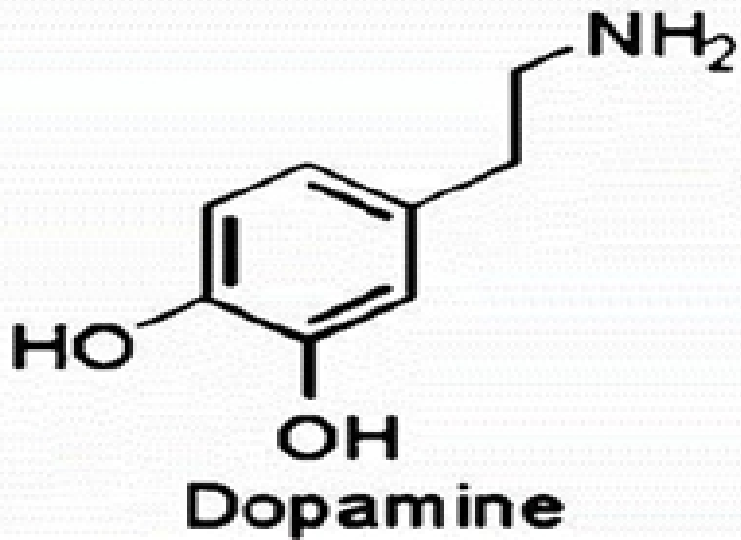


**ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ  
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2010**

**Αγωνιστές της δοπαμίνης και βαλβιδική  
καρδιακή νόσος**

**ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ  
ΕΠΙΜ. Α΄ ΘΡΙΑΣΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**



- ✓ Νευροδιαβιβαστής (1958 Carlsson-Nobel 2000)
- ✓ Παράγεται στον εγκέφαλο
- ✓ Ινότροπος-αγγειοσυσπαστικός παράγων
- ✓ 3,4 διυδροξυφαινυλαιθυλαμίνη
- ✓ Ένδειξη στο καρδιογενές shock, τραύμα, καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, σηψαιμία, καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια

# Ανεπιθύμητες ενέργειες

- **Καρδιαγγειακό σύστημα**

VT (σε ↑ δόσεις)

ταχυκαρδία/βραδυκαρδία

στηθάγχη

υπερ/υπόταση

αγγειοσυστολή

- **Αναπνευστικό σύστημα**

δύσπνοια

- **ΚΝΣ**

Κεφαλαλγία/ανησυχία

- **Αζωθαιμία**

- **Γάγγραινα των άκρων**

(μακροχρόνια θεραπεία  
σε↑δόσεις )

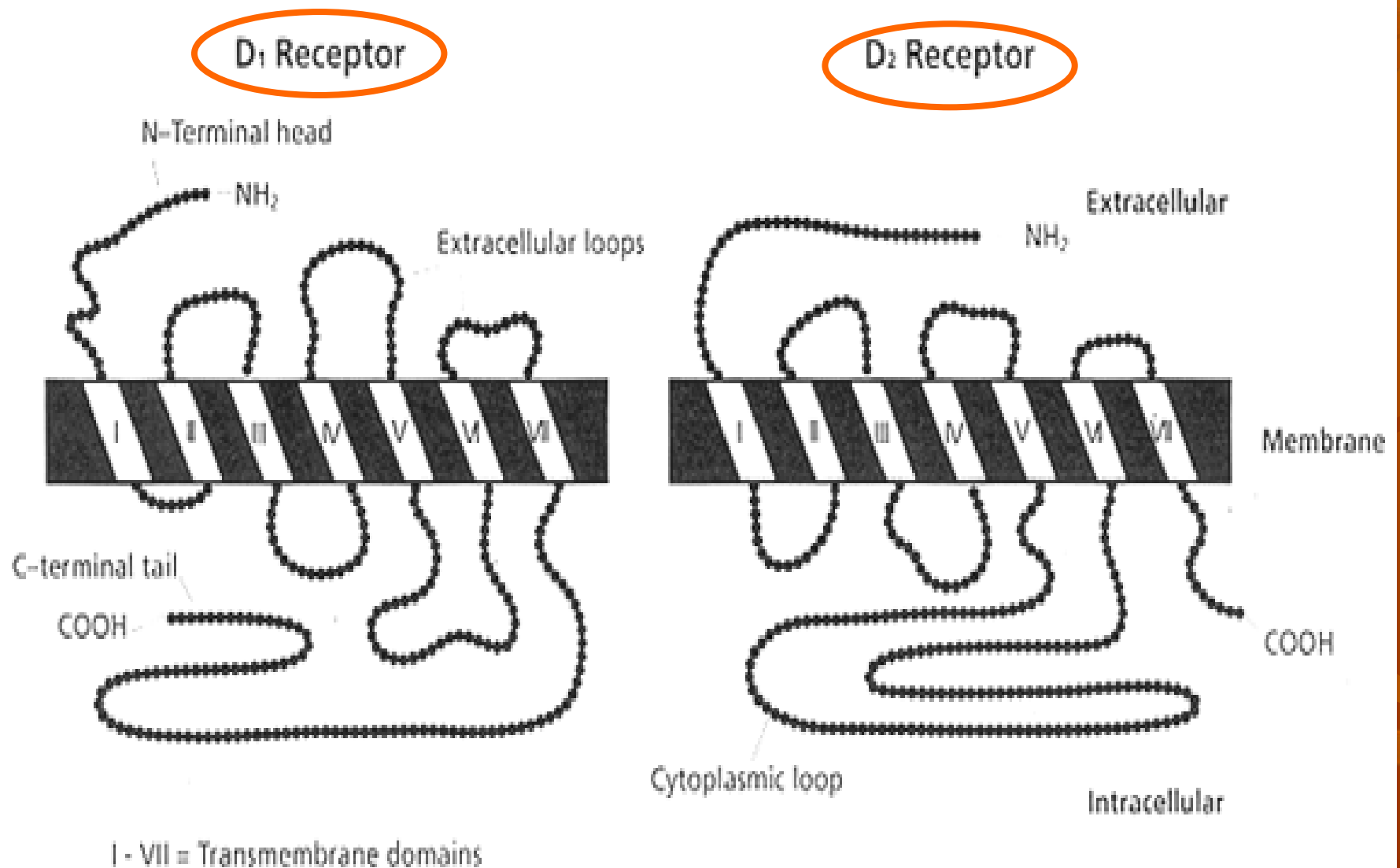
- **Γαστρεντερικό**

ναυτία/έμετοι

- Το ντοπαμινεργικό σύστημα βασίζεται στην αλληλεπίδραση της δοπαμίνης με 2 υποδοχείς D1 & D2 (1979 Kenabian & Calve)
- Ο D1 υποδοχέας ενώνεται με τον ανταγωνιστή της βενζαζεπίνης SCH 23390
- Ενώ ο D2 υποδοχέας είναι υπεύθυνος να αγνωρίζει τις βουτυροφαινόνες (spiperone, haloperidol)

Fig. 3

Structural features of the human D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptor subfamilies.



# Δράσεις υποδοχέων

- Χαρά
- Γνώση
- Μνήμη
- Μάθηση
- Εξελιγμένο κινητικό έλεγχο
- Διαχείριση νευροενδοκρινικών σημάτων

➤ 1989 ανακαλύπτονται 5 τύποι υποδοχέων

D1, D2, D3, D4, D5

D1-like family → D1 & D5

D2-like family → D2, D3, D4

➤ Υπάρχουν ενδείξεις για ύπαρξη και άλλων 2 υποδοχέων D6, D7 αλλά δεν έχουν ακόμα ταυτοποιηθεί

Η δραστηριοποίηση των D1-like family προκαλεί τη σύνδεση με την πρωτεΐνη G  $\longrightarrow$  στην δραστηριοποίηση της αδενύλ-κυκλάσης  $\longrightarrow$  της ενδοκυττάριου συγκέντρωσης του 2<sup>ου</sup> μεταφορέα cAMP (cyclic adenosine monophosphate )

Η δραστηριοποίηση των D2-like family και η σύνδεση τους με την πρωτεΐνη G  $\longrightarrow$  εμποδίζει την δημιουργία της cAMP εμποδίζοντας το ένζυμο αδενύλ-κυκλάση



- CNS Dopamine R, ευρίσκονται σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου με διάφορους τύπους και διάφορες πυκνότητες ρυθμίζοντας τις διάφορες νευροορμονικές λειτουργίες
- Non-CNS Dopamine R, ευρίσκονται σε καρδιά & πνεύμονες  
D1, D2, D4, D5 ανιχνεύονται στην πνευμονική αρτηρία  
D4 υποδοχείς ταυτοποιήθηκαν στους κόλπους

- \* Οι αγωνιστές της δοπαμίνης είναι χημικές ενώσεις που δραστηριοποιούν τους υποδοχείς απουσία του μορίου της δοπαμίνης
- \* Δραστηριοποιούν σήματα μέσω των υποδοχέων και της πρωτεΐνης G, οδηγώντας τελικά σε αλλαγή της γονιδιακής μεταγραφής

# Dopamine agonists

**Benzazepines:** Fenoldopam selective for dopamine receptor D1

**Ergot-derivatives:** Bromocriptine (Parlodel), Cabergoline (Dostinex)

Dihydroergocryptine, Lisuride, LSD, Pergolide (Permax) (Removed from market in USA 2007)

**Dihydropyridine-derivatives:** Dihydropyridine, Dinapsoline,  
Dinoprost, Doxantrine

**Morphine-derivatives:** Apomorphine (Apokyn),  
Propylnorapomorphine

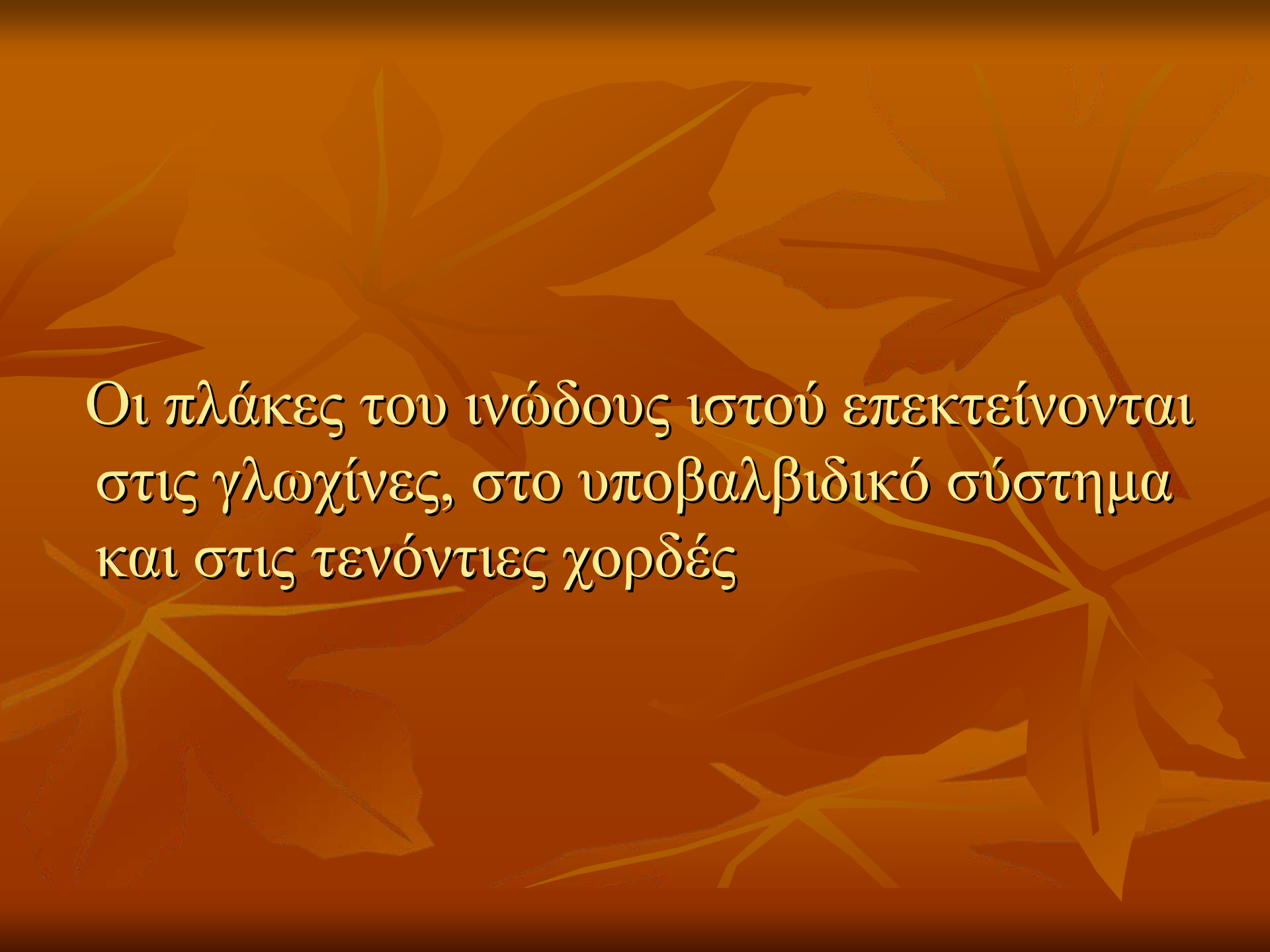
**Piperazines:** Aripiprazole, Piribedil

**Others:** Amantadine, Aplindore, Etlevodopa, Melevodopa,  
Memantine, Pramipexole (Mirapex & Sifrol), Pukateine, Quinpirole,  
Rimantadine, Ropinirole (Requip), Rotigotine (Neupro)

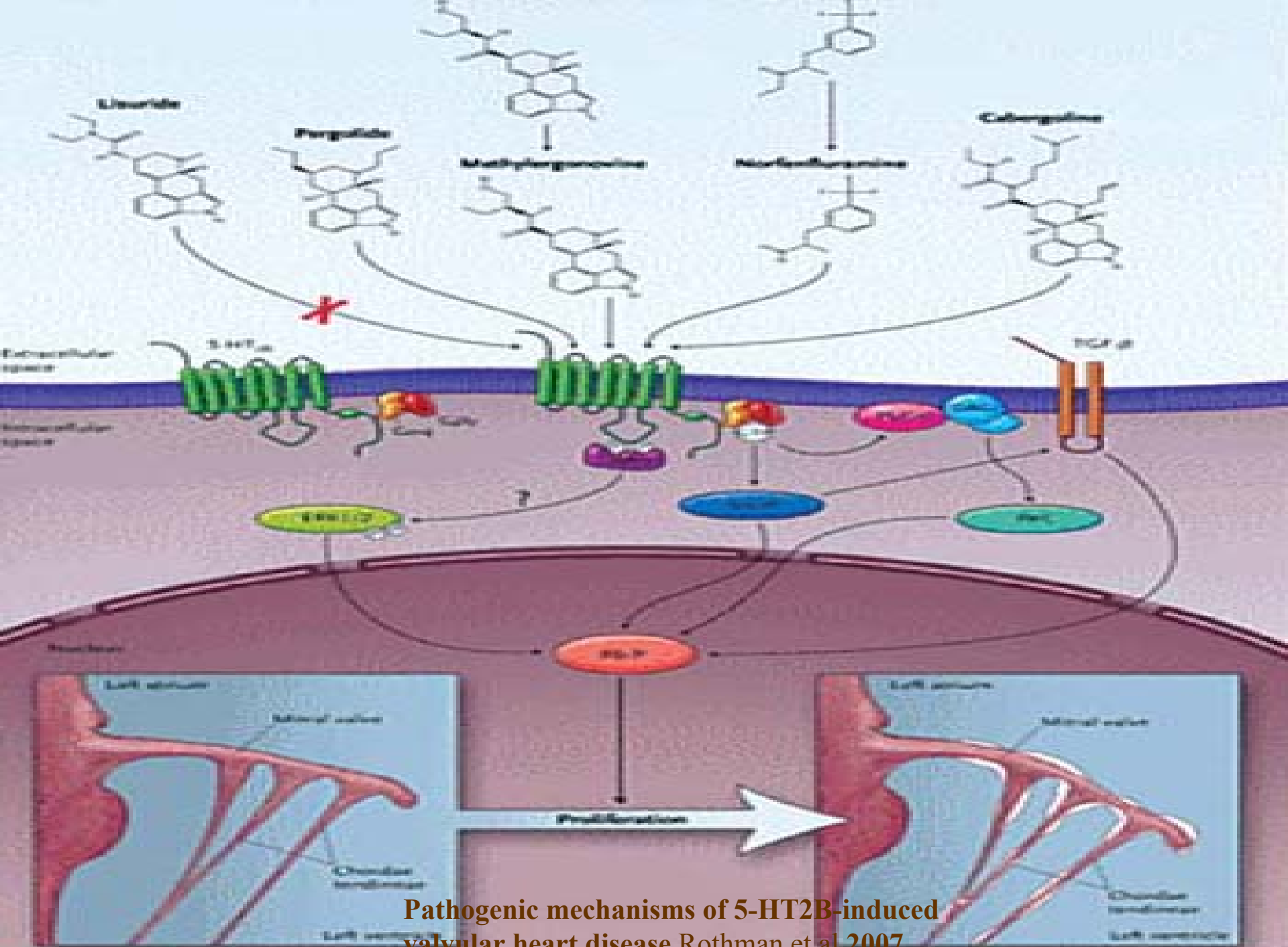
Οι αγωνιστές της δοπαμίνης είναι πρώτης επιλογής φάρμακα για τη ν. Parkinson, την προλακτιναιμία, RLS (restless legs syndrome)

- Συσχέτιση της θεραπείας με αγωνιστές δοπαμίνης και την ανάπτυξη ινώδους εκφύλισης των βαλβίδων ειδικά όταν χορηγούνται ↑ δόσεις για μεγάλα χρονικά διαστήματα
- Αφορά περισσότερες από μία βαλβίδες
- Ιστολογικά ευρήματα έδειξαν ομοιότητες με το καρκινοειδές, την χρήση παραγόντων της ερυσιβώδους ελύρας και με ανορεξιογόνα (φαινφλουραμίνη)

- Pergolide & Cabergolide είναι ισχυροί αγωνιστές των υποδοχέων της 5-υδροξυτρυπταμίνης 2B (5-HT<sub>2B</sub>) που εκφράζεται στις βαλβίδες
- Η δραστηριοποίηση των υποδοχέων, οδηγεί σε μιτωτική δράση των καρδιακών ινομυοβλαστών που καταλήγει σε βαλβιδική ινοπλασία



Οι πλάκες του ινώδους ιστού επεκτείνονται  
στις γλωχίνες, στο υποβαλβιδικό σύστημα  
και στις τενόντιες χορδές



**Pathogenic mechanisms of 5-HT2B-induced valvular heart disease Rothman et al 2007**



12,794 pts had at least 2 prescriptions for antiparkinsonian medication and were 40–80 yr of age (1988-2005)



1377 Excluded ( heart-valve abnormalities, rheumatic heart disease, congenital heart disease, congestive heart failure/dilated cardiomyopathy, endocarditis/myocarditis, carcinoid syndrome, users of other drugs)



11,417 pts included in the study cohort



31 pts validated and grouped according to history of exposure to a dopamine agonist

# Current Use of Dopamine Agonists and the Risk of Cardiac-Valve Regurgitation

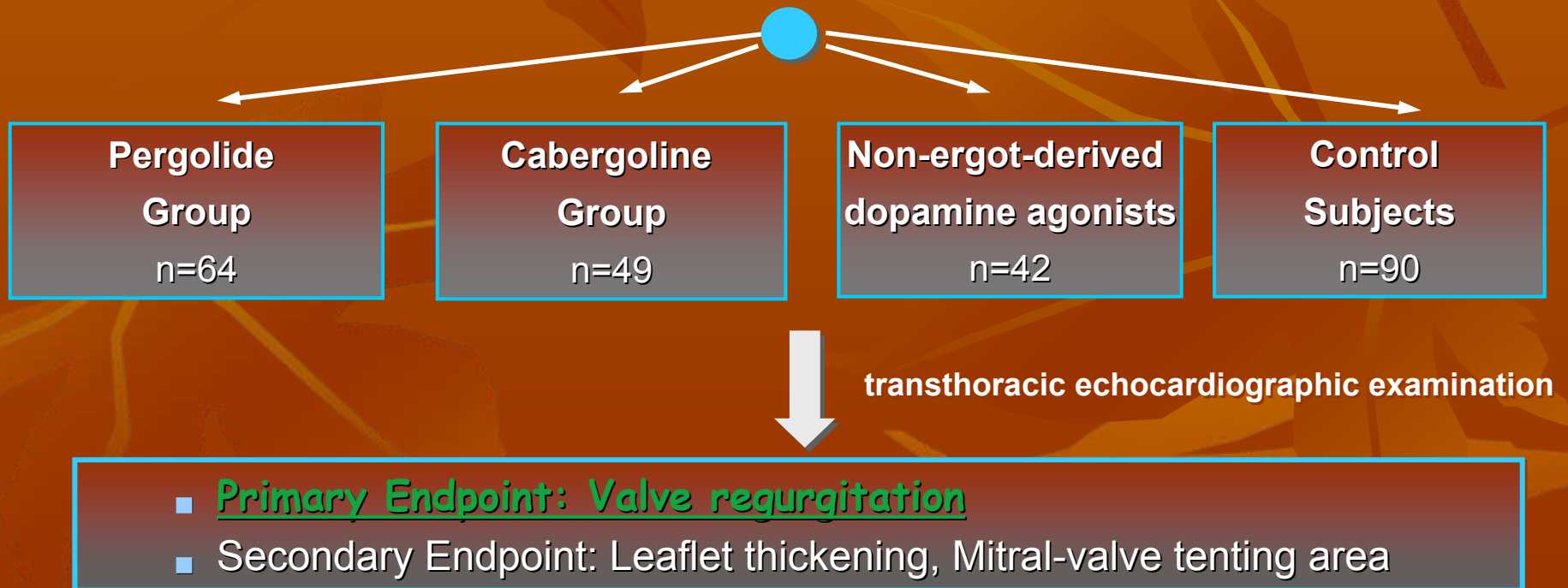
<i>Exposure</i>	<i>Case Pts(31) nr</i>	<i>Controls (663) %</i>	<i>Adjusted Incidence- R R (95% CI)*</i>
No current or recent use of a dopamine agonist†	19 (61)	530 (80)	1.0
Bromocriptine	0	19(3)	
Cabergoline	6(19)	34(5)	4.9(1.5-15.9)
Pergolide	6(19)	26(4)	7.1(2.3-22.3)
Lisuride	0	1(0)	
Pramipexole	0	23(3)	
Ropinirole	0	23(3)	

# Valvular Heart Disease and the Use of Dopamine Agonists for Parkinson's Disease: Background

- Ergot-derived dopamine receptor agonists, which are frequently used in the treatment of Parkinson's disease, have been associated with an increased risk of valvular heart disease.
- In particular, pergolide, cabergoline, and bromocriptine, all ergot-derived dopamine receptor agonists, have been related to the occurrence of valvular heart disease.

# Valvular Heart Disease and the Use of Dopamine Agonists for Parkinson's Disease: Study Design

245 patients total: 155 patients attending the out-patient service of the Parkinson Institute of the Instituti Clinici di Perfezionamento, Milan between January and June 2005, and taking only one type of dopamine agonist for Parkinson's disease for at least 12 months and 90 control subjects without Parkinson's disease recruited from among relatives of patients, acquaintances of medical staff, or referred to echocardiography laboratory for arterial hypertension or fitness evaluation  
Convenience Sample.



# Valvular Heart Disease and the Use of Dopamine Agonists for Parkinson's Disease: Mitral Regurgitation

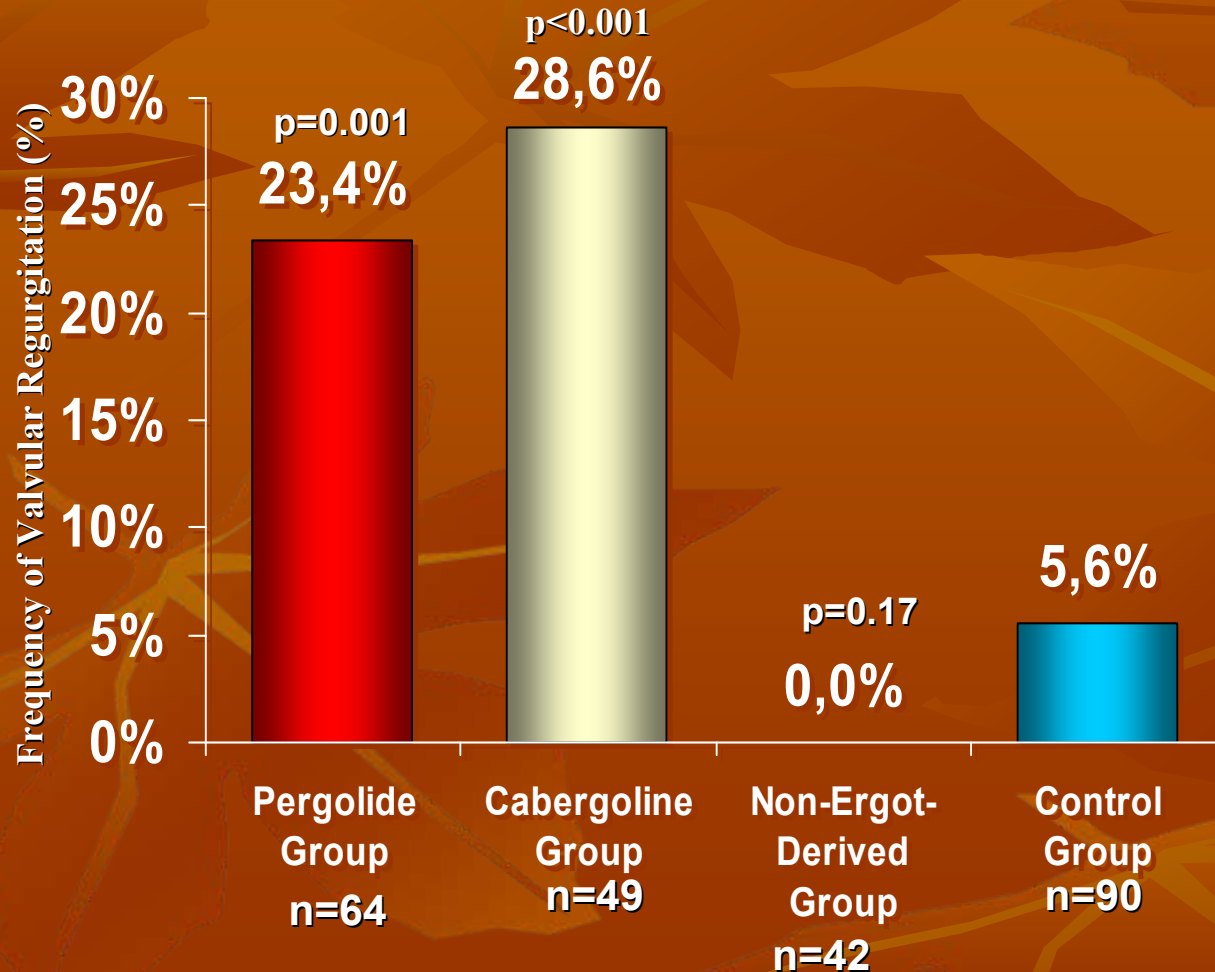
Grade of Mitral Regurgitation	Pergolide Group	Cabergoline Group	Non-Ergot-Derived Group	Control Group
No. of Pts. (%)	(n=64)	(n=49)	(n=42)	(n=90)
0 - 1	19 (30)	11 (22)	26 (62)	48 (53)
2	36 (56)	33 (67)	16 (38)	40 (44)
3	6 (9)	4 (8)	0	2 (2)
4	3 (5)	1 (2)	0	0
p value	<0.001	<0.001	0.27	-

# Valvular Heart Disease and the Use of Dopamine Agonists for Parkinson's Disease: Aortic Regurgitation

Grade of Aortic Regurgitation	Pergolide Group (n=64)	Cabergoline Group (n=49)	Non-Ergot-Derived Group (n=42)	Control Group (n=90)
No. of Pts. (%)				
0 – 1	34 (53)	22 (45)	31 (74)	66 (73)
2	21 (33)	15 (31)	11 (26)	21 (23)
3	8 (12)	12 (24)	0	3 (3)
4	1 (2)	0	0	0
p-value	0.02	<0.001	0.68	-

# Valvular Heart Disease and the Use of Dopamine Agonists for Parkinson's Disease: Valvular Regurgitation

Frequency (%) of moderate/severe (grade 3 to 4) VR in any valve



- The frequency of clinically significant valve disease (grade 3 to 4 regurgitation) was significantly ↑ in the pergolide gr (23.4%, p=0.001) and cabergoline gr (28.6%, p<0.001) as compared to the ctrls gr (5.6%)
- There was no significant difference in frequency of moderate to severe valvular regurgitation between the non-ergot-derived gr (0%) and the ctrls gr (5.6%).

- 6 διασταυρούμενες μελέτες εκτίμησαν την σχέση βαλβιδικής ανεπάρκειας και αγωγής για προλακτίνωμα
- 413 ασθενείς θεραπευόμενοι με cabergolide για 45-79 μήνες
- 5 μελέτες δεν βρήκαν συσχέτιση
- 1 μελέτη έδειξε μέτρια TR (σύγκριση με 15 ctls)
- 2 μελέτες έδειξαν ↑ κίνδυνο για ήπια TR



## Recent studies of cabergoline use in patients with hyperprolactinemia and subsequent cardiac valvulopathy

Lancellotti et al	2008	Nr pts 102	1.9% moderate
Bogazzi et al	2008	100	7% moderate
Kars et al	2008	78	15% moderate 2% severe
Valette et al	2008	70	5.7% moderate
Nachtigall et al	2008	93	0%
Colao et al	2008	50	54% moderate
Herring et al	2008	30	0%
Devin et al	2008	45	0%
Wakil et al	2008	44	0%

# Current population studies analysis

*(population of similar designs & doses)*

- 102 pts on cabergoline
- 245 pts on pergoline
- 181 pts on non-ergot agonists (pramipexole-ropinirole)
- 177 pts non-parkinsonian controls

The frequency of moderate/severe valvular regurgitation in at least 1 valve > in pts on cabergoline or pergoline than in pts taking non-ergot agonists or controls

Δεν έχει διαπιστωθεί αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης βαλβιδοπάθειας στις bromocriptine, lisuride, pramipexole, or ropinirole

There are several observations on subclinical cardiac valve disease in patients using cabergoline for long-term. These include the documentation of mild and moderate tricuspid regurgitation, and subtle changes in cardiac valves such as calcifications, thickening and increased mitral tenting area, even after a cumulative dose of cabergoline of only 300 mg

It seems that echocardiographic evaluation is indicated in patients, who require long-term treatment with cabergoline, especially in high doses



**ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ**