CHUM
Centre hospitalier
de l'Université de Montréal

CENTRE CARDIOVASCULAIRE
DU CHUM

PSYCHOSTIMULANTS ET MALADIES CARDIAQUES

Isabelle Greiss, B. Pharm, MD, FRCPC, Professeure adjointe UdM
29 avril 2018, 47e réunion annuelle ACQ

Conflits d'intérêts

- Aucun pour ce sujet!

Question 1

- Quelle est la condition cardiaque qui serait la plus à éviter avec la prise de psychostimulants?

- 1- MCAS
- 2- TSVP
- 3- Fibrillation auriculaire
- 4- Long QT

Question 2

- Quelle classe de médicament serait à éviter avec les psychostimulants?

- 1- Anticalciques
- 2- Bêta-bloqueurs
- 3- Digitale
- 4- Antiarythmiques 1c

Question 3

- Quel est le suivi à effectuer?

- 1- ECG périodique
- 2- Questionnaire et examen physique
- 3- Échographie cardiaque
- 4- Monitoring de 24 heures (Holter)

Cas clinique 1

- Femme 47 ans
- FAP sur cœur sain
- Crises courtes sous sotalol, bien tolérées
- Sous Méthylphénidate (Concerta®)
- Demande de son médecin pour votre accord pour poursuivre le traitement

Cas clinique 2

- Jeune homme 19 ans
- Mort subite réanimée, rythme « shockable »
- Investigation cardiaque négative
- A eu défibrillateur
- Vu en génétique, résultats à venir
- Sous méthylphenidate (Ritalin®) et atomoxetine (Strattera®)
- À l'arrêt des psychostimulants, mère le trouve moins bien; psychiatrie demande si pouvons reprendre

Cas clinique 3

- Jeune femme 25 ans
- Référée par psychiatre pour son « cœur qui s'accélère » rapidement au repos et à l'effort
- Sous methylphénidate (Concerta®)
- TSVP par réentrée nodale, post ablation de la voie lente il y a 2 ans
- Investigation ne dévoile que de la tachycardie sinusale.

Plusieurs questions

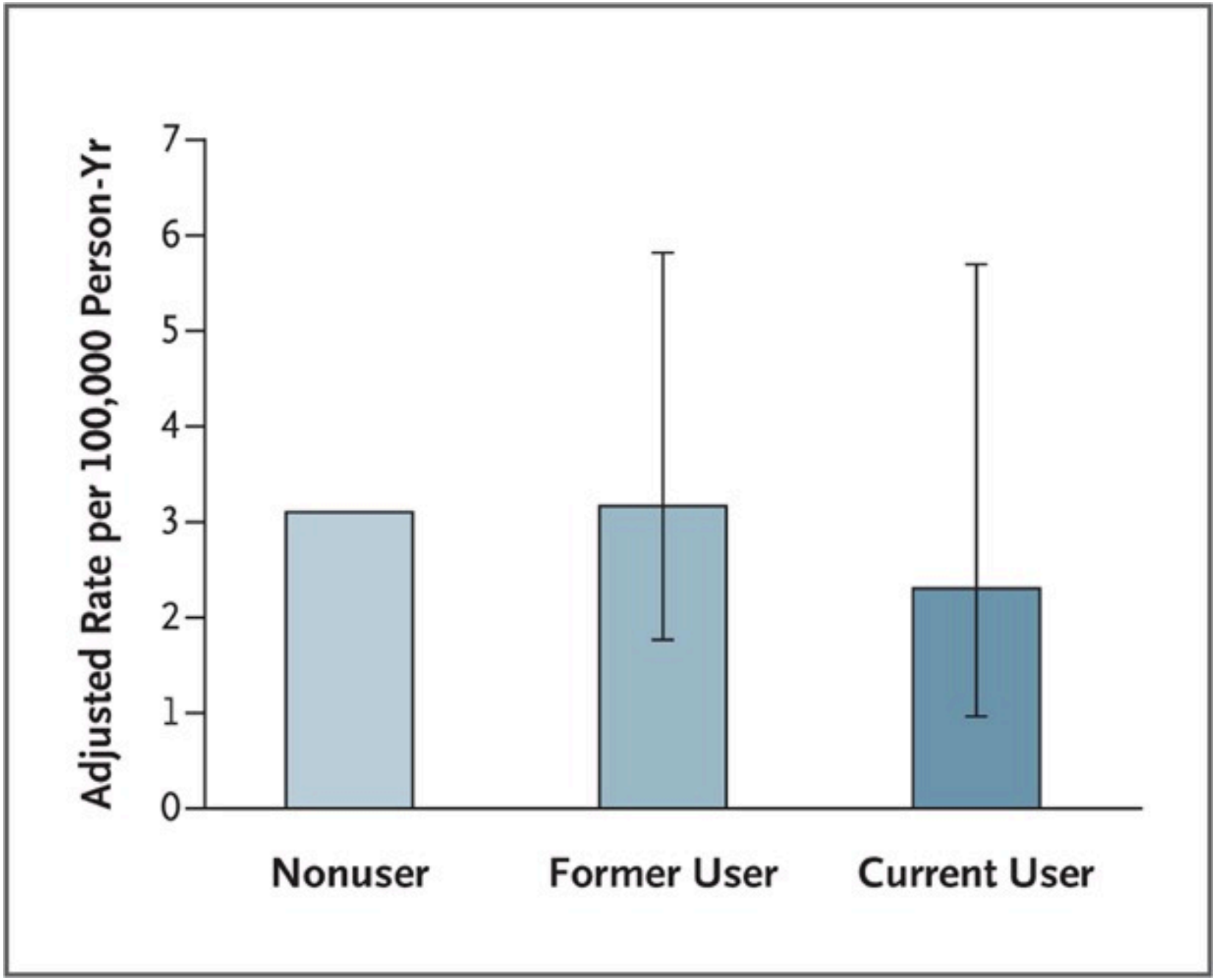
- Peut-on continuer les psychostimulants en présence d'atteinte cardiaque?
- Y-a-t-il des conditions problématiques?
- Quels sont les effets indésirables que je devrais surveiller chez mes patients?
- Quelles sont les interactions médicamenteuses avec la médication cardiaque?
- Doit-on faire un suivi? Si oui, le ou lesquels?

Risques possibles

- Inquiétudes sur risques de mort subite chez l'enfant
  - « Black box warning »
  - Suspension de produit
  - Recommandation initiale de faire ECG
- Case reports variés chez l'adulte
  - Infarctus
  - Défaillance
  - ACV
  - Tako-tsubo

Risques possibles

- Peu de données chez l'adulte avec atteinte cardiaque
- Études surtout chez l'enfant et le jeune adulte
- Cooper et al (NJEM, 2011)
  - Données rétrospectives chez 1.2 millions de patients (âge moyen 11.1 ans) pour suivi de 2.5 millions patient-années
  - Pas d'évidence d'une augmentation des événements cardiovasculaires sérieux



Cooper. NEJM. 2011

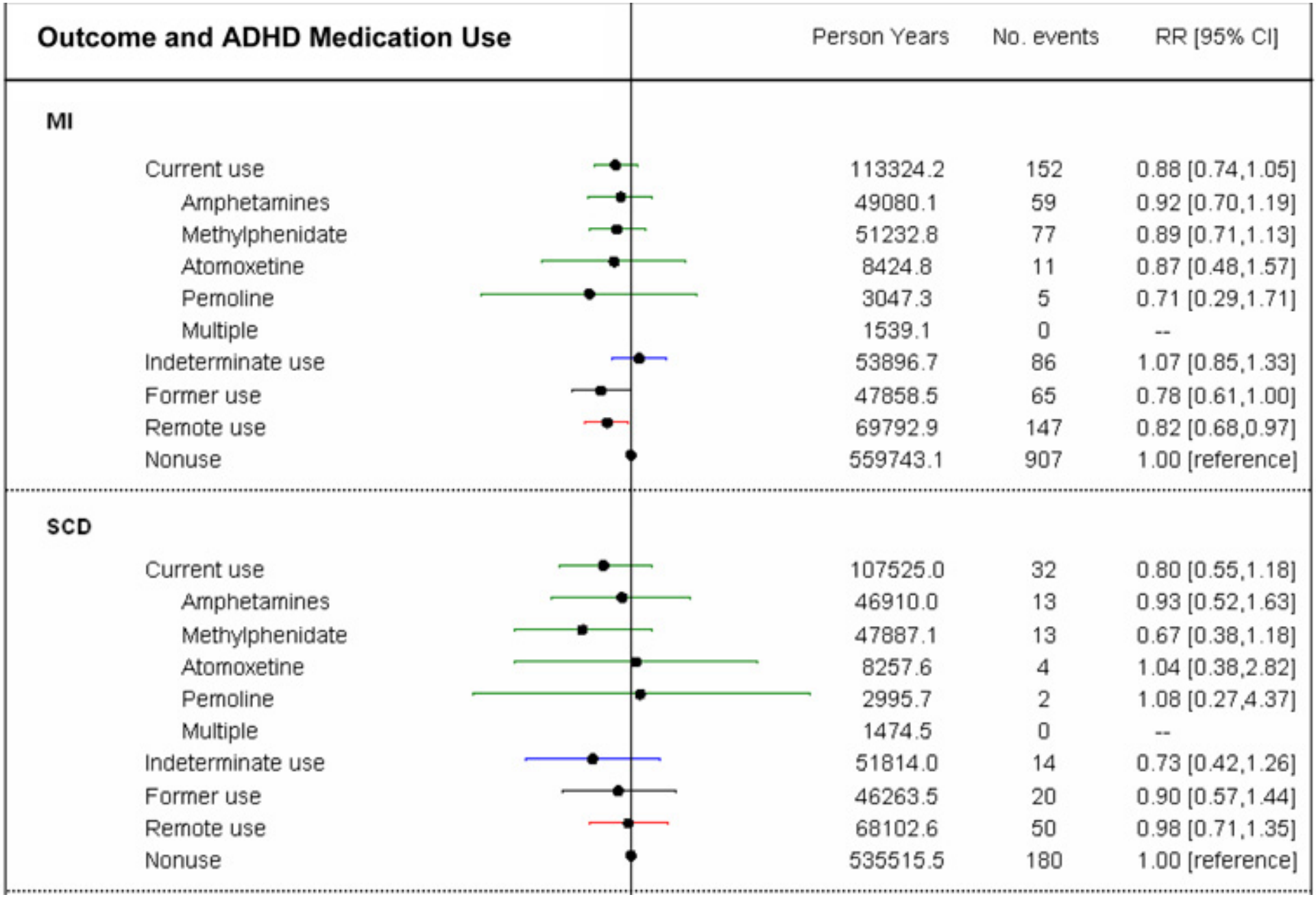
Table 3. Adjusted Hazard Ratios for Individual Cardiovascular End Points, According to the Use of ADHD Drugs.*

End Point	Person-Yr	Events	Rate per 100,000 Person-Yr	Hazard Ratio (95% CI)†
	number			
Sudden cardiac death				
Nonuser	1,597,962	17	1.06	1.00
Former user	607,475	13	2.14	1.52 (0.65–3.56)
Current user	373,667	3	0.80	0.88 (0.23–3.35)
Acute myocardial infarction				
Nonuser	1,597,962	6	0.38	1.00
Former user	607,475	3	0.49	0.88 (0.16–4.71)
Current user	373,667	0	0	NA
Stroke				
Nonuser	1,597,962	26	1.63	1.00
Former user	607,475	9	1.48	0.80 (0.33–1.96)
Current user	373,667	4	1.07	0.93 (0.29–2.97)

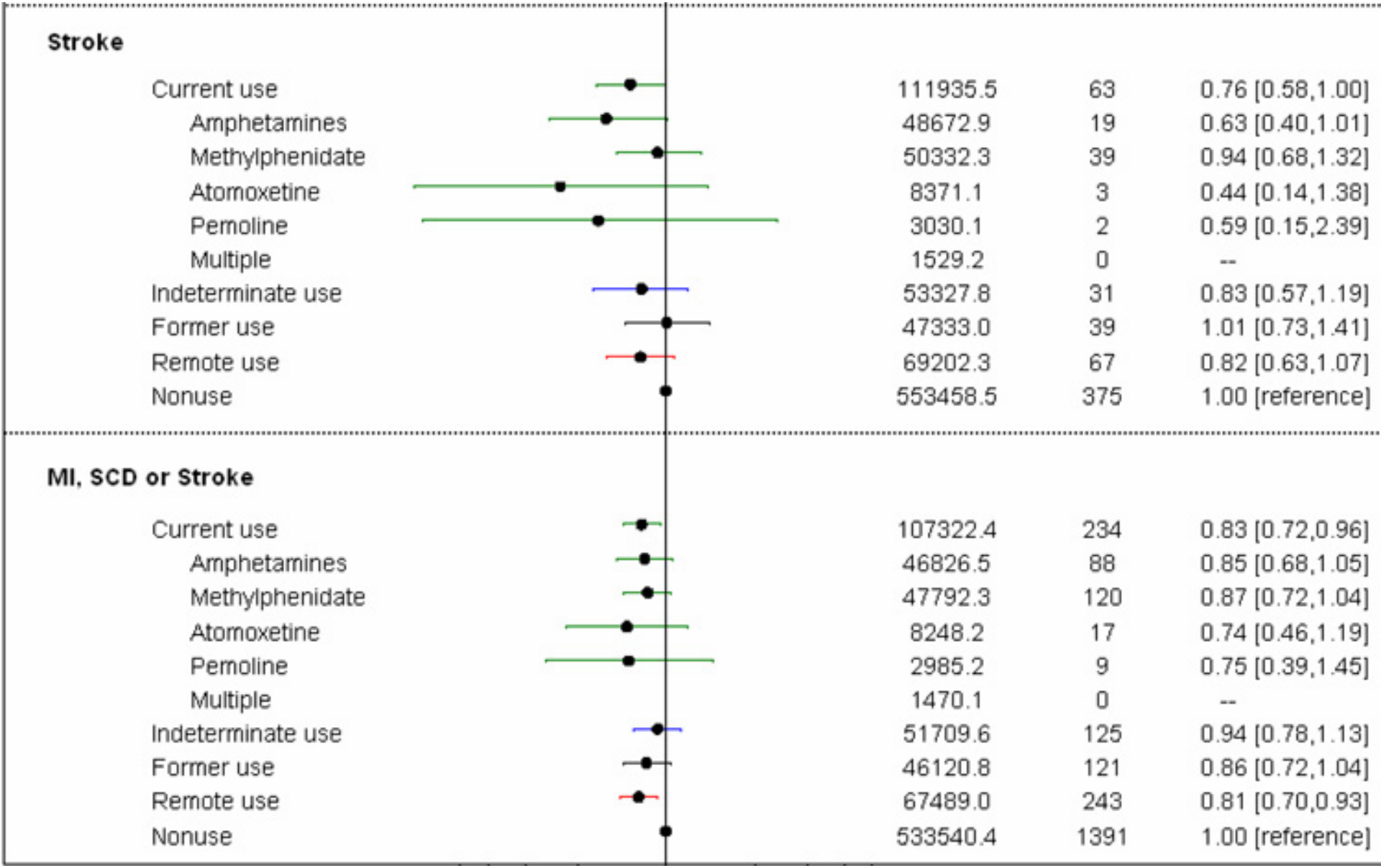
Cooper. NEJM. 2011

Risques possibles

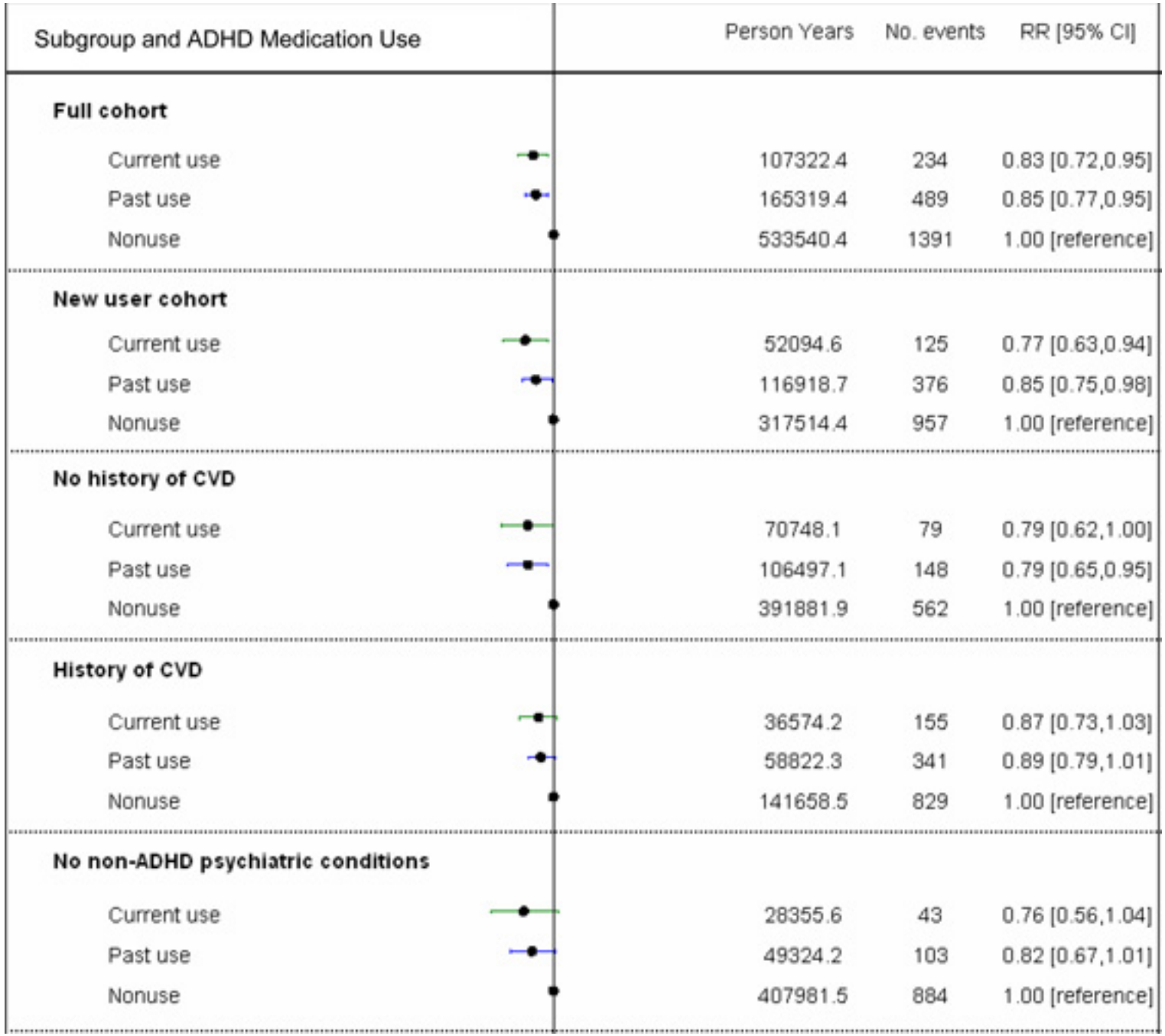
- Habel et al (JAMA, 2011)
  - Données rétrospectives chez 150, 359 patients (âge moyen 42 ans) pour 806,182 patient-années de suivi
    - Comprenait 0.2% d'infarctus, ischémie 2.6%, revascularisation 0.2%, défaillance 0.7%, arythmies 2.3%, ICT/ACV 0.2%, anomalies congénitale 0.2%, HTA 14.8%, dyslipidémie 18.7%
  - Pas d'évidence d'une augmentation des événements cardiovasculaires sérieux



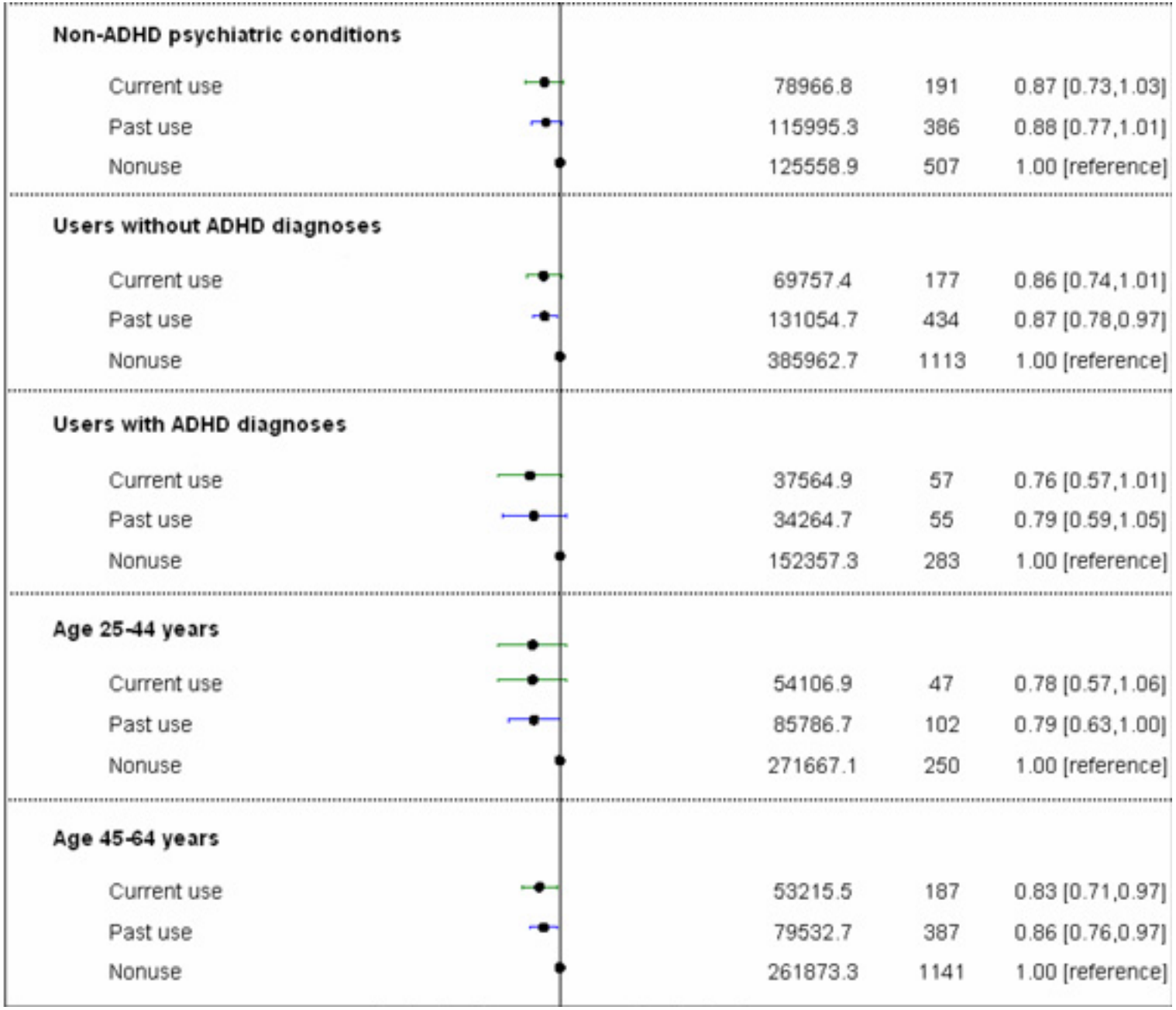
Habel. JAMA. 2011



Habel. JAMA. 2011



Subgroup and ADHD Medication Use	Person Years	No. events	RR [95% CI]
Full cohort			
Current use	107322.4	234	0.83 [0.72,0.95]
Past use	165319.4	489	0.85 [0.77,0.95]
Nonuse	533540.4	1391	1.00 [reference]
New user cohort			
Current use	52094.6	125	0.77 [0.63,0.94]
Past use	116918.7	376	0.85 [0.75,0.98]
Nonuse	317514.4	957	1.00 [reference]
No history of CVD			
Current use	70748.1	79	0.79 [0.62,1.00]
Past use	106497.1	148	0.79 [0.65,0.95]
Nonuse	391881.9	562	1.00 [reference]
History of CVD			
Current use	36574.2	155	0.87 [0.73,1.03]
Past use	58822.3	341	0.89 [0.79,1.01]
Nonuse	141658.5	829	1.00 [reference]
No non-ADHD psychiatric conditions			
Current use	28355.6	43	0.76 [0.56,1.04]
Past use	49324.2	103	0.82 [0.67,1.01]
Nonuse	407981.5	884	1.00 [reference]



Habel. JAMA. 2011

Effets cardiovasculaires

- Mick et al (Eur Neuropsychol 2013)
  - Méta-analyse de 10 études
  - Augmentation de la fréquence de base de 5 bpm
  - Augmentation de la TA de 2mmHg
  - Pas d'arrêt supplémentaire de la médication pour effets indésirables versus placebo
  - Augmentation risque cardiovasculaire incertain

Effets HTA et fréquence

- HTA et risques cardiovasculaires
  - Vasan et al (NJEM, 2001)
    - Cohorte de Framingham de 6859 sujets
    - Augmentation du risque de maladies cardiovasculaires de 1.6 à 2.5 si HTA normale à haute (systolique 130-139, diastolique 85-89 mmHg)
- Fréquence et risques cardiovasculaires
  - Cooney et al (Heart J, 2010)
    - Chaque augmentation de 15 battements par minute augmente de 1.24 à 1.32 la mortalité cardiovasculaire

Amphétamines (Déxédrine®, Adderall XL®, Vyvanse®)

- Amines sympathomimétiques
- Pas d'interactions notables avec classes cardiovasculaires
  - Précaution avec thiazides, augmentent concentration en réduisant l'excrétion
  - Précaution théorique avec bêta-bloqueurs par action alpha non opposée

Méthylphénidate (Ritalin®, Biphentin®, Concerta®, Foquest®)

- Bloque la recaptation de la norépinéphrine et de la dopamine
- Pas d'interactions notables avec classes cardiovasculaires
  - Précaution théorique avec bêta-bloqueurs par action alpha non opposée
  - Peut augmenter l'effet de la warfarine

Atomoxétine (Strattera®)

- Inhibiteur sélectif de la recaptation de la norépinéphrine
- Pas d'interactions notables avec classes cardiovasculaires
  - Précaution théorique avec bêta-bloqueurs par action alpha non opposée
  - Précaution avec médicaments pouvant allonger le Qtc

Guanfacine (Intuniv XR®)

- Agoniste des récepteurs α 2-agonistes
- Peut causer bradycardie et hypotension
- Éviter si troubles de conduction
- Interactions médicamenteuses
  - Éviter médicaments bradycardisants (bêta-bloqueurs, anticalciques) ou hypotensifs
  - Précaution avec médicaments pouvant allonger le Qtc

MCAS

- Stable
  - Pas de risques augmentés de manière significative
- Instable
  - Pas de données
  - Vu augmentation TA et fréquence, stimulants seraient contre-indiqués

Défaillance cardiaque

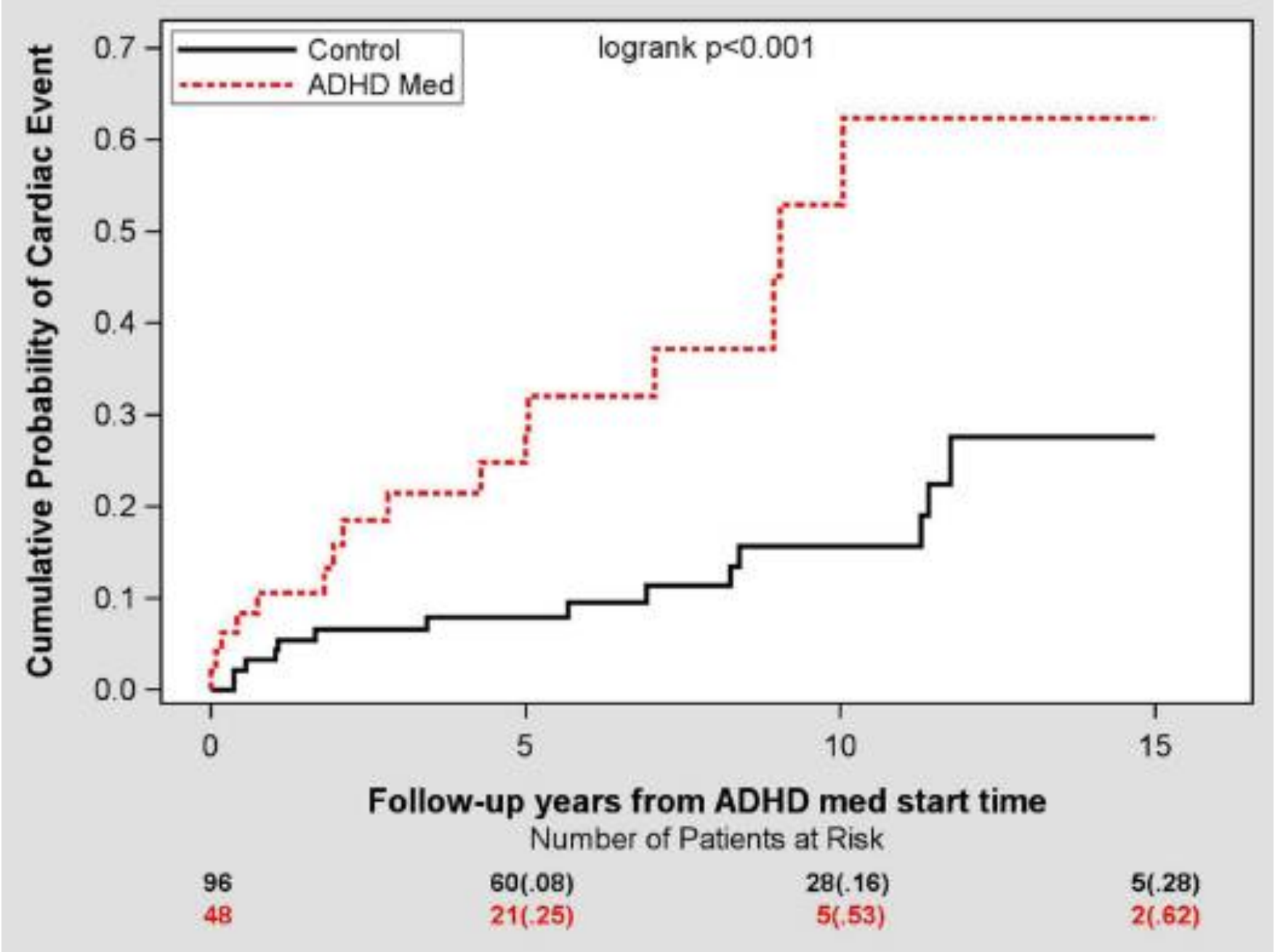
- Case reports de défaillance de novo
- Vu risque d'augmentation de TA et fréquence, stimulants pourraient être contre-indiqués

Arythmies

- Vu augmentation de la fréquence, stimulants pourraient être contre-indiqués
  - Supraventriculaires
    - Pas de risques significativement augmentés
  - Ventriculaires
    - Précaution!
    - Risque acceptable en présence de défibrillateur

Long QT

- Condition caractérisée par torsades de pointe, mort subite dans situation adrénergique
- Zhang et al (J Cardiovasc Electrophysiol, 2015)
  - Étude rétrospective de 48 patients (10.7 ans), suivi de 7.9 ans, avec augmentation significative de la mortalité si traitement pour déficit de l'attention et présence long QT
- Rohatgi et al (Heart Rhythm, 2015)
  - Étude rétrospective de15 patients (9.8 ans) avec long QT et psychostimulants, suivi de 56 patient-années sans événements



Zhang. J Cardiovasc Electrophysiol. 2015

Évaluation et suivi

- Warren, et al (Can J Cardiol 2009) chez l'enfant
  - Histoire et examen physique
  - Pas de nécessité ECG pré ou de suivi
  - Questionnaire suggéré
- Pour la population adulte
  - Histoire et examen physique sont à privilégier

APPENDIX 2

Screening tool for the identification of potential cardiac risk factors for sudden death among children starting stimulant medication

Answering "yes" to any of these items should prompt further investigation or review by a specialist in pediatric cardiology

History	**Yes**	**No**
Shortness of breath with exercise (more than other children of the same age) in the absence of an alternative explanation (eg, asthma, sedentary lifestyle, obesity)		
Poor exercise tolerance (in comparison with other children) in the absence of an alternative explanation (eg, asthma, sedentary lifestyle, obesity)		
Fainting or seizures with exercise, startle or fright		
Palpitations brought on by exercise		
Family history of sudden or unexplained death including sudden infant death syndrome, unexplained drowning or unexplained motor vehicle accidents (in first- or second-degree relatives)		
Personal or family history (in first- or second-degree relatives) of nonischemic heart disease	**Yes**	**No**
Long QT syndrome or other familial arrhythmias		
Wolff-Parkinson-White syndrome		
Cardiomyopathy		
Heart transplant		
Pulmonary hypertension		
Unexplained motor vehicle collisions or drowning		
Implantable defibrillator		
Physical examination	**Yes**	**No**
Hypertension		
Organic (not functional) murmur present		
Sternotomy incision		
Other abnormal cardiac findings		

Retour cas clinique 1

- Femme 47 ans
- FAP sur cœur sain
- Crises courtes sous sotalol, bien tolérées
- Sous Méthylphénidate
- Demande de son médecin pour votre accord pour poursuivre le traitement
- Accord donné, pas d'augmentation des épisodes

Retour cas clinique 2

- Jeune homme 19 ans
- Mort subite réanimée, rythme « shockable »
- Investigation cardiaque négative
- A eu défibrillateur
- Vu en génétique, résultats à venir
- Sous méthylphenidate et atomoxetine
- À l'arrêt des stimulants, mère le trouve moins bien; psychiatrie demande si pouvons reprendre
- Accord donné … a un défibrilateur…

Cas clinique 3

- Jeune femme 25 ans
- Référée par psychiatre pour son « cœur qui s'accélère » rapidement au repos et à l'effort
- Sous methylphénidate
- TSVP par réentrée nodale, post ablation de la voie lente il y a 2 ans
- Investigation ne dévoile que de la tachycardie sinusale, réassurance, revoir PRN

En résumé

- Peu de données chez l'adulte avec atteinte cardiaque et psychostimulants
  - Pas d'augmentation claire du risque cardiovasculaire
- Augmentation minime de la TA et de la fréquence, ce qui en général acceptable
- Cesser psychostimulants à des conséquences, donc médication idéalement à poursuivre
- Attention spéciale si long QT ou si histoire soulève inquiétudes
- Non recommandés si ATCD d'arythmies ventriculaires (à moins d'un défibrillateur)

Merci!

Questions? Opinions?