

Τα Φάρμακα των Καρδιοχειρουργικών Ασθενών

ΧΡΥΣΑ ΠΟΥΡΙΖΑΚΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις βρίσκονται σε χρόνια φαρμακευτική αγωγή για την καρδιακή νόσο ή για συνυπάρχουσες παθήσεις. Κατά την περιεχειρητική περίοδο συχνά απαιτείται φαρμακευτική υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος με ινότροπα και αγγειοδραστικά φάρμακα αλλά και τροποποίηση της υπάρχουσας αγωγής, της δοσολογίας και της οδού χορήγησης.

Τα συνήθη φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην χρόνια αγωγή των ασθενών είναι τα αντιπερτασικά, τα διουρητικά, τα αντιαρρυθμικά, τα αντιλιπιδαιμικά, οι β αναστολείς τα αντιπηκτικά, και τα νιτροώδη. Αντίστοιχα για την υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος κατά την προεγχειρητική περίοδο χρησιμοποιούνται οι κατεχολαμίνες, αναστολείς της φωσφοδιαστεράσης, β αποκλειστές, αντιαρρυθμικά, νιτροώδη και διουρητικά φάρμακα.

Η χρόνια χρήση φαρμάκων αλλά και οι παθήσεις για τις οποίες χορηγούνται επιφέρουν μεταβολές στο καρδιαγγειακό σύστημα και στην γενικότερη λειτουργία του οργανισμού οι οποίες θα πρέπει να είναι γνωστές κατά την χορήγηση αναισθησίας στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς.

Η γνώση της φαρμακολογίας των ινοτρόπων και αγγειοδραστικών φαρμάκων μας βοηθάει στην επιλογή του βέλτιστου κάθε φορά φαρμάκου για τον συγκεκριμένο ασθενή αλλά και στην τιτλοποίηση των δόσεων στην εκάστοτε αιμοδυναμική κατάσταση.

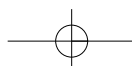
Λέξεις Κλειδιά: Καρδιολογικά φάρμακα, καρδιοχειρουργική, στεφανιαία νόσος

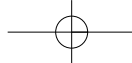
I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μία από τις πολλές προκλήσεις που πρέπει να αντιμετωπίσει ο αναισθησιολόγος στην αίθουσα της καρδιοχειρουργικής είναι και ο μεγάλος αριθμός φαρμακευτικών σκευασμάτων που ήδη λαμβάνουν συνήθως οι ασθενείς του. Πρόκειται για φάρμακα που αφενός σχετίζονται άμεσα με την καρδιακή λειτουργία του ασθενούς και επομένως επηρεάζουν όλα τα στάδια της αναισθησίας, αφετέρου κάποια από αυτά πιθανώς να απαιτηθεί να χορηγηθούν και εντός του χειρουργείου σε διαφορετική όμως φαρμακομορφή είτε δοσολογία. Στη συνέχεια γίνεται μία συνοπτική παράθεση και περιγραφή όλων των κατηγοριών των καρδιολογικών φαρμάκων, που πιθανώς να λαμβάνει ένα καρδιοχειρουργικός ασθενής πριν, αλλά και κατά τη διάρκεια της παραμονής του στη χειρουργική αίθουσα.

Διουρητικά

Τα διουρητικά δρουν είτε αυξάνοντας τη νεφρική απέκκριση νατρίου είτε ωσμωτικώς δρώντα συμπαρασύρουν ύδωρ αυξάνοντας τη διούρηση. Σε ανουρία ή έντονη ολιγουρία συνήθως δε δρουν. Στην κατηγορία των νατριουρητικών συγκαταλέγονται τα διουρητικά της αγκύλης, και οι αναστολείς της καρβοανυδράσης ενώ στα διουρητικά ανήκουν ακόμη οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης και τα προστατευτικά της απώλειας καλίου. Ανεπιθύμητη ενέργεια των ανταγωνιστών της αλδοστερόνης και των προστατευτικών της απώλειας καλίου διουρητικών είναι η υπερκαλιαιμία, ενώ των καλιουρητικών η υποκαλιαιμία. Σε χρόνια χορήγηση, συχνά συνδυάζονται ένα φάρμακο της μίας κατηγορίας με ένα της άλλης. Συχνά οι ασθενείς που λαμβάνουν τέτοιου είδους φάρμακα εμφανίζουν υπονατρίαμια και αφυδάτωση, ιδιαίτερος όταν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες, όπως πυρετός, διάρροια, μεγάλη ηλικία,





υψηλή θερμοκρασία περιβάλλοντος.

Η φουροσεμίδη ενδέχεται να μειώσει το ασβέστιο του ορού, ενώ οι θειαζίδες να το αυξήσουν. Διουρητικό εκλογής σε πνευμονικό οίδημα ή βαριά χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι η φουροσεμίδη ενώ σε ηπιότερες χρόνιες μορφές μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια θειαζίδα συνήθως σε συνδυασμό με ένα από τα διουρητικά που κατακρατούν κάλιο. Για τον ασκίτη από κίρρωση πρέπει να δοθεί έμφαση στα προστατευτικά της απώλειας καλίου διουρητικά, καθώς η υποκαλιαιμία ενδέχεται να ευνοήσει την εμφάνιση εγκεφαλοπάθειας.

Οι θειαζίδες και τα διουρητικά με παρόμοια δράση δρουν στην αρχή του κατιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle και προκαλούν αυξημένη απέκκριση νατρίου και ύδατος. Η υποκαλιαιμία, που προκαλούν σε χρόνια χορήγηση είναι συχνή, για το λόγο αυτό άτυπες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις σε άτομα που παίρνουν χρονίως θειαζίδες, πρέπει να εγείρουν την υπόνοια υποκαλιαιμίας έστω και αν το κάλιο ορού δεν είναι σαφώς κάτω από τα κατώτερα φυσιολογικά όρια. Αν η διούρηση που προκαλείται με θειαζίδες στις μέγιστες δόσεις τους δεν είναι ικανοποιητική, δεν αναμένεται μεγαλύτερη διούρηση με παραπέρα αύξηση της δόσης και πρέπει να δοθούν διουρητικά της αγκύλης. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν τον αναισθησιολόγο είναι η υποκαλιαιμία, η υπερουριχαιμία, η υπονατριαιμία, η υποχλωραιμία, η άζωθαιμία και η υπερασβεστιαίμια. Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορούν να ελαττώσουν τη δράση των συμπαθητικομιμητικών αμινών στα αγγεία.

Τα διουρητικά της αγκύλης εμποδίζουν την επαναρρόφηση χλωριούχου νατρίου και ύδατος στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Δρουν ταχέως και η δράση τους διαρκεί περί τις 6 ώρες, ενώ η κυριότερη ένδειξή τους είναι το οξύ πνευμονικό οίδημα. Η διούρηση που προκαλούν είναι συνάρτηση της δόσης τους. Σε νεφρική ανεπάρκεια ενδέχεται να απαιτηθούν δόσεις ως και δεκαπλάσιες από τις συνηθισμένες. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες των διουρητικών της αγκύλης είναι όμοιες με των θειαζιδικών και είναι η αφυδάτωση, η υπονατριαιμία, η υποκαλιαιμία, η ουραιμία, η υπερουριχαιμία και η υπεργλυκαιμία. Διεγχειρητικά χορήγηση μεγάλων δόσεων μπορεί να προκαλέσει μείωση τον όγκου τον πλάσματος και υπόταση ενώ η ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλων δόσεων μπορεί να προκαλέσει παροδική κώφωση, που σπάνια εμφανίζεται με μικρές δόσεις ή κατά την από του στόματος χορήγηση. Τα διουρητικά της αγκύλης αλληλεπιδρούν με τα κορτικοστεροειδή αυξάνοντας τον κίνδυνο της υποκαλιαιμίας, με τις αμινογλυκοσίδες και τις κεφαλοσπορίνες αυξάνοντας τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας ενώ

μειώνουν τη δράση των από του στόματος αντιπηκτικών.

Στα καλιοπροστατευτικά διουρητικά ανήκουν η αμιλοριδία και τριαμερένη που χρησιμοποιούνται σχεδόν αποκλειστικά σε συνδυασμούς με άλλα διουρητικά κυρίως θειαζίδες. Σκοπός τον συνδυασμού είναι η προστασία από την απώλεια καλίου, που προκαλούν τα διουρητικά και η ενίσχυση της διουρητικής τους δράσης. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν στον χειρουργείο είναι η υπερχωρική αιμία, οι μυικές συσπάσεις, ο βήχας και η δύσπνοια.

Στους ανταγωνιστές της αλδοστερόνης περιλαμβάνεται η σπειρονολακτόνη που έχει ασθενή διουρητική δράση, δρα ανταγωνιστικά προς την αλδοστερόνη και προκαλεί κατακράτηση καλίου, ενώ ενισχύει τη δράση των θειαζιδικών και των διουρητικών της αγκύλης. Η σπειρονολακτόνη αλληλεπιδρά με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου προκαλώντας αυξημένο κίνδυνο για υπερχωρική αιμία, ενώ ταυτόχρονα ενισχύει τη δράση άλλων διουρητικών και αντιυπερτασικών φαρμάκων μειώνει την ανταπόκριση των αγγείων στη νοραδρεναλίνη και τη δράση των από του στόματος αντιπηκτικών.

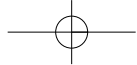
Στην ομάδα των αναστολέων ανήκει και η επλερερόνη με κύρια δράση τη μείωση των επιπέδων νατρίου του αίματος. Η κύρια ένδειξή της είναι η μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηρότητας σε ασθενείς με δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας και κλινικές ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας έπειτα από πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Όπως είναι αναμενόμενο από το μηχανισμό δράσης της, με την επλερερόνη μπορεί να σημειωθεί υπερχωρική αιμία.

Υπολιπιδαιμικά

Σχεδόν στο σύνολό τους οι καρδιοχειρουργικοί ασθενείς που προσέρχονται για αορτοστεφανιαία παράκαμψη λαμβάνουν υπολιπιδαιμικά φάρμακα. Για το λόγο αυτό είναι σημαντικό ο αναισθησιολόγος να γνωρίζει το μηχανισμό δράσης, τις βασικές ανεπιθύμητες ενέργειες αλλά και τις αλληλεπιδράσεις των συγκεκριμένων φαρμάκων.

Οι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται για να μειώσουν τα επίπεδα της χοληστερόλης ή και των τριγλυκεριδίων στο αίμα. Επιπρόσθετα, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η θεραπεία που ελαττώνει την χοληστερίνη χαμηλής πυκνότητας (LDL) ή και αυξάνει την χοληστερίνη υψηλής πυκνότητας (HDL) ελαττώνει την πρόοδο της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης και ακόμη μπορεί να προκαλέσει υποστροφή των αθηροσκληρωτικών βλαβών.

Οι ρητίνες όπως η χολεστυραμίνη παρεμβαίνουν στον



εντεροηπατικό κύκλο των χολικών αλάτων, προδρόμων της χοληστερίνης, μειώνοντας έτσι τα επίπεδά της στο αίμα και ενδείκνυνται κυρίως σε υπερχοληστεριναιμία τύπου II. Οι φιβράτες όπως η γεμφιβροζίλη μειώνουν τη συγκέντρωση της χοληστερίνης, της LDL, κυρίως όμως των τριγλυκεριδίων. Συνιστώνται κυρίως στις υπερλιπιδαιμίες τύπου III και IV, αλλά και II μόνες ή σε συνδυασμό με ρητίνες. Οι στατίνες όπως η σιμβαστατίνη αναστέλλουν την αναγωγή του 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρικού συνενζύμου A (HMG-CoA), ενός ενζύμου που ρυθμίζει την ταχύτητα σύνθεσης της χοληστερίνης, αναστέλλοντας αναστέλλουν τη σύνθεση της χοληστερίνης σε πολύ πρώιμο στάδιο.

Οι βασικές ανεπιθύμητες ενέργειες των ρητινών είναι η αιμορραγική διάθεση λόγω υποπροθρομβιναιμίας η υπερχλωραιμική οξέωση, ιδιαίτερα στα παιδιά και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ενώ μπορεί να προκληθεί δυσυποαπορρόφηση άλλων φαρμάκων όπως τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, οι καρδιακές γλυκοσίδες, η πενικιλίνη, οι κεφαλοσπορίνες, η κλινδαμυκίνη και η τριμεθοπρίμη. Οι φιβράτες έχουν ως ανεπιθύμητες ενέργειες την αναιμία και τη λευκοπενία ενώ αυξάνουν τη δράση των των κουμαρινικών αντιπηκτικών και ορισμένων αντιδιαβητικών (σουλφονυλουριών, ινσουλίνης).

Οι στατίνες είναι τα πιο κοινά χρησιμοποιούμενα φάρμακα για τη μείωση της LDL-χοληστερόλης. Έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τα εμφράγματα του μυοκαρδίου και τους θανάτους από στεφανιαία νόσο σε ασθενείς που πάσχουν από καρδιαγγειακά νοσήματα, καθώς σταματούν την αύξηση του μεγέθους των αθηρωματικών πλακών και επαναφέρουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου (εσωτερικός χιτώνας των αγγείων), με αποτέλεσμα να καταπολεμούνται οι θρομβώσεις. Πολλές από τις στατίνες κατέχουν αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς δράσης όπως η αναστολή της οξειδωσης της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, αναστολή της έκφρασης των υποδοχέων αποκομιδής και αναστολή της ενδοκυττάρωσης της οξειδωτικά τροποποιημένης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης. Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες των στατινών είναι αλληλένδετες και με άλλες ευεργετικές δράσεις τους όπως η αναστολή της προσκόλλησης των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και η αναστολή του πολλαπλασιασμού των μακροφάγων. Επίσης, οι στατίνες αναστέλλουν τις μεταλλοπρωτεϊνάσες οι οποίες εκκρίνονται από τα μακροφάγα κύτταρα των αθηρωματικών πλακών και με τον τρόπο αυτό αποφεύγεται η εξασθένιση και ρήξη του ινώδους περιβλήματος των αθηρωματικών πλακών. Όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί μπορούν να δρουν συμπληρωματικά με την υπολιπιδαιμική δράση των στατινών στην εμφάνιση των προστατευτικών επιδράσεων

στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Οι σπουδαιότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η αναστρέψιμη μυοσίτιδα και η ραβδομυόλυση, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος όταν συγχορηγείται με γεμφιβροζίλη και ως εκ τούτου τα δύο αυτά φάρμακα δεν πρέπει να συγχορηγούνται.

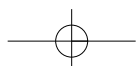
Αντιαρρυθμικά

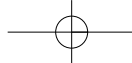
Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα είναι ουσίες που επηρεάζουν τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της καρδιάς και επομένως, τον καρδιακό ρυθμό, μπορούν να διακόψουν τις αρρυθμίες, αλλά ταυτόχρονα μπορούν να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν παθολογικούς ρυθμούς (προαρρυθμική δράση). Τα αντιαρρυθμικά χορηγούνται για να διακόψουν τις αρρυθμίες με κοιλιακή ή υπερκοιλιακή προέλευση ή για να προλάβουν την εμφάνισή τους, ενώ η παρουσία αρρυθμιών σε χρόνιο έμφραγμα αποτελεί αντένδειξη για τη χορήγησή τους με εξαίρεση τους β-αναστολείς και, ενδεχομένως, την αμιωδαρόνη.

Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα μπορούν να χωρισθούν σε αυτά που δρουν στις υπερκοιλιακές αρρυθμίες όπως η βεραπαμίλη, σε αυτά που δρουν στις κοιλιακές αρρυθμίες όπως η ξυλοκαΐνη και σε αυτά που δρουν και στις δύο όπως η κινιδίνη, είτε να διαχωριστούν βάσει της δράσης τους στην ηλεκτρική συμπεριφορά των μυοκαρδιακών κυττάρων. Σύμφωνα με τον τελευταίο διαχωρισμό η αντιαρρυθμική δράση ταξινομείται σε 4 τάξεις κατά Vaughan Williams:

- Η τάξη I αφορά στην αναστολή των διαύλων Na⁺ στη μεμβράνη των καρδιακών κυττάρων με έντονη προαρρυθμική δράση.
- Στην τάξη II ανήκουν οι β-αναστολείς που αναστέλλουν τον αυτοματισμό του φλεβοκόμβου και των έκτοπων κέντρων, προκαλώντας βραδυκαρδία και δρώντας αντιαρρυθμικά.
- Τα αντιαρρυθμικά της τάξης III αναστέλλουν τα κανάλια καλίου στη μεμβράνη των καρδιακών κυττάρων και θεωρούνται φάρμακα εκλογής σε αρρυθμίες από σύνδρομο Wolff-Parkinson-White.
- Η τάξη IV αφορά σε αναστολή των διαύλων ασβεστίου κυρίως σε κύτταρα των κόλπων και η συγκεκριμένη δράση είναι αποτελεσματικά κυρίως σε υπερκοιλιακές αρρυθμίες.

Στο χειρουργείο, οι ασθενείς που λαμβάνουν κινιδίνη μπορεί να εμφανίσουν σοβαρή κοιλιακή αρρυθμία τύπου πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας (Torsade des pointes). Η κινιδίνη επίσης προκαλεί αιματολογικές διαταραχές τύπου αιμολυτικής αναιμίας και θρομβοπενικής πορφύρας που ο αναισθησιολόγος πρέπει να λαμβάνει υπόψη του. Ιδιαίτερα η σοταλόλη, εκτός από τη δράση της τάξης II εμφανίζει και έντονη δράση της





τάξης III, την οποία έχει κυρίως και η αμιωδαρόνη. Τα δύο συγκεκριμένα φάρμακα είναι τα μόνα αντιαρρυθμικά που έχουν ευρεία χρήση τόσο σε κολπικές όσο και σε κοιλιακές αρρυθμίες.

Η αμιωδαρόνη είναι από τα ισχυρότερα αντιαρρυθμικά φάρμακα αλλά οι συχνές και μερικές φορές επικίνδυνες ανεπιθύμητες ενέργειές της περιορίζουν τη χρήση της στις αρρυθμίες που είναι ανθεκτικές στα υπόλοιπα αντιαρρυθμικά. Παρόλ'αυτά η αμιωδαρόνη προκαλεί ελάχιστη ή σχεδόν καθόλου καταστολή στο μυοκάρδιο και για το λόγο αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε καρδιακή ανεπάρκεια. Στις βασικές ανεπιθύμητες δράσεις της συγκαταλέγονται η βραδυκαρδία και το σύνδρομο μακρού QT. Η αμιωδαρόνη αλληλεπιδρά με τους β-αναστολείς και τους αναστολείς των καναλιών ασβεστίου με αποτέλεσμα να επιτείνεται η αρνητική δρομότροπη δράση της ενώ ενισχύει τη δράση της διγοξίνης και της βαρφαρίνης.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στη χορήγηση της βεραπαμίλης, η οποία μετά από ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλη δόσης μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία ή και ασυστολία, ιδιαίτερα με συγχορήγηση με β-αναστολείς διότι μπορεί να προκληθεί κολποκοιλιακός αποκλεισμός. Επίσης προσοχή απαιτείται από τον αναισθησιολόγο στη συγχορήγηση προκαιναμίδης με θειαζιδικά διουρητικά καθώς ενισχύει την υποτασική δράση τους ενώ ταυτόχρονα έχει συνεργική δράση με τα αντιχολινεργικά φάρμακα.

Β- αναστολείς

Τα αντιαρρυθμικά με δράση της τάξης II είναι οι β-αναστολείς. Πρόκειται για ήπια αντιαρρυθμικά που χρησιμοποιούνται κυρίως για την καταπολέμηση της φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας και αρρυθμιών που εμφανίζονται είτε με γρήγορο ρυθμό όπως η κολπική μαρμαρυγή είτε σε ισχαιμία του μυοκαρδίου και συνοδεύονται υπό διέγερση του συμπαθητικού. Κοινό χαρακτηριστικό αυτών των φαρμάκων είναι ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων στην καρδιά, τα περιφερικά αγγεία, τους βρόγχους, το πάγκρεας και το ήπαρ. Πολλά από τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι μικτοί β1 (καρδιακοί) και β2 (βρογχικοί) αναστολείς.

Ο β1 αποκλεισμός προκαλεί αρνητική χρονότροπη, δρομότροπη, ινότροπη και βαθμότροπη δράση ενώ ο β2 αποκλεισμός προκαλεί βρογχόσπασμο. Αμιγείς β1-αναστολείς (καρδιοεκλεκτικοί) είναι κυρίως η ατενολόλη, η μετοπρολόλη και η βηταξολόλη. Η σεληπρολόλη είναι εκλεκτικός β1 αναστολέας με ενδογενή συμπαθητικομμητική δράση. Η εκλεκτικότητα ενδείκνυται κυρίως για την αγωγή της υπέρτασης, και γενικώς όπου χρειάζονται β-αναστολείς, αλλά ο ασθενής πάσχει και

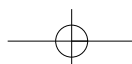
από βρογχικό άσθμα, καρδιακή ανεπάρκεια ή έντονη βραδυκαρδία. Σε καρδιακή ανεπάρκεια, εφόσον είναι απαραίτητοι, μπορούν να δοκιμαστούν με μεγάλη προσοχή οι αναστολείς με ενδογενή συμπαθητικομμητική δράση. Απότομη διακοπή τους σε στεφανιαία νόσο ενδέχεται να προκαλέσει επιδείνωση των συμπτωμάτων, για το λόγο αυτό πρέπει να τονίζεται ότι η χορήγησή τους θα συνεχίζεται μέχρι το πρωί του χειρουργείου. Η χορήγηση β-αναστολέων σε φαιοχρωμοκύττωμα χωρίς τη σύγχρονη χορήγηση ενός α-αναστολέα, μπορεί να προκαλέσει επικίνδυνες υπερτασικές κρίσεις.

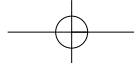
Η β-αναστολή έχει αποδειχθεί ότι αφενός μειώνει την εμφάνιση εμφραγμάτων στους ασθενείς στεφανιαία νόσο, αφετέρου στην οξεία φάση του εμφράγματος μπορεί να ελαττώσει την πρώιμη θνητότητα. Επιπλέον οι β-αναστολείς δρουν ως αντιαρρυθμικά φάρμακα, κυρίως ελαττώνοντας τις δράσεις του συμπαθητικού συστήματος στην αυτοματικότητα και αγωγιμότητα του μυοκαρδίου. Οι β-αναστολείς χορηγούνται για τον έλεγχο της φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας και, συνήθως σε συνδυασμό με δακτυλίτιδα, της ταχυκαρδίας από κολπική μαρμαρυγή, ιδίως σε υπερθυροεοειδισμό και είναι χρήσιμοι σε μερικές περιπτώσεις με σύνδρομο μακρού QT (ιδίως στην οικογενή παραλλαγή του συνδρόμου).

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στους ασθενείς που λαμβάνουν προπρανολόλη, στη συγχορήγηση δακτυλίτιδας διότι μειώνεται η ινότροπη δράση της στο μυοκάρδιο και επιτείνεται η καθυστέρηση της αγωγιμότητας στον φλεβόκομβο και τον κολποκοιλιακό κόμβο. Σε ταυτόχρονη χορήγηση βεραπαμίλης επιτείνεται η καταστολή του μυοκαρδίου και η επιβράδυνση της αγωγιμότητας ενώ το ίδιο μπορεί να συμβεί και με νιφεδιπίνη οπότε παρουσιάζεται υπόταση και καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπρόσθετα στη χορήγηση της ατενολόλης χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ενώ στην καρβεδιλόλη σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (AMEA)

Τα φάρμακα της ομάδας αυτής αναστέλλουν την μετατροπή της αγγειοτενσίνης I σε αγγειοτενσίνη II, μειώνοντας έτσι τη αγγειοσυσπαστική δράση της δεύτερης. Το ίδιο ένζυμο που κάνει τη μετατροπή αυτή αποικοδομεί συγχρόνως και την βραδυκινίνη, μια ισχυρή αγγειοδιασταλτική ουσία και η αναστολή της διάσπασής της συμβάλλει στο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα. Οι AMEA έχουν μακρά διάρκεια δράσης και για το λόγο αυτό οι ασθενείς τους λαμβάνουν συνήθως μία φορά ημερησίως. Οι περισσότεροι απεκκρίνονται από τους νεφρούς ενώ μερικοί από τους νεότερους διαθέτουν διπλή απεκ-





κριτική οδό (νεφροί - ήπαρ). Συνήθως χρησιμοποιούνται σε ήπια ή μέτρια υπέρταση και έχουν ισχυρή δράση στους ασθενείς με νεφροαγγειακή υπέρταση. Προσοχή επίσης χρειάζεται σε περιπτώσεις στις οποίες κινητοποιείται το σύστημα ρενίνης, όπως στην καρδιακή ανεπάρκεια, σε προηγηθείσα χρήση διουρητικών είτε σε αυστηρή ανάλο διαίτα, διότι μπορεί να προκληθεί σοβαρή υπόταση κατά την πρώτη λήψη του φαρμάκου. Για τον λόγο αυτό τα διουρητικά διακόπτονται λίγες μέρες πριν δοθεί η πρώτη δόση του AMEA, ενώ είναι τα μόνα καρδιολογικά φάρμακα για τα οποία υπάρχει έντονη συζήτηση και διχογνωμία σχετικά με το αν θα πρέπει να συνεχίζονται μέχρι το πρωί του χειρουργείου.

Οι AMEA δρουν ευνοϊκά σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή υπερτροφία χάρη στην αγγειοδιασταλτική δράση τους τόσο σε αρτηρίες όσο και σε φλέβες. Για την αποφυγή της υπερκαλιαιμίας αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση διουρητικών που κατακρατούν κάλιο. Ενδοноσοκομειακά, στους καρδιολογικούς ασθενείς οι AMEA χορηγούνται σε ήπια ή μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις με υπονατριαιμία, υποογκαιμία, υπόταση και ταυτόχρονη νεφρική ανεπάρκεια. Ιδιαίτερη σημασία έχει η δράση τους στην αναστολή της προόδου της νεφροπάθειας του σακχαρώδη διαβήτη τύπου I.

Όλοι οι AMEA μπορεί να προκαλέσουν επίμονο βήχα και ερεθισμό του φάρυγγα που μπορεί να δημιουργήσουν πρόβλημα κατά την εισαγωγή στην αναισθησία. Επιπρόσθετα, λόγω της εκσεσημασμένης υπότασης που προκαλούν κατά την έναρξη της χορήγησής τους μπορεί να επιδεινώσουν μια επιβαρυνμένη νεφρική λειτουργία. Όταν συγχωρηγούνται με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, ιδίως διουρητικά, καθώς και με μυοχαλαρωτικά, ντοπαμινεργικά και ενδοφλέβια αναισθητικά μπορεί να προκαλέσουν έντονη υπόταση. Οι AMEA προκαλούν ενίοτε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και συνιστάται η παρακολούθησή της και μείωση της δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια. Ιδιαίτερο κίνδυνο παρουσιάζουν οι έχοντες προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη ή στένωση των νεφρικών αρτηριών. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, αυξάνει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας και επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας.

Ανταγωνιστές των υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης II

Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής είναι ειδικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και έχουν ιδιότητες παρόμοιες με των AMEA. Αντίθετα από τους AMEA δεν αναστέλλουν την αποδόμηση της βραδυκινίνης και άλλων κινινών και για το λόγο αυτό δεν φαίνεται να προκαλούν το μόνιμο ξηρό βήχα που

συχνά επιπλέκει τη χορήγηση των AMEA. Ο ρόλος τους στην θεραπεία της υπέρτασης καθώς και η δράση τους στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να αποδειχθεί. Θεωρείται πάντως ότι μπορούν να δοθούν, αντί των AMEA, αν οι τελευταίοι δεν είναι ανεκτοί ή και να συγχωρηγηθούν για πλήρη αναστολή της αγγειοτενσίνης II. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζουν οι ασθενείς που τους λαμβάνουν είναι ήπιες με προεξάρχουσα τη συμπτωματική υπόταση ιδιαίτερα σε ασθενείς με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο υγρών είτε λήψη υψηλών δόσεων διουρητικών. Ακόμη έχουν παρατηρηθεί υπερκαλιαιμία και διαταραχές ηπατικής. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στους ασθενείς που λαμβάνουν ιβεσαρτάνη διότι μπορεί να εμφανίσουν αύξηση κρεατινίνης, καλίου και διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας.

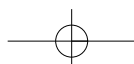
Αναστολείς της ρενίνης

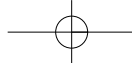
Η ουσία αλισκιρένη, είναι αναστολέας της ρενίνης: αναστέλλει τη δραστηριότητα της ρενίνης, που συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτενσίνης I. Η αλισκιρένη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης. Με την αναστολή της παραγωγής της αγγειοτενσίνης I, τα επίπεδα τόσο της αγγειοτενσίνης I όσο και της αγγειοτενσίνης II μειώνονται, επιφέροντας αγγειοδιαστολή με αποτέλεσμα η αρτηριακή πίεση να μειώνεται. Η αλισκιρένη δεν πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη διότι οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Νιτροώδη

Τα νιτροώδη άλατα έχουν κοινές επιθυμητές και ανεπιθύμητες ενέργειες. Διαφέρουν μεταξύ τους κυρίως ως προς την ταχύτητα και τη διάρκεια δράσης τους, ανάλογα με τη δραστική ουσία, την οδό χορήγησης και τη φαρμακοτεχνική μορφή. Η ειδική ένδειξή τους (αντιμετώπιση και η πρόληψη των παροξυσμών στηθάγχης) εξαρτάται ακριβώς από την ταχύτητα της δράσης τους. Εκτός από τη στηθάγχη, τα νιτροώδη με ταχεία δράση μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σε οξεία αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μειώνουν τις περιφερικές αντιστάσεις (μεταφορτίο) και τη φλεβική επιστροφή (προφορτίο).

Η συνεχής χορήγηση νιτροωδών χωρίς διακοπή προκαλεί ταχυφυλαξία (ανοχή στο φάρμακο με αποτέλεσμα ελάττωση των θεραπευτικών δράσεών του), πού αποφεύγεται με τη διαλείπουσα χορήγησή τους. Οι αντενδείξεις των νιτροωδών είναι επίσης κοινές για όλα με κυριότερες την υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια και σπάνια, το γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στη συγχωρήγηση και





άλλων αγγειοδιασταλτικών διότι μπορεί να εμφανιστεί εκσεσημασμένη υπόταση.

Ανταγωνιστές καναλιών ασβεστίου

Οι ανταγωνιστές ασβεστίου παρεμποδίζουν την είσοδο ιόντων ασβεστίου από τα κανάλια των κυτταρικών μεμβρανών. Η δράση αυτή ασκείται κυρίως στον καρδιακό μυ και τις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων. Στον καρδιακό μυ προκαλούν ελάττωση της συσταλτικότητας, η οποία όμως αντισταθμίζεται από την ελάττωση του μεταφορτίου από την αγγειοδιαστολή. Στα αγγεία προκαλείται ελάττωση του μυϊκού τόνου και αγγειοδιαστολή τόσο στα περιφερικά όσο και στα στεφανιαία αγγεία. Επιπλέον προκαλούν ελάττωση της ταχύτητας αγωγής του ερεθίσματος. Για τους παραπάνω λόγους θα πρέπει να αποφεύγονται στην καρδιακή ανεπάρκεια την οποία ενδέχεται να επιδεινώσουν.

Υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ βεραπαμίλης και ανταγωνιστών ασβεστίου που είναι παράγωγα της διυδροπυριδίνης όπως η νιφεδιπίνη, η νικαρδιπίνη και η ισραδιπίνη. Η βεραπαμίλη χρησιμοποιείται για την θεραπεία της στηθάγχης, της υπέρτασης και των αρρυθμιών. Μειώνει την καρδιακή παροχή, επιβραδύνει την καρδιακή συχνότητα και πιθανόν να επηρεάσει την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα. Μπορεί να προκαλέσει καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, να επιδεινώσει διαταραχές της αγωγιμότητας και να προκαλέσει υπόταση. Κατά κανόνα, δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με β-αποκλειστές.

Η νιφεδιπίνη μειώνει τον τόνο των λείων μυϊκών ινών και διαστέλλει τις στεφανιαίες και περιφερικές αρτηρίες. Έχει μεγαλύτερη δράση στα αγγεία και μικρότερη στο μυοκάρδιο σε σχέση με τη βεραπαμίλη και δεν έχει αντιαρρυθμική δράση. Σπάνια προκαλεί καρδιακή ανεπάρκεια γιατί ακόμα και η μάλλον ασήμαντη αρνητική ινότροπη δράση της αντισταθμίζεται από την αγγειοδιασταλτική της. Η νιφεδιπίνη, η αμλοδιπίνη και η φελοδιπίνη χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της στηθάγχης και της υπέρτασης. Είναι πολύτιμα φάρμακα στην αγωγή των μορφών στηθάγχης που σχετίζονται με σπασμό των στεφανιαίων αγγείων. Χρησιμοποιούνται σαν φάρμακα επικουρικά των β-αποκλειστών και σε ασθενείς που δεν ανέχονται τους β-αποκλειστές. Κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια των φαρμάκων αυτών είναι το οίδημα των κάτω άκρων που οφείλεται στην αγγειοδιασταλτική δράση τους και δεν ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στη χορήγηση διουρητικών. Η χορήγηση νιφεδιπίνης προκαλεί αντανακλαστική ταχυκαρδία που μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα στηθάγχης, ενώ σε συνδυασμό με β-αναστολείς και άλλα κατασταλτικά του μυοκαρδίου επιτείνεται η αρνητική ινότροπος δρά-

ση της. Οι β-αναστολείς επίσης ενισχύουν την υποτασική της δράση.

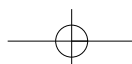
Η διλτιαζέμη έχει δράση ενδιάμεση μεταξύ βεραπαμίλης και διυδροπυριδινών και είναι αποτελεσματική στις περισσότερες μορφές της στηθάγχης. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς στους οποίους οι β-αποκλειστές είτε αντενδείκνυνται είτε είναι αναποτελεσματικοί. Έχει μικρότερη αρνητική ινότροπη δράση σε σχέση με την βεραπαμίλη, παρόλ' αυτά η συγχορήγησή της με β-αποκλειστές απαιτεί προσοχή διότι έχει ως αποτέλεσμα αρνητική ινότροπη δράση και καθυστέρηση της αγωγιμότητας. Επιπλέον μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία, συγκοπτικά επεισόδια και κολποκοιλιακό αποκλεισμό 2^{ου} και 3^{ου} βαθμού. Επίσης σε συνδυασμό με καρδιακές γλυκοσίδες προκαλείται μεγαλύτερη μείωση της αγωγιμότητας.

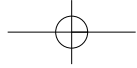
Οι ανταγωνιστές ασβεστίου δεν μειώνουν τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, παρόλ' αυτά υπάρχουν ενδείξεις ότι η απότομη διακοπή φαρμάκου αυτής της κατηγορίας μπορεί να προκαλέσει αύξηση των στηθαγγικών συμπτωμάτων.

Αντιπηκτικά

Τα αντιπηκτικά χορηγούνται προεγχειρητικώς στους περισσότερους ασθενείς ενώ σε χρόνια χρήση χορηγούνται προληπτικά σε καταστάσεις που προδιαθέτουν σε φλεβική θρόμβωση, μετά από φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή. Για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων στις αρτηρίες χρησιμοποιούνται λιγότερο, γιατί οι θρόμβοι εκεί αποτελούνται κυρίως από αιμοπετάλια και λιγότερο από ινική. Χρησιμοποιούνται επίσης για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων στις προσθετικές καρδιακές βαλβίδες.

Η ηπαρίνη αποτελεί το πιο γνωστό και ευρέως χρησιμοποιούμενο αντιπηκτικό. Ανταγωνίζεται τη δράση της θρομβίνης, ενώ η δράση της αρχίζει πολύ γρήγορα και έχει μικρή διάρκεια. Στην πνευμονική εμβολή και στις εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις η αγωγή αρχίζει με ενδοφλέβια δόση φόρτισης και στη συνέχεια χορηγείται συνεχής ενδοφλέβια έγχυση ή υποδόριες ενέσεις διαλειπόντως. Αν εμφανισθεί αιμορραγία αρκεί συνήθως η διακοπή του φαρμάκου, ενώ αν η κατάσταση επείγει, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αντίδοτα η πρωταμίνη για την ηπαρίνη και η βιταμίνη Κ για τα αντιπηκτικά από το στόμα. Η ηπαρίνη χρησιμοποιείται στη θεραπεία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, της ασταθούς στηθάγχης και της οξείας περιφερικής αρτηριακής απόφραξης. Μικρές δόσεις ηπαρίνης υποδορίως χρησιμοποιούνται ευρέως στην πρόληψη των εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων μετά από χειρουργεία και της πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς υψηλού κιν-





δύνου όπως οι παχύσαρκοι, ασθενείς με κακοήθη νοσήματα και με προηγούμενο ιστορικό εν τω βάθει θρομβώσεων. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στη χορήγηση ηπαρίνης για την εμφάνιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας, αναφυλακτικού shock, θρομβοπενίας και αιμορραγικής διάθεσης. Η αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης ενισχύεται με την ταυτόχρονη λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος και διπυριδαμόλης ενώ ελαττώνεται με τη συγχορήγηση καρδιακών γλυκοσιδών και τετρακυκλίνης.

Τα τελευταία χρόνια έχει επικρατήσει ιδιαίτερα στους ασθενείς που πρόκειται να χειρουργηθούν να χορηγούνται ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους για τις οποίες υπάρχουν ενδείξεις ότι είναι εξίσου δραστικές και ασφαλείς στην πρόληψη των εν τω βάθει θρομβώσεων, όσο και η ηπαρίνη, έχουν μεγαλύτερη διάρκεια δράσης και χορηγούνται υποδορίως μια φορά την ημέρα. Η δράση τους μερικώς μόνο διορθώνεται με τη θειική πρωταμίνη.

Τα αντιπηκτικά από το στόμα αναστέλλουν την παραγωγή προθρομβίνης και άλλων παραγόντων της πήξης στο ήπαρ, ανταγωνιζόμενα τη βιταμίνη Κ. Χρειάζονται τουλάχιστον 48 με 72 ώρες για να αναπτυχθεί πλήρης η αντιπηκτική τους δράση. Αν απαιτείται άμεσο αποτέλεσμα πρέπει συγχρόνως να χορηγηθεί και ηπαρίνη. Η αντιπηκτική τους δραστηριότητα ελέγχεται παρακολουθώντας το χρόνο προθρομβίνης. Η κύρια ένδειξη για αντιπηκτική θεραπεία από το στόμα είναι η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, ενώ ταυτόχρονα έχουν ένδειξη στην πνευμονική εμβολή, στους ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες και στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και υψηλό κίνδυνο για εμβολές.

Όταν ο ασθενής λαμβάνει βαρφαρίνη κινδυνεύει με εκδήλωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας και αιμορραγία σε διάφορα μέρη του σώματος. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται διεγχερητικώς για την αποφυγή νευροπάθειας από πίεση λόγω αιμορραγίας, όπως η νευροπάθεια τον μηριαίου μετά από οπισθοπεριναϊκή αιμορραγία, το αιμοπερικάρδιο και η ενδοκράνιος αιμορραγία. Η δράση της βαρφαρίνης ενισχύεται με τη συγχορήγηση πολλών φαρμάκων μεταξύ οποίων το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η κινιδίνη, ο συνδυασμός τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, και η μετρονιδαζόλη ενώ αντίθετα με τα βαρβιτουρικά ελαττώνεται.

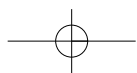
Τα αντιαιμοπεταλιακά αναστέλλουν τη συνάθροιση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό του λευκού θρόμβου, που αποτελεί την πρώτη φάση στη διαδικασία της πήξης, ιδίως στο αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας όπου τα αντιπηκτικά έχουν πολύ μικρή επίδραση. Λόγω της δευτεροπαθούς πρόληψης των θρομβωτικών αγγειακών επεισοδίων (εγκεφαλικών και καρδιακών) το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών

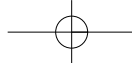
που θα προσέλθουν για καρδιοχειρουργική επέμβαση θα λαμβάνουν ήδη ακετυλοσαλικυλικό οξύ ως αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε χρόνια βάση. Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι επιφέρει ελάττωση της θνητότητας στο έμφραγμα του μυοκαρδίου τον πρώτο μήνα όταν χορηγηθούν αμέσως με την είσοδο του ασθενούς στη στεφανιαία μονάδα. Ισχυρή αντισυσσωρευτική δράση έχει και η τικλοπιδίνη ταυτόχρονα όμως οι ασθενείς που τη λαμβάνουν διατρέχουν κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών με προεξάρχουσα τη λευκοπενία, γεγονός που περιορίζει τη χρήση της σε σοβαρές αρτηριοπάθειες όταν αντενδείκνυται το ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

Όταν πρόκειται να αντιστρέψουμε την αντιπηκτική δράση των προαναφερθέντων φαρμάκων χορηγούμε τα αντίδοτά τους είτε παράγοντες με αντιαιμορραγική δράση. Η θειική πρωταμίνη είναι αντίδοτο της ηπαρίνης, η βιταμίνη Κ είναι το αντίδοτο των κουμαρινικών αντιπηκτικών ενώ το τρανεξαμικό οξύ αναστέλλει την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου και την ινωδόλυση και κατ'αυτόν τον τρόπο μπορεί να δράσει σε μεγάλες ή διάχυτες αιμορραγίες. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά τη χορήγηση θειικής πρωταμίνης λόγω αντιδράσεων υπερευαισθησίας ιδιαίτερα σε ασθενείς με γνωστή αλλεργία σε ιχθύες αλλά και την έντονη αγγειοδιαστολή και υπόταση που προκαλείται κατά την ταχεία έγχυσή της.

Ινότηροπα

Τα φάρμακα με θετική ινότηροπη δράση αυξάνουν τη δύναμη συστολής του μυοκαρδίου. Στην κατηγορία αυτή υπάγονται οι καρδιακές γλυκοσίδες, οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης και τα συμπαθητικομμητικά. Κύριες ενδείξεις για τη χορήγηση καρδιακών γλυκοσιδών αποτελούν η καρδιακή ανεπάρκεια και οι υπερκοιλιακές αρρυθμίες. Στην καρδιακή ανεπάρκεια η ένδειξη είναι απόλυτη ανεξαρτήτως των άλλων συνθηκών με μοναδική αντένδειξη είναι το τοξικό δακτυλιδισμό. Η αντιαρρυθμική δράση της δακτυλίτιδας οφείλεται κυρίως σε άμεση και έμμεση (διέγερση του πνευμονογαστρικού) αρνητική δρομότοπη επίδραση στην κολποκοιλιακή αγωγή (προστατεύει τις κοιλίες από τα πολλαπλά ερεθίσματα του κολπικού περρυγισμού ή της μαρμαρυγής). Μεταξύ των καρδιακών γλυκοσιδών χορηγείται συνήθως η διγοξίνη καθώς θεωρείται κατάλληλη για οξύ και χρόνιο δακτυλιδισμό. Επειδή αποβάλλεται από τους νεφρούς χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών συνιστάται η διακοπή της δακτυλίτιδας, όταν συνυπάρχουν σοβαρές κοιλιακές αρρυθμίες μπορεί να χορηγηθεί λιδοκαΐνη, ενώ σε σοβαρό κολποκοιλιακό αποκλεισμό μπορεί να γίνει βηματοδότηση. Προ-





εγχειρητικώς πρέπει να διορθώνονται τυχόν υπάρχουσες ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή υποξαιμία. Η υποκαλιαιμία οποιασδήποτε αιτιολογίας (χορήγηση διουρητικών, ινσουλίνης, κορτικοστεροειδών,) αυξάνει τον κίνδυνο τοξικού δακτυλιδισμού. Όταν συγχορηγούνται συμπαθητικομιμητικές αμίνες, αλκαλοειδή της ρεξερπίνης, άλατα ασβεστίου (παρεντερικώς χορηγούμενα) και σουκκινολοχολίνη αυξάνεται σημαντικώς ο κίνδυνος αρρυθμιών. Με αντιχολινεργικά, ερυθρομυκίνη, τετρακυκλίνη, βεραπαμίλη, νιφεδιπίνη και κινιδίνη είναι δυνατό να αυξηθούν τα επίπεδά της στο αίμα με αποτέλεσμα την τοξική της επίδραση.

Προχωρώντας ακόμη περισσότερο, η μιλρινόνη είναι εκλεκτικός αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης που ασκεί τη μέγιστη δράση της στο μυοκάρδιο. Μετά τη χορήγησή της έχει παρατηρηθεί παρατεταμένη αιμοδυναμική ευεργετική επίδραση, αλλά δεν υπάρχουν ακόμη αποδείξεις για ευεργετικό αποτέλεσμα στην επιβίωση. Η μιλρινόνη χρησιμοποιείται στη σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που είναι ανθεκτική στη συνήθη αγωγή (δακτυλίτιδα, διουρητικά, αγγειοδιασταλτικά) ενώ αντενδείκνυται στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, στις στενωτικές ή αποφρακτικές βαλβιδικές παθήσεις και άλλες αποφράξεις του χώρου εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Η χορήγησή της μπορεί να προκαλέσει υπερκοιλιακές αρρυθμίες ή κοιλιακή ταχυκαρδία και υπόταση.

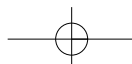
Τα συμπαθομιμητικά φάρμακα και γενικότερα οι συμπαθομιμητικές ουσίες έχουν δράσεις οι οποίες μοιάζουν με τη διέγερση των νευρικών απολήξεων του συμπαθητικού συστήματος. Οι ουσίες αυτές διαχωρίζονται σε αδρενεργικές ουσίες και μη αδρενεργικές. Οι αδρενεργικές ουσίες με τη σειρά τους διαχωρίζονται σε κατεχολαμίνες και μη κατεχολαμίνες. Οι κατεχολαμίνες μπορούν να διαιρεθούν στις ενδογενείς, όπως η αδρεναλίνη, η νοραδρεναλίνη, η ντοπαμίνη και στις συνθετικές, όπως η ισοπρεναλίνη και η δοβουταμίνη. Στις μη κατεχολαμίνες ανήκουν διάφορες ουσίες, οι οποίες δρουν στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα είτε απ' ευθείας επί των αδρενεργικών υποδοχέων είτε έμμεσα προκαλώντας έκλυση νοραδρεναλίνης. Οι ουσίες αυτές είναι η εφεδρίνη, η φαινυλεφρίνη, η θειϊκή μεφαιντερμίνη και η υδροχλωρική ετιλεφρίνη.

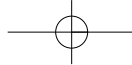
Όλες οι κατεχολαμίνες ασκούν την ινότροπη δράση τους και τις επιδράσεις τους επί των αγγείων μέσω διέγερσης των αδρενεργικών υποδοχέων. Οι αδρενεργικοί υποδοχείς ταξινομούνται ως α, οι οποίοι και διαχωρίζονται σε α1 και α2 και ως β οι οποίοι διαχωρίζονται ως β1 και β2 καθώς και σε ντοπαμινεργικούς υποδοχείς οι οποίοι επίσης διαχωρίζονται σε DA1 και DA2. Οι κατεχολαμίνες ασκούν τις αιμοδυναμικές τους επι-

δράσεις με άμεση ή έμμεση δράση σ' αυτούς τους αδρενεργικούς υποδοχείς. Οι έμμεσες δράσεις κατεχολαμίνες ασκούν τη δράση τους διεγείροντας την απελευθέρωση νευρομεταβιαστών από τις τελικές συμπαθητικές απολήξεις, ενώ οι απευθείας δράσεις δρουν άμεσα στους αδρενεργικούς υποδοχείς. Μερικές ουσίες (ντοπαμίνη και εφεδρίνη) είναι ικανές για άμεση και έμμεση διέγερση, ανάλογα με τη δόση χορήγησης. Ανεξάρτητα από τον τρόπο δράσης τους, άμεσο ή έμμεσο, όλες οι κατεχολαμίνες ασκούν τη θετική ινότροπη δράση τους κατόπιν διεγέρσεως των β1 υποδοχέων. Η κλινική αποτελεσματικότητα για οποιαδήποτε αδρενεργική ουσία επηρεάζεται από τη διαθεσιμότητα, δηλαδή την πυκνότητα των υποδοχέων, καθώς και από τη συγγένεια της ουσίας προς τους β-υποδοχείς. Υπάρχουν περιπτώσεις όπου παρατηρείται αύξηση ή ελάττωση του αριθμού των υποδοχέων, καθώς και τροποποίηση της χημικής συγγένειάς τους με τις κατεχολαμίνες. Για να εξασφαλίσει κανείς μέγιστο αιμοδυναμικό αποτέλεσμα πρέπει να λάβει υπόψη τους παρακάτω παράγοντες: τη συγκέντρωση του φαρμάκου, τον αριθμό και τη χημική συγγένεια των αδρενεργικών υποδοχέων και τη διαθεσιμότητα των ιόντων ασβεστίου. Ανάλογα με την ύπαρξη των διαφόρων υποδοχέων σ' ένα όργανο και τη διέγερση αυτών από τις παραπάνω ουσίες προκύπτουν τα αντίστοιχα αποτελέσματα.

Η επινεφρίνη, η ισοπρεναλίνη και η φαινυλεφρίνη χρησιμοποιούνται ευρύτατα σε ασθενείς με χαμηλή καρδιακή παροχή, μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις καθώς και στις μονάδες μετεγχειρητικής παρακολούθησης και γενικότερα σε περιπτώσεις κυκλοφορικής καταπληξίας. Η επινεφρίνη δρα τόσο στους β όσο και στους α υποδοχείς και αυξάνει τη συσταλτικότητα και τον καρδιακό ρυθμό (δράση β1), ενώ στα αγγεία προκαλεί είτε αγγειοδιαστολή (δράση β2) είτε σύσπαση (δράση α). Οι ανεπιθύμητες ενέργειές της είναι η ταχυκαρδία, η αρρυθμία, η υπέρταση και η εγκεφαλική και υπαραχνοειδής αιμορραγία. Έχει συνεργική δράση με τα άλλα συμπαθομιμητικά φάρμακα και η δράση της ενισχύεται με τα αντισταμινικά και τη θυροξίνη. Τα διουρητικά, τα νιτρούδη και οι αναστολείς των αδρενεργικών υποδοχέων ανταγωνίζονται την υπερτασική της δράση. Οι καρδιακές γλυκοσίδες αυξάνουν τον κίνδυνο αρρυθμιών ενώ οι β-αποκλειστές αυξάνουν την υπερτασική της δράση.

Ένα ιδιαίτερα χρήσιμο φάρμακο στην καρδιοχειρουργική έχει αποδειχθεί η ντομπουταμίνη η οποία επιπλέον χρησιμοποιείται και για την ινότροπη υποστήριξη της καρδιάς σε περιπτώσεις μειωμένης συσταλτικότητας από οργανική καρδιακή νόσο, χρόνια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και έμφραγμα του μυοκαρδίου.





Όταν συγχωρηγείται με νιτροπροσικό ενισχύεται η καρδιακή παροχή και μειώνεται η πίεση ενσφηνώσεως των πνευμονικών τριχοειδών. Το κυκλοπροπάνιο και τα αλογονωμένα αναισθητικά ευαισθητοποιούν το μυοκάρδιο στην αρρυθμογόνο δράση της δοβουταμίνης, ενώ αυξάνει τις ανάγκες ινσουλίνης στους διαβητικούς. Η ανάμιξή της είναι ασύμβατη με αλκαλικά διαλύματα όπως της θειοπεντάλης.

Η ντοπαμίνη χρησιμοποιείται επίσης στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες την ταχυκαρδία και τη στηθάγχη. Το κυκλοπροπάνιο και τα αλογονωμένα αναισθητικά ευαισθητοποιούν το μυοκάρδιο στη δράση της. Η ντοπαμίνη εμποδίζει τη δράση των β-αποκλειστών και ενισχύει τη δράση των διουρητικών. Σε μικρές δόσεις 2-3 μg/kg/min η ντοπαμίνη διεγείρει εκλεκτικά τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς και οδηγεί σε αύξηση της άρδευσης των νεφρών και κατ' επέκταση της διούρησης. Σε μεγαλύτερες δόσεις 2-15 μg/kg/min διεγείρει τους β1-υποδοχείς με δευτερογενή αύξηση του καρδιακού ρυθμού και του όγκου παλμού. Σε μεγαλύτερες δόσεις >10 μg/kg/min εμφανίζεται η δράση από τη διέγερση των α-υποδοχέων με αποτέλεσμα την αρτηριακή και φλεβική αγγειοσύσπαση, η οποία οδηγεί σε υψηλότερες πιέσεις πληρώσεως της αριστεράς κοιλίας. Στις υψηλές αυτές δόσεις παρατηρείται ελάττωση της σπλαχνικής και νεφρικής αιματικής ροής. Ανάλογη είναι η δράση της ντοπαμίνης και στη ροή της στεφανιαίας κυκλοφορίας: Σε μικρές δόσεις (<5 μg/kg/min) η στεφανιαία ροή αυξάνει, ενώ σε μεγαλύτερες (>10 μg/kg/min) ελαττώνεται. Η ισοπρεναλίνη χρησιμοποιείται σε κολποκοιλιακό αποκλεισμό, ανακοπή, χαμηλή καρδιακή παροχή λόγω ανεπάρκειας του μυοκαρδίου και μετά από φαρμακευτικό αποκλεισμό λόγω υπέρβασης της δόσης των απο-

κλειστών των β-υποδοχέων ή ανταγωνιστών ασβεστίου. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ιδιαιτέρως σε ασθενείς με βαλβιδοπάθειες, πνευμονική υπέρταση ή σε αρρώστους με ανεπάρκεια της δεξιάς καρδιάς. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της είναι η ταχυκαρδία και η αρρυθμία. Το κυκλοπροπάνιο και τα αλογονωμένα αναισθητικά ενισχύουν την αρρυθμογόνο δράση της, ενώ οι β-αποκλειστές την αναστέλλουν.

Η νορεπινεφρίνη έχει ένδειξη την κυκλοφορική καταπληξία, τις καταστάσεις οξείας υπότασης αλλά και την αδυναμία αποσύνδεσης από την εξωσωματική κυκλοφορία μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Η βασικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που θα πρέπει να απασχολεί τον αναισθησιολόγο διεγχειρητικώς, είναι ο περιφερικός αγγειόσπασμος που προκαλεί. Για το λόγο αυτό πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με αρτηριοσκλήρυνση ή αποφρακτική αρτηριοπάθεια, βαριά υποξία ή υπερκαπνία. Επίσης, χορήγηση κατά τη διάρκεια αναισθησίας με αλογονωμένους υδρογονάνθρακες ή κυκλοπροπάνιο μπορεί να προκαλέσει σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες. Η νορεπινεφρίνη μπορεί να αναστρέψει τις δράσεις των β-αποκλειστών, ενώ οι θειαζίδες και η φουροσεμίδα μειώνουν την ανταπόκριση των αρτηριών στη νοραδρεναλίνη. Παρατεταμένη χορήγηση σε υποογκαιμικούς ασθενείς μπορεί να προκαλέσει ελάττωση της παροχής αίματος, ιστική υποξία και γαλακτική οξέωση. Απαραίτητες προφυλάξεις κατά τη χορήγησή της είναι η παρακολούθηση της άμεσης αρτηριακής πίεσης, ο έλεγχος των περιφερικών αντιστάσεων και του ρυθμού διούρησης, διότι μπορεί να προκαλέσει μείωση της αιμάτωσης των νεφρών λόγω της αγγειοσύσπασης.

ABSTRACT

Medication of Cardiac Surgery Patients

Pourzitaki Ch.

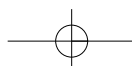
Patients undergoing cardiac surgery are on chronic medication for congenital heart disease or for other coexisting pathology. Inotropic and other vasoactive drugs may be used in the perioperative period to support the cardiovascular system and the therapeutic scheme as well as the dosages and the routes of administration may be modified. The standard drugs used in patients regiment are antihypertensives, diuretics, antiarrhythmics, the antilipidemic, beta blockers, anticoagulants, and nitrites.

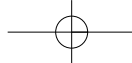
Respectively for the support of the cardiovascular system during the preoperative period drugs may be used include catecholamines, phosphodiesterase inhibitors, beta blockers, antiarrhythmics, nitrates and diuretics.

The administration of cardiac medication in a chronic basis in combination with the underlying disease alters the cardiovascular system as well as the overall body homeostasis. Awareness of these changes are of critical importance for administration of anesthesia in patients undergoing cardiac surgery.

Knowledge of pharmacology of inotropic and vasoactive drugs contributes in choosing the optimal whenever drug for each individual patient and in proper dosage titration for each hemodynamic condition.

Key words: Drugs for cardiac disease, cardiac surgery, coronary artery disease





ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stoelting RK. Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott- Raven. 2006
2. Brunton L, Blumenthal D, Buxton I, Parker K. Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics, McGraw-Hill. 2008
3. Morgan GE, Mikhail SM, Murray JM. Clinical Anesthesiology. 3rd Edition New York, Chicago, London, McGraw Hill, 2002.
4. Menkis AH, Martin J, Cheng DC, Fitzgerald DC, Freedman JJ, Gao C, Koster A, Mackenzie GS, Murphy GJ, Spiess B, Ad N. Drug, devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2011. Innovations (Phila). 2012 Jul-Aug;7(4):229-41.
5. Johnston K, Stephens S. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on risk of atrial fibrillation before coronary artery bypass grafting. Ann Pharmacother. 2012 Sep;46(9):1239-44.
6. Licker M, Diaper J, Cartier V, Ellenberger C, Cikirikcioglu M, Kalangos A, Cassina T, Bendjelid K. Clinical review: management of weaning from cardiopulmonary bypass after cardiac surgery. Ann Card Anaesth. 2012 Jul-Sep;15(3):206-23.
7. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP. Antiplatelet drugs: mechanisms and risks of bleeding following cardiac operations. Int J Angiol. 2011 Mar;20(1):1-18.
8. Krzych LJ. Treatment of hypertension in patients undergoing coronary artery by-pass grafting. Curr Opin Pharmacol. 2012 Apr;12(2):127-33