

ADR
cardiache
e
vascolari



Le ADR che coinvolgono il sistema cardiovascolare costituiscono un insieme eterogeneo di patologie.

È importante saper sospettare di queste ADR in quanto:

- Con l'aumento dell'età media della popolazione e la prescrizione di politerapie sono destinate ad assumere sempre maggiore rilevanza
- Molti farmaci sono in grado di causare danni al sistema cardiovascolare ed essendo eventi relativamente rari, si evidenziano dopo l'immissione in commercio
- La diagnosi non è agevole
- Le conseguenze sono potenzialmente molto pericolose
- Molto spesso sono ADR causate da farmaci non del sistema cardiovascolare

DISTRIBUZIONE DELLE ADR PER SYSTEM ORGAN CLASSES (SOCs) NEL 2016

MedDRA SOC	2015		2016		Δ % 16-15
	N.	%	N.	%	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	10.358	16%	9.405	15%	-9%
Patologie gastrointestinali	8.289	13%	8.163	13%	-2%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	8.119	13%	8.137	13%	0%
Patologie del sistema nervoso	5.797	9%	5.297	9%	-9%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	4.453	7%	4.222	7%	-5%
Patologie del sistema emolinfopoietico	2.976	5%	3.157	5%	6%
Esami diagnostici	2.565	4%	2.821	5%	10%
Disturbi psichiatrici	3.053	5%	2.744	4%	-10%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	2.295	4%	2.739	4%	19%
Patologie vascolari	2.676	4%	2.492	4%	-7%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	2.594	4%	1.878	3%	-28%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	1.702	3%	1.536	2%	-10%
Patologie cardiache	1.523	2%	1.432	2%	-6%
Infezioni ed infestazioni	1.231	2%	1.317	2%	7%
Patologie renali e urinarie	1.038	2%	1.121	2%	8%
Disturbi del sistema immunitario	1.044	2%	1.089	2%	4%
Patologie dell'occhio	1.079	2%	1.080	2%	0%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	786	1%	765	1%	-3%
Patologie epatobiliari	693	1%	738	1%	6%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	461	1%	642	1%	39%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	397	1%	554	1%	40%
Problemi di prodotto	303	0%	366	1%	21%
Patologie endocrine	130	0%	187	0%	44%
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	63	0%	111	0%	76%
Procedure mediche e chirurgiche	81	0%	100	0%	23%
Circostanze sociali	59	0%	74	0%	25%
Patologie congenite, familiari e genetiche	47	0%	42	0%	-11%
Totale	63.812	100%	62.209	100%	-3%

ESTRAZIONE DALLA RNF

Segnalazioni per SOC/ART						
SOC: Patologie cardiache Data Inserimento: dal 01/01/2017 al 31/12/2017						
P.A. Sospetti	Decessi	Gravi	Non Gravi	Non Indicato	Totale	Perc
FINGOLIMOD	0	30	28	20	78	4%
BISOPROLOLO FUMARATO	0	55	19	0	74	3,8%
TERIPARATIDE	0	7	27	7	41	2,1%
ALEMTUZUMAB	0	19	22	0	41	2,1%
ATENOLOLO	6	30	4	0	40	2,1%
DIGOSSINA	0	32	0	0	32	1,7%
WARFARIN SODICO	2	26	1	0	29	1,5%
IDROCLOROTIAZIDE	0	19	9	0	28	1,5%
IBRUTINIB	0	18	10	0	28	1,5%
TRASTUZUMAB	0	20	7	0	27	1,4%
FUROSEMIDE	5	20	1	0	26	1,3%
L-TIROXINA SODICA	0	7	18	0	25	1,3%
PARACETAMOLO	1	14	9	0	24	1,2%
ACIDO ACETILSALICILICO	7	14	3	0	24	1,2%
PACLITAXEL	1	13	9	0	23	1,2%
GLATIRAMER ACETATO	0	11	12	0	23	1,2%

Segnalazioni per SOC/ART						
SOC: Patologie vascolari Data Inserimento: dal 01/01/2017 al 31/12/2017						
P.A. Sospetti	Decessi	Gravi	Non Gravi	Non Indicato	Totale	Perc
VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO B	0	25	197	2	224	6,2%
WARFARIN SODICO	5	136	66	1	208	5,8%
PACLITAXEL	0	29	66	1	96	2,7%
ACIDO ACETILSALICILICO	4	47	32	0	83	2,3%
VACCINO DIFTERICO/EPATITICO B RICOBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSICO ACELLULARE/POLIOMELITICO INATTIVATO/TETANICO	0	12	67	0	79	2,2%
OXALIPLATINO	1	28	40	1	70	1,9%
VACCINO DIFTERICO/PERTOSSICO/POLIOMELITICO/TETANICO	0	6	58	3	67	1,9%
METILPREDNISOLONE	13	48	5	0	66	1,8%
IDROCLOROTIAZIDE	0	30	33	1	64	1,8%
RAMIPRIL	0	30	33	0	63	1,8%
CICLOSPORINA	12	46	3	0	61	1,7%
VACCINO PNEUMOCOCCICO SACCARIDICO CONIUGATO ADSORBITO	0	9	51	1	61	1,7%
DABIGATRAN ETELILATO	10	40	8	0	58	1,6%
APIXABAN	4	40	12	1	57	1,6%
FUROSEMIDE	1	28	26	0	55	1,5%
TERIPARATIDE	0	6	38	11	55	1,5%
METOTREXATO	10	38	3	0	51	1,4%
BEVACIZUMAB	0	36	12	0	48	1,3%

Classificazione delle ADR cardiache:

- Aritmie
(fibrillazione atriale, sindrome QT lungo, aritmie varie)
- Modificazioni della pressione arteriosa
(ipertensione arteriosa, ipotensione ortostatica)
- Insufficienza cardiaca
- Tromboembolismo

Aritmie

Fibrillazione atriale (FA)

Molte classi di farmaci possono indurre FA senza apparente cardiopatia o precipitarne l'insorgenza in pazienti cardiopatici.

Tra i farmaci cardiovascolari, è noto che gli **antiaritmici** possono paradossalmente avere effetti avversi proaritmici.

Diversi case report e sperimentazioni suggeriscono che Ca^{2+} - antagonisti (**verapamil** e **diltiazem**), possono indurre o esacerbare Fa in pazienti predisposti.

Aceticolina e **sumatriptan** possono dare spasmo coronarico e FA attraverso ischemia cardiaca.

Le aritmie sono spesso la prima manifestazione di tossicità da **antracicline**. Tra gli antitumorali che possono causare FA è possibile citare anche **cisplatino**, **5-FU** ed **etopodide** e **melfalan**.

Pochissimi casi descritti in letteratura di FA associata a antidepressivi, anestetici e farmaci per la disfunzione erettile.

Aritmie

Sindrome del QT lungo (LQTS)

Sebbene l'incidenza della LQTS sia relativamente bassa, il fatto che siano spesso coinvolti farmaci di largo consumo (antibiotici, antidepressivi, farmaci attivi sul SNC, antifungini...) rende questa problematica di rilevanza clinica pressoché quotidiana.

Alcuni farmaci, come gli antiaritmici di classe III, prolungano il tratto QT e predispongono a torsioni di punta con un meccanismo dose-dipendente, mentre altri farmaci, come quelli di classe IA, possono provocare torsioni di punta senza una chiara dose-dipendenza.

È importante inoltre conoscere il metabolismo di questi farmaci e i possibili inibitori: questi ultimi infatti, pur non interferendo direttamente con la ripolarizzazione cardiaca, possono ritardare il metabolismo di un altro farmaco che prolunga il tratto QT ed esporre il paziente ad un rischio elevato di aritmia.

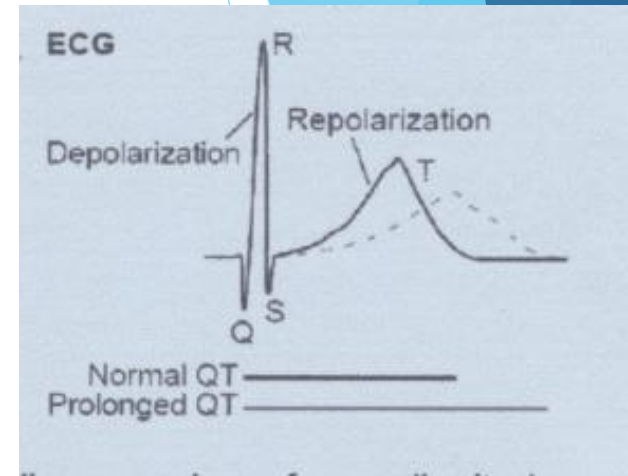
Farmaci potenzialmente a rischio di prolungare il tratto QT					
Farmaci cardiovascolari	Farmaci SNC	Olanzepina Paroxetina Quetiapina	Farmaci respiratorio	Farmaci antivirali	Farmaci decongestionanti nasali e antistaminici
Amiodarone Chinidina Disopiramide Dobutamina Dopamina Efedrina Epinefrina Flecainide Ibutilide Indapamide Isradipina Midodrina Norepinefrina Sotalolo	Aloperidolo Amitriptilina Citalopram Clorario idrato Clorpromazina Clomipramina Droperidolo Felbamato Fluoxetina Galantamina Imipramina Levomepromazina Litio Metadone Metilfenidato Nortriptilina	Risperidone Sertindolo Sertralina Tioridazina Tizanidina Trimipramina Venlafaxina	Salbutamolo Salmeterolo Terbutalina	Amantidina Foscamet	Fenilefrina Fenilpropanolamina Pseudoepinefrina Terfenadina
		Farmaci GI	Farmaci antibatterici	Farmaci antiparassitari	Atri farmaci
		Dolasetron Domperidone Granisetron Ondasertron	Azitromicina Ciprofloxacina Claritromicina Eritromicina Levofloxacina Moxifloxacina Ofloxacina Clotrimossazolo	Cloroquina Meflochina Pentamidina	Afluzosina Octreotide Sibutramina Tracolumus Tamoxilfene Vardenafil
				Farmaci Antimicotici	
				Fluconazolo Itraconazolo Ketoconazolo Voriconazolo	

L'intervallo QT dell'elettrocardiogramma è la manifestazione elettrocardiografica della depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare.

L'attività elettrica del cuore dipende essenzialmente dal flusso di ioni sodio, calcio e potassio attraverso i rispettivi canali presenti sulla membrana delle cellule del miocardio.

Alterazioni del flusso di questi ioni si traducono in alterazioni dell'attività elettrica del cuore con conseguente aumento del rischio di aritmie, che possono mettere a repentaglio la vita del paziente. In particolare, la sindrome del QT lungo (LQTS) è dovuta ad un prolungamento della durata dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma che dipende da un ritardo nella ripolarizzazione dei ventricoli.

Questo prolungamento predispone ad una forma di aritmia potenzialmente fatale nota come **torsione di punta (torsade de pointes - TdP)** che, fortunatamente però, è un'evenienza rara.



Tranne poche eccezioni (antiaritmici di classe IA es. disopiramide, procainamide), il prolungamento del QT è un effetto dose-dipendente, ovvero il farmaco aumenta l'intervallo QT in rapporto all'incremento della sua concentrazione plasmatica

Il rischio è legato soprattutto alla possibilità che vi sia una sommazione di effetti:

1. la presenza di **eventuali condizioni del paziente** che possono predisporre ad un maggior rischio di sindrome da QT allungato, quali sesso femminile, età avanzata, alterazioni elettrolitiche (ipokaliemia, ipomagnesiemia, ipocalcemia) e presenza di patologie cardiache preesistenti (es. insufficienza cardiaca congestizia, bradicardia, ipertrofia del ventricolo sinistro); inoltre, ad una data dose di farmaco, alcuni soggetti mostrano una maggiore propensione a sviluppare LQTS rispetto ad altri e ciò ha indotto ad ipotizzare una predisposizione genetica;
2. a concomitante assunzione di **più farmaci che allungano il QT**
3. **l'associazione di un farmaco che prolunga il QT con un altro farmaco inibitore del sistema enzimatico citocromo P450** (ad es. antimicotici azolici, antiretrovirali, SSRI) che ne causa l'aumento della concentrazione plasmatica. I **macrolidi**, ad esempio, possono causare un prolungamento del QT con un meccanismo duplice: sia per una propensione intrinseca a prolungare l'intervallo QT sia per l'inibizione del metabolismo di altri farmaci pro-aritmici.

Aritmie

Disordini aritmici vari

Includono tachicardia sinusale, bradicardia sinusale e tachicardia giunzionale AV parossistica

↓
Atropina, antidepressivi
triciclici, simpaticomimetici
per via inalatoria, ormoni
tiroidei e interferone alfa

↓
parasimapticomimetici, litio,
amiodarone, betabloccanti,
calcio-antagonisti, propofol

↓
digitale, calcio-antagonisti



Modificazioni della pressione arteriosa

Iperensione arteriosa

Contraccettivi orali estrogeno-progestinici tendono a determinare aumento della pressione di 3-5 mmHg e nell'1% delle donne possono indurre ipertensione grave.

I FANS costituiscono un'altra classe di farmaci che può provocare aumento della pressione sia in modo diretto che antagonizzando l'effetto di eventuali terapie antipertensive.

Tra gli immunosoppressori cortisonici e ciclosporina. Inoltre eritropoietina, antidepressivi, anestetici.

Ipotensione ortostatica

Farmaci con meccanismo dose-dipendente sono tra i principali responsabili: vasodilatatori periferici, ACE-inibitori, calcio-antagonisti, alfa-bloccanti e in qualche caso anche i betabloccanti.

Antidepressivi triciclici, reserpina e metildopa possono aggravare un'ipotesione ortostatica preesistente.

Insufficienza cardiaca

Alcuni farmaci possono causare miocardite, cardiomiopatia, ipertensione polmonare o valvulopatia inducendo uno **scompenso «de novo»**.

Le **antracicline** possono causare cardiomiopatie attraverso la formazione di ROS e un sovraccarico intracellulare di calcio.

I dopaminergini **cabergolina** e **pergolide** sono stati associati in molti case report a valvulopatie e insufficienza cardiaca.

Casi di cardiomiopatia sono stati segnalati in pazienti in terapia con **interferone α** .

In letteratura sono descritti numerosi casi di miocarditi/cardiopatie associati all'utilizzo di antipsicotici (prima tra tutti la **clozapina** e in misura decrescente **clorpromazina**, **flufenazina**, **aloperidolo** e **risperidone**).

Il trattamento in monoterapia con **amfotericina B** è stato correlato a cardiomiopatia dilatativa e scompenso cardiaco.

Altri farmaci - aumentando la ritenzione idrica o esercitando un'azione inotropica negativa - possono **aggravare un'insufficienza preesistente**.

I **FANS** possono indurre disfunzione renale e ipertensione che possono precipitare un'insufficienza cardiaca in soggetti predisposti.

La nota caratteristica dei **glucocorticoidi** di indurre ritenzione idrica, iperglicemia e dislipidemia può spiegare il loro ruolo nel determinare il peggioramento dello scompenso cardiaco (l'effetto sembra essere dose - dipendente).

Alcuni farmaci utilizzati nell'anestesia generale possono avere effetti negativi sulla contrattilità cardiaca (es. **alotano** ed **enflurano** hanno effetto inotropo negativo).

Anche i farmaci per il diabete, come i **glitazoni**, sono stati associati ad un aumentato rischio di scompenso cardiaco.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Essenzialmente legato all'utilizzo di contraccettivi orali estroprogestinici.

Correlazione nota da tempo e confermata da numerosi studi, vi è inoltre evidenza che il rischio massimo sia nel primo anno di utilizzo.

Il rischio è comunque inferiore rispetto al rischio di TEV di una donna in gravidanza (30/100.000/anno vs 60/100.000/anno).

Il caso clinico

A.D. di 72 anni venne ricoverata per una coronarografia: riferiva da una settimana cardiopalmo associato a dolore retrosternale e valori pressori elevati. Non vi è storia di cardiopatia, né patologie croniche associate.

Nel decorso il dolore retrosternale scomparve, tuttavia insistevano le palpitazioni. Venne quindi impostata la terapia con sotalolo 40 mg 2 vv/die.

La mattina seguente era prevista la dimissione della paziente, in ottimo compenso emodinamico e asintomatica, improvvisamente però gli allarmi telemetrici iniziarono a segnalare eventi con codice rosso.

Il medico trovò la paziente confusa e incapace di descrivere l'evento e consultando il tracciato ECG si accorse che era stata registrata una tipica torsione di punta risoltasi spontaneamente.

Il clinico decise di sospendere immediatamente il sotalolo e di trasferire la paziente in UTIC.

Gli esami ematochimici non evidenziavano alcuna modificazione rilevante e dopo circa 24 ore il tracciato ECG presentava un'importante riduzione del QTc, con onde T appuntite.

Iniziata la terapia con bisoprololo 1,25 mg/die, la paziente non presentò più episodi aritmici e fu dimessa in ottimo compenso emodinamico.

La comparsa di allungamento del tratto QT a breve distanza dall'inizio della terapia con sotalolo e la torsione di punta che ne è seguita sono una prova convincente della sussistenza del nesso di causalità tra assunzione di farmaco e sindrome aritmica.

Inoltre, la normalità degli esami ematici e l'assenza di patologia ischemica permettono di escludere altre possibili cause.

La normalizzazione del QT dopo sospensione del farmaco sospetto è un ulteriore e importante elemento che consente di stabilire con alta probabilità la correlazione tra assunzione di farmaco e ADR.