La memantina può indurre bradicardia?

Data 29 marzo 2009
Categoria neurologia

Dati di farmacovigilanza suggeriscono che la memantina potrebbe incrementare il rischio di bradicardia quando usata in associazione ad inibitori delle colinesterasi e anche in monoterapia.

Il morbo di Alzheimer (MA) rappresenta la forma di demenza più comune, responsabile del 50-60% di tutti i casi (Blennow K et al. Lancet 2006; 368: 387-403). Attualmente sono disponibili due principali classi farmacologiche per il trattamento della malattia di Alzheimer: gli inibitori della colinesterasi (ChEI) e gli inibitori del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA).
La memantina è un antagonista non competitivo dei recettori NMDA approvato per il trattamento del MA di grado moderato-severo. Le reazioni avverse comuni (ADR) associate all'uso di memantina includono costipazione, vertigini, mal di testa e sonnolenza. Tranne l'aumento della pressione arteriosa, non sono note ADR cardiovascolari correlate al suo impiego.
In seguito alla rilevazione di due casi di decesso a poco tempo dall'introduzione della memantina nel database del Centro Regionale di Farmacovigilanza di Tolosa, sono state analizzate le segnalazioni di ADR cardiovascolari associate al farmaco presenti nel database di francese Farmacovigilanza (FPVD).

Sono state esaminate tutte le segnalazioni di ADR cardiovascolari, relative a memantina, presenti nel FPVD tra Luglio 2003 (quando la memantina è stata immessa in commercio in Francia) e il 1° Maggio 2007. Sono state ricercate tutte le ADR da memantina, registrate in base alla seguente terminologia: "sistema cardiovascolare generale", "pericardio, miocardio, endocardio e valvole", "numero di battiti e ritmo cardiaco", "malessere", "vertigini", "caduta", "svenimento", "morteimprovvisa".
Tutti i casi sono stati valutati dai dati computerizzati e verificati da due medici al fine di escludere le osservazioni caratterizzate da un'origine cardiaca poco chiara. Per ciascun caso sono state selezionate le caratteristiche del paziente (età, sesso e patologie concomitanti) e dell'ADR (natura, gravità, tempo di latenza, evoluzione, imputabilità).
Per valutare l'imputabilità intrinseca o caso-correlata è stato usato il metodo francese per la stima dell'imputabilità che tiene conto di dati cronologici (classificati da C0 a C3) e semiologici (classificati da S1 a S3).

Fino al 1° Maggio 2007, la Rete Nazionale Francese di Farmacovigilanza conteneva 52 segnalazioni di ADR cardiovascolari associate all'uso di memantina. Dal totale delle segnalazioni sono stati esclusi 16 casi di cui non era stata chiaramente valutata l'origine cardiaca.
Le 36 osservazioni rimanenti consistevano in 18 segnalazioni di varie ADR cardiovascolari (6 casi di ipotensione ortostatica con caduta, 4 di alterazioni dell'elettrocardiogramma esclusa bradicardia, 2 di svenimento, 2 di malessere con ipotensione arteriosa, 1 di ipotensione arteriosa con insufficienza renale acuta, 1 di insufficienza cardiaca fatale, 2 di morte improvvisa) e 18 di bradicardia, definita come ritmo cardiaco inferiore ai 60 battiti/minuto (12 segnalazioni di bradicardia isolata e 6 di bradicardia associata ad altre ADR, di cui 1 a blocco atrio-ventricolare e malessere, 1 a confusione mentale e ipotensione arteriosa, 2 a sincope, 1 a malessere e 1 a caduta).

L'età media dei pazienti era 79 anni (range: 58-97), il periodo mediano che intercorreva tra la prima somministrazione di memantina e l'insorgenza dell'ADR era 6 mesi. In 12 segnalazioni la memantina era il principale o il solo farmaco sospetto. Due pazienti (donne) sono andate incontro a morte improvvisa.
Nei 18 casi di bradicardia, è stato riportato un valore medio di battiti cardiaci pari a 42 al minuto (range 30-52). In 11 segnalazioni la bradicardia si è manifestata in presenza di memantina e di altri farmaci sospetti (tra cui ChEI), mentre in 7 casi la memantina era l'unico farmaco sospetto.
Solo in una di queste segnalazioni la memantina era associata a donezepil, per il quale è noto l'effetto bradicardizzante, ma anche ad amlodipina che causa tachicardia. Questi due farmaci erano impiegati già da diversi anni mentre la memantina rappresentava l'ultimo farmaco introdotto 7 settimane prima che si manifestasse la bradicardia.
In 6 di queste 7 segnalazioni la bradicardia si è risolta dopo la sospensione della terapia con memantina; è stato inoltre registrato un rechallenge positivo.
Queste osservazioni hanno suggerito che la memantina stessa potrebbe indurre bradicardia. Inoltre, l'associazione di memantina con un ChEI non è stata valutata prima della sua immissione in commercio e si basa su un unico trial con donezepil che mostra un lieve beneficio dell'associazione nel MA di grado moderato-severo.

Nello studio descritto, l'esame elettrocardiografico era disponibile in 10 dei 18 casi di bradicardia Nei dati computerizzati e nella maggior parte dei casi di bradicardia non era presente alcuna segnalazione di prolungamento del tratto QT; il ritmo cardiaco è stato definito sinusale.
Pertanto, nonostante gli inconvenienti metodologici (soprattutto la sotto-segnalazione) e il disegno descrittivo, questo studio ha evidenziato il ruolo della memantina come possibile causa di ADR cardiovascolari, soprattutto bradicardia ed ha, inoltre, confermato che il sistema di segnalazione spontanea costituisce un utile strumento per la rilevazione di nuoveADR.

Le proprietà cardiovascolari della memantina sembrano essere complesse e poco chiare, soprattutto perchè le azioni

dei recettori NMDA periferici non sono note.

> Questi dati di farmacovigilanza suggeriscono che la memantina potrebbe incrementare il rischio di bradicardia quando usata in associazione ad inibitori delle colinesterasi e anche in monoterapia. Attualmente il termine bradicardia non è inserito nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto europeo (e francese) della memantina.

Dottoressa Maria Silvia Gagliostro

Riferimentobibliografico

Gallini A et al. Does Memantine induce bradycardia? A study in the French PharmacoVigilance Database. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2008; DOI: 10.1002/pds.1620.

> Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]