

Les médicaments cardio-vasculaires 1

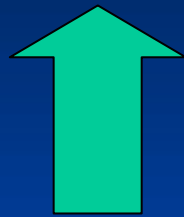
IEC, ARA2, digoxine, ivabradine

Plan du cours

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

Rappel : vasomotricité

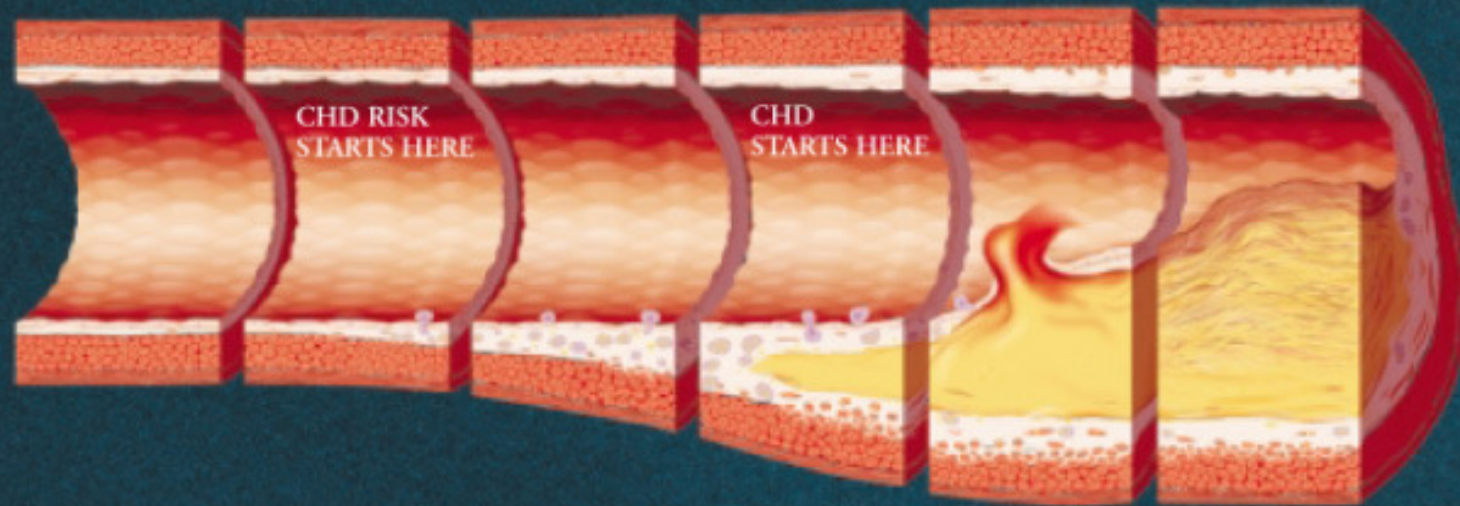
$$PA = DC \times RPT$$



$$VES \times FC$$

Angor : Apports \neq Besoins en O₂

The progression of atherosclerosis



Healthy artery

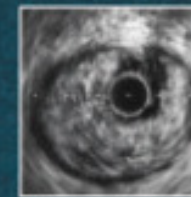
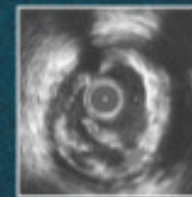
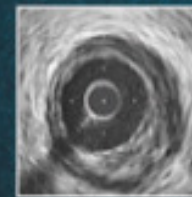
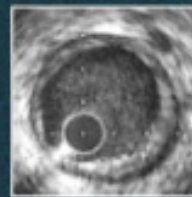
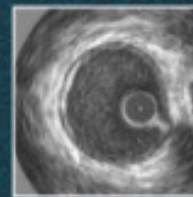
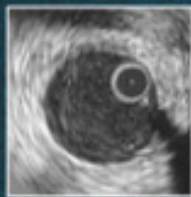
Early stages
of atherosclerosis

Inflammatory
process

Early atherosclerotic
lesions

Vulnerable
plaque

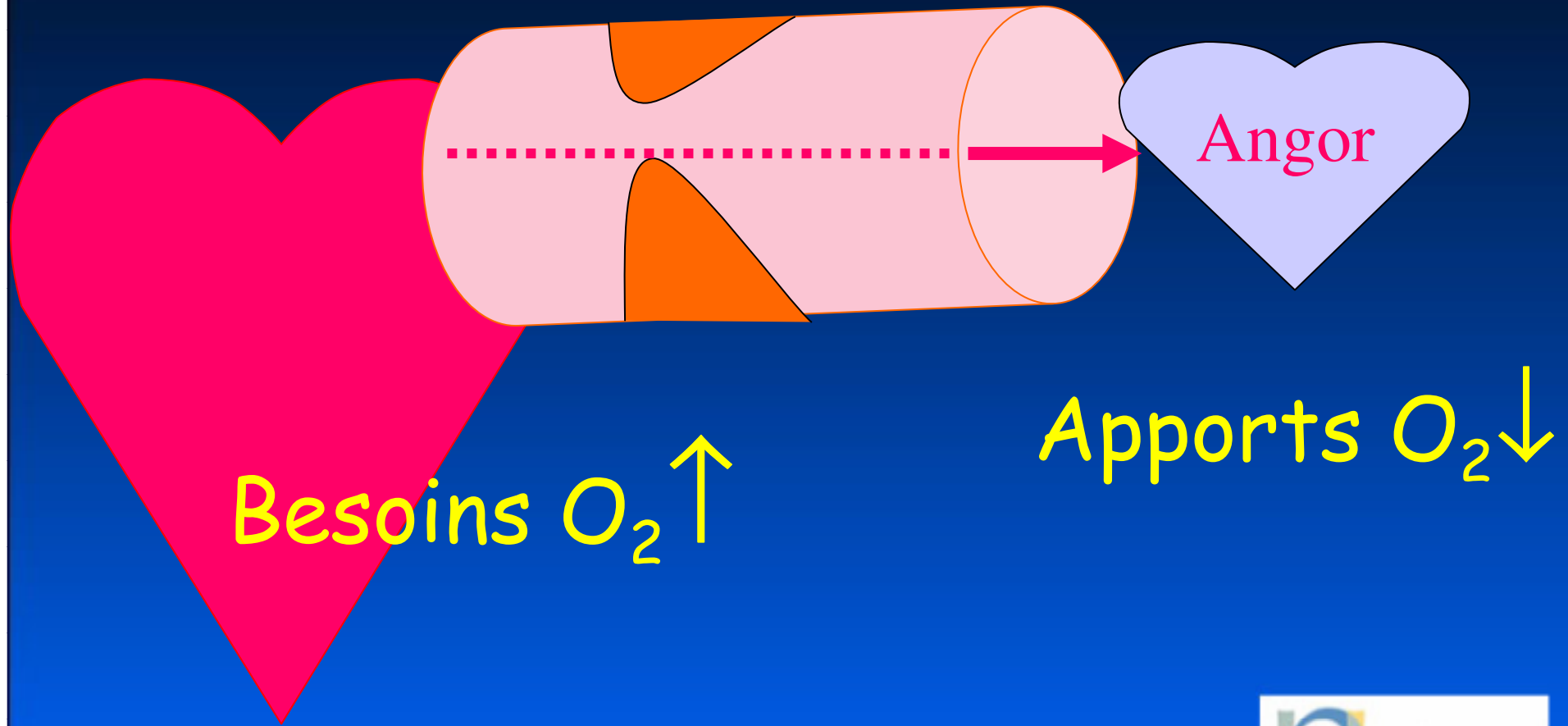
Stable
plaque



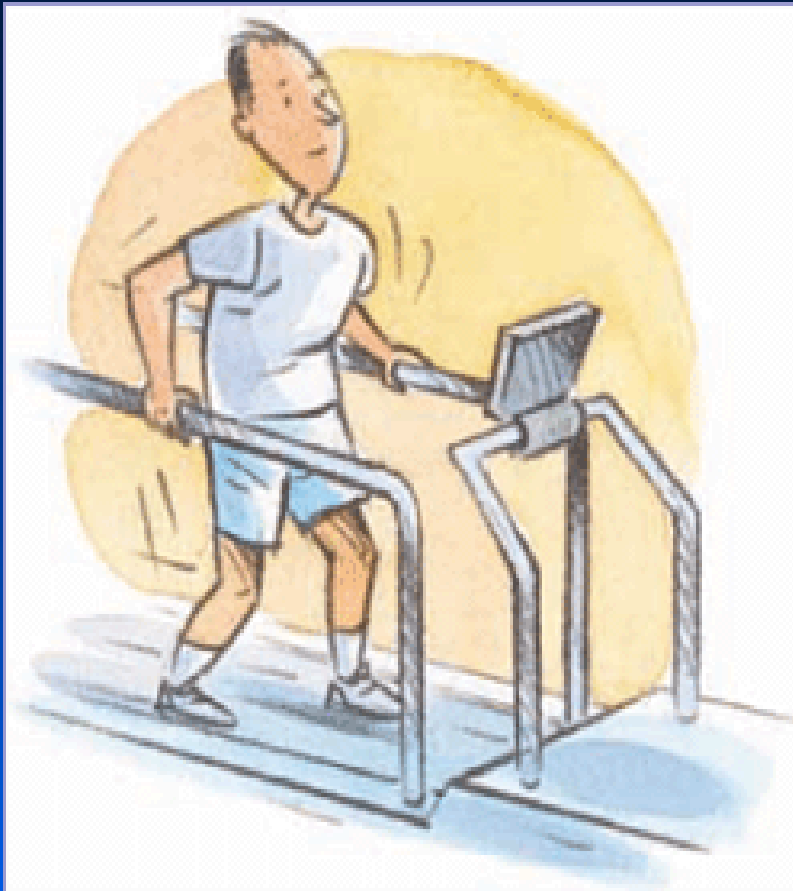
Intravascular ultrasound (IVUS) images compiled by the Cleveland Clinic.

Rappel : vasomotricité

sténose



Angor d'effort

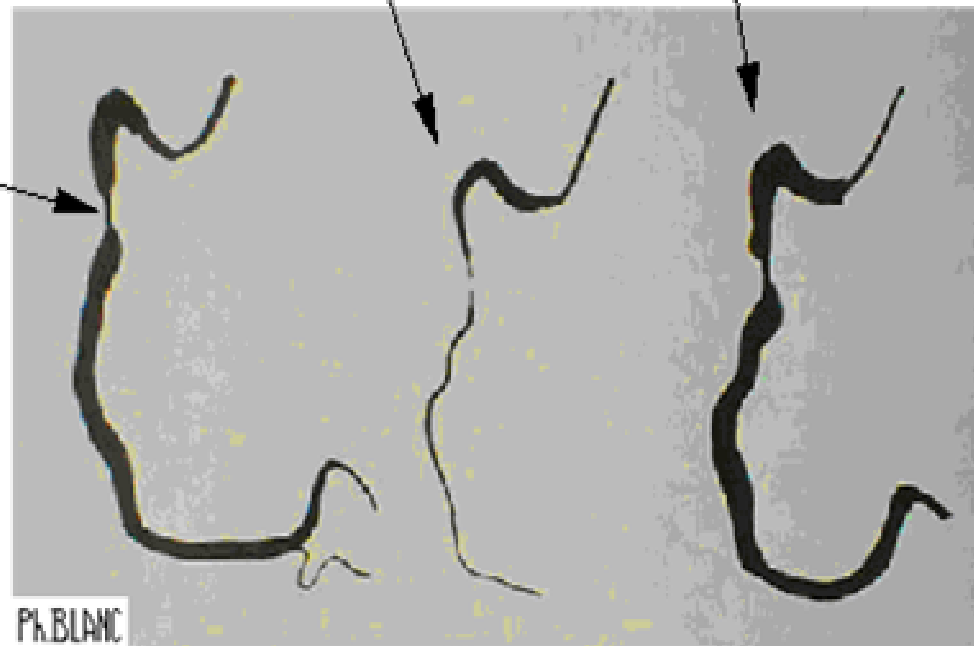


Spasme coronaire droite

Test de provocation
du spasme
provoquant une
occlusion au site
athéromateux
sténosé, avec
spasme diffus
sous-jacent

Après
administration de
vasodilatateurs la
coronaire droite a
un diamètre
supérieur sauf au
site athéromateux
sténosé

Sténose coronaire
athéromateuse

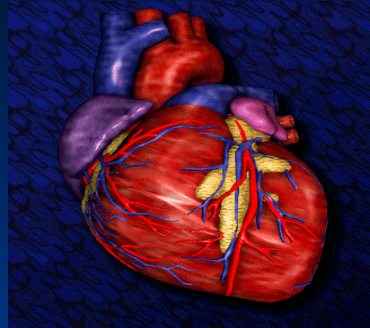


P&BLANC

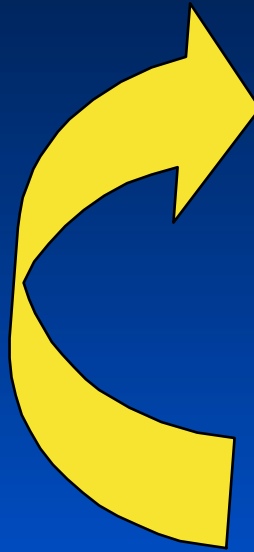
Traitement de l'Angor

- 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

Diminution de la performance cardiaque



Retention d'eau et de Na⁺

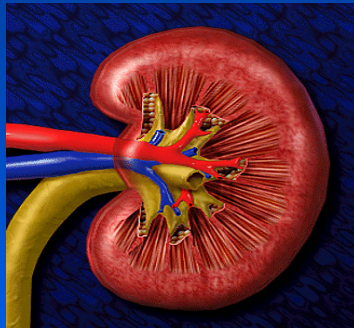


Diminution du débit cardiaque

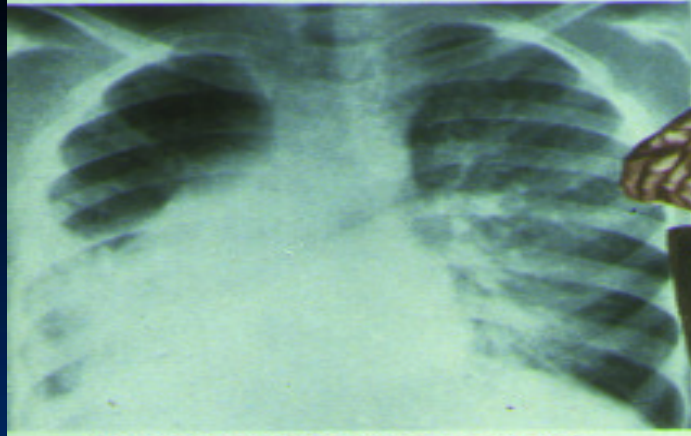


Diminution

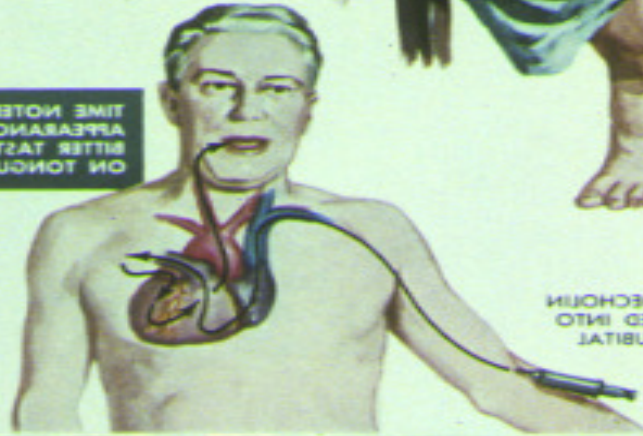
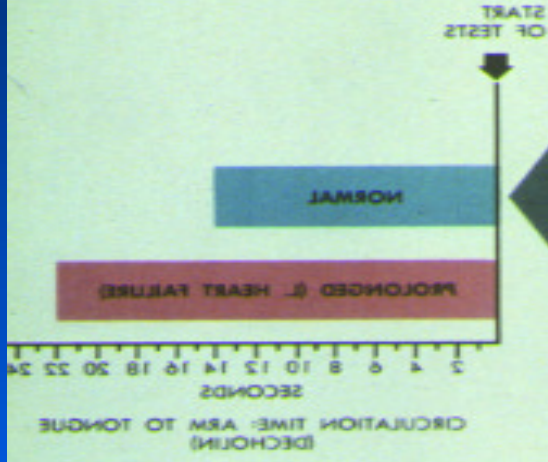
Diminution de la fonction rénale



Diminution de la perfusion rénale



ACUTE SEVERE PULMONARY CONGESTION
DUE TO LEFT VENTRICULAR FAILURE



DECHORIN
INJECTED INTO
PULMONARY ARTERY

LEFT HEART FAILURE AND PULMONARY CONGESTION



Traitement de l'Insuffisance cardiaque

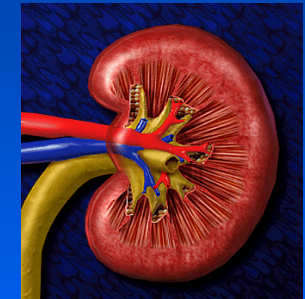
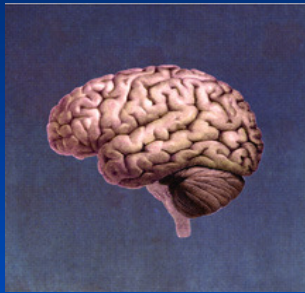
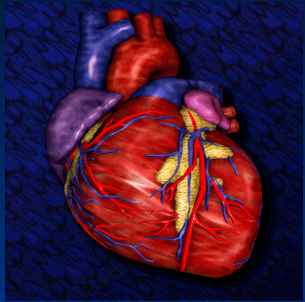
- Améliorer la symptomatologie
 - Diurétiques
 - Digoxine
 - Vasodilatateurs
- Diminuer la mortalité
 - IEC (+- ARA2)
 - Béta-bloquants
 - Spironolactone/éplérénone



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

Rôle de la "vasculature" dans l'atteinte des organes cibles

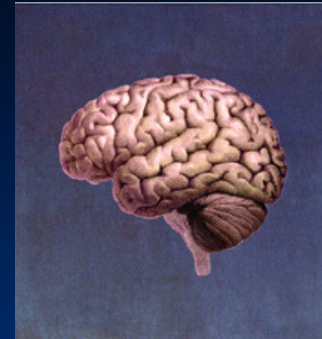
HTA



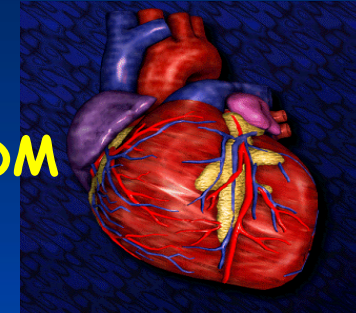
Dysfonction endothéliale

Organes cibles

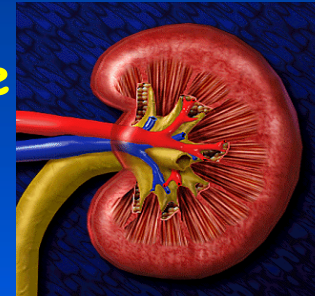
AVC

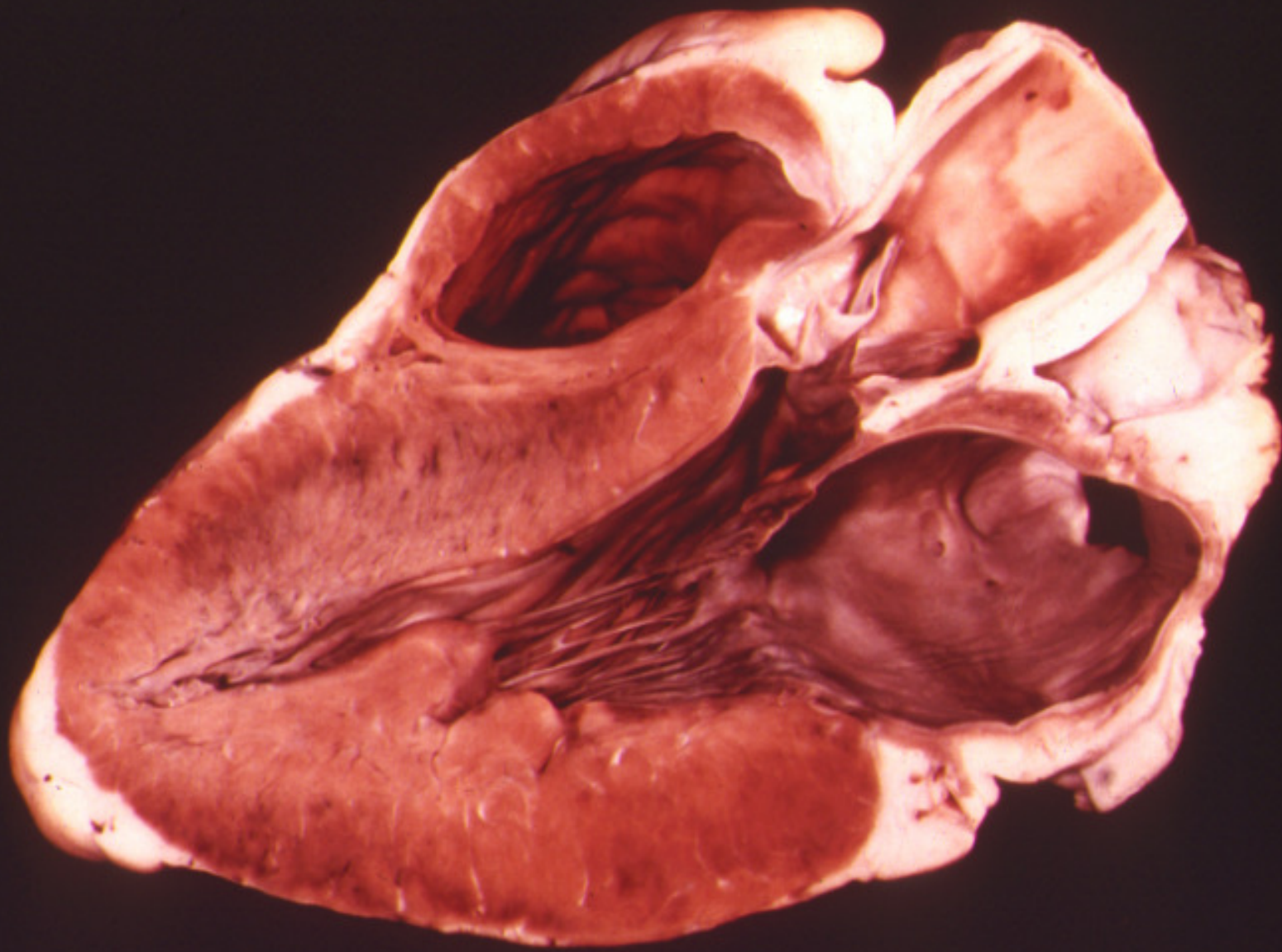


Insuf. Card. IDM



Insuf. Rénale





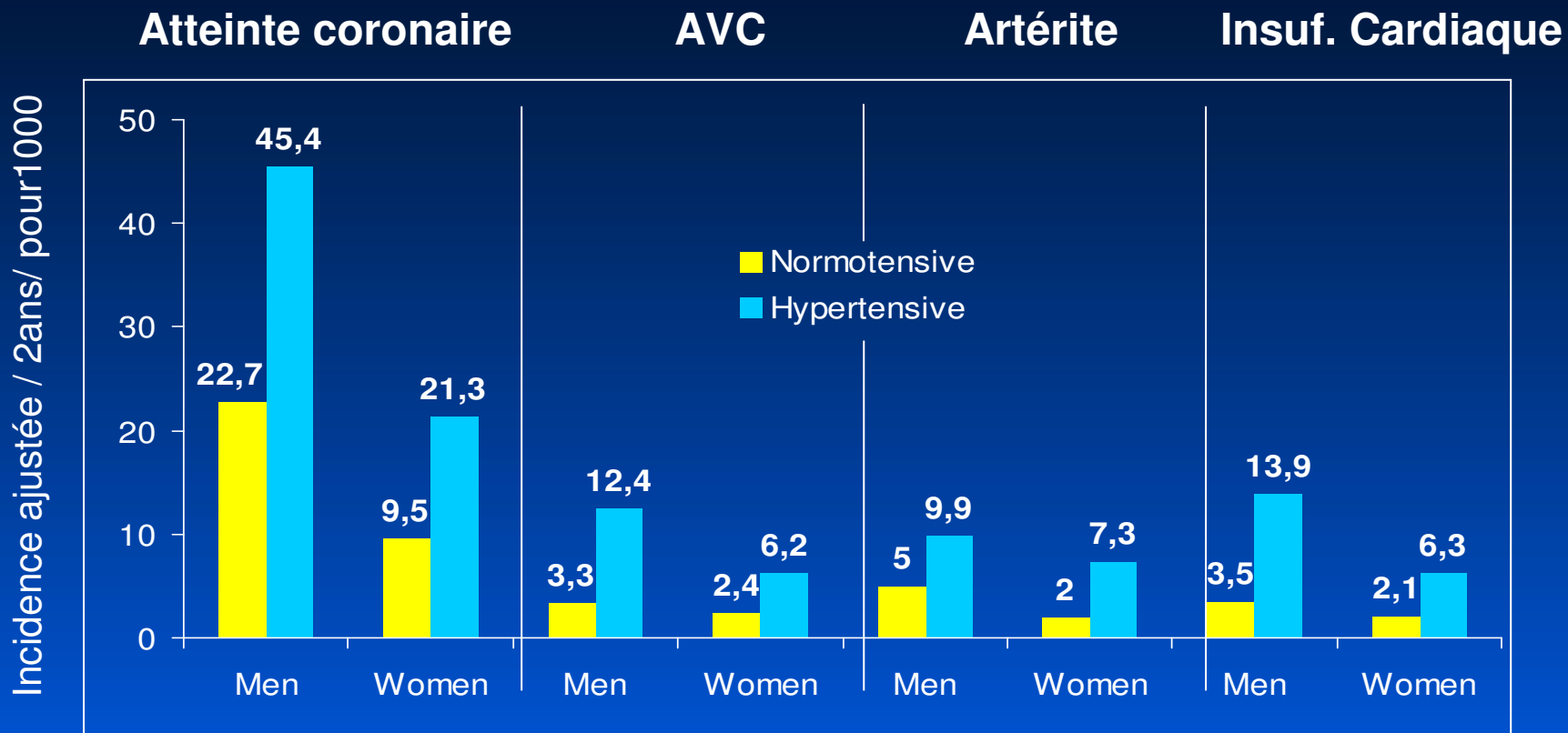
BUTS des traitement à visée CV:

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



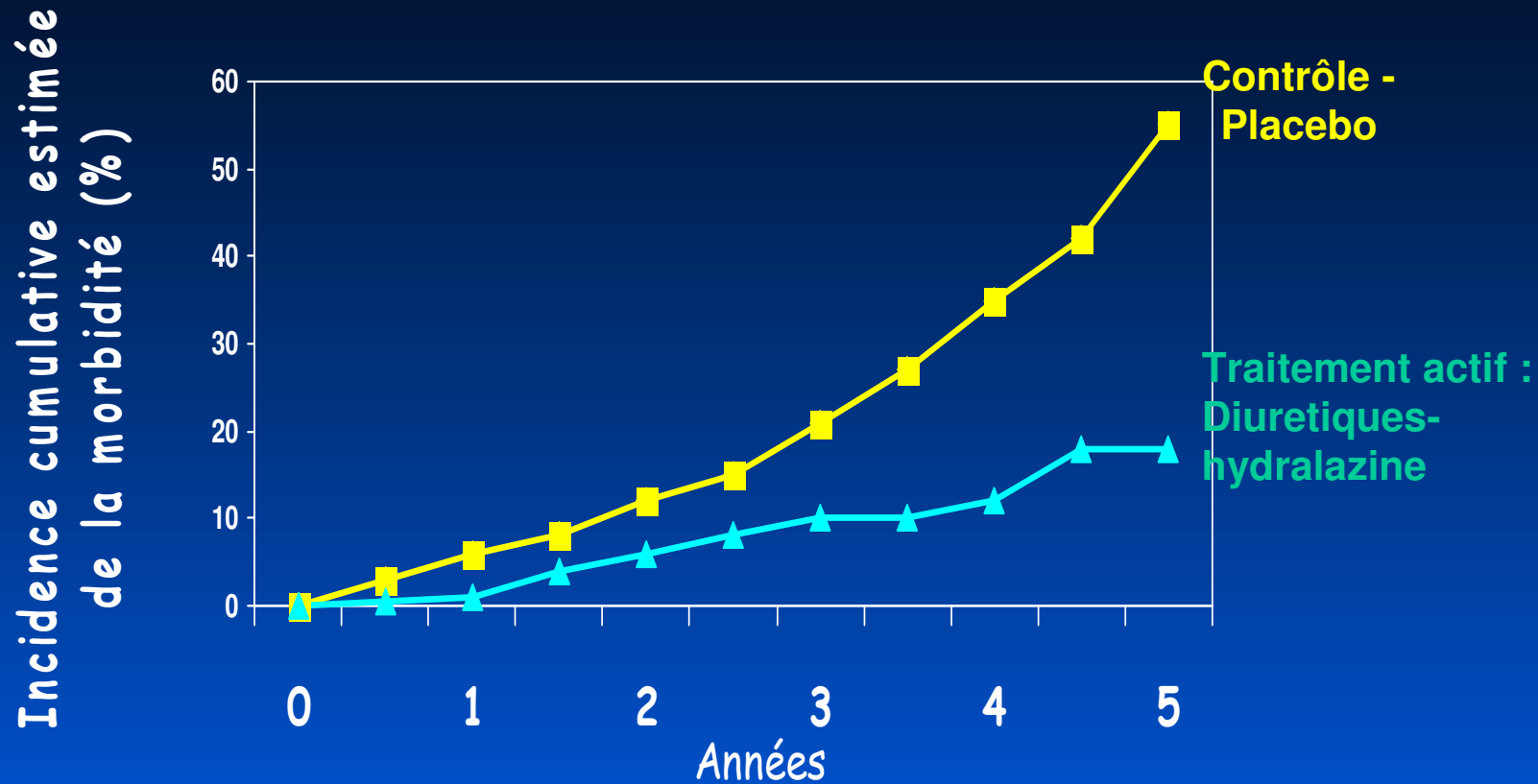
Risk Ratio

2.0 2.2 3.8 2.6 2.0 3.7 4.0 3.0

Etude de Framingham- Risque Cardiovasculaire chez l'hypertendu de 35-64 ans; 36ans de recul. (JAMA 1996; 275 1571-6)



Le traitement de l'HTA diminue la morbi-mortalité



VA Cooperative Study Group - 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

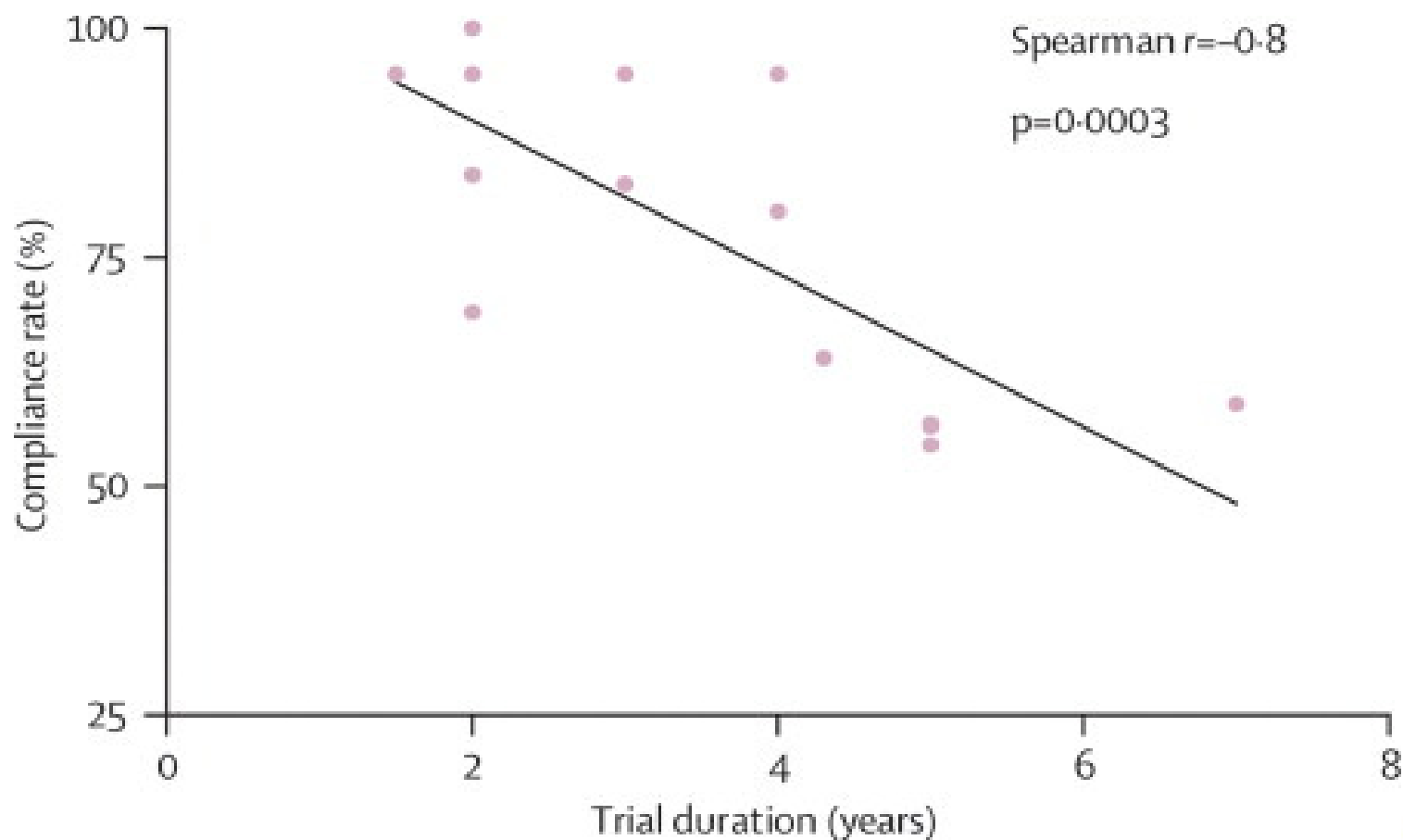
European Society of Hypertension
European Society of Cardiology

Journal of Hypertension 2007;25:1105-
1187





Diminution de l'observance avec la longueur des essais

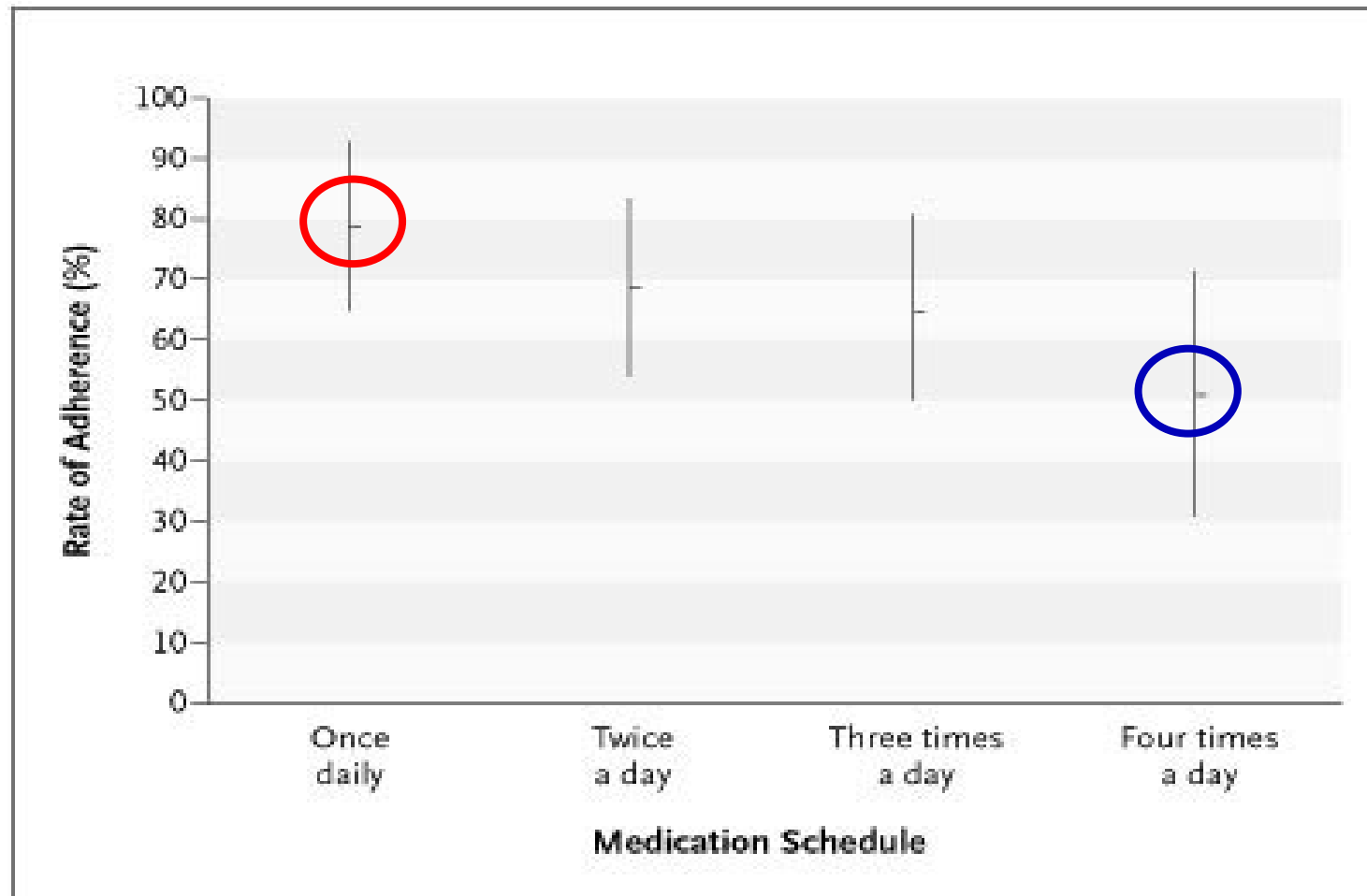


Tang *et al.* 2007 *Lancet* 370:657-666





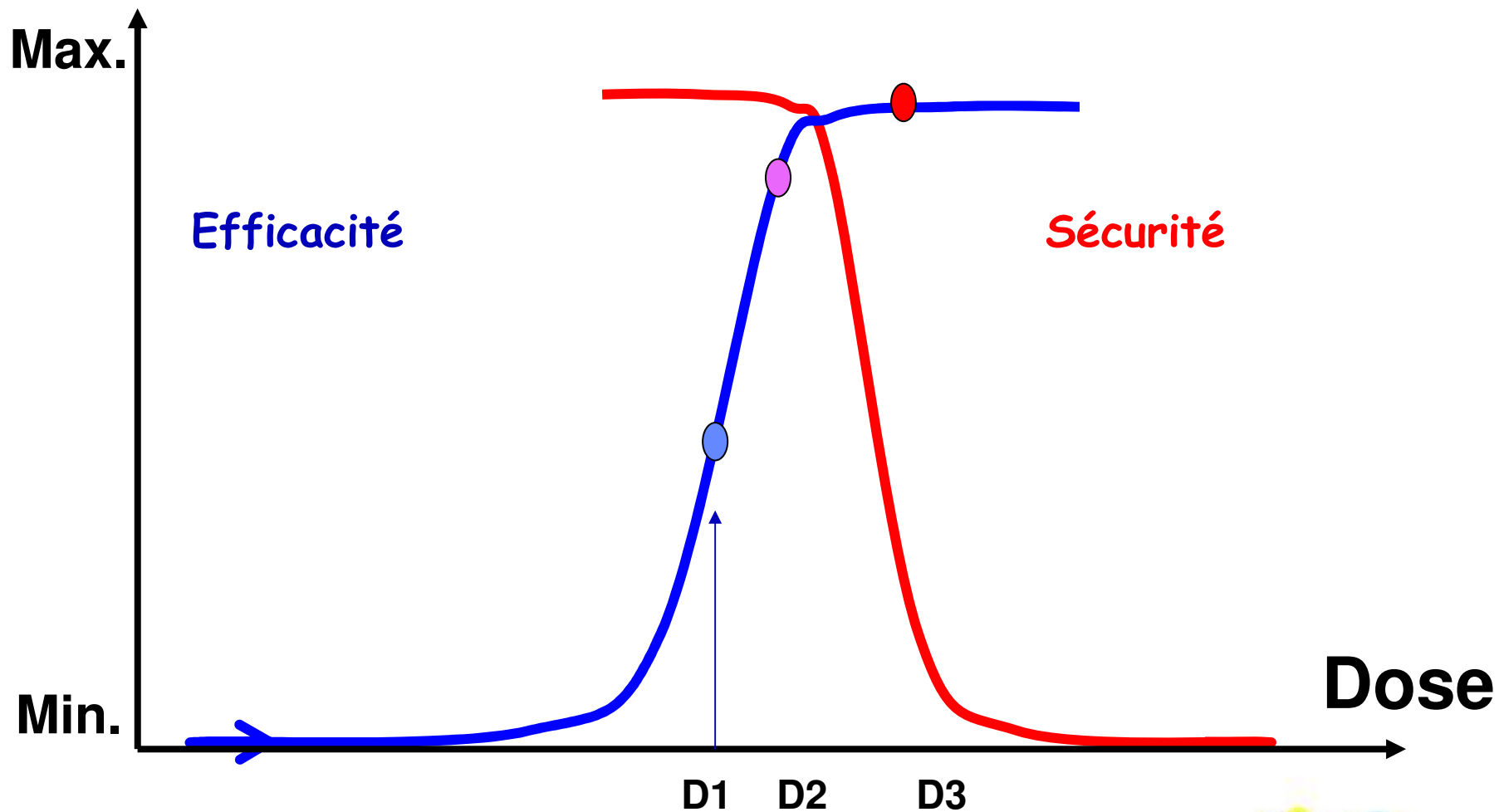
Importance de la posologie



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



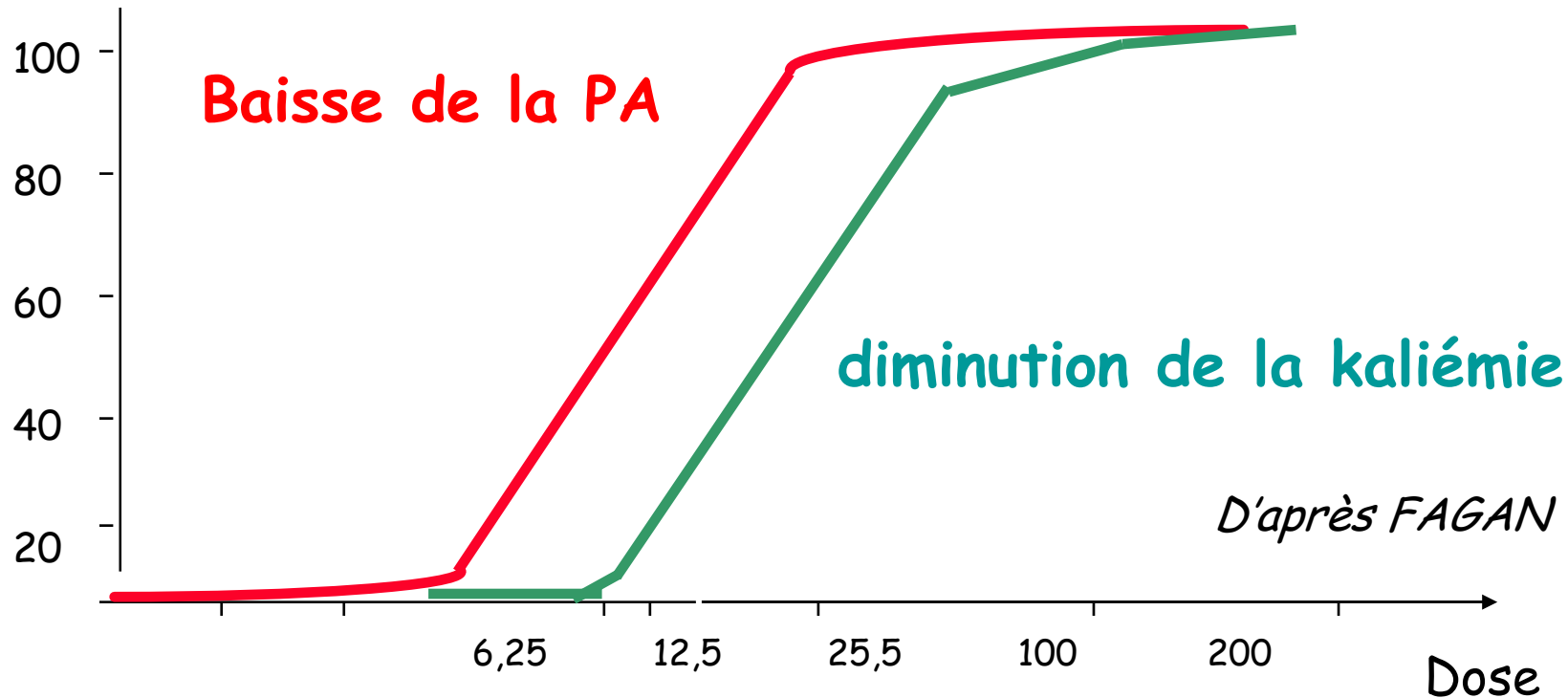
Tolérance dose-dépendante d'une monothérapie





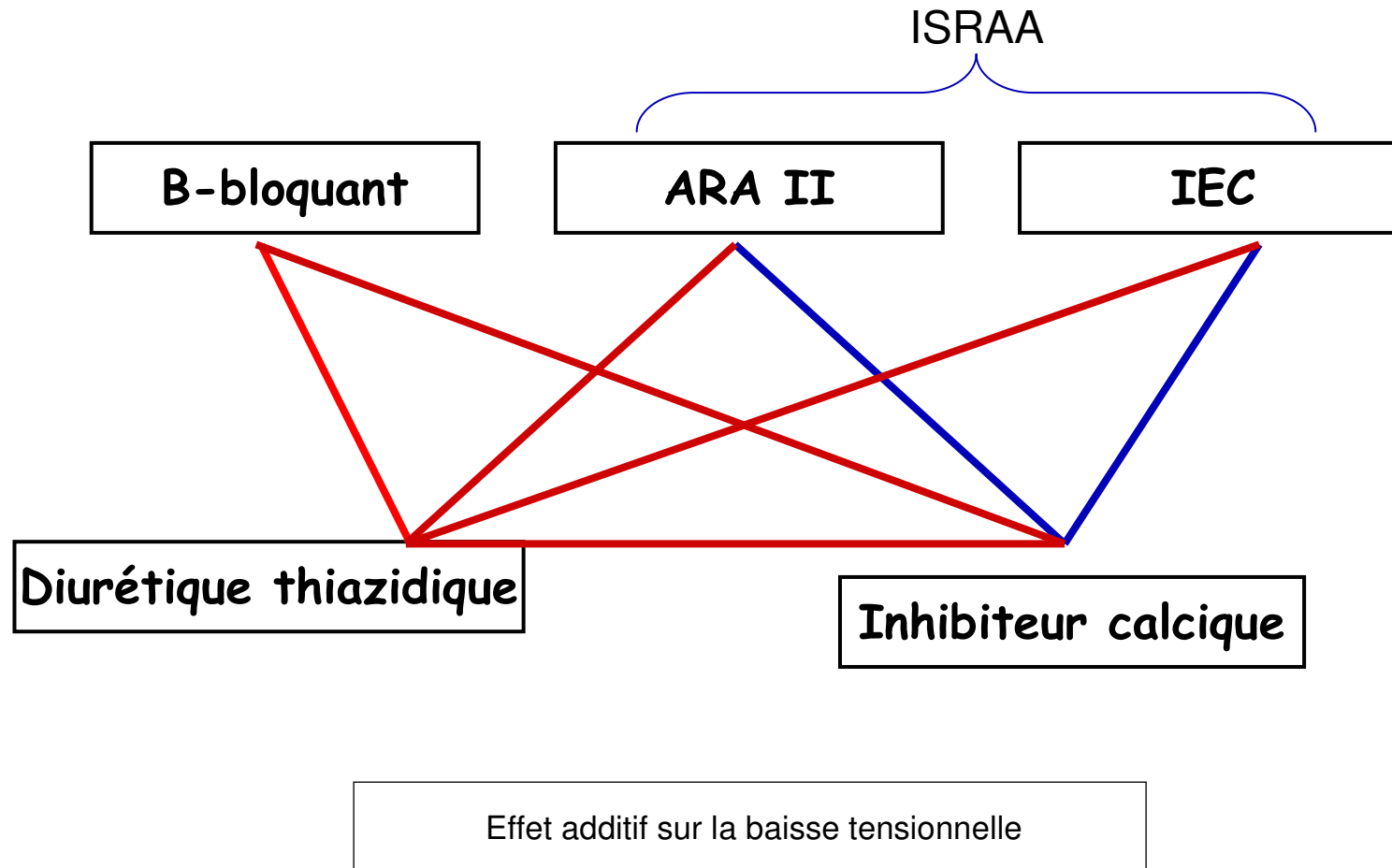
Tolérance dose-dépendante d'une monothérapie diurétique

Efficacité maximale (%)



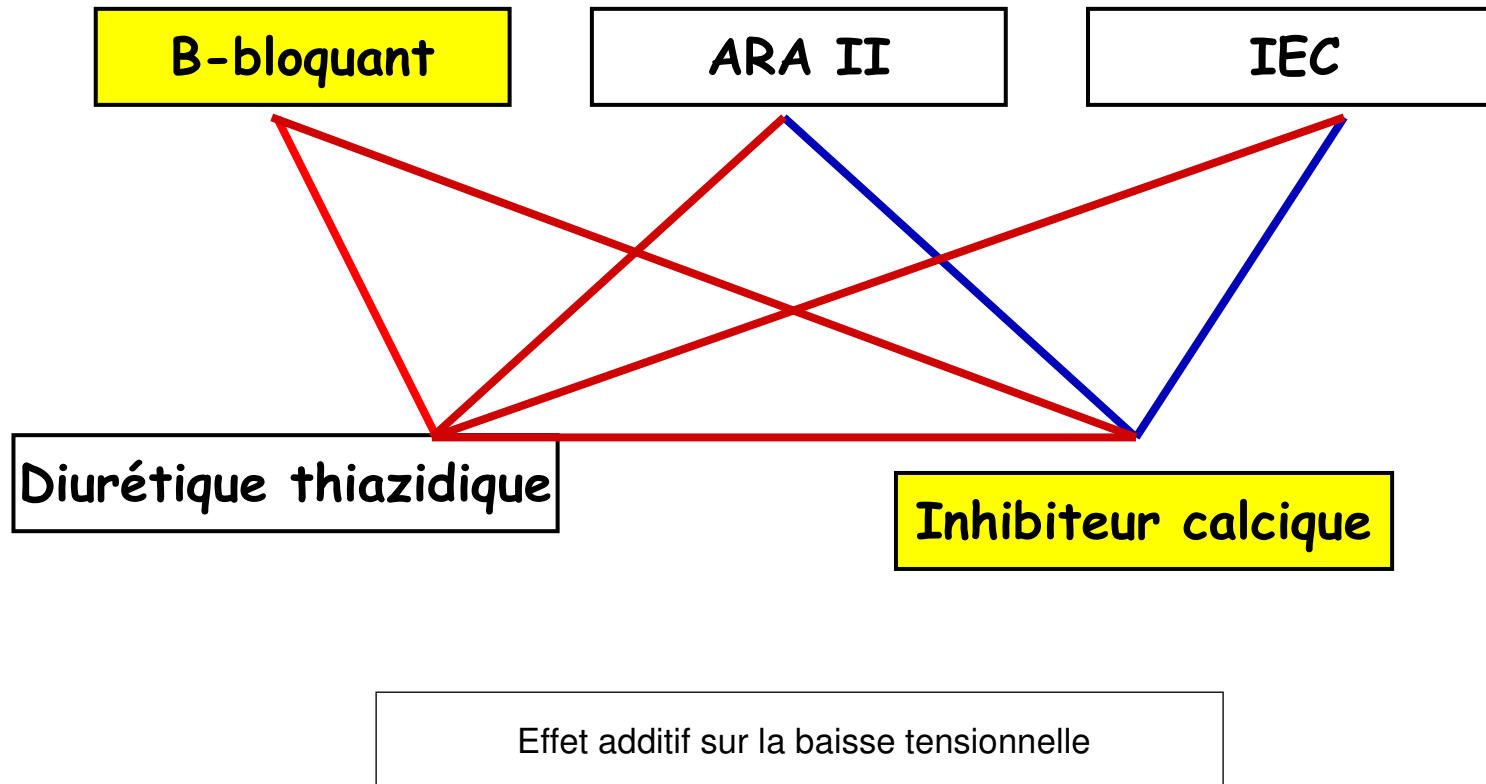


Stratégie thérapeutique



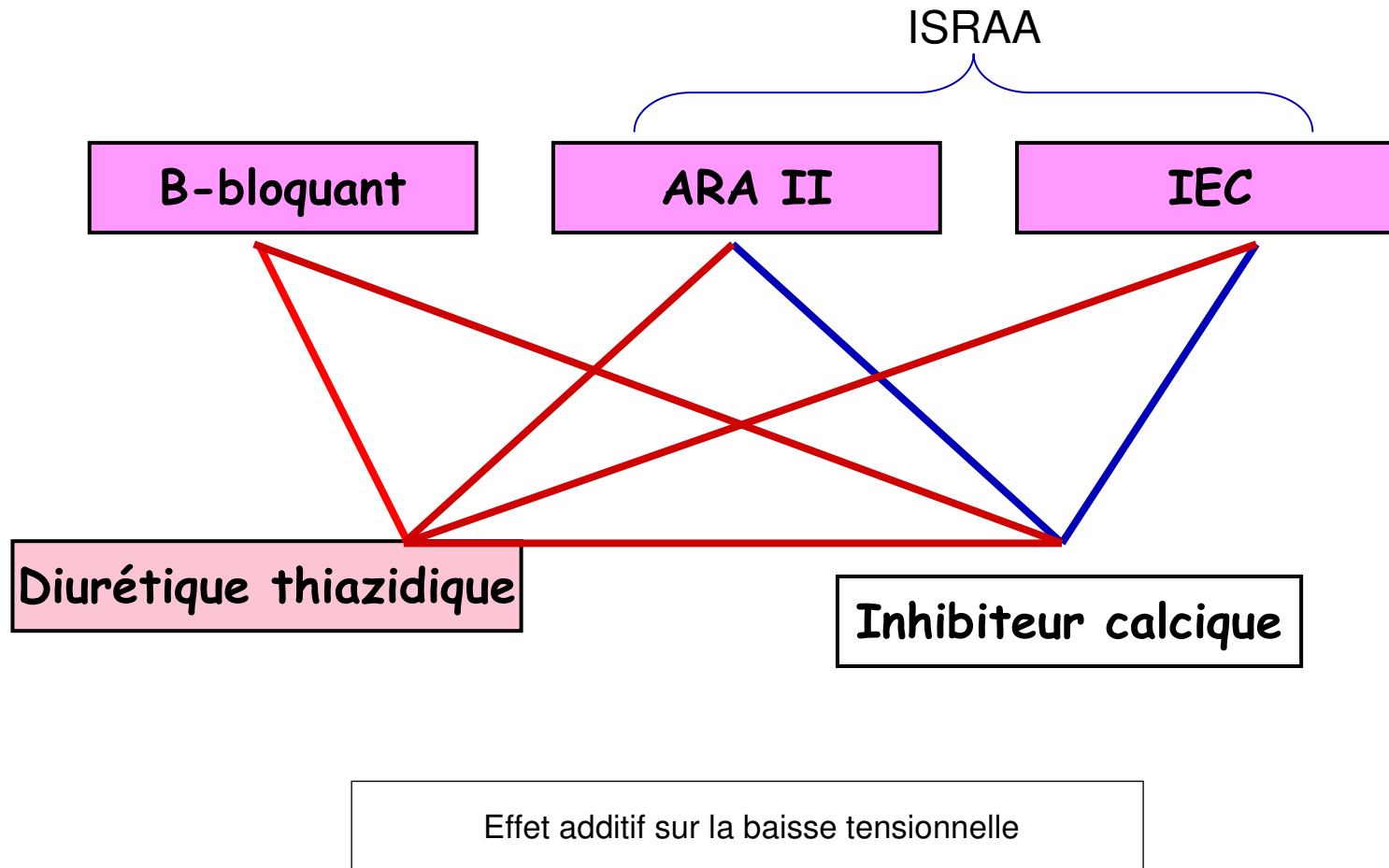


Stratégie thérapeutique 2007



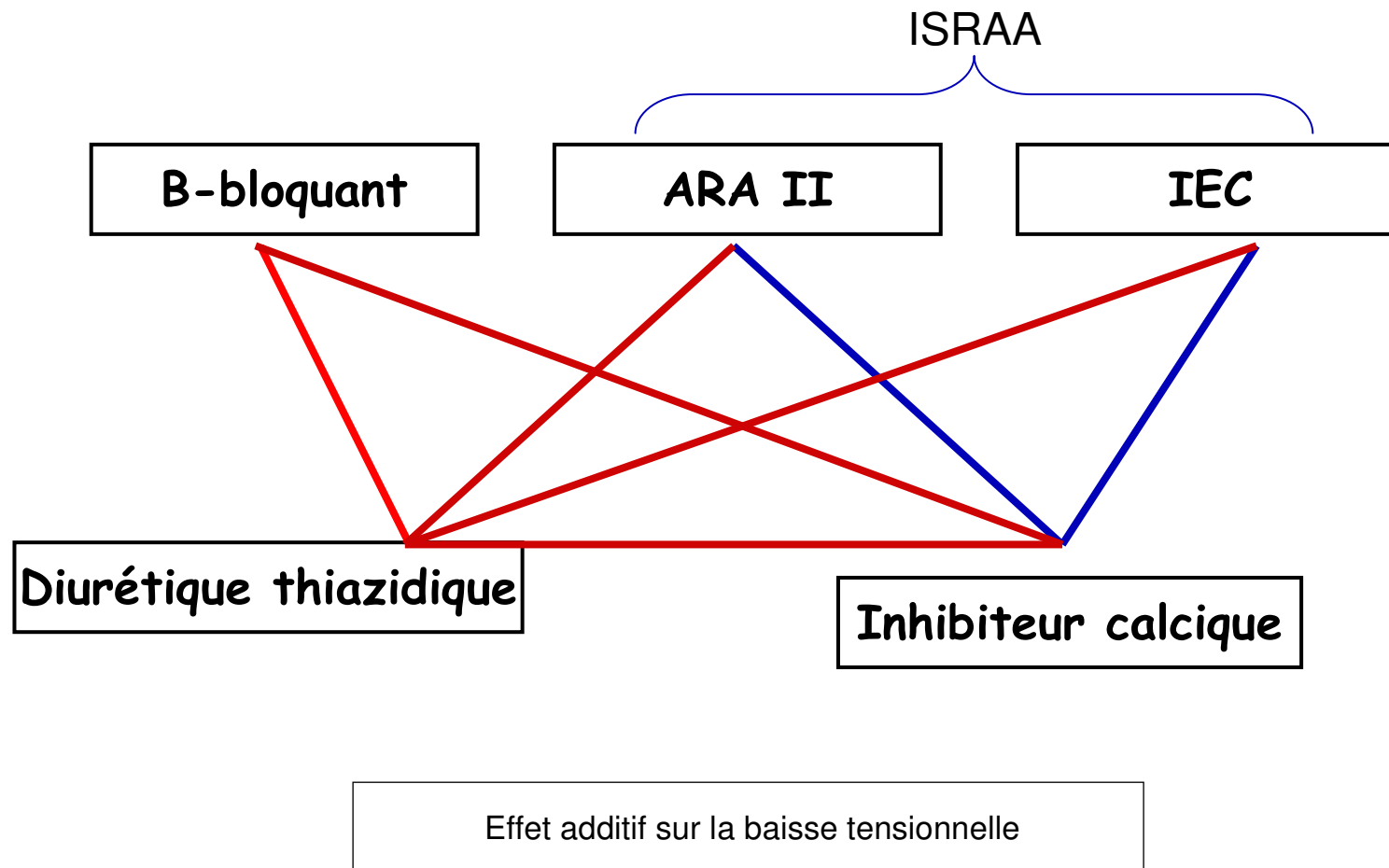


Stratégie thérapeutique 2007





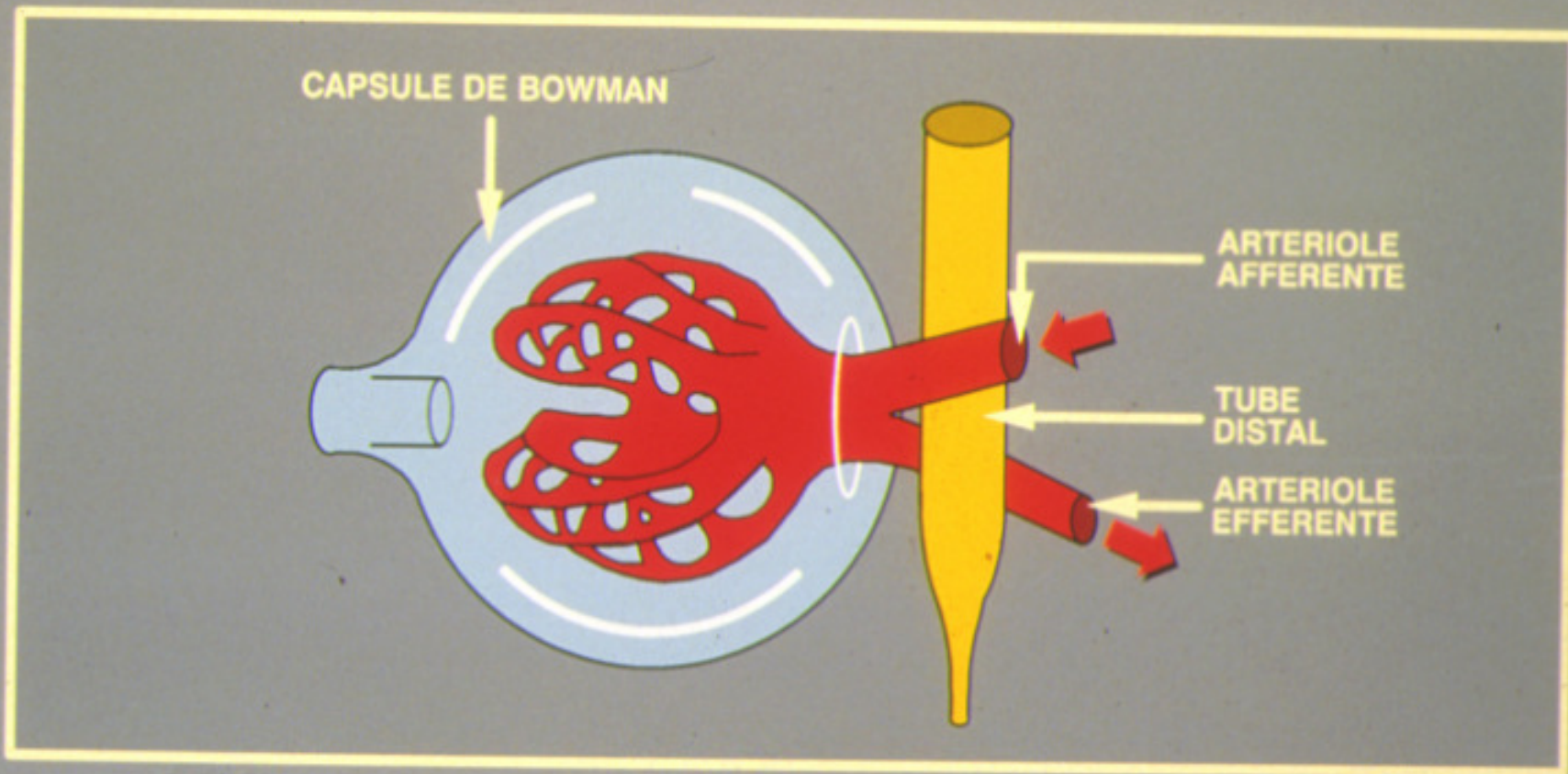
Stratégie thérapeutique 2007



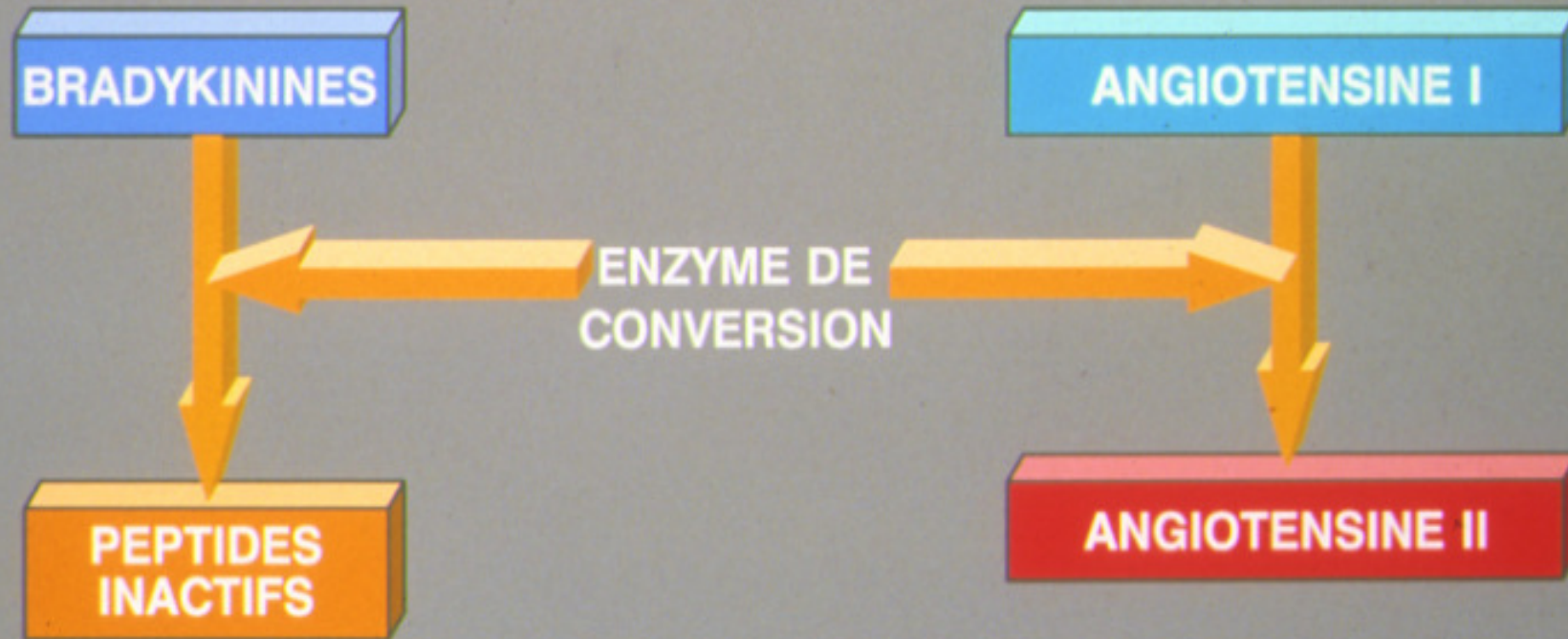
Les inhibiteurs du système rénine angiotensine

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

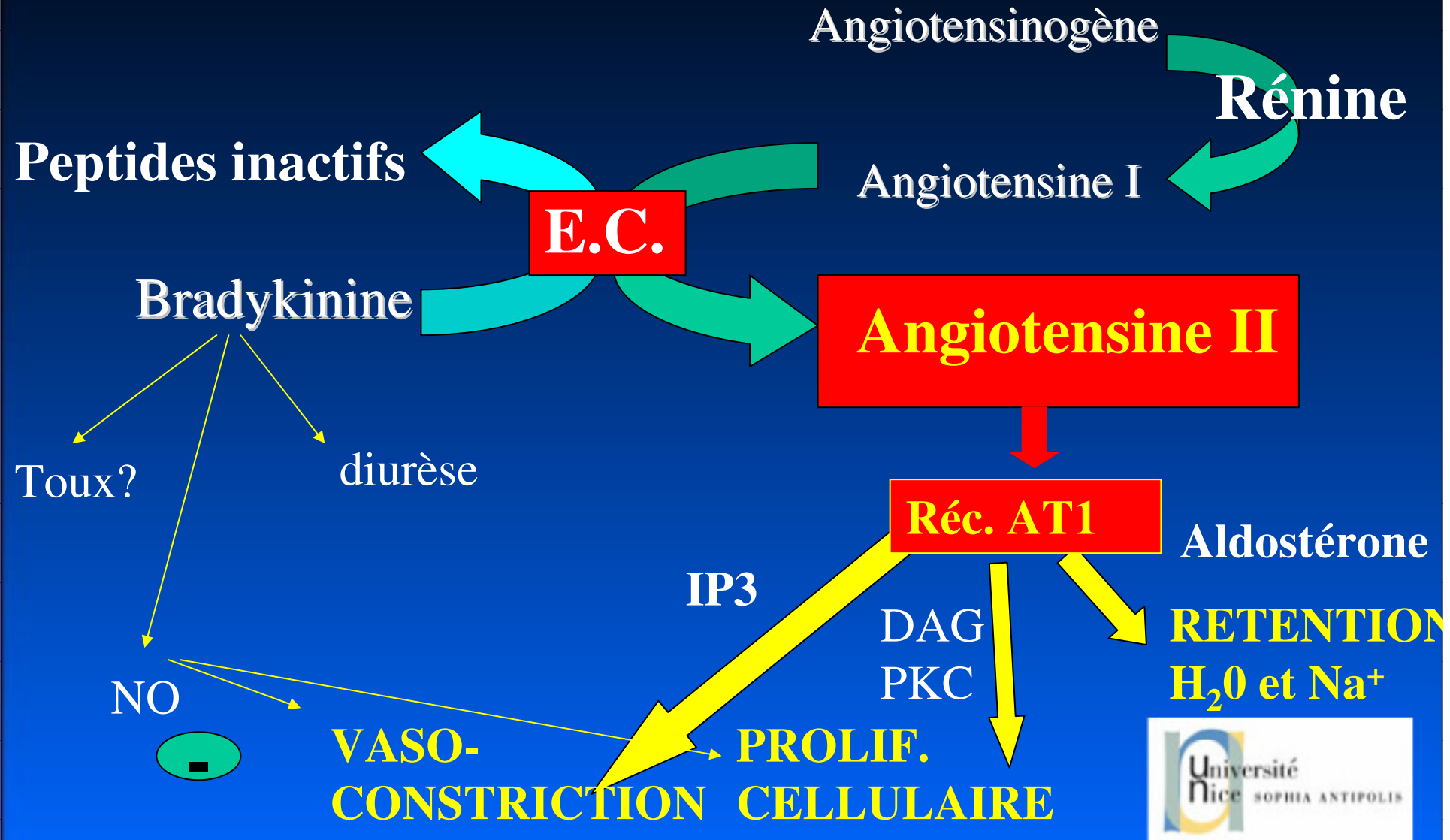
LOCALISATION



L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE I



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 : oedèmes angioneurotiques



Interactions médicamenteuses

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

Énalapril ou périndopril dans l'HTA

RENITEC[®] 20 mg

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

0.55 €/j

COVERSYL[®] 4 mg

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

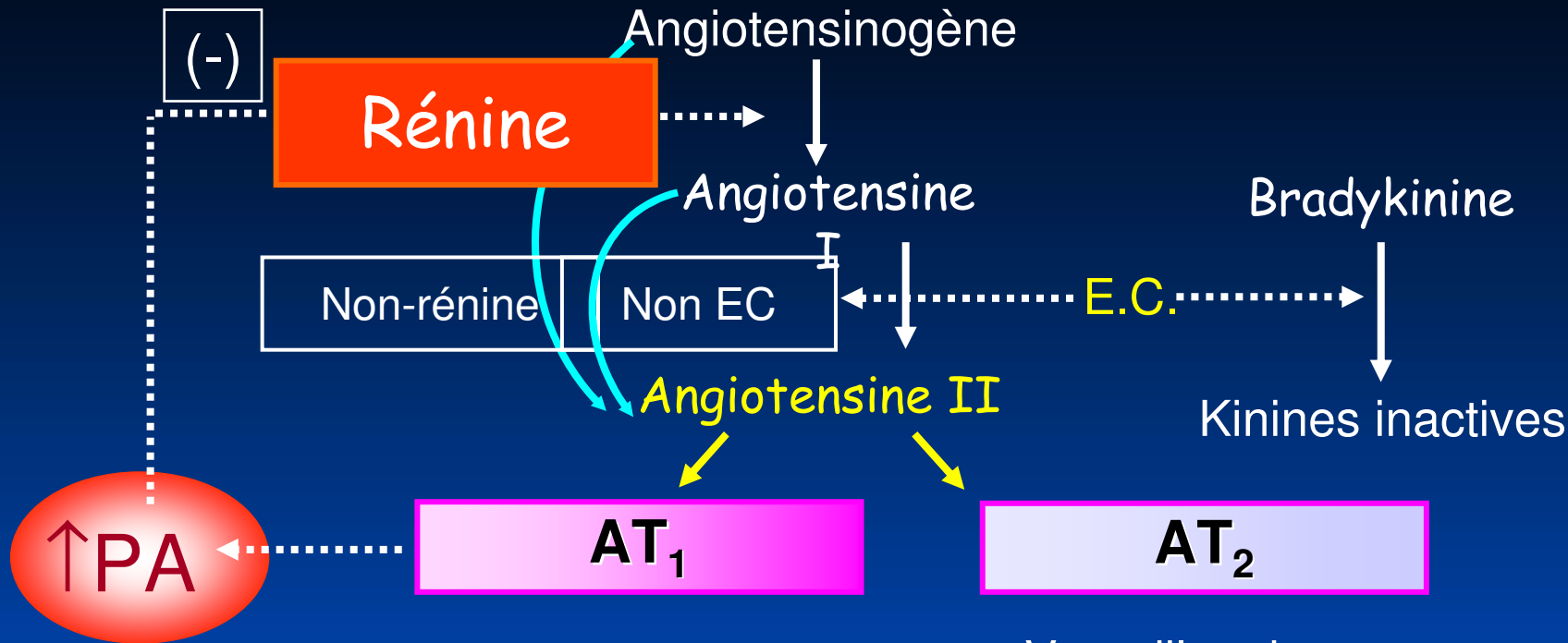
0.93 €/j

Coût de Traitement Journalier - IEC

		HAS*	CTJ réel produit	CTJ réel molécule
Captopril	Captolane		0,46	
	Lopril	0,33	0,37	0,29
	GNR		0,27	
Ramipril	Triatec		0,67	
	GNR	0,37	0,42	0,46
Benazepril	Briem		0,50	
	Cibacène	0,40	0,51	0,50
	GNR		0,35	
Quinapril	Acuitel		0,51	
	Korec	0,41	0,53	0,47
	GNR		0,38	
Imidapril	Tanapril	0,42	0,39	0,39
Moexipril	Moex	0,45	0,50	0,50
Enalapril	Renitec		0,37	
	GNR	0,47	0,41	0,40
Lisinopril	Prinivil		0,53	
	Zestril	0,47	0,44	0,40
	GNR		0,38	
Fosinopril	Fozitec	0,56	0,68	0,68
Zofénopril	Zofenil	0,57	0,61	0,61
Trandolapril	Odrik	0,63	0,69	0,69
Cilazapril	Justor	0,68	0,64	0,64
Perindopril	Coversyl	0,82	0,88	0,88

* 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

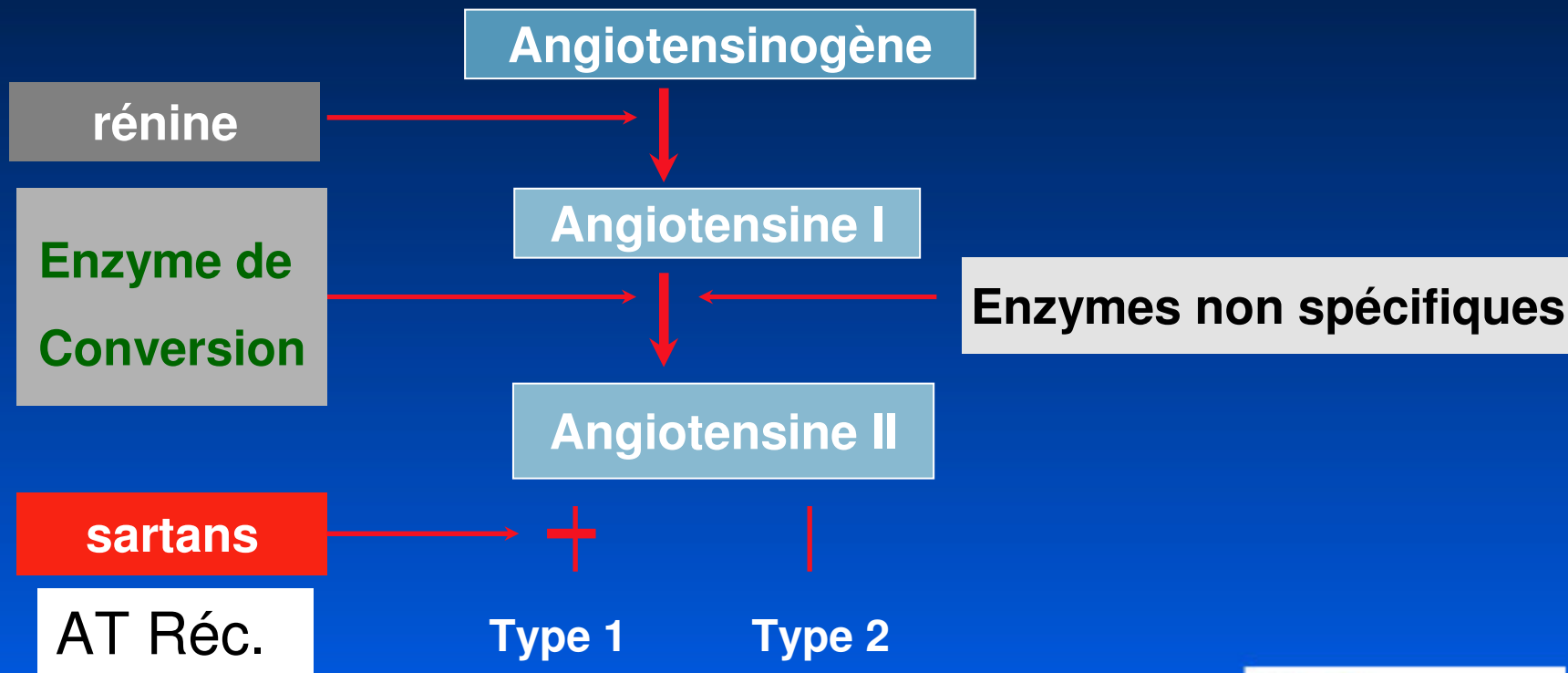


- Vasoconstriction
- Secréation d'Aldostérone
- Libération catécholamines
- Prolifération
- Hypertrophie

- Vasodilatation
- Inhibition de la croissance et de la différenciation cellulaire
- Apoptose

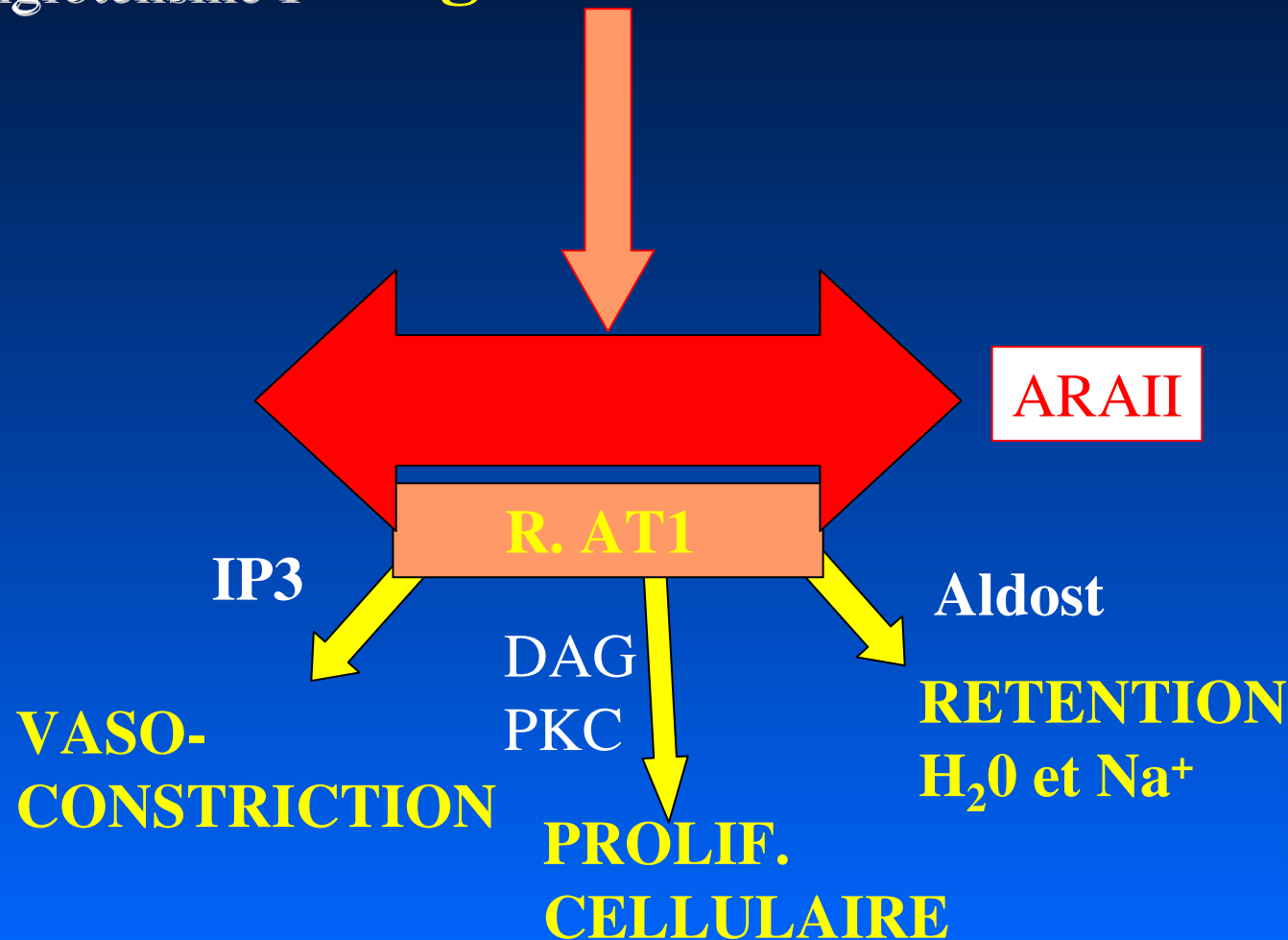
Ellis ML et al. *Pharmacotherapy*. 1996;16:849-860.
Carey RM et al. *Hypertension*. 2000;35:155-163.

Inhibition du SRA par les ARAII (sartans)

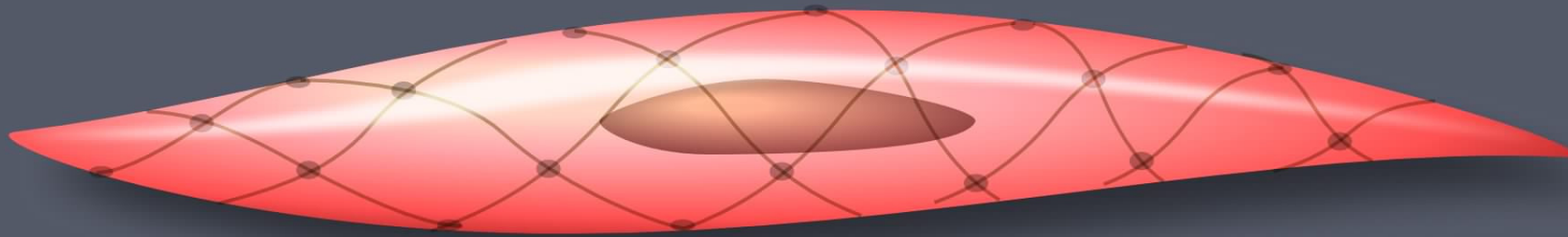


Les inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine II (ARA 2)

Angiotensine I **Angiotensine II**

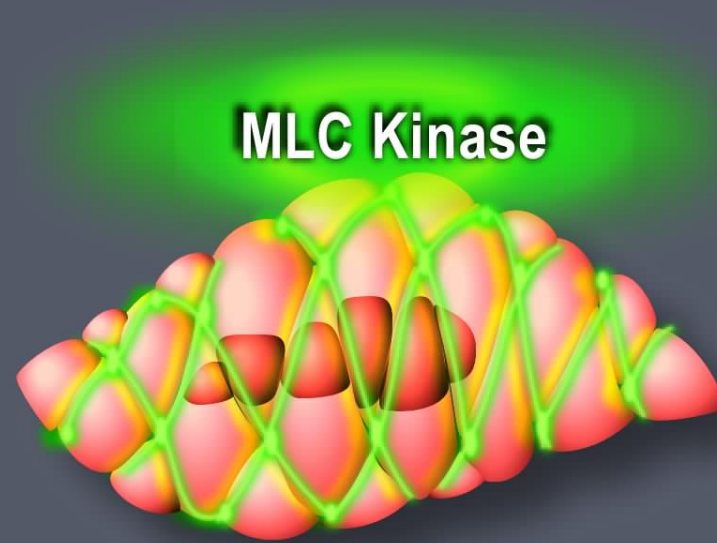


Smooth muscle cell



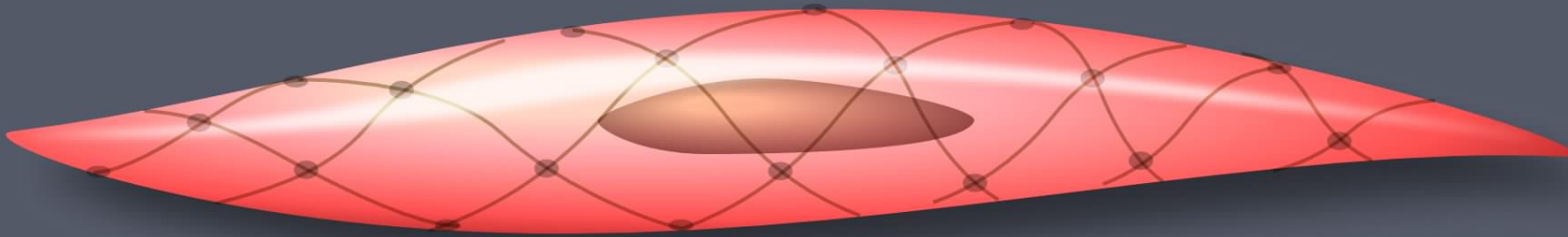
Somlyo & Somlyo 1997

Contraction



Relaxation

MLC Phosphatase

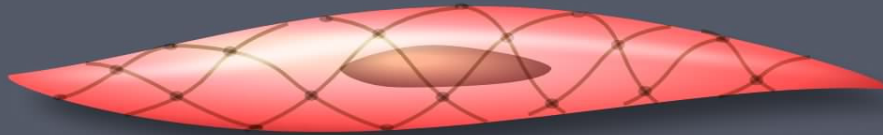
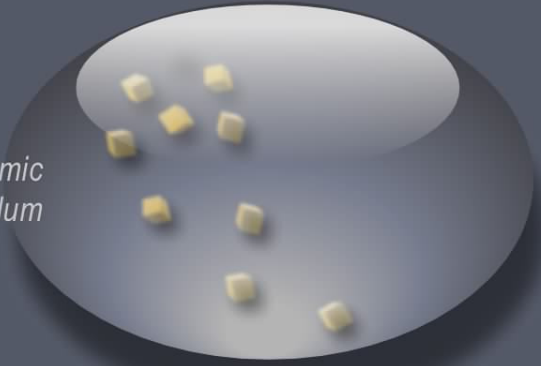


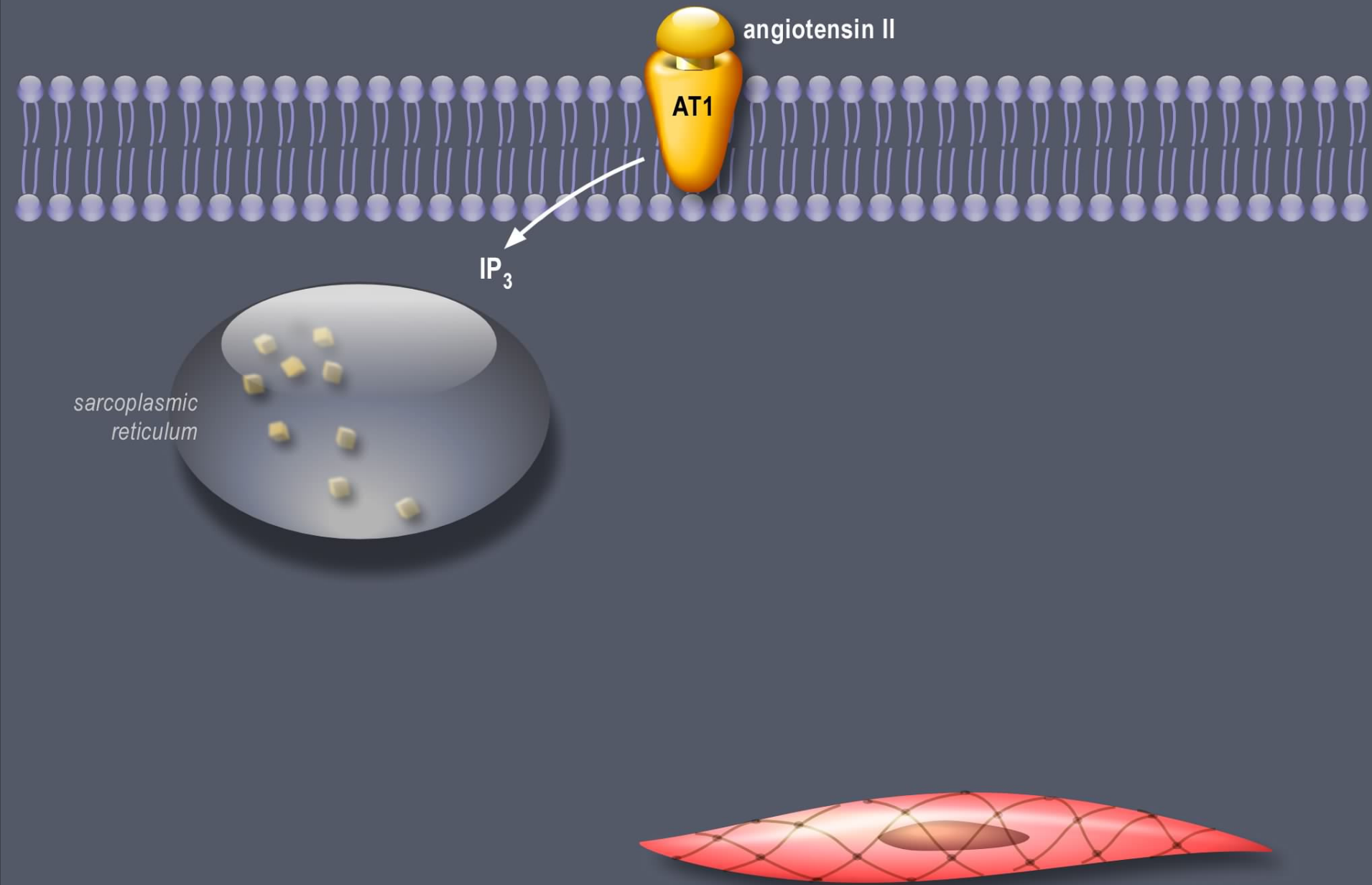
angiotensin II

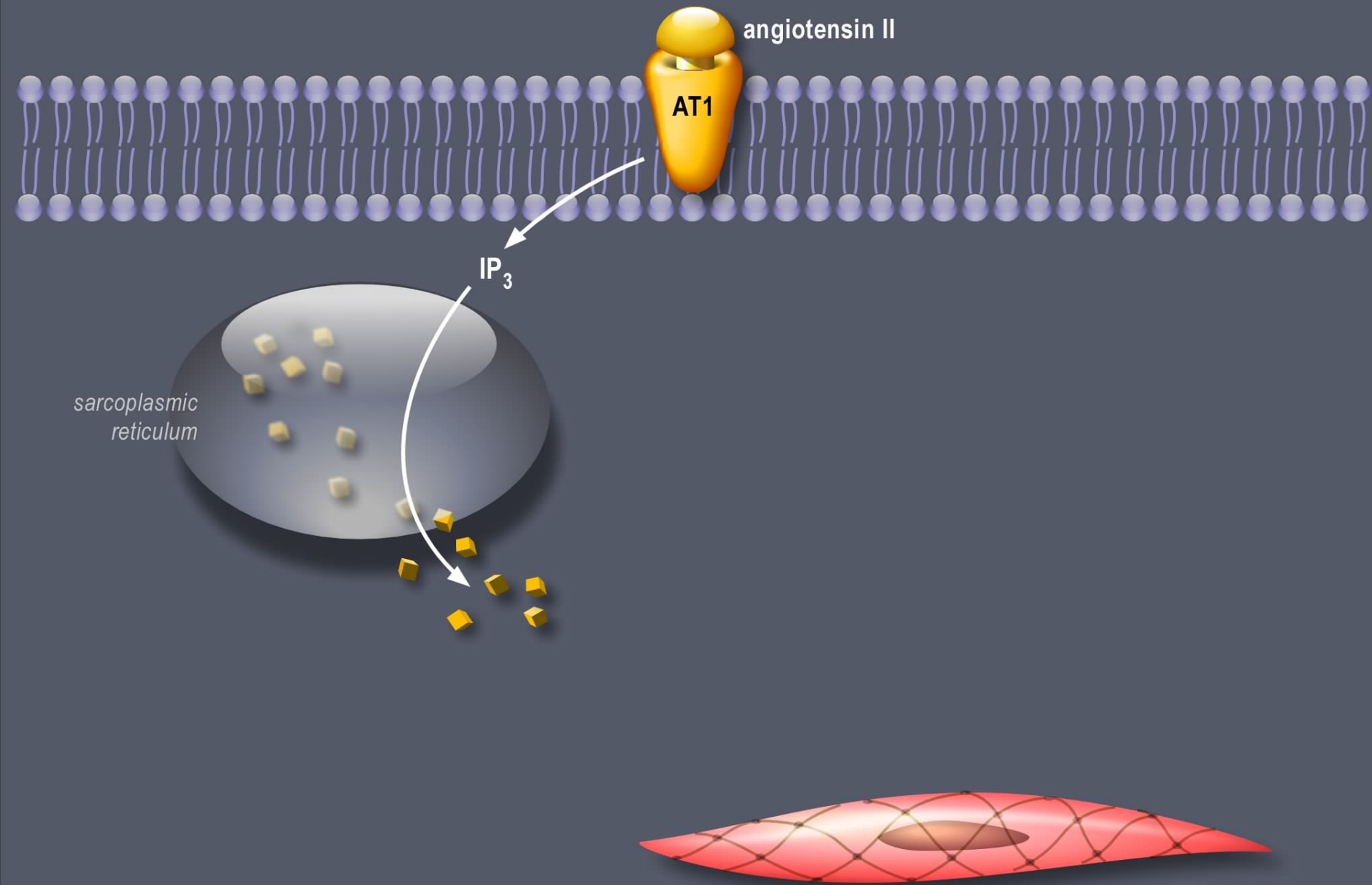


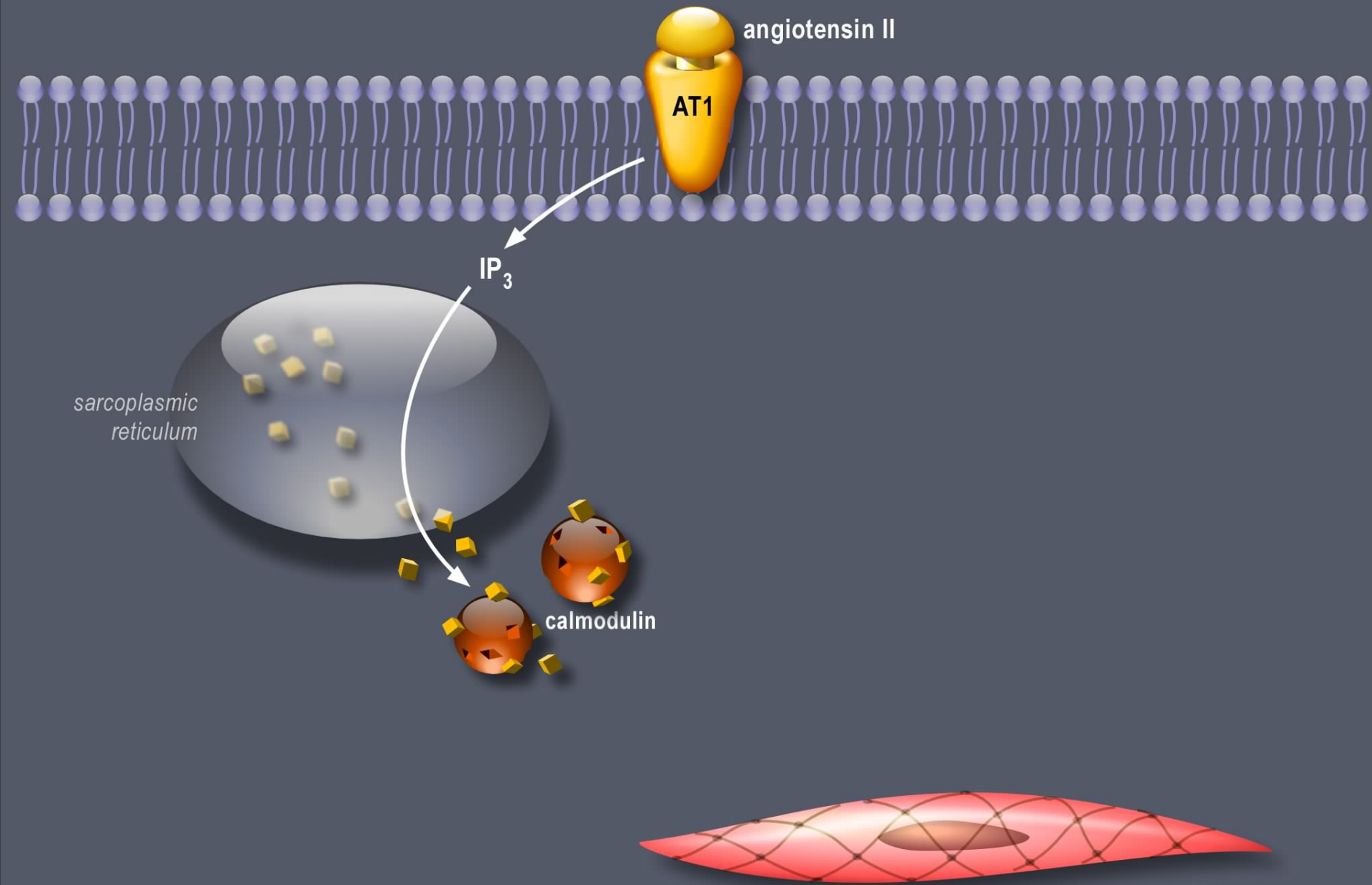
AT1

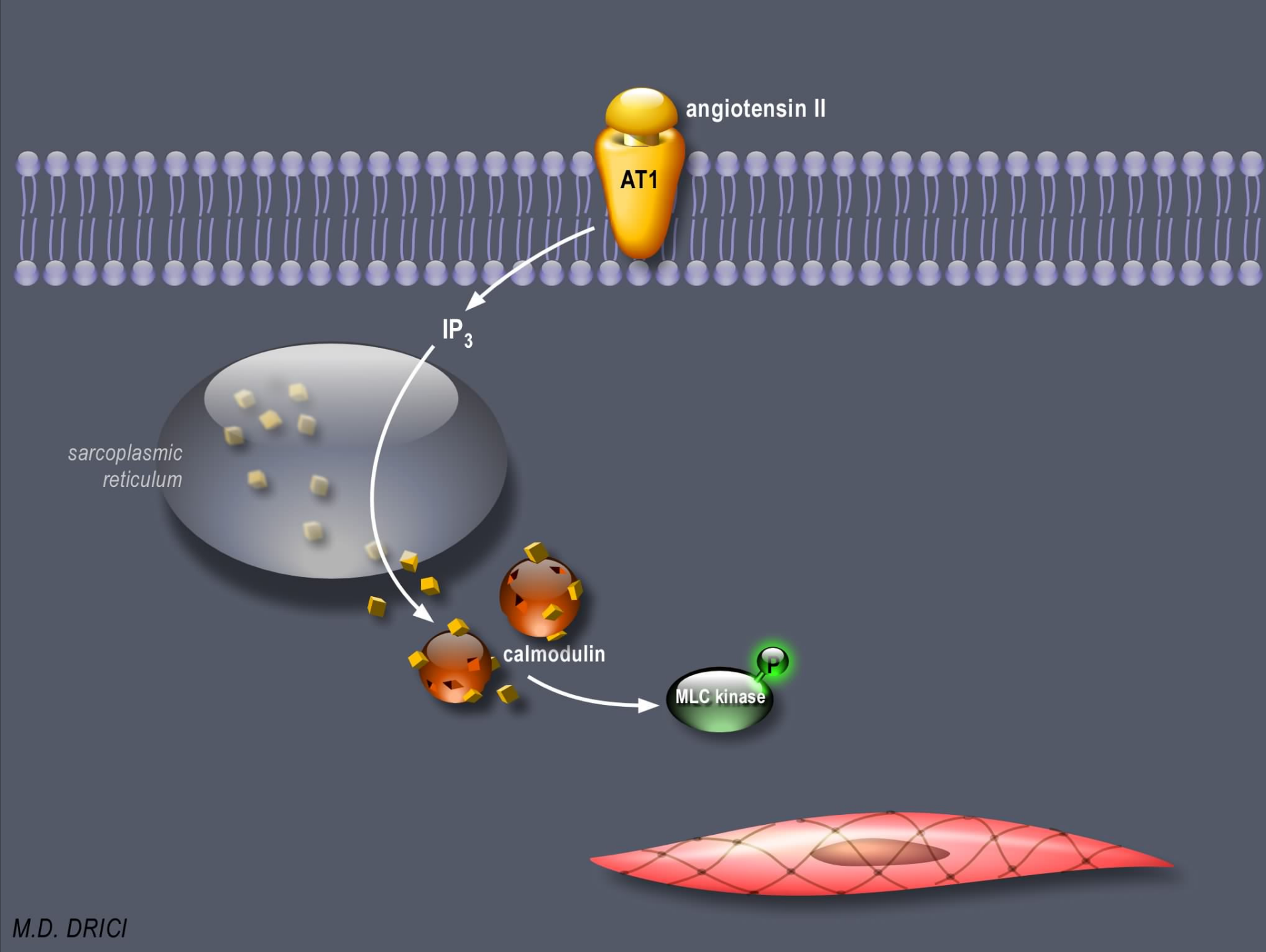
sarcoplasmic
reticulum

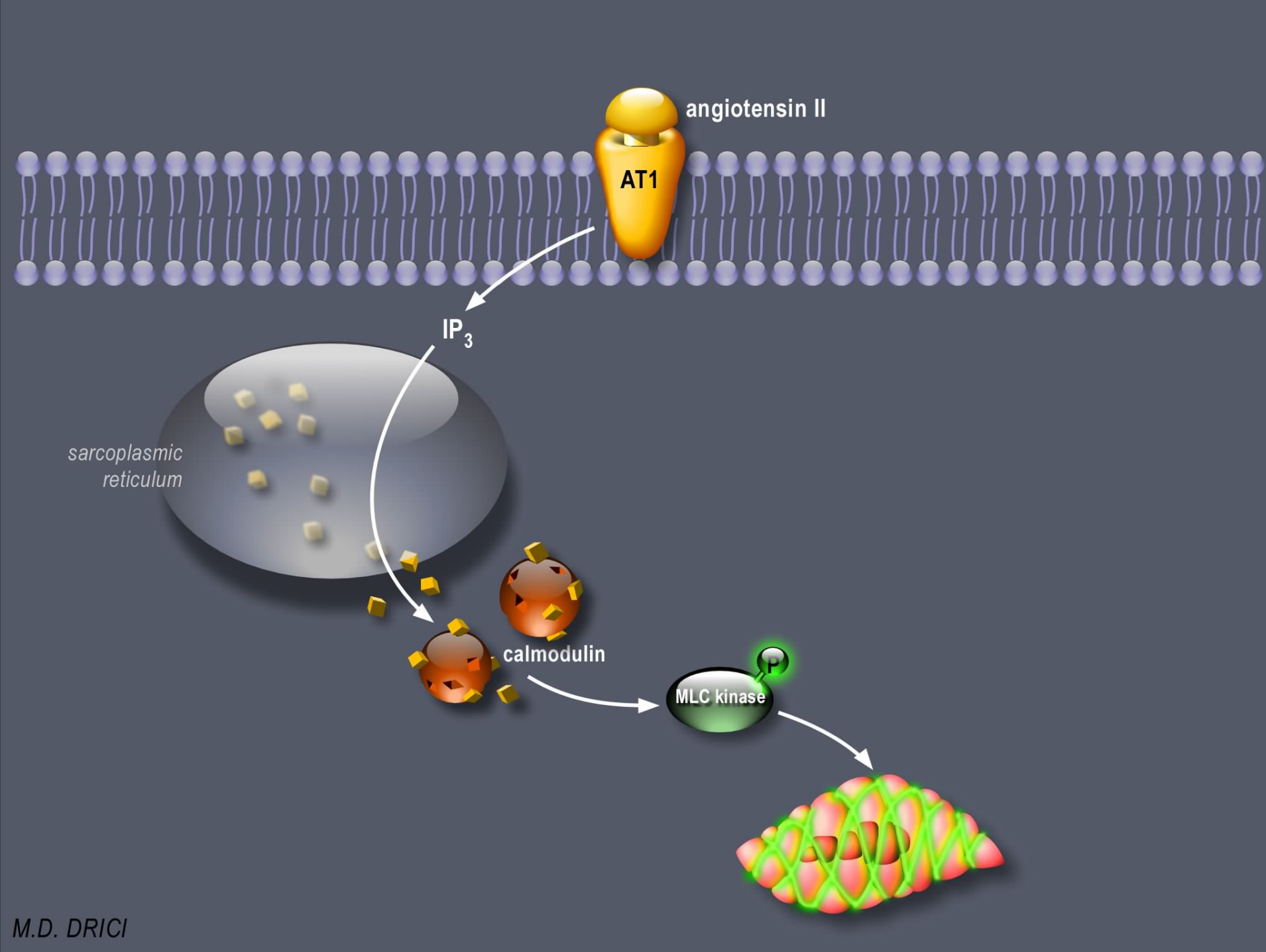




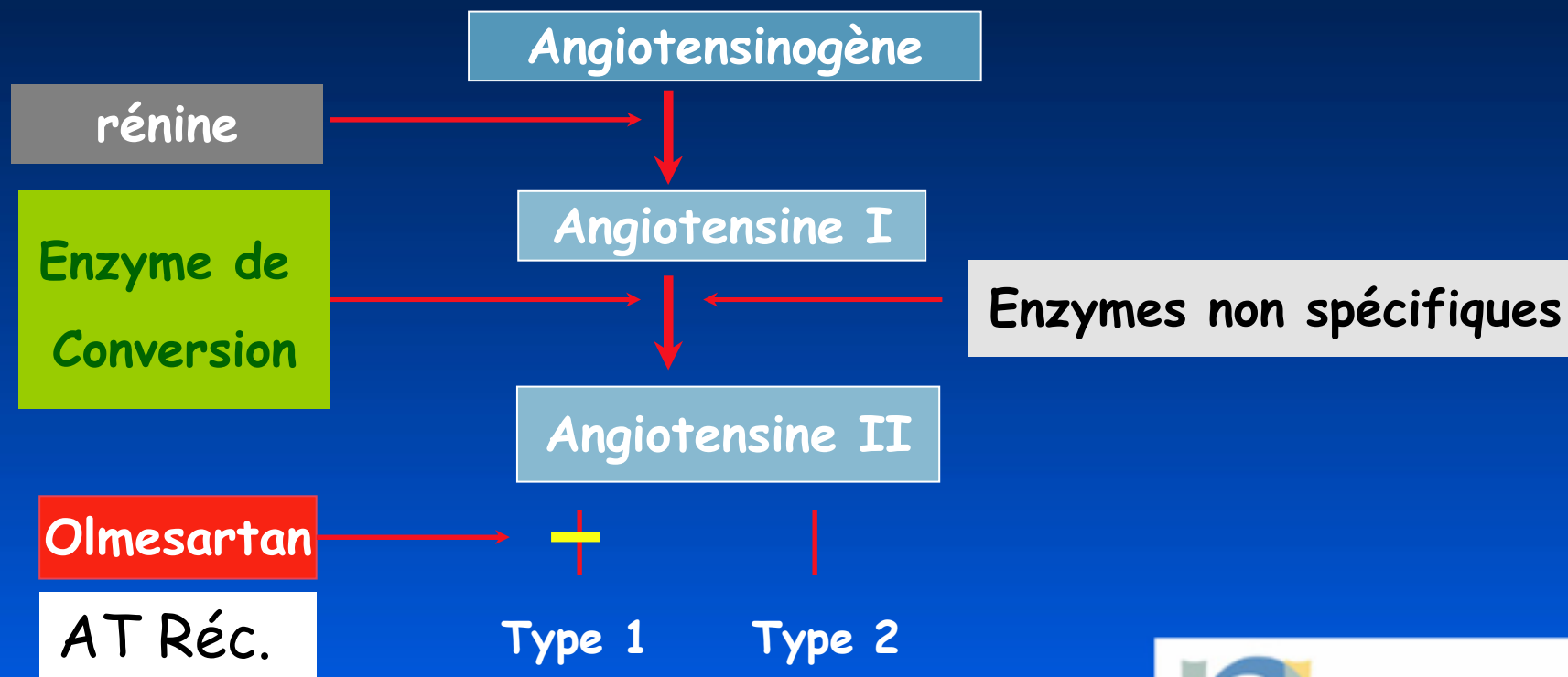




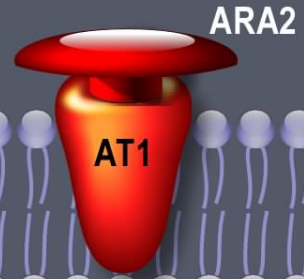




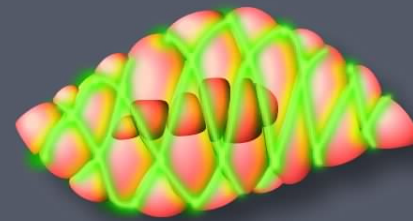
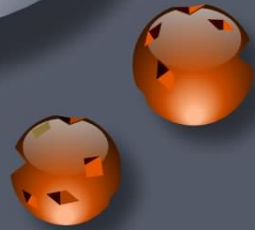
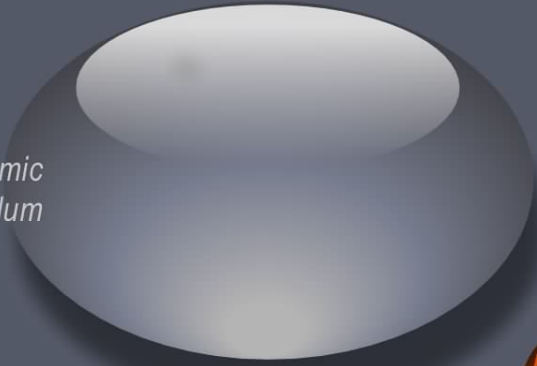
Inhibition directe et spécifique des récepteurs AT1



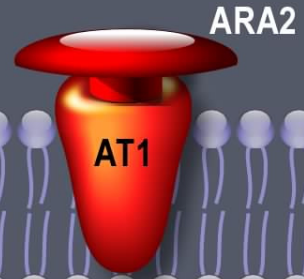
Mode d'action des ARA 2



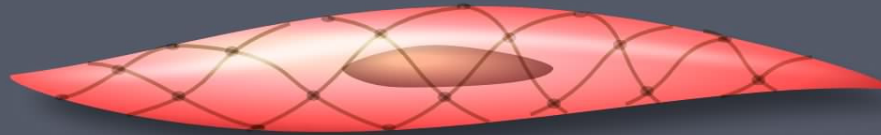
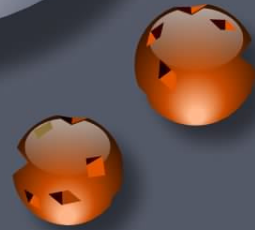
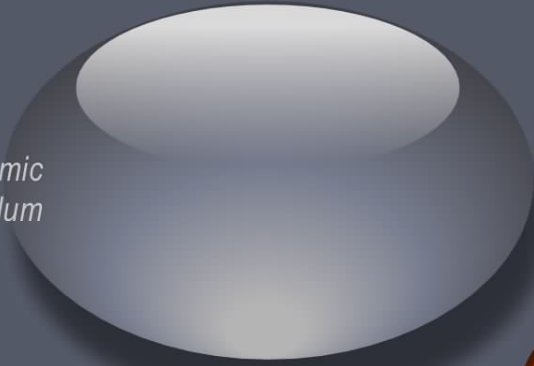
sarcoplasmic
reticulum

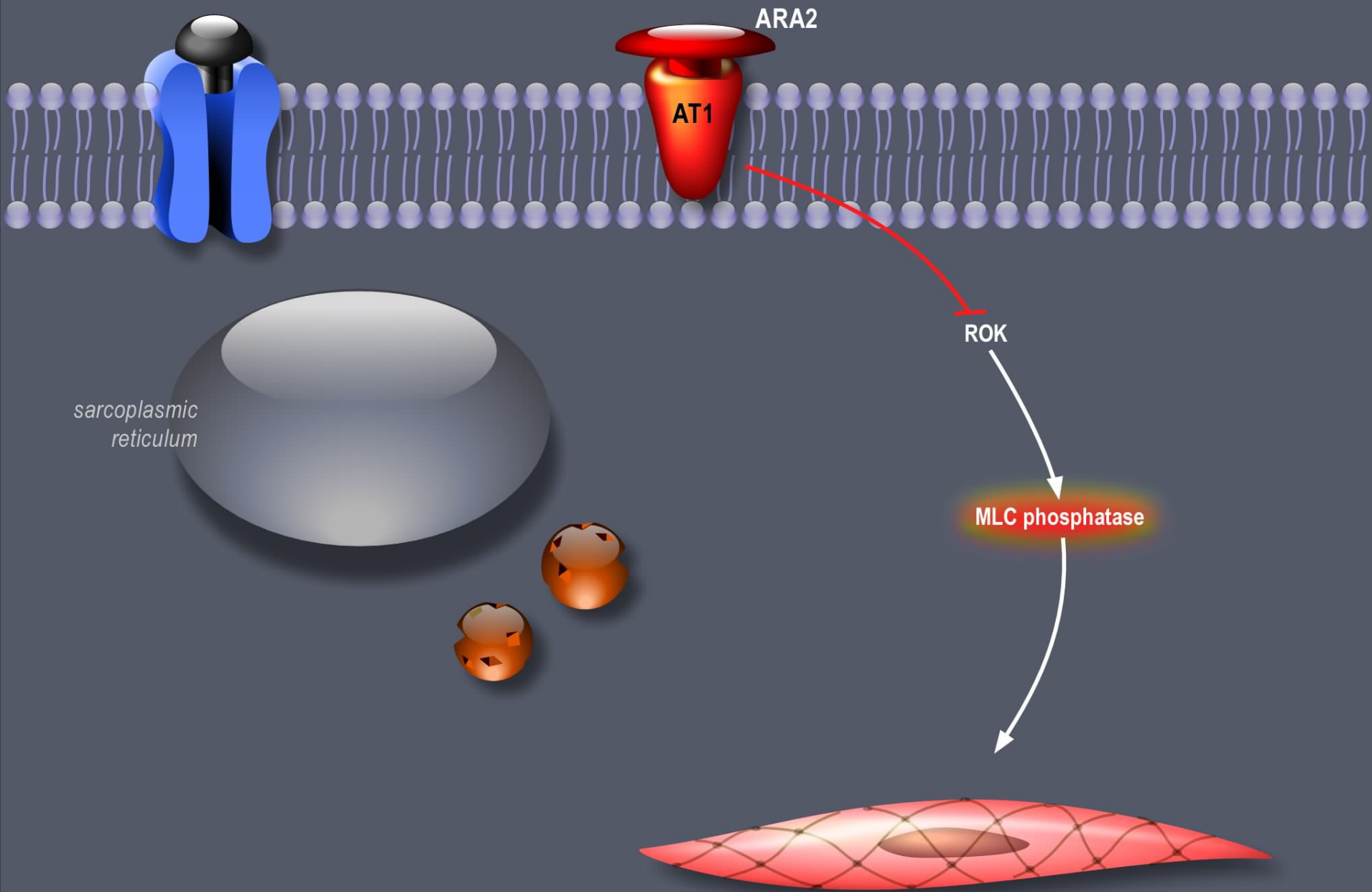


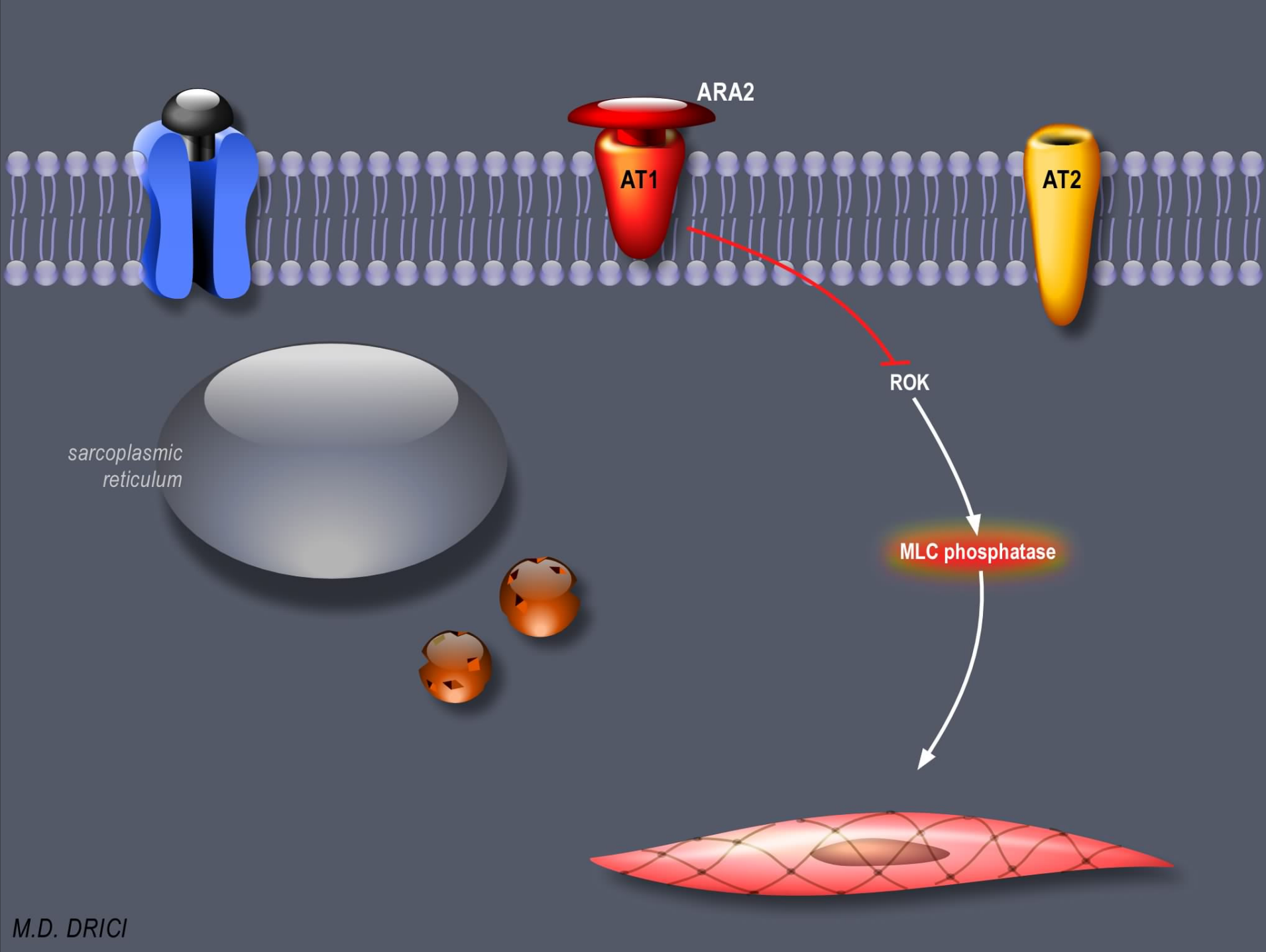
vasodilatation

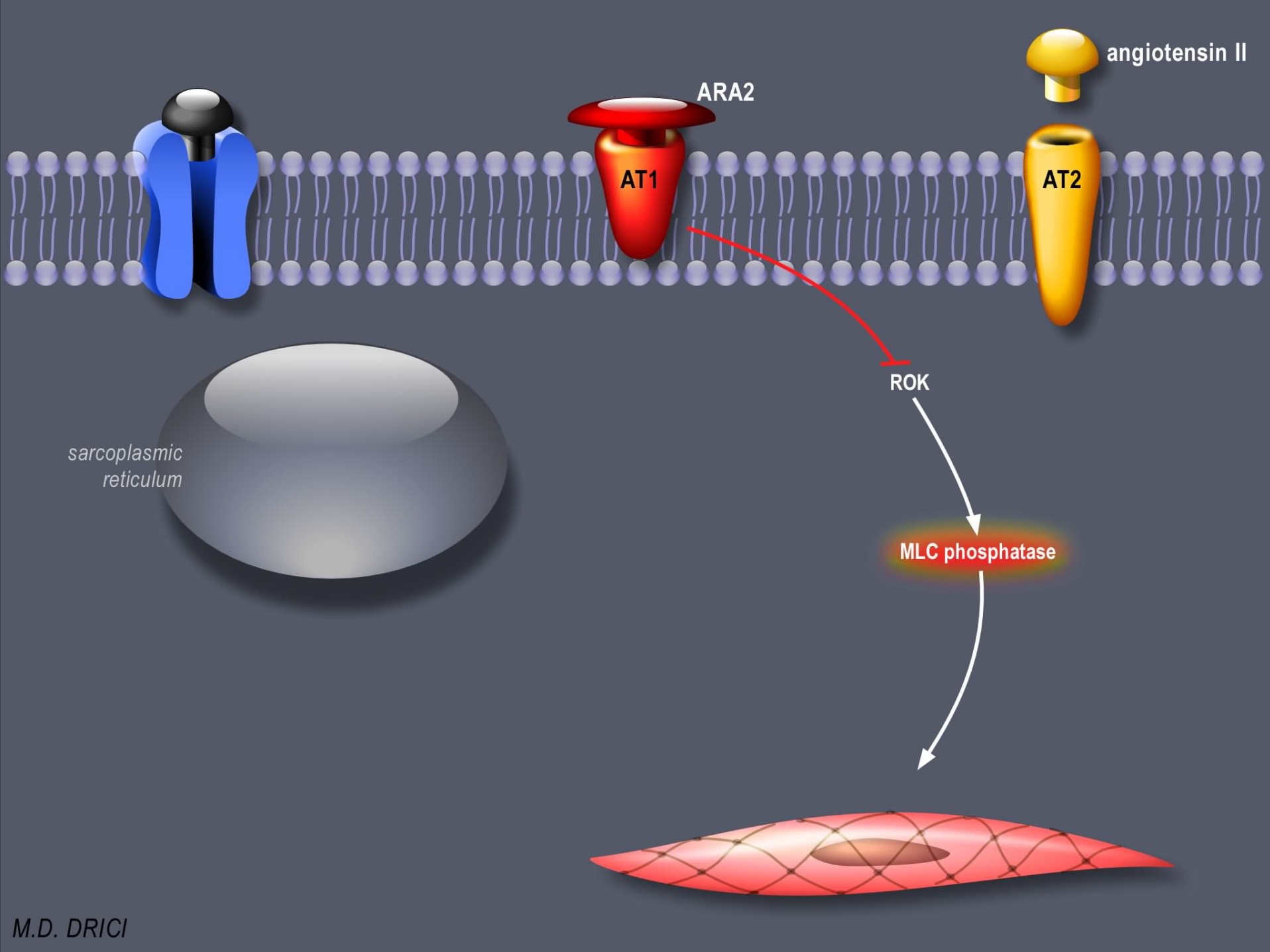


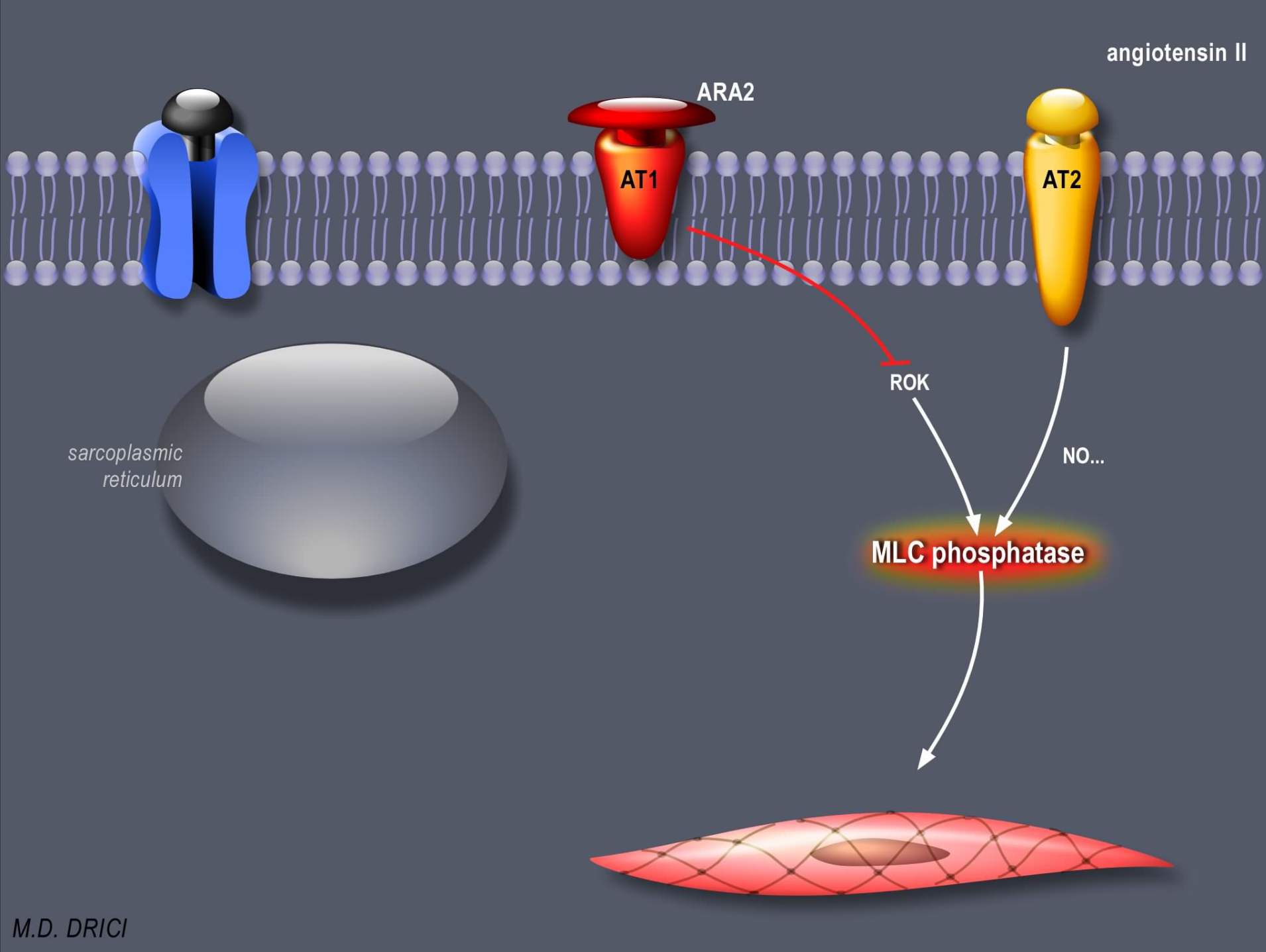
sarcoplasmic
reticulum



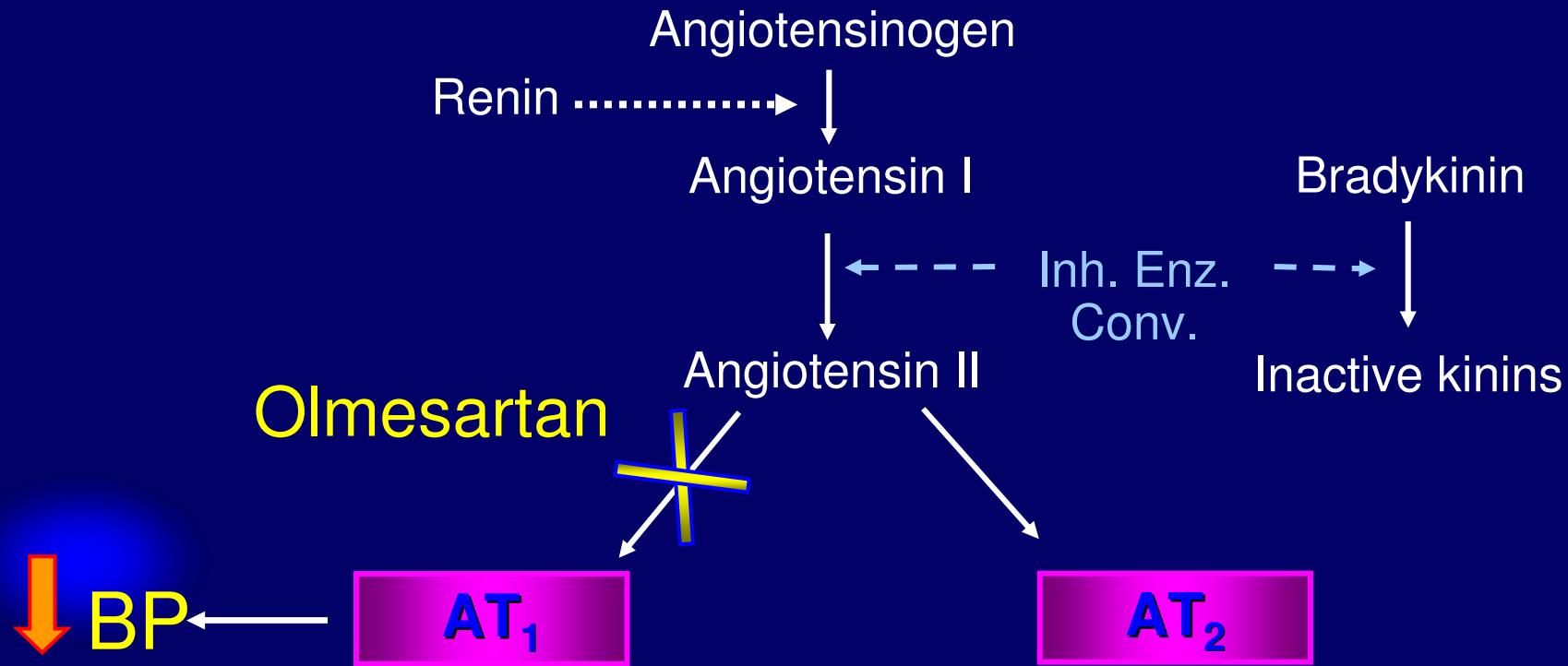






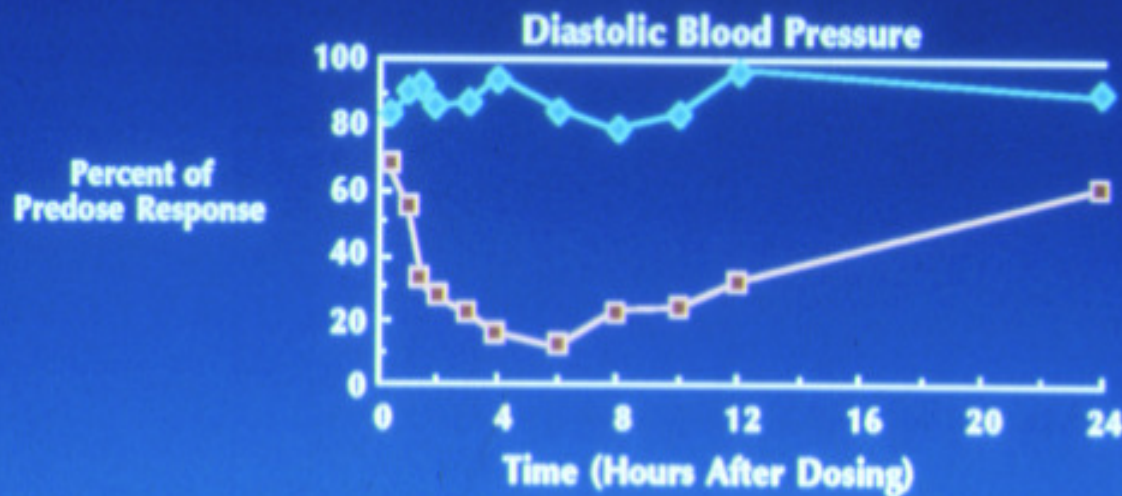
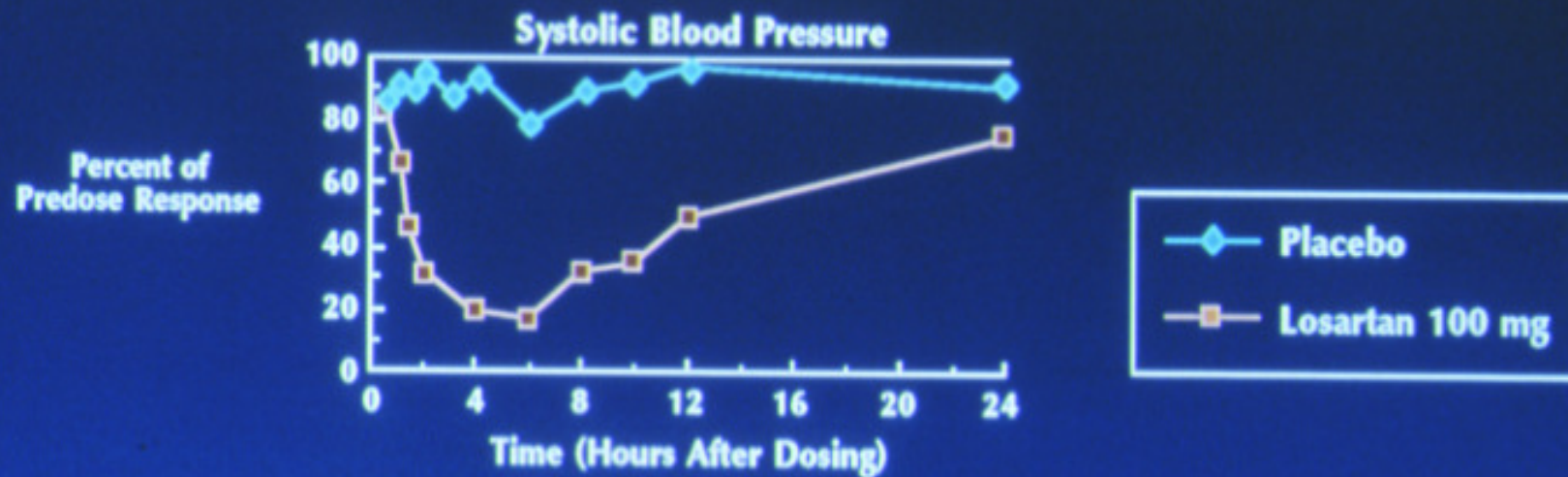


Effet de l'olmesartan Sur le SRAA



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



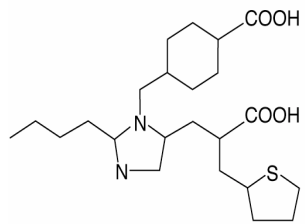
Nelson, E.B. et al., Clinical Profile of the First Angiotensin II (AT-1 Specific) Receptor Antagonists, *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, Second Edition, edited by J.H. Laragh and B.M. Brenner, Raven Press, Ltd., New York, 1995, 2895-916

Les ARA2 ou « Sartans »

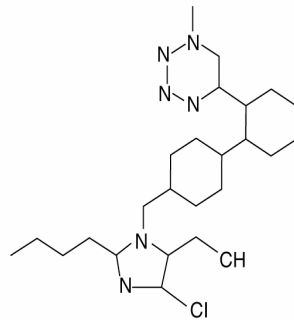
DCI - Spécialité	Doses	Grossesse	N
Losartan - Cozaar®	50-100mg	CI	1
Candésartan - Atacand®	4-16	CI	1
Valsartan - Tareg®	40-80	CI	1
Irbésartan - Aprovel®	75-300	CI	1
Eprosartan - Teveten®	600	CI	2
Telmisartan - Micardis®	40-80	CI	1
IEC		CI	

Structures chimiques

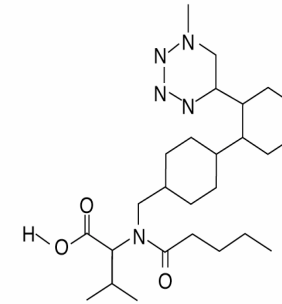
Eprosartan



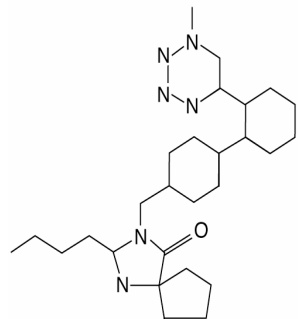
Losartan



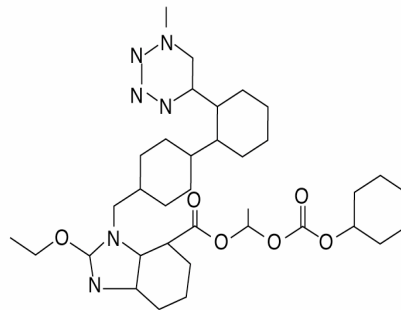
Valsartan



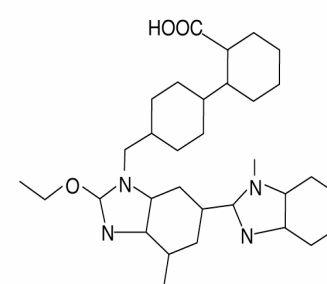
Irbesartan



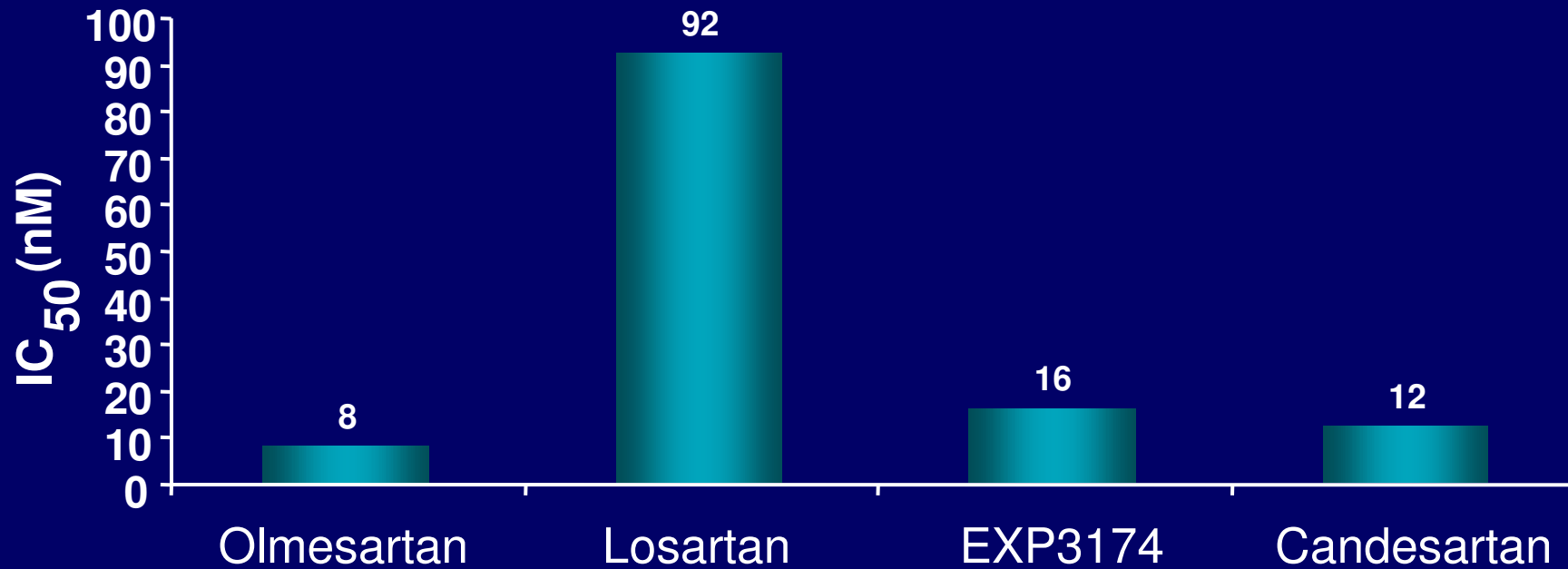
Candesartan



Telmisartan

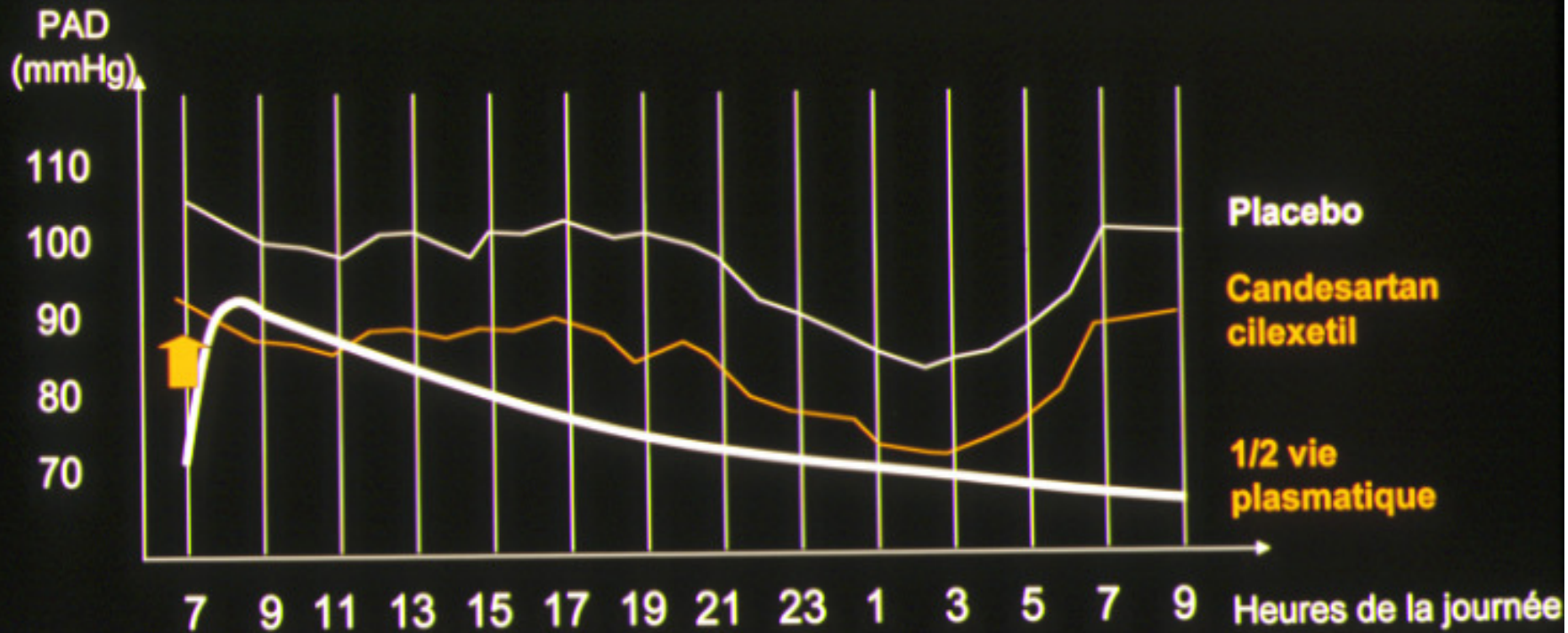


AT1 Receptor Binding Affinity



Candesartan cilexetil :

pharmacodynamie profil tensionnel sur 24 heures

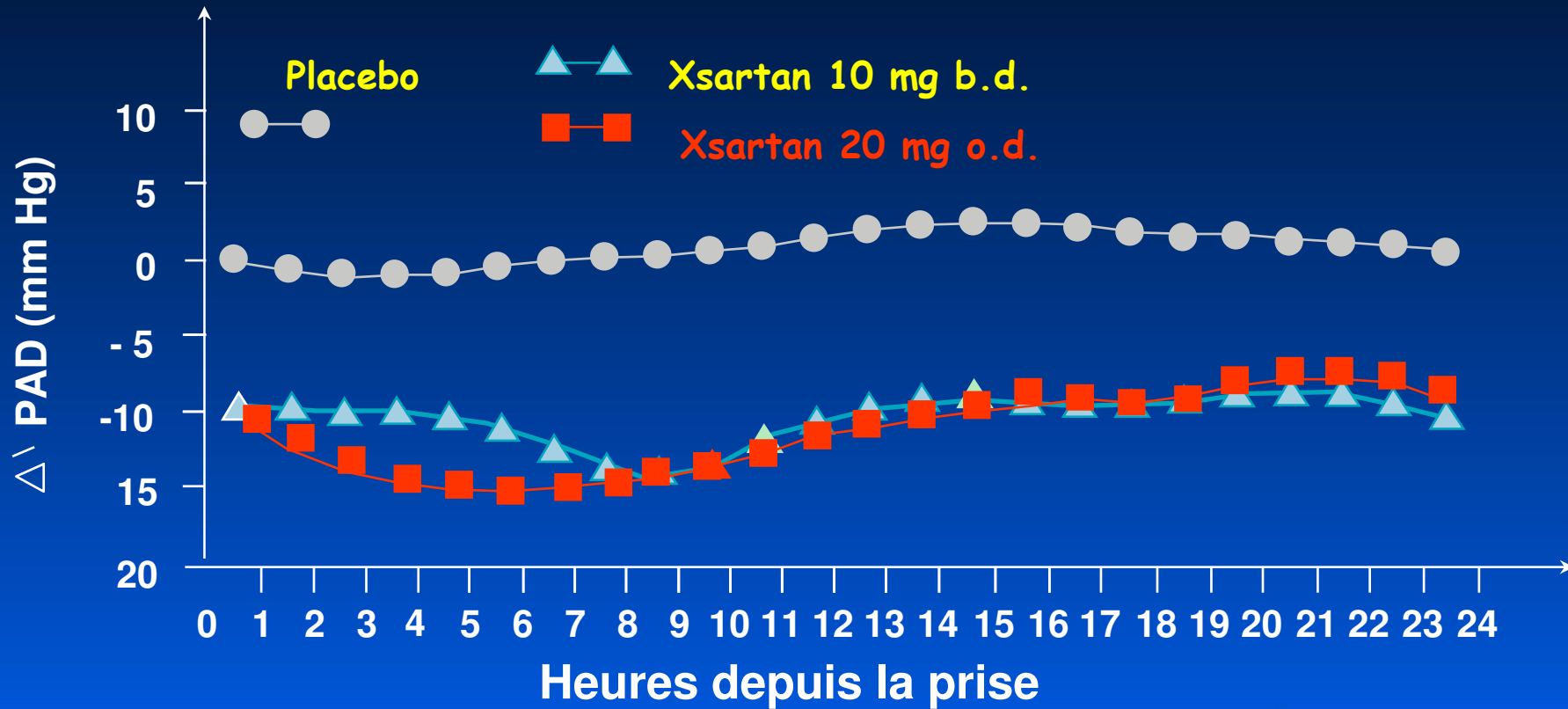


Comment concilier une efficacité sur le nyctémère et une demi-vie de 9 h ?

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

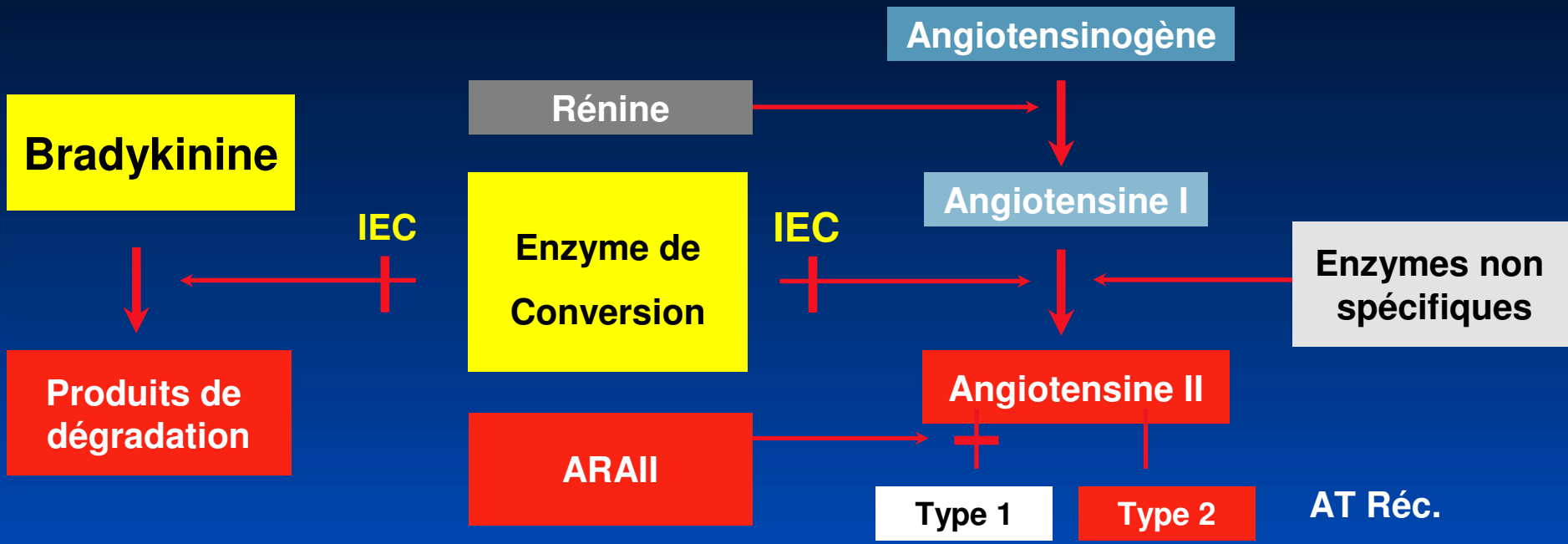
sartan : MAPA 24h

1 prise/j versus 2 prises/j



Brunner and Laeis: 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	0,67	0,79	0,80
	Pritor		0,82	
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 parasymphathique
- 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

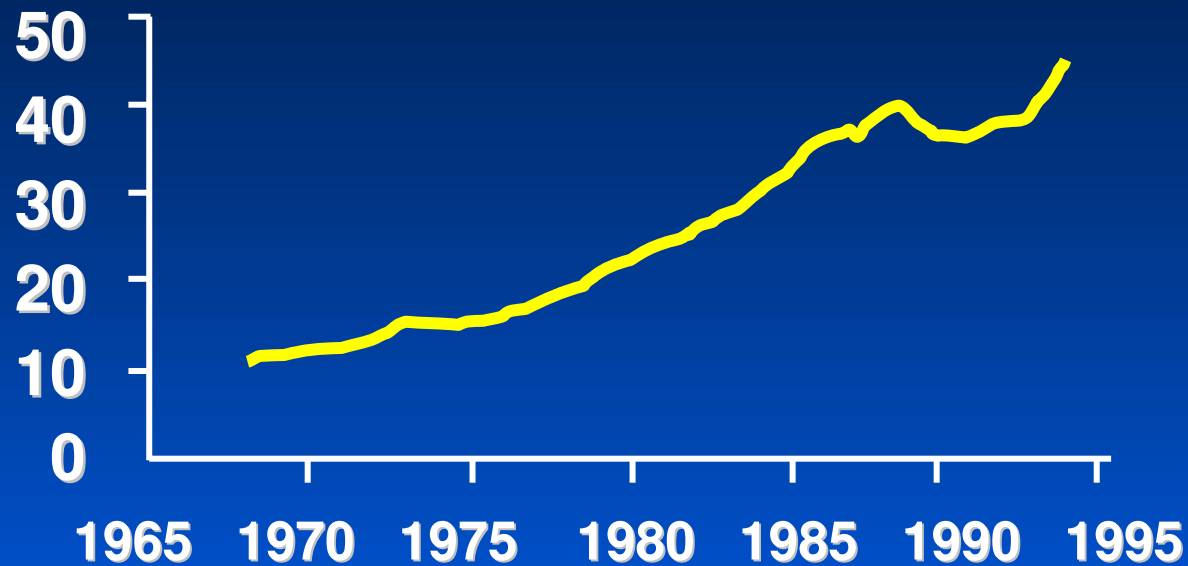
- 1785 W
Withering



- 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 5 μ g/ml

injectable 50 μ g/ml

- *DIGITOXINE Digitaline Nativelle[®]* retirée du marché

Pharmacocinétique des digitaliques

Tout les séparait

	Résorption	Délai d'action	Demi-vie	Voie d'élimination	Zone thérapeutique
digoxine	55-70 %	20-30 min	36-48 h	rénale	0,8-2 ng/ml
digitoxine	90-100%	retardé	1-7 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,
 - iono 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

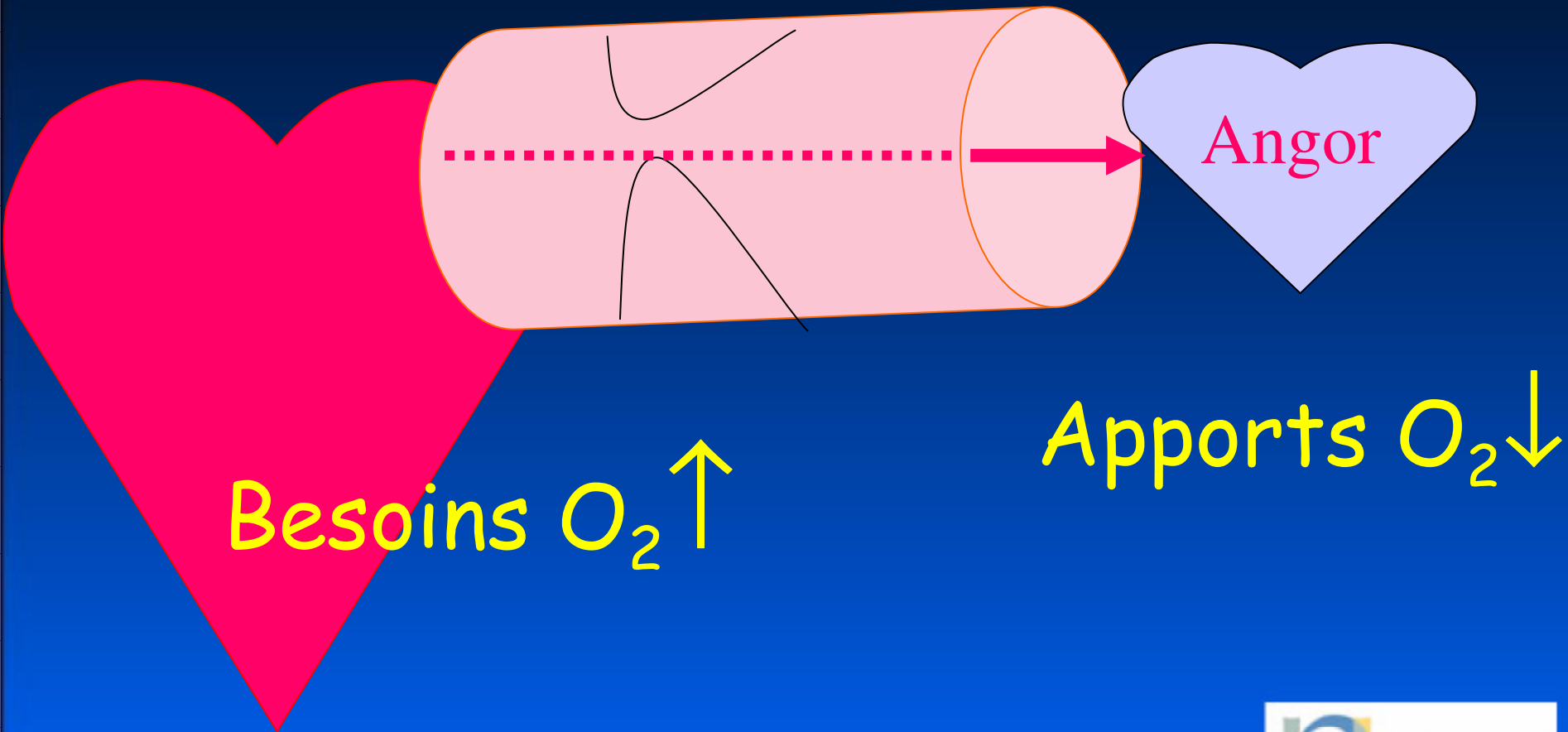
- atropine
- bêta-bloquants
- bêta-stimulants
- médicaments hypokaliémiants
- calcium IV

Traitement de l'Angor

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

Rappel : vasomotricité

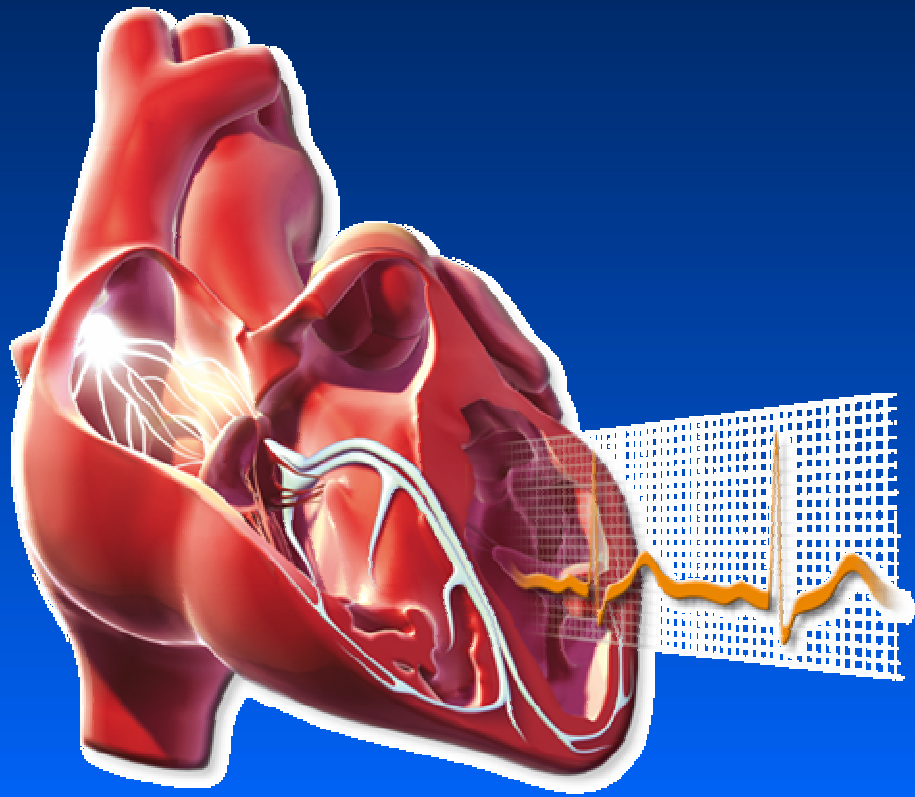
sténose



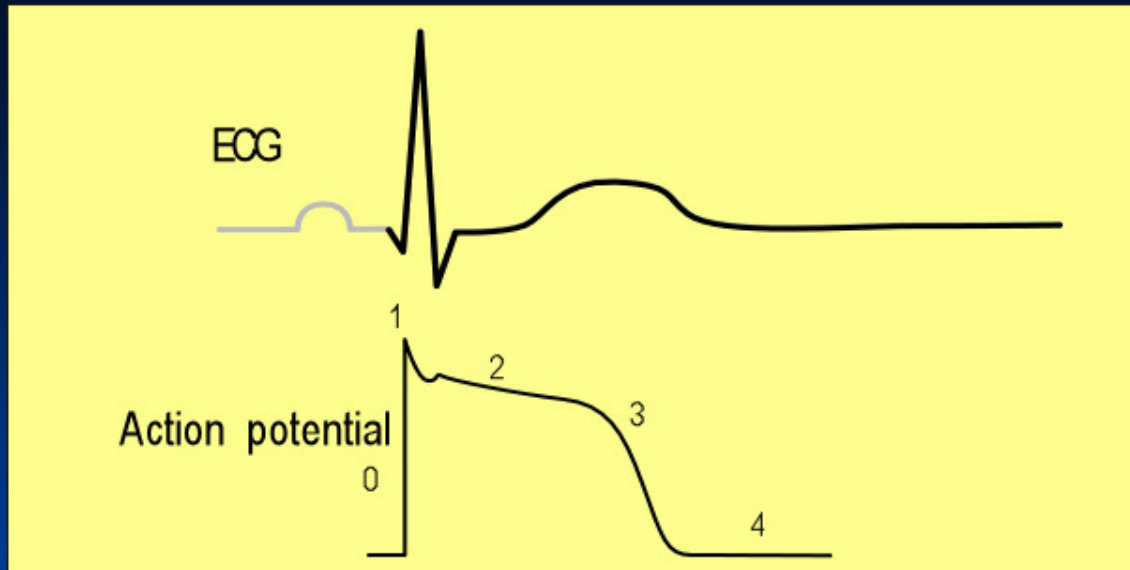
Angor d'effort



Augmenter les apports ou Diminuer les besoins

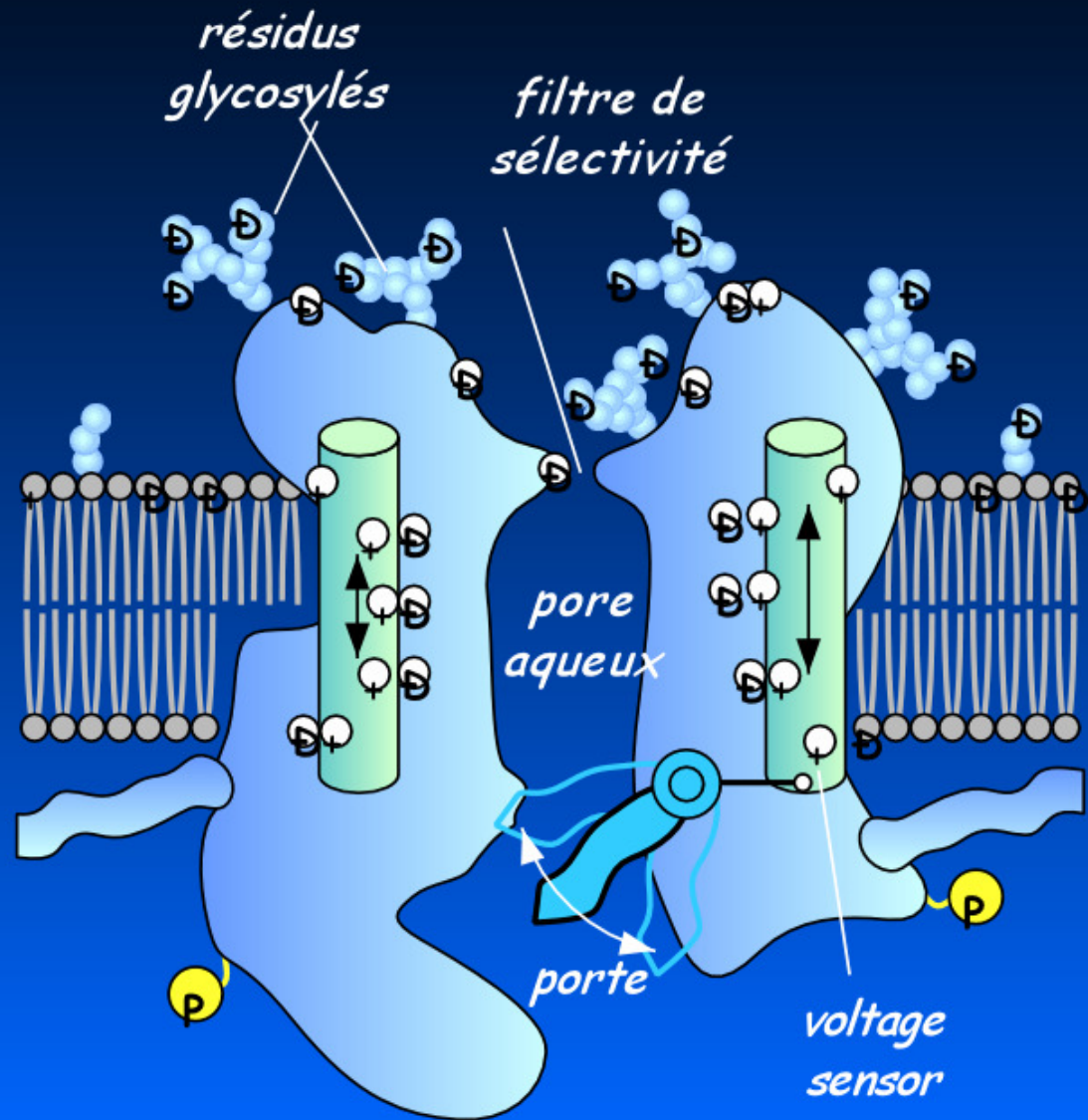


Inherited cardiac arrhythmias and LQT syndromes
 Escande et al (2001) in :Heart. Eds Sperelakis

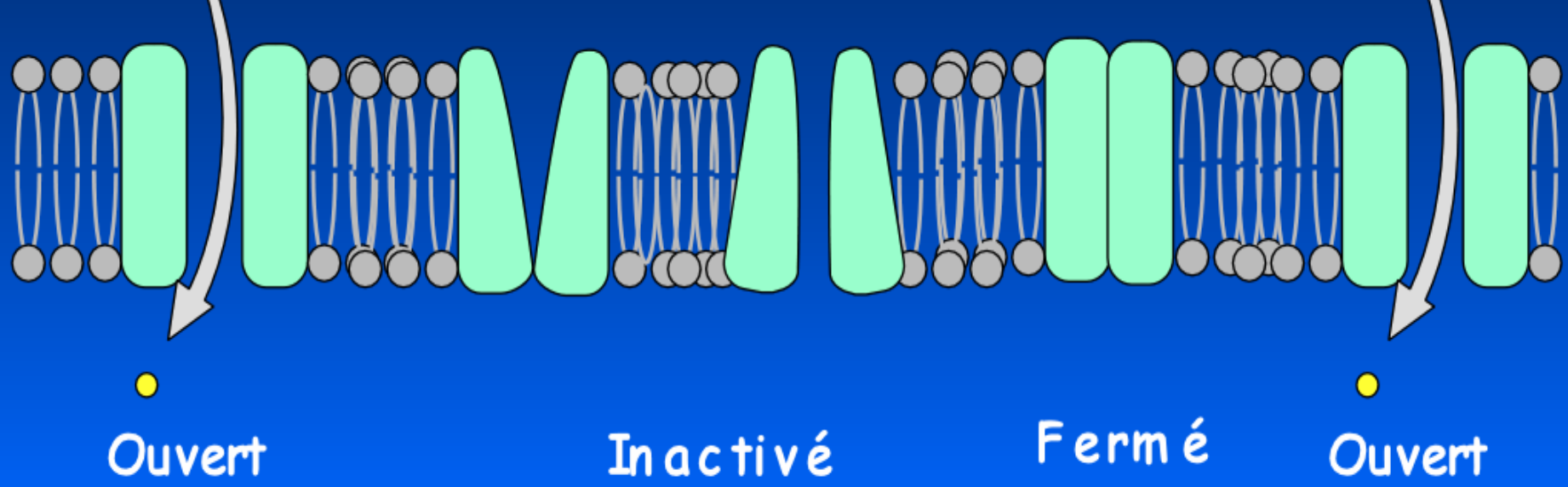
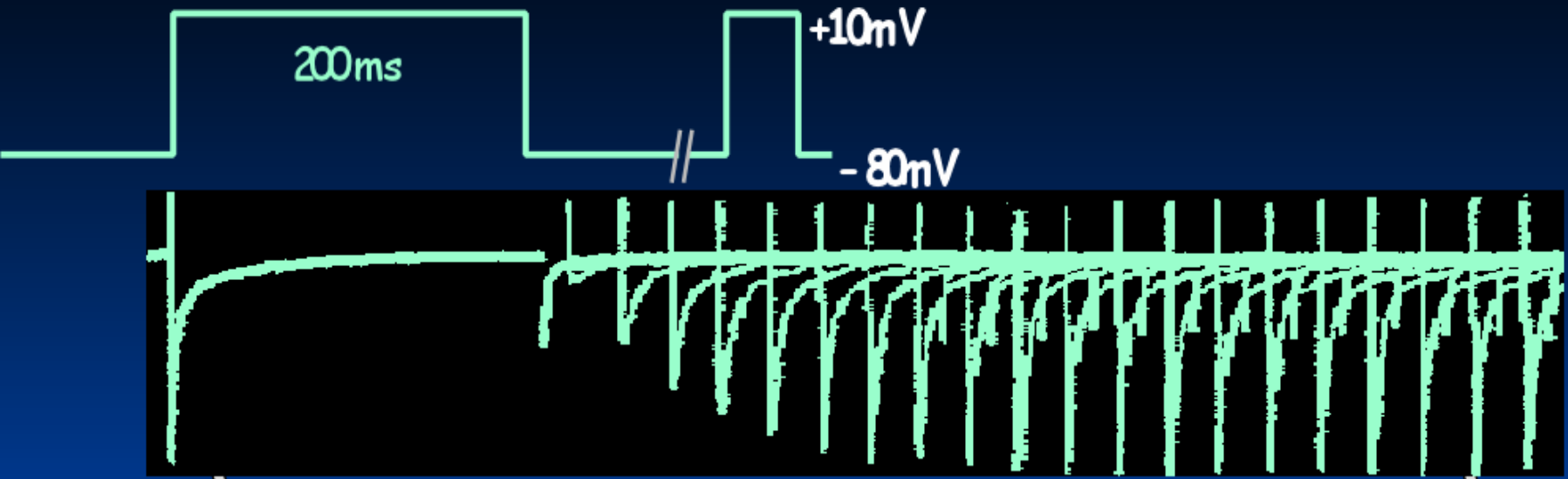


	Current	Molecular identity
inward	I _H	cDNA (<i>gene</i>) hH1 (<i>SCN5A</i>)
	I _{Na}	$\alpha 1 C / \alpha 2 / \beta 2$
	I _{Ca(L)}	(<i>CALNA1C/CACLN2/CALNAB1</i>)
outward	I _{to}	Kv4.3 / Kv4.2 - Kv1.4
	I _{Ks}	KvLQT1/IsK (<i>KCNQ1/KCNE1</i>)
	I _{Kr}	Herg (<i>KCNH2</i>)
	I _{Kur}	Kv1.5 (<i>KCNA5</i>)
	I _{K1}	Kir2.1 (<i>KCNJ2</i>)

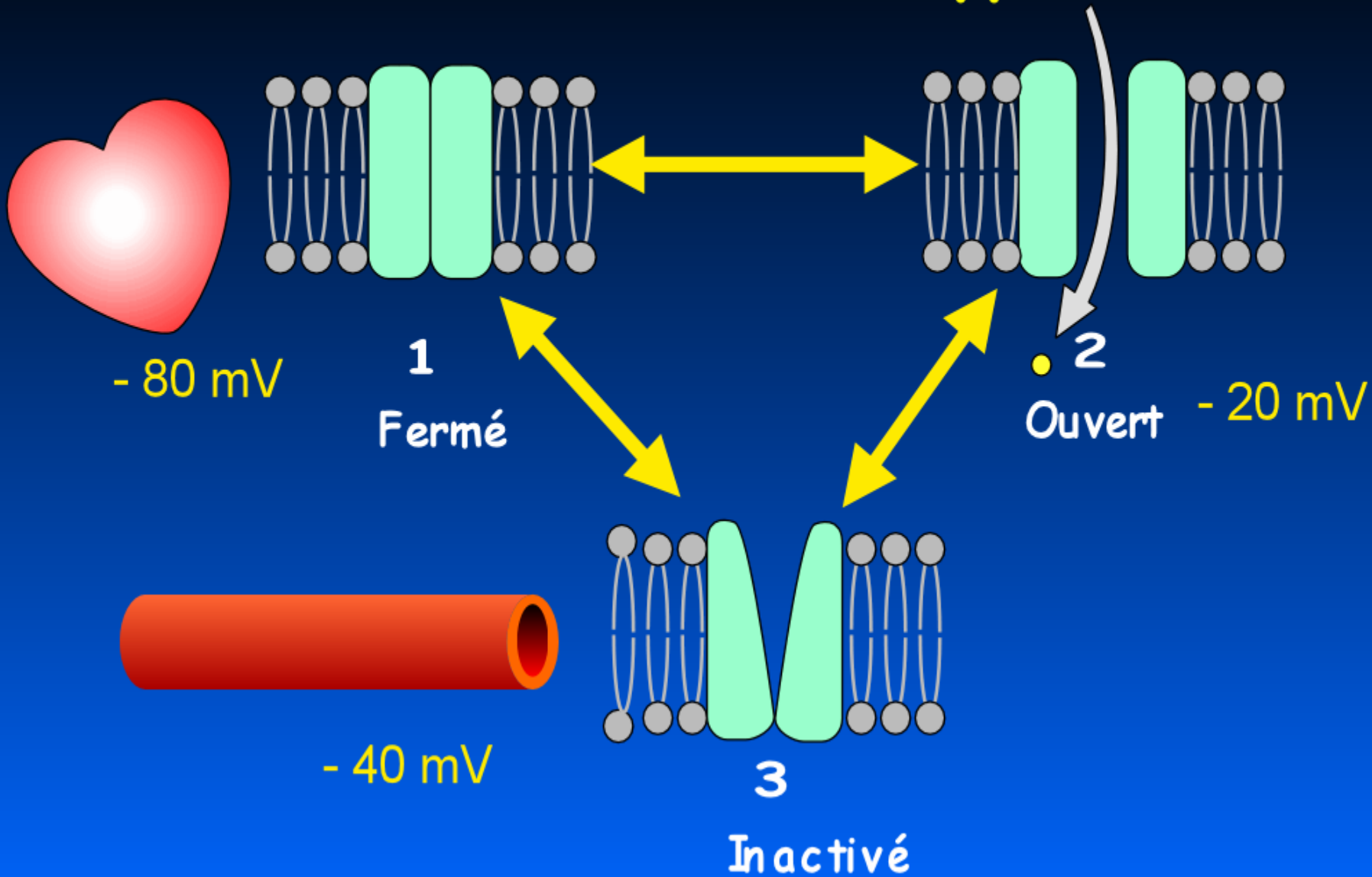
Le canal ionique dépendant du voltage



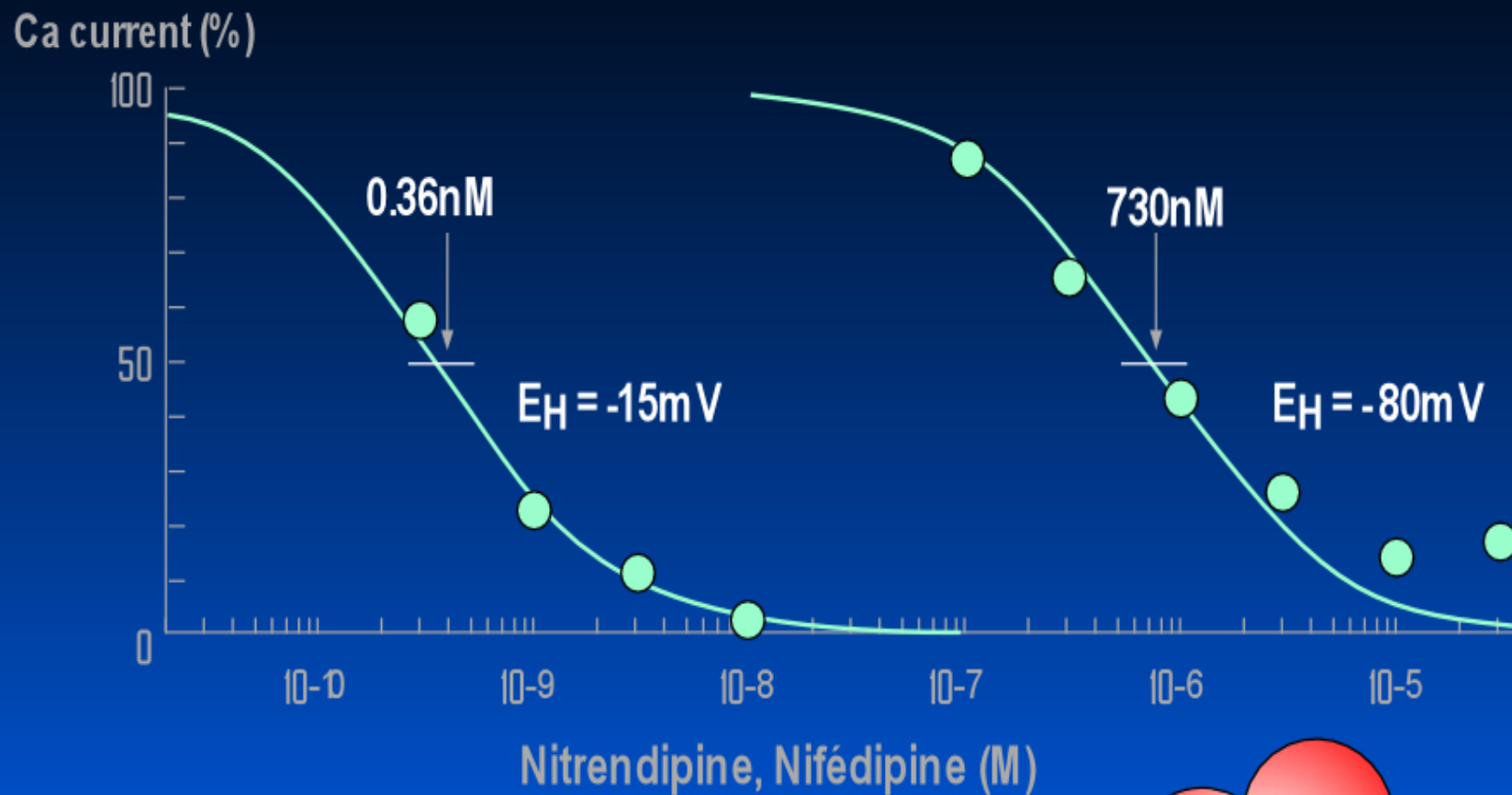
temps dépendance de l'inactivation



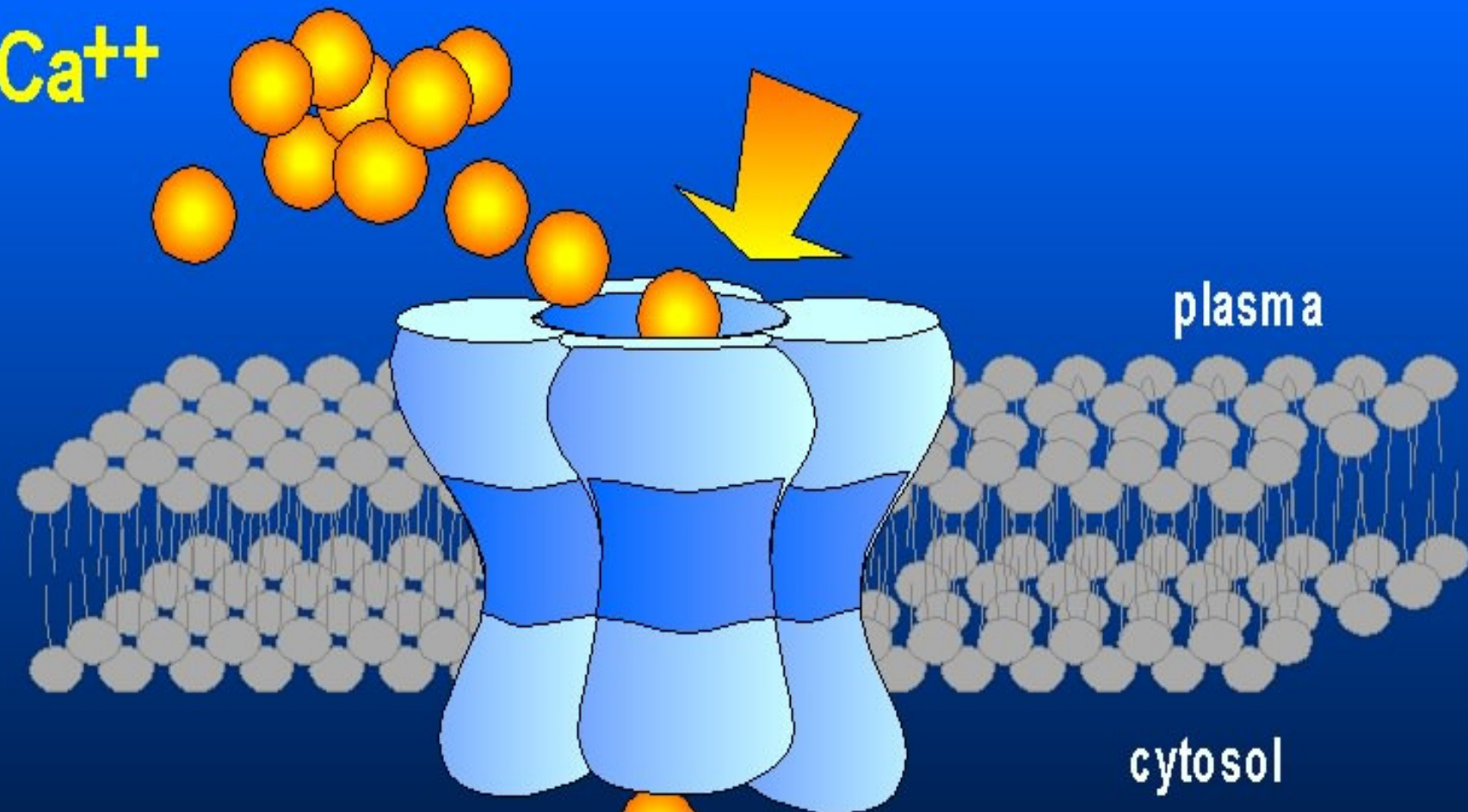
Le canal calcium de type L



Application : sélectivité des ICa^{++}



Ca⁺⁺



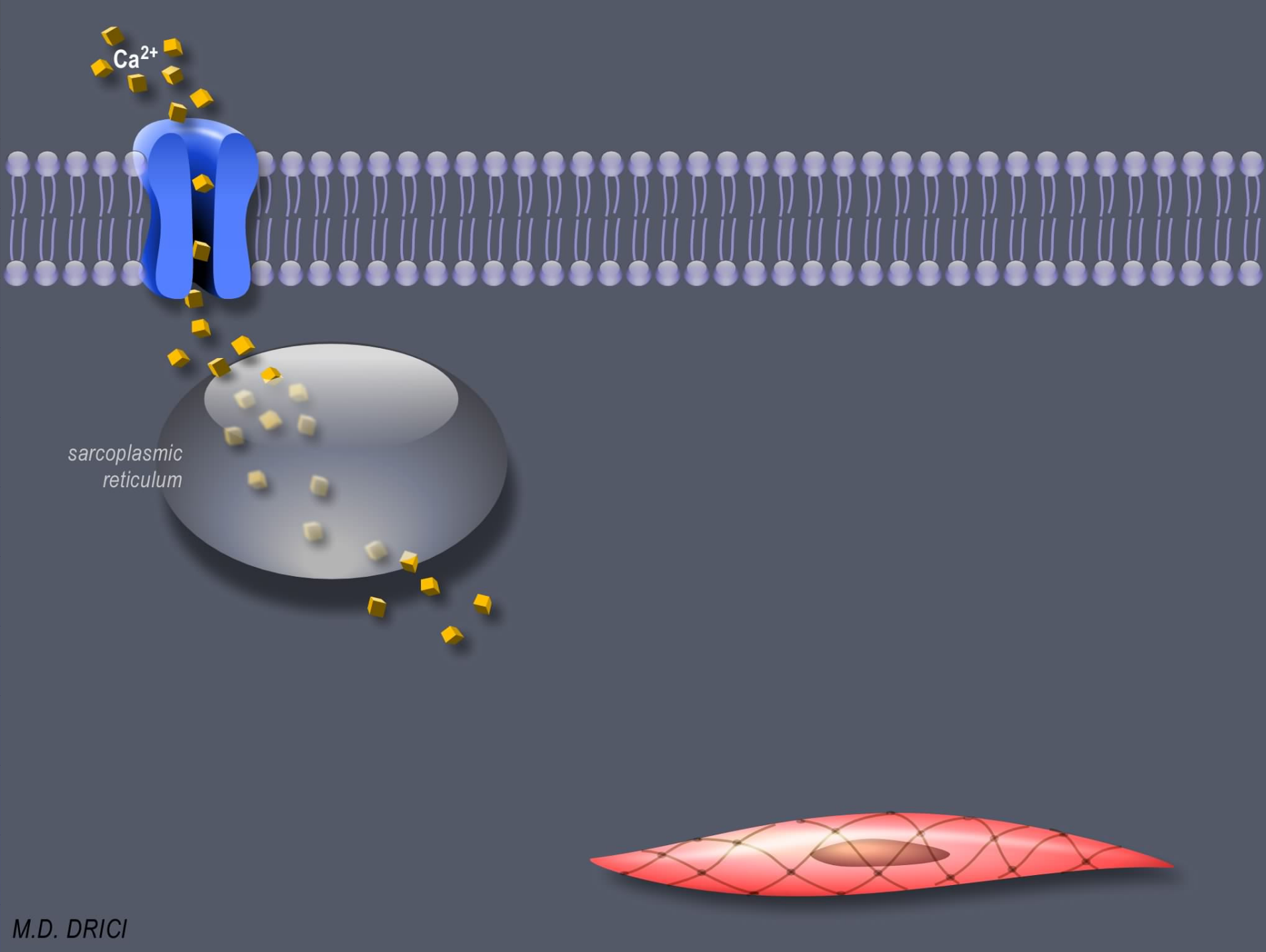
plasma

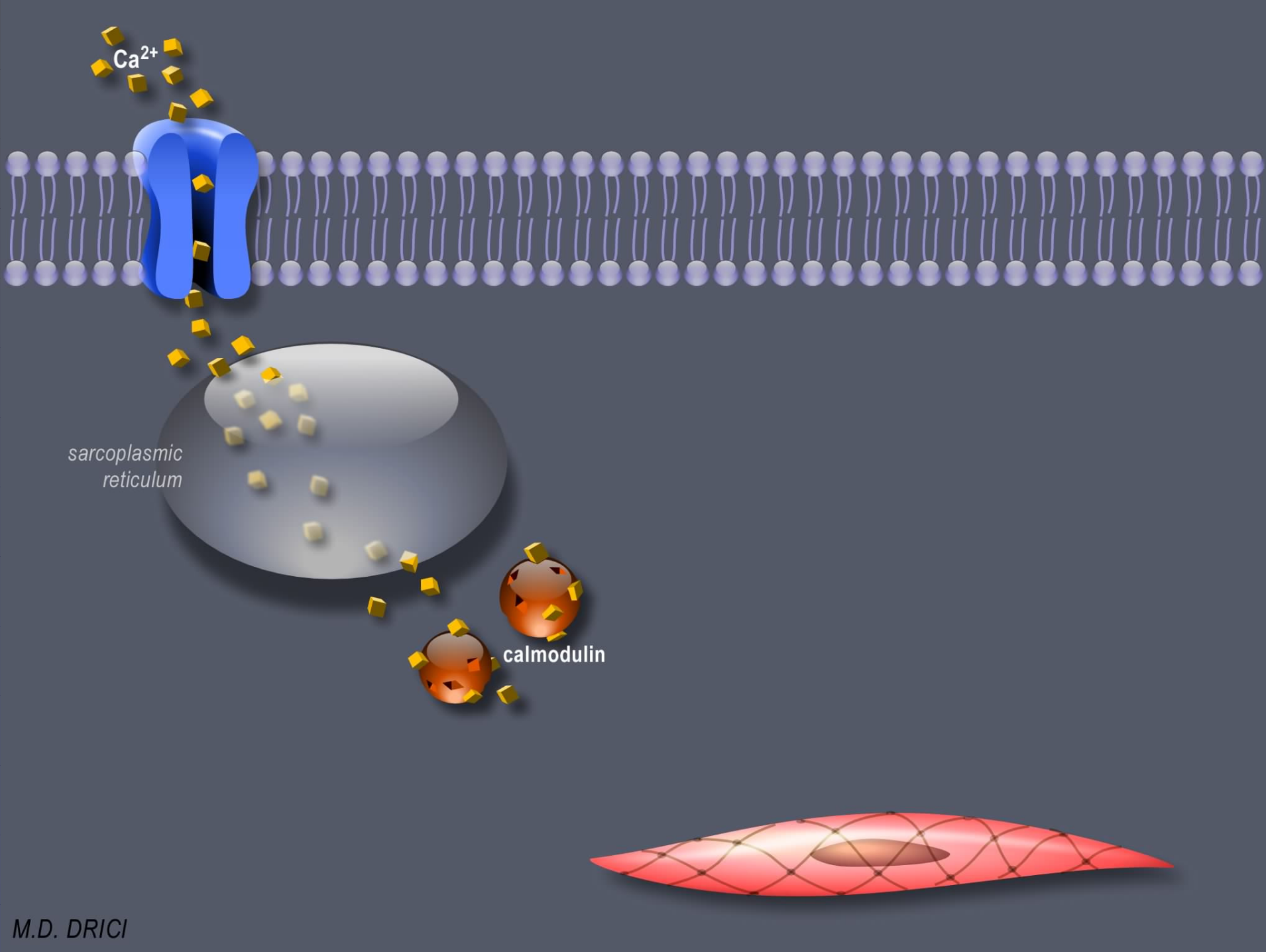
cytosol

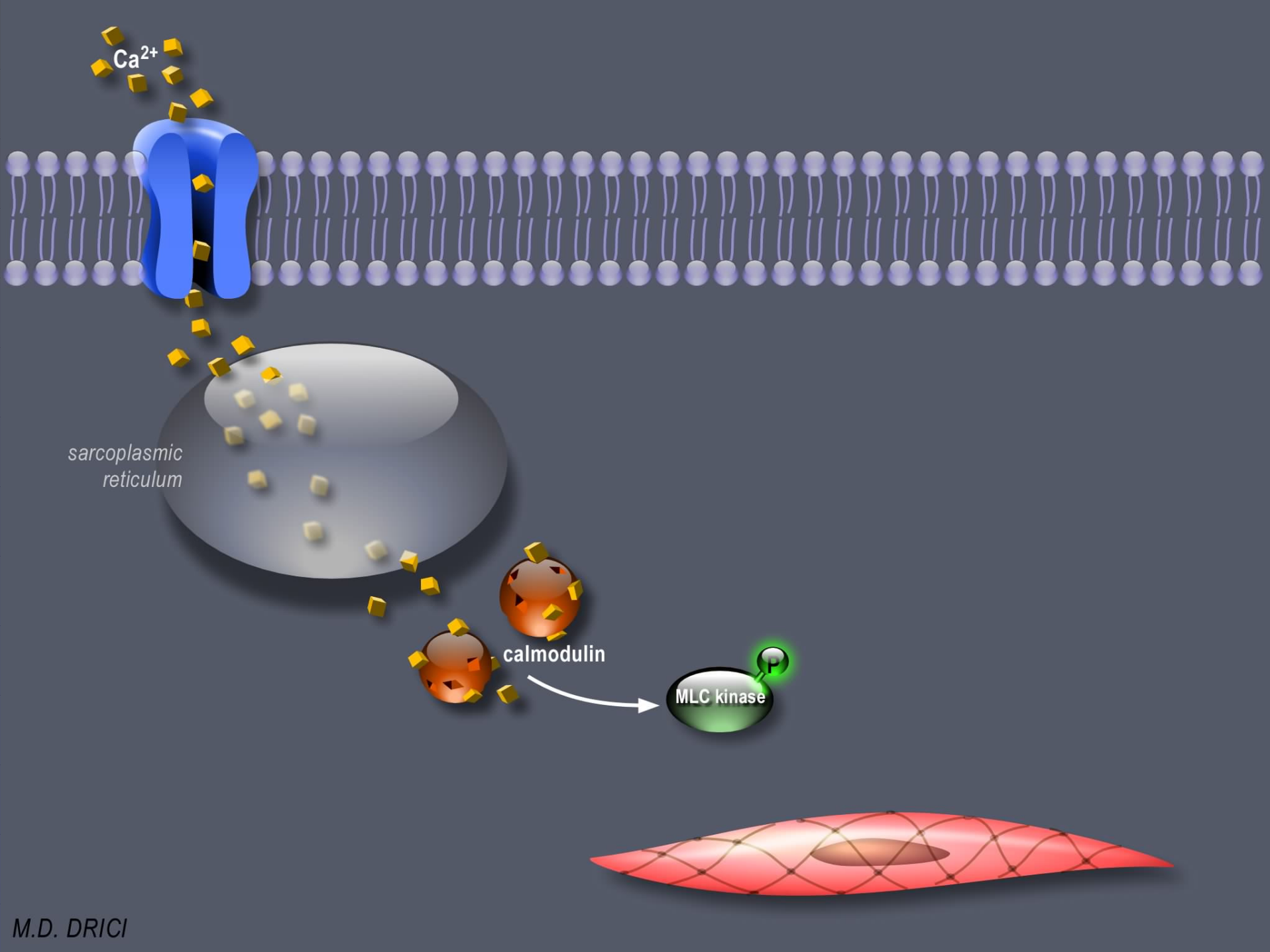
**potentiel d'action
excitation-contraction
contraction des FML**

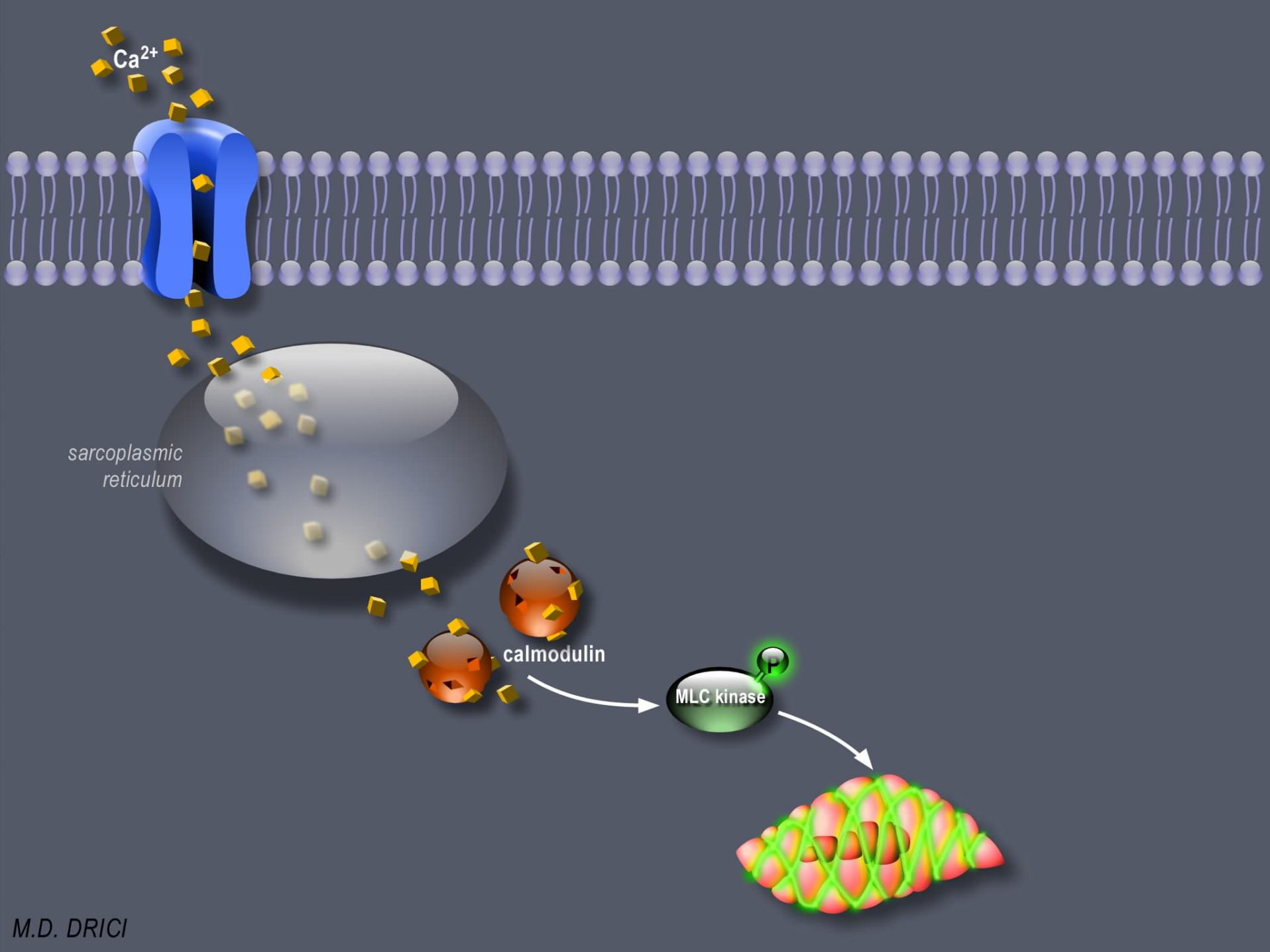


**Potentiel de Membrane
Gradient électrochimique**









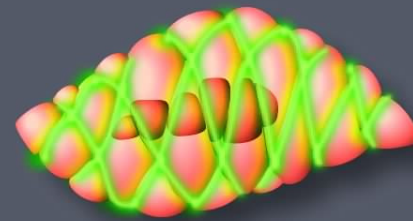
Le calcium est essentiel pour la contraction de la FML

- Calmoduline- Ca^{++}
- Calmoduline kinase
- Phosphorylation des fibres musculaires lisses (MLC)
- Couplage acto-myosine

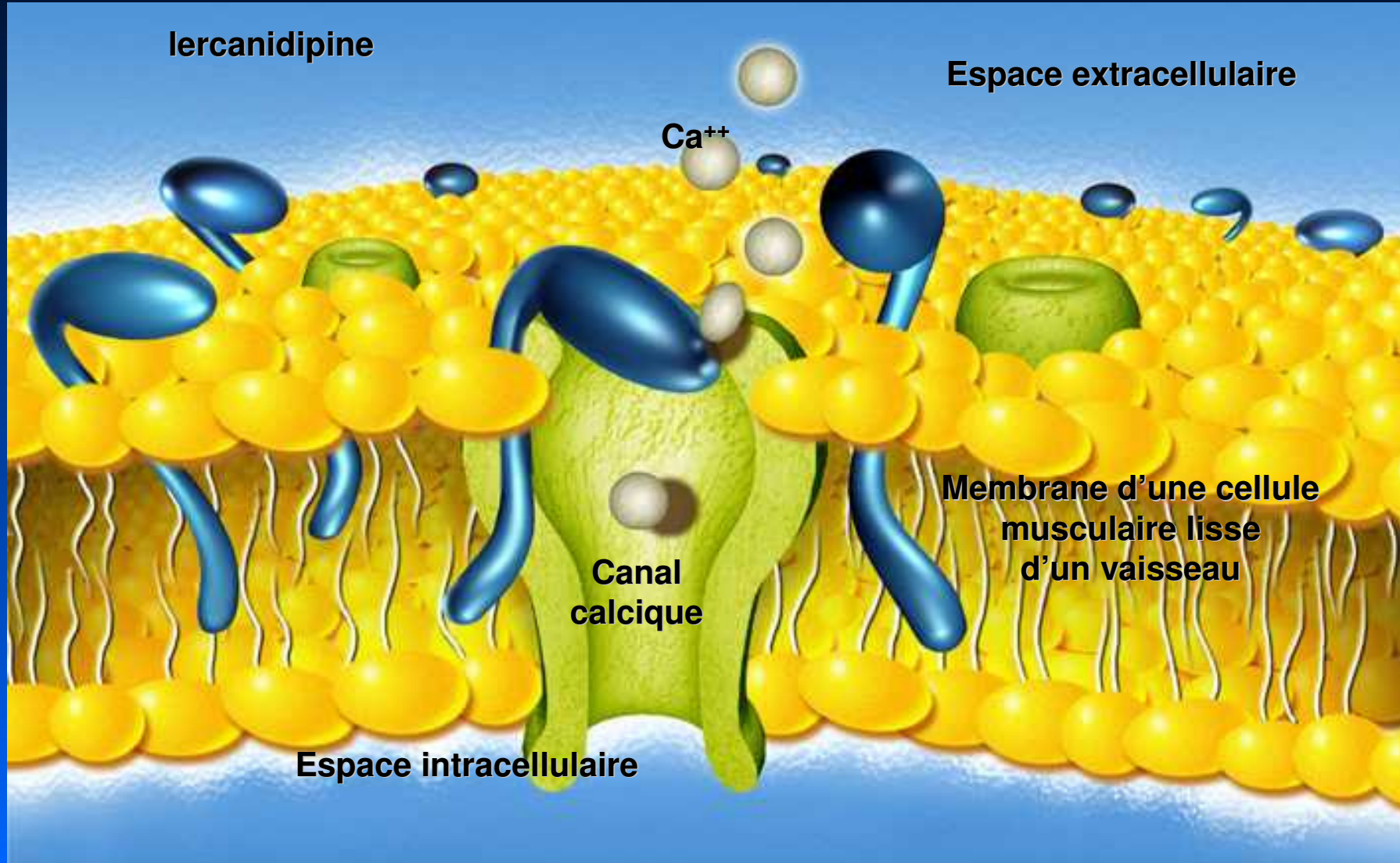


Mode d'action des ICa^{++}

sarcoplasmic
reticulum

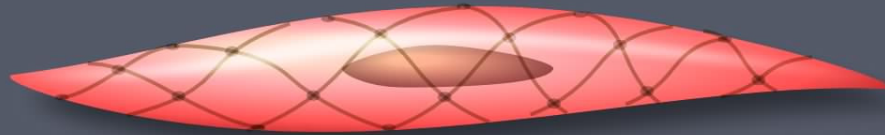


Interaction avec le canal calcique



Mode d'action des ICa^{++}

sarcoplasmic
reticulum



Antagonistes calciques

classe thérapeutique disparate

- les dihydropyridines : tropisme vasculaire +
 - Action d'installation rapide, durée courte :
Nifédipine, nicardipine, félodipine
 - action progressive, durée prolongée :
lacidipine, amlodipine, lercanidipine
- Les benzothiazépines : le diltiazem
- Les phénylalkylamines : le vérapamil

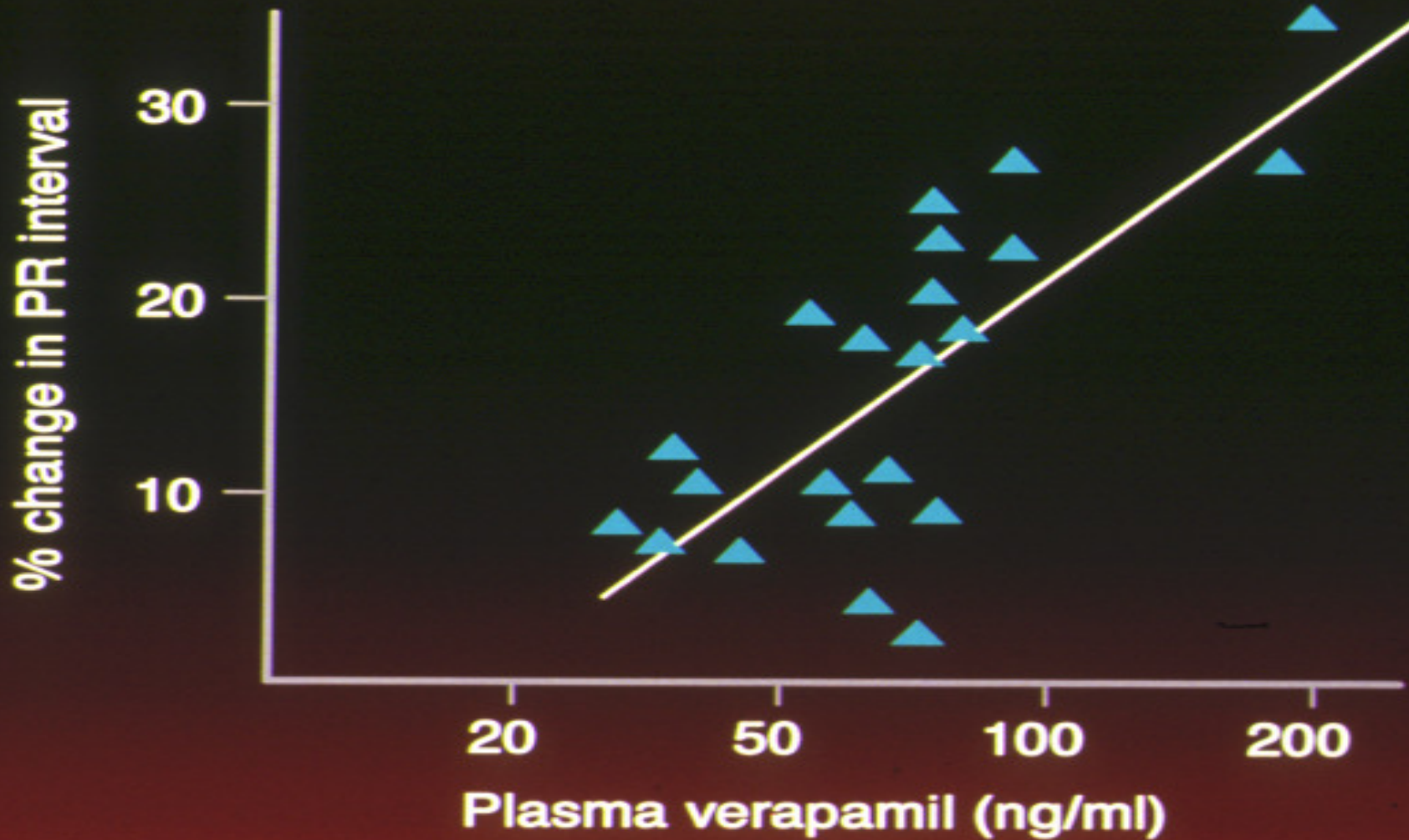
Classification clinique des antagonistes calciques

- Effets cardiaques et vasodilatation
 - Vérapamil (Isoptine[®]) et diltiazem (Tildiem[®])
- Effets vasculaires principalement
 - Nifédipine, (Adalate[®])
 - Nitrendipine, Nicardipine (Loxen[®])
 - Félodipine, Amlodipine, lacidipine, lercanidipine

Contre-Indications, Précautions

- Les dihydropyridines sont contre-indiquées ou déconseillées en cas de désir de grossesse.
- Le vérapamil et le diltiazem sont contre-indiqués en cas
 - de dysfonction sinusale,
 - de trouble de conduction supra-ventriculaire non appareillée
 - d'insuffisance cardiaque.
 - pas de preuve du bénéfice des ICA dans l'IDM

Plasma Verapamil vs. PR Interval Prolongation (N=5)



Johnston A et al. Br J Clin Pharmacol 1981; 12:397

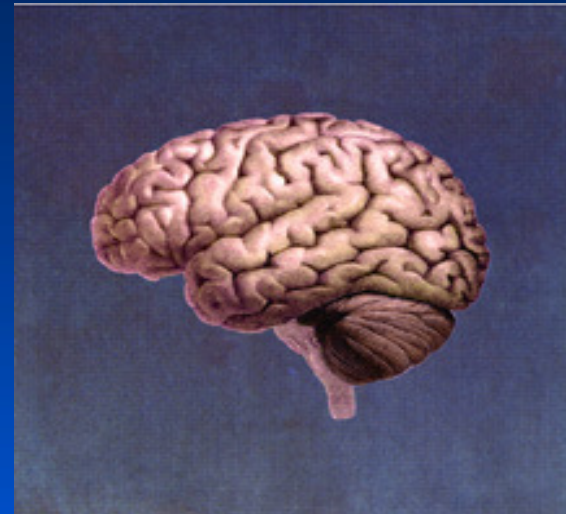
Effets indésirables :

- « Triade » des vasodilatateurs pour les DHP
- œdèmes des membres inférieurs (non sensibles aux diurétiques)
 - céphalées et flushs
 - Palpitations (accélération de la FC)
 - Effets indésirables spécifiques: pour les non DHP
 - vérapamil : constipation
 - Vérapamil et diltiazem : bradycardies, blocs de conduction auriculo-ventriculaire, dépressions de la fonction contractile

Conclusion :

quelque soit le mécanisme d'action sur les organes cibles, les ICa^{++} ont des indications importantes

- Hypertension systolique isolée
- patients âgés
- dihydropyridines de longue DA



DHP d'action rapide

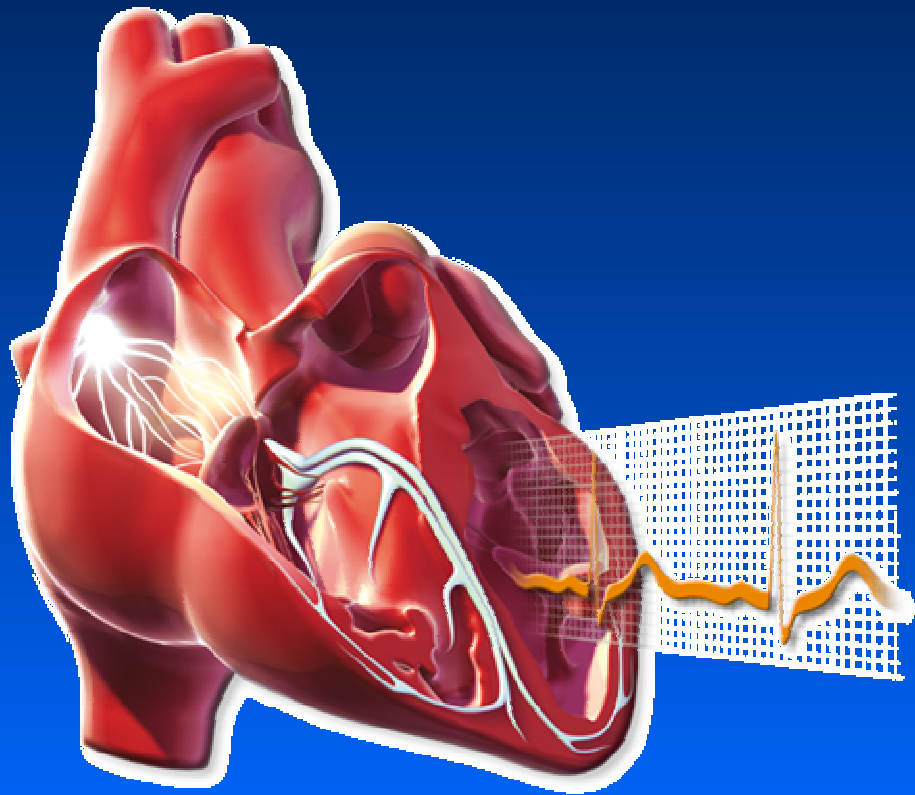
- administration sublinguale déconseillée dans les poussées d'HTA (chute tensionnelle rapide, intense et brève).
- certaines urgences hypertensives vraies les nécessitent par voie veineuse.
- déconseillés au long cours dans l'HTA.

Augmenter les apports ou

Diminuer les besoins :

-contractilité

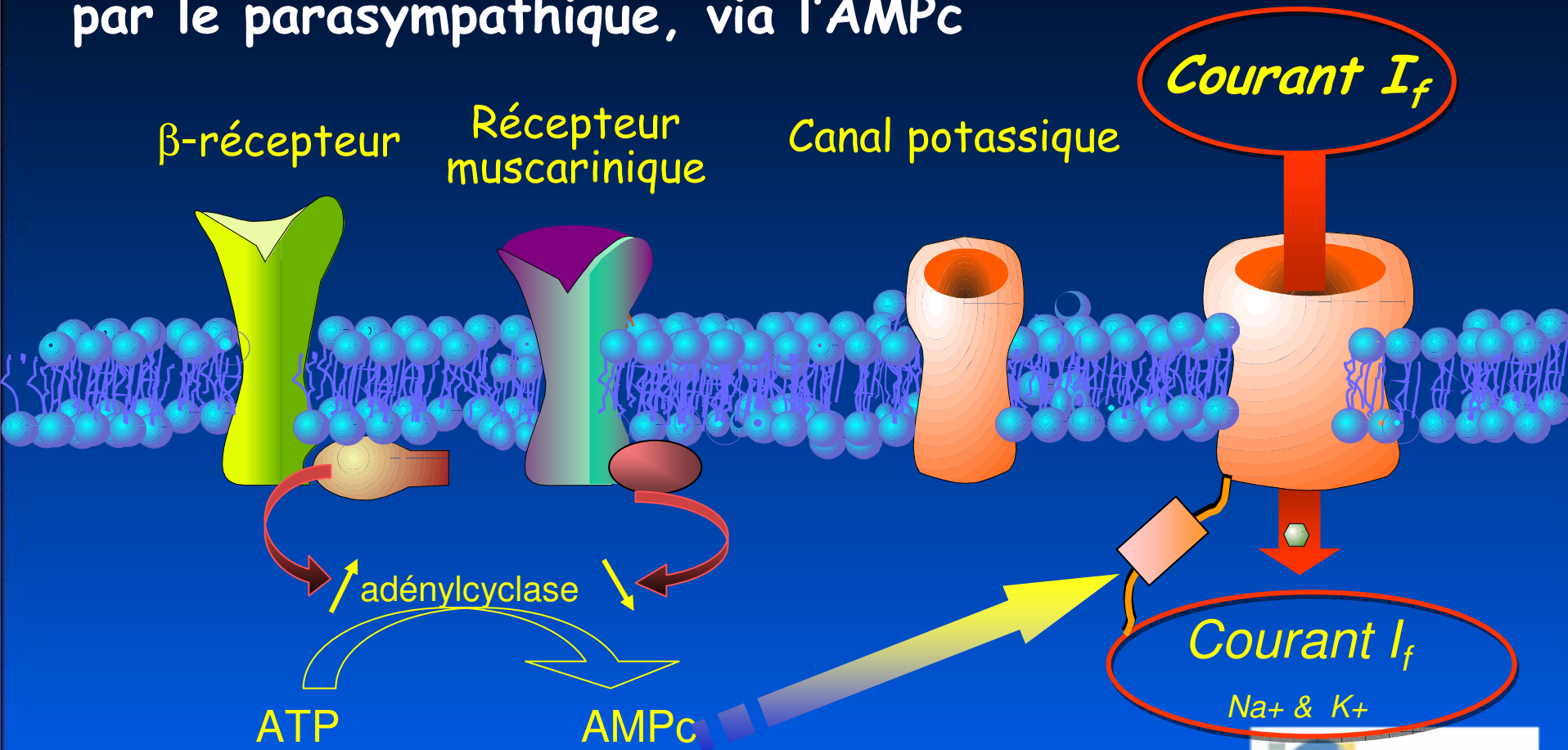
-fréquence cardiaque



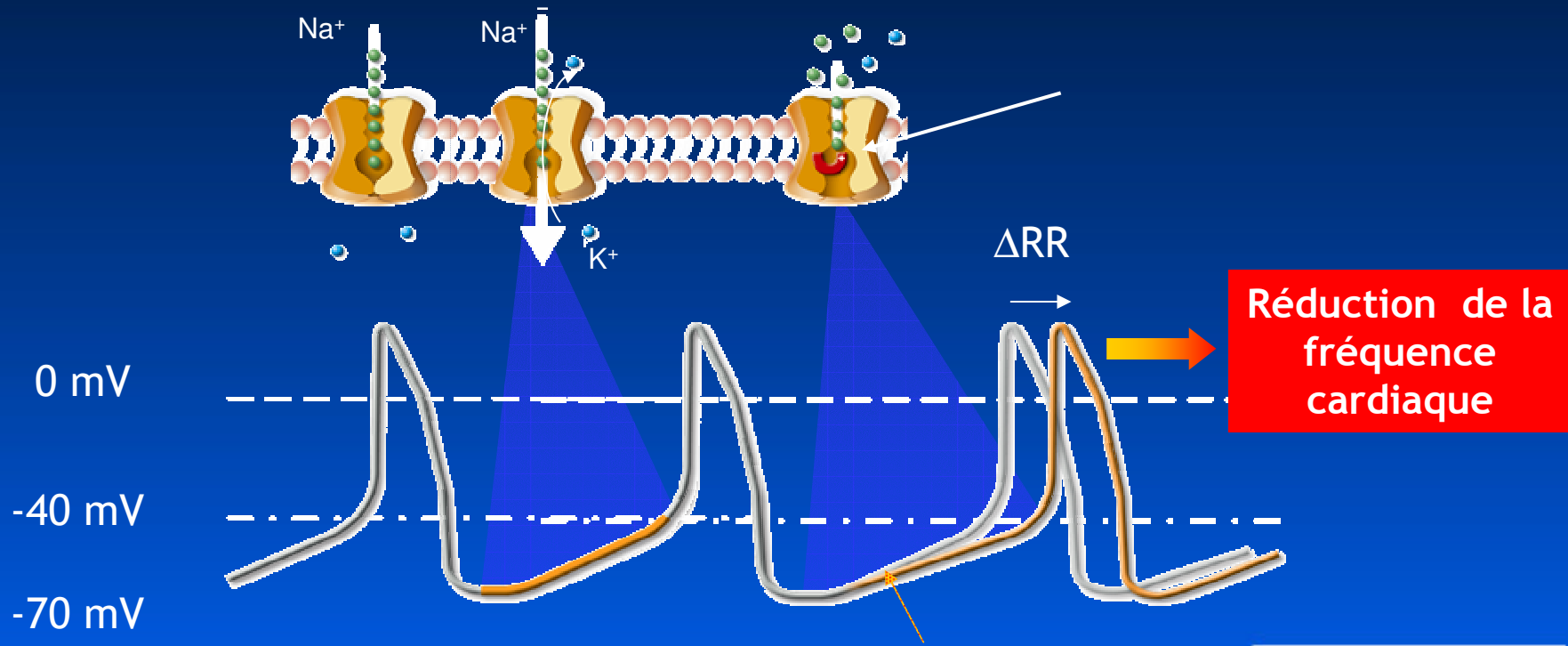
Effets cardiovasculaires des agents chronotropes négatifs

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

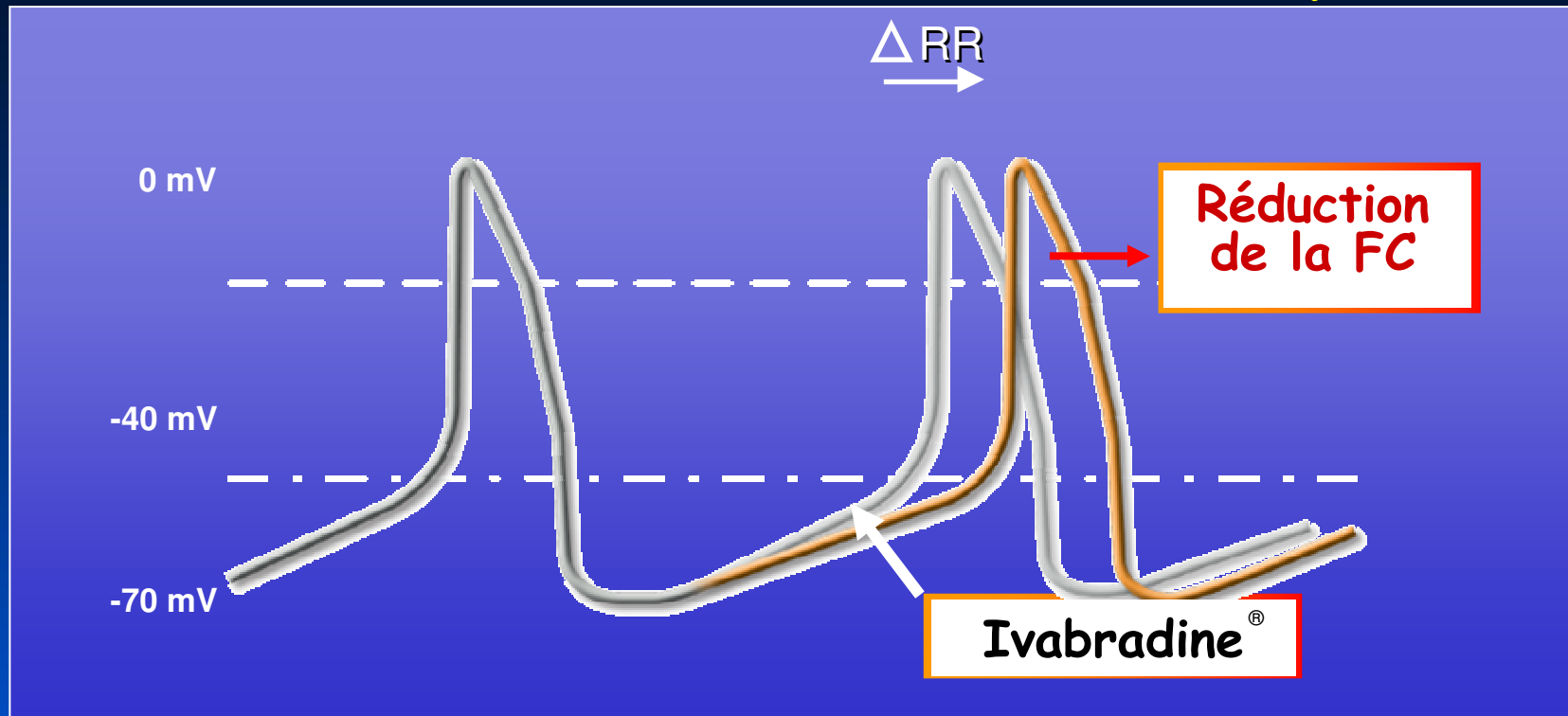
I_f (HCN₂ et HCN₄) est modulé par le sympathique et par le parasympathique, via l'AMPc



L'inhibition sélective du courant I_f induit une diminution de la fréquence cardiaque en réduisant la pente de dépolarisation diastolique

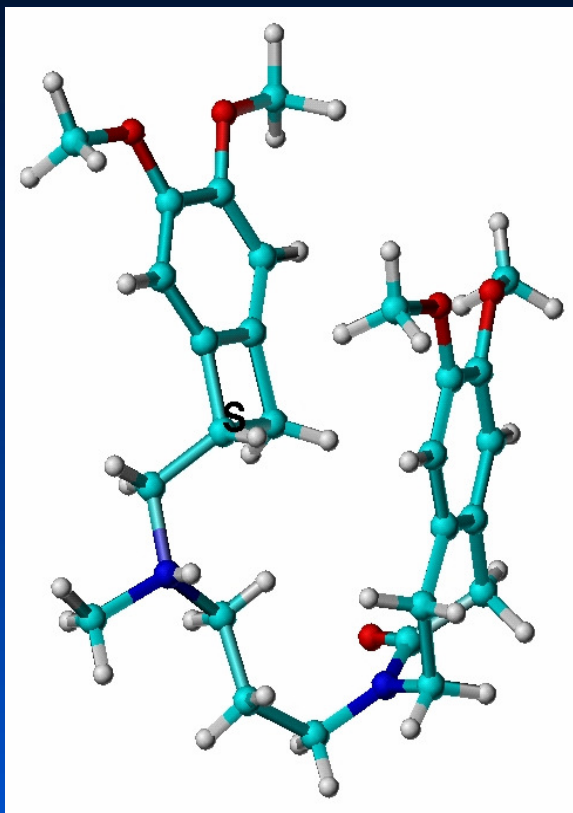


Ivabradine (Procoralan[®]) inhibition du courant I_f

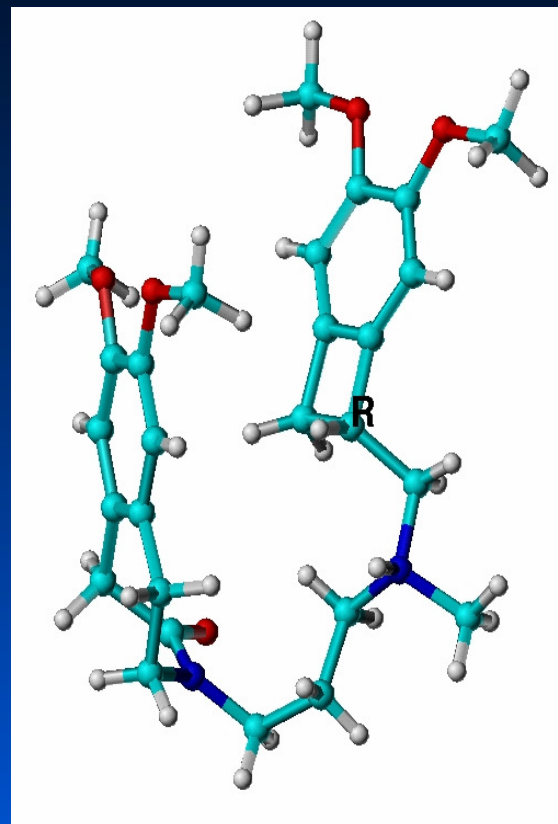


Diminution de la pente de dépolarisation lente
des cellules pace maker du noeud sinusal

Séparation des 2 isomères



(+) S 16257
Ivabradine



(-) S 16260
isomère

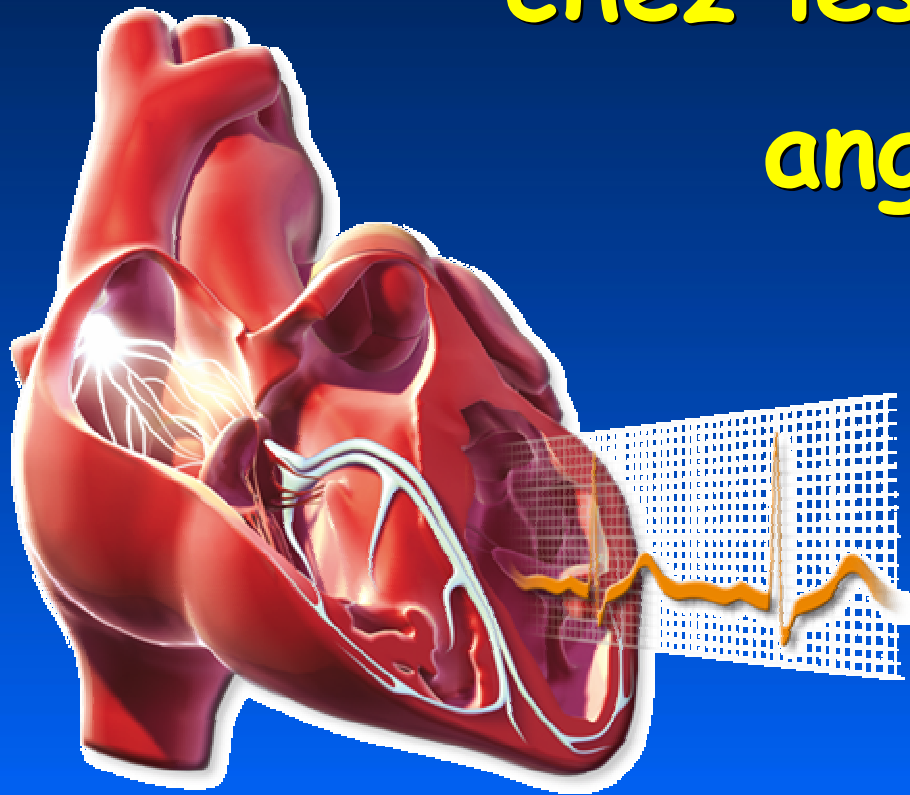
Ivabradine (Procoralan®)

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

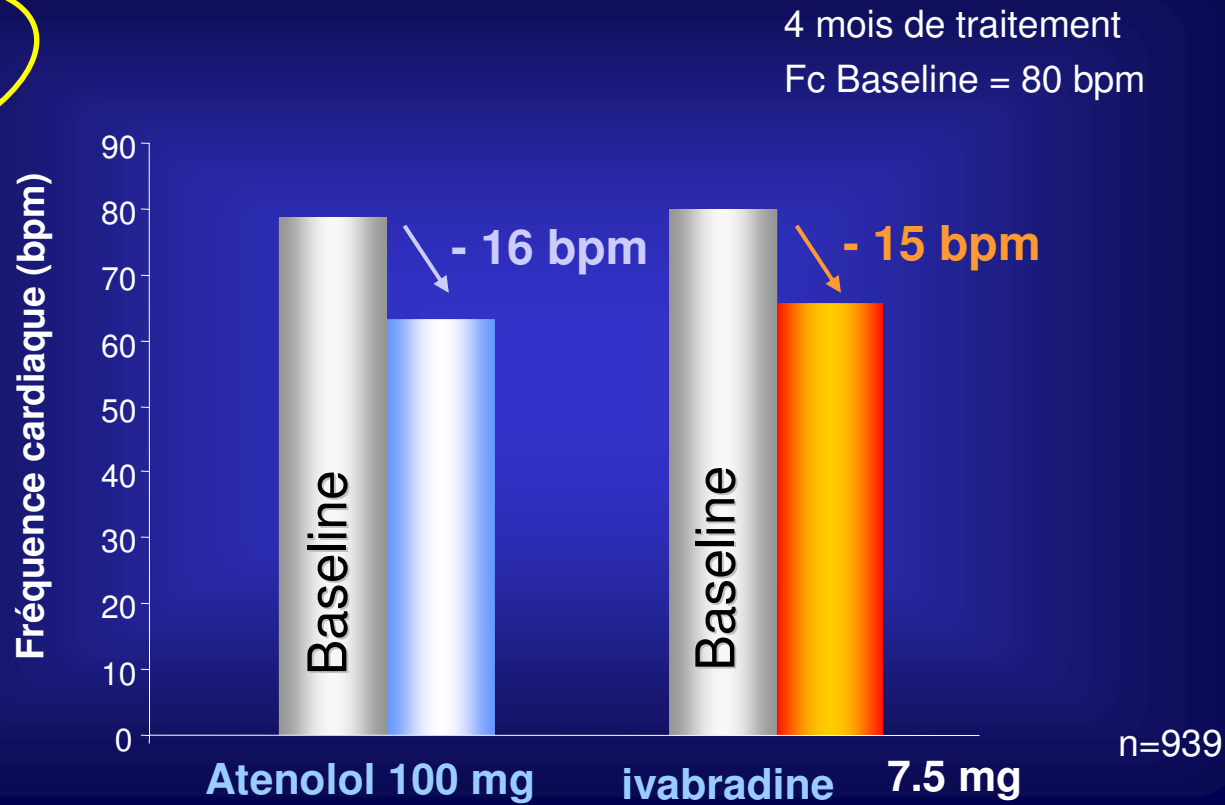
Effacité clinique chez les patients avec angor stable



*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

Etude
INITIATIVE



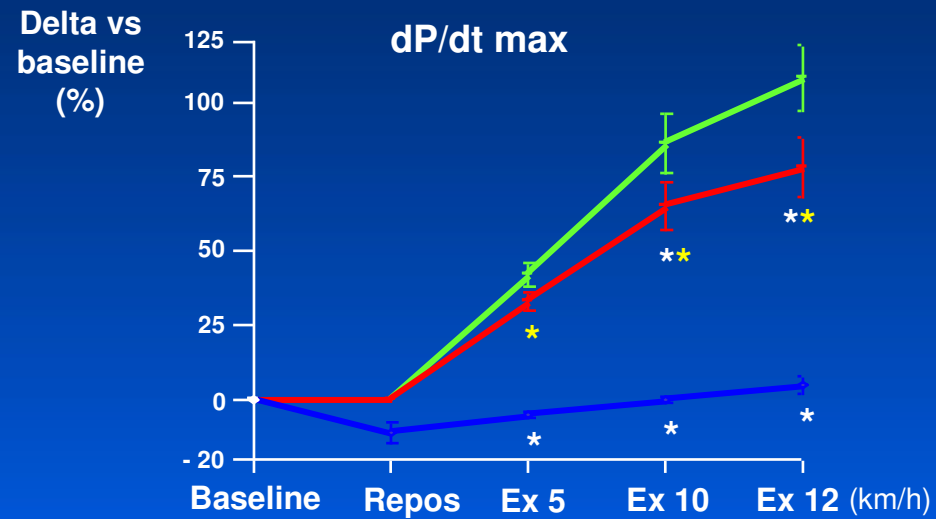
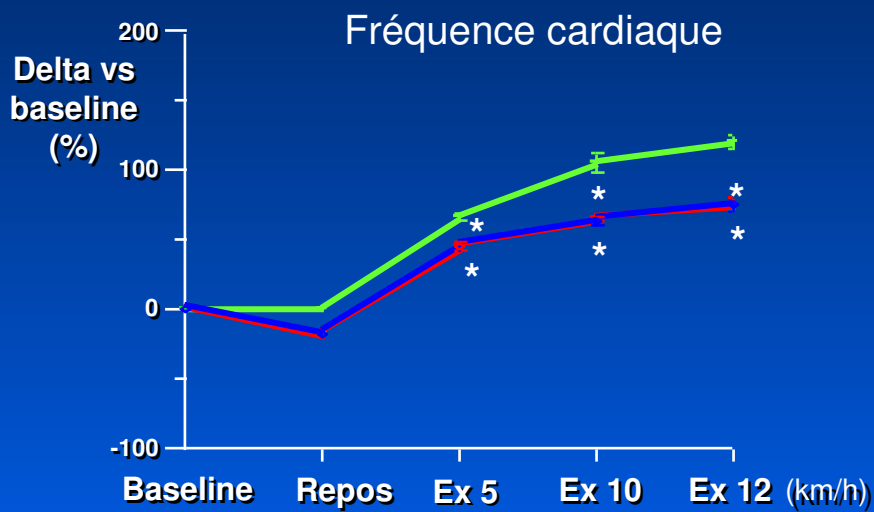
Même réduction de la fréquence cardiaque ivabradine et aténolol



Réduction similaire de la fréquence cardiaque

Absence d'effet inotrope négatif

— Véhicule
— ivabradine (0,5 mg/kg)
— Propranolol (1 mg/kg) (Chien, IV)



* $P < 0.05$ vs véhicule

* $P < 0.05$ vs propranolol

