



disponibile su [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: [www.elsevier.com/locate/itjm](http://www.elsevier.com/locate/itjm)



## FARMACOLOGIA CLINICA

# Efficacia e tossicità della terapia farmacologica per il controllo del paziente acutamente agitato (II parte)<sup>☆</sup>

*Safety and effectiveness of drug therapy for the acutely agitated patient (Part 2)*

Gianluca Airoidi<sup>\*</sup>

SC Medicina Generale, ASL NO, Novara

Ricevuto il 28 luglio 2009; accettato il 10 settembre 2009  
disponibile online il 18 giugno 2010

### KEYWORDS

Agitation;  
Psychiatric emergency;  
Rapid tranquillization;  
Torsades de pointes..

**Summary** Acute agitation occurs in a variety of medical and psychiatric conditions, and the management of agitated, abusive, or violent patients is a common problem in the emergency department. Rapid control of potentially dangerous behaviors by physical restraint and pharmacologic tranquillization is crucial to ensure the safety of the patient and health-care personnel and to allow diagnostic procedures and treatment of the underlying condition. The purpose of this article (the second in a 2-part series) is to review published data on the efficacy and safety of antipsychotic medications currently available for managing situations of this type. Arrhythmias caused by QT-prolonging drugs occur infrequently, and multiple factors are often involved, including concomitant use of other drugs affecting the same pathway (most antipsychotic drugs prolong the QT interval by blocking potassium IKr current in HERG channels of myocardial cells), electrolyte disorders and, possibly, genetic predisposition. Judicious use of typical antipsychotics (mainly haloperidol) and benzodiazepines (mainly lorazepam), given intramuscularly alone or in combination, has proved to be safe and effective for controlling acute motor agitation related to psychiatric illness; cocaine, methamphetamine, and ethanol toxicity; ethanol withdrawal; and other factors. They are still widely used and are particularly useful when limited data are available on the patient's history of cardiovascular disease, current use of medication, and/or the likelihood of illicit drug or alcohol intoxication; when the diagnosis involves medical comorbidity or intoxication; or when there is no specific treatment (e.g., personality disorders, learning disabilities, mental retardation, organic brain damage). If rapid tranquillization is necessary before a formal diagnosis can be made and there are uncertainties regarding the patient's medical history, lorazepam is often considered the first-line drug of choice. In patients with primary psychiatric disease, the second-generation atypical antipsychotics, mainly

<sup>☆</sup> La prima parte di questo articolo è stata pubblicata sul n. 2/2010 dell'*Italian Journal of Medicine*.

<sup>\*</sup> Corrispondenza: SC Medicina Generale, Ospedale di Borgomanero, v.le Zoppis - 28021 Borgomanero, NO.  
E-mail: [gianlucaairoidi@yahoo.it](mailto:gianlucaairoidi@yahoo.it) (G. Airoidi).

risperidone and olanzapine, were shown to be at least as effective, and possibly safer, than traditional agents.

© 2010 Elsevier Srl. All rights reserved.

## Approccio alla sedazione di emergenza del paziente violento

Gli stati di agitazione e aggressività acuta costituiscono un'emergenza comportamentale che richiede un intervento immediato allo scopo di ridurre il pericolo di subire danni, da parte sia degli operatori sanitari sia del paziente stesso [1–3]. Molte fonti autorevoli suggeriscono che l'approccio iniziale al paziente agitato dovrebbe essere possibilmente conservativo e mirato a limitare il ricorso ai mezzi di contenzione fisica e alla sedazione farmacologica [4,5]. Misure quali la collocazione del paziente in un ambiente tranquillo, non minaccioso, la riduzione dei rumori e degli stimoli esterni, l'ascolto partecipativo, non censorio o colpevolizzante, l'offerta di aiuto, il coinvolgimento dei familiari, e l'approccio comportamentale (per esempio, la gratificazione dei comportamenti appropriati) consentono nella maggior parte dei casi di ottenere la disponibilità ad assumere farmaci tranquillanti per via orale e la collaborazione sufficiente per eseguire le indagini diagnostiche volte a chiarire la natura del disturbo (per esempio, esami ematochimici e tossicologici). Tuttavia, nel caso di pazienti molto agitati, risolti al suicidio o violenti, specialmente in ambienti chiusi e molto frequentati come i Dipartimenti di Emergenza, l'omissione di una rapida contenzione può determinare una repentina escalation dei disturbi psichici con alto rischio di lesioni per il paziente stesso, gli astanti e il personale sanitario [6].

La contenzione fisica e l'isolamento sono spesso considerati le prime misure da attuare in queste situazioni e, in alcuni casi (per esempio, le psicosi acute da abuso di sostanze psicotrope), possono risultare rapidamente efficaci senza esporre il paziente ai rischi della sedazione farmacologica (neurodepressione, interazioni con le sostanze abusate ecc.). Non sono, però, misure sceve da pericoli (inclusa la morte improvvisa) [7]. Uno studio svolto su un periodo di 10 anni ha identificato 142 decessi di pazienti sottoposti a contenzione fisica [8], un numero superiore alle morti improvvise associate alla somministrazione di neurolettici nelle urgenze psichiatriche segnalate in letteratura nello stesso arco di tempo. L'approccio farmacologico, basato sull'impiego di agenti antipsicotici a effetto rapido, mirati a tranquillizzare il paziente limitando al minimo l'effetto sedativo, va quindi considerato un'alternativa potenzialmente vantaggiosa [2], sia come approccio iniziale, sia allo scopo di ridurre la durata delle misure fisiche [2,3].

In considerazione del carattere intrusivo spesso attribuito dai pazienti ostili ai trattamenti iniettivi, nei casi in cui appaia impraticabile (o risultati inefficace) un approccio non farmacologico, andrebbe inizialmente preferita la somministrazione di farmaci per via orale, che ha efficacia terapeutica sovrapponibile alla terapia intramuscolare [9,10] (benché l'effetto possa risultare più tardivo). Il ricorso alla via parenterale può invece essere considerato nei pazienti più irriducibili e pericolosi. In questo contesto, tuttavia,

l'assenza di cooperazione da parte del paziente preclude usualmente l'esecuzione delle indagini cliniche utili a definire le sue condizioni di salute fisica e la natura del disturbo relazionale, aumentando il rischio di misconoscere aspetti anamnestici e obiettivi potenzialmente rilevanti per la sicurezza del trattamento farmacologico. Pertanto, per i farmaci impiegati in queste situazioni, un ottimale profilo di tollerabilità va considerato essenziale almeno quanto l'efficacia.

La consapevolezza dei pericoli connessi all'inaccurata definizione del rapporto rischio/beneficio di un trattamento neurolettico non dovrebbe, tuttavia, indurre il medico ad astenersi cautelativamente dal suo impiego, poiché l'astensione stessa, nel caso di pazienti con gravi disturbi psichici, ha un rapporto rischio/beneficio incerto e potenzialmente molto elevato. In questo senso giova ricordare che un esteso studio [11] eseguito negli ospedali statunitensi nel periodo compreso tra il 1966 e il 1996 ha evidenziato come il tasso di ricovero attribuito a reazioni avverse a farmaci con esito letale (esclusi i casi di sovradosaggio, volontario o accidentale, e di abuso) sia risultato pari a 1/312,5 (0,32%). Ciononostante, quasi tutti i medici (e la maggior parte dei pazienti affetti da malattie serie) continuano a preferire i farmaci autorizzati e sorvegliati dalle agenzie regolatorie internazionali all'omeopatia (probabilmente meno tossica). Alcuni autori ipotizzano che la frequenza effettiva degli episodi di torsione di punta (TdP) da neurolettici sia molto superiore a quella attualmente stimata, poiché diversi casi (perlopiù non letali) rimangono non diagnosticati o non vengono denunciati. Per contro, si potrebbe però obiettare che probabilmente molti casi sarebbero evitabili semplicemente osservando le più elementari norme della sicurezza nella prescrizione. Un ampio studio di revisione [12] condotto negli Stati Uniti sulla prescrizione di farmaci a pazienti ambulatoriali (circa 2 milioni di piani terapeutici) rivela che, negli anni 1999-2000, al 4,6% dei pazienti in trattamento con farmaci considerati a rischio di indurre TdP o abnormi allungamenti del QTc (antiaritmici di classe Ia o di classe III, neurolettici, chinolonici, macrolidi) sono state contemporaneamente prescritte una o più altre molecole in grado di aumentare il rischio aritmico, con meccanismo farmacodinamico (aritmogenicità additiva) o farmacocinetico (inibitori metabolici). Nel 90% di questi casi i pazienti presentavano, inoltre, una o più condizioni cliniche considerate di per sé favorevoli alla TdP (per esempio età > 65 anni, cardiopatia strutturale, blocchi di conduzione) e nel 2,2% l'associazione prescritta era esplicitamente controindicata nel foglietto illustrativo di almeno uno dei farmaci interagenti. Un ulteriore studio [13] ha esaminato l'attività prescizionale eseguita nell'arco di 3-12 mesi a carico di 1.750 pazienti in terapia continuativa con neurolettici considerati in grado di allungare il QTc, evidenziando che, nel periodo di osservazione, il 51% di tali individui ha assunto in concomitanza, per almeno 1 giorno, uno o più altri farmaci a rischio di allungare il QTc.

La sicurezza del paziente andrebbe quindi tutelata prescrivendo i farmaci in modo da ridurre i rischi di tossicità a livelli concorrenziali rispetto al beneficio atteso, piuttosto

che precludendogli l'accesso a terapie potenzialmente pericolose e accettando, però, i rischi connessi alla sua condizione clinica di base (a volte anche molto superiori).

## Efficacia e cardiotossicità dei farmaci impiegati per la sedazione di emergenza

### Aloperidolo

Una metanalisi degli studi condotti sul controllo degli stati di agitazione acuta con aloperidolo [14] ha concluso che il farmaco fornisce la sua massima efficacia (in monoterapia) a dosi intorno a 10 mg per via intramuscolare (im). A questo dosaggio, tuttavia, sono frequenti gli effetti extrapiramidali, cosicché diversi autori hanno valutato l'impiego di dosi inferiori in associazione con benzodiazepine. Una revisione degli studi disponibili in questo ambito [15] evidenzia che, su un totale di 279 pazienti trattati farmacologicamente in Pronto Soccorso per stati di agitazione acuta di varia natura (schizofrenia, mania, abuso di sostanze psicotrope, disturbi schizofreniformi), l'associazione di aloperidolo (5 mg im) con una benzodiazepina (lorazepam 2 mg o 4 mg im, o alprazolam 1 mg im) (79 pazienti) è significativamente più efficace nel controllo comportamentale a breve termine (3-24 ore) rispetto alla monoterapia con aloperidolo (5 mg im) (70 pazienti) o con benzodiazepine (65 pazienti), e meno gravata da effetti extrapiramidali.

Tali risultati sono sostanzialmente confermati da un'altra revisione degli studi sull'impiego delle benzodiazepine nella sedazione di pazienti agitati con psicosi acute non farmacologiche (648 soggetti esaminati) [16]; in questo ambito non si è rivelata una significativa differenza di efficacia tra la monoterapia con benzodiazepine o con neurolettici (perlopiù aloperidolo), ma è emersa una maggiore incidenza di effetti extrapiramidali con i neurolettici. Peraltro, una revisione degli studi di confronto tra benzodiazepine (midazolam 7,5-15 mg o lorazepam 4 mg) e l'associazione aloperidolo (5-10 mg im) + prometazina (25-50 mg im), condotta su 501 pazienti trattati in Pronto Soccorso per stati di agitazione acuta (circa 250 schizofrenici, circa 100 con psicosi maniacali e i rimanenti con psicosi farmacologiche) [17], ha evidenziato che, dei 250 pazienti trattati con la combinazione di neurolettici, tra il 65 e il 95% è adeguatamente sedato entro 30 minuti, con minima necessità di ricorrere a dosi supplementari (< 4%) e senza effetti indesiderati di rilievo (tranne un isolato attacco epilettico).

Questi risultati sono stati recentemente replicati in uno studio dal disegno molto simile [18] condotto su 300 pazienti con psicosi acute di varia natura (schizofrenia 8%, mania 63%, depressione 10%, abuso di psicofarmaci 7%), assegnati per metà all'associazione aloperidolo + prometazina (10 mg + 25-50 mg im) e per metà a olanzapina (10 mg im). Oltre 90% dei soggetti in entrambi i gruppi risultava adeguatamente sedato entro 30 minuti, senza differenze significative di efficacia o di tossicità. La terapia di associazione, tuttavia, ha mostrato apprezzabili vantaggi in termini di rapidità e durata d'azione (sedazione dopo 15 minuti: 91% vs 87%; necessità di ulteriore medicazione entro 4 ore: 21% vs 43%). Globalmente, nei due lavori appena citati, circa 400 pazienti sono stati trattati con l'associazione aloperidolo + prometazina senza che sia stata riscontrata alcuna reazione

extrapiramidale (a differenza di quanto spesso si osserva con aloperidolo in monoterapia), a conferma della "protezione" esercitata in tal senso dall'effetto anticolinergico di prometazina.

Dall'insieme dei lavori esaminati sembra di poter affermare che nel trattamento di emergenza dei pazienti acutamente agitati due opzioni paiono ragionevolmente efficaci e sicure: l'associazione di aloperidolo e lorazepam a basso dosaggio per via im (5 mg/2 mg nella stessa siringa) [15] e l'associazione di aloperidolo e prometazina (10 mg/25-50 mg nella stessa siringa). Occorre però sottolineare che entrambi questi trattamenti hanno un marcato effetto sedativo (45-63% dei pazienti addormentati entro 4 ore), più compatibile con l'ormai obsoleta ottica di "contenzione chimica" che con l'attuale orientamento a "tranquillizzare senza sedare" [19]. Inoltre, in nessuno degli studi citati sono stati effettuati un monitoraggio elettrocardiografico sistematico dei pazienti e un'analisi dell'andamento dell'intervallo QTc. Questo aspetto è stato affrontato solo più di recente: in uno studio [20] condotto su 47 soggetti con psicosi acute trattati in Pronto Soccorso con flunitrazepam (per via endovenosa, ev) + aloperidolo (ev; dose media 17,6 mg) o placebo, sotto monitoraggio elettrocardiografico continuo per almeno 8 ore, il gruppo assegnato ad aloperidolo ha presentato un allungamento dose-dipendente del QTc rispetto al gruppo placebo (26 msec,  $p < 0,001$ ), in 4 casi fino a valori > 500 msec. Tuttavia, ampliando la valutazione nel gruppo aloperidolo a 307 pazienti nell'arco di un anno, gli stessi autori non hanno rilevato alcun episodio aritmico, manifesto o asintomatico, e sono stati quindi indotti a concludere che l'allungamento del QTc associato al farmaco non sia necessariamente pericoloso, benché vada tenuto in considerazione per la sempre possibile eventualità di imbattersi in pazienti con QT lungo in condizioni basali (per esempio, soggetti con sindrome del QT lungo congenito).

Analoga conclusione è stata raggiunta in un successivo studio di confronto a crossover [21] tra aloperidolo (7,5 mg im) e lorazepam (4 mg im) in pazienti schizofrenici agitati, nei quali aloperidolo ha allungato il QTc (Fridericia) in media di 3,6 msec (massimo 34 msec) e mai oltre valori di 450 msec (nessuna variazione è stata osservata con lorazepam).

### Aripiprazolo

Uno studio randomizzato condotto in doppio cieco su 325 pazienti schizofrenici acutamente agitati [22] ha dimostrato che aripiprazolo (9,75 mg im; 125 pazienti) e aloperidolo (6,5 mg im; 135 pazienti) hanno efficacia sovrapponibile, e significativamente superiore al placebo (65 pazienti), nell'ottenere il controllo dello stato di agitazione, ma l'incidenza di reazioni extrapiramidali con aloperidolo è superiore (16,5% vs 0%).

### Droperidolo

Due studi randomizzati in aperto (realizzati dagli stessi autori) [23,24] su un totale di 202 pazienti acutamente agitati per abuso di sostanze psicotrope (metamfetamine: 146; cocaina: 28), astinenza etilica (8) o malattie psichiatriche (20) hanno dimostrato che droperidolo (2,5-5 mg ev) è significativamente più rapido ed efficace di lorazepam

(2-4 mg ev) nel controllare il disturbo comportamentale a breve termine (1 ora), con un'incidenza minima di effetti extrapiramidali (1%) e più marcata sedazione.

Uno studio randomizzato in doppio cieco eseguito su 144 pazienti accolti al Pronto Soccorso per stati di agitazione acuta non differenziata [25] ha confrontato in monoterapia droperidolo (5 mg im), ziprasidone (20 mg im) e midazolam (5 mg im). In tutti i gruppi di trattamento è stata ottenuta un'adeguata sedazione entro 30 minuti. Midazolam ha mostrato l'effetto più rapido (entro 15 minuti) ma meno duraturo (necessità di ulteriore trattamento nel 50% dei casi, contro il 10% per droperidolo e il 20% per ziprasidone). Non si sono osservate aritmie cardiache, mentre una depressione respiratoria tale da richiedere un supplemento di ossigeno si è verificata più spesso con midazolam (20%) che con ziprasidone (15%) o droperidolo (8%). Benché esistano segnalazioni di morte improvvisa a seguito dell'impiego di droperidolo nella sedazione di pazienti con psicosi acute da cocaina e fenciclidina [26], due studi retrospettivi [27,28] condotti su oltre 14.000 pazienti trattati con droperidolo per stati di agitazione acuta o altre condizioni d'urgenza in Pronto Soccorso (molte delle quali ad alto rischio di reazioni avverse: traumi cranici maggiori, intossicazione da etanolo o da cocaina, storia di convulsioni) non hanno evidenziato alcun aumento di mortalità o morbilità attribuibile al farmaco.

## Olanzapina

La revisione di quattro studi randomizzati in doppio cieco [29] condotti su pazienti acutamente agitati o aggressivi con varie malattie psichiatriche (schizofrenia, disturbi schizoaffectivi, bipolari, mania) o neurologiche (morbo di Alzheimer, demenza vascolare) ha evidenziato che il trattamento con olanzapina è più efficace del placebo (769 pazienti trattati con olanzapina, 217 con placebo) e di lorazepam (355 pazienti trattati con olanzapina, 119 con lorazepam) ed efficace quanto aloperidolo (482 pazienti trattati con olanzapina, 166 con aloperidolo) nell'ottenere la tranquillizzazione (in termini di tasso di non risposta e frequenza di ricorso a ulteriore medicazione), con una tollerabilità sovrapponibile al placebo e significativamente migliore rispetto a lorazepam (minore incidenza di nausea, vomito, sedazione e vertigini) e ad aloperidolo (minore incidenza di acatisia e minore necessità di ricorso agli anticolinergici). Inoltre, nei pazienti schizofrenici, olanzapina ha consentito un controllo dell'agitazione significativamente più precoce rispetto ad aloperidolo, e nei pazienti dementi ha conservato un'efficacia superiore al placebo per un periodo più prolungato rispetto a lorazepam (ancora evidenziabile a 24 ore). In questi studi tutti i farmaci sono stati somministrati per via intramuscolare, con possibilità di ripetere la prima dose (secondo l'età e la patologia del paziente: olanzapina 2,5-10 mg; aloperidolo 7,5 mg; lorazepam 1-2 mg) a distanza di 2 ore e poi ulteriormente dopo 1 o 4 ore in caso di necessità (dosi massime nelle prime 24 ore: olanzapina 30 mg; aloperidolo 22,5 mg; lorazepam 5 mg).

Risultati molto simili, per efficacia e sicurezza, sono stati ottenuti in tre ulteriori lavori: due studi multicentrici eseguiti su soggetti schizofrenici acutamente agitati, in cui sono stati messi a confronto olanzapina (10 mg im; 131 pazienti) con aloperidolo (7,5 mg im; 126 pazienti) e con placebo

(54 pazienti) [30] e, rispettivamente, olanzapina (10 mg os, 50 pazienti) con aloperidolo (10 mg os, 50 pazienti), entrambi associati a lorazepam (im, al bisogno) [31]; e uno studio monocentrico su 300 pazienti, già esaminato nella trattazione dedicata ad aloperidolo [18], in cui olanzapina è stata confrontata con l'associazione aloperidolo + prometazina.

Tra i sette studi considerati, i quattro in cui è stato analizzato l'andamento dell'intervallo QTc non hanno evidenziato differenze significative tra placebo (217 pazienti) e olanzapina (868 pazienti) in termini di variazione media del QTc, incidenza di incrementi > 30 msec rispetto al basale e incidenza di valori  $\geq$  500 msec [32]. La sicurezza d'impiego di olanzapina e la sua efficacia nell'ottenere una rapida tranquillizzazione in condizioni di emergenza è stata confermata anche nei bambini e negli adolescenti, a dosi comprese tra 5 e 10 mg (secondo il peso corporeo), per via im [33]. Infine, la somministrazione di olanzapina per os (5-10 mg in compresse orodispersibili) costituisce una delle opzioni di prima scelta per il trattamento degli stati di agitazione acuta nelle donne gravide [34].

## Risperidone

Due studi clinici (uno dei quali multicentrico, randomizzato e in doppio cieco) hanno confrontato risperidone (1-2 mg os) con aloperidolo (2-5 mg im), entrambi associati a lorazepam (1-2 mg im o per os), per la sedazione d'emergenza di 78 pazienti accolti in Pronto Soccorso per stati di agitazione acuta di varia natura (schizofrenia, mania, depressione, abuso di sostanze psicotrope). In entrambi i lavori non sono emerse significative differenze di efficacia tra i due bracci di trattamento; si è evidenziato, inoltre, un basso tasso globale di reazioni extrapiramidali (2% con aloperidolo, 0% con risperidone) [15].

Un ulteriore studio randomizzato in doppio cieco eseguito su 30 pazienti non ha dimostrato differenze di efficacia tra risperidone (2 mg os) e aloperidolo (5 mg os), entrambi associati a lorazepam (2 mg im), e tra ciascuna di queste due associazioni e lorazepam in monoterapia (2 mg im), sia pure con un trend (statisticamente non significativo) a favore delle associazioni con i neurolettici [35].

In nessuno di questi studi è stato sistematicamente valutato l'andamento del QTc all'elettrocardiogramma.

La somministrazione orale di risperidone (2 mg in formulazione liquida) in associazione con lorazepam (2 mg) costituisce una delle opzioni di prima scelta per il trattamento degli stati di agitazione acuta nelle donne gravide [34].

## Ziprasidone

Due studi randomizzati in doppio cieco condotti su un totale di 196 pazienti psicotici (schizofrenia, disturbi schizoaffectivi o bipolari) acutamente agitati hanno evidenziato un significativo effetto tranquillizzante di ziprasidone (10 mg im) già entro 30 minuti dalla somministrazione e per le 4 ore successive. Un ulteriore studio di confronto con aloperidolo, condotto in aperto su 132 pazienti schizofrenici, ha mostrato che ziprasidone (5-20 mg im ogni 4-6 ore, secondo necessità, fino a un massimo di 80 mg/die, e passaggio dopo 3 giorni alla via orale, a 40-200 mg/die) è significativamente più efficace e meglio tollerato di aloperidolo (2,5-10 mg im ogni 4-6 ore,



secondo necessità, fino a un massimo di 40 mg/die, e passaggio dopo 3 giorni alla via orale alle stesse dosi) nel controllo degli stati psicotici acuti [36]. In questi lavori, tuttavia, l'andamento del QTc all'elettrocardiogramma non è stato sistematicamente esaminato.

Tale valutazione è stata invece eseguita in uno studio retrospettivo su 23 soggetti anziani dementi trattati con ziprasidone (per via im) per crisi di agitazione acuta. In questo gruppo di individui non si sono osservati episodi aritmici e l'allungamento medio del QTc è risultato insignificante (0,5 msec); tuttavia, in un paziente il QTc si è prolungato del 25% oltre il valore basale, superando il valore assoluto di 500 msec [37].

La sicurezza d'impiego di ziprasidone è stata confermata anche nei bambini e negli adolescenti, a dosi orali comprese tra 5 e 20 mg, secondo il peso corporeo (nessuna variazione del QTc rispetto al basale durante il trattamento) [38].

Negli studi di registrazione della formulazione intramuscolare di ziprasidone, l'incidenza di effetti indesiderati extrapiramidali (acatisia, distonia, ipertonìa, parkinsonismo) è risultata molto inferiore rispetto ad aloperidolo, mentre è risultata decisamente superiore l'incidenza di vertigini, nausea, vomito, cefalea, sonnolenza e dolore nella sede di inoculo [39].

## Benzodiazepine

La maggior parte degli studi condotti su pazienti con agitazione acuta in cui le benzodiazepine (lorazepam, midazolam, clonazepam, flunitrazepam, diazepam) sono state confrontate coi neurolettici (perlopiù aloperidolo) non ha rilevato significative differenze di efficacia tra i due trattamenti in monoterapia [2,16], benché i neurolettici siano stati più spesso associati a reazioni extrapiramidali e le benzodiazepine a sedazione, atassia (soprattutto nell'anziano) e disinibizione paradossa [40] (soprattutto nei pazienti con sindromi psico-organiche, ritardo mentale o demenza).

In due studi randomizzati in doppio cieco eseguiti su 121 pazienti con agitazione acuta, midazolam (5 mg im) è risultato efficace quanto o più di aloperidolo (5 mg im o 10 mg im) [41,42], rispetto a cui ha mostrato una maggiore rapidità e una più breve durata d'azione.

Le benzodiazepine non sono mai state implicate in episodi di TdP o di allungamento potenzialmente pericoloso del tratto QTc e, quando sono state usate in monoterapia a dosi adeguate, raramente hanno determinato fenomeni di depressione respiratoria clinicamente significativi. Se impiegate in associazione con i neurolettici, le benzodiazepine ne potenziano gli effetti antipsicotici e ne attenuano la tossicità extrapiramidale; tuttavia, in questo ambito, possono determinare eccessiva sedazione e, occasionalmente, anche marcata depressione respiratoria (soprattutto con olanzapina) e ipotensione arteriosa [43].

## Scelta dei farmaci per la sedazione di emergenza

I criteri di scelta dei farmaci per la sedazione dei pazienti violenti in condizioni di emergenza devono necessariamente considerare due ordini di fattori: il profilo di tossicità

"intrinseca" del farmaco e il substrato clinico su cui esso è destinato ad agire, ossia la "suscettibilità" del paziente a sviluppare determinati effetti tossici.

## Tossicità intrinseca dei farmaci tranquillanti

La TdP da farmaci è, in assoluto, un evento raro, soprattutto nei pazienti in buona salute e privi di fattori predisponenti eclatanti (quali quelli usualmente inseriti negli studi di registrazione delle nuove molecole). La frequenza stimata di morte improvvisa nei pazienti psichiatrici che assumono un qualsiasi neurolettico è di 100-150 casi per 100.000 per anno di trattamento (in gran parte attribuibili a tioridazina) [44]. A questi livelli di incidenza, la definizione del ruolo di un singolo neurolettico nel determinare l'evento esula dalle possibilità delle sperimentazioni premarketing (che tipicamente coinvolgono, per poche settimane, 3.000-4.000 soggetti altamente selezionati) e, in generale, è difficile anche per la sorveglianza postmarketing [45,46], considerato il "rumore di fondo" costituito dai casi di TdP e morte improvvisa osservati nella popolazione generale (tra 55 e 70 per 100.000 individui l'anno). Ciò spiega, per esempio, perché il tempo intercorso tra l'inizio della commercializzazione e le prime segnalazioni sospette per due molecole oggi considerate certamente aritmogene sia stato, rispettivamente, di 2-3 anni (astemizolo) e di ben 17 anni (pimozide).

La durata e la consistenza della diffusione commerciale di un neurolettico sono quindi elementi importanti per giudicare il potenziale proaritmico. Il primo dato, in particolare, è desumibile dalla data di autorizzazione alla vendita: clorpromazina (1954), aloperidolo (1958), tioridazina e flufenazina (1959), droperidolo (1970), pimozide (1984), clozapina (1990), risperidone (1993), quetiapina e olanzapina (1997), ziprasidone (2001). In tale prospettiva, il più alto numero di report allarmanti a carico di droperidolo e aloperidolo potrebbe non corrispondere necessariamente a una maggiore pericolosità di questi farmaci rispetto a numerosi neurolettici atipici introdotti più di recente nella pratica clinica, ancora non valutati su così vasta scala. Tenendo in debito conto questo aspetto, i dati esposti nei paragrafi precedenti riguardo all'aritmogenicità intrinseca dei neurolettici non suggeriscono inequivocabilmente la superiorità di una molecola rispetto a un'altra (alle dosi terapeutiche), con le probabili eccezioni di tioridazina, pimozide e sertindolo, che parrebbero dotati di un potenziale proaritmico effettivamente maggiore.

## Suscettibilità del paziente a sviluppare episodi di TdP farmacodotta

L'allungamento del QTc e il conseguente rischio di TdP associati a un farmaco sono strettamente correlati alla concentrazione raggiunta dalla molecola in corrispondenza delle membrane dei miociti cardiaci. Questo parametro, generalmente sovrapponibile, in vivo, alla frazione plasmatica libera, dipende essenzialmente dalla dose assunta e dalla cinetica di distribuzione (assorbimento in circolo, legame alle plasmoproteine, diffusione tissutale) e di eliminazione dall'organismo (biotrasformazione/escrezione). A parità di dose, un tasso di eliminazione inferiore al desiderato può condizionare un rapido aumento della frazione plasmatica libera fino a livelli tossici. Questa eventualità si osserva

tipicamente nelle terapie prolungate, in caso di disfunzione degli organi emuntori (insufficienza renale per i farmaci eliminati prevalentemente con l'urina in forma immodificata, insufficienza epatica per quelli inattivati per via metabolica), oppure per la presenza di sostanze in grado di interferire con i processi di biotrasformazione ("inibitori metabolici") o di escrezione renale. Varie molecole inducono allungamenti del QTc potenzialmente aritmogeni solo a concentrazioni plasmatiche molto superiori a quelle necessarie per garantire l'effetto terapeutico. Pertanto, in pazienti con organi emuntori integri, la loro pericolosità si concretizza solo in caso di iperdosaggio (accidentale o volontario) o qualora vengano associati a specifici inibitori metabolici. Per esempio, il potenziale aritmogeno di alcuni farmaci risultati sicuri negli studi di registrazione (in monoterapia) quali cisapride, terfenadina e pimozide è risultato evidente solo allorché, nell'impiego su vasta scala dopo la commercializzazione, essi sono stati implicati in alcuni episodi di TdP, quasi sempre in pazienti che assumevano contemporaneamente potenti inibitori del CYP 3A4 (enzima da cui sono prevalentemente metabolizzati in vivo).

I neurolettici attualmente più impiegati, comunque, sembrano relativamente meno problematici da questo punto di vista: in uno studio condotto su 164 pazienti psicotici in terapia neurolettica continuativa ad alte dosi non sono stati evidenziati allungamenti significativi del QTc in caso di associazione di potenti inibitori metabolici con ziprasidone 160 mg/die (ketoconazolo), risperidone 6-16 mg/die (paroxetina) e olanzapina 20 mg/die (fluvoxamina); aumenti di minima entità sono stati rilevati con aloperidolo 15 mg/die (4 msec; paroxetina + ketoconazolo), quetiapina 750 mg/die (5 msec; ketoconazolo) e tioridazina 300 mg/die [47,48].

Conseguenze simili possono avere i difetti geneticamente codificati delle funzioni enzimatiche. Per esempio, nell'organismo tioridazina e aloperidolo sono metabolizzati principalmente dall'enzima epatico CYP 2D6, soggetto a polimorfismo allelico nella popolazione e parzialmente difettivo nell'8% dei caucasici sani ("metabolizzatori lenti"). In questi soggetti, entrambe le molecole possono andare incontro a un anomalo accumulo plasmatico, specialmente se assunte alle dosi terapeutiche più elevate, con aumento del rischio di TdP. In effetti, nei soggetti con fenotipo CYP 2D6 "lento" l'emivita plasmatica terminale di aloperidolo è significativamente più lunga rispetto ai soggetti con fenotipo "rapido" (19,1 ore vs a 12,9 ore) e la clearance corporea è all'incirca la metà (12,8 mL/min/kg vs 27 mL/min/kg). Ciononostante, una dose orale di 10 mg induce un allungamento del QTc sovrapponibile nei due fenotipi, confermando il buon indice terapeutico del farmaco [49]. Risultati simili sono stati ottenuti con tioridazina (nessuna differenza nella durata del QTc tra pazienti privi di alleli CYP 2D6 funzionanti e metabolizzatori "rapidi", nonostante una significativa differenza nei livelli plasmatici del farmaco) [50].

Oltre che dai meccanismi farmacocinetici appena esaminati, la suscettibilità individuale alle aritmie può dipendere dalla presenza di specifici fattori predisponenti a livello cardiaco, indipendentemente dal livello di esposizione al farmaco. Per esempio, l'analisi di regressione eseguita sui dati di clinici relativi a 412 pazienti schizofrenici in terapia con neurolettici (e 138 soggetti di controllo) ha evidenziato che l'età è un fattore di rischio indipendente di allungamento del QTc, insieme alla dose del farmaco assunto e al sesso

femminile [51]. Inoltre, benché, in assoluto, le differenze interquartili nella durata del QTc siano sovrapponibili nei due sessi, la differenza nel tasso di morte cardiovascolare (hazard ratio, HR) tra soggetti collocati nel primo e nel quarto quartile è superiore per le donne (HR 1,7-2,4) rispetto agli uomini (HR 1,3-1,7), suggerendo che, nelle femmine, ogni determinato allungamento del QTc aumenta la mortalità cardiovascolare in misura maggiore che nei maschi [52].

Oltre all'età e al sesso, numerosi altri fattori di rischio non farmacocinetici sono stati identificati (tra cui gli squilibri elettrolitici, le cardiopatie strutturali, i difetti di conduzione, la bradicardia estrema, i disturbi neurovegetativi [53]), benché i precisi meccanismi. Con cui essi accrescono il potenziale aritmogeno dei farmaci siano stati chiariti solo in alcuni casi (per esempio, i difetti geneticamente determinati dei carrier di membrana responsabili delle sindromi da QT lungo congenito).

Una recente revisione di tutti i casi pubblicati di TdP attribuibili a tossicità da neurolettici evidenzia che nella maggioranza dei casi i pazienti avevano uno o più fattori di predisposizione all'aritmia. A parte il sesso femminile (71% dei casi), i più comunemente evidenziati sono: le cardiopatie strutturali (34%), le interazioni con altri farmaci aritmogeni o con inibitori metabolici (31%), l'impiego del neurolettico ad alte dosi (27%), un'anamnesi positiva per sindrome da QT lungo (18,5%), l'ipokaliemia (14%) [54]. In particolare, è stato evidenziato come, al momento dell'accesso in Pronto Soccorso, circa un terzo dei pazienti con psicosi acute (primarie o tossiche) presentino ipokaliemia (< 3,6 mEq/L), occasionalmente anche marcata (2,4-2,9 mEq/L nel 2,3%) [55] e come, globalmente, i valori di potassiemia in questi soggetti siano significativamente inferiori rispetto ai pazienti psichiatrici ambulatoriali (di circa 0,44 mEq/L) [56].

## Conclusioni

Alla luce di quanto finora discusso, la sedazione farmacologica dei pazienti aggressivi in Pronto Soccorso andrebbe attuata nel rispetto delle precauzioni riportate qui di seguito.

- Prima di somministrare farmaci tranquillanti va idealmente effettuata una valutazione clinica generale mirata a stabilire le condizioni di salute fisica del paziente e la possibile causa del disturbo comportamentale (almeno esame obiettivo, elettrocardiogramma, dosaggio degli elettroliti, glicemia e, ove opportuno, alcolemia e droghe d'abuso).
- Se il paziente rifiuta la valutazione clinica iniziale, va considerato il ricorso a tecniche colloquiali volte a ottenere la collaborazione necessaria.
- I pazienti violenti che costituiscono (o che potrebbero in breve tempo diventare) una minaccia per l'incolumità propria, degli astanti, degli operatori sanitari o della struttura vanno contenuti con misure fisiche o farmacologiche senza ulteriore ritardo, rimandando a una fase successiva la valutazione clinica generale. Questa raccomandazione si fonda sulla considerazione che il rischio del paziente di sviluppare gravi reazioni avverse al trattamento sia statisticamente più basso e gestibile (per l'immediata disponibilità dei presidi per la rianimazione cardiorespiratoria) rispetto al rischio di patire gravi lesioni fisiche cui il paziente stesso e gli astanti sarebbero esposti in assenza di intervento contenitivo.

**Tabella 1** Dosaggi standard e possibili interazioni farmacocinetiche dei neurolettici.

	Dose standard	Enzimi metabolizzanti	AUC con inibitori metabolici (%)
Aloperidolo	5-10 mg os/im	3A4, 2D6	↑ 20-88
Aripiprazolo	10 mg im	3A4, 2D6	↑ 63-110
Olanzapina	10 mg os/im	1A2 (e 2D6)	↑ 52-108
Lorazepam	2,5-4 mg os/im	Glucuronosiltrasferasi	Nessuna variazione
Midazolam	5 mg im	3A4	↑ 900
Risperidone	2 mg os	2D6	↑ 370
Ziprasidone	10 mg os/im; 20 mg os	Aldeide-ossidasi, 3A4 (30%)	↑ 35-40

AUC = area sotto la curva concentrazione/tempo.

- L'obiettivo ideale della terapia farmacologica è ottenere la collaborazione del paziente limitando al minimo la compromissione delle sue facoltà cognitive ("tranquillizzare senza sedare").
- La tranquillizzazione farmacologica d'emergenza va attuata con farmaci (e dosi) di efficacia e sicurezza comprovate con evidenza scientifica in questo specifico ambito terapeutico su ampie casistiche di pazienti (*tabella 1*).
- Aloperidolo e lorazepam per via intramuscolare, da soli o in associazione, sono farmaci di elezione quando scarseggiano le informazioni anamnestiche sul paziente (precedenti cardiovascolari, terapia farmacologica in corso, abuso di sostanze stupefacenti o di alcol), nei soggetti con psicosi tossiche accertate o con comorbilità multiple, o quando non è disponibile un trattamento farmacologico specifico (per esempio nei disturbi della personalità, nel ritardo mentale e nelle encefalopatie organiche).
- Olanzapina e risperidone sono farmaci di prima scelta nei pazienti con psicosi primarie (schizofrenia e mania).
- Se è richiesta una sedazione rapida prima di poter formulare una diagnosi definitiva e vi è qualche incertezza sulle condizioni di salute del paziente, lorazepam è il farmaco di prima scelta rispetto ad aloperidolo.
- Nei pazienti con uno o più fattori di rischio individuale per lo sviluppo di TdP (*tabella 2*) trattati con neurolettici va avviato appena possibile un monitoraggio elettrocardiografico (non necessario se si usano solo benzodiazepine).
- Va privilegiata, ove possibile, la somministrazione per via orale rispetto a quella parenterale; in caso di ricorso alla via parenterale, va preferita la via intramuscolare rispetto alla via endovenosa (che produce picchi di concentrazione plasmatica più elevati).
- Nei pazienti con disfunzione renale o epatica vanno preferiti i farmaci soggetti a minore accumulo plasmatico: aripiprazolo, olanzapina, ziprasidone (precauzione molto importante nei trattamenti continuativi, ma di scarso rilievo per una singola dose di farmaco).
- Vanno possibilmente preferiti farmaci a basso rischio di interazioni farmacocinetiche con inibitori metabolici (precauzione molto importante nei trattamenti continuativi, ma di scarso rilievo per una singola dose di farmaco) (*tabella 1*).
- A parità di altri fattori, i farmaci metabolizzati interamente (o quasi) da CYP presenti nella popolazione in forma difettiva con alta frequenza (per esempio il CYP 2D6, difettivo nel 7-10% dei caucasici) vanno considerati come seconda scelta (precauzione molto importante nei trattamenti continuativi, ma di scarso rilievo per una singola dose di farmaco).
- A parità di altri fattori, vanno preferiti i farmaci che allungano il QT in modo non dose-dipendente (per esempio ziprasidone) [47], poiché garantiscono un più ampio margine di sicurezza in caso di interazioni farmacologiche e di sovradosaggio.

**Tabella 2** Fattori di rischio individuale per lo sviluppo di TdP.

- Precedente episodio di TdP (da qualunque causa)
- Sindrome del QT lungo nota o QTc > 500 msec (indipendentemente dalla causa)
- Aumento del QTc di oltre il 25% rispetto al basale durante il trattamento
- Bradicardia (spontanea o farmacoindotta)
- Neuropatia autonoma di varia natura (per esempio, diabetica) \*
- Concomitante assunzione di farmaci che allungano il QT (per esempio: antidepressivi triciclici, soprattutto amitriptilina, desipramina, imipramina, doxepina; maprotilina; litio; alcuni chinolonici e macrolidi)
- Concomitante assunzione di potenti inibitori citocromiali
- Abuso di alcol o cocaina (entrambe queste sostanze sono in grado di indurre allungamento del QTc)
- Disionie: ipokaliemia, ipomagnesiemia, ipocalcemia (per esempio: per assunzione di diuretici o malnutrizione)
- Sottostante malattia cardiovascolare nota (scempenso cardiaco di ogni natura; miocardiopatia dilatativa, miocardiopatia ipertrofica)

Fonte [53].

## Conflitto di interesse

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

## Bibliografia

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4<sup>th</sup> edition. Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
- [2] Allen MH. Managing the agitated psychotic patient: a reappraisal of the evidence. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 14):11–20.
- [3] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Violence. The short-term management of disturbed/violent behaviour in psychiatric in-patient settings and emergency

- departments. Clinical guideline 25. London: Royal College of Nursing; 2005.
- [4] Marder SR. A review of agitation in mental illness: treatment guidelines and current therapies. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(Suppl 10):13–21.
  - [5] Currier GW, Allen MH, Bunney EB, Daniel DG, Francis A, Jagoda A, et al. Updated treatment algorithm. *J Emerg Med* 2004 Nov;27(4 Suppl):S25–6.
  - [6] Brasić JR, Fogelman D. Clinician safety. *Psychiatr Clin North Am* 1999;22(4):923–40.
  - [7] Mohr WK, Petti TA, Mohr BD. Adverse effects associated with physical restraint. *Can J Psychiatry* 2003;48(5):330–7.
  - [8] Marco CA, Vaughan J. Emergency management of agitation in schizophrenia. *Am J Emerg Med* 2005;23(6):767–76.
  - [9] Foster S, Kessel J, Berman ME, Simpson GM. Efficacy of lorazepam and haloperidol for rapid tranquilization in a psychiatric emergency room setting. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12(3):175–9.
  - [10] Currier GW, Medori R. Orally versus intramuscularly administered antipsychotic drugs in psychiatric emergencies. *J Psychiatr Pract* 2006;12(1):30–40.
  - [11] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279(15):1200–5.
  - [12] Allen LaPointe NM, Curtis LH, Chan KA, Kramer JM, Lafata JE, Gurwitz JH, et al. Frequency of high-risk use of QT-prolonging medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006 Jun;15(6):361–8.
  - [13] Roe CM, Odell KW, Henderson RR. Concomitant use of antipsychotics and drugs that may prolong the QT interval. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(2):197–200.
  - [14] Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(1):79–91.
  - [15] Yildiz A, Sachs GS, Turgay A. Pharmacological management of agitation in emergency settings. *Emerg Med J* 2003;20(4):339–46.
  - [16] Gillies D, Beck A, McCloud A, Rathbone J, Gillies D. Benzodiazepines alone or in combination with antipsychotic drugs for acute psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003079.
  - [17] Huf G, Alexander J, Allen MH. Haloperidol plus promethazine for psychosis induced aggression. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD005146.
  - [18] Raveendran NS, Tharyan P, Alexander J, Adams CE, TREC-India II Collaborative Group. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in India: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ* 2007;335(7625):865.
  - [19] Allen MH, Currier GW, Carpenter D, Ross RW, Docherty JP, Expert Consensus Panel for Behavioral Emergencies 2005. The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies 2005. *J Psychiatr Pract* 2005;11(Suppl 1):5–108.
  - [20] Hatta K, Takahashi T, Nakamura H, Yamashiro H, Asukai N, Matsuzaki I, et al. The association between intravenous haloperidol and prolonged QT interval. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Jun;21(3):257–61.
  - [21] Harvey AT, Flockhart D, Gorski JC, Greenblatt DJ, Burke M, Werder S, et al. Intramuscular haloperidol or lorazepam and QT intervals in schizophrenia. *J Clin Pharmacol* 2004 Oct;44(10):1173–84.
  - [22] Andrezina R, Marcus RN, Oren DA, Manos G, Stock E, Carson WH, et al. Intramuscular aripiprazole or haloperidol and transition to oral therapy in patients with agitation associated with schizophrenia: sub-analysis of a double-blind study. *Curr Med Res Opin* 2006 Nov;22(11):2209–19.
  - [23] Richards JR, Derlet RW, Duncan DR. Methamphetamine toxicity: treatment with a benzodiazepine versus a butyrophenone. *Eur J Emerg Med* 1997;4(3):130–5.
  - [24] Richards JR, Derlet RW, Duncan DR. Chemical restraint for the agitated patient in the emergency department: lorazepam versus droperidol. *J Emerg Med* 1998;16(4):567–73.
  - [25] Martel M, Sterzinger A, Miner J, Clinton J, Biros M. Management of acute undifferentiated agitation in the emergency department: a randomized double-blind trial of droperidol, ziprasidone, and midazolam. *Acad Emerg Med* 2005;12(12):1167–72.
  - [26] Cox RD, Koelliker DE, Bradley KG. Association between droperidol use and sudden death in two patients intoxicated with illicit stimulant drugs. *Vet Hum Toxicol* 2004;46(1):21–3.
  - [27] Chase PB, Biros MH. A retrospective review of the use and safety of droperidol in a large, high-risk, inner-city emergency department patient population. *Acad Emerg Med* 2002;9(12):1402–10.
  - [28] Shale JH, Shale CM, Mastin WD. A review of the safety and efficacy of droperidol for the rapid sedation of severely agitated and violent patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64(5):500–5.
  - [29] Belgamwar RB, Fenton M. Olanzapine IM or velotab for acutely disturbed/agitated people with suspected serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003729.
  - [30] Wright P, Meehan K, Birkett M, Lindborg SR, Taylor CC, Morris P, et al. A comparison of the efficacy and safety of olanzapine versus haloperidol during transition from intramuscular to oral therapy. *Clin Ther* 2003 May;25(5):1420–8.
  - [31] Kinon BJ, Ahl J, Rotelli MD, McMullen E. Efficacy of accelerated dose titration of olanzapine with adjunctive lorazepam to treat acute agitation in schizophrenia. *Am J Emerg Med* 2004; 22(3):181–6.
  - [32] David SR, Beasley Jr CM, Alaka K. Analysis of the QTc interval in acutely agitated patients with schizophrenia, bipolar mania, or dementia treated with intramuscular (IM) olanzapine vs. IM placebo or IM haloperidol. *Eur Neuropsychopharm* 2001; 11(Suppl 3):S276.
  - [33] Khan SS, Mican LM. A naturalistic evaluation of intramuscular ziprasidone versus intramuscular olanzapine for the management of acute agitation and aggression in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16(6):671–7.
  - [34] Ladavac AS, Dubin WR, Ning A, Stuckeman PA. Emergency management of agitation in pregnancy. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29(1):39–41.
  - [35] Vesper FH, Vesper BD, McMullan JT, Zealberg J, Currier GW. Risperidone versus haloperidol, in combination with lorazepam, in the treatment of acute agitation and psychosis: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Pract* 2006;12(2):103–8.
  - [36] Brook S, Lucey JV, Gunn KP. Intramuscular ziprasidone compared with intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychosis. Ziprasidone IM Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(12):933–41.
  - [37] Greco KE, Tune LE, Brown FW, Van Horn WA. A retrospective study of the safety of intramuscular ziprasidone in agitated elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2005;66(7):928–9.
  - [38] Sallee FR, Miceli JJ, Tensfeldt T, Robarge L, Wilner K, Patel NC. Single-dose pharmacokinetics and safety of ziprasidone in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(6):720–8.
  - [39] FDA Psychopharmacological Drugs Advisory Committee. NDA 20-919: Zeldox (ziprasidone mesylate im, Pfizer): Acute control and short-term management of the agitated psychotic patient. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 2001.
  - [40] Dietch JT, Jennings RK. Aggressive dyscontrol in patients treated with benzodiazepines. *J Clin Psychiatry* 1988;49(5):184–8.
  - [41] Nobay F, Simon BC, Levitt MA, Dresden GM. A prospective, double-blind, randomized trial of midazolam versus haloperidol versus lorazepam in the chemical restraint of violent and severely agitated patients. *Acad Emerg Med* 2004;11(7):744–9.



- [42] Wyant M, Diamond BI, O'Neal E, Sloan A, Borison RL. The use of midazolam in acutely agitated psychiatric patients. *Psychopharmacol Bull* 1990;26(1):126–9.
- [43] Battaglia J. Pharmacological management of acute agitation. *Drugs* 2005;65(9):1207–22.
- [44] Glassman AH, Bigger Jr JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158(11):1774–82.
- [45] Shah RR. The significance of QT interval in drug development. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54(2):188–202.
- [46] Malik M, Camm AJ. Evaluation of drug-induced QT interval prolongation: implications for drug approval and labelling. *Drug Saf* 2001;24(5):323–51.
- [47] FDA Psychopharmacological Drugs Advisory Committee. Briefing Document for Zeldox<sup>®</sup> Capsules (Ziprasidone HCl), 19 July, 2000. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3619b1a.pdf>
- [48] Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR, et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol* 2004 Feb;24(1):62–9.
- [49] Desai M, Tanus-Santos JE, Li L, Gorski JC, Arefayene M, Liu Y, et al. Pharmacokinetics and QT interval pharmacodynamics of oral haloperidol in poor and extensive metabolizers of CYP2D6. *Pharmacogenomics J* 2003;3(2):105–13.
- [50] Thanacoody RH, Daly AK, Reilly JG, Ferrier IN, Thomas SH. Factors affecting drug concentrations and QT interval during thioridazine therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82(5):555–65.
- [51] Lin CH, Chen MC, Wang SY, Lin CY. Predictive factors for QTc prolongation in schizophrenic patients taking antipsychotics. *J Formos Med Assoc* 2004;103(6):437–41.
- [52] de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20(4):278–84.
- [53] Ong JJ, Sarma JS, Venkataraman K, Levin SR, Singh BN. Circadian rhythmicity of heart rate and QTc interval in diabetic autonomic neuropathy: implications for the mechanism of sudden death. *Am Heart J* 1993;125(3):744–52.
- [54] Justo D, Prokhorov V, Heller K, Zeltser D. Torsade de pointes induced by psychotropic drugs and the prevalence of its risk factors. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111(3):171–6.
- [55] Hatta K, Takahashi T, Nakamura H, Yamashiro H, Endo H, Fujii S, et al. Abnormal physiological conditions in acute schizophrenic patients on emergency admission: dehydration, hypokalemia, leukocytosis and elevated serum muscle enzymes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;248(4):180–8.
- [56] Hatta K, Takahashi T, Nakamura H, Yamashiro H, Yonezawa Y. Prolonged QT interval in acute psychotic patients. *Psychiatry Res* 2000;94(3):279–85.