck.

Il prof. A. Carlo Altamura è stato consulente e/o relatore in simposi sponsorizzati da Roche, Merck, Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Janssen-Cilag e Lundbeck.

Bibliografia

- Schwartz PJ, Sacchetti E. *Farmaci antipsicotici, QT lungo, morte improvvisa e rischio cardiovascolare. Il cardiologo incontra lo psichiatra*. QUIP 2005;24:99-111.
- Barnett AA. *Safety concerns over antipsychotic drug, sertindole*. Lancet 1996;348:256-7.
- Glassman AH, Bigger JT Jr. *Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death*. Am J Psychiatry 2001;158:1774-82.
- Azarin JM, Kaladjan A, Fakra E, et al. *Sertindole for the treatment of schizophrenia*. Expert Opin Pharmacother 2010;11:3053-64.
- Cincotta SL, Rodefer JS. *Emerging role of sertindole in the management of schizophrenia*. Neuropsychiatr Dis Treat 2010;6:429-41.
- Sertindole NDA 20-644*. Rockville, MD: Food and Drug Administration, Psychopharmacological Drugs Advisory Committee 1996.
- Suspension of availability of Serdolect (sertindole)*. London, UK: Department of Health, Committee on Safety of Medicine, December 2, 1998.
- Kasper S. *Sertindole: safety and tolerability profile*. Int J Psych Clin Pract 2002;6(Suppl 1):S27-32.
- Moore N. *Higher cardiovascular mortality with sertindole in ADROIT: a signal not confirmed*. Int J Psych Clin Pract 2002;6(Suppl 1):S3-9.
- Haverkamp W, Eckardt L, Matz J, et al. *Sertindole: cardiac electrophysiological profile*. Int J Psych Clin Pract 2002;6(Suppl 1):S11-20.
- Agenzia Italiana del Farmaco. *Cardiotossicità dell'aloiperidolo. Le basi scientifiche delle disposizioni regolatorie*. BIF 2007;14:120-2.
- FDA Drug Safety Communication. *Celexa (citalopram hydrobromide): abnormal heart rhythms associated with high doses*. August 24, 2011.
- FDA Drug Safety Communication. *Celexa (citalopram hydrobromide) – Revised recommendations, potential risk of abnormal heart rhythms*. March 28, 2012.
- Nota informativa importante su associazione tra Seropram®/Elopram® (citalopram) (25/10/2011). <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-associazione-tra-seropram%C2%AE-elopram%C2%AE-citalopram-25102011>
- Nota informativa importante sull'utilizzo degli antidepressivi Cipralex®/Entact® (escitalopram) (05/12/2011). <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-sull%E2%80%99utilizzo-degli-antidepressivi-cipralex%C2%AE-entact%C2%AE-escitalopra>
- Roden DM. *Acquired long QT syndromes and the risk of proarrhythmia*. J Cardiovasc Electrophysiol 2000;11:938-40.
- Roden DM, Lazzara R, Rosen M, et al. *Multiple mechanisms in the long-QT syndrome. Current knowledge, gaps, and future directions. The SADS Foundation Task Force on LQTS*. Circulation 1996;94:1996-2012.
- Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. *The long QT syndrome*. Am Heart J 1975;89:378-90.
- Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. *Arrhythmogenic disorders of genetic origin: long QT syndrome: from Genetics to management*. Circ Arrhythm Electrophysiol 2012; in press.
- Kongsamut S, Kang J, Chen XL, et al. *A comparison of the*

- receptor binding and HERG channel affinities for a series of antipsychotic drugs. *Eur J Pharmacol* 2002;450:37-41.
- 21 Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009;120:1761-7.
- 22 Moss AJ, Schwartz PJ. Delayed repolarization (QT or QTU prolongation) and malignant ventricular arrhythmias. *Mod Conc Cardiovasc Med* 1982;51:85-90.
- 23 Napolitano C, Schwartz PJ, Brown AM, et al. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:691-6.
- 24 Yang P, Kanki H, Drolet B, et al. Allelic variants in long QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation* 2002;105:1943-8.
- 25 van Noord C, Straus SM, Sturkenboom MC, et al. Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:9-15.
- 26 Montgomery SA, Moller HJ. Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24:111-8.
- 27 Wernicke J, Lledó A, Raskin J, et al. An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine: findings from 42 placebo-controlled studies. *Drug Saf* 2007;30:437-55.
- 28 Howell C, Wilson AD, Waring WS. Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:192-7.
- 29 Mbaya P, Alam F, Ashim S, et al. Cardiovascular effects of high dose venlafaxine XL in patients with major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol* 2007;22:129-33.
- 30 Letsas K, Korantzopoulos P, Pappas L, et al. QT interval prolongation associated with venlafaxine administration. *Int J Cardiol* 2006;109:116-7.
- 31 Cheeta S, Schifano F, Oyefeso A, et al. Antidepressant-related deaths and antidepressant prescriptions in England and Wales, 1998-2000. *Br J Psychiatry* 2004;184:41-7.
- 32 Study CIT-PK-15. Evaluation of the effects of sequential multiple-dose regimens of citalopram on cardiac repolarization in healthy subjects. http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_CIT-PK-15_final.pdf
- 33 Study SCT-PK-21. Evaluation of the effects of sequential multiple-dose regimens of escitalopram on cardiac repolarization in healthy subjects. http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_SCT-PK-21_final.pdf
- 34 Guidance for Industry – ICH E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs - October 2005.
- 35 Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-Generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and r-fluoxetine *biol. Psychiatry* 2001;50:345-50.
- 36 Porcelli S, Fabbri C, Spina E, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes and antidepressant metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7:1101-15.
- 37 Spina E, Trifirò G, Caraci F. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. *CNS Drugs* 2012;26:39-67.
- 38 Tsai MH, Lin KM, Hsiao MC, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response. *Pharmacogenomics* 2010;11:537-46.
- 39 Baldwin DS, Reines EH, Guiton C, et al. Escitalopram therapy for major depression and anxiety disorders. *Ann Pharmacother* 2007;41:1583-9.
- 40 Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1259-72.
- 41 Nasrallah H, Newcomer J. Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:S7-14.
- 42 Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res* 2004;66:51-7.
- 43 Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:802-13.
- 44 O'Keane V, Frodl T, Dinan TG. A review of atypical depression in relation to the course of depression and changes in HPA axis organization. *Psychoneuroendocrinology* 2012 Apr 10 [Epub ahead of print].
- 45 Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:802-13.
- 46 Thombs BD, Bass EB, Ford DE, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med* 2006;21:30-8.
- 47 NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the identification and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. NIH publication no. 98-4083. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health 1998.
- 48 Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Weight, weight change and coronary heart disease in women: risk within the "normal" weight range. *JAMA* 1995;273:461-5.
- 49 Chamberlain AM, Vickers KS, Colligan RC, et al. Associations of preexisting depression and anxiety with hospitalization in patients with cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2011;86:1056-62.
- 50 Rosengren A, Wedel H, Wilhelmsen L. Body weight and weight gain during adult life in men in relation to coronary heart disease and mortality: a prospective population study. *Eur Heart J* 1999;20:269-77.
- 51 Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;99:2192-217.