

IPERTENSIONE ASSOCIATA ALL'USO DI ANTIDEPRESSIVI: UN'ANALISI DI FARMACOVIGILANZA

A cura della Dott.ssa Maria Sofia Molonia

TAKE HOME MESSAGES

- ✓ Recenti studi hanno dimostrato come l'ipertensione arteriosa sia tra i principali effetti avversi dell'uso degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e di quelli della serotonina e della noradrenalina (SNRI).
- ✓ Il rapporto tra il trasportatore della noradrenalina e quello della serotonina (NET/SERT) è risultato importante non solo per quanto riguarda l'azione degli antidepressivi, ma anche per una maggiore incidenza di problematiche cardiovascolari nella popolazione in esame.
- ✓ I dati ottenuti risultano importanti per la selezione dei farmaci antidepressivi in pazienti ipertesi nonché per la futura individuazione di antidepressivi privi di rischio ipertensivo.

INTRODUZIONE

La depressione è una condizione psicopatologica che rappresenta, a causa dell'elevata diffusione, del decorso cronico e della disabilità che determina, un problema di grande rilievo per la salute pubblica (1). La terapia farmacologica costituisce, attualmente, l'approccio di prima scelta nel trattamento dei disturbi depressivi. In particolare, tra i farmaci principalmente utilizzati e più efficaci vi sono gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI). Alla base, infatti, dell'insorgenza della depressione appare esserci un deficit dei neurotrasmettitori monoaminergici, quali serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e dopamina (DA). In particolare, gli SSRI (fluvoxamina, fluoxetina, citalopram, paroxetina, escitalopram, sertralina) agiscono inibendo in modo potente e selettivo il trasportatore della serotonina (SERT), mentre gli SNRI (venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnacipran) sono capaci di inibire anche il trasportatore della noradrenalina (NET), aumentando così la disponibilità a livello sinaptico di tali neurotrasmettitori, con conseguente miglioramento della patologia depressiva (2,3). Le principali reazioni avverse (ADRs) dell'uso di tali farmaci sono principalmente riconducibili all'aumentata attività serotoninergica, e consistono in disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea), disturbi del SNC (irritabilità, ansia, insonnia, cefalea, sedazione) e disturbi della sfera sessuale (diminuzione della libido, impotenza, anorgasmia, eiaculazione ritardata). Sebbene però tali farmaci siano generalmente ritenuti abbastanza sicuri da un punto di vista cardiovascolare, alcuni recenti report hanno mostrato un aumento

dell'incidenza di ipertensione arteriosa a seguito del loro utilizzo, sia in pazienti con precedenti problematiche cardiovascolari sia in quelli senza (4-9). Nonostante alcuni autori abbiano suggerito un'inibizione del SERT (9), da un punto di vista farmacodinamico, il meccanismo alla base dell'ipertensione arteriosa, indotta da SSRI e SNRI, rimane, tuttavia, ancora poco compreso. A tale scopo, uno studio (10) svolto presso l'Università di Tolosa e pubblicato a giugno del 2020 su *European Journal of Clinical Pharmacology*, ha voluto approfondire la correlazione esistente tra l'uso di farmaci antidepressivi (SSRI e SNRI) ed insorgenza di ipertensione arteriosa, andando a soffermarsi soprattutto sul ruolo dei trasportatori delle monoamine (SERT, NERT).

PROGETTAZIONE E METODI DELLA RICERCA

Lo studio è stato suddiviso in due fasi, analizzando i dati tramite un approccio farmacoepidemiologico (PE) ed uno farmacodinamico (PD). Lo **studio farmacoepidemiologico** ha utilizzato il metodo "caso-non caso" andando a prendere in esame il VigiBase®, che raccoglie tutte le ADRs (11). In particolare, i casi erano rappresentati dalle segnalazioni di ipertensione, inserite nel database dal 1° gennaio 1982 al 31 dicembre 2018, riscontrate in pazienti, provenienti da qualsiasi paese del mondo, in terapia con un SSRI o un SNRI. I non-casi (controlli), invece, erano rappresentati da tutti gli altri pazienti che non avevano rilevato tale effetto avverso. I farmaci presi in esame sono stati 6 SSRI (fluvoxamina, fluoxetina, citalopram, paroxetina, escitalopram, sertralina) e 3 SNRI (duloxetina, venlafaxina, milnacipran). Il tramadolo è stato incluso nell'analisi perché, oltre all'attività oppioide, inibisce il reuptake di serotonina (12). I farmaci reboxetina, atomoxetina e bupropione, invece, non sono stati inclusi, poiché il loro meccanismo d'azione è complesso ed ancora non ben definito; inoltre il numero di casi di ipertensione registrati in VigiBase® era troppo basso per consentire un calcolo soddisfacente. La frequenza dell'associazione tra ipertensione arteriosa ed uso di SSRI e SNRI è stata calcolata mediante il "Reporting Odds Ratio" (ROR), con intervallo di confidenza al 95% e tramite il criterio di informazione Bayesiano. Lo **studio farmacodinamico** ha preso in esame, invece, modelli di regressione lineare per esplorare l'associazione tra l'insorgenza di ipertensione arteriosa e affinità di legame per NET e SERT (espressi come rapporto pKi) degli SSRI e SNRI.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Dei 12.936.710 pazienti, con età e sesso noti registrati all'interno del VigiBase®, 266.558 (2.06%) avevano fatto uso degli SSRI o SNRI di interesse e tra questi 18.012 (0.14%) erano le segnalazioni registrate di ipertensione arteriosa. Nello specifico, la maggior parte dei casi sono stati segnalati a seguito dell'uso di venlafaxina (18.8%), duloxetina (17.0%), sertralina (16.0%), fluoxetina (12.7%), paroxetina (11.8%), citalopram (11.4%), escitalopram (9.8%), milnacipran (1.5%) e fluvoxamina (1.0%). Inoltre, la maggior parte delle segnalazioni riportate nel database erano di donne (70.5%) e la fascia d'età più rappresentata era quella

compresa tra i 45 ed i 64 anni (47.1%), seguita da quella 18–44 anni (24.8%), 65–74 anni (16.0%) e ≥ 75 anni (10.6%). La maggioranza delle segnalazioni proveniva dall'America (77.2%) e dall'Europa (18.8%). La frequenza dell'associazione tra ipertensione arteriosa ed uso di SSRI e SNRI presentava un ROR significativo sia per gli SSRI [ROR = 1.67 (1.63–1.70)] che per gli SNRI [ROR = 2.91 (2.84–2.99)]; in generale, però, i valori più alti sono stati riscontrati a seguito dell'uso di SNRI [ROR = 1.75 (1.69– 1.80)]. Per il tramadolo, inoltre, i valori di ROR ottenuti erano 1.14 (1.10–1.18). Dall'analisi farmacoepidemiologica-farmacodinamica è stata riscontrata un'associazione significativa tra i valori di ROR ed il rapporto pKi NET/SERT. Inoltre, andando a raggruppare gli SSRI e gli SNRI in tre gruppi in base al loro rapporto pKi NET/SERT, i valori ROR erano più alti quando il rapporto pKi NET/SERT era aumentato (Tabella 1). Pertanto, maggiore è il rapporto pKi, maggiore è il rischio di ipertensione arteriosa, associata all'uso di antidepressivi.

Tabella 1: ROR della frequenza dell'associazione tra ipertensione arteriosa ed uso di SSRI e SNRI classificati in tre gruppi in base al rapporto pKi NET / SERT riportato in VigiBase®

NET/SERT pKi ratio	Farmaco	Casi	Non-casi	ROR
<0.70	Fluvoxamine	173	10 855	1.00
	Citalopram	2 053	79 045	
	Escitalopram	1 764	64 114	
	Sertraline	2 889	102 878	
0.70-0.75	Fluoxetine	2 282	96 656	1.14
	Paroxetine	2 125	81 445	
	Venlafaxine	3 384	77 763	
>0.75	Duloxetine	3 069	71 160	1.65
	Milnacipran	273	4 277	

CONCLUSIONE

I risultati ottenuti mostrano, dunque, un coinvolgimento dei trasportatori NET e SERT nell'ipertensione arteriosa indotta dai farmaci antidepressivi SSRI e SNRI. In particolare, il rapporto NET/SERT è risultato importante non solo per quanto riguarda l'azione degli antidepressivi ma anche per una aumentata incidenza di problematiche cardiovascolari nella popolazione in esame. Nonostante tale studio abbia preso in esame i dati presenti nel VigiBase®, che analizza le ADRs dei farmaci di oltre 130 paesi (ovvero oltre il 90% della popolazione mondiale), vi sono, tuttavia, alcune limitazioni. Non sono state fornite, infatti, informazioni inerenti alle dosi e la durata di esposizione agli antidepressivi, ed inoltre non si sa se sia avvenuta un'esposizione concomitante a farmaci che notoriamente inducono ipertensione arteriosa. In sintesi, tali dati risultano, dunque, importanti per la selezione di farmaci antidepressivi in pazienti ipertesi nonché per la futura individuazione di antidepressivi privi di rischio ipertensivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299-2312.
2. O'Donnel JM, Bies RR, Shelton RC (2018) Drug therapy of depression and anxiety disorders. In Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13th edition. Editors LL Bruton, R Hidal-Dandan, BC Knollmann, Mc Graw Hill Education, 267- 277;
3. Shelton RC (2019) Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. *Handb Exp Pharmacol* 250:145–180;
4. Feighner JP (1995) Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 1995(56):574–579;
5. Katsi VK, Marketou M, Vamvakou G, Makris T, Tousoulis D, Stefanadis CI, Vardas P, Kallikazaros IE (2013) Novel antidepressant drugs, arterial hypertension and cardiovascular disease. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 8:178–185;
6. Kıvrak Y, Güvenç TS, Akbulut N, Yağcı I, Cığsar G, Gündüz S, Balcı B (2014) Accelerated hypertension after venlafaxine usage. *Case Rep Psychiatry* 2014:659715–659714;
7. Prescrire International (2016) Venlafaxine: more dangerous than most “selective” serotonergic antidepressants. *Prescrire Int* 25:96–99;
8. Augustin M, Schoretsantis G, Gründer G, Haen E, Paulzen M (2018) How to treat hypertension in venlafaxine-medicated patients- pharmacokinetic considerations in prescribing amlodipine and ramipril. *J Clin Psychopharmacol* 38:498–501;
9. Humbert X, Fedrizzi S, Chrétien B, Sassier M, Bagheri H, Combret S, Drici MD, Le Bas F, Puddu PE, Alexandre J (2019) Hypertension induced by serotonin reuptake inhibitors: analysis of two pharmacovigilance databases. *Fundam Clin Pharmacol* 33: 296–302;
10. Montastruc, Jean-Louis, et al. "Role of serotonin and norepinephrine transporters in antidepressant-induced arterial hypertension: a pharmacoepidemiological-pharmacodynamic study." *European Journal of Clinical Pharmacology* (2020);
11. Moore N, Berdai D, Blin P, Droz C (2019) Pharmacovigilance – the next chapter. *Therapie* 74:557–567;
12. Rickli A, Liakoni E, Hoener MC, Liechti ME (2018) Opioid-induced inhibition of the human 5-HT and noradrenaline transporters in vitro: link to clinical reports of serotonin syndrome. *Br J Pharmacol* 175:532–543.