

# DES NOUVELLES DU COMITÉ DE PHARMACOLOGIE...

## Solution de cardioplégie (Custodiol®)

### **A) Introduction :**

Depuis plusieurs années, la pharmacie de l'ICM prépare la solution de cardioplégie utilisée pour les chirurgies cardiaques. Récemment, suite à une rupture d'inventaire de la solution disponible commercialement, nous avons reçu quelques appels de pharmaciens pour obtenir notre « recette ». De plus, quelques analyses de contrôle de potassium problématiques nous ont amené à nous questionner sur notre solution de cardioplégie ainsi que notre méthode de préparation. En plus, le Dr Bouchard nous a fait une demande pour ajouter une solution de cardioplégie intracellulaire (Le Custodiol<sup>MD</sup>) au formulaire de l'hôpital pour certaines procédures de chirurgie minimalement invasives. Voilà pourquoi nous proposons une revue de la cardioplégie au Comité de pharmacologie.

Les solutions de cardioplégie sont utilisées depuis le début des années 70. La cardioplégie fait référence à l'utilisation de solutions permettant l'arrêt de la contractilité myocardique. De façon générale, ces solutions contiennent des concentrations élevées en potassium. L'utilisation de la cardioplégie a évolué au cours des années afin d'assurer une meilleure protection myocardique pour arriver à limiter au maximum le dysfonctionnement myocardique qui se manifeste une fois la circulation sanguine rétablie. D'ailleurs, c'est à ce dysfonctionnement qu'est associé une bonne partie de la morbidité et mortalité associées à la chirurgie cardiovasculaire.

Les solutions cardioplégiques ont donc contribué à rendre beaucoup plus sécuritaire les procédures chirurgicales cardiaques. La composition des solutions est en lien avec la capacité d'améliorer la tolérance à la période de clampage. L'hypothermie est aussi un moyen d'améliorer la tolérance à l'ischémie. L'hypothermie profonde (< 15°C) pourrait aussi induire l'arrêt de toutes les activités contractiles myocardiques. Le recours à la solution de cardioplégie vise donc plus précisément à réduire la consommation cardiaque d'oxygène, de neutraliser l'impact négatif des périodes d'ischémie et de limiter l'effet du métabolisme anaérobie des périodes de clampage.

Les ingrédients qui entrent dans la composition des solutions de cardioplégie ont donc plusieurs fonctions. Elles sont décrites ci-dessous :

#### **1) Objectif : Maintenir les substrats métaboliques**

Le but est d'éviter les atteintes myocardiques secondaires à l'ischémie, la reperfusion ou l'extension des lésions existantes.

- a. *Le glucose* : apport de substrats énergétiques (production d'énergie aérobie ou anaérobie).
- b. *Les acides aminés* : on parle ici du glutamate et de l'aspartate. Apport de substrats énergétiques (production d'énergie aérobie ou anaérobie).

#### **2) Objectif : Réduire la demande énergétique**

L'objectif est d'arrêter rapidement le cœur pour préserver les substrats cellulaires énergétiques et limiter les conséquences de la période ischémique.

- a. Apport de potassium (>16 mmol/L)
- b. Apport de magnésium

- c. Aucun apport de calcium
- d. Antiarythmique (lidocaine, procaine,...)
- e. L'hypothermie : l'utilisation d'une solution cardioplégique froide permet de réduire la demande métabolique des cellules myocardiques.

**3) Maintenir le pH :**

On tente de maintenir une solution plutôt alcaline ce qui évite l'accumulation intracellulaire de calcium. D'ailleurs un pH plutôt basique permet d'assurer une cardioprotection pendant la période d'hypothermie.

- a. Hémoglobine
- b. THAM
- c. Bicarbonate
- d. Histidine.

**4) Maintenir l'osmolarité :**

Le maintien de l'iso-osmolarité est nécessaire pour éviter la lyse cellulaire, l'ischémie ou autres complications.

**5) Maintien de l'intégrité cellulaire :**

L'intégrité cellulaire est nécessaire pour la préservation myocardique, pour se faire plusieurs médicaments ont été tentés comme :

- a. Bloqueurs des canaux calciques : préviendraient l'accumulation de calcium intra-cellulaire et l'apoptose.
- b. Mannitol
- c. Défexoramine.

**B) Modalités d'administration :**

La solution de cardioplégie doit atteindre la circulation coronaire pour être efficace. La solution cardioplégique est donc administrée par une injection intra-coronarienne directe induisant instantanément un arrêt cardiaque qui sera maintenu en diastole. On distingue deux modes d'administration, soit le mode antérograde (administration via l'aorte ascendante) et le mode rétrograde (administration via le sinus coronarien). Le choix du mode d'administration est dépendant du type de chirurgie et de l'équipe de chirurgiens en place.

**C) Classification des solutions de cardioplégie :**

Les solutions utilisées sont divisées en deux grandes catégories : la cardioplégie sanguine ou la cardioplégie crystalloïde.

Cardioplégie crystalloïde : Les solutions cardioplégiques crystalloïdes sont classifiées en deux grandes catégories :

- *Extra-cellulaire* : basé sur les concentrations en ion extra-cellulaires, donc calcium et sodium en concentration similaire au liquide extra-cellulaire (ex : Plégisol<sup>MD</sup>).
- *Intra-cellulaire* : contient peu de sodium et pas de calcium. Comme l'osmolalité de ces solutions est faible, il est possible d'ajouter de grande quantité de mannitol (ex : Custodiol<sup>MD</sup>).

Cardioplégie sanguine : On utilise le sang du patient auquel on ajoute une solution contenant des électrolytes. Il s'agit de la méthode la plus couramment utilisée actuellement. C'est celle qui est utilisée à l'ICM. Il existe plusieurs « recettes maison » de ces cardioplégies dans la littérature.

**D) Caractéristiques de la solution de cardioplégie de l'ICM :**

Solution commercialisée : Il existe une solution de cardioplégie extra-cellulaire, vendue de façon commerciale : Le Plégisol<sup>MD</sup>. Le tableau ci-dessous compare la solution de cardioplégie de l'ICM à cette solution.

1) Solution de cardioplégie 1000 ml :

<b>Solution de cardioplégie 1000 ml (volume effectif de 1133 ml)</b>			
<b>Constituant</b>	<b>Quantité</b>	<b>Concentration</b>	<b>Plégisol<sup>MD</sup></b>
Mannitol	19.7 g	1.74%	0
Potassium	41.43 mEq	36.57 mmol/L	15 mmol/L
Sodium	131.91 mEq	116.41 mmol/L	116.5 mmol/L
Magnesium	39.99 mEq	17.65 mmol/L	16.3 mmol/L
Lidocaïne	400 mg	353 mg/L	0 (contient 1 mmol/L de procaine)
Bicarbonate	1.91 mmol	0.0016 mmol/L	25 mmol/L
Calcium	3 mEq	0.0026 mmol/L	1.2 mmol/L
Chlorure	109 mEq	96.2 mmol/L	138.5 mmol/L
pH		7.4	7.5
Osmolarité		N/A	320

N.B. : la lidocaïne contient du métabisulfite et du methylparaben

Selon les différentes « recettes » des solutions retrouvées dans la littérature, la cardioplégie contient habituellement une concentration de K<sup>+</sup> entre 5 à 30 mEq/L, de Na<sup>+</sup> supérieure à 70 mmol/L et une concentration de magnésium d'environ 16 mmol/L. La solution fabriquée à l'ICM est conforme à ces données.

2) Solution Cardioplégie 500 ml :

<b>Solution de cardioplégie 500 ml (volume effectif de 581 ml)</b>			
<b>Constituant</b>	<b>Quantité</b>	<b>Concentration</b>	<b>Plégisol</b>
Mannitol	9.87 g	1.69%	0
Potassium	49.36 mEq	84.95 mmol/L	15 mmol/L
Sodium	65.98 mEq	113.58 mmol/L	116.5 mmol/L
Magnesium	19.88 mEq	34.06 mmol/L	16.3 mmol/L
Lidocaïne	41.05 mg	70.65 mg/L	0 (contient 1 mmol/L de procaine)
Bicarbonate	0.98 mmol	0.0017 mmol/L	25 mmol/L
Calcium	1.5 mEq	0.002 mmol/L	1.2 mmol/L
Chlorure	54.5 mEq	93.80 mmol/L	138.5 mmol/L
pH		N/A	7.5
Osmolarité		N/A	320

N.B. : la lidocaïne contient du métabisulfite et du methylparaben

**E) Réévaluation de la méthode de fabrication de la cardioplégie :**

Suite à la réévaluation de notre technique de fabrication, il en ressort les points suivants :

- Un système de contrôle de qualité est en place concernant la concentration de potassium et devrait être maintenu.
- Il serait souhaitable que le contrôle de qualité soit fait avec les solutions concentrées de cardioplégie.
- Une filtration de type 0.22 micron devrait être utilisée pour toutes les solutions cardioplégiques.
- La préparation des solutions cardioplégiques devrait faire partie inhérente de toutes les évaluations annuelles des assistants-techniques susceptibles de préparer ce type de solution.
- Modifier l'ordre de transfert des ingrédients (mannitol en dernier) favoriserait une meilleure précision.

## **F) En conclusion :**

Suite à une réévaluation de la littérature sur les solutions de cardioplégie ainsi que la comparaison avec la solution actuellement disponible commercialement, il apparaît que la « recette » utilisée à l'ICM est conforme. Nous avons fait quelques changements au niveau de la technique de préparation afin d'assurer une qualité optimale.

### **Le Custodiol<sup>MD</sup>**

Le Custodiol® est une solution cardioplégique de type intracellulaire récemment commercialisée. La Custodiol® contient les ingrédients suivants :

Chlorure de sodium sodium 0.877 g/L  
Chlorure de potassium 0.671 g/L  
Chlorure de magnésium 0.813 g/L  
Histidine 27.929 g/L  
Tryptophan 0.409 g/L  
Mannitol 5.465 g/L  
Chlorure de calcium 0.002 g/L

Quelques publications ont évalué l'utilisation du Custodiol® comme solution cardioplégique dans la chirurgie cardiaque.

1) Custodiol® versus blood cardioplegia in complex cardiac operations: an Australian experience. (European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2012; 1–6.)

**Méthode:** 1900 chirurgies cardiaques: 7% (126) sous Custodiol®, 93% (1774) cardioplégie sanguine.

**Résultats:** Aucune différence significative sur les variables cliniques étudiées. Plus précisément, la mortalité (1 vs 4% Custodiol®, p=0.63) ou la morbidité (cardioplégie 35% vs Custodiol® 39%, p=0.46) était similaire entre les deux groupes.

**Conclusion:** "The use of Custodiol® is convenient, simple and at least as safe as tepid blood cardioplegia for myocardial protection in complex cardiac operations. A randomized prospective comparison of myocardial protection strategies is warranted."

**Table 3: Early postoperative outcomes for all 1900 patients**

Early postoperative	Blood cardioplegia (n = 1774)	Custodiol (n = 126)	P-value
30-day mortality	48 (3)	7 (6)	0.079
Prolonged ventilation	262 (15)	31 (25)	0.005
Return to theatre	196 (11)	16 (13)	0.56
Stroke	33 (2)	4 (3)	0.3
New renal failure	155 (9)	17 (13)	0.077
Post-op IABP	15 (1)	1 (1)	>0.99
Post-op myocardial infarction	18 (1)	0 (0)	0.63
30-day readmission	239 (13)	22 (17)	0.13
Mortality/any morbidity	578 (33)	59 (47)	<0.001

Absolute numbers (percentages).

2) Myocardial protection during aortic surgery: comparison between Bretschneider-HTK and cold blood cardioplegia (Perfusion, September 2011; vol. 26, 5: pp. 427-33)

Méthode : 54 patients Custodiol® vs 58 cardioplégie sanguine froide.

Résultats : Pas de différence sur arythmies ventriculaires et auriculaires, support inotropique, mortalité intra-hospitalière, troponine plus faible avec Custodiol®.

Conclusion : Semble indiquer une meilleure protection cardiaque avec Custodiol®.

3) Custodiol® versus Plegisol®: A phase 3 multicentre myocardial protection study (Int J Angiol 2008;17(3):149-53)

Méthode: 68 patients Custodiol® et 68 patients Plegisol®.

Résultats : Différence significative sur le niveau de troponine atteinte (voir tableau).

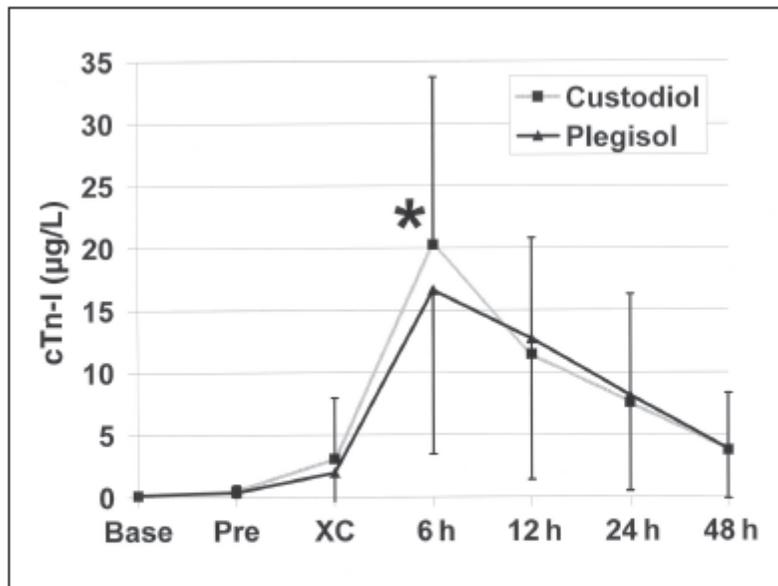


Figure 1) Time course of cardiac troponin I (cTn-I) release. The graph shows the expected peak of cTn-I release at 6 h (\*P=0.01), which is the only statistically different time point. Base indicates the time of study registration, typically the day before surgery; Pre indicates immediately before incision; XC Cross-clamp release

Conclusion : Le Custodiol® cause une libération plus importante de troponine comparativement au Plégisol®.

N.B. : Toutefois comme il s'agissait d'une étude multicentrique, plusieurs facteurs confondants ont contribué à ces résultats.

Néanmoins, le Custodiol® demeure une solution de cardioplégie intéressante considérant son mode d'administration (unidose), pourvu que les utilisateurs soient conscients de la nature extra-cellulaire de cette solution de cardioplégie et des précautions à prendre lors de son utilisation.

Nous recommandons donc d'ajouter le Custodiol® au formulaire de l'ICM mais limiter son utilisation aux chirurgies minimalement invasives.

### Audit sur la double vérification et thromboprophylaxie

Un audit de la double vérification et de la thromboprophylaxie a été effectué récemment. D'abord au niveau de la double vérification, le taux de conformité est très élevé pour la majorité des unités de soins. Pour la thromboprophylaxie, le 4C a été retenu pour l'audit. Le taux de conformité pour compléter l'ordonnance pré-imprimée a été évalué. L'ordonnance initiale de thromboprophylaxie est remplie dans environ 40% du temps cas et 60% du temps sur l'ordonnance de renouvellement hebdomadaire (verte). Il faudra faire un rappel auprès des médecins puisque cette ordonnance est un critère d'Agrément Canada

### Programme de fidélisation des compagnies pharmaceutique

Suite à une demande d'information concernant « les cartes de plavix », Mme Lucie Verret présente la problématique entourant les programmes de fidélisation offerts par les compagnies pharmaceutiques. Plusieurs pharmaciens communautaires se demandent s'il s'agit d'un programme acceptable puisqu'il leur est interdit d'offrir ou d'accepter des rabais sur les médicaments prescrits. L'Ordre des pharmaciens ne s'est pas prononcé officiellement sur ce genre de programme, mais a émis des lignes directrices plutôt complexes pour guider les pharmaciens et une mise en garde importante envers ce genre de programme. En conséquence, plusieurs pharmaciens préfèrent refuser ces offres. Les membres sont d'accords que l'ICM ne participe pas à ces programmes.

### Nouvelle stabilité du nitroprussiate sodique

Le département de pharmacie vient de compléter une étude de stabilité sur le Nitroprussiate sodique. Depuis les derniers mois, le prix de ce médicament a augmenté considérablement et l'accès au Nitroprussiate est devenu difficile. Cette étude a permis de démontrer que le Nitroprussiate préparé par la pharmacie est stable pour une période de 7 jours. Ceci permettra une meilleure gestion de l'inventaire disponible.

Approuvé par l'Exécutif du CMDP le 12 juin 2013