

## AGGIORNAMENTI

# Farmaci e sindrome del QT Lungo

Il problema della morte improvvisa e senza causa apparente nei neonati e in età giovanile è stato a lungo spiegato come squilibrio funzionale del sistema nervoso autonomo<sup>1</sup>. Più di recente, tuttavia, la spiegazione è venuta nell'ambito delle *canalopatie*, disturbi della funzionalità dei canali ionici voltaggio-dipendenti, che sottendono l'attività elettrica in particolare dei neuroni e delle fibrocellule muscolari (box 1). Un rallentamento della ripolarizzazione delle cellule cardiache dovuto a modificazioni geniche di alcuni canali ionici determina, infatti, un prolungamento della durata del potenziale d'azione che possiamo rilevare come prolungamento dell'intervallo QT (*long-QT syndrome*, LQTS) nell'elettrocardiogramma (box 2). Attualmente sono state iden-

tificate mutazioni in grado di determinare LQTS in 6 geni che codificano per proteine-canale deputate al controllo di correnti sodio o potassio ed uno che codifica per una proteina del citoscheletro, l'ankirina B (box 3).

La LQTS è una condizione di rischio per episodi di sincope e per morte improvvisa ed è dovuta, in oltre il 90-95% dei casi, ad una disfunzione delle correnti ioniche al K<sup>+</sup> della fase 3 del potenziale d'azione (box 4). La disfunzione può avere una causa genetica o acquisita, come ad esempio un farmaco che inibisce uno dei canali al K<sup>+</sup>. Il polimorfismo che caratterizza l'espressione genotipica e fenotipica delle subunità proteiche costitutive di questi canali si manifesta in un continuum fra

## BOX 1 – I CANALI IONICI

I canali ionici si dividono in due grandi categorie: quelli attivati da un mediatore chimico (ligando-dipendenti) e quelli attivati da variazioni del potenziale di membrana (voltaggio-dipendenti). I primi mediano la risposta ai neurotrasmettitori, sia eccitatori sia inibitori. I secondi svolgono un ruolo fondamentale nell'attività elettrica di cellule nervose, muscolari e secernenti.

I canali ionici voltaggio-dipendenti sono strutture complesse, costituite dall'assemblaggio di diverse subunità peptidiche. Le fasi funzionali di un canale ionico voltaggio-dipendente sono classicamente tre: (i) fase di riposo; (ii) fase di attivazione o apertura del canale; (iii) fase di inattivazione. Il passaggio dalla fase d'inattivazione a quella di riposo è più o meno rapido ed è dipendente dalle modificazioni del potenziale di membrana connesse alla ripolarizzazione e/o dal fattore tempo.

Le subunità che costituiscono i canali ionici sono codificate da geni specifici e non sono esattamente le stesse in tutti gli individui. In genere i canali ionici voltaggio-dipendenti sono costituiti da subunità- $\alpha$  che delimitano il canale e contengono i sensori alle variazioni del potenziale di membrana, e da subunità- $\beta$  che coassemblano

con le  $-\alpha$  e ne modulano la funzionalità.

A parte alcune differenze specie-specifiche, all'interno della stessa specie esistono variazioni anche minime che possono non dare luogo a differenze funzionali apprezzabili e che costituiscono il polimorfismo genico. Mutazioni disfunzionali di un peptide possono dar luogo ad un complesso-canale con alterazioni funzionali di una o più fasi del ciclo. Secondo il tipo di mutazione, il deficit funzionale può essere più o meno evidente e manifestarsi soltanto in situazioni particolari. Questa condizione può manifestarsi come semplice "predisposizione" alla patologia, che può anche rientrare nell'ambito del polimorfismo, al di fuori delle mutazioni patologiche. Possiamo, quindi, immaginare come un continuum la variabilità interindividuale di isoforme peptidiche costitutive dei canali ionici e considerare la comparsa di sintomi come il confine fra normalità e patologia.

### Bibliografia consultata

1. Roden DM, Balsler JF, George Jr. AL, et al. Cardiac ion channels. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 431-75.
2. Yellen G. The voltage-gated potassium channel and their relatives. *Nature* 2002; 419: 35-42.

## BOX 2 – LQTS E CICLO DEPOLARIZZAZIONE-RIPOLARIZZAZIONE

Le canalopatie che determinano sincope e morte improvvisa hanno come caratteristica fondamentale il prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma e danno luogo alla *long-QT syndrome* (LQTS). L'intervallo QT misura la durata del ciclo depolarizzazione-ripolarizzazione del ventricolo e i limiti della sua durata sono contenuti entro valori che variano appena in base al sesso e vanno corretti in base alla frequenza. La correzione sulla base della frequenza dà il QTc. Un prolungamento dell'intervallo QT è pressoché sempre conseguente ad un problema di ripolarizzazione. La depolarizzazione di una cellula cardiaca ha due fasi: una rapida, determinata dall'attivazione dei canali  $Na^+$  ( $I_{Na}$ ) che dura 2 millisecondi; ed una lenta, determinata dall'attivazione dei canali L del

$Ca^{2+}$  ( $I_{Ca}$ ), che si inattivano molto lentamente. Fra le due correnti si inserisce una fase precoce di ripolarizzazione, determinata da due correnti di  $K^+$  ( $I_{to1}$ ,  $I_{to2}$ ), che condizionano le restanti fasi della ripolarizzazione e sono spesso alterate nello scompenso cardiaco. La seconda fase della ripolarizzazione, determinata da altre due correnti di  $K^+$ , è quella tardiva che costituisce la fase 3 del potenziale di azione cardiaco, determina il passaggio inattivazione  $\Rightarrow$  riposo dei canali al  $Na^+$  e conclude il periodo refrattario.

### Bibliografia consultata

Marbàn E. Cardiac channelopathies. Nature 2002; 415: 213-8.

normalità e patologia grave<sup>1,2</sup>. 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<sup>3</sup>. Un'alterazione genetica specifica può dar luogo ad un canale disfunzionale, che può rivelarsi semplicemente come maggiore sensibilità ad un farmaco o essere causa di tachiaritmie gravi. Nella maggior parte dei casi si tratta di soggetti portatori di un solo allele disfunzionale (eterozigoti). Nel raro caso di soggetti omozigoti, la disfunzionalità del canale si esprime nelle forme più gravi di patologia.

Fattore genetico o farmaco da soli non sono, peraltro, sufficienti a determinare il sintomo aritmia. Fattori aggiuntivi o concause che interferiscono con la ripolarizzazione possono essere eventi ipossici, l'ipopotassiemia o una lunga pausa che precede la depolarizzazione<sup>1</sup>. Un rallentamento della ripolarizzazione, o fase 3 del potenziale di azione, 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, più elevato è il rischio. Il fenomeno è definito "post-depolarizzazione precoce" e può dar luogo ad una salve di complessi elettrici di conformazione variabile (*torsades de pointes*, TdP), che può inter-

rompersi spontaneamente o trasformarsi in fibrillazione ventricolare<sup>1</sup>. Nel primo caso si avrà una sincope, nel secondo il rischio di morte improvvisa è elevatissimo. Non tutte le modificazioni geniche che possono causare morte improvvisa inducono TdP<sup>1</sup>. Questa forma di tachiaritmia è frequente quando la modificazione genica interessa una corrente al  $K^+$  in fase 3 (*LQT1*, *LQT2*, *LQTS*, *LQT6*). *LQT3*, connessa a modificazioni del gene che codifica per il canale al  $Na^+$  voltaggio-dipendente (*SCN5A*), si manifesta soprattutto come fibrillazione ventricolare<sup>1,4</sup>.

L'intervallo QT dovrebbe essere misurato manualmente, partendo dall'inizio del complesso QRS fino alla fine dell'onda T, preferibilmente utilizzando una derivazione dove sia netta la fine dell'onda T e dovrebbe rappresentare la media di 3-5 battiti<sup>5</sup>. Le onde U vanno considerate parte del complesso se è netta la fusione con l'onda T. In soggetti in trattamento con farmaci che prolungano l'intervallo QT, la misurazione deve essere effettuata durante il picco di concentrazione plasmatica del farmaco. L'intervallo QT dovrebbe essere corretto in base alla frequenza (QTc). Sono state proposte diverse formule di correzione\*, ma non è stato stabilito un metodo ottimale sulla base di studi prospettici, per cui non sono stati definiti criteri di preferenza. La correzione in base alla frequenza è particolarmente difficoltosa nella fibril-

\* Una formula frequentemente utilizzata in soggetti con ritmo sinusale di 50-90/min è quella di Bazett che misura gli intervalli in secondi e calcola QTc come il valore di QT diviso per la radice quadrata dell'intervallo tra due successive onde R:  $QTc = QT/\sqrt{RR}$ .

## BOX 3 – I GENI LQTS

Sette geni sono stati individuati come responsabili di LQTS, ciascuno identificato da un numero che segue l'ordine cronologico di individuazione del locus del gene LQTS e dal nome del gene implicato nella mutazione connessa a LQTS. *LQT1* è contenuto nel cromosoma 11, è denominato *KCNQ1* o *KVTLQT1* e codifica per le subunità- $\alpha$  del canale al  $K^+$  della corrente  $I_{Ks}$ . *LQT2* è contenuto nel cromosoma 7, è denominato *HERG* (*human ether-a-go-go related gene*) e codifica per le subunità- $\alpha$  del canale al  $K^+$  della corrente  $I_{Kr}$ . *LQT3* è contenuto nel cromosoma 3, è denominato *SCN5A* e codifica per la subunità- $\alpha$  del canale al  $Na^+$  della corrente  $I_{Na}$ . *LQT4* è contenuto nel cromosoma 4, è denominato *ANK2* e codifica per la proteina citoscheletrica ankirina B. *LQT5* è contenuto nel cromosoma 21, è denominato *KCNE1* o *MinK* e codifica per le subunità- $\beta$  del canale al  $K^+$  della corrente  $I_{Ks}$ . *LQT6* è contenuto nel cromosoma 21, è denominato *KCNE2* o *MiRP1* e codifica per le subunità- $\beta$  del canale al  $K^+$  della corrente  $I_{Kr}$ . *LQT7* è contenuto nel cromosoma 17, è denominato *KCNJ2* e codifica per il canale al  $K^+$  rettificante all'interno della corrente  $I_{Kir2,1}$ .

Sinora sono state identificate più di 150 mutazioni nei 7 geni, per il 95% a carico dei primi 3 geni e così distribuite: *LQT1* 43%, *LQT2* 45%, *LQT3* 7%. Il 2-3% dei soggetti tipizzati presenta 2 diverse mutazioni su geni LQT. Attualmente si ritiene che le modificazioni dei geni LQT identificate siano in grado di spiegare il 50% dei casi di LQTS. Le tre forme di LQTS più frequenti

sono state distinte anche in base a caratteristiche cliniche, inclusi i fattori scatenanti e il tracciato ECG. Ad esempio, l'attività fisica tende a scatenare eventi clinicamente rilevanti in soggetti con *LQT1*, gli stimoli auditivi in soggetti con *LQT2* ed il riposo in soggetti con *LQT3*. Ciascuna forma è stata caratterizzata in base al pattern ECG: l'onda T è di lunga durata in *LQT1*, è piccola e/o con indentatura in *LQT2* ed a lenta salita in *LQT3*. Ancora più rilevante è il rapporto fra genotipo ed eventi clinici importanti. Da uno studio effettuato su un ricco registro di soggetti con LQTS si è osservato che *LQT1* e *LQT2* presentano una più elevata frequenza di eventi cardiaci, ma *LQT3* ha la più elevata incidenza di episodi cardiaci letali.

### Bibliografia consultata

1. Vincent GM. The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death. *Annu Rev Med* 1998; 49: 263-4.
2. Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 2001; 104: 569-80.
3. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995; 92: 2929-34.
4. Clancy CE, Kurokawa J, Tateyama M, et al.  $K^+$  channel structure-activity relationship and mechanisms of drug-induced QT prolongation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43: 441-61.
5. Arthur JM. Long QT Syndrome. *JAMA* 2003; 289: 2041-4.
6. Al-Kathib SM, Allen LaPointe NM, Kramer JM, et al. What clinicians should know about QT interval. *JAMA* 2003; 289: 2120-7.

lazione atriale e quando sono presenti alterazioni della conduzione<sup>5</sup>.

Un'anamnesi familiare di morte improvvisa o episodi di sincope in età infantile o giovanile, specie se connessi a episodi di sforzo fisico o d'intensa emozione, dovrebbero porre al medico il dubbio diagnostico di LQTS genetica<sup>5</sup>. La diagnosi differenziale va fatta con sincopi di natura neurologica e comiziale. In assenza di disturbi elettrolitici, di un trattamento con farmaci noti per prolungare l'intervallo QT o di patologie cardiache in grado di alterare la ripolarizzazione, la diagnosi di LQTS può essere posta, con ragionevole certezza, con un QTc di 0,48 s nelle donne e di 0,47 s negli uomini<sup>1</sup>. I limiti del QTc all'interno dei quali una diagnosi di LQTS è possibile

sono 0,41-0,65 s, con un valore medio di 0,49 s. Se il QTc è 0,41 s nel maschio e 0,43 s nella femmina, la diagnosi di LQTS è abbastanza improbabile. Occorre però tenere presente che il 10% dei pazienti presenta inizialmente valori  $\leq 0,44$  s, cioè pressoché normali, ed il 30% di 0,45-0,47 s, cioè ai limiti alti della norma. In questi casi l'anamnesi e la presenza di un'onda T anomala<sup>1</sup> facilitano la diagnosi.

Criteri diagnostici analoghi possono essere utilizzati per la LQTS da farmaci. In questo caso solo l'anamnesi personale mantiene valore diagnostico. Soggetti non portatori di LQTS su base genetica, se esposti a farmaci che prolungano l'intervallo QT, possono sviluppare LQTS, con o senza TdP, o possono non sviluppare nemmeno

## BOX 4 – LQTS E CORRENTI IONICHE

Si conoscono due correnti al  $K^+$  ripolarizzanti tardive, la  $I_{ks}$  e la  $I_{kr}$ . I canali ionici che le determinano sono composti dall'aggregazione di 4 subunità- $\alpha$  principali omologhe, che costituiscono il canale propriamente detto, e da 4 subunità- $\beta$  che modulano la funzionalità del complesso.

La corrente  $I_{ks}$  (s: *slow*) è prodotta da un canale che si attiva ed inattiva lentamente. Le subunità- $\alpha$  codificate dai geni *KVLQT1*, delimitano il canale e, sotto stimolazione simpatica, possono essere fosforilate; in tale forma la loro attivazione è più rapida, mentre l'inattivazione avviene lentissima. Questo fatto determina l'instaurarsi di una corrente ionica ripolarizzante di tipo continuo, che si mantiene attiva durante successive depolarizzazioni e spiega l'accorciamento dei potenziali d'azione nella tachicardia da stimolazione simpatica.

Soggetti portatori di isoforme disfunzionali dei geni *KVLQT1* (*LQT1*) e *MinK* (*LQT5*) vanno incontro ad episodi di sincope sotto sforzo o in occasione di intense emozioni. Gli omozigoti presentano anche sordità, poiché la secrezione del liquido endolinfatico è mediata da una corrente  $I_{ks}$  e la carenza di liquido comporta la degenerazione dell'organo del Corti, associata ad alto rischio di tachiaritmie ventricolari (sindrome di Jervell, Lange-Nielsen). Le alterazioni disfunzionali della corrente  $I_{ks}$  sembrano essere controllabili e prevenibili con l'uso di beta-bloccanti.

La corrente  $I_{kr}$  (r: *rapid*) è prodotta dal canale HERG  $K^+$  (*LQT2*). Il canale si attiva e disattiva con estrema rapidità e ciò comporta un'apertura massiva dei canali ed il passaggio di una corrente di  $K^+$  di brevissima durata ma sufficiente a determinare il tratto di discesa ripida della fase 3. I dati ottenuti dall'utilizzo di linee cellulari, in cui era stato inserito il gene *HERG* per testare l'interferenza di farmaci col canale HERG  $K^+$ , sono di difficile interpretazione, in quanto la corrente naturale dei cardiomiociti umani dipende anche dalla contemporanea espressione del gene modulatore *MiRP1* (*LQT6*).

Le modificazioni di *SCN5A* possono dar luogo: (i) ad un canale al  $Na^+$  che non inattiva rapidamente, con conseguente sbilanciamento a favore delle correnti in entrata durante la fase di plateau, ritardo nella ripolarizzazione, prolungamento della durata del potenziale d'azione e dell'intervallo QT e rischio di fi-

brillazione ventricolare (*LQT3*); (ii) ad un canale al  $Na^+$  che non si attiva regolarmente e che può produrre un tracciato ECG da blocco di branca o morte improvvisa per fibrillazione ventricolare (sindrome di Brugada). *LQT4* è stato di recente correlato con una modificazione del gene *ANK2* che codifica l'ankirina-B. Nella fibrocellula cardiaca l'ankirina-B connette, in un'unità funzionale compartimentalizzata, lo scambiatore sodio/calcio (NCX) e l'atipasi- $Na^+/K^+$ , inserite nel sarcolemma, con il recettore allo IP3, inserito nel reticolo sarcoplasmico, un complesso essenziale per prevenire l'eccessivo accumulo di  $Ca^{2+}$  nel sistema reticolo sarcoplasmico. Questo complesso funzionerebbe secondo la sequenza: (i) la pompa  $Na^+/K^+$ -ATPasi mantiene bassa la concentrazione di  $Na^+$  citoplasmatico ed elevata quella extracellulare; (ii) in questa condizione NCX esporta  $Ca^{2+}$  all'esterno e (iii) drena continuamente il  $Ca^{2+}$  in eccesso liberato nel citoplasma dal sistema reticolo-sarcoplasmico dall'attivazione del recettore IP3. La modificazione genica *LQT4* dà luogo ad un'ankirina-B disfunzionale che non compartimentalizza atipasi-NCX-recettore IP3 e, di conseguenza, consente un accumulo incontrollato di  $Ca^{2+}$  nel sistema reticolo-sarcoplasmico, con conseguenti bradicardia, prolungamento dell'intervallo QT e tachiaritmie.

### Bibliografia consultata

1. Vincent GM. The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death. *Annu Rev Med* 1998; 49: 263-4.
2. Arthur JM. Long QT Syndrome. *JAMA* 2003; 289: 2041-4.
3. Marks AR. Arrhythmias of the heart: beyond ion channels. *Nat Med* 2003; 9: 263-4.
4. Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003; 421: 634-9.
5. Roberts R, Brugada R. Genetics and arrhythmias. *Annu Rev Med* 2003; 54: 257-67.
6. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 101: 616-23.

LQTS<sup>3,4</sup>. Anche dopo correzione in base ad altri fattori che possono alterare l'intervallo QT, alcuni soggetti mostrano maggiore probabilità di altri di sviluppare LQTS ad una data dose di un farmaco. Questa osservazione ha indotto ad ipotizzare che alcuni soggetti siano geneticamente predisposti a sviluppare LQTS da farmaci<sup>1,7</sup>.

Recenti indagini suggeriscono che alcuni soggetti hanno una modificazione genica clinicamente silente, ma in grado di rivelarsi come prolungamento dell'intervallo QT in presenza di particolari farmaci. È importante notare che la maggior parte dei soggetti con LQTS acquisita non presenta episodi di TdP e che molti pazienti

che presentano episodi di TdP non mostrano un QT prolungato subito prima dell'evento. È evidente che un episodio di TdP è la risultante di diversi fattori, anche a rapida insorgenza e di breve durata, per ora difficili da prevedere<sup>5</sup>.

Fattori predisponenti al prolungamento dell'intervallo QT sono l'età avanzata, il sesso femminile, una bassa frazione di eiezione del ventricolo sinistro, l'ipertrofia del ventricolo sinistro, l'ischemia, la bradicardia, alterati valori elettrolitici, come l'ipopotassiemia e l'ipomagnesiemia.

Un elenco dei farmaci che prolungano l'intervallo QT si trova sul sito <http://www.torsades.org> (tabella I). L'elenco è regolarmente aggiornato in base

**Tabella I** – Farmaci e *torsades de pointes* (TdP).

1. Farmaci associati a rischio di TdP	2. Farmaci potenzialmente associati a rischio di TdP	3. Farmaci da evitare in pazienti affetti da LQTS
Farmaci che, di solito, sono riconosciuti capaci, dalle autorità regolatorie, di aumentare il rischio di TdP.	Farmaci che, secondo alcune segnalazioni, sono associati a TdP ma per i quali mancano chiare evidenze di correlazione ad un aumento del rischio di TdP.	Farmaci da evitare nei pazienti con sospetta diagnosi o a cui sia stata diagnosticata LQTS congenita (i farmaci delle liste 1 e 2 sono compresi anche nella lista 3)
Aloperidolo Amiodarone* Arsenico triossido Chinidina* Clorpromazina Claritromicina Disopiramide* Domperidone Droperidolo Eritromicina* Ibutilide* Metadone* Pentamidina* Pimozide* Procainamide Sotalolo* Tioridazina	Amantadina Azitromicina Cloralio idrato Dolasetron Felbamato Flecainide Foscarnet Granisetron Indapamide Isradipina Levofloxacina Litio Moexipril + idroclorotiazide Moxifloxacina Nicarpidina Ocreotide Ondansetron Quetiapina Risperidone Salmeterolo Tacrolimus Tamoxifene Telitromicina Tizanidina Venlafaxina Voriconazolo	Albuterolo Chinidina* Cocaina Dobutamina Dopamina Droperidolo Efedrina Epinefrina Fenilefrina Fenilpropanolamina Midodrina Pseudoefedrina Ritodrina Sibutramina Terbutalina

\* Reazione avversa riscontrata maggiormente nelle donne rispetto agli uomini.

La tabella è un estratto delle tabelle pubblicate sul sito del Center for Research on Therapeutics University of Arizona ([http://www.torsades.org/medical\\_pros/drug-lists.htm#](http://www.torsades.org/medical_pros/drug-lists.htm#)) a cui si rimanda per maggiori informazioni. Nella presente sono stati considerati solo i principi attivi disponibili in Italia.



alle segnalazioni, che possono essere inviate anche direttamente al sito web. In questo elenco i farmaci sono suddivisi in quattro gruppi:

- farmaci con rischio di TdP riconosciuto ufficialmente dall'autorità regolatoria;
- farmaci che in alcune segnalazioni sono stati associati ad episodi di TdP, ma senza prove sostanziali di rapporto causa-effetto;
- farmaci il cui utilizzo è da evitare in soggetti con diagnosi o sospetti di LQTS congenita (fra questi sono compresi anche i gruppi 1 e 2);
- farmaci segnalati come verosimilmente associati a episodi di TdP, ma che ai dosaggi abituali non determinano rischio di TdP.

Per quanto riguarda i farmaci antiaritmici che agiscono prolungando l'intervallo QT, sembra che il maggior rischio di TdP sia limitato ai primi giorni di terapia. Per questo motivo si consiglia di iniziare la somministrazione di tali farmaci in regime di ricovero ospedaliero, una precauzione risultata favorevole in termini di costo-efficacia<sup>8</sup>.

I farmaci non utilizzati come cardioattivi e che prolungano l'intervallo QT hanno effetti meno prevedibili. Una recente pubblicazione, riguardante uno studio longitudinale condotto su 647 soggetti portatori di modificazioni geniche ed appartenenti a 193 nuclei familiari correttamente tipizzati, ha consentito di definire una serie di criteri prognostici<sup>7</sup>, che però solo in parte coincidono con la realtà clinica<sup>9</sup>.

Spetta, quindi, al medico decidere caso per caso se un farmaco che prolunga l'intervallo QT debba o non debba essere utilizzato. La maggior

parte di questi farmaci non appartiene alla categoria dei salvavita, molti sono sostituibili con principi attivi di efficacia sovrapponibile ed altri rappresentano un rischio quasi teorico. Esistono in letteratura classificazioni di questi in base alla probabilità di rischio riscontrata nella pratica clinica<sup>5</sup>. Non sempre le risorse culturali disponibili riescono ad incidere sulle abitudini dei medici e di recente la Food and Drug Administration ha dovuto togliere dal commercio la cisapride perché la maggior parte dei medici non aveva dato peso alle segnalazioni delle *dear doctor letter*. **bif**

#### Bibliografia

1. Vincent GM. The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death. *Annu Rev Med* 1998; 49: 263-4.
2. Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 2001; 104: 569-80.
3. Clancy CE, Kurokawa J, Tateyama M, et al. K<sup>+</sup> channel structure-activity relationship and mechanisms of drug-induced QT prolongation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43: 441-61.
4. Arthur JM. Long QT Syndrome. *JAMA* 2003; 289: 2041-4.
5. Al-Kathib SM, Allen LaPointe NM, Kramer JM, et al. What clinicians should know about QT interval. *JAMA* 2003; 289: 2120-7.
6. Dofetilide product monograph and confirmation of education. New York, N.Y., Pfizer Inc., March 2000.
7. Priors SC, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1866-74.
8. Simons GR, Eisenstein EL, Shaw LJ, et al. Cost effectiveness of inpatient initiation of antiarrhythmic therapy for supraventricular tachycardias. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1551-7.
9. Vincent GM. The long-QT syndrome. Bedside to bench to bedside. *N Engl J Med* 2003; 348: 1837-8.

## a proposito di...

## Monitoraggio intensivo dei farmaci

È stato pubblicato nella G.U. del 01/12/2003 il Decreto di istituzione dell'elenco dei farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo ai sensi del Decreto Legislativo n.95/2003. La lista comprende tutte le specialità medicinali recenti, la cui introduzione in commercio è avvenuta a partire dal 1° gennaio 2002. Le nuove molecole, quindi, saranno poste sotto controllo per circa due anni e gli operatori sanitari dovranno segnalare tempestivamente le sospette reazioni avverse anche se queste sono non gravi o già conosciute. Lo scopo di tale monitoraggio è di completare il profilo di sicurezza di questi farmaci per colmare le lacune della sperimentazione pre-registrativa.

L'elenco dei farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo e i suoi futuri aggiornamenti, previsti con cadenza semestrale, saranno disponibili sul sito Internet del Ministero della Salute ([www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it)).