



Interazioni con i farmaci cardiovascolari

Data 21 aprile 2010
Categoria cardiovascolare

La maggior parte dei farmaci non sono usati per trattare malattie cardiache. Tuttavia, tali farmaci non-cardiovascolari possono interagire con quelli cardiovascolari determinando rilevanti eventi biologici spesso avversi.

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>)

2. Ipotensione

3. Ipertensione

4. Malattia Valvolare Cardiaca

5. Ipertensione Polmonare (vedi: <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4940>)

6. Cardiomiopatia e Scompenso Cardiaco

7. Sindrome Metabolica e Accelerata Arteriosclerosi

Farmaci Antipsicotici

8. HIV e Accelerata Arteriosclerosi (vedi: <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4943>)

9. Infarto Miocardico

Inibitori della Ciclossigenasi-2 (COX-2)

Rosiglitazone

Terapia Ormonale Sostitutiva

10. Malattia Cardiaca Congenita (vedi: <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4944>)

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

Aspirina e Ibuprofene

Catella-Lawson e coll. hanno studiato gli effetti dell'aspirina da sola e in combinazione con rofecoxib, acetaminofene, diclofenac o ibuprofene sulla formazione del trombossano e sulla aggregazione piastrinica (112). L'aspirina da sola, o l'aspirina prima di ogni altro farmaco, ha inibito la formazione del trombossano e l'aggregazione piastrinica. Tuttavia, questa inibizione era attenuata quando l'ibuprofene veniva somministrato prima dell'aspirina. L'ibuprofene è ritenuto bloccare in maniera reversibile il sito di acetilazione dell'enzima ciclossigenasi-1, e quindi prevenire l'inibizione irreversibile mediata dall'aspirina della sintesi del trombossano. Questo effetto non si è visto con rofecoxib, acetaminofene o diclofenac.

CYP3A4 e CYP3A5

Farmaci e succo di pompelmo inibiscono il CYP3A4 e il 3A5 e possono causare interazioni farmacologiche significative. Il succo di pompelmo inibisce preferenzialmente il CYP3A intestinale (come opposto al CYP3A epatico), portando ad una riduzione del metabolismo intestinale dei farmaci, e pertanto ad una maggiore disponibilità sistemica di substrati multipli del CYP3A, che comprendono amlodipina, felodipina, diltiazem, verapamil e simvastatina (80). Poiché la grandezza di questa risposta è imprevedibile, ampie dosi di succo di pompelmo sono controindicate in pazienti che assumono farmaci che riducono l'esteso metabolismo del CYP3A. Le concentrazioni dei substrati del CYP3A terfenadina, cisapride, o eritromicina e pertanto i loro effetti di prolungamento del QT sono esagerati quando farmaci che inibiscono il CYP3A (inclusi farmaci cardiovascolari quali verapamil o diltiazem così come farmaci non-cardiovascolari quali chetoconazolo) vengono co-somministrati (18, 113, 114)

CYP2D6

Alcuni inibitori della ricaptazione della serotonina (paroxetina e fluoxetina) sono potenti inibitori del CYP2D6. Questi



farmaci possono convertire un vasto metabolizzatore (90–95% della popolazione) ad un povero metabolizzatore, se co-somministrati substrati del CYP2D6 quali metoprololo, aumentano le concentrazioni. Questo può dare perdita della cardioselettività del metoprololo.

CYP2C9

Questo enzima è responsabile del metabolismo del warfarin e della bioattivazione di alcuni bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ad es., losartan). Gli inibitori del CYP2C9 comprendono fentoina, sertralina e fluconazolo; la cosomministrazione di questi farmaci può portare a sovra-scoagulazione da warfarin o a perdita dell'effetto antipertensivo del substrato ARBs.

CYP2C19

Questo enzima è responsabile della bioattivazione del clopidogrel. I dati derivanti da ampi clinical trials e dai database di utilizzazione dei farmaci indicano una più alta incidenza di seri eventi cardiovascolari durante terapia con clopidogrel non solo in soggetti con alleli perdita di funzione, ma anche in quelli esposti a inibitori del CYP2C19. Gli inibitori di pompa protonica sono stati implicati come "classe" inibitori del CYP2C19, ma l'effetto varia tra singoli farmaci, con potente inibizione in vitro da parte di lansoprazolo e omeprazolo, minore inibizione da parte di rabeprazolo ed ancora minore inibizione da parte di pantoprazolo (115). Usando il database Ontario Public Drug Program, Juurlink e coll. hanno riportato che tra pazienti che ricevevano clopidogrel dopo un infarto miocardico, l'uso concomitante di omeprazolo, lansoprazolo e rabeprazolo (ma non pantoprazolo) era associato con un aumentato rischio di recidiva di infarto miocardico (16). Ho e coll. (117) hanno riportato che l'uso combinato di clopidogrel ed un PPI che seguiva una SCA era associato con un maggiore rischio di morte e di riospedalizzazione per SCA rispetto al clopidogrel da solo. Una lista di enzimi CYP, substrati di enzimi, inibitori di enzimi e induttori di enzimi è reperibile al sito: <http://medicine.iupui.edu/flockhart> (114)

GlicoproteinaP

La glicoproteina-P è un trasportatore dell'efflusso di membrana responsabile della eliminazione della digossina. Gli inibitori "non-cardiovascolari" della glicoproteina-P quali eritromicina, ketoconazolo, claritromicina (118) possono pertanto portare tossicità da digossina. Lo stesso effetto è stato visto con alcuni farmaci cardiovascolari (ad es., amiodarone, verapamil e chinidina) che inibiscono la glicoproteina-P.

Colestiramina

La colestiramina è una resina a scambio cationico che è usata soprattutto per legare gli acidi biliari, che può poi abbassare il colesterolo LDL. Per interazione fisica tra il farmaco e la resina, la colestiramina può ridurre l'assorbimento di digossina del 30–40% (119, 120).

ErbeMedicinali

Un gran numero di pazienti consuma erbe medicinali in aggiunta alle prescrizioni di farmaci. Il US National Center for Complementary and Alternative Medicines ha stimato che più di 60 Milioni di Americani hanno usato un prodotto naturale che non è una vitamina, né un sale minerale (121) Molte di queste erbe medicinali possono interagire con i farmaci cardiovascolari. Le più comuni interazioni avvengono con warfarin e digossina, ma possono anche includere incremento delle emorragie quando l'aspirina viene usata insieme ad erbe contenenti salicilati quali il ginkgo (122, 123). Sono state pubblicate revisioni dettagliate sulle interazioni farmacologiche tra erbe medicinali e farmaci cardiovascolari (122, 123).

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.

A cura di Patrizia Iaccarino

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 controindicazioni 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

112. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809–17.
113. Gonzalez MA, Estes KS. Pharmacokinetic overview of oral second-generation H1 antihistamines. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36:292–300.
114. Flockhart, D. Division of Clinical Pharmacology at Indiana University 7 A.D; Aug 1 . Drug-Interactions.Com. Available at: URL: <http://medicine.iupui.edu/flockhart>
115. Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos* 2004;32:821–7.
116. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmitko PE, Austin PC, Tu JV, Henry DA, Kopp A, Mamdani MM. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009
117. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301:937–44.
118. Gurley BJ, Swain A, Williams DK, Barone G, Battu SK. Gauging the clinical significance of P-glycoprotein-mediated herb-drug interactions: comparative effects of St. John's wort, Echinacea, clarithromycin, and rifampin on digoxin pharmacokinetics. *Mol Nutr Food Res* 2008;52:772–9.
119. Brown DD, Schmid J, Long RA, Hull JH. A steady-state evaluation of the effects of propantheline bromide and cholestyramine on the bioavailability of digoxin when administered as tablets or capsules. *J Clin Pharmacol* 1985;25:360–4.
120. Neuvonen PJ, Kivisto K, Hirvisalo EL. Effects of resins and activated charcoal on the absorption of digoxin, carbamazepine and frusemide. *Br J Clin Pharmacol* 1988;25:229–33.
121. Barnes, PM.; Bloom, B.; Nahin, R. Complementary and Alternative Medicine Use Among Adults and Children: United States, 2007. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2008.
122. Williamson EM. Drug interactions between herbal and prescription medicines. *Drug Saf* 2003;26:1075–92.
123. Izzo AA, Di CG, Borrelli F, Ernst E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int J Cardiol* 2005;98:1–14.