

## Misoprostol et angine vasospastique : une association est-elle possible?

Véronik Lavigne\*<sup>1,2</sup>, Pharm.D., Irina Mitrea\*<sup>1,3</sup>, Pharm.D., Méliane Usereau\*<sup>1,4</sup>, Pharm.D., Anne-Marie Viau\*<sup>1,5</sup>, Pharm.D., Viviane Lavigne<sup>6</sup>, Pharm.D., M.Sc.

<sup>1</sup>Candidate au Pharm.D. au moment de la rédaction, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Pharmacienne, Pharmacie Ann Stéphanie Zakhari, Vaudreuil-Dorion (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Résidente en pharmacie, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Pharmacienne, Pharmacie Jacques et Line Thibault, Châteauguay (Québec) Canada;

<sup>5</sup>Pharmacienne, Pharmacie Michel Clermont, Karl Fortin et Xiang-Yang Wang, Saint-Jean-sur-Richelieu (Québec) Canada;

<sup>6</sup>Pharmacienne, Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal (Québec) Canada

\*Véronik Lavigne, Irina Mitrea, Méliane Usereau et Anne-Marie Viau ont contribué de façon équivalente à la rédaction de cet article.

Reçu le 23 septembre 2022; Accepté après révision par les pairs le 14 juin 2023

### Résumé

**Objectifs :** Présenter un cas d'angine vasospastique subséquent à une dose biquotidienne de misoprostol chez un patient de sexe masculin. Discuter de la cause de cette condition cardiaque.

**Résumé du cas :** Un homme de 69 ans ayant des antécédents d'athérosclérose coronarienne et des épisodes d'angine instable s'est vu prescrire du misoprostol pour un œsophage de Barrett *de novo*. Après avoir commencé ce médicament, il a connu une forte augmentation de la fréquence et de l'intensité de ses douleurs rétrosternales. Un diagnostic d'angine vasospastique a été posé à la coronarographie. Après plusieurs examens, l'hypothèse d'une contribution du misoprostol à l'angine vasospastique a été émise, et ce médicament a été cessé. Par la suite, les symptômes du patient sont revenus à leur niveau initial.

**Discussion :** Selon la chronologie des événements et l'algorithme de Naranjo, le misoprostol pourrait expliquer la survenue d'une angine vasospastique chez ce patient. Quelques rapports de cas isolés ont déjà associé la prise unique de misoprostol à l'angine vasospastique chez des femmes dans un contexte gynécologique. La vasoconstriction causée par l'activation des récepteurs des prostaglandines EP1 et EP3 par le misoprostol pourrait être le mécanisme expliquant l'angine vasospastique.

**Conclusion :** Une corrélation semble donc possible entre la prise de misoprostol et l'apparition d'une angine vasospastique. Tout en enrichissant les données de pharmacovigilance, ce rapport de cas permettra également aux pharmaciens d'être plus à l'affût des effets indésirables d'origine cardiaque du misoprostol.

**Mots clés :** Angine, gastro-entérologie, homme, misoprostol, vasospasme coronarien

### Introduction

L'intention est de soigner, mais les bons résultats ne sont pas toujours assurés. C'est ce qui sera dépeint dans le rapport de cas suivant décrivant un homme de 69 ans ayant subi une exacerbation de son angine après la prise de misoprostol pour traiter un œsophage de Barrett. Le misoprostol, un analogue synthétique de la prostaglandine E1, est souvent utilisé pour ses propriétés gastroprotectrices ou encore pour ses effets abortifs et de relaxation du col de l'utérus avant une intervention gynécologique. Parmi ses effets indésirables fréquents figurent les diarrhées, les douleurs abdominales, les nausées, les flatulences et les vomissements<sup>1</sup>. L'angine vasospastique constitue un effet possible, mais rare, découvert seulement après la commercialisation du produit. Sa rareté et ses répercussions cliniques potentiellement

graves justifient l'évaluation de la probabilité d'une association avec le misoprostol. Actuellement, quelques rapports de cas d'angine vasospastique ont été répertoriés après l'usage de misoprostol intravaginal en dose unique dans le contexte d'une interruption volontaire de grossesse<sup>2</sup>. De plus, d'autres publications ont signalé un lien possible entre la prise de misoprostol par voie orale avant une intervention gynécologique et l'angine vasospastique<sup>3</sup>. Le cas traité dans cet article se distingue des autres par le fait qu'il concerne un homme prenant le misoprostol comme agent gastroprotecteur.

### Description du cas

Un homme de 69 ans se présente à l'hôpital à de multiples reprises pour ce qui semble être de l'angine instable. Le

Pour toute correspondance : Viviane Lavigne, Institut de Cardiologie de Montréal, 5000, rue Bélanger, Montréal (Québec) HIT 1C8, CANADA, Téléphone : 514 376-3330; Courriel : viviane.lavigne@icm-mhi.org

patient a une allergie connue à l'amoxicilline. Concernant ses habitudes de vie, il consomme environ 15 verres de vin par semaine et ne fume plus depuis 22 ans. Quant à ses antécédents médicaux, on trouve une cardiopathie ischémique avec réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (35 % en 2021). Il a également fait deux infarctus, en 1996 et en 2006. Un diagnostic de tachycardie ventriculaire posé en 2007 a entraîné l'implantation d'un défibrillateur en prévention secondaire. Enfin, il est atteint de fibrillation auriculaire (score de CHADS<sub>2</sub> de 2), d'hypertension, de dyslipidémie et d'anxiété. Le tableau I présente les médicaments d'ordonnance du patient au moment des différentes périodes de traitement. Il ne prend pas de médicaments en vente libre ni de produits de santé naturels.

Le patient est hospitalisé une première fois en 2021 pour un diagnostic probable d'angine instable. Ses enzymes cardiaques (créatine kinase et troponines) ne sont toutefois pas élevées. Au cours de la coronarographie, une lésion intratuteur obstruant de 50 à 70 % de l'artère interventriculaire antérieure est découverte. Deux tuteurs endovasculaires médicamenteux sont redéployés à l'intérieur des tuteurs existants, ce qui a mené à une revascularisation complète. Deux jours plus tard, le patient revient avec de très fortes douleurs rétrosternales à la marche, qu'il décrit comme dépassant 10 sur 10 ainsi qu'une dyspnée soulagée au repos. Il est alors réhospitalisé. Lors de la deuxième coronarographie, aucun changement n'est noté. L'hypothèse d'une angine vasospastique paradoxale à l'effort est soulevée, et des nitrates lui sont alors prescrits. Le patient est également dirigé en centre de consultation externe d'insuffisance cardiaque pour l'optimisation de son traitement et des suivis réguliers.

Un mois plus tard, lors de son suivi au centre de consultation externe d'insuffisance cardiaque, des étourdissements limitent l'ajustement de ses médicaments. Le patient mentionne encore avoir des douleurs rétrosternales par moment et de la difficulté à les discerner de ses douleurs gastriques. Il ajoute être suivi en gastro-entérologie pour

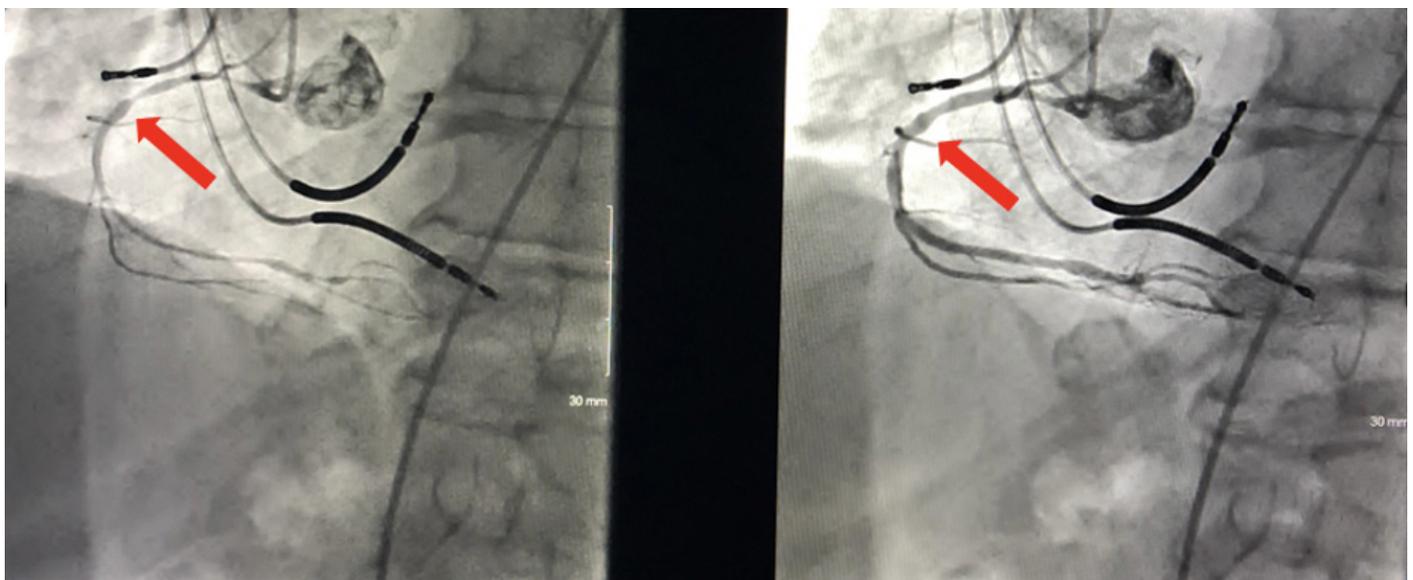
une œsophagite de Barrett *de novo*. Étant donné l'absence d'anomalies à sa dernière coronarographie, l'hypothèse d'une cause gastrique est retenue pour justifier ses symptômes. Des changements sont effectués à son traitement médicamenteux pour diminuer ses étourdissements. Le misoprostol est également ajouté pour soulager ses douleurs épigastriques.

Trois mois après sa première hospitalisation, le patient est hospitalisé de nouveau pour une augmentation de ses douleurs rétrosternales à l'effort, accompagnées d'une sensation de dyspnée progressive. L'électrocardiogramme ne montre pas de modification ischémique, et ses troponines sont normales. La coronarographie ne révèle pas de nouvelle sténose. Toutefois, un spasme important de l'artère coronaire droite est noté pendant l'intervention et rapidement corrigé par l'injection de nitroglycérine. Il s'agit du premier spasme coronarien constaté chez ce patient. Il est cependant difficile d'établir si les symptômes étaient attribuables à une angine vasospastique ou si le spasme a été provoqué par le cathétérisme de façon isolée. L'origine digestive demeure toujours possible.

Lors de ses suivis mensuels en consultation externe, le patient mentionne la persistance de ses douleurs rétrosternales à une fréquence quotidienne. Elles peuvent atteindre 10 sur 10 et se présentent généralement au repos en matinée. La vaporisation de nitroglycérine le soulage partiellement. Sur le plan gastro-entérologique, aucun changement ne permet d'expliquer la douleur.

Deux mois plus tard, après l'analyse de la chronologie de l'augmentation des douleurs rétrosternales depuis l'automne, l'hypothèse d'une contribution du misoprostol à l'angine vasospastique est émise, et ce médicament est cessé. Après deux semaines, le patient mentionne une nette diminution de ses douleurs rétrosternales à une fréquence hebdomadaire. L'état du patient se maintient aux rencontres suivantes.

Une autorisation écrite du patient a été obtenue pour la publication de ce cas.



**Figure 1.** Vasospasme coronarien constaté à la coronarographie (gauche) et résolution après l'administration de nitroglycérine par voie intraveineuse (droite)

## Analyse

L'angine vasospastique se distingue de l'angine de poitrine associée à une maladie coronarienne obstructive par son origine différente<sup>4</sup>. Elle est, en effet, causée par un spasme des muscles lisses vasculaires d'une artère coronaire épiscoparique<sup>4</sup>. L'obstruction au passage du sang qui en découle serait à l'origine des symptômes<sup>4</sup>. Chez certains patients, un dysfonctionnement microvasculaire contribue également au tableau clinique<sup>4</sup>. Deux phénomènes biologiques pourraient expliquer la survenue de vasospasmes chez certains patients prédisposés : une hyperactivité du système sympathique liée à un polymorphisme des récepteurs adrénergiques menant à une contractilité accrue chez certains patients<sup>5</sup> et un dysfonctionnement endothélial entraînant un effet paradoxal de vasoconstriction à l'activation du tonus vagal par le système parasympathique<sup>6</sup>. Comme l'acétylcholine est le neurotransmetteur du système parasympathique, cette dernière ou l'un de ses dérivés est injecté au patient afin de provoquer un vasospasme pour confirmer le diagnostic quand la coronarographie n'a pas montré de vasospasme<sup>7</sup>. Les symptômes des différents types d'angine, bien qu'indiscernables, se distinguent par les circonstances de leur apparition<sup>4</sup>. L'angine vasospastique survient principalement au repos et est plus susceptible de se produire la nuit étant donné l'activation marquée du système parasympathique durant cette période, par opposition à l'angine de poitrine qui survient majoritairement à l'effort<sup>4</sup>. Selon les données probantes actuelles, les trois facteurs de risque intrinsèques de l'angine vasospastique sont l'âge (plus de 58 ans), la consommation active de tabac et un taux élevé de protéine C réactive<sup>8,9</sup>. Certains

médicaments peuvent la provoquer, tels que les agents sympathomimétiques et parasympathomimétiques, les bêtabloquants non sélectifs, les agents stimulants du système nerveux central ainsi que les dérivés de l'ergot<sup>8</sup>. Les autres facteurs précipitants sont présentés dans le tableau II. Pour le traitement de l'angine vasospastique, les bloqueurs des canaux calciques ainsi que les nitrates constituent deux traitements de maintien envisageables.

Le misoprostol, un analogue synthétique de la prostaglandine E1<sup>1</sup>, agit par l'intermédiaire de quatre types de récepteurs prostanoïdes couplés à une protéine G (EP1, EP2, EP3 et EP4)<sup>10</sup>. Dans l'estomac, son action permet d'augmenter la production de mucus et d'ions bicarbonate par les cellules épithéliales afin de tamponner l'acidité gastrique<sup>11</sup>. Le misoprostol exerce aussi un effet antisécrétoire sur les cellules gastriques pariétales, ce qui réduit la production d'acide chlorhydrique et se traduit par un effet cytoprotecteur<sup>11</sup>.

Le misoprostol se lie plus spécifiquement aux récepteurs EP1 et EP3, qui provoquent une action vasoconstrictrice alors que les récepteurs EP2 et EP4 ont plutôt un effet vasodilatateur<sup>3,12</sup>. L'activation du récepteur EP3 entraînerait une hausse de la libération de noradrénaline dans le plasma sanguin, provoquant un risque accru d'angine vasospastique chez les patients présentant déjà une hyperactivité de leur système sympathique<sup>13</sup>. Ainsi, l'effet vasoconstricteur du misoprostol sur les vaisseaux sanguins constitue l'hypothèse la plus plausible pour expliquer son rôle dans la survenue de l'angine vasospastique. Les autres effets indésirables bénins du misoprostol sont les diarrhées, les douleurs abdominales, les nausées, les flatulences et les vomissements<sup>1</sup>.

**Tableau I.** Médicaments sur ordonnance pris par le patient lors des différentes périodes de traitement

Première hospitalisation	Un mois plus tard	Trois mois après la 1 <sup>re</sup> hospitalisation	Cinq mois après la 1 <sup>re</sup> hospitalisation
Rosuvastatine, 20 mg, une fois par jour		IDEM	
(+) Clopidogrel, 75 mg, une fois par jour		IDEM	
(+) Mononitrate d'isosorbide, 60 mg, une fois par jour	CESSÉ		
		Timbre transdermique de nitroglycérine, 0,4 mg/h, une fois par jour (8 h – 20 h)	IDEM
Rivaroxaban, 15 mg par voie orale, une fois par jour		IDEM	
Sotalol, 80 mg, deux fois par jour	CESSÉ (+) Bisoprolol, 2,5 mg, une fois par jour	IDEM	CESSÉ (+) Carvédilol, 12,5 mg, deux fois par jour
	Amiodarone, 200 mg, une fois par jour	IDEM	
Périndopril, 4 mg, une fois par jour	CESSÉ (+) Salcubitril-valsartan, 24/26 mg, 1,5 comprimé, deux fois par jour	(↑) Salcubitril-valsartan 24/26 mg, 2 comprimés, deux fois par jour	IDEM
	Spirolactone, 25 mg, une fois par jour	IDEM	
	Dapagliflozine, 10 mg, une fois par jour	IDEM	
Amitriptyline, 20 mg, une fois par jour	(↓) 10 mg, une fois par jour	IDEM	
Mirtazapine, 15 mg, une fois par jour	CESSÉ		
Pantoprazole, 40 mg, une fois par jour			IDEM
	Misoprostol, 400 µg, deux fois par jour	IDEM	CESSÉ

Légende : (+) = ajout de médicament; (↓) = diminution de dose; (↑) = augmentation de dose

**Tableau II.** Facteurs précipitants possibles de l'angine vasospastique<sup>8</sup>

Causes non médicamenteuses	Causes médicamenteuses
Activation plaquettaire suivant une lésion	Agents sympathomimétiques
Exposition au froid	Agents parasympathomimétiques
Stress physique et mental	Bêta-bloquants non sélectifs
Manœuvre de Valsalva	Agents stimulants du système nerveux central
Cholestérol résiduel	Dérivés de l'ergot
Hyperventilation	
Hypomagnésémie	

## Discussion

Quand nous appliquons l'algorithme de Naranjo, nous obtenons un score de 4, ce qui indique un lien de causalité possible<sup>14</sup>. La présence des symptômes d'angine vasospastique avant l'ajout du misoprostol contribue à la réduction du score. Par contre, l'augmentation considérable des symptômes dans les semaines suivant l'ajout renforce la possibilité d'un lien de causalité avec l'angine vasospastique. De plus, la diminution notable de la fréquence et de l'intensité des douleurs rétrosternales après la cessation du misoprostol vient appuyer cette idée.

La chronologie des événements permet d'émettre l'hypothèse que le misoprostol est l'agent ayant probablement exacerbé les symptômes préexistants. En ce qui a trait aux facteurs de risque intrinsèques, le patient n'en a qu'un seul, soit celui de l'âge supérieur à 58 ans. Le tabac ne représente pas un facteur de risque puisque le patient a arrêté de fumer il y a 22 ans. Comme son dossier ne contient pas de valeur de protéine C réactive, la contribution de ce paramètre à la survenue d'un vasospasme ne peut être évaluée. Quant aux facteurs précipitants, le seul trouvé, outre le misoprostol, est la prise régulière de bêta-bloquants non sélectifs (sotalol, carvedilol) dans le passé.

La dose de misoprostol du patient (400 µg, deux fois par jour) était une dose standard efficace. L'apparition d'angine vasospastique n'est donc probablement pas liée à la toxicité d'une dose trop élevée. En outre, ni la monographie du produit ni la base de données sur les effets indésirables de Canada Vigilance ne mentionnent l'angine vasospastique parmi les effets indésirables du misoprostol<sup>1,15</sup>.

Une revue de la littérature a montré quelques cas d'angine vasospastique liés à la prise de misoprostol. Un d'entre eux porte sur une femme hispanique de 52 ans ayant reçu une dose unique de 25 µg de misoprostol par voie orale avant une intervention gynécologique<sup>3</sup>. De l'hypertension et un saignement utérin figuraient parmi ses antécédents. L'article ne mentionne pas si la patiente prenait des médicaments à domicile. Après l'intervention, elle a subi un arrêt cardiaque soudain dû à un vasospasme coronarien constaté à la coronarographie. Le vasospasme est disparu après l'administration de nitroglycérine par voie intraveineuse. Par la suite, la patiente a souffert d'une cardiomyopathie s'apparentant à un syndrome de Takotsubo qui a diminué une semaine après l'administration du misoprostol.

Quelques points différencient le cas de cette femme du patient dont il est question dans le présent article. Tout d'abord, la dose de misoprostol de la patiente était nettement inférieure. De plus, l'événement cardiaque est arrivé dans un délai rapproché de la prise du misoprostol. Malgré ces divergences, le point similaire dans les deux cas est que le misoprostol reçu par voie orale semble être le principal agent causal, en l'absence d'un autre facteur précipitant majeur.

Un second rapport de cas de Muñoz-Franco et coll. décrit une femme de 40 ans ayant reçu 400 µg de misoprostol par voie intravaginale quotidiennement pendant quatre jours pour un avortement incomplet<sup>13</sup>. La patiente souffrait de dyslipidémie et de migraines sans aura pour lesquelles elle n'était pas traitée. Elle fumait 20 cigarettes par jour et ne consommait pas d'autres substances illicites. Une douleur oppressante à la poitrine est survenue vingt minutes après la première dose de misoprostol. L'électrocardiogramme montrait un syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST qui s'est normalisé après l'administration de nitroglycérine par voie intraveineuse. À la coronarographie, seule une petite plaque d'athérosclérose avec une sténose légère était présente au point de l'obstruction, ce qui a mené au diagnostic d'angine vasospastique. Contrairement au patient présenté dans cet article, la femme avait un facteur de risque additionnel important, soit le tabagisme actif, et ses complications étaient plus graves étant donné l'élévation du segment ST.

D'autres dérivés de la prostaglandine ont été soupçonnés d'engendrer des événements cardiovasculaires après la survenue de spasmes des coronaires. La sulprostone, un dérivé de la prostaglandine E2, et le géméprost, un analogue de la prostaglandine E1, ont été associés à des cas d'infarctus du myocarde provoqué par des spasmes coronariens<sup>16,17</sup>.

Les symptômes de notre patient semblent correspondre à ceux des vasospasmes coronariens recensés dans la littérature. Toutefois, les cas mentionnés étaient surtout des femmes ayant pris une dose unique de misoprostol par voie intravaginale pour des interventions gynécologiques. Dans cet article, le patient est un homme prenant le misoprostol pour une indication digestive. En outre, ses symptômes se sont échelonnés sur plusieurs semaines alors que, dans la littérature, les symptômes se produisent en général dans les 24 heures suivant le traitement. La littérature décrivant les vasospasmes coronariens provoqués par le misoprostol est actuellement peu étoffée. De plus, les cas signalés diffèrent sur plusieurs aspects avec celui de cet article. Pour ces raisons, des données supplémentaires seraient nécessaires pour pouvoir clairement établir un lien de causalité entre la prise de misoprostol et l'angine vasospastique.

## Conclusion

Ce présent article décrit le cas d'un homme qui a souffert d'angine vasospastique après la prise de misoprostol pour traiter un œsophage de Barrett. Un survol de la littérature n'a montré aucune donnée établissant un lien de causalité entre l'angine vasospastique et la prise de misoprostol régulière pour une indication digestive chez l'homme. Cet article permet donc d'étoffer les données actuelles de pharmacovigilance entourant le misoprostol. Par l'entremise de ces nouvelles informations, les différents professionnels

de la santé devront être plus vigilants lorsqu'un patient traité par le misoprostol présentera des symptômes angineux. La reconnaissance des effets indésirables constitue une partie intégrante de la pratique du pharmacien. En mettant à profit son expertise, ce dernier permet de trouver plus rapidement la cause probable des symptômes, de bonifier la prise en charge des patients, de limiter les hospitalisations et d'améliorer la qualité de vie et les conséquences cliniques pour le patient.

## Financement

Les auteurs n'ont déclaré aucun financement lié au présent article.

## Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts lié au présent article.

## Références

1. AA Pharma. Monographie de produit : misoprostol (1<sup>er</sup> juillet 2010). [en ligne] <https://www.aapharma.ca/downloads/en/PIL/2016/Misoprostol-PM.pdf> (site visité le 31 mai 2022).
2. Auteurs non listés. Misoprostol: serious cardiovascular events, even after a single dose. *Prescrire Int* 2015; 24:183-4.
3. Kaur P, Santana M, Singh B, Sah A, Pullatt R, Shamoon F. Misoprostol-induced coronary vasospasm complicated by Takotsubo cardiomyopathy and cardiac arrest. *Eur J Case Rep Intern Med* 2021; 8:002674.
4. Picard F, Sayah N, Spagnoli V, Adjedj J, Varenne O. Vasospastic angina: a literature review of current evidence. *Arch Cardiovasc Dis* 2019;112:44-55.
5. Park JS, Zhang SY, Jo SH, Seo JB, Li L, Park KW. Common adrenergic receptor polymorphisms as novel risk factors for vasospastic angina. *Am Heart J* 2006;151:864-9.
6. Sreckovic MJ, Jagic N, Zdravkovic V, Nikolic D, Tasic M, Sreckovic AM et coll. Coronary spasm that caused non-ST elevation myocardial infarction appeared in cath lab due to vasovagal reaction. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej* 2014;10:138-40.
7. Satoru S, Kaikita K, Yamamoto E, Jinnouchi H, Tsujita K. Role of acetylcholine spasm provocation test as a pathophysiological assessment in nonobstructive coronary artery disease. *Cardiovasc Interv Ther* 2021;36:39-51.
8. Hung MJ, Hu P, Hung MY. Coronary artery spasm: review and update. *Int J Med Sci* 2014; 11:1161-71.
9. Hung MY, Hsu KH, Hung MJ, Cheng CW, Cherng WJ. Interactions among gender, age, hypertension and C-reactive protein in coronary vasospasm. *Eur J Clin Invest* 2010;20: 1094-103.
10. Yejiào S, Xia W, Ruosen Y, Xin P, Xiaoxiao Y, Jiali C et coll. Prostaglandin E1 attenuates AngII-induced cardiac hypertrophy via EP3 receptor activation and Netrin-1 upregulation. *J Mol Cell Cardiol* 2021;159:91-104.
11. Collège national de pharmacologie médicale. Analogues PGE1 (misoprostol) (18 juillet 2018). [en ligne] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/analogues-pge1-misoprostol> (site visité le 31 mai 2022).
12. Sung CW, Jung JH, Lee SH, Lee KM, Ahn BM, Choi S et coll. Acute myocardial infarction due to vasospasm induced by prostaglandin. *Can J Cardiol* 2009;10:359-60.
13. Muñoz-Franco M, Lacunza-Ruiz F, Vázquez-Andrés. Coronary artery vasospasm after misoprostol treatment for incomplete abortion: a case. *Contraception* 2019;100:498-501.
14. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
15. Gouvernement du Canada. Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance (mai 2022). [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffets-canada/base-donnees-effets-indesirables.html> (site visité le 31 mai 2022).
16. Feenstra J, Borst F, Huige MC, Oei SG, Stricker BH. Acute myocardial infarct following sulprostone administration. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:192-5.
17. Lauer M, Berentelg J. Severe cardiovascular complications relating to gemeprost therapy. *Zentralbl Gynakol* 2000;122:324-7.

### Abstract:

**Objectives:** To present a case of vasospastic angina following the ingestion of a twice-daily dose of misoprostol in a male patient and to discuss the cause of this heart condition.

**Case summary:** A 69-year-old man with a history of coronary atherosclerosis and episodes of unstable angina was prescribed misoprostol for *de novo* Barrett's esophagus. After starting the drug, he experienced a marked increase in the frequency and intensity of his retrosternal chest pain. A diagnosis of vasospastic angina was made by coronary angiography. After several tests, it was hypothesized that the misoprostol was contributing to the vasospastic angina, and the drug was discontinued. Subsequently, the patient's symptoms returned to baseline.

**Discussion:** Based on the chronological order of events and on Naranjo's algorithm, misoprostol could explain the occurrence of vasospastic angina in this patient. A few isolated case reports have previously described the association between a single dose of misoprostol and vasospastic angina in women treated for gynecological conditions. Vasoconstriction caused by the activation of the EP1 and EP3 prostaglandin receptors by misoprostol could be the mechanism behind the development of vasospastic angina.

**Conclusion:** A correlation therefore seems possible between misoprostol use and the occurrence of vasospastic angina. This case report contributes to pharmacovigilance data and also increases awareness for pharmacists regarding the cardiac adverse effects of misoprostol.

**Keywords:** Angina, coronary vasospasm, gastroenterology, male, misoprostol