



Blocanții canalelor de Ca și statinele la cardiaccii supuși intervențiilor non-cardiace

Course n°: 2

Date: (18-20.09.2013)

Language: Română

City: Oradea

Country: România

Speaker: Conf. Univ. Dr. Teodorescu Petre Octavian

- **Intervențiile chirurgicale non-cardiace** la pacienții cu suferințe cardiovasculare sunt **frecvente**, asocierea având o evoluție nefavorabilă și creând condiții greu de soluționat în urgență
- **Scăderea incidenței complicațiilor** se obține printr-o **evaluare corectă a tuturor factorilor de risc***, care pot fi împărțiți în:
 - **Majori** – sindroame coronariene instabile, insuficiență cardiacă decompensată, aritmii maligne, boală valvulară severă
 - **Intermediari** – angină pectorală, infarct miocardic în antecedente, insuficiență cardiacă compensată, diabet zaharat, insuficiență renală
 - **Minori** – vârstă avansată, anomalii ECG, aritmii extrasinusale, capacitate funcțională redusă, AVC în antecedente, HTA necontrolată
- **Depistarea precoce** precum și **terapeutică corectă și eficientă** prelungesc **durata de viață la cardiaci**

■ Cauza majoră de morbiditate și mortalitate perioperatorie la cardiicii supuși intervențiilor chirurgicale non-cardiace este reprezentată de dezechilibrul dintre cererea/oferta de oxigen miocardic, inductor de flux sanguin coronarian scăzut și ischemie miocardică

- Ca^{2+} în concentrație crescută crește metabolismul celular și intensifică necesarul celular de oxigen
- Hipercolesterolemia generează ateroscleroză/ischemie miocardică

■ Factorii inductori de flux coronarian ↓ & ischemie miocardică sunt:

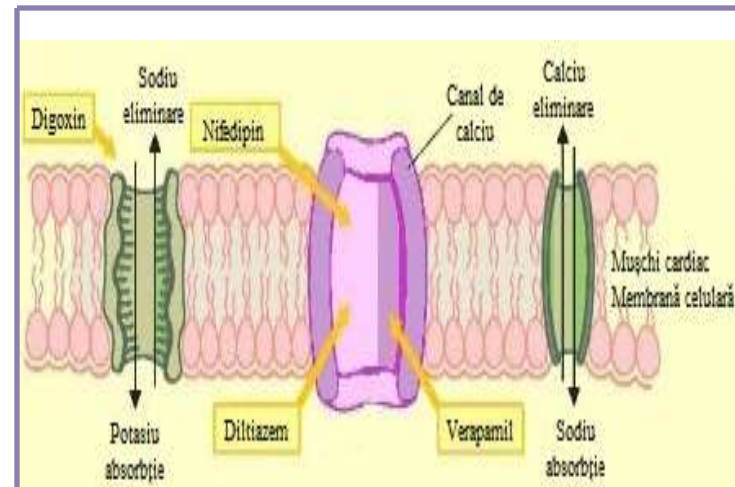
- Perioadele intraoperatorii cu debit cardiac ↓
- Tahicardia/stimularea adrenergică (prin durere sau stres)
- Anemia & hipoxia pasageră
- Tipul de anestezie utilizată & tipul intervenției chirurgicale
- Starea inflamatorie & disfuncția endotelială inductoare de instabilitate a plăcii de aterom

■ **Blocantele canalului de Ca^{2+} și statinele** sunt larg utilizate pentru tratarea spasmului coronarian, anginei pectorale, HTA, aritmiilor și stabilizarea plăcii de aterom

□ **Se recomandă continuarea administrării de blocante ale canalelor de Ca^{2+} și statine perioperator la cardiaci**

A. Blocantele canalului de Calciu

- **BCCa²⁺ au următoarele efecte cardio-vasculare:**
 - ↓ **contractilitatea miocardică**
 - ↓ **frecvența cardiacă**
 - ↓ **rata conducerii impulsurilor prin nodulul SA și AV**
- **Efectele hemodinamice ale BCCa²⁺**
 - ↔ **vasodilație & ↓ TA**
 - ↔ **depresia miocardică**
 - ↔ **SN simpatic**
- **Se datorează interferării transportului Ca²⁺ din mediul extracelular în mediul intracelular la nivelul țesuturilor dependente de translocarea calciului**
- **Mecanism comun de acțiune (blocarea selectivă a canalelor potențial dependente cu prag înalt)**



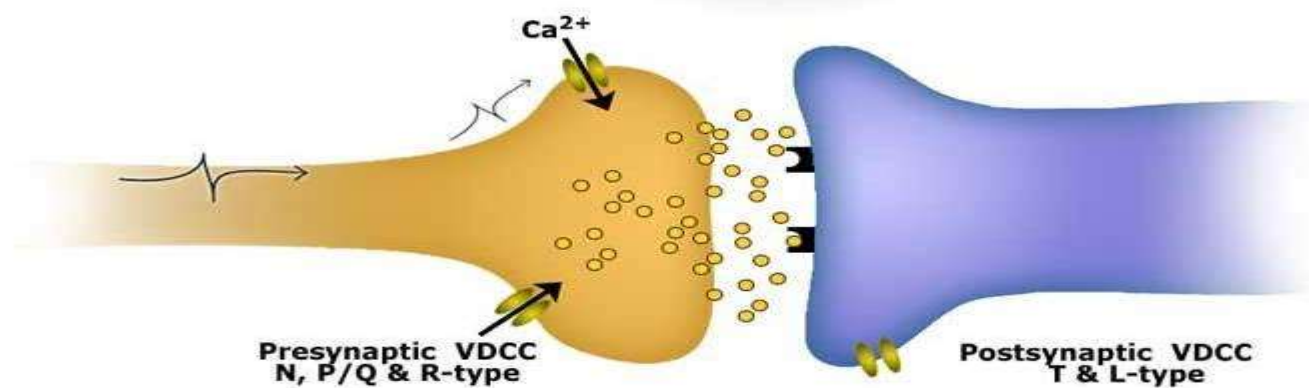
Canalele de Calciu

- Proteine transmembranare cu structură complexă, compuse din subunități, prin care traversează ionul de Na^+ , Ca^{2+} și H^+

Localizate în {
musculatura netedă vasculară
celulele nodului SA și AV
miofibrilele miocardului
rețeaua Purkinje
musculatura scheletică bronșică & intestinală

- În funcție de reglarea fluxului prin membrană, canalele de Ca^{2+} se împart în:
 - 1) **Potențial dependente:** Ca^{2+} traversează membrana imediat ce potențialul ei scade sub nivelul critic stabilit
 - 2) **Receptor-dependente:** fluxul de Ca^{2+} se reglează cu agoniști specifici (catecolamine, acetilcolină, serotonină, histamină) prin interacțiunea lor cu receptorii celulei

- Clasificate în tip {
 - **N, P/Q, R** (care sunt activate prin potențialul de amplitudine înaltă)
 - **T și L** (activate prin potențialul de amplitudine joasă)



- Canalele tip **N, P/Q și R** - localizate în membrana presinaptică (rol de reglare a eliberării mediatorilor în fanta sinaptică).
- Canalele tip **T** - localizate în celulele cu reacție lentă (nodul SA și AV), asigurând fluxul lent al ionului de Ca^{2+} → responsabile de procesul de depolarizare ritmică spontană a celulelor.
- Canalele tip **L** sunt distribuite în toate celulele cu răspuns rapid (miocite contractile).

Clasificarea antagoniștilor de Calciu

- **După structura chimică, BCCa²⁺:**
 - **fenilalchilamine** (verapamil, gallopamil)
 - **dihidropiridine** (nifedipină, nitrendipină, nicardipină, nimodipină, amlodipină, lacidipină, felodipină, isradipină)
 - **benzodiazepine** (diltiazem, clondiazem)
 - **difenilpiperazine** (cinarizin, flunarizin)
 - **diarilaminopropilamine** (bepridil)
 - **antagoniști anorganici** (ioni de Mg) care înlocuiesc Ca²⁺ și împiedică dezvoltarea proceselor Ca²⁺ dependente

- **După selectivitatea tisulară, BCCa²⁺ acționează asupra:**
 - **miocardului și a vaselor** (verapamil și diltiazem)
 - **vaselor coronariene** (nisoldipin)
 - **vaselor cerebrale** (nimodipin)

- **Musculatura netedă a bronhiilor și a intestinului**
Musculatura scheletică
Neuronii

} au răspuns relativ
la BCCa²⁺

■ BCCa se împart în **3 generații**:

1) generația I:

- *durată de acțiune ~ 4-6 h*

- fenilalchilamine – **verapamil**
- dihidropiperadine – **nifedipin**
- benzodiazepine – **diltiazem**

2) generația II:

- *durată de acțiune ~ 12 h*
- *specificitate tisulară mai mare*
- *mai puține efecte adverse*

- grupa verapamilului: **gallopamil, anipamil, falipamil, amlodipin, felodipin**
- grupa nifedipinei: **isradipin, nitrendipin, nimodipin, nicardipin, lacidipin, riodipin**
- grupa diltiazemului: **clentiazem**

3) generația III:

- *activitate α -adrenolitică și simpaticolitică*

- naftopidil**
- emopamil**
- lercanidipin**

Indicații terapeutice

- 1) **corectarea puseelor HTA intra** (trezire și extubare) **și perioperator** – verapamil, nifedipin și nimodipină
- 2) **cuparea spasmului coronarian** – nisoldipină
- 3) **protectia antiischemică a SNC și chirurgie vasculară** (artere brahiocefalice, anevrisme aortă toracică) – nimodipină, nifedipină, verapamil
- 4) **corectarea tulburărilor de ritm supraventriculare** - verapamil, diltiazem

Efectele BCCa

A) Vasodilatatoare

- 1) hipotensoare
- 2) antianginoase/antiischemice
- 3) cardio & nefro-protectoare

B) Antiaterogene

C) Antiaritmice

D) Scad TA în artera pulmonară & bronhodilatatoare (dihidropiridinele)

E) Scad agregabilitatea trombocitară

Efecte	Verapamil	Nifedipin	Diltiazem
Vasodilatație periferică/coronariană	↑	↑↑	↑
Contractilitatea miocardului	↓↓	↓↔	↓
Nodul atrioventricular	↓↓	↔	↓
Nodul sinusal	↓↓	↔	↓
Frecvența cardiacă	↓	↓	↓

Verapamil

- Hidroclorid de verapamil (1961)
- 1962 – Hass și Hartfelder – efect vasodilatator, inotrop și cronotrop negativ
- 1963 – utilizare antianginoasă
- **Inhibă influxul de ioni de Ca^{2+} în celulele cardiace**
- **Utilizat**
 - în profilaxia anginei oral **până la 120 mg de 3x1/zi**
 - în controlul disaritmiilor cardiace - tratamentul tahicardiilor supraventriculare (reduce conducerea prin nodulul AV din timpul anesteziei cu agenți inhalatori halogenați) **iv 0,075 – 0,15 mg/kg (max 20 mg), efect $\approx 30'$**
- Asocieria la pacienții cu medicație β blocantă
insuficiență cardiacă



risc crescut

{ bradicardie
hTA
bloc cardiac

Nifedipin

- Derivat de dihidropiridină (1966)
- **Efecte:**
 - vasodilatație: coronariană, cerebrală
 - nu deprimă nodul SA sau AV
 - ↓TA
 - poate produce tahicardie reflexă
- **Tratamentul:**
 - anginei pectorale, HTA
 - agent tocolitic
- **Doze:**
 - iv 0,35 – 0,7 mg/kg (3-5 mg/kg/min)
 - p.o. 10-20 mg 3x1/zi (acțiune 20')
 - sublingual 5-10 mg (acțiune 3-5')
- **Metabolizare:** eliminare extrahepatică (40-60%), clearance renal 80% și hepatic 15% și un timp de înjumătățire de 2-5 h

Diltiazem

- **Efecte cardiovasculare:**
 - depresie cardiacă minimă
 - vasodilatație medie
- **Tratamentul:**
 - iv 0,075 – 0,15 mg/kg la 30' (2,8 – 15 mg/kg/min)
 - anginei - 60-90mg 3x1/zi
 - HTA p.o. 60-120mg de 2x1/zi
- **Metabolizare** hepatică 70-90%
- **Clearance:** renal 35%, hepatic 60%

Nimodipină

- Analog liposolubil al nifedipinei
- **Vasodilatator selectiv a. cerebrală** (protecție anti-ischemică SNC)
- Traversează bariera hemato-encefalică
- **Utilizare:**
 - HTA și protecție SNC
 - 0,35 – 0,7 mg/kg (max 60 mg) / 4 h
 - tratarea migrenei max 120mg / zi

BCCa și anestezia

- Asocieria are **efecte aditive pe conducerea AV, ↓ inotropismul, producând hTA și risc de bloc AV**
- La bolnavii cu cardiopatie ischemică și spasm coronarian se recomandă:

1) BCCa²⁺ să nu fie întrerupte preoperator

Au rol în profilaxia ischemiei miocardice tranzitorii preoperatorii

Sunt autori* care contestă rolul profilactic, dar confirmă efectul terapeutic în ischemia miocardică determinată de spasmul coronarian (Nicardipină, Nisoldipină)

2) anestezic volatil în concentrații mai reduse

3) alte tehnici de anestezie (vezi anestezia iv sau regională)

***Wolf A. M., Braunwald E.** – *General Anesthesia and Noncardiac Surgery în Patient with Heart Disease în Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, Philadelphia*

***Reves J. G.** – *Cardiovascular Drug Interactions in Anesthesia în Review Course Lectures*

***Nishiyama Tomoki, Takashi Matsukawa, Kazuo Hanaoka, Charles M. Conway** – *Interactions between nicardipine and enflurane, isoflurane, and sevoflurane, CJA*

Interacțiuni farmacologice

Preparat	Medicație	Efect
Toți BCCa ²⁺	Cu anestezice inhalatorii și iv	Accentuează hipotensiunea
	Cu α adrenoblocante	Accentuează hipotensiunea
	Cu miorelaxante	Prelungește blocul neuromotor
Verapamil Felodipină	Cu antiaritmice	Accentuează cardiodepresia
Verapamil Diltiazem	Cu β adrenoblocante	Accentuează cardiodepresia
Toți BCCa ²⁺	Cu Cimetidină Fenobarbital	Încetinesc metabolismul și Cresc crearența-ul antagoniștilor Ca
Verapamil Diltiazem Felodipină	Cu Cardiotonicele	Cresc concentrația glicozidelor inducând riscul efectelor adverse și al supradozării
Verapamil Diltiazem	Cu Teofilină Chinidină Valproat Carbamazepine	Influențează metabolismul și crește concentrația plasmatică, crescând riscul efectelor adverse și al supradozării
Verapamil Nifedipină	Cu Chinidină Anticoagulante Anticonvulsivante	Modifică legăturile cu proteinele plasmatică și cresc concentrația liberă, crescând riscul efectelor adverse și al supradozajului

B. Statinele

■ Descoperite de jap. Akira Endo (1976, în 2008 Premiul Lasker)

Acțiune asupra lipoproteinelor - reduc LDL-colesterolul plasmatic

- Prevenția primară & secundară a bolilor cardio-vasculare prin precursori geranyl-pirofosfat fenil-geranyl (GGPP) și ubiquinone (Coenzima Q10)
- **Mecanism de acțiune:** Blocarea enzimei HMG CoA (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzima A reductază) inhibă sinteza de colesterol pe calea mevalonatului =>
 - ↓ nivelul total de colesterol
 - ↓ LDL (lipoproteine cu densitate joasă – bad colesterol)
 - ↑ HDL (lipoproteine cu densitate înaltă – good colesterol)
 - ↓ TG
- **Antagoniști** { **competitivi ai HMG CoA reductează**, pe substratul endogen pentru site-ul activ de HMGR
necompetitivi cu cosubstratul NADPH (nicotinamid-adenin-dinucleotid fosfat)

Alte efecte importante "pleiotrope"

- **Anti-inflamatorii (↓ PCR serice, ↓ citokine pro-inflamatorii & ↑ citokine anti-inflamatorii)**
- **↓ stresul oxidativ (↑ sintezei de oxid nitric)**
- **Vasodilatator (↓ producerii de endotelină-1)**
- **Îmbunătățesc funcția endotelială**
- **Anti-trombogenice (↓ formării de trombină, ↓ activării trombocitare, ↑ fibrinolizei)**
- **Rol stabilizator al plăcilor de aterom**
- **Remodelare vasculară (prevenție primară și secundară a sindroamelor coronariene acute)**
- **Neuroprotector și anti-apoptotic (hemoragii cerebrale și boala Alzheimer)**

Produs	Doze comparative	Factor activ	Se metabolizează prin	Metaboliți
Rosuvastatin	2.5 mg	hidrofil	Citocrom P450 2C9 (CYP2C9)	Metabolit minor
Atorvastatin	5 mg	lipofil	Citocrom P450 3A4 (CYP3A4)	Metabolit activ
Simvastatin	10 mg	lipofil	Citocrom P450 3A4 (CYP3A4)	Metabolit activ
Lovastatin	20 mg	lipofil	Citocrom P450 3A4 (CYP3A4)	Metabolit activ
Pravastatin	20 mg	hidrofil	Metabolizare renală	Ø metaboliți activi
Fluvastatin	40 mg	lipofil	Citocrom P450 2C9 (CYP2C9)	Ø metaboliți activi
Pitavastatin	1 mg	lipofil	Citocrom P450 3A4 (CYP3A4)	Ø metaboliți activi

- Sunt bine absorbite oral + ating concentrația max în 1 -2 h
- Timp de înjumătățire 14 – 77 h
- Efecte terapeutice în 1-2 săptămâni (pe biomarkeri, de ex. LDL-C)
- Efectele maxime în 4-6 săptămâni (reducerea LDL-colesterol)
- Efectele clinice – după mai multe luni de tratament prin reducerea lipemiei
- Datele din literatură → introducerea preoperator de statină la toți pacienții coronarieni

Complicații & Reacții adverse

- Bine tolerate
- 2 reacții adverse importante: $\left\{ \begin{array}{l} \text{a) } \uparrow \text{ transaminazelor (0,5-2\%)} \\ \text{b) miopatie (doză-dependentă)} \end{array} \right.$
 - + **Pneumonii interstițiale** (la bolnavii tratați pe termen lung)
- **Miopatia** = “o senzație de sensibilitate, durere sau slăbiciune musculară însoțită de creșterea valorilor creatinkinazei” (FDA*)
= cauzată de inhibarea sintezei de coenzima Q10
- **Rabdomioliza** = “cea mai serioasă formă de miopatie, conducând la insuficiență renală” (creșteri ale creatinkinazei x 10) (FDA*)
- *Cerivastatina a indus rabdomioliză => retragerea de pe piață (2001)*
- Raport ACC/AHA** – 4 tipuri de miopatie asociată cu statinele:
 - miopatia indusă de statine
 - mialgie, fără creșteri ale valorilor creatinkinazei
 - miozită cu dureri musculare cu creșterea medie a creatinkinazei
 - rabdomioliză

* *US Food and Drug Administration*

** *American College of Cardiology/American Heart Association Task Force*

Complicații & Reacții adverse II

- Antons* – factori ce predispun la rabdomioliză:
 - vârstă > 80 ani
 - insuficiența renală sau hepatică
 - HTA
 - hipotiroidism, hipertrigliceridemie
 - boli musculare, boli metabolice (diabet)
 - droguri care interferează cu citocromul P-450 (ciclosporina, antifungice, antibiotice macrolide, inhibitori de protează, verapamil, amiodaronă, warfarină)
 - intervenții chirurgicale majore
- Analiză a bazelor de date SUA** (170.000 pacienți) – identifică 3 factori de risc de rabdomioliză:
 - pacienții tratați cu statine + inhibitor al citocromului P-450 3A4 - risc înmulțit cu 6
 - pacienții hipertensivi - risc înmulțit cu 5
 - pacienții cu diabet zaharat - risc înmulțit cu 2,5

*Antons KA, Williams CD, Baker SK - Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis

** Cholesterol Treatment Trialists C.— Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol : a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. 2010

Statinele și anestezia

- Pacienți tratați cronic cu statine dezvoltă în f rare cazuri rabdomioliză post-anestezie (în caz de asocieri cu antibiotice, obezi, intervenții de lungă durată și/sau poziții de compresie neuro-musculară)
- Analgezia post-operatorie maschează simptomele de rabdomioliză
- Lee* a studiat utilizarea a 1,5 mg/kg succinilcolină la pacienții tratați cu statine fapt ce poate induce injurie musculară și ↑ mioglobinemiei
- Kokudai** a demonstrat siguranța utilizării midazolamului în inducție la pacienții tratați cu simvastatin 10 mg, atorvastatin 10 mg și pitavastatin 2 mg
- Katznelson (2009) a demonstrat reducerea cu 46% a delirului la pacienții tratați cu statine [11% pacienți după bypass cu graft (CABG)]
 - îmbunătățirea perfuziei cerebrale și a endoteliului vascular
 - ↓ permeabilitatea barierei hemato-encefalice prevenind traversarea citokinelor pro-inflamatorii

•Lee C - Succinylcholine should be avoided in patients on statin therapy, Anesthesiology

** Kokudai M, Inui N, Takeuchi K, Sakaeda T, Kagawa Y, Watanabe H. – Effects of statins on the pharmacokinetics of midazolam in healthy volunteers, J Clin Pharmacol. 2009

Interacțiuni medicamentoase

- **Interacțiuni între statine și antifungice, antibiotice, blocați canale Ca^{2+} , ciclosporine, fibrati și derivați de acid fibric*, niacine**, inhibitori ai proteazei HIV, fenitoină, warfarină, danazol, amiodaronă, colchicină – risc crescut de rabdomioliză doză-dependentă**
 - ***Asocierea BCCa^{2+} și statine ↑ riscul de miopatie / rabdomioliză**
(metabolizarea scăzută a statinelor prin inhibarea enzimei CYP3A4 ce intervine asupra glicoproteinelor hepatice)
 - **** Statina combinată cu fibrat sau niacină**
↑ riscul de rabdomioliză la 6,0 din 10.000 pacienți/an
Se recomandă: monitorizarea enzimelor hepatice și creatinkinazei la pacienții tratați cu statine în doze mari sau în combinație cu fibrati sau niacine
- **Sucul de grepfruit inhibă enzima CYP3A4 a citocromului P450**
=> ↑ nivelurile de statină și
↑ riscul de efecte adverse doză-dependente (inclusiv miopatie sau rabdomioliză)

Rosuvastatina

- **Indicații:** Hipercolesterolemie primară sau dislipidemie mixtă (tip IIb) & H.C. familială homozigotă
- **Doze:** Inițial 5-10 mg oral. După 4 săptămâni 20 mg
40 mg pentru hipercolesterolemie severă, cu risc cardiovascular crescut
- **Contraindicații:**
Hipersensibilitate
Boală hepatică activă ($\uparrow$ transaminazelor plasmatice > 3 ori)
Insuficiența renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
Miopatie
Tratament concomitent cu ciclosporina
Sarcina și alăptarea
- **Reacții adverse:**
cefalee, constipație, greață, dureri abdominale, mialgie, astenie
rare: miopatie, reacții de hipersensibilitate (angio-edem), prurit, rash

Atorvastatina

- Doze: **10 mg** (adulți & copii > 10 ani)
poate fi adaptată la 4 săptămâni
max 80 mg (adulți)
20 mg (copii)
- Contraindicații:
 - ☐ **Hipersensibilitate**
 - ☐ **Boală hepatică activă**
 - ☐ **Sarcina și alăptarea**
 - ☐ **AVC hemoragic sau edem cerebral**
 - ☐ **Hipotiroidism**
 - ☐ **Miopatii**
 - ☐ **Etilism**
 - ☐ **> 70 ani**

Simvastatina

- Doze:
5, 10, 20, 40, 80 mg oral
10 mg/zi (copii)
maxim 40 mg/zi
80 mg adulți cu risc cardiac
- Contraindicații:
 - ☐ **Hipersensibilitate**
 - ☐ **Boală hepatică activă**
 - ☐ **Sarcina și alăptarea**
 - ☐ **Etilismul**
 - ☐ **Boli pulmonare**
 - ☐ **Miopatii**
 - ☐ **Afecțiuni ale tiroidei**

Atitudinea practică

■ Recomandări comune ACC & AHA*:

- **Dacă nu există contraindicații, toți pacienții care se prezintă pentru bypass coronarian ar trebui trecuți pe o statină** (Recomandarea Clasa 1, Nivel de evidenta A).
- **Un pacient care primește tratament cu statine pe termen lung și care se prezintă pentru chirurgie non-cardiaca: Nu întrerupeți tratamentul cu statine** (Recomandarea clasa 1, nivel de evidență B).
- **Este rezonabil să se administreze o statină, cu excepția contraindicațiilor pentru toți pacienții supuși unei intervenții chirurgicale vasculare și care nu au factori de risc** (Recomandarea clasa 2A, nivel de evidență B).
- **Administrați statină la pacienții cu cel puțin un factor de risc cardiovascular și care sunt supuși unei intervenții chirurgicale non-vasculare de risc intermediar sau înalt** (Recomandarea Clasa 2B, nivel de evidență C).

Concluzie



- **BCCa²⁺ și statinele induc efecte cardiovasculare benefice**
- **Meta-analiza lui Kapoor* recomandă continuarea tratamentului cu statine preoperator**
- **Biccard și colab.* arată că utilizarea de statine perioperatorie a fost benefică, cu efecte secundare rare (rabdomioliză)**
- **Poldermans*** arată că după intervenții chirurgicale majore fără tratament cu statine ↑ riscul cu 5,4 de evenimente cardiace postop.**
- **Stud. DECREASE IV – asocierea benefică perioperatorie de statine + beta-blocante asupra incidenței IM non-fatal și al decesului la 30 de zile postoperator (în favoarea utilizării Fluvastatinei)**
- **Identificarea corectă a pacienților cu risc de a dezvolta rabdomioliză va permite o utilizare mai largă a BCCa²⁺ și a statinelor în perioada perioperatorie**

*Kapoor AS, Kanji H, Buckingham J, et al.— Strength of evidence for perioperative use of statins to reduce cardiovascular risk : systematic review of controlled studies. BMJ, 2006

** Biccard BM.— A peri-operative statin update for non-cardiac surgery. Part I : the effects of statin therapy on atherosclerotic disease and lessons learnt from statin therapy in medical patients 2008

*** Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, et al.— Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. 2003