



Effetti cardiovascolari di farmaci non cardiovascolari

Data 26 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.

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 terza. 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

Interazioni Farmacologiche: Farmaci Non-Cardiovascolari possono influire su Farmaci Cardiovascolari: Aspirina e Ibuprofene

CYP3A4 e CYP3A5

CYP2D6

CYP2C9

CYP2C19

Glicoproteina P

Colestiramina

Erbe Medicinali

INFARTOMIocardico

Inibitori della Ciclossigenasi-2 (COX-2)

Lo studio VIGOR ha trovato che l'inibitore selettivo della COX-2 rofecoxib ha ridotto le complicanze gastrointestinali del 60% rispetto al naprossene, ma era associato ad un'incidenza più alta di 5-volte di infarto del miocardio. Ray e coll. hanno trovato che i consumatori di alte dosi di rofecoxib (dosi maggiori della dose massima cronica raccomandata di 25 mg) avevano una probabilità maggiore di 1,7-volte dei non consumatori di avere seri eventi relativi a malattia coronarica, mentre questo rischio non è stato visto a dosi più basse di rofecoxib o con altri NSAIDs (98). I pazienti spesso usano dosi maggiori di quelle raccomandate per periodi superiori alle 2 settimane di durata massima raccomandata dalla FDA. Un simile aumento degli eventi di malattia coronarica non è stato riportato nello studio CLASS di celecoxib, un altro inibitore selettivo della COX-2 (99). Graham e coll. hanno trovato che il rofecoxib era associato ad un rischio più elevato di infarto acuto del miocardio o di morte cardiaca improvvisa rispetto a celecoxib (OR=1.59; 95% CI, 1.10–2.32), e che questo rischio era ancora più alto con dosi di rofecoxib >25mg/die (OR=3.58; 95% CI, 1.27–10.11) (100). Non è chiaro fino a che punto queste scoperte rappresentino un “effetto di classe” degli inibitori della COX-2, poiché sono stati riportati rischi aumentati anche con molti NSAID non selettivi. Vi sono differenze significative nella selettività relativa degli inibitori della COX-2 (101), e questa può essere una spiegazione delle differenze osservate nel rischio tra rofecoxib e celecoxib e le differenze tra NSAID.

Rosiglitazone

Una metanalisi di trial del tiazolidinedione rosiglitazone ha trovato un rischio aumentato di infarto miocardico (OR=1.43, 95% CI 1.03–1.98) con un trend non significativo per un aumento di morte cardiovascolare (OR=1.64, 95% CI 0.98–2.74) (102). Queste scoperte sono state supportate da un ulteriore studio caso-controllo che ha utilizzato un database Canadese. Lipscombe e coll. hanno trovato che l'uso di tiazolidinedione (specialmente rosiglitazone) era



associato ad un aumento del rischio di scompenso cardiaco congestizio, infarto acuto del miocardio e mortalità, rispetto ad altri farmaci ipoglicemizzanti orali (103). Nel luglio 2007, riunitasi la US Food & Drug Administration Advisory Committee, ha concluso che l'uso di rosiglitazone era associato ad un rischio maggiore di eventi ischemici miocardici rispetto a placebo, metformina o sulfaniluree (104)

Terapia Ormonale Sostitutiva

Molti studi osservazionali hanno suggerito che la terapia ormonale sostitutiva riducesse il rischio cardiovascolare, ma questi dati possono essere coperti da bias per l'uso preferenziale della terapia ormonale sostitutiva da parte di donne in migliore stato di salute (105). Per superare questi bias, la Women's Health Initiative ha randomizzato 16.608 donne in postmenopausa a ricevere estrogeni equini coniugati più medrossiprogesterone acetato o placebo (106). Il trial è stato completato da poco, vi era un eccesso di rischio di infarto miocardico non fatale o di morte dovuti ad eventi CHD nel gruppo in terapia ormonale sostitutiva (OR=1.24, 95% CI 1.00–1.54). Una coorte separata di 10.739 donne in postmenopausa è stata randomizzata a estrogeni equini coniugati da soli vs placebo (107). La sostituzione estrogenica non ha abbassato significativamente il rischio di eventi CHD (OR=0.91, 95% CI 0.75–1.12), ma il rischio CHD non era aumentato come quando l'estrogeno era combinato con il progesterone.

Malattia Cardiaca Congenita

Kallen e coll. (108) hanno praticato uno studio caso-controllo in Svezia che includeva più di 5000 casi di difetti cardiovascolari in assenza di note anomalie cromosomiche. Vi erano state più di 500.000 nascite in Svezia durante il periodo di 6.5 anni di accumulo dei casi. I farmaci associati ad un rischio significativamente aumentato per i bambini di difetti cardiovascolari includevano insulina (OR= 3.69; 95% CI, 2.85–4.78), farmaci per la fertilità (OR=1.81; 95% CI, 1.22–2.70), anticonvulsivanti (OR=1.60; 95% CI, 1.02–2.52), antidepressivi triciclici (OR=1.77; 95% CI, 1.07–2.91), clomipramina (OR=2.03; 95% CI, 1.22–3.40), e naprossene (OR=1.70; 95% CI, 1.14–2.54). Usando un registro provinciale Canadese, Ofori e coll. hanno identificato un rischio derivante dall'uso materno di NSAID (109) con un odds ratio aggiustato di 2.21 per ogni anomalia congenita, e di 3.34 per difetti settali cardiaci. Anche Kallen e coll. hanno riportato un rischio significativamente aumentato di ogni malformazione congenita (OR=1.24) dopo eritromicina, ma un rischio ancora più alto di una malformazione cardiovascolare (OR=1.92) (110). Non è stato notato aumento del rischio con l'uso di Penicillina V. Un interessante effetto farmacologico era quello degli antistaminici, di cui si è trovato un effetto protettivo sui difetti cardiovascolari infantili (OR=0.76) (108). Mentre alcune delle associazioni farmacologiche rappresentano probabilmente markers di sottostanti rischi medici (quali l'uso di insulina e diabete), i dati suggeriscono possibili rischi teratogeni anche con farmaci comunemente usati. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) sono controindicati durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza per malformazione fetale e morte, ma essi sono stati tradizionalmente ritenuti sicuri nel primo trimestre. Tuttavia, Cooper e coll. (111) hanno trovato che l'uso isolato nel primo trimestre di ACE inibitori ha aumentato il rischio di malformazioni congenite maggiori (RR=2.71) e malformazioni cardiovascolari (RR=3.72). L'uso nel primo trimestre di altri farmaci antipertensivi (esclusi i bloccanti dei recettori dell'angiotensina che possono avere un effetto simile agli ACE inibitori) non hanno conferito un rischio aumentato (RR=0.66).

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

98. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002;360:1071-3.
99. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247-55.
100. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, Shoor S, Ray WA. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005;365:475-81.
101. Spektor G, Fuster V. Drug insight: cyclo-oxygenase 2 inhibitors and cardiovascular risk--where are we now? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:290-300.
102. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
103. Lipscombe LL, Gomes T, Levesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA* 2007;298:2634-43.
104. Rosen CJ. The rosiglitazone story--lessons from an FDA Advisory Committee meeting. *N Engl J Med* 2007;357:844-6.
105. Garbe E, Suissa S. Hormone replacement therapy and acute coronary outcomes: methodological issues between randomized and observational studies. *Hum Reprod* 2004;19:8-13.
106. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-34.
107. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van HL, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
108. Kallen BA, Otterblad OP. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol* 2003;17:255-61.
109. Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Berard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A nested case-control study. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2006;77:268-79.
110. Kallen BA, Otterblad OP, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol* 2005;20:209-14.
111. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443-51.