Effetti emodinamici dei farmaci non cardiovascolari

Data 22 agosto 2010
Categoria cardiovascolare

La maggior parte dei farmaci non sono usati per trattare malattie cardiache. Tuttavia, tali farmaci non-cardiovascolari possono avere spesso effetti cardiovascolari.

La maggior parte dei farmaci non sono usati per trattare malattie cardiache. Tuttavia, tali farmaci non-cardiovascolari possono avere spesso effetti cardiovascolari.
In questa revisione, vengono trattate alcune manifestazioni cardiovascolari di farmaci usati per indicazioni non-cardiovascolari. Vengono anche trattati gli effetti cardiovascolari che derivano da farmaci non-cardiovascolari per interazioni farmacologiche che possono portare ad un decremento o ad un incremento delle concentrazioni dei farmaci cardiovascolari.

La revisione è divisa in 11 “capitoli” che sono stati suddivisi in 5 “pillole”, di cui questa rappresenta la seconda. I capitoli che tratteremo sono i seguenti:

1. Aritmie:
Fibrillazione atriale, Prolungamento del QT, Torsione di Punta, Tachicardia Ventricolare e Morte Cardiaca Improvvisa, Bradicardia e Tachicardia (vedi: http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4939)
<hr>2. Ipotensione
3. Ipertensione
4. Malattia Valvolare Cardiaca
5. Ipertensione Polmonare<hr>6. Cardiomiopatia e Scompenso Cardiaco
7. Sindrome Metabolica e Accelerata Arteriosclerosi
Farmaci Antipsicotici
8. HIV e Accelerata Arteriosclerosi<hr>9. Infarto Miocardico
Inibitori della Ciclossigenasi-2 (COX-2)
Rosiglitazone
Terapia Ormonale Sostitutiva
10. **Malattia Cardiaca Congenita** <hr>11. **Interazioni Farmacologiche:** Farmaci Non-Cardiovascolari possono influire su Farmaci Cardiovascolari:Aspirina e Ibuprofene
CYP3A4 e CYP3A5
CYP2D6
CYP2C9
CYP2C19
Glicoproteina P
Colestiramina
Erbe Medicinali

Ipotensione

I farmaci per la disfunzione erettile possono avere notevoli effetti emodinamici sistemici. Gli inibitori della fosfodiesterasi-tipo-5 (che comprendono sildenafil, tadalafil, e vardenafil) sono i farmaci più ampiamente prescritti per la disfunzione erettile, con il maggior numero di dati disponibili per il sildenafil. Le decisioni della consensus di esperti indicano che il sildenafil può causare una transitoria modesta riduzione della pressione sia sistolica che diastolica senza effetto significativo sul battito cardiaco (33). Più recentemente, Arruda-Olson e coll. hanno trovato che il sildenafil riduce la pressione arteriosa sistolica in media di 7 mmHg tra uomini con nota o sospetta malattia coronarica (34). La riduzione della pressione arteriosa può essere in special modo drammatica quando il sildenafil è usato in pazienti che assumono nitrati (33), un’associazione che è controindicata.
L’uso di antagonisti dei recettori alfa1 adrenergici per trattare l’ipertensione è diminuito. Tuttavia, questa classe di farmaci è ancora impiegata comunemente per trattare l’ipertrofia prostatica benigna. Gli antagonisti dei recettori alfa1 adrenergici può causare o peggiorare l’ipotensione ortostatica e determinare la sincope, specie negli anziani (35–37), e particolarmente quando è usata con inibitori della fosfodiesterasi-tipo-5 (38).

Ipertensione

La venlafaxina può aumentare non soltanto il battito cardiaco, ma anche la pressione arteriosa. In uno studio recente di depressione maggiore, ipertensione di nuova diagnosi era attribuita ad alte dosi di venlafaxina nel 12.5% dei pazienti (32). L’antagonista dei recettori alfa-2-adrenergici ioimbina aumenta l’attività neuronale simpatica (attraverso una diminuzione del feedback negative sul rilascio di norepinefrina) e di conseguenza porta ad un incremento della pressione arteriosa (39). Esiste timore circa il fatto che gli alcaloidi dell’efedra (comuni rimedi contro la tosse e usati per ridurre l’appetito) possano innalzare la pressione arteriosa per i loro effetti simpatico mimetici. La fenilpropanolamina era associata ad un incremento del rischio di stroke emorragico in donne che la assumevano come anoressizzante (odds ratio aggiustata = 16.5, P=0.02) (40) e ciò ha portato alla sua sospensione dal commercio in USA (41).

I farmaci antinfiamatori-non-steroidei (NSAIDs) possono precipitare nuova ipertensione o esacerbare la malattia esistente. Gli NSAIDs inibiscono le prostaglandine renali che mediano l'incremento di perfusione renale (42), pertanto causano ritenzione di sodio, edema ed ipertensione. L'uso di NSAID è associato con ipertensione negli anziani (odds ratio = 1.4; 95% CI, 1.1–1.7) (43) ed i consumatori di NSAID hanno più probabilità di ricevere una terapia antipertensiva (OR = 1.66; 95% CI, 1.54–1.80) (44).
Alcune forme di liquirizia contengono glicirrizina, un inibitore della 11β-idrossi-steroidi deidrogenasi, che può causare livelli eccessivi di cortisolo, con conseguente stimolazione del recettore mineralcorticoide e ipertensione (45).

MalattiaValvolareCardiaca
Nel 1997, Connolly e coll. hanno descritto 24 donne con rigurgito valvolare cardiaco che avevano assunto una combinazione degli anoressizzanti fenfluramina e fentermina.(46). Stime iniziali hanno riportato la prevalenza di malattia valvolare con questi farmaci del 23% (47), e la fenfluramina è stata sospesa dal commercio. Una recente metanalisi suggerisce che la prevalenza di rigurgito valvolare con l'uso cronico combinato (>90 giorni) era del 12.0% vs. 5.9% per i non consumatori (48). Il numero di prescrizioni per la combinazione di fenfluramina e fentermina è stato stimato essere >18 milioni (49), e >30,000 casi di malattia valvolare sono stati attribuiti a questa combinazione (48). Questa malattia valvolare indotta-da-farmaco ha un pattern caratteristico di valvole ispessite, brillanti, bianche che ricordano la malattia cardiaca valvolare vista nella malattia cardiaca carcinoide (50). Nella sindrome da carcinoide, i tumori di origine mesenterica rilasciano sostanze vasoattive che includono la serotonina; la somministrazione di serotonina a lungo termine in modelli animali può indurre modifiche morfologiche ed ecografiche simili a quelle viste nella malattia cardiaca da carcinoide. Sia la fenfluramina che la fentermina possono aumentare i livelli circolanti di serotonina (51). Recentemente, vi sono stati case reports di una malattia valvolare simile vista con l'uso di agonisti dopaminici derivati dell'ergotamina, la pergolide (52) e la cabergolina, usata per il trattamento della malattia di Parkinson. In uno studio caso-controllo farmaco epidemiologico (53) vi era un incremento del rischi di malattia valvolare con l'uso di pergolide (risk ratio = 7.1, 95% CI 2.3–22.3) e di cabergolina (risk ratio = 4.9, 95% CI 1.5–15.6), ma non con altri agonisti della dopamina. Questi effetti erano dose e durata dipendenti. In aggiunta ai loro effetti sui recettori della dopamina, sia la pergolide che la cabergolina sono potenti agonisti del recettore 2B della serotonina (54). Il danno valvolare cardiaco associato agli agonisti della dopamina e agli anoressizzanti può derivare da meccanismi simili.

IpertensionePolmonare
Gli anoressizzanti (specialmente fenfluramina e dexfenfluramina) sono associati anche con un aumentato rischio di ipertensione polmonare. In uno studio europeo caso-controllo, l'uso di entrambi i farmaci era associato ad un incremento di 6.3 volte del rischio di ipertensione polmonare (95% CI, 3.0–13.2), e se un paziente era esposto per un periodo superiore a 3 mesi allora il rischio era più alto di 23.1 volte (95% CI, 6.9–77.7) rispetto al gruppo dei non esposti (55). Queste scoperte sono state confermate in uno studio di sorveglianza prospettico del Nord America, nel quale la fenfluramina era associata con un rischio aumentato di 7.5 volte (95% CI, 1.7–32.4) per lo sviluppo di ipertensione polmonare (56). E' possibile che il meccanismo sottostante sia da riferirsi ad eccesso di serotonina, come sottolineato prima. Di contro, fenfluramina, fentermina e dexfenfluramina, i più nuovi anoressizzanti quali sibutramina non sono stati trovati associati ad entrambe le malattie, malattia valvolare e ipertensione polmonare (57, 58).

Riferimento

Satish R Raj, C. Michael Stein, Pablo J. Saavedra, and Dan M. Roden: Effetti Cardiovascolari di Farmaci Non-Cardiovascolari. NIH Public Access
Author manuscript; available in PMC 2009 November 5.

Commento di Patrizia Iaccarino

Nel loro sommario gli autori sostengono:" Farmaci che non sono primariamente usati per trattare malattie cardiovascolari hanno comunemente effetti cardiovascolari. Alcuni effetti sono comuni ed il loro meccanismo è conosciuto, altri sono rari, non provati o non ben conosciuti. Inoltre, le interazioni farmacologiche tra farmaci cardiovascolari e non-cardiovascolari possono influenzare le risposte terapeutiche. Pertanto, la consapevolezza terapeutica dei cardiologi ha bisogno di abbracciare un range di farmaci in genere non ritenuto avere conseguenze cardiovascolari.."
Da queste parole si evince che si iniziano a comprendere due concetti fondamentali: il primo concetto è riconoscere sempre più l'importanza per i clinici della conoscenza, della metabolizzazione e della applicazione dei dati derivanti dalla Farmacovigilanza, sia in fase diagnostica (per la diagnosi di patologia farmaco-indotta) sia in fase terapeutica (per le eventuali possibili controindicazioni esistenti o interazioni farmacologiche) e il secondo è sottolineare che lo specialista non dovrebbe, soprattutto nel momento terapeutico, limitarsi a trattare la patologia senza valutare il paziente nella sua interezza. Il medico di medicina generale, per suo ruolo avvezzo a tale tipo di approccio al paziente, resta, a parere di chi scrive, il primo attore nella valutazione degli effetti dannosi dei farmaci, sia in fase diagnostica sia in fase terapeutica, con una particolare attenzione volta proprio al coordinamento delle terapie specialistiche e alla valutazione di loro eventuali controindicaziioni e di loro possibili interazioni. L'incremento della segnalazione degli eventi avversi potrebbe contribuire a far luce sempre più sulla incidenza (il famoso "denominatore" mal valutabile degli eventi avversi, per le mancate rilevazioni e/o segnalazioni) degli eventi avversi, sui loro meccanismi poco conosciuti e sulle interazioni che si verificano tra farmaci.
Non dimentichiamo che l'allarme "talidomide" fu lanciato dalla segnalazione di un pediatra di base!

Bibliografia

33. Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, Ganz P, Kaul S, Russell RO Jr, Zusman RM. ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/American Heart Association. J Am Coll Cardiol 1999;33:273–82.
34. Arruda-Olson AM, Mahoney DW, Nehra A, Leckel M, Pellikka PA. Cardiovascular effects of sildenafil during exercise in men with known or probable coronary artery disease: a randomized crossover trial. JAMA 2002;287:719–25.
35. Santillo VM, Lowe FC. Treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with cardiovascular disease. Drugs Aging 2006;23:795–805.
36. Chapple CR. A Comparison of Varying alpha-Blockers and Other Pharmacotherapy Options for Lower Urinary Tract Symptoms. Rev Urol 2005;7 (Suppl 4):S22–S30.
37. Sica DA. Alpha1-adrenergic blockers: current usage considerations. J Clin Hypertens (Greenwich) 2005;7:757–62.
38. Nieminen T, Koobi T, Tammela TL, Kahonen M. Hypotensive potential of sildenafil and tamsulosin during orthostasis. Clin Drug Investig 2006;26:667–71.
39. Le Corre P, Parmer RJ, Kailasam MT, Kennedy BP, Skaar TP, Ho H, Leverge R, Smith DW, Ziegler MG, Insel PA, Schork NJ, Flockhart DA, O'connor DT. Human sympathetic activation by alpha2- adrenergic blockade with yohimbine: Bimodal, epistatic influence of cytochrome P450-mediated drug metabolism. Clin Pharmacol Ther 2004;76:139–53.
40. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Horwitz RI. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. N Engl J Med 2000;343:1826–32.
41. Meadows M. FDA issues public health advisory on phenylpropanolamine in drug products. FDA Consum 2001;35:9.
42. Slordal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. Drug Saf 2006;29:567–86.
43. Johnson AG, Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly: a community-based cross-sectional study. Br J Clin Pharmacol 1993;35:455–9.

44. Gurwitz JH, Avorn J, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. JAMA 1994;272:781–6.
45. Olukoga A, Donaldson D. Liquorice and its health implications. J R Soc Health 2000;120:83–9.
46. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff HV. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. N Engl J Med 1997;337:581–8.
47. Khan MA, Herzog CA, St Peter JV, Hartley GG, Madlon-Kay R, Dick CD, Asinger RW, Vessey JT. The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressant drugs. N Engl J Med 1998;339:713–8.
48. Sachdev M, Miller WC, Ryan T, Jollis JG. Effect of fenfluramine-derivative diet pills on cardiac valves: a meta-analysis of observational studies. Am Heart J 2002;144:1065–73.
49. Langreth R. Critics claim diet clinics misuse obesity drugs. Wall Street Journal 1997 Mar 31;:B8.
50. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, Caplin ME. Carcinoid heart disease. Circulation 2007;116:2860–5.
51. Zolkowska D, Rothman RB, Baumann MH. Amphetamine analogs increase plasma serotonin: implications for cardiac and pulmonary disease. J Pharmacol Exp Ther 2006;318:604–10.
52. Pritchett AM, Morrison JF, Edwards WD, Schaff HV, Connolly HM, Espinosa RE. Valvular heart disease in patients taking pergolide. Mayo Clin Proc 2002;77:1280–6.
53. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiacvalve regurgitation. N Engl J Med 2007;356:29–38.
54. Newman-Tancredi A, Cussac D, Quentric Y, Touzard M, Verriele L, Carpentier N, Millan MJ. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. III. Agonist and antagonist properties at serotonin, 5-HT(1) and 5-HT(2), receptor subtypes. J Pharmacol Exp Ther 2002;303:815–22.
55. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, Higenbottam T, Oakley C, Wouters E, Aubier M, Simonneau G, Begaud B. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. N Engl J Med 1996;335:609–16.
56. Rich S, Rubin L, Walker AM, Schneeweiss S, Abenhaim L. Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: results from the surveillance of North American pulmonary hypertension. Chest 2000;117:870–4.
57. Guven A, Koksal N, Cetinkaya A, Sokmen G, Ozdemir R. Effects of the sibutramine therapy on pulmonary artery pressure in obese patients. Diabetes Obes Metab 2004;6:50–5.
58. Titier K, Girodet PO, Verdoux H, Molimard M, Begaud B, Haverkamp W, Lader M, Moore N. Atypical antipsychotics: from potassium channels to torsade de pointes and sudden death. Drug Saf 2005;28:35–51.