

Les médicaments cardio-vasculaires 1

IEC, ARA2, digoxine, ivabradine



Plan du cours

- Rappel physio-pathologique
 - Vasomotricité, débit cardiaque
 - HTA, insuffisance coronarienne, cardiaque
- Les IEC
- Les ARA2
- La digoxine
- L'ivabradine



Rappel : vasomotricité

$$PA = DC \times RPT$$

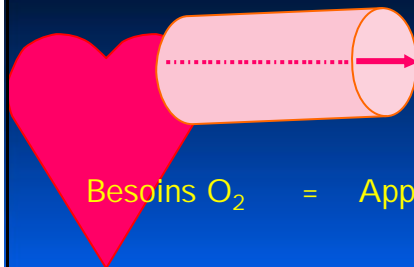


$$VES \times FC$$

Angor : Apports \neq Besoins en O₂



Rappel : vasomotricité



Besoins O₂ = Apports O₂



La Sténose coronarienne



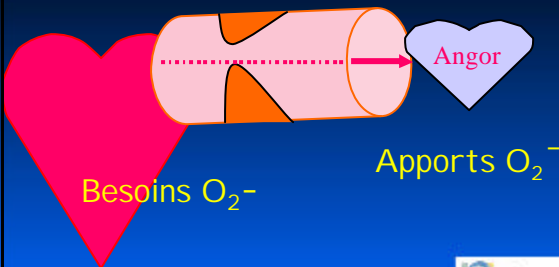
The progression of atherosclerosis



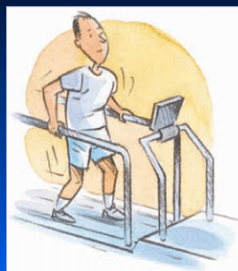
Intravascular ultrasound (IVUS) images courtesy of the Cleveland Clinic.

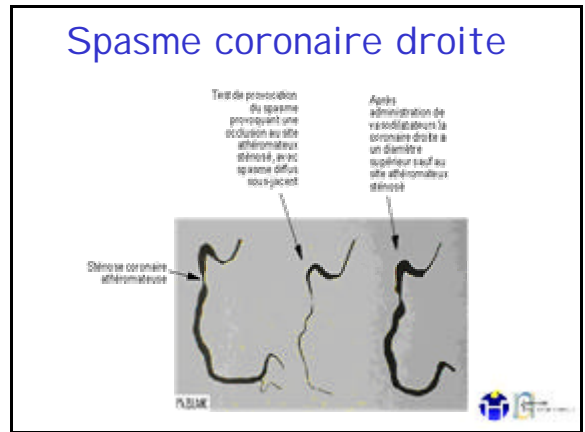
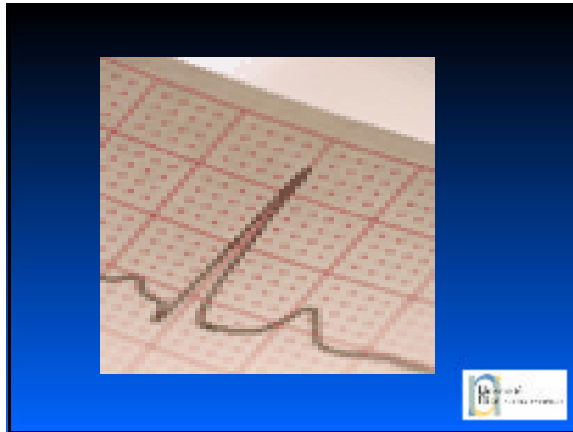


Rappel : vasomotricité sténose

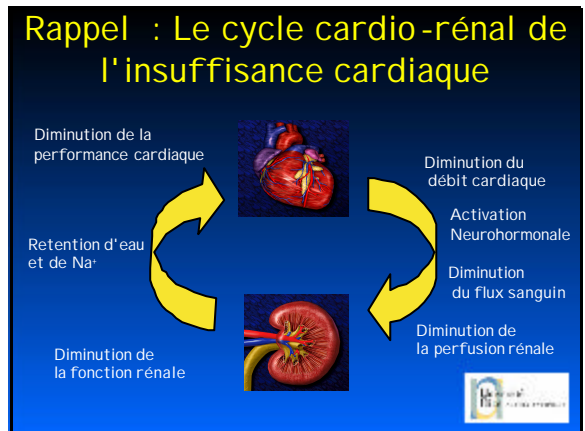


Angor d'effort

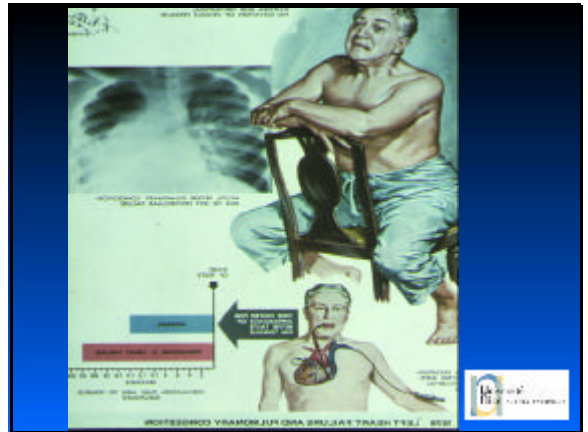
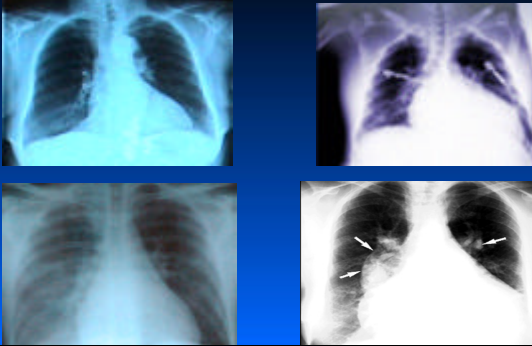




- ### Traitement de l'Angor
- Augmenter les apports en O₂
 - Trinitrine et dérivés nitrés
 - Inhibiteurs des canaux calciques
 - Diminuer les besoins en O₂
 - Béta-bloquants
 - Certains inhibiteurs des canaux calciques
 - Ivabradine



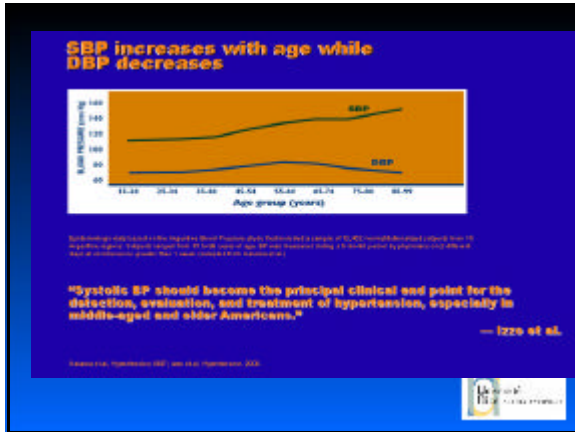
Insuffisance cardiaque



Traitement de l'insuffisance cardiaque

- Améliorer la symptomatologie
 - Diurétiques
 - Digoxine
 - Vasodilatateurs
- Diminuer la mortalité
 - IEC (+ -ARA2)
 - Béta-bloquants
 - Spironolactone/éplérénone

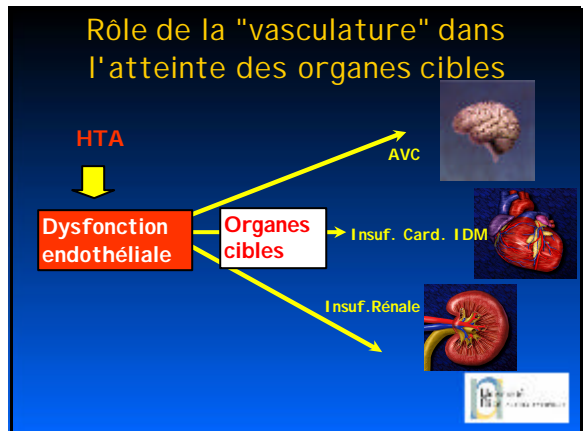


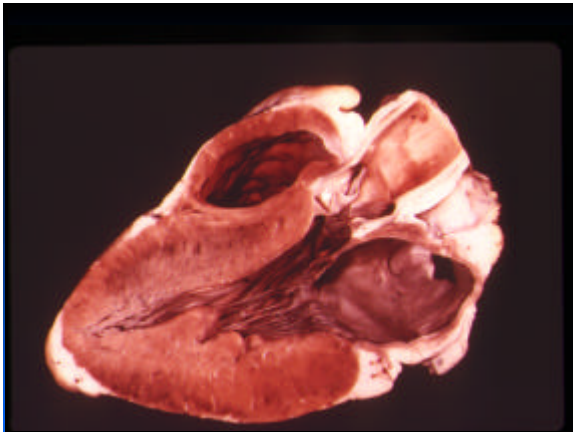


Traitement de l'Hypertension artérielle essentielle

- Diminution de la morbidité
 - Atteinte des organes cibles
- Diminution de la mortalité
- Facteur de risque de progression de l'athérosclérose

- ## ATTEINTE DES ORGANES CIBLES
- Hypertrophie ventriculaire gauche
 - Angor
 - infarctus du myocarde
 - Insuffisance cardiaque
 - Accident vasculaire cérébral (transitoire)
 - Rétinopathie
 - Artériopathie périphérique
 - Néphropathie



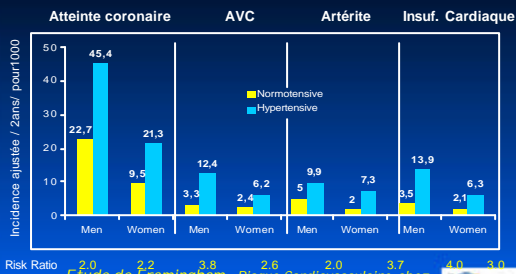


BUTS des traitement à visée CV:

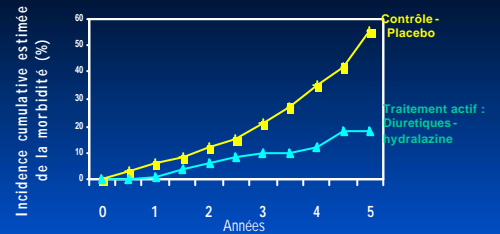
- HTA : PA < 140 et < 90 mmHg
- I.C.: diminuer mortalité et hospitalisations
- ANGOR : diminuer la symptomatologie



Les patients hypertendus ont une morbidité cardiovasculaire plus élevée



Le traitement de l'HTA diminue la morbi-mortalité



VA Cooperative Study Group - l'incidence morbide sur 5 ans

Veterans Administration Cooperative Study Group on antihypertensive agents. JAMA 1970



2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension

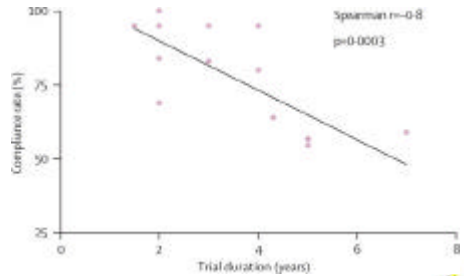
BP < 140/90 mmHg

European Society of Hypertension
European Society of Cardiology

Journal of Hypertension 2007;25:1105-1187



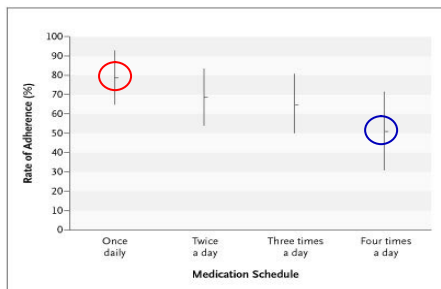
Diminution de l'observance avec la longueur des essais



Tang et al. 2007 Lancet 370:657-666



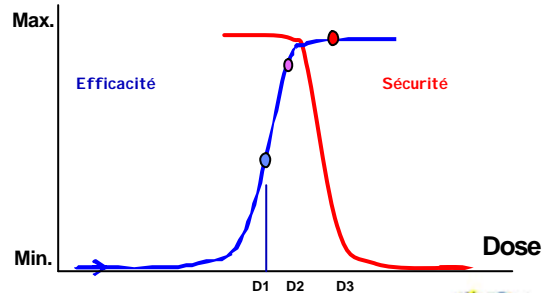
Importance de la posologie



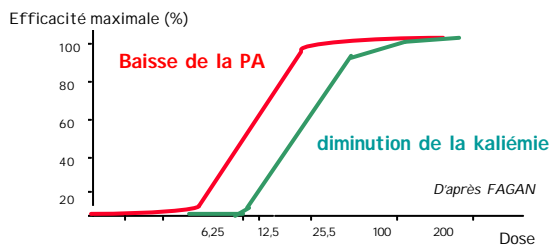
Osterberg L & Blaschke T 2005 NEJM 353:487-497



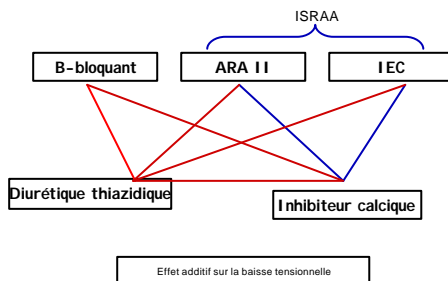
Tolérance dose-dépendante d'une monothérapie



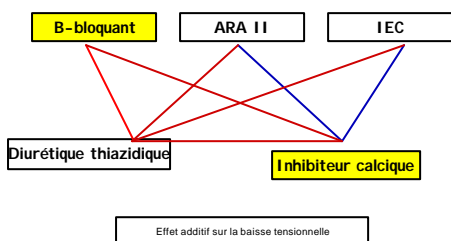
Tolérance dose-dépendante d'une monothérapie diurétique



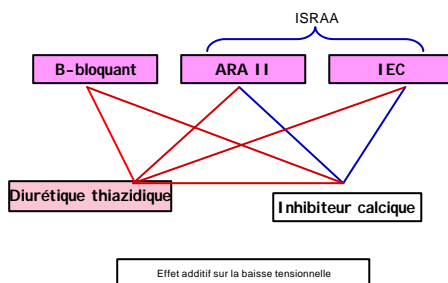
Stratégie thérapeutique



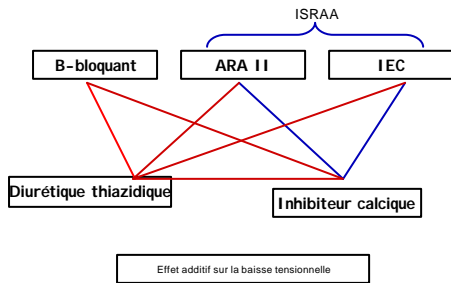
Stratégie thérapeutique 2007



Stratégie thérapeutique 2007

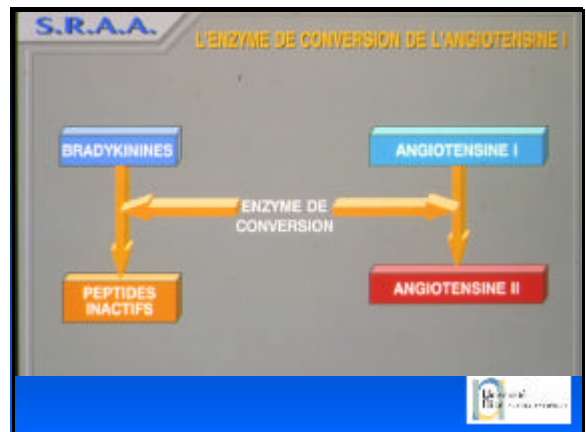
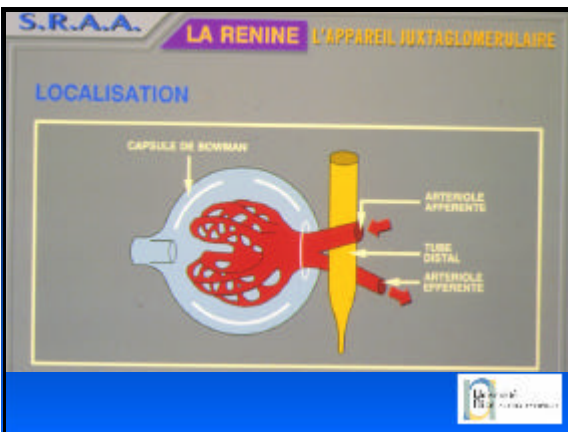


Stratégie thérapeutique 2007

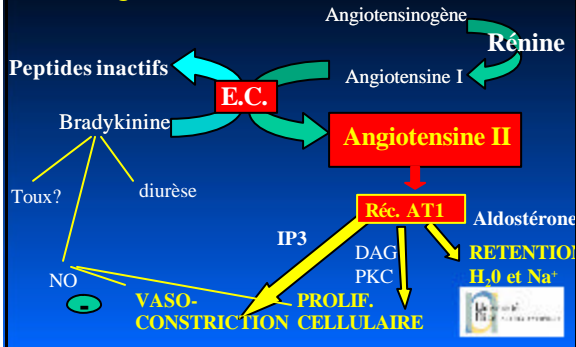


Les inhibiteurs du système rénine angiotensine

- Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
- Les inhibiteurs des récepteurs à l'AgI I
- (Les inhibiteurs de la rénine)



Rappel : Le système rénine-angiotensine-aldostérone



2. Les I.E.C.

DCI (prodrogue)- Spécialité	Doses	N
Captopril (SH) Lopril®	50-150mg	2
Énalapril Rénitec®	5 à 40	1
Lisinopril Zestril®	20-80	1
Périndopril Coversyl®	2-8	1
Ramipril Triatec®	2,5-10	1
Trandolapril	2-4	1
Fosinopril	10-20	1

Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

- particulièrement adaptés aux hypertendus
 - antécédent d'infarctus du myocarde,
 - insuffisance cardiaque,
 - néphropathie glomérulaire protéinurique, primitive ou
 - secondaire au diabète insulino-dépendant
- Ils sont habituellement bien tolérés

Contre-Indications

- Ils sont contre-indiqués
 - antécédents d'œdème angioneurotique (œdème de Quincke),
 - sténose bilatérale des artères rénales
 - hyperkaliémie
 - diurétiques épargnants potassiques,
 - Grossesse 2ème et 3ème trimestre

Effets indésirables

- Toux sèche (15 à 30% des cas).
- Hyperkaliémie (I.R., AINS)
- Hypotension brutale et IR aiguë (sténose art.rénale, diurétiques)
- Exanthème
- œdèmes angioneurotiques
- Dysgueusie (captopril fortes doses)



Effet indésirable : œdèmes angioneurotiques



Interactions médicamenteuses

- Diurétiques hyperkaliémiants : hyper K⁺
- Diurétiques furosemide, antipsychotiques : hypo TA
- Sulfamides hypoglycémiants : hypoglycém.
- Lithium : hypolithémie
- Salicylés (forte dose) : I.R. aiguë



Énalapril ou périndopril dans l'HTA

RENITEC® 20 mg

- 1 cp le matin
- Surveillance de l'ionogramme et de la créatininémie 1 semaine après

0.55 €/j

COVERSYL® 4 mg

- 1 cp le matin
- Surveillance de l'ionogramme et de la créatininémie 1 semaine après

0.93 €/j

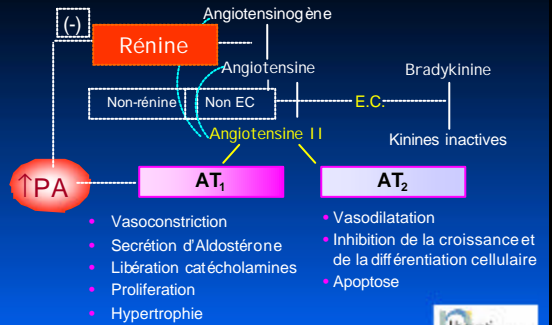


Coût de Traitement Journalier - IEC

		HAS*	CTJ réel produit	CTJ réel molécule
Captopril	Captolane	0,33	0,46	0,29
	Lopril		0,37	
	GNR		0,27	
Ramipril	Triatec	0,37	0,67	0,46
	GNR		0,42	
Benazepril	Biem	0,40	0,50	0,50
	Cibacène		0,51	
	GNR		0,35	
Quinapril	Acusat	0,41	0,51	0,47
	Korec		0,53	
	GNR		0,38	
Imidapril	Tanapril	0,42	0,39	0,39
	GNR		0,38	
Moexipril	Moex	0,45	0,50	0,50
Enalapril	Néniltec	0,47	0,37	0,40
	GNR		0,41	
Lisinopril	Prinivil	0,47	0,53	0,40
	Zestril		0,44	
	GNR	0,38		
Fosinopril	Fozziec	0,56	0,88	0,68
Zofenopril	Zofenil	0,57	0,61	0,61
Trandolapril	Odnik	0,63	0,69	0,69
Gilazapril	Justor	0,68	0,64	0,64
Perindopril	Cloversyl	0,62	0,86	0,86

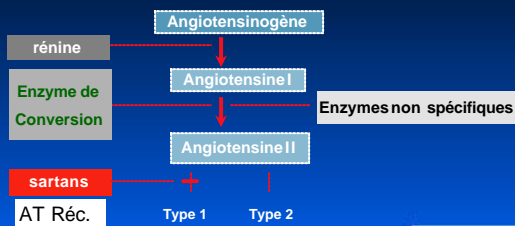
* CTJ en prix public correspondant aux posologies d'entretien standards et aux plus faibles prix unitaires (plus grands conditionnements disponibles)

3. Les ARA2 et le SRAA

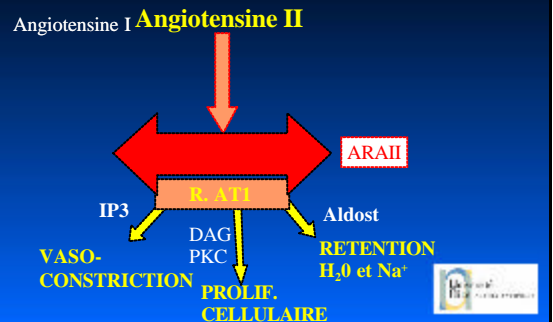


Ellis ML et al. *Pharmacotherapy*, 1996;16:849-660.
Candy RM et al. *Hypertension*, 2000;35:155-163.

Inhibition du SRA par les ARAI (sartans)



Les inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine II (ARA 2)



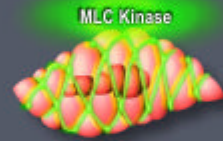
Smooth muscle cell



Somlyo & Somlyo 1997

M.S. DRG

Contraction



M.S. DRG

Relaxation

MLC Phosphatase

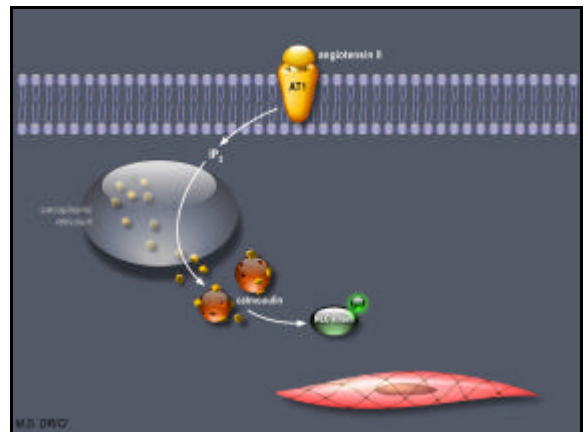
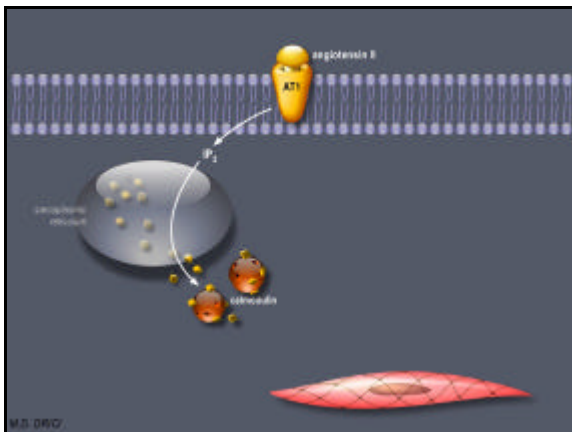
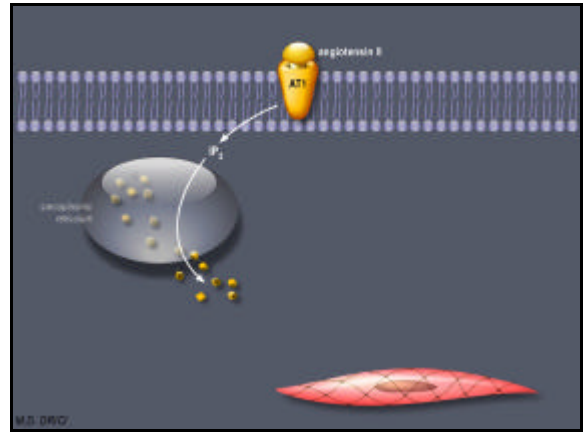
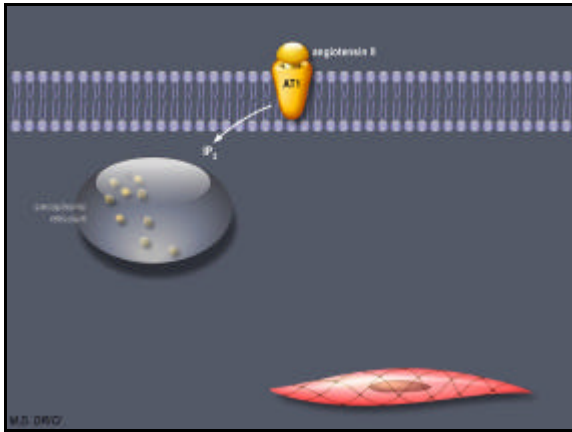


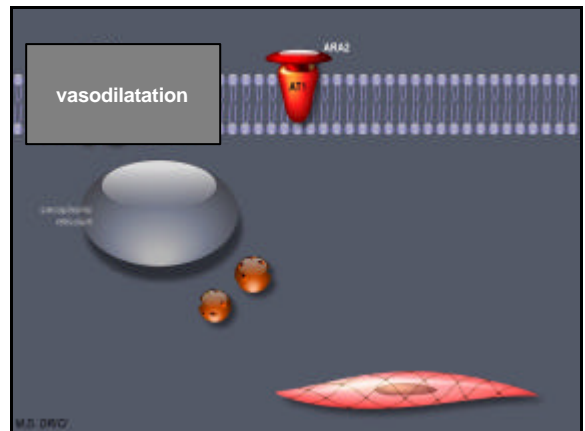
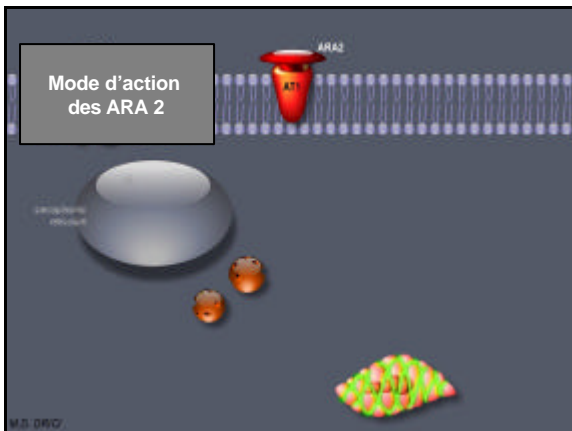
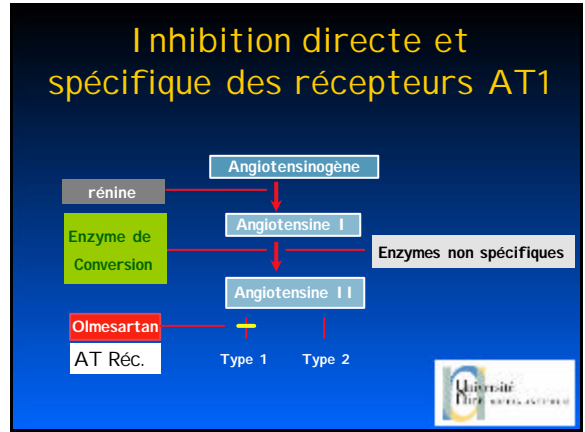
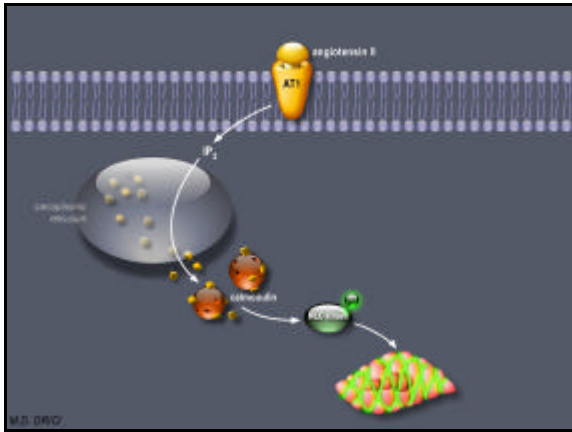
M.S. DRG

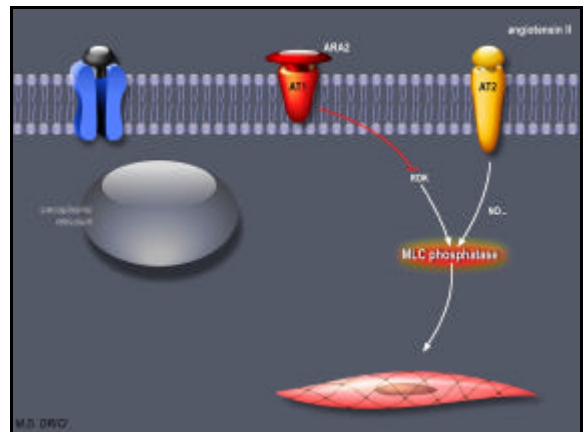
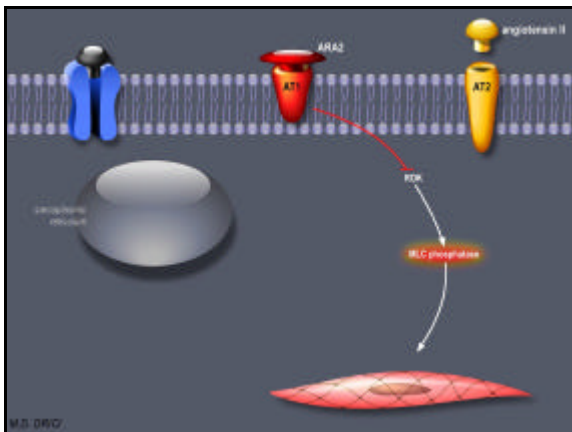
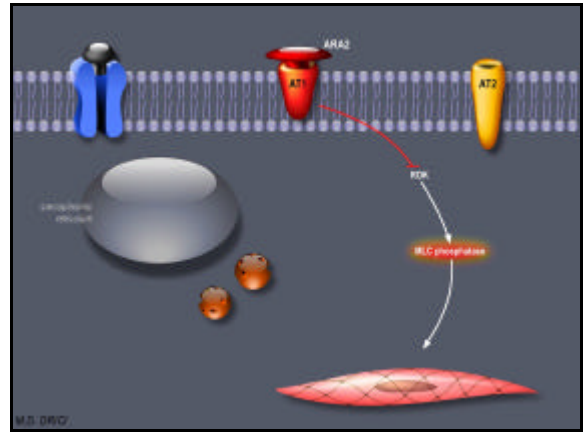
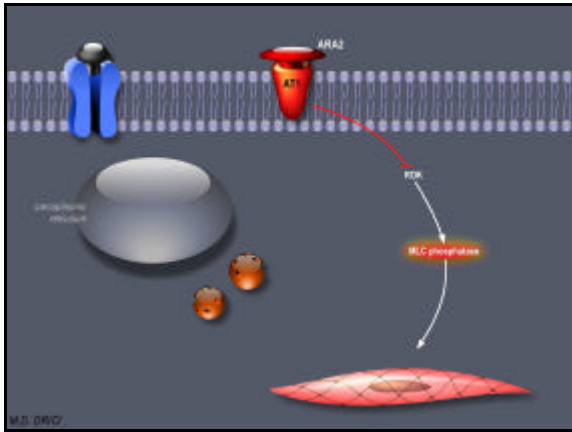


phosphatase

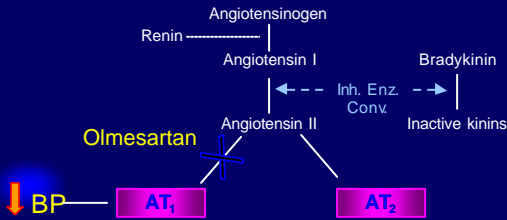
M.S. DRG





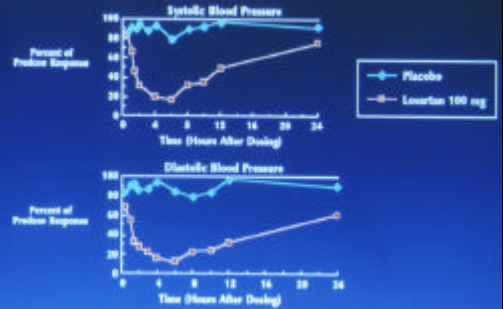


Effet de l'olmesartan Sur le SRAA



RAAS, Renin-Angiotensin-Aldosterone System
 Ellis ML et al. *Pharmacotherapy*, 1996; 16:849-860.
 Carey RM et al. *Hypertension*, 2000; 35:155-163.
 Mizuno M et al. *Eur J Pharmacol*, 1995; 285:181-188.

Effect of Losartan in Response to A-II Infusion



Holmes, C.B. et al., Global Profile of the New Angiotensin II (AII) Specific Receptor Antagonists, Eprosartan, Losartan, Telmisartan, and Olmesartan. *Current Status*, edited by D.L. Long and D.M. Wilensky, New York, 1997, 249-272.

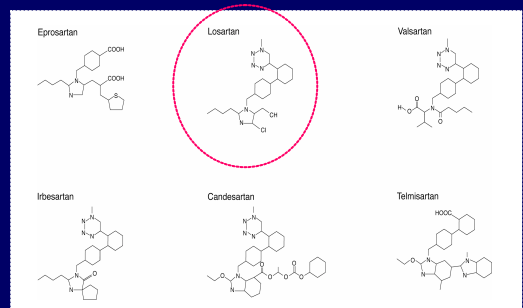


Les ARA2 ou « Sartans »

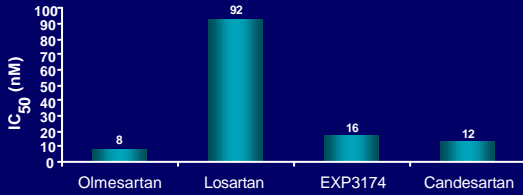
DCI - Spécialité	Doses	Grossesse	N
Losartan - Cozaar®	50-100mg	CI	1
Candésartan - Atacand®	4-16	CI	1
Valsartan - Tareg®	40-80	CI	1
Irbésartan - Aprovel®	75-300	CI	1
Eprosartan - Teveten®	600	CI	2
Telmisartan - Micardis®	40-80	CI	1
IEC		CI	



Structures chimiques



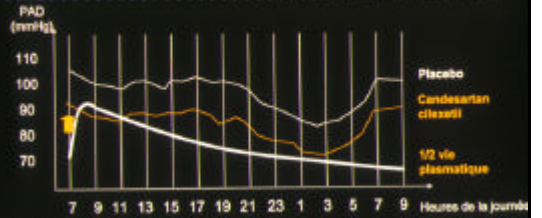
AT1 Receptor Binding Affinity



Koike et al. J Hypertens 2001; 19 (suppl 1) S314

Candesartan cilexetil :

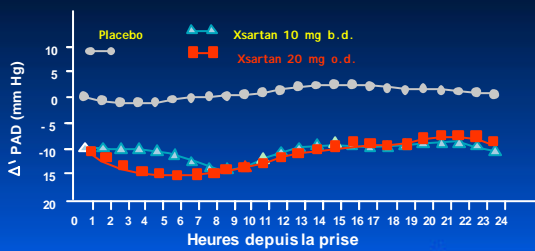
pharmacodynamie profil tensionnel sur 24 heures



Comment concilier une efficacité sur le nyctémère et une demi-vie de 9 h ?

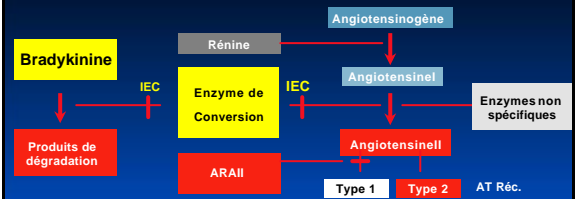
Heiser HJ et al. J Human Hypertens 1997; 11: S55-S56.

sartan : MAPA 24h 1 prise/j versus 2 prises/j



Brunner and Laes : J. Hypertens 2003; 21 (Suppl 2) S 43-46

Comparaison IEC-ARA2



Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 : ARA2

- bien tolérés
- incidence de la toux inférieure à celle observée avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion



Précautions d'emploi

- association à un diurétique ++
- Comme pour les IEC, en cas de déplétion sodée ou de réduction de la volémie (par exemple traitement diurétique préalable), le traitement est commencé avec de faibles doses.
- En cas d'insuffisance rénale et chez le sujet âgé
 - posologie adaptée
 - surveiller la créatininémie et K⁺



Contre-indications

- comme les autres antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine ils sont contre-indiqués en cas de
- sténose bilatérale des artères rénales,
- hyperkaliémie
- grossesse.



Candesartan ou irbesartan dans l'HTA

ATACAND® 8 mg

- 1 cp à 8 mg le matin
- Surveillance du ionogramme et de la créatininémie 1 semaine après

APROVEL® 150 mg

- 1 cp le matin
- Surveillance du ionogramme et de la créatininémie 1 semaine après



Coût de Traitement Journalier - SARTANS

		HAS*	CTJ réel produit	CTJ réel molécule
Telmisartan	Micardis		0,79	
	Pritor	0,67	0,82	0,80
Eprosartan	Teveten	0,69	0,77	0,77
Losartan	Cozaar	0,70	0,95	0,95
Candesartan	Atacand	0,71	0,77	0,77
	Kenzen		0,77	
Irbesartan	Aprovel	0,72	0,84	0,84
Olmesartan	Alteis	0,73	0,73	0,73
	Olmetec		0,73	
Valsartan	Nisis	0,74	0,84	0,84
	Tareg		0,84	

* CTJ en prix public correspondant aux posologies d'entretien standards et aux plus faibles prix unitaires (plus grands conditionnements disponibles)

3. LES DIGITALIQUES

- Augmentation de la contractilité myocardique
- augmentation de l'activité parasympathique
- ralentissement de la fréquence cardiaque
- diminution de la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire
- augmentation de l'excitabilité ventriculaire



La naissance de l'utilisation des digitaliques en pharmacopée

- 1785 W
Withering



- major effects thought to be on the kidney
- effects on heart rate were also noted



Mortalité par insuffisance cardiaque congestive 1968-1993 US data

Morts (milliers)



Vital statistics of the United States National Center for Health Statistics



Pharmacologie générale des digitaliques

- Sensibilisation du baroréflexe
 - Inhibition sympathique
 - Stimulation vagale
- Inhibition de la Na^+/K^+ -ATPase membranaire
 - Enrichissement de la cellule en Na^+
 - Activation résultante de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$
 - d'où augmentation du Ca^{2+} intracellulaire
 - Effet proarythmogène
 - Effet inotrope



Efficacité des digitaliques dans l'Insuffisance Cardiaque

- Efficacité physiopathologique:
 - inotrope positif
- Efficacité symptomatique:
 - aggravation de l'insuffisance cardiaque après arrêt
 - réduction du nombre d'hospitalisations
- Pas d'effet sur la mortalité globale
 - mais diminution de la mortalité par progression de l'IC
- Efficacité possible pour des concentrations faibles



Digitaliques disponibles

- **DIGOXINE**
 - comprimés sec. 0,250 mg Digoxine®
 - comprimés sec. 0,125 mg Hémigoxine®
 - soluté buvable 5µg/ml
 - injectable 50 µg/ml
- **DIGITOXINE** Digitaline Nativelle® retirée du marché



Pharmacocinétique des digitaliques

Tout les sépareit

	Résorption	Délai d'action	Demi-vie	Voie d'élimination	Zone thérapeutique
digoxine	55-70 %	20-30 min	36-48 h	renale	0,8-2 ng/ml
digitoxine	90-100%	retardé	4-7 j	hépatique	15-25 ng/ml



Pharmacocinétique de la digoxine

- La digitoxine posant des problèmes en cas d'intoxication+++
- la digoxine l'a supplantée
 - plus faiblement fixée (50 à 70%)
 - éliminée par les reins (adapter)
 - de demi-vie beaucoup plus courte (36 heures)
- Concentration résiduelle optimale : 0,6 à 1 ng/ml dans l'insuffisance cardiaque



Quand utiliser les digitaliques

- intérêt surtout chez les patients en AC/FA
- à réserver aux patients ayant une **dysfonction systolique**
- **En seconde intention** et associés aux IEC, diurétiques et parfois bêta-bloquants (cardiomégalie en fibrillation auriculaire)



Quand éviter les digitaliques

- Dysfonction sinusale ou
- bloc auriculo-ventriculaire non appareillé
- médicaments déprimant la fonction sinusale ou nodale
 - amiodarone,
 - bêta-bloquants,
 - antagonistes calciques
- **ne pas utiliser si le patient est asymptomatique**



Modalités du traitement digitalique

- Traitement par digoxine débuté après avoir vérifié
 - ECG,
 - ione et créatininémie)
- **maintenu à 0,25-0,50 mg/j (Digoxine® 1 à 2 cp/j)**
- **0,125 si patient âgé et/ou IR modérée à sévère**
 - clairance +++
- **intérêt de la mesure des concentrations sériques**
- **pour le risque toxique,**
 - si patient âgé,
 - insuffisance rénale
 - interactions médicamenteuses,
 - signe évocateur d'un surdosage++++



Effets indésirables évocateurs d'un surdosage digitalique

- Correspondent souvent digoxinémies > 2 ng/ml, parfois moins (N = 0,8 à 1,2 ng/ml)
 - hypoK⁺, Mg⁺⁺, ischémie myocardique
- Hyperexcitabilité cardiaque : tachycardie supraventriculaire et/ou ventriculaire, FV
- Tbles de la conduction : BAV
- Troubles digestifs: nausées, vomissements, anorexie
- Troubles neurologiques et visuels:
 - dyschromatopsie,
 - confusion



Médicaments pouvant majorer les taux sériques de digoxine

Essentiellement des antiarythmiques

- quinidine
- vérapamil
- flécaïnide
- propafénone
- amiodarone



Autres médicaments à risque

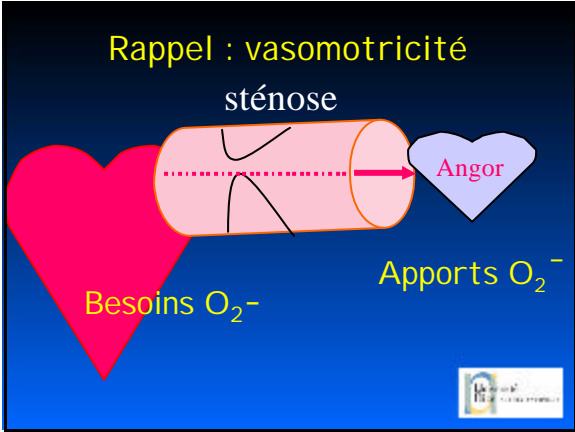
- atropine
- bêta-bloquants
- bêta-stimulants
- médicaments hypokaliémiants
- calcium IV




Traitement de l'Angor

- Augmenter les apports en O₂
 - Trinitrine et dérivés nitrés
 - Inhibiteurs des canaux calciques
- Diminuer les besoins en O₂
 - Bêta-bloquants
 - Certains inhibiteurs des canaux calciques
 - Ivabradine






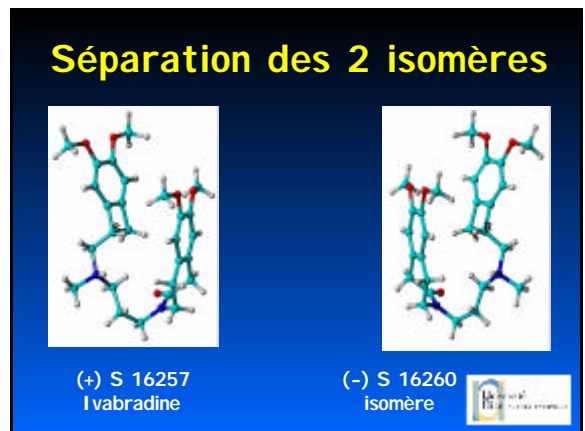
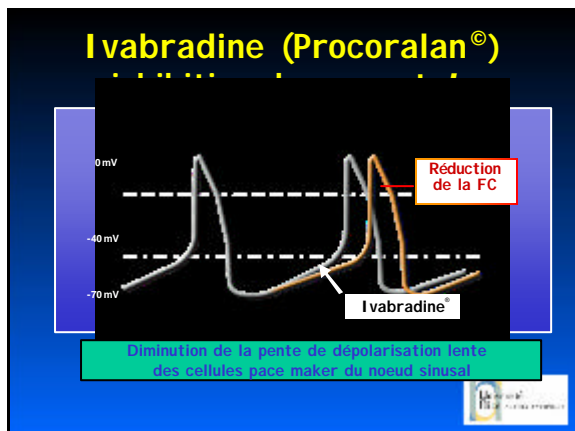
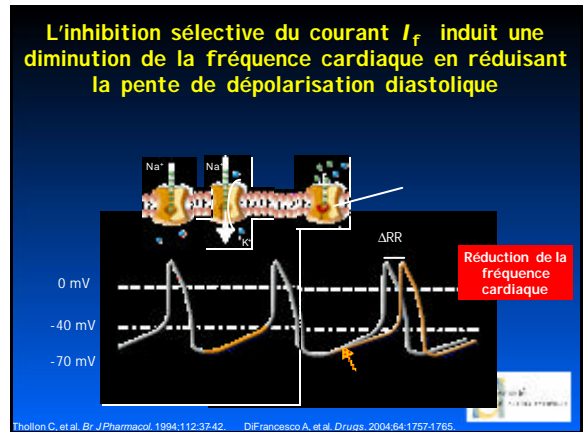
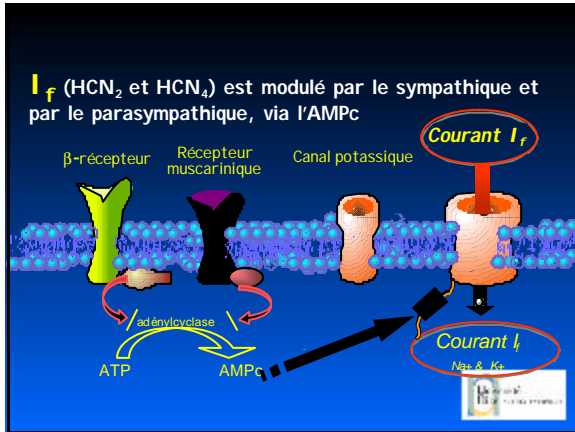
Augmenter les apports ou
Diminuer les besoins :
-contractilité
-fréquence cardiaque



Effets cardiovasculaires des agents
chronotropes négatifs

	β -Bloqueurs	Vérapamil Diltiazem	ivabradine
Fréquence cardiaque	↓↓	↓	↓
Contractilité myocardique	↓	↓	∅
Conduction	↓	↓	∅
Excitabilité	↓	∅	∅
Pression artérielle	↓	↓	∅





Ivabradine (Procoralan®) AMM centralisée le 25/10/2005 INDICATION dans le RCP

- "Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez les patients en rythme sinusal normal et présentant une contre-indication ou une intolérance aux bêta-bloquants"
~7 millions de patients angineux chroniques aux USA



Efficacité clinique

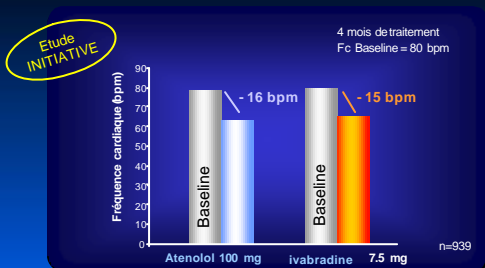
chez les patients avec angor stable



Plus de 40 études cliniques
Etudes sur une durée de 10 ans
3 500 patients traités par ivabradine
1 200 patients traités plus d'un an



Réduction comparative de la fréquence cardiaque

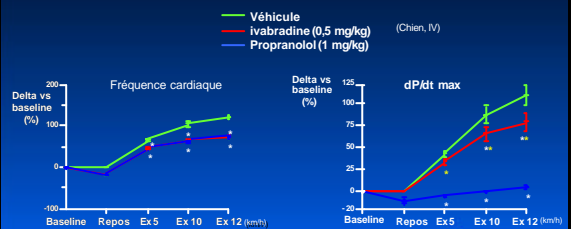


Même réduction de la fréquence cardiaque ivabradine et aténolol



Réduction similaire de la fréquence cardiaque

Absence d'effet inotrope négatif



* P<0,05 vs véhicule

† P<0,05 vs propranolol