

Nicorandil Em Angina

Debashis Roy,
BSc MRCP MD
St George's Hospital, London

Angina Pectoris

- Doença arterial coronariana é altamente prevalente na população mundial(DAC)
- Angina estável é apresentação comum
- Estenose de artéria coronariana é a maior causa de angina estável

Angina estável é a expressão clínica de isquemia miocárdica associada com estenose coroariana fixa. Estenoses graves reduzem muito o suprimento de oxigenio para o miocárdio.

Angina Pectoris estável

Objetivos do tratamento

Alívio de sintomas

Redução da progressão de doença

Prevenção de IAM e outros eventos graves

Melhora da sobrevida

1. Ben-Dor I, Battler A. Treatment of Stable Angina.
Heart 2007;93:868-874

Tres classes principais de anti-isquêmicos são utilizados hoje no tratamento de angina pectoris: beta-bloqueadores, nitratos e bloqueadores de canais de calcio. Todos os tres porlongam o tempo de exercicio até o surgimento de sintomas, infradesnivelamento de ST e reduzem a frequencia dos episodios de angina. Porem, nenhum previne IAM ou morte em pacientes tratados exclusivamente para angina estável cronica. Recentemente novas drogas surgiram, baseadas em novos mecanismos de ação, e nicorandil é uma delas

Tratamento da Angina Pectoris estável(AE)

Redomendações atuais (ESC guidelines) para trataento farmacologico para melhora de sintomas e redução de isquemia em pacientes com AE

Classe I

- 1) *Nitroglicerina de ação rápida para alivio agudo de sintomas. **Nivel de evidencia B***
- 2) *Testar os efeitos de 1 beta-bloqueador e titular ate dose maxima. **nivel de evidencia A***
- 3) *No caso de intolerancia a beta-bloqueador ou poobre resultrado, tentar bloqueador de canal de calcio (**n.e. A**) nitrato de ação prolongada (**C**) ou nicorandil (**C**)*
- 4) *Se os efeitosdo beta-bloqueador forem insuficientes, somar bloqueador de canal de calcio dihidropiridinico*

Classe IIa

- 1) *Se a terapia combinada não for eficaz, substituir por nitrato de acao prolongada ou por nicorandil*
- 2) *Melhorar sintomas de síndrome X*

2. Guidelines on the management of stable angina pectoris. The task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. European Heart Journal 2006

Guidelines on the management of stable angina pectoris. The task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. European Heart Journal 2006

Nicorandil

- Nicorandil é nicotinamida estearato com parte de ação nitrato
- Mecanismo de ação:
 - Abre canais de K dependentes de ATP
 - Dilata arteriolas perifericas e coronarianas
- Sua ação nitrato dilata veis sistemicas e arterias epicardicas coronarianas
- Somado a isso, nicorandil mimetiza os efeitos do condicionamento isquêmico, que envolve a ativação dos canais de potassio ATP-dependentes

1. Ben-Dor I, Battler A. Treatment of Stable Angina. *Heart* 2007;93:868-874

A função nitrato do nicorandil causa vasodilatação por aumentar os níveis intracelulares de GMPc. Nicorandil também ativa os canais de cálcio ATP dependentes que faz o interior da membrana se tornar mais negativo, devido ao efluxo de íons K e hiperpolarização da membrana celular. Isto diminui a concentração de cálcio intracelular causando relaxamento muscular e vasodilatação. Aumenta fluxo sanguíneo na coronária afetada e reduz tanto precarga como pos-carga.

Papel do nicorandil no tratamento da AE

- **Ação vasodilatadora potente**
- **Somado a suas propriedades antianginosas pode ser cardioprotetor**
- **Usado somado a outras medicações quando os sintomas são mal controlados**
- **Tolerância cruzada com nitratos parece não existir**

Trials com Nicorandil

- **IONA (Impact Of Nicorandil in Angina)**
- **Estudos em pré condicionamento**
- **Estudos intervencionais**

IONA TRIAL

- Investigado se os efeitos cardioprotetores experimentais do nicorandil podem ser demonstrados em grande numero de pacientes
- 5126 pacientes randomizados
- Pacientes assinalados para 20mg nicorandil duas vezes ao dia ou placebo, mais terapia anti anginosa padrão

2. Dargie H et al. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the IONA randomised trial. *Lancet* 2002 Vol 359:1269-1274

IONA Trial

- Endpoint composto primário:
Morte cardiovascular, IAM não fatal,
internação por angina
- Endpoint secundário
Endpoint combinado: morte por DAC ou
IAM não fatal
- Seguimento
1.6 anos

IONA Trial - Resultados

PLACEBO	398 (15.5%) Endpoint primários	134 (5.2%) Endpoint secundários	436 (17%) Todos os eventos
	Hazard ratio 0.83 CI: 0.72-0.97 P=0.014	Hazard ratio 0.79 CI: 0.61-1.02 P= 0.068	Hazard ratio 0.86 CI: 0.75-0.98 P= 0.027
NICORANDIL	337 (13.1%) Endpoint primários	107 (4.2%) Endpoint secundários	378 (14.7%) Todos os eventos

IONA: resumo dos resultados

- **Nicorandil foi associado com redução de 21% do endpoint composto de morte, IAM nãofatal e angina instável**
- **Todos os eventos cardiovasculares diminuíram com nicorandil**
- **Mortalidade não foi afetada**
- **Redução de risco não significativa em morte por DAC e IAM nãofatal**

IONA – análise de subgrupo

- Subgrupos foram definidos por fatores de risco tradicionais e medicação previa
- Redução de risco com nicorandil foi consistente ao longo dos tertis de risco
- NNT por 18 meses nos 3 subgrupos de risco cardiovascular foram: 28, para alto-, 46 intermediario-, e 63 para baixo risco

3. Ford I et al. Impact of nicorandil in angina: subgroup analyses.
HEART 2004;90: 1427-1430

Mecanismo dos efeitos benéficos o papel dos canais mitocondriais de K ativados por ATP

- Sabe-se que curtos períodos de isquemia prévios podem reduzir dano derivado de períodos mais prolongados de isquemia
- Precondicionamento resulta em segundo período de proteção, que ocorre 2-3 dias após
- Canais K-ATP são o principal mediado de proteção no condicionamento isquêmico
- Nicorandil ativa os canais K-ATP e aumenta a tolerância isquêmica dos cardiomiócitos

4. Lesnefsky E. The IONA study: preparing the myocardium for ischaemia. *Lancet* 2002 Vol 359: 1261-2

Pequenos estudos em pacientes com angina instável com repetidos episódios isquêmicos mostraram menor taxa de arritmias e isquemia miocárdica transitória em pacientes usando nicorandil que em placebo. Efeito sugerido de ser devido a condicionamento isquêmico

Pre condicionamento isquêmico

- **Precondicionamento isquêmico acontece clinicamente no contexto de angioplastia, cirurgia de revascularização e IAM**
- **Em pacientes com angina estável nicorandil prolonga o tempo no TE até infradesnivel de ST**
- **Estudos em humanos sugerem que nicorandil replica o efeito benéfico do precondicionamento isquêmico**
- **Sulfonilureia(efeito de bloqueio do canal de K ATP dependente-contrário ao do nicorandil) aumenta a mortalidade em pacientes diabéticos com IAM**
- **Estudos fortemente sugerem que o alvo terapêutico é a ativação de canais de K ATP dependentes**

Referencias

Loss of preconditioning by attenuated activation of myocardial ATP sensitive potassium channels in elderly patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 2002;105: 334-4

Kato T, Kamiyama T, Maruyama Y etal. Nicorandil, a potent cardioprotective agent, reduces QT dispersion during coronary angioplasty. *Am Heart J* 2001;141:940-43

Garrat KN, Brady PA, Hassinger NL etal. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *JACC* 1999; 33:119-24

Efeitos protetores potenciais do nicorandil

- **Nicorandil em angina instável submetidos a angioplastia**
- **Tratado com nicorandil IV 12-48h antes da angioplastia.**
- **Menor aumento de troponina pós angioplastia no grupo nicorandil vs placebo (p = 0.01)**
- **Sugere um efeito protetor do nicorandil inibindo dano miocárdio pós angioplastia**

8. Kim J, Jeong M, Yun K et al. Myocardial protective effects of nicorandil during percutaneous coronary intervention in patients with unstable angina. *Circ J* 2005; 69:306-310
The role of this potential myocardial protective effect on long term prognosis is unknown.

Nicorandil na pratica clínica

Resumo:

- Nicorandil pode ter papel benéfico adicional no condicionamento isquêmico
- Redução de risco segundo o IONA trial demonstrado por redução das admissões hospitalares por dor torácica
- Redução de mortalidade e IAM não fatal não foi significativa

Conclusões:

- Parece ser útil na combinação com tratamento antianginoso convencional ou quando este último não é tolerado
- **Diretrizes atuais do ESC dirigidas a nicorandil : Classe I, IIa de recomendação**