

# Iperensione arteriosa da farmaci e sostanze voluttuarie

Per effettuare una diagnosi corretta di ipertensione arteriosa e ancora di più di ipertensione arteriosa resistente è importante eseguire un'anamnesi accurata anche sul versante farmacologico, indagando sulle terapie in corso, sull'eventuale uso di integratori e fitofarmaci e sull'assunzione di sostanze voluttuarie, spesso difficilmente ammesse dal paziente

**Antonio Ferrero** - SC Cardiologia ASLTO5, CdL Professioni Sanitarie - Università degli Studi di Torino

**Tecla Marchese** - Geriatria-Diabetologia - Clinical Investigator SC Diabetologia e Malattie metaboliche - ASLTO5

**D**ai dati riferiti in letteratura si ritiene che circa il 10% dei casi di ipertensione arteriosa (IA) sia ascrivibile a forme secondarie.

Quando si pone questa ipotesi diagnostica, comunque sempre sottovalutata e sottostimata, si tende a pensare immediatamente alle forme nefrovascolari e nefroparenchimali, oppure alle forme di origine endocrina, iperaldosteronismo primitivo *in primis*.

Esistono però frequenti casi di ipertensione indotta da farmaci o da sostanze voluttuarie e, ancora di più, di IA resistente alla terapia, dovuta all'interferenza di sostanze cosiddette ipertensivanti.

I meccanismi attraverso i quali i farmaci o altre sostanze chimiche possono indurre rialzo pressorio, sono essenzialmente:

1. azione diretta simpatico-mimetica con vasocostrizione periferica;
2. azione diretta idro-sodio ritentiva con espansione del volume circolante;
3. riduzione del flusso renale e azione sodio ritentiva secondaria;
4. inattivazione dell'11 beta idrossi-

steroidi deidrogenasi con accumulo di cortisolo ad azione similaldosteronica;

5. interferenza farmacodinamica o farmacocinetica con i farmaci della terapia antipertensiva.

## ► Farmaci che possono causare ipertensione

### ► *Efedrina, pseudoefedrina, epinefrina e fenilpropanolamina*

Tra i farmaci con azione vasocostrittiva diretta secondaria ad azione simpatico mimetica figurano e colliri e gli spray nasali contenenti efedrina, pseudoefedrina, epinefrina e fenilpropanolamina.

L'entità dell'incremento pressorio, secondario all'incremento del drive simpatico, è variabile tra i 5-10 mmHg; è più evidente in clinostatismo e può essere esacerbato dalla contemporanea assunzione di beta-bloccanti.

### ► *Estroprogestinici*

Gli estroprogestinici possono dare, specie nelle combinazioni a dosaggio elevato, ipertensione arteriosa nel 5-20% delle donne che li assu-

mono. Il meccanismo di azione consiste in un incremento di produzione dell'angiotensinogeno; meccanismi accessori sono l'inibizione dell'11 beta idrossisteroidi deidrogenasi e l'azione sodio ritentiva diretta similaldosteronica.

Il rialzo pressorio si manifesta in genere dopo 3-4 mesi dall'assunzione e può richiedere un anno per estinguersi dopo la sospensione dell'estroprogestinico.

## ► FANS

Una fra le categorie di farmaci maggiormente responsabili di IA, data la loro diffusione, sono gli antiinfiammatori non steroidei (FANS). L'aumento medio dei valori pressori è di 2.5-6 mmHg ed è dose dipendente. I più esposti sono i soggetti con ipertensione preesistente, età avanzata e insufficienza renale. Non tutti i principi attivi paiono avere lo stesso potere ipertensivante: indometacina, piroxicam, naprossene e rofecoxib, sono infatti quelli con l'effetto maggiore. I meccanismi che conducono al rialzo pressorio consistono nel blocco della ciclossigenasi con riduzione della

sintesi delle prostaglandine renali ad azione natriuretica e conseguente espansione di volume e vasocostrizione renale con riduzione della filtrazione glomerulare.

Ulteriori effetti negativi sono l'aumentata sensibilità periferica all'Ang II e all'endotelina e, in maniera ancora più rilevante, l'interferenza con i farmaci antipertensivi, in particolare betabloccanti, ACE-inibitori e sartani.

#### ► **Glucocorticoidi**

Altrettanto rilevante è l'ipertensione arteriosa e la resistenza alla terapia indotta dai glucocorticoidi, mediata a livello renale dall'interazione con i recettori mineralcorticoidi e glicocorticoidi, che induce sodio-ritenzione ed espansione di volume, da saturazione dell'enzima 11 beta idrossisteroide deidrogenasi e da sovra-espressione del SRAA per aumento della sintesi dell'angiotensinogeno.

L'incremento pressorio è pari a 6-13 mmHg per la PAS e 7-11 mmHg per la PAD, ha un'incidenza del 20% circa e si manifesta anche con l'impiego di preparati topici o spray.

#### ► **SSRI e triciclici**

Molti farmaci antidepressivi possiedono un'azione ipertensivante (spesso anche tachicardizzante): tra questi gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (sertralina, paroxetina, venlafaxina), che attraverso un incremento del drive simpatico producono un innalzamento dose dipendente della PA che può raggiungere anche 10 mmHg.

Non sono innocui, dal punto di vista pressorio, i triciclici che hanno un'azione sul reuptake delle catecolamine simile a quella della cocaina e gli inibitori della monoamminossidasi (IMAO) che agiscono at-

traverso un rallentamento del metabolismo delle amine simpaticomimetiche.

#### ► **Ciclosporina ed eritropoietina**

Ulteriori farmaci, di impiego meno comune, responsabili di possibile ipertensione arteriosa sono la ciclosporina che può produrre danno renale da inibizione della calcineurina, con aumento delle resistenze renali e sistemiche e sviluppo di ipertensione nel 40-70% dei soggetti trattati e l'eritropoietina, con un'incidenza di IA nel 30-40% dei pazienti in trattamento, probabilmente per l'aumento della viscosità ematica e la vasocostrizione da disfunzione endoteliale conseguente a una sovra-produzione di endotelina.

#### ► **Farmaci oncologici e antiretrovirali**

Tra i farmaci impiegati in oncologia, alcuni anticorpi monoclonali e *anti-vascular endothelial growth factors* (bevacizumab, lapatinib, sorafenib) inducono disfunzione endoteliale, un'azione vasocostrittiva diretta e rarefazione del microcircolo.

Sono segnalati casi di ipertensione arteriosa maligna e ictus secondari a terapia antiretrovirale.

#### ► **Sostanze voluttuarie**

##### ► **Cocaina e sibutramina**

Per quanto riguarda l'effetto ipertensivante delle sostanze voluttuarie, cocaina e sibutramina (usata a scopo anoressizzante) possono causare rialzo pressorio e talora crisi ipertensiva, determinando incremento del drive simpatico e blocco periferico del reuptake delle catecolamine. È documentato, inoltre, l'aumento del flusso di ioni

Ca<sup>++</sup> nelle cellule muscolari lisce con conseguente vasocostrizione periferica.

##### ► **Fumo di sigaretta**

Tra i vari effetti deleteri del fumo di sigaretta va annoverato quello legato all'iperattività del sistema nervoso simpatico con induzione di ipertensione arteriosa; è dimostrato che con ogni sigaretta, la pressione sanguigna aumenta transitoriamente ed è più rilevante con la prima sigaretta della giornata (aumento medio della pressione sistolica di 20 mmHg). L'ABPM conferma tali effetti con un aumento medio della pressione sistolica durante il giorno di circa 6 mmHg. Nel caso di un'assunzione cronica, il fumo di sigaretta induce rigidità arteriosa e disfunzione endoteliale che possono persistere per un decennio dalla cessazione del fumo.

##### ► **Metilxantine**

La caffeina appartiene alla famiglia delle metilxantine, strutturalmente correlata alla teofillina e alla teobromina. Oltre alla pianta del caffè, contengono metilxantine: la pianta del tè e del cacao, guaranà, ginseng e mate.

La molecola della caffeina è strutturalmente simile all'adenosina, la quale inibisce il rilascio dei principali neurotrasmettitori eccitatori (catecolamine); l'inibizione competitiva con l'adenosina determina un'azione eccitatoria indiretta, mentre l'inibizione della fosfodiesterasi, che degrada il cAMP, che è il secondo messaggero nel meccanismo di azione dell'adrenalina, determina un'azione eccitatoria diretta.

Tuttavia il rapporto tra ipertensione arteriosa e caffeina è controverso e

può essere così sintetizzato: possibile effetto pressorio "acuto" successivo all'assunzione di caffè, con incremento della PAS fino a 10 mmHg. Da alcune osservazioni pubblicate in letteratura pare che il rischio di sviluppare IA sia comunque minore nei non consumatori rispetto ai consumatori, senza apparenti differenze tra i consumatori moderati (1-3 tazzine/die) vs i forti consumatori.

#### ► Alcol

Per quanto riguarda il consumo di alcol, va ricordato che questo determina un'azione stimolante del SNC, l'attivazione del SRAA, insulino-resistenza, disfunzione endoteliale con riduzione della produzione e della reattività al monossido di azoto (NO) e l'incremento del calcio intracellulare.

La conseguenza di queste azioni è un certo effetto ipertensivo per un consumo quotidiano di alcol superiore a 40 g; mentre sono possibili benefici pressori per l'assunzione di modiche quantità, cioè inferiori a 30 g/die. A questo proposito ricordiamo che 12 g di alcol corrispondono a 125 ml di vino a 330 ml di birra e a 40 ml di superalcolico.

#### ► Sostanze vegetali ed erbe

In coda a questa dissertazione, ma non meno importanti, ricordiamo che anche alcune sostanze vegetali e alcune erbe, che sono di uso comune ed erroneamente considerate innocue, possono agire sulla pressione arteriosa o interferire con la terapia antipertensiva.

#### ► Liquirizia

La liquirizia determina, attraverso il legame di un suo componente (l'acido glicirretico) con il recettore dell'aldosterone, inibizione della

11 beta idrossisteroide, inducendo IA e ipokaliemia.

#### ► Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo contiene due sostanze: bergamottina e naringenina, che interferiscono con il citocromo CYP3A4, provocando una più precoce metabolizzazione dei calcio-antagonisti diidropiridinici e delle statine con conseguente riduzione dei loro effetti terapeutici; interferiscono, inoltre, con l'azione dell'11 beta idrossi steroidodeidrogenasi, con le note conseguenze.

#### ► Altre sostanze di uso comune

Il CYP3A4 è anche bersaglio della camomilla, del ginkgo biloba e dell'iperico, quest'ultimo però con effetti inibitori, ossia con prolun-

gimento dell'effetto dei farmaci e possibile accumulo.

Effetto ipertensivante diretto è provocato da yohimbina e l'eleuterococco, mentre il biancospino, l'artiglio del diavolo e l'aglio posseggono una blanda azione ipotensiva.

#### ► Conclusioni

Per effettuare una diagnosi corretta di ipertensione arteriosa e ancora di più di ipertensione arteriosa resistente è quindi importante che il medico effettui un'anamnesi accurata anche sul versante farmacologico, indagando su eventuali terapie in corso, sull'eventuale uso di integratori e fitofarmaci e sull'assunzione di sostanze voluttuarie, spesso difficilmente ammesse dal paziente.

#### Bibliografia

- Bravy AA et al. Harmful effects of NSAIDs among patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2011; 124: 614-20.
- Capasso F et al. Phytotherapy. A quick reference to herbal medicine. *Springer* 2003; 279-80
- Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 127-53.
- Chobanian AV et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
- Dahan A, Altman H. Food-drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability mechanism, extent and relevance. *European J Clinical Nutrition* 2004; 58: 1-9.
- Foltin RW et al. The effects of escalating doses of smoked cocaine in humans. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70:149-57.
- Forman JP et al. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med* 2007; 167: 394-9.
- Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. *Am J Med* 2012; 125: 14-22
- Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med* 2000; 343: 1833-18.
- Izzedine H. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol* 2009; 20: 807-15.
- Johnson AG. NSAIDs and increased blood pressure. What is the clinical significance? *Drug Saf* 1997; 17: 277-89.
- Licht CM et al. Depression is associated with decreased blood pressure, but antidepressant use increases the risk for hypertension. *Hypertension* 2009; 53: 631-8.
- Maitland ML. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 596-604.
- Mancia G et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2013; 31: 1281-357.
- Nazer B. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension. *Circulation* 2011; 124: 1687-91.
- Ranpara V. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2010; 23: 460-8.
- Stump AL et al. Management of grapefruit-drug interactions. *Am Fam Physician* 2006; 74: 605-8.
- Sudano I et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2010; 122:1789-96.
- Tachjian A et al. Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 515-25.
- White LM et al. Pharmacokinetics and cardiovascular effects of ma-huang (Ephedra sinica) in normotensive adults. *J Clin Pharmacol* 1997; 37:116-22.
- White WB. Cardiovascular effects of the cyclooxygenase inhibitors. *Hypertension* 2007; 49: 408-18.
- <http://siaa.it/alcol-senza-eccessi/>
- [www.pressionealta.com](http://www.pressionealta.com)
- [www.farmacovilanza.org](http://www.farmacovilanza.org)
- [www.drugs.com/slideshow/herb-drug-interactions-1069](http://www.drugs.com/slideshow/herb-drug-interactions-1069)