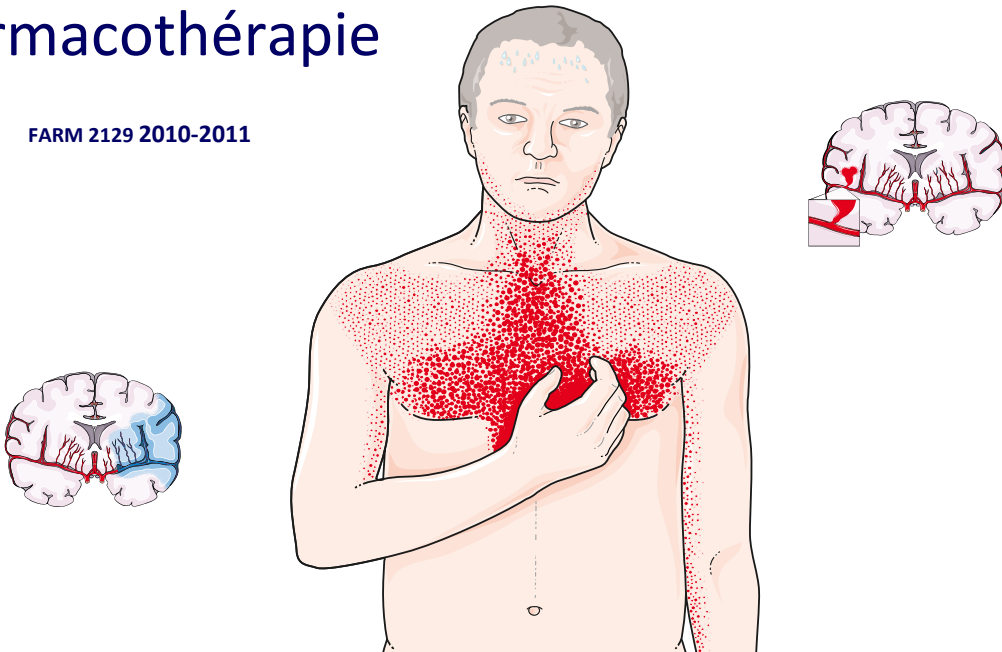


Maladies du système cardiovasculaire

Pharmacothérapie

FARM 2129 2010-2011



C. Dessy

1

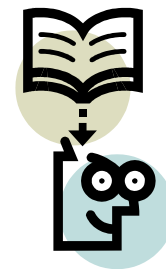
Pharmacothérapie des maladies du système cardiovasculaire

1. Généralités.
2. Mesures de prévention non-pharmacologiques
3. Le traitement de l'hypercholestérolémie
4. Le système RAA : une cible – plusieurs classes de médicaments
5. Le traitement de l'hypertension
6. Le traitement de l'angor
7. Le traitement de l'insuffisance cardiaque
8. Quelques notes sur...

2

Documents sources :

- Répertoire Commenté des Médicaments
- INAMI → conférences consensus
- European Society of Cardiology (ESC): Guidelines 2005 - 2007
- Belgian Lipid Club, Ligue Cardiologique Belge
- Pubmed – articles référencés



3

Les statistiques belges...

Ratio proportionnel de mortalité (%), hommes, Belgique 1995-1997.

Causes spécifiques	1995-1997	1995	1996	1997
65+ ans	(n = 116769)	(n = 38948)	(n = 39044)	(n = 38777)
Pathologies vasculaires	37,09	37,30	37,69	36,29
Cancers	29,96	29,90	29,60	30,38
Accidents liés aux transports	0,50	0,49	0,52	0,50

A titre de comparaison:
Coronary heart disease is
America's No. 1 killer.
Stroke is No. 3 (AHA web site)

Prevalence of concomitant hypertension and hypercholesterolaemia

	Men (%)	Women (%)	All (%)
According to current guidelines ^a			
No hypertension, no hypercholesterolaemia	10.8	14.0	11.8
No hypertension, hypercholesterolaemia	45.7	50.5	47.2
Hypertension, no hypercholesterolaemia	5.4	3.6	4.8
Hypertension, hypercholesterolaemia	38.2	31.9	36.2
According to less severe thresholds ^b			
No hypertension, no hypercholesterolaemia	56.0	57.9	56.6
No hypertension, hypercholesterolaemia	21.8	21.1	21.6
Hypertension, no hypercholesterolaemia	13.6	11.4	12.9
Hypertension, hypercholesterolaemia	8.6	9.7	9.0

^a Using 140/90 mm Hg for blood pressure and 190 mg/dl for total cholesterol.

^b Using 160/95 mm Hg for blood pressure and 250 mg/dl for total cholesterol.

The prevalence of concomitant hypertension and hypercholesterolaemia in the general population

Dirk De Bacquer*, Guy De Backer

International Journal of Cardiology 110 (2006) 217 – 223

4

Patients entre 35 et 75 ans, 16300 hommes/5075 femmes

1. Généralités.

Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries

Lancet. 2009 Mar 14;373(9667):929-40

Background

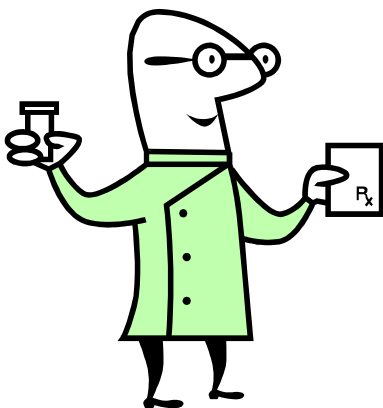
The first and second EUROASPIRE surveys showed high rates of modifiable cardiovascular risk factors in patients with coronary heart disease. The third EUROASPIRE survey was done in 2006–07 in 22 countries to see whether preventive cardiology had improved and if the Joint European Societies' recommendations on cardiovascular disease prevention are being followed in clinical practice.

Interpretation

These time trends show a compelling need for more effective lifestyle management of patients with coronary heart disease. Despite a substantial increase in antihypertensive and lipid-lowering drugs, blood pressure management remained unchanged, and almost half of all patients remain above the recommended lipid targets. To salvage the acutely ischaemic myocardium without addressing the underlying causes of the disease is futile; we need to invest in **prevention**.

5

Les facteurs de risque → Les cibles de la prévention



A: Alcool

B: Briquet

C: Cholestérol

D: Diabète

E: Evènement

F: Famille

(G: Graisse abdominale)

6

La prévention

On distingue trois stades de prévention :

- La **prévention primaire** qui consiste à lutter contre des risques *avant* l'apparition de tout problème, risques en termes de conduite individuelle à risque, d'environnement ou encore de risque sociétal.

Dans la pratique : patients asymptomatiques

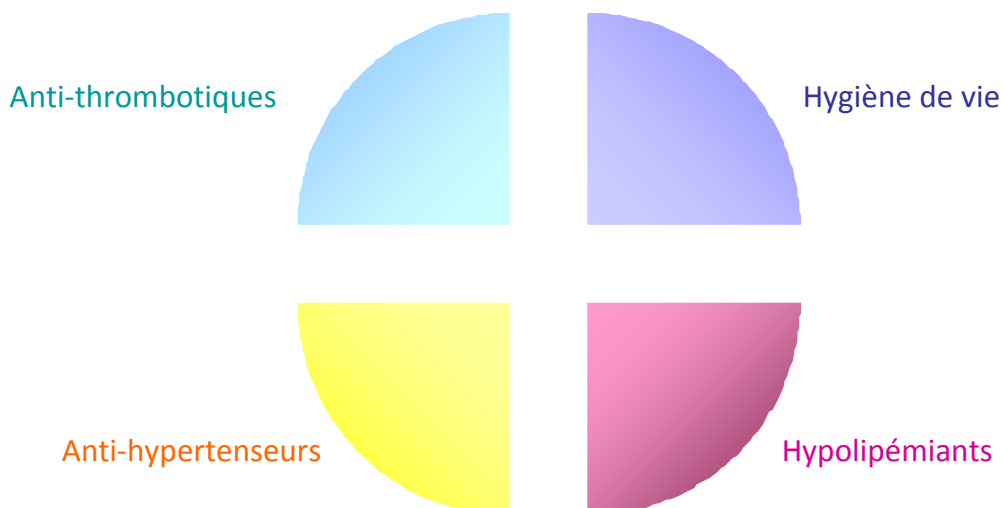
- La **prévention secondaire et tertiaire** : cherchent à révéler une atteinte pour prévenir une maladie ou un désordre psychologique ou social; à prévenir les rechutes ou les complications. Il s'agit d'une réadaptation médicale, psychologique ou sociale.

Dans la pratique : patients avec une maladie coronarienne établie (infarctus, angor, ...), victime d'un AIT ou d'AVC, d'une maladie ischémique périphérique....

7

2. La prévention

Prévention des maladies cardiovasculaires



8

2. La prévention

Alimentation

Trop!

mal!

Les facteurs de risques cardiovasculaires liés au mode de vie

Alcool

Bénéfice/risques

1 2 3

Tabac

Sédentarité

Stress

9

2. La prévention

Limiter la consommation de graisses saturées et de cholestérol
 Limiter la consommation de sucres
 Sel < 6g /jour!!
 Sel < 5g /jour recommandations 01 2010

Alimentation riche en fruits et en légumes
 → Régime méditerranéen
 → réduction pondérale

Prise en charge non-médicamenteuse des pathologies cardiovasculaires

Max 1 verre de vin par par jour/femmes
 Max 2 verres de vin par par jour/hommes

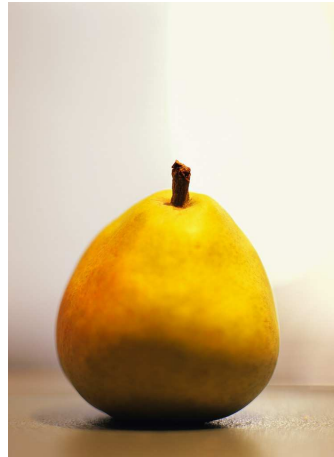
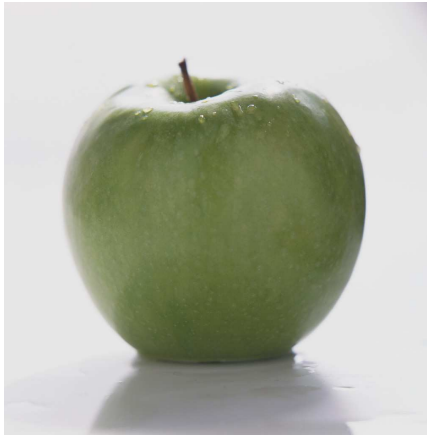
Tabac

Exercice physique régulier dès que possible : 3-4 X 30-45 min de marche par semaine.

10

2. La prévention

Facteurs de risques cardiovasculaires Des pommes et des poires !

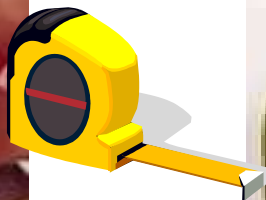


Thème de la semaine du cœur 2007 (Ligue cardiologique belge)

11

2. La prévention

Facteurs de risques cardiovasculaires Des pommes et des poires !



Le seuil de l'**obésité abdominale** correspond à un tour de taille de:
94 cm chez l'homme
80 cm chez la femme

http://www.weekvanhethart.be/weekvanhethart/fr/fr_test.php

12

2. La prévention

Obésité abdominale et risques cardiovasculaires

L'accumulation de graisse viscérale inonde principalement le foie ce qui provoque un déséquilibre :

- une augmentation de la triglycéridémie
- l'abaissement du taux de HDL

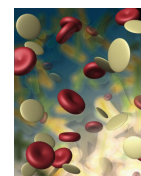
L'obésité, en particulier la graisse abdominale, accroît le risque de diabète en :

- augmentant la glycémie
- favorisant l'insulinorésistance.

Les personnes qui présentent une combinaison de ces facteurs de risque, (Syndrome Métabolique) ont 5 fois plus de risques de développer un diabète et 2 fois plus de risques de présenter une maladie cardiovasculaire.



Le traitement de l'hypercholestérolémie

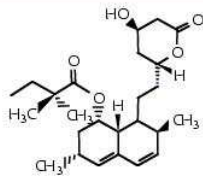


Une statinedes statines

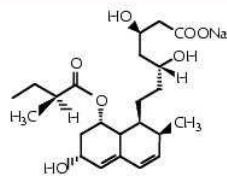
Les statines diffèrent par :

- leur efficacité relative
- leur métabolisme
- leur pharmacocinétique
- « evidence-based medicine »

15



Simvastatine
IC50 = 11 nM

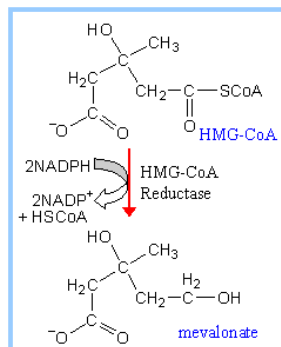


Pravastatine
IC50 = 40 nM

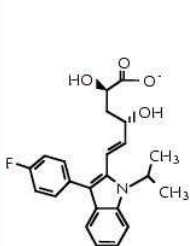
Comparaison des différentes statines : implications cliniques et choix thérapeutiques

Médecine thérapeutique Cardiology. Volume 1, Numéro 1, 46-54, Février 2003, De la plaque instable aux coronaires instables

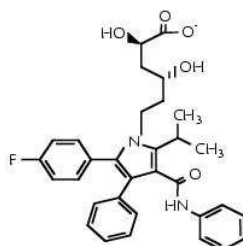
Auteur(s) : Yvonnick Bézie, Valérie Cattan



Toutes contiennent dans leur structure chimique un noyau mimant l'HMG-CoA sous forme active. Seule la simvastatine est une pro-drogue, administrée sous forme lactonique, et activée secondairement après hydroxylation enzymatique du noyau



Fluvastatine
IC50 = 28 nM



Atorvastatine
IC50 = 8 nM



Rosuvastatine
IC50 = 5 nM

Une statine des statines

16

Efficacité relative

MOLÉCULES	POSOLOGIE MAXIMALE JOURNALIÈRE	MODIFICATION MAXIMALE DU LDL-C	MODIFICATION MAXIMALE DES TG	MODIFICATION MAXIMALE DU HDL-C
• ATORVASTATINE	80 MG	– 60 %	– 29 %	+ 6 %
• FLUVASTATINE	40 MG	– 24 %	– 10 %	+ 8 %
• PRAVASTATINE	40 MG	– 34 %	– 24 %	+ 12 %
• SIMVASTATINE	80 MG	– 47 %	– 18 %	+ 12 %
• ROSUVASTATINE	80 MG	– 65 %	– 35 %	+ 14 %

Modifié de : Bezie et Catan. Comparaison des différentes statines : implications cliniques et choix thérapeutiques. Médecine thérapeutique Cardiology. Volume 1, Numéro 1, 46-54, Février 2003, De la plaque instable aux coronaires instables

Fluva < Prava < Simva < Atorva < Rosuva

17

	ATORVASTATINE	FLUVASTATINE	PRAVASTATINE	ROSUVASTATINE	SIMVASTATINE
PRODROGUE	NON	NON	NON	NON	OUI
ABSORPTION					
• PRISE ALIMENTAIRE	↓ 13 %	VARIABLE	↓ 30 %	↔	↔
• BIODISPONIBILITÉ (%)	12	29	18	20	< 5
• T _{MAX} (H)	2-3	0,5-1	0,9-1,6	3	1,3-2,4
• C _{MAX} (NG/ML)	27-66	448	45-55		10-34
DISTRIBUTION					
• LIAISON PROTÉIQUE (%)	98	> 99	50	88	95
• LIPOPHILIE	LIPOPHILE	(HYDROPHILE)	HYDROPHILE	HYDROPHILE	LIPOPHILE
• MÉTABOLISME	CYP3A4	CYP2C9 (3A4)	SULFATION	(CYP2C9) (3A4)	CYP3A4
• 1 ^{er} passage hépatique	> 70 %	> 68 %	50 %	63 %	80 %
• MÉTABOLITES	ACTIFS	INACTIFS	INACTIFS	ACTIFS	ACTIFS
EXCRETION					
• DEMIE-VIE (H)	15-30	< 1	1-3	13-20	2-3
• URINE (%)	< 2	5	20	10	13
• FECES (%)	> 98	90	70	90	60

18

Effets indésirables

En monothérapie : fréquents à peu fréquents

douleurs pharyngolaryngées (atorva) , troubles digestifs, insomnies,
céphalées
(troubles de l'érection), prurit, urticaire, ...

myalgie

rhabdomyolyse → insuffisance rénale

toxicité hépatique (élévation des transaminases)

→ pas dosage des CPK
à priori

Si CPK > 5X N → arrêt du traitement

Si douleur + CPK augmentées mais < 5 XN → arrêt du traitement

Quelles sont les situations qui majorent le risque musculaire?

- liées à la statine
- liées au patient
- liées aux interactions

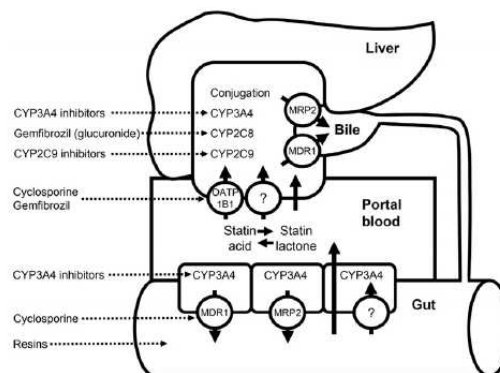
19

Table 1 Risk factors for statin adverse effects

Characteristic	Description of risk factor
Advancing age	Few safety data in patients >75 y
Small body size	Use with caution if small body frame, especially if female
Race/ethnicity	Asians: rosuvastatin starting dose of 5 mg due to decreased clearance African Americans may have higher baseline CK levels but do not appear to be at excess risk of myopathy
History of statin intolerance	May be able to tolerate lower dose or another statin
Reduced hepatic function	Active or unexplained hepatic disease
Reduced renal function	Creatinine >1.5× ULN Glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m ² No CVD or other benefit in RCTs of hemodialysis patients Discontinue prior to intravenous dye administration
Abnormal thyroid function	Hypothyroidism
Drugs affecting hepatic metabolism	Concomitant use of: Macrolide antibiotics (especially erythromycin and clarithromycin) Antiviral drugs (especially HIV protease inhibitors) Systemic azole antifungals (itraconazole and ketoconazole) Verapamil (simvastatin) Diltiazem (lovastatin, atorvastatin) Amiodarone (simvastatin) Nefazadone Grapefruit juice >1 quart/day Chronic immunosuppressive therapy (especially cyclosporine)
Other lipid-lowering therapy	Concomitant use of: Fibrates (fenofibrate safer than gemfibrozil) No safety data for concomitant use of niacin and high-dose statins
Alcoholism	Avoid if alcoholism present
Congestive heart failure	No CVD or other benefit in RCTs in patients with NYHA class II–IV heart failure
Intercurrent illness, surgery, or trauma	If severe illness, major surgery, major trauma, or uncontrolled seizures, discontinue lipid-lowering medications until recovered
Comorbidities and other conditions	Physical exertion (particularly in unaccustomed individuals) Vitamin deficiency Hypo- or hyperthyroidism Cushing syndrome or adrenal insufficiency Hypoparathyroidism Fibromyalgia Polymyalgia rheumatica Polymyositis Other metabolic or inflammatory myopathies Systemic lupus erythematosus Tendon or joint disorder Neuropathy or radiculopathy Peripheral arterial disease with claudication symptoms Illicit drugs (eg, cocaine, amphetamines)

20

Interactions pharmacocinétiques



→ Relevance clinique

Table II. Effect of some CYP or membrane transporter inhibitors (fold increase) and inducers (percentage reduction) on AUC

	<i>Simvastatin</i>	<i>Lovastatin</i>	<i>Atorvastatin</i>	<i>Cerivastatin</i>	<i>Pravastatin</i>	<i>Rosuvastatin</i> *	<i>Pitavastatin</i>
Fold increase of statin AUC by CYP3A4 inhibitors							
Itraconazole	5-20	5-20	2-4	<1.5	≈	≈	(≈)
Erythromycin, clarithromycin	4-12	(4-12)	1.5-5	<1.5	≤2 *	≈	(≈)
Verapamil, diltiazem	3-8	3-8	?	?	≈	(≈)	(≈)
Fold increase of statin AUC by							
Cyclosporine	6-8	5-20	6-15	4	5-10 *	5-10	5
Gemfibrozil	2-3	2-3	<1.5	4-6	2	2	≤1.5
Grapefruit juice	2-10	2-10	1-4	(<1.5)	≈	(≈)	≈
Percentage decrease of statin AUC by potent inducers							
Rifampin, carbamazepine	70-95	(70-95)	60-90	?	30	?	?

Magnitude of effects is expressed as fold increase of the statin AUC by various inhibitors or as percentage reduction of the statin AUC by inducers, as well as the pharmacogenetic factors, can affect the extent of interaction in an individual patient. An "approximate" indicates estimation based on the pharmacokinetic properties of the statin, and a question mark indicates not known or estimates.

AUC, Area under plasma concentration-time curve.

*Inhibitors of CYP2C9 increase the AUC of fluvastatin and rosuvastatin by less than 2-fold.^{64,65}

Drug interactions with lipid-lowering drugs: Mechanisms and clinical relevance (Clin Pharmacol Ther 2006;80:565-81.)

21

Interactions { pharmacodynamiques pharmacocinétiques

Simvastatine et atorvastatine:

- * Interaction avec des médicaments inhibiteurs du CYP3A4 (antifongiques azolés, érythromycine, clarithromycine, cyclosporine): → augmentation de la biodisponibilité.
- * Interaction avec le jus de pamplemousse (inhibiteur du CYP3A4)
Atorvastatine → peu d'interaction clinique sauf consommation importante (>1l/j/5j)
Simvastatine → augmentation de la biodisponibilité (jusque 9X la [plasm]).
- Interactions avec des inducteurs du CYP3A4 (ex : carbamazépine, millepertuis, rifampicine) → ↓ biodisponibilité
- * Compétition possible avec d'autres substrats du CYP3A4 (warfarine → △ INR).

Fluvastatine et rosuvastatine:

- * Interactions avec des inhibiteurs du cyp 2C9 (amiodarone, miconazole): → augmentation de la biodisponibilité
- * Warfarine + fluvastatine : risque d'augmentation des saignements car fluva inhibe le CYP2C9

Table 2 Clinically relevant drugs that interact with statins and recommendations for treatment

Drug class	Drugs	Documented statin interactions	Recommendations for co-prescribing	Statin alternatives	Drug class alternatives
Fibrates	Gemfibrozil	Simvastatin (>10 mg) Lovastatin (>20 mg)	Decrease statin dose by 50%	Fluvastatin Rosuvastatin (5–10 mg)	Fenofibrate
Azole antifungals	Ketoconazole	Pravastatin Rosuvastatin	Hold if short course	Rosuvastatin	Fluconazole
	Itraconazole	Atorvastatin Lovastatin Simvastatin	Avoid if long-term treatment indicated	Pravastatin Fluvastatin	
Macrolide antibiotics	Clarithromycin	Atorvastatin Lovastatin Simvastatin	Hold if short course Avoid if long-term treatment indicated	Rosuvastatin Pravastatin Fluvastatin	Azithromycin
	Erythromycin	Atorvastatin Lovastatin Simvastatin	Hold if short course Avoid if long-term treatment indicated	Rosuvastatin Pravastatin	
Rifampin		Atorvastatin Lovastatin Simvastatin	Hold if short course Avoid if long-term treatment indicated	Rosuvastatin Pravastatin	
Calcium channel blockers	Diltiazem	Simvastatin (>20 mg)	Consider decrease in statin dose	Rosuvastatin	Amlodipine Nifedipine
	Verapamil	Lovastatin (>40 mg)		Pravastatin Fluvastatin	
Amiodarone		Simvastatin (>20 mg) Lovastatin (>40 mg)		Rosuvastatin Pravastatin Fluvastatin	
Digoxin		Simvastatin Atorvastatin (↑dose)	Monitor digoxin levels	Rosuvastatin Pravastatin Fluvastatin Lovastatin	
Cyclosporine		Atorvastatin Lovastatin (>20 mg) Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Consider decrease in statin dose	Fluvastatin Rosuvastatin (5 mg)	
HIV protease inhibitors	Ritonavir	Lovastatin	Avoid	Rosuvastatin (5–10 mg) Pravastatin Fluvastatin	Indinavir (less potent inhibitor)
	Nelfinavir	Simvastatin			
	Lopinavir	Atorvastatin			
	Saquinavir				
Antidepressants	Fluoxetine	Atorvastatin	Use with caution	Rosuvastatin	Paroxetine Venlafaxine
	Fluvoxamine	Lovastatin		Pravastatin	
	Sertaline	Simvastatin		Fluvastatin	
	Nefazodone				

23

Autres hypolipémiants et associés

Fibrates (bezafibrate, fénofibrate, *)

Résines (colestyramine, colestipol)
(-15 à -30% LDL-c)

Ezétimibe (10mg, -20% LDL-c)

Acides gras omega3 estérifiés*

Peu ou pas d'effet sur la mortalité

Autres hypolipémiants et associés

	Indications Indications spécifiques	Interactions avec les autres hypolipémiants	Contre-indications Interactions
Fibrates	Intolérance aux statines hypertriglycémie	→ Risque accru de myotoxicité	Grossesse (X)
Résines	Intolérance aux statines Prurit sur cholestase Malabsorption sels biliaires	→ adsorption des statines, de l'ézetimibe	Hypertriglycémie isolée Grossesse (C)
Ezetimibe	Intolérance aux statines + Si réduction supplémentaire est nécessaire (impact clinique de l'association reste à démontrer)	→ Risque accru de myotoxicité (<i>case reports</i>) et d'atteinte hépatique	Grossesse –monoth.(C) Pas pendant l'allaitement Anticoagulants
Acipimox	Hypertriglycémie Intolérance aux statines	-	Grossesse (C)
Ac gras omega3	Adjuvant prévention 2aire + Si réduction supplémentaire est nécessaire infarctus du myocarde hypertriglycémie	-	Grossesse (C) Anticoagulants

25

La place des aliments fonctionnels

Les aliments fonctionnels aux esters de stérols/stanols ont un effet prouvé sur le taux de cholestérol

- Esters de stérols ou de stanols : composés naturellement présents en petites quantités dans les végétaux.
- Structure moléculaire proche de celle du cholestérol → compétition avec le cholestérol, ↘ absorption intestinale.
- Certains aliments dits « fonctionnels », sont enrichis en stérols végétaux dans le but de réduire le taux de cholestérol. 2 à 3 gr de stérols végétaux/j → ↘ 10 à 15 % cholestérol LDL (cholestérol HDL constant). Consommation excessive → conséquences caloriques (le mieux est l'ennemi du bien !!!!).
- Légère diminution de l'assimilation de certains composés intéressants, comme les caroténoïdes → importance de coupler à une alimentation équilibrée riche en fruits et légumes

Y a-t-il un intérêt à coupler aliments fonctionnels et traitement?

26

La place des aliments fonctionnels

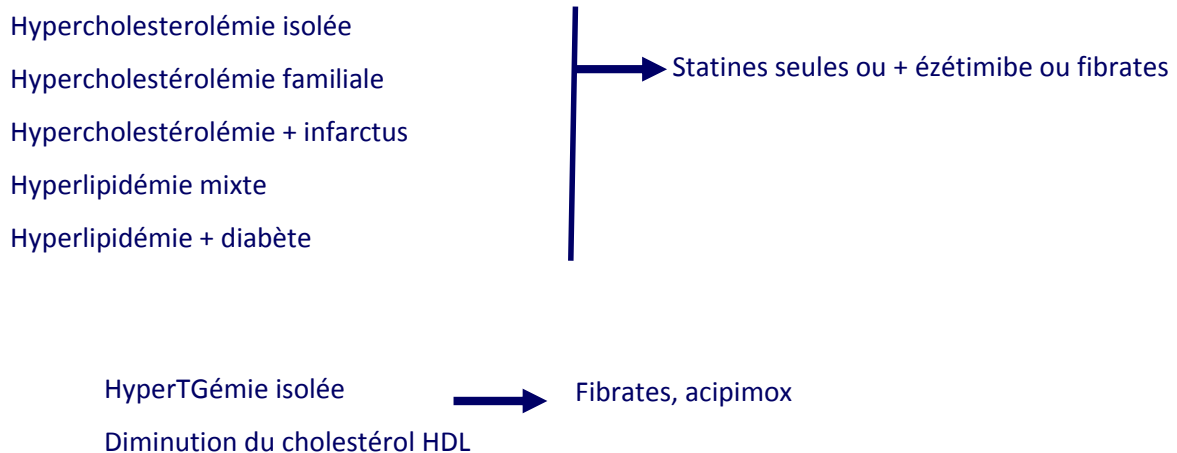
Red Yeast Rice

- Riz fermenté en présence de *Monascus purpureus* (1.8g 2X/j ~ 6mg de lovastatine)
- Contient de la lovastatine , des isoflavones et des stérols végétaux
- Plusieurs études de petite ampleur ont démontré un effet supérieur à un placebo ou similaire à un traitement par statine (-12% à -40%).
- La composition de ces « suppléments alimentaires » est très variable et absolument garantie, ces produits ne peuvent donc pas faire l'objet de recommandations.
- Une proportion similaire de patient a présenté des myalgies !!!!!

27

3. Le traitement de l'hypercholestérolémie

Algorithme de traitement



28

Possibilités de traitements

- Les statines sont les médications de choix pour la majorité des patients, notamment dans les cas d'hypercholestérolémies isolées et surtout les formes génétiques d'hypercholestérolémies ainsi que chez les patients ayant subi un infarctus.
- Dans le cas d'une hypercholestérolémie très importante, il faudra combiner des statines et d'autres médicaments comme les résines, les fibrates ou l'ézétimibe.
- En cas d'hypertriglycéridémie isolée et (ou) diminution du cholestérol HDL, les fibrates et éventuellement de l'acipimox sont à envisager.
- En cas d'hyperlipidémie mixte et surtout en cas de diabète ou de syndrome métabolique, le traitement pourra se fonder sur les statines, les fibrates ou leur association.

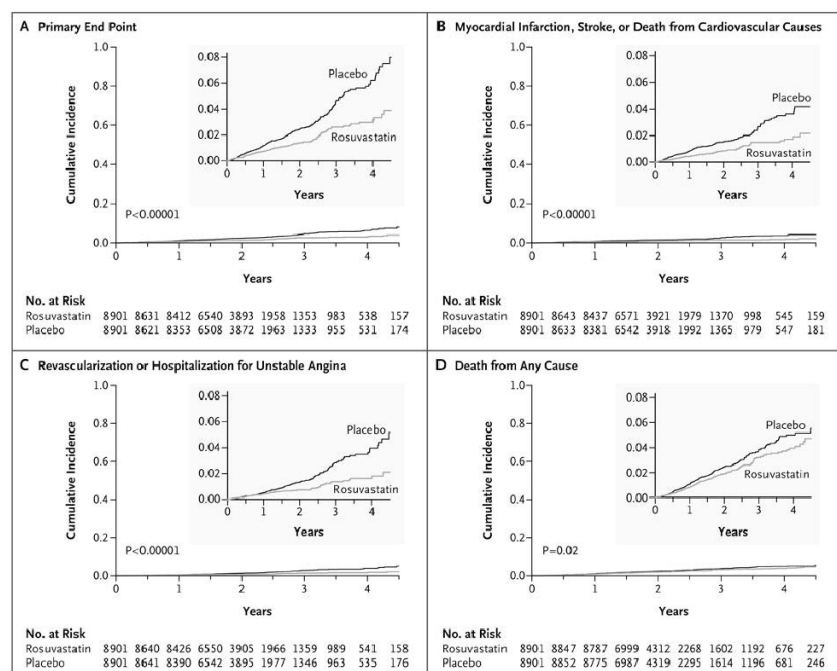
29

3. Le traitement de l'hypercholestérolémie

Statines et prévention primaire ?

Use of Statins in Primary Prevention:
An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial

"apparently healthy persons without hyperlipidemia but with elevated high-sensitivity C-reactive protein levels, rosuvastatin significantly reduced the incidence of major cardiovascular events." JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New Engl J Med.* 2008;359:2195–2207.



RM: Jupiter a été arrêtée après 1,9 ans → trop tôt?

Statines et prévention primaire ?

Table 4 | Risk of significant outcomes associated with statin type both in men and in women

Outcomes	Adjusted hazard ratio (95% CI)	
	Women	Men
Moderate or serious myopathy:		
No statin	1.00	1.00
Simvastatin	3.03 (2.35 to 3.91)	6.14 (5.09 to 7.40)
Atorvastatin	2.90 (2.09 to 4.01)	6.68 (5.32 to 8.39)
Ruvastatin	Insufficient data	4.79 (2.12 to 10.80)
Pravastatin	2.64 (1.29 to 5.39)	4.84 (2.86 to 8.17)
Rosuvastatin	5.41 (2.64 to 11.07)	4.21 (1.87 to 9.48)
Acute renal failure:		
No statin	1.00	1.00
Simvastatin	1.50 (1.23 to 1.83)	1.61 (1.37 to 1.90)
Atorvastatin	1.57 (1.22 to 2.03)	1.63 (1.31 to 2.02)
Ruvastatin	2.19 (1.13 to 4.27)	1.16 (0.55 to 2.44)
Pravastatin	2.07 (1.28 to 3.34)	1.71 (1.12 to 2.61)
Rosuvastatin	1.03 (0.39 to 2.78)	1.74 (0.86 to 3.50)
Cataract:		
No statin	1.00	1.00
Simvastatin	1.30 (1.25 to 1.36)	1.31 (1.25 to 1.38)
Atorvastatin	1.30 (1.22 to 1.37)	1.32 (1.24 to 1.41)
Ruvastatin	1.26 (1.05 to 1.52)	1.16 (0.95 to 1.42)
Pravastatin	1.40 (1.24 to 1.57)	1.31 (1.15 to 1.50)
Rosuvastatin	1.25 (1.04 to 1.51)	1.56 (1.28 to 1.90)
Moderate or serious liver dysfunction:		
No statin	1.00	1.00
Simvastatin	1.52 (1.38 to 1.66)	1.54 (1.41 to 1.68)
Atorvastatin	1.53 (1.35 to 1.73)	1.56 (1.39 to 1.74)
Ruvastatin	2.53 (1.84 to 3.47)	1.97 (1.43 to 2.72)
Pravastatin	1.50 (1.15 to 1.97)	1.21 (0.93 to 1.58)
Rosuvastatin	1.31 (0.87 to 1.98)	1.46 (1.01 to 2.11)
Oesophageal cancer:		
No statin	1.00	1.00
Simvastatin	0.69 (0.50 to 0.94)	0.82 (0.68 to 0.99)
Atorvastatin	0.73 (0.47 to 1.13)	0.73 (0.55 to 0.96)
Ruvastatin	Insufficient data	0.60 (0.22 to 1.60)
Pravastatin	0.72 (0.27 to 1.92)	0.56 (0.28 to 1.13)
Rosuvastatin	0.41 (0.06 to 2.93)	0.91 (0.38 to 2.20)

• **Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants.** Ray et al., Arch Intern Med. 2010 Jun 28;170(12):1024-31 → “...did not find evidence for the benefit of statin therapy on all-cause mortality in a high-risk primary prevention set-up.”

• **Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database.** Hippisley-Cox, BMJ, 2010, 340:c2197 → “Claims of unintended benefits of statins, except for oesophageal cancer, remain unsubstantiated, although potential adverse effects at population level were confirmed Further studies are needed to develop utilities to individualise the risks so that patients at highest risk of adverse events can be monitored closely.”

31

Recommandations INAMI

Les statines sont recommandées :

1- en prévention primaire

2- en prévention secondaire

3- diabète (prévention primaire –patients sans évènements cardiovasculaires)

Source: Utilisation et prescription des statines, Service des soins de santé de l'INAMI, 08/2010

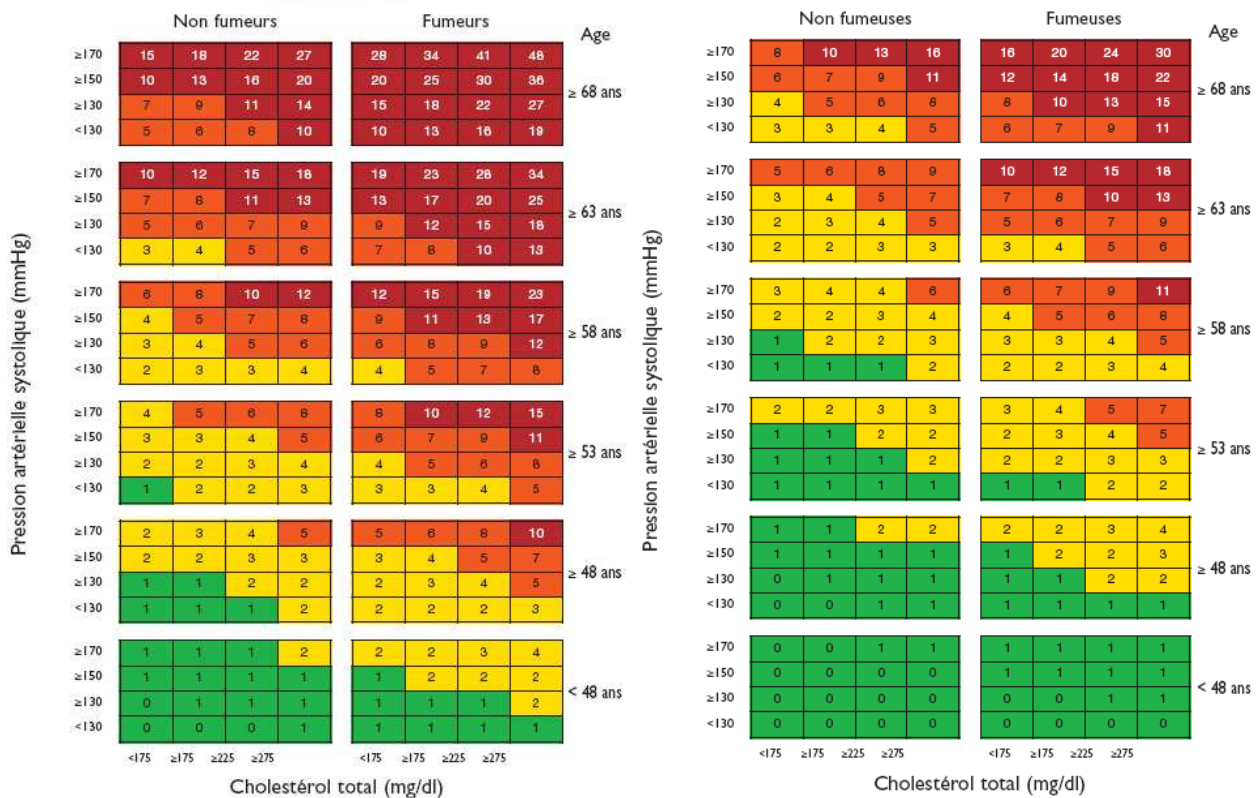
32

La table européenne SCORE

Hommes

adaptée à la population belge

Femmes



Risque à 10ans de décès cardiovasculaire



<2%



2-4%



5-9%

>10%

3. Le traitement de l'hypercholestérolémie

Recommandations INAMI

En prévention primaire:

En absence d'antécédent cardiovasculaire:

Si hypercholestérolémie primaire:

- Chol. Sérique Tot. > 190mg/dl
- ou
- LDL > 115mg/dl

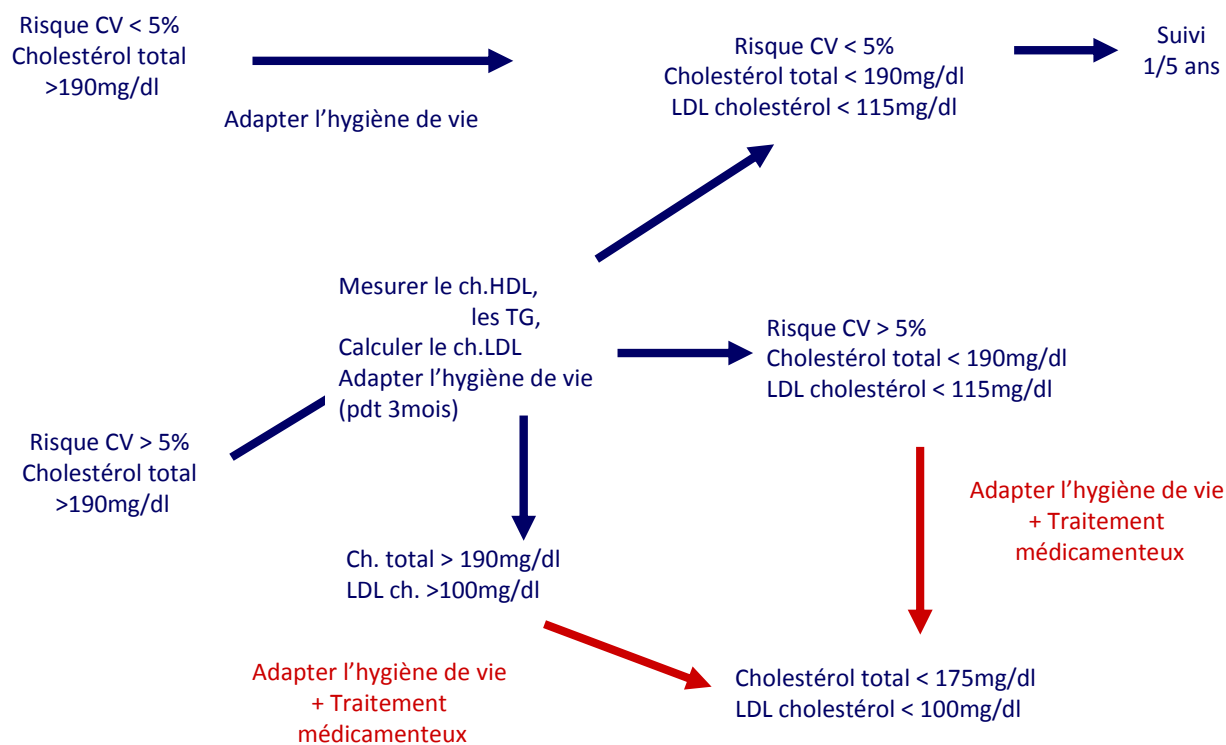
ET

Risque « Score » > 5% à 10 ans

→ Statines : Simvastatine/Pravastatine

Si pas d'effet sur chol tot ou LDL après 3 mois → association ou autre statine

Prévention primaire



35

3. Le traitement de l'hypercholestérolémie

Recommandations INAMI

En prévention secondaire:

Avec antécédent(s) cardiovasculaire(s):

Si hypercholestérolémie primaire:

- Chol. Sérique Tot. > 175mg/dl*
- ou
- LDL > 100mg/dl*

ET

Au moins une atteinte artérielle (coronaire, cérébrale, périphérique)

→ Statines : **Simvastatine/Pravastatine**

Si pas d'effet sur chol tot ou LDL après 3 mois → association ou autre statine

Si Chol total > 290mg/dl, LDL > 165mg/dl → Rosuva ou Atorva

Recommandations INAMI

Diabète:

En absence d'antécédent cardiovasculaire mais diabète typer 2 et > 40ans ou diabète type 1 avec microalbuminurie:

Si hypercholestérolémie primaire:

- Chol. Sérique Tot. > 175mg/dl*
- ou
- LDL > 100mg/dl*

→ Statines : **Simvastatine/Pravastatine**

Si pas d'effet sur chol tot ou LDL après 3 mois → association ou autre statine
Si Chol total > 290mg/dl, LDL > 165mg/dl → Rosuva ou Atorva

Source: Utilisation et prescription des statines, Service des soins de santé de l'INAMI, 08/2010

37

3. Le traitement de l'hypercholestérolémie

Conseils à la délivrance



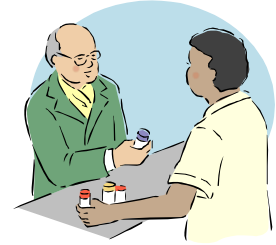
Statines :

- Contre-indiquées pdt la grossesse et l'allaitement
- De préférence le soir au coucher (synthèse nocturne du cholestérol) (sauf lovas. avant le repas du soir et rosuvast. pour laquelle il n'y a pas de préférence)
- en cas de douleurs musculaires : vérifier les taux de créatine-kinase!!!
- Supplémentation en coQ10 (100mg) → pas (encore?) dans la pratique de tous les jours

38

3. Le traitement de l'hypercholestérolémie

Interactions/ Conseils aux patients



Fibrates :

- prise en mangeant avec le repas principal.
- Posologie à diminuer si insuffisance rénale

Colestyramine :

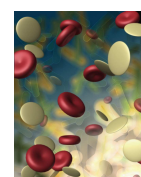
- avant les repas avec un volume d'eau suffisant (éventuellement associer à un régime riche en fibres pour éviter la constipation).
 - diminue l'absorption intestinale de :
 - anticoagulants oraux, digitaliques, hormones thyroïdiennes, vit. Liposolubles. Modifient la pharmacocinétique des oestrogènes.
- à prendre 2h avant ou 4h après.

39

3. Le traitement de l'hypercholestérolémie



Le SRAA – 1 cible – plusieurs classes

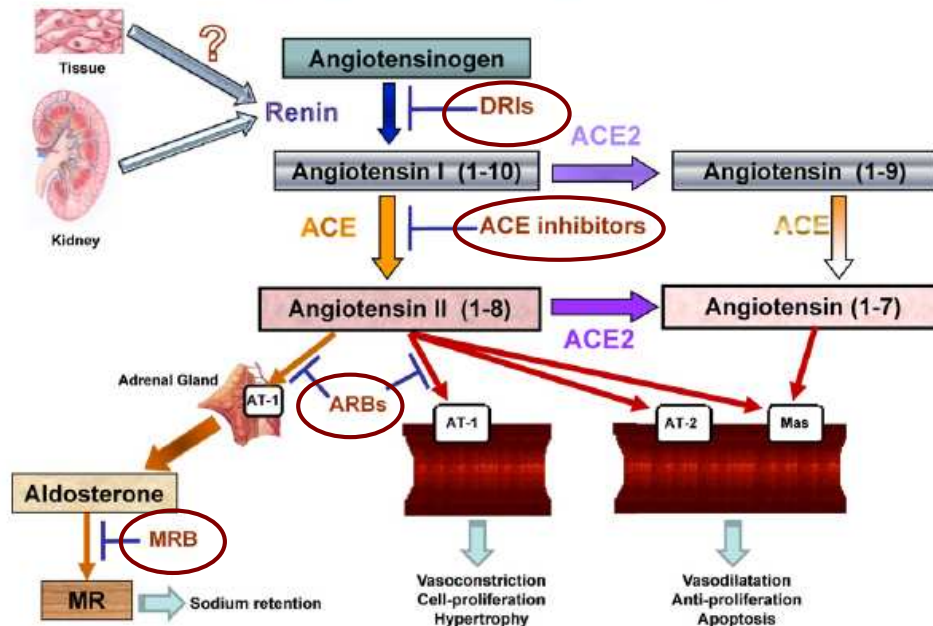


40

4. SRAA – 1 cibles – plusieurs classes

Même “cascade-cible” – mêmes effets???

1 même avantage: offre une protection tissulaire en plus (indépendamment) du contrôle de la pression



The biochemical pharmacology of renin inhibitors: Implications for translational medicine in hypertension, diabetic nephropathy and heart failure: Expectations and reality. Biochem Pharmacol (2009), doi:10.1016/j.bcp.2009.05.018

41

Antagonistes de l'aldostérone

Hypertension
Insuffisance cardiaque
Post-infarctus
...



Gynécomastie
Hyperkaliémie

L'effet s'installe en plusieurs jours
(attendre au minimum deux semaines
avant d'augmenter les doses)

Facteurs favorisant l'Kmie, : posologie > 50mg/j, diabète, fonction rénale déficiente, monitoring insuffisant, prise de suppléments K⁺, AINS en prise chronique, IECA, sartans.

Hypertension :

effet diurétique relativement faible (posol. 50-100mg/j)
→ peu utilisé en monothérapie
→ utilisé en association avec un diurétique d'épargne potassique
(posologie éventuellement diminuée)

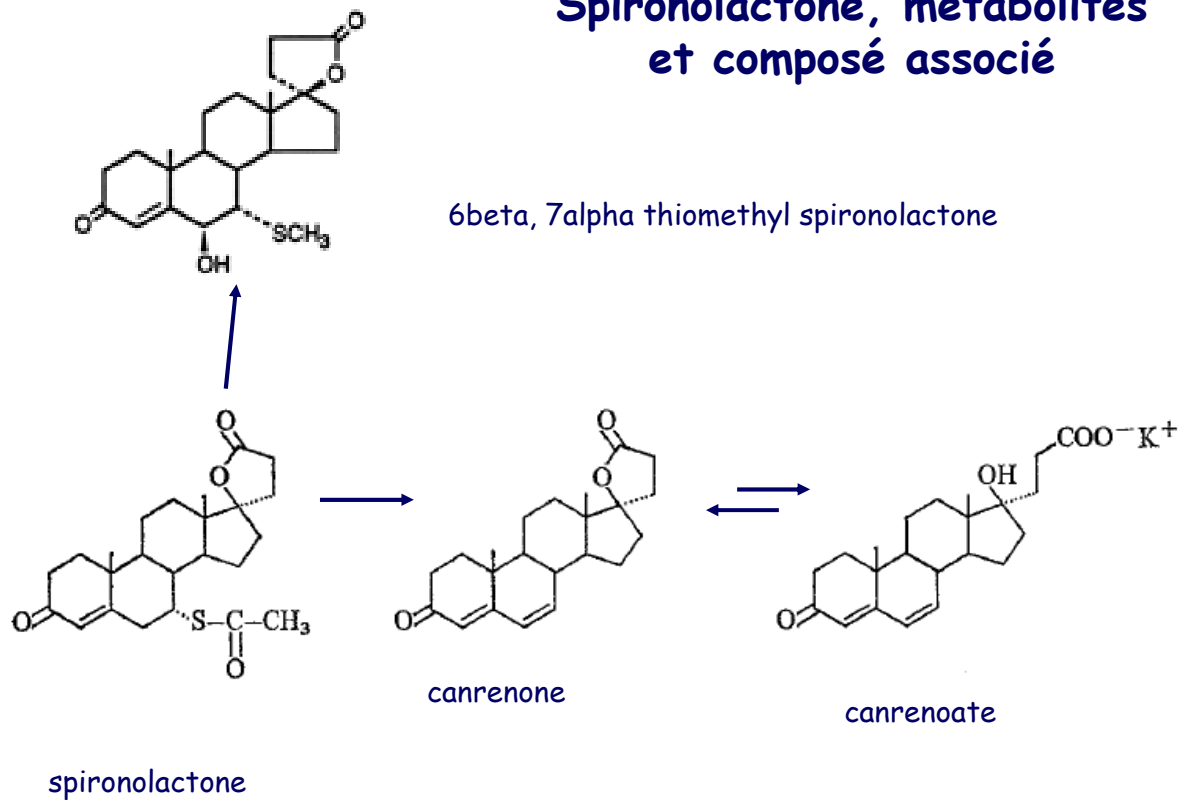
Réservé pour hyperaldostéronisme primaire, hypertension résistante, hypertension associée à l'insuffisance cardiaque, hypertension associée à une hypokaliémie

Remodelage myocardique (IC - post IM) :

Posologie 25-50mg/j
Effet bénéfique démontré sur la fonction cardiaque et la mortalité.
Effet supérieur en association avec IECA °/° monothérapie

42

Spirolactone, métabolites et composé associé



43

IECA – Antagonistes des récepteurs AngII – inhibiteur direct de la rénine

Quelle est leur place relative?

IECA

Contrôle de l'hypertension
 Retard dans l'évolution des effets délétères cardiovasculaires et rénaux à longs termes du diabète
 Efficaces pour traiter et prévenir le remodelage myocardique associé à une insuffisance cardiaque ou à un infarctus du myocarde
 Diminue la mortalité associée à l'insuffisance cardiaque
 Diminution des néphropathies diabétiques et non diabétiques

Efficacité prouvée

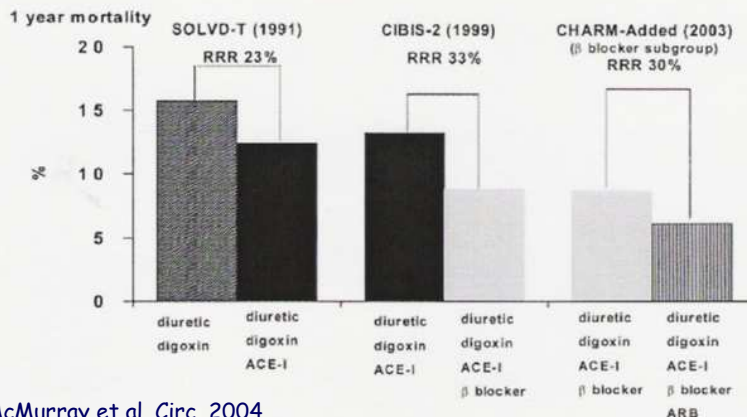


Toux
hyperkaliémie

44

La place des « Sartans » ?

Improving survival in CHF



McMurray et al. Circ. 2004

Rationale for combination treatment with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor blockers

- Increased kinin production and possibly decreased aldosterone secretion
- Improvements in insulin sensitivity by different mechanisms
- Additive effects in diabetic nephropathy and heart failure
- Angiotensin II escape with ACE inhibitors may lead to AT₂ receptor stimulation during combination therapy

Unger et Stopplehaar. Am. J. Cardiol. 2007

45

IECA+Sartan

ONTARGET:
Telmisartan versus Ramipril + telmisartan

TRANSCEND :Telmisartan versus placebo in ACEI
intolerant patient

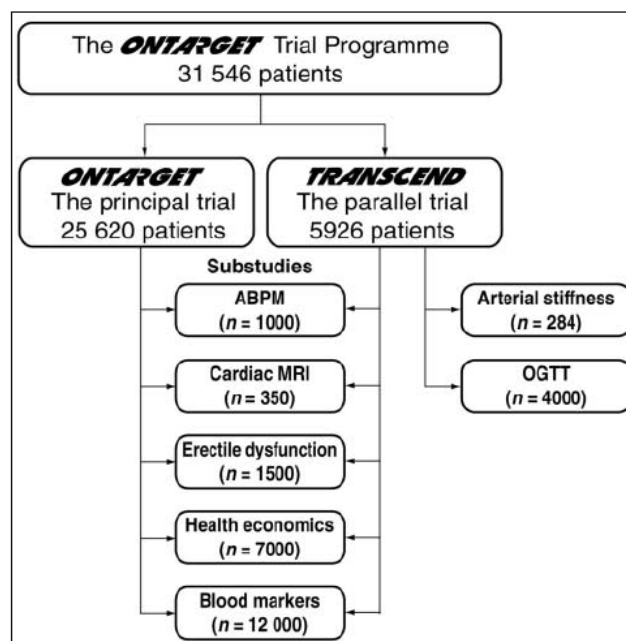


Fig. 4 Substudies of The ONTARGET Trial Programme

46

Ontarget : Conclusions : telmisartan vs ramipril

1. Chez des sujets à risque CV élevé (prévention secondaire) sans insuffisance cardiaque

- le telmisartan est « non inférieur » au ramipril pour prévenir les complications cardiovasculaires
- le telmisartan est mieux toléré que le ramipril et le traitement mieux suivi

2. Chez ce type de patients, le telmisartan constitue une alternative au traitement par ramipril

47

Ontarget : Conclusions : double blocage

1. Chez des sujets à risque CV élevé (prévention secondaire) l'association telmisartan + ramipril

- ne réduit pas significativement les complications cardiovasculaires
- s'accompagne d'effets secondaires

2. Il n'y a pas d'indication au double blocage chez ce type de patients

48

Pourquoi encore une nouvelle classe de modulateurs du SRAA?

Table 1

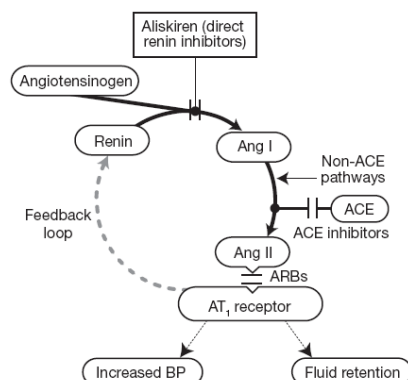
Advantages and disadvantages of aliskiren vs. other RAAS inhibitors.

RAAS inhibitors	AngI	AngII	Renin	PRA	PAC	$T_{1/2}$ (h)	Bioavailability	Cough	Diarrhea	Angioedema
ACEIs	↑	↓	↑	↑	↓	2–25 ^a	High	++	–	++
ARBs	↑	↑	↑	↑	↓	2–24	High	+	–	+
Aliskiren	↓	↓	↑	↓	↓	40	Low	–	+	–

AngI: angiotensin I; AngII: angiotensin II; PRA: plasma renin activity; PAC: plasma aldosterone concentration, $T_{1/2}$: half-life.

^a Excluding ramiprilat, which has $T_{1/2}$ of >50 h.

From : [Z, et al. The biochemical pharmacology of renin inhibitors: Implications for translational medicine in hypertension, diabetic nephropathy and heart failure: Expectations and reality. *Biochem Pharmacol* (2009), doi:10.1016/j.bcp.2009.05.018]



Risque théorique? implications cliniques?

Observations:

- chez de nombreux patients, la pression cible n'est pas atteinte malgré les traitements.
- La morbidité et mortalité cardio-rénale reste élevée chez les patients à hauts risques.

49

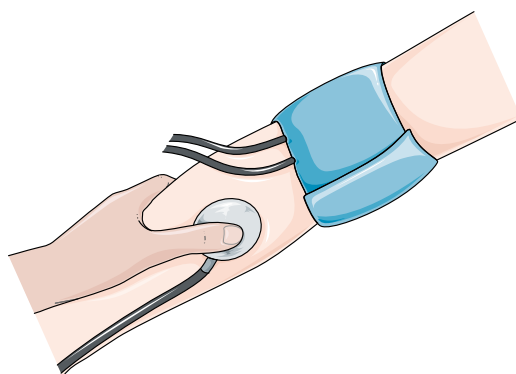
Effet indésirable moins fréquent des modulateurs du RAA : psoriasis

Depuis l'introduction des premiers sartans, (en France en 1995) quelques publications ont rapporté des effets secondaires cutanés : ulcérations buccales, dysgueusie, brûlures buccales, photosensibilisation, prurit, angio-oedème, eczéma, vasculite, mais aussi **psoriasis induit "de novo"** ou bien d'**aggravation d'un psoriasis connu**. L'augmentation du taux de l'angiotensine II sanguin serait responsable d'une induction de la prolifération kératinocytaire. Ce qui est remarquable, c'est le délai parfois très long entre le début du traitement et l'induction du psoriasis : entre 1 semaine à plusieurs mois (9 mois). Le déclenchement peut aussi survenir après majoration de la posologie quotidienne, cas de ce patient. Les topographies préférentielles précédemment rapportées : zones photo-exposées du dos des mains/avant-bras, atteinte sévère des ongles. La durée pour observer la régression est variable (en 2 semaines à 2 mois) après l'arrêt de la molécule ou de la diminution de la posologie. Le psoriasis est susceptible de récidiver si un autre sartan est proposé au patient.

Chez ce patient, le sartan a été logiquement stoppé. Néanmoins, en raison du caractère affichant des lésions ou d'une demande thérapeutique bien compréhensible, un traitement peut être nécessaire pour accélérer la disparition des lésions (photothérapie).

50

Le traitement de l'hypertension artérielle



51

5. Le traitement de l'hypertension

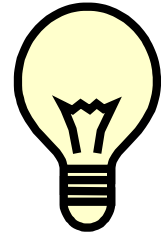
Semaine du coeur de la ligue cardiologique belge -2009



En Belgique, l'hypertension serait la deuxième cause de mortalité après le tabagisme et entraînerait chaque année la mort de +/- 15.000 Belges. On estime dans la population active que 33% des hommes et 25% des femmes sont hypertendus. D'après les prévisions, 3 millions de Belges pourraient en souffrir en 2025.

52

5. Le traitement de l'hypertension



- Traiter l'hypertension vs traiter l'hypertendu
- Intérêt des valeurs cibles
- Intérêt des traitements combinés
-
- Intérêt du traitement même chez les personnes âgées voire très âgées, mais avec des valeurs cibles adaptées.
- Le mieux est l'ennemi du bien

53



Hypertension



L'hypertension est le plus souvent asymptomatique.



Parfois, l'hypertension est découverte suite à :

- Certains symptômes, dits d'appel (mal de tête à la base du crâne surtout en fin de nuit, sensation d'instabilité lors des changements brusques de position, visions de mouches volantes, bourdonnement d'oreilles, essoufflement, douleur thoracique, palpitation).
- Une complication de l'hypertension (infarctus du myocarde, œdème pulmonaire, saignement de nez, accident vasculaire cérébral...).
- Très rarement, des plaintes qui suggèrent une hypertension secondaire : pâleur soudaine, sueurs, palpitations, céphalées (phéochromocytome), faiblesse musculaire, crampes, douleurs abdominales (hypokaliémie liée à l'hyperaldostérionisme).

54

Les différents types d'hypertension

Hypertension « de la blouse blanche ».

Systématiquement élevée quand la tension est mesurée de façon conventionnelle chez le médecin, mais normale quand elle est mesurée à domicile ou de façon ambulatoire.

Hypertension essentielle

Pour la majorité des patients (environ 95%), l'hypertension est dite primaire ou essentielle. (prédisposition génétique, habitudes de vie et d'alimentation (la sédentarité, l'obésité, une consommation importante de sel et l'abus d'alcool).

Hypertension secondaire

Chez une minorité de patients (environ 5%), l'hypertension artérielle résulte d'une maladie.

- sténose d'une ou des deux artères rénales ;
- phéochromocytome avec surproduction de catécholamines (adrénaline par exemple) ;
- hyperaldostéronisme avec surproduction d'aldostérone ;
- coarctation (rétrécissement) de la partie thoracique de l'artère aorte.

Certains médicaments, comme les anti-inflammatoires et les corticoïdes, et les contraceptifs oraux (la pilule) peuvent également augmenter la tension artérielle. La pilule est cependant rarement la cause d'une hypertension artérielle.

55

5. Le traitement de l'hypertension

$$PA = DC \times R$$



Activité sympathique
Rétention hydro-sodée (expansion vol. plasm.)
Elévation des résistances périphériques



Les antihypertenseurs

Pourquoi? :

- ❖ Objectif à court terme : abaisser les chiffres tensionnels
- ❖ Objectif à plus long terme : diminuer la morbidité cardiovasculaire et la mortalité globale.

Pour rappel :

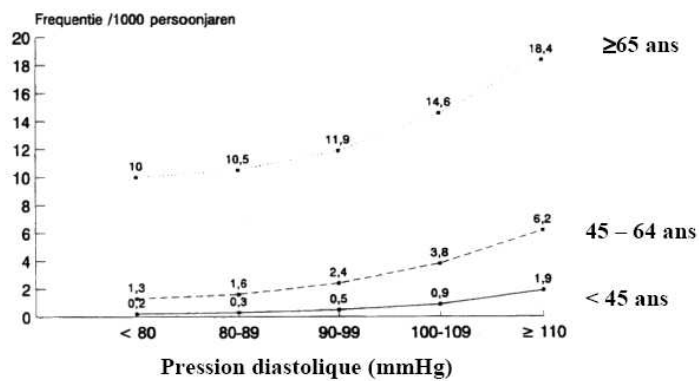
corrélation étroite entre les valeurs de pression artérielle et les risques de complications cardiovasculaires (AVC, ICor., Icar., Iren., artériopathie périphérique, thromboses artérielle et veineuse rétinienne).

56

5. Le traitement de l'hypertension

AVC mortel/pression diastolique

Fréquence/1000 années-personne



Réduction de la pression diastolique en mm Hg	Réduction du risque coronarien (%)		Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral (%)	
	<i>Etudes d'observation*</i>	<i>Essais cliniques+</i>	<i>Etudes d'observation*</i>	<i>Essais cliniques+</i>
7.5	29	21 //	46	46 //
5.6	20 – 25	16	35 – 40	38
2	9	6 //	15	15 //

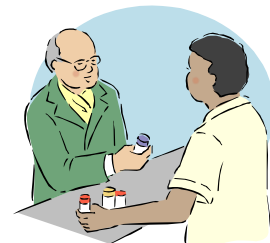
* données de MacMahon et al⁶.

+ données de Cook et al⁷.

// estimations

5. Le traitement de l'hypertension

Les antihypertenseurs



Comment? :

Prise en charge globale!!!!

- ❖ Conseils hygiénico-diététiques.
- ❖ Traitement médicamenteux.
 1. Pression à atteindre en fonction des co-morbidités.
 2. Mise en place progressive du traitement.
- ❖ Suivi de l'effet du traitement, de l'évolution des facteurs de risque, des effets indésirables et du respect des mesures pharmaceutiques et non-pharmaceutiques.

Modification de la législation

Depuis le **1^{er} octobre 2008**, les pharmaciens peuvent mettre des tensiomètres à disposition de leurs patients.

Si le pharmacien peut être amené à aider le patient pour la prise de tension, il ne peut en aucun cas interpréter les valeurs, ni instaurer un traitement, ni poser un diagnostic → évaluation sans visée prédictive. La prise de tension reste un acte médical.

Le rôle du pharmacien se bornera à :

Aider le patient à prendre conscience de son état

Rassurer le patient

Recommander au patient de consulter un médecin

Inciter à la bonne compliance.

Le pharmacien est également responsable du bon fonctionnement du matériel proposé (étalonnage, ...)



59

5. Le traitement de l'hypertension

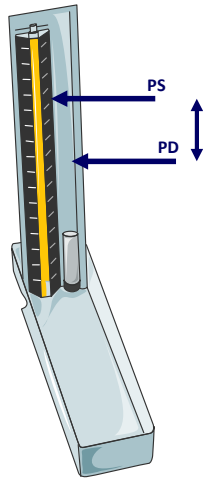
Messages à transmettre

- Nécessité de traiter une HTA
- Risques d'une HTA
- Importance du suivi quotidien du traitement (et éventuellement de la PA)
- **L'obligation de prendre le traitement à vie**
- L'obligation de prendre le traitement à heure fixe
- Nécessité de déceler et traiter les effets indésirables associés au traitement.
- Acceptation de prendre plusieurs médicaments et de voir son traitement modifié en fonction de la réponse
- Adaptation du mode de vie
- Danger de l'arrêt subit du traitement
- Nécessité de consulter régulièrement son médecin



60

5. Le traitement de l'hypertension



La pression artérielle



La pression artérielle (PA) influence le système cardiovasculaire par :

- son niveau moyen (charge tensionnelle) pour chacun de ses déterminants (PA systolique et diastolique).
- par la pression pulsée (différence systolo-diastolique).

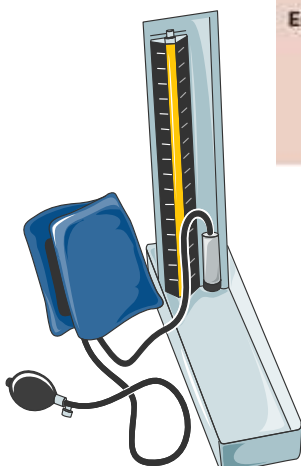
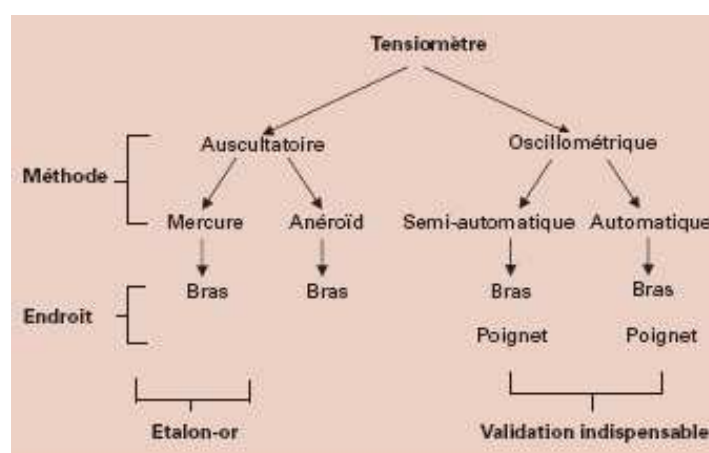
La variabilité tensionnelle est à mettre en relation directe avec l'atteinte des organes cibles cardiovasculaires (hypertrophie ventriculaire gauche, lacunes cérébrales, microalbuminurie, altération des parois artérielles) ainsi qu'une accélération du développement des événements cardiovasculaires

Facteurs influençant la variabilité tensionnelle

Tableau 1. Variabilité de la pression artérielle par l'analyse spectrale		
	Domaine de fréquence (Hertz)	Signification
Hautes fréquences	0,15-0,5 Hz	Oscillation respiratoire
Moyennes fréquences	0,07-0,15 Hz	Tonus sympathique
Basses fréquences	0,007-0,07 Hz	Systèmes hormonaux Système rénine-angiotensine Thermorégulation

5. Le traitement de l'hypertension

Mesures de la tension



- Au cabinet de consultation
- Mesures ambulatoires (MAPA)
- Auto-mesures
 - > objectifs différents
 - > correspondance exacte (?)

La mesure de la tension artérielle

- Quelle position ?

position assise après 5 min de repos,

bras au repos, manchon à hauteur du cœur

Pour détecter une hypotension orthostatique (couché, puis debout).



- Quel bras choisir?  Asymétrie tensionnelle

- Pas de caféine ou de tabac dans les 30min précédentes.
- Attention à la taille du brassard.

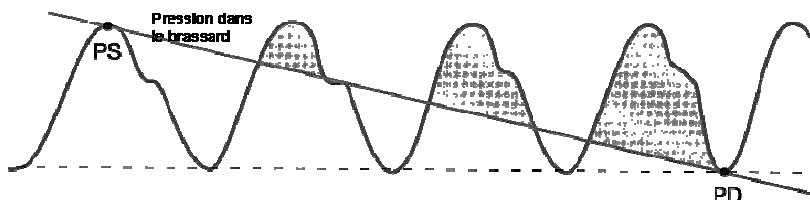
63

5. Le traitement de l'hypertension

Le principe de la mesure auscultatoire

(sphygmomanomètre/stéthoscope)

Mesure mise au point en 1905 par Korotkoff



PB>PS : absence de bruits

PB=PS : apparition des bruits

PS>PB>PD : les bruits augmentent d'intensité puis s'atténuent

PB=PD : disparition des bruits

Les bruits (de korotkoff) qui sont notés lors de la décompression de l'artère correspondent, soit à la détection des turbulences du flux sanguin artériel, soit à la perception de l'ébranlement de la paroi artérielle induit par les variations de la pression intra-artérielle. 64

5. Le traitement de l'hypertension

Pour info :Le principe de la mesure oscillatoire

Basées sur les variations d'amplitude de l'onde de pouls

- Des oscillations sont enregistrées dans la poche gonflable du sphygmomanomètre lors de son dégonflage. Les oscillations débutent avant la réelle valeur de la pression systolique et se poursuivent au-delà de la réelle valeur de la pression diastolique mais l'amplitude maximum des oscillations correspond à la pression artérielle moyenne qui peut ainsi être directement mesurée par cette méthode.
- La pression artérielle moyenne n'est pas un paramètre utilisé en pratique clinique, il est nécessaire d'estimer la valeur de la PAS et de la PAD en utilisant des méthodes de calcul automatisées à partir de la valeur de cette pression moyenne. Des appareils électroniques ont été mis au point pour réaliser ces mesures.
- La fiabilité des appareils automatiques qui utilisent la méthode oscillométrique dépend de l'algorithme employé pour l'estimation des pressions systoliques et diastoliques. Celui-ci varie selon l'appareil et la série de fabrication. La connaissance de la fiabilité et de la reproductibilité d'un appareil automatique est indispensable avant son utilisation.

65

5. Le traitement de l'hypertension

MAPA

La mesure ambulatoire de PA est l'enregistrement de la PA à intervalles réguliers dans des conditions d'activité habituelles par un automate portatif relié à un brassard.



But :

1. obtenir un grand nombre de mesure pour mieux approcher la "vraie PA", et apprécier la variabilité intra-individuelle de la PA.
 2. obtenir des mesures en dehors de la présence de personnel médical ou paramédical.
- Cette mesure s'accompagne d'un journal reprenant le relevé des activités de la journée (sport, efforts, lever, coucher,...), les symptômes éventuellement ressentis et les horaires de prise de médicaments si déjà sous traitement.

66

5. Le traitement de l'hypertension

MAPA



Quand :

- Confirmer un diagnostic d'HTA notamment si suspicion de surélévation tensionnelle en milieu médical. Phénomène de blouse blanche plus fréquent si : âge plus élevé, sexe féminin.
- En cas d'atteinte d'organes cibles, pour confirmer une sous-élévation tensionnelle en milieu médical (plus rare)
- Estimation du niveau de PA moyen lors d'une impression de forte variabilité tensionnelle.
- En cas de suspicion d'hypertension artérielle chez la femme enceinte.
- Dans certaines pathologies (diabète, maladies neurologiques) où il peut exister une inversion des chiffres diurnes et nocturnes.
- Diagnostic d'une hypotension orthostatique non confirmée lors d'une consultation.
- Diagnostiquer une résistance au traitement

67

5. Le traitement de l'hypertension

MAPA



- La MAPA est en moyenne plus basse que la PA de consultation.
- Les chiffres enregistrés la nuit sont en moyenne inférieurs à ceux enregistrés la journée, (reflète l'influence du repos et de l'équilibre sympathique/parasympathique).
 - L'absence de baisse pressionnelle nocturne normale (au moins 10 % du niveau de la PA diurne) est un critère pronostique péjoratif indépendant (Low dipper).
 - Les critères de nécessité de traitement sont à adapter.
 - Permet de détecter une dysautonomie
 - Permet de mesurer la variabilité (analyse de Fournier: VLF, LF, HF)
 - valeur pronostique
 - Permet de détecter l'HT paroxystique, l'hypertension masquée (white coat normotension)

68

5. Le traitement de l'hypertension



Automesures



Avantages:

Reproductibilité des mesures
Evite l'effet blouse blanche
Améliore l'observance au traitement
Permet de vérifier l'efficacité d'un traitement.

Limites:

Augmente l'anxiété
Automédication
Nécessité d'un matériel performant et dont les mesures sont validées.

Verberk et al. J Hypertension, 2006

A minimum number of 5 days of measurement is recommended to obtain a reliable estimate of a patient's usual BP. On each day, three consecutive morning and evening measurements should be performed. For calculating the average SBPM, the first 2 days and the first measurement of each triplicate measurements should be discarded.



Automesures



Fiabilité incertaine et non-validées pour les patients suivants:

- Femmes enceintes
- Personnes âgées
- Enfants
- Hypotendus
- Personnes obèses
- Fréquence cardiaque élevée, certains troubles du rythme

Nécessité d'étalonnage de l'appareil et de vérifier la concordance des mesures par méthode auscultatoire 1 fois par an.



Automesures



Position assise, après 5 min de repos

Brassard maintenu au niveau du cœur

Mesures à réaliser avant la prise de médicaments

Horaire : le matin avant le déjeuner et le soir avant le coucher

2-3 mesures à chaque séance, au moins pdt 3 jours consécutifs

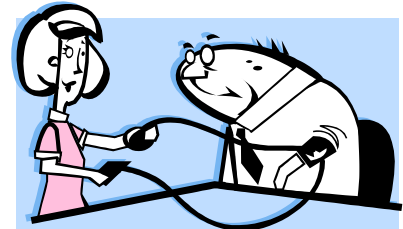
La taille du brassard doit être impérativement adaptée à la taille du bras du patient (il doit entourer au – 80% du bras) : attention aux patients obèses

La pression artérielle mesurée par le patient ou son entourage à domicile doit être inférieure à 135/85mmHg.

71

5. Le traitement de l'hypertension

Estimations



- Si le pouls radial est perçu, la tension systolique est supérieure à 80 mmHg
- Si le pouls radial n'est pas perçu mais que le pouls carotidien ou fémoral l'est, la tension systolique est entre 50 mmHg et 80 mmHg.
- Si le pouls carotidien et fémoral ont disparu, la tension est inférieure à 50 mmHg.

→ Ne vaut évidemment qu'en absence de compression externe ou interne.

72

5. Le traitement de l'hypertension

TABLEAU I			
NIVEAUX TENSIONNELS SELON L'ESH ET LE JNC7			
ESH	PA systolique	PA diastolique	JNC7
Optimal	< 120	< 80	Normal
Normal	120-129	80-84	Pré-hypertension
Normal haut	130-139	85-89	
Grade 1	140-159	90-99	Stade 1
Grade 2	160-179	100-109	Stade 2
Grade 3	≥ 180	≥ 110	
PA : pression artérielle		Conférence Consensus de l'INAMI 2004, Dr. A. Persu	

Valeurs cibles
> 18 ans

Population avec HT	Valeurs cibles de PA (mmHg)
HT non-compiquée	< 140/90
Insuffisance cardiaque, Diabète, Insuffisance rénale	< 130/85
Maladies rénales sévères (>1g/J protéinurie)	< 125/75
Hypertension systolique isolée	< 160 (puis < 140)

5. Le traitement de l'hypertension

Pour info:



Valeurs normales de tension artérielle chez l'enfant

Filles				Garçons		
Age	P50	P90	P95	P50	P90	P95
1	90/42	103/56	107/60	89/39	103/54	106/58
6	98/58	111/72	115/76	100/57	113/72	117/76
12	109/64	122/78	126/82	110/64	123/79	127/83
17	115/68	128/82	132/86	122/70	136/84	140/89

Tension systolique à 1 jour: 70mmHg
Tension systolique à 1 mois: 85mmHg
La tension artérielle augmente graduellement avec l'âge.

Tension artérielle systolique (1- 17 ans):
 $100 + (\text{âge en années} \times 2)$.
Tension artérielle diastolique (1- 10 ans):
 $60 + (\text{âge en années} \times 2)$.
Tension artérielle diastolique (11- 17 ans):
 $70 + (\text{âge en années})$.

Classification des patients en fonction des risques et mesures à prendre

PS	Groupe A 0 RF 0 TOD-CCD	Groupe B au moins 1 RF (= Diab.) 0 TOD-CCD	Groupe C 0-6 RF au moins 1 TOD-CCD (0 si diab.)
High Normal 130-140 85-90	Δ mode de vie	Δ mode de vie	Médication*
Niveau 1 140-160 90-100	Δ mode de vie (juqu'à 12 mois)	Δ mode de vie** (juqu'à 6 mois)	Médication*
Niveaux 2 et 3 > 160 > 100	Médication*	Médication*	Médication*

Evaluation des Risques (JNC-VI):

> RF (Risk Factors):

- tabagisme
- dyslipidémies
- diabète
- âge (>60 ans)
- sexe (hommes et femmes post-ménopausées)
- histoire familiale de maladies cardiaques (fem<65 ans et hom<55 ans)

> TOD (Target Organ damage) - CCD (Clinical Cardiovascular Disease)

- Maladies cardiaques
- Maladies cérébrovasculaires
- Néphropathies
- Rétinopathies
- Maladies artérielles périphériques

Classification des patients à risques:

Groupe A: aucun risque majeur, aucun TOD-CCD

Groupe B: au moins 1 risque majeur (sauf diabète), aucun TOD-CCD

Groupe C: 0-6 risque(s) majeur(s), au moins 1 TOD-CCD (0 si diabète)

75

5. Le traitement de l'hypertension

ESC guidelines 2007

Other risk factors OD or disease	Blood pressure (mmHg)				
	Normal SBP 120–129 or DBP 80–84	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
No other risk factors	No BP intervention	No BP intervention	Lifestyle changes for several months then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes for several weeks then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes + Immediate drug treatment
1–2 risk factors	Lifestyle changes	Lifestyle changes	Lifestyle changes for several weeks then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes for several weeks then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes + Immediate drug treatment
≥3 risk factors, MS or OD	Lifestyle changes	Lifestyle changes and consider drug treatment	Lifestyle changes + Drug treatment	Lifestyle changes + Drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment
Diabetes	Lifestyle changes	Lifestyle changes + Drug treatment	Lifestyle changes + Drug treatment	Lifestyle changes + Drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment
Established CV or renal disease	Lifestyle changes + Immediate drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment

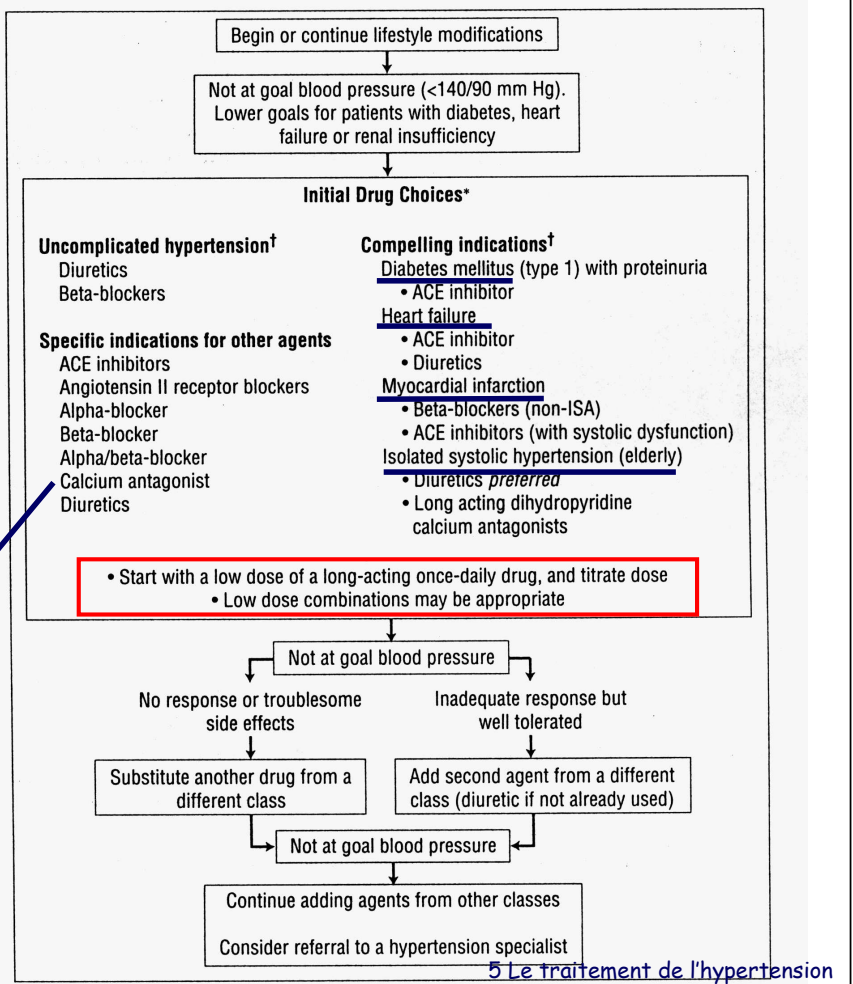
Figure 2 Initiation of antihypertensive treatment.

76

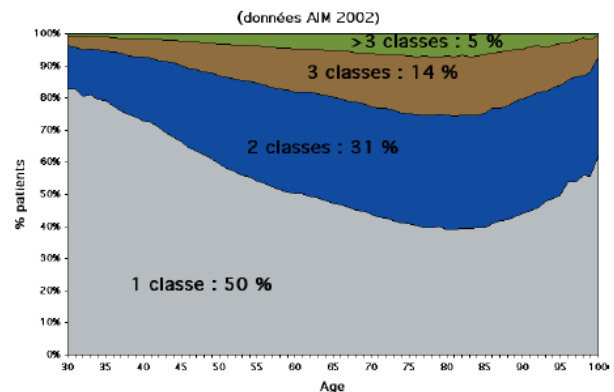
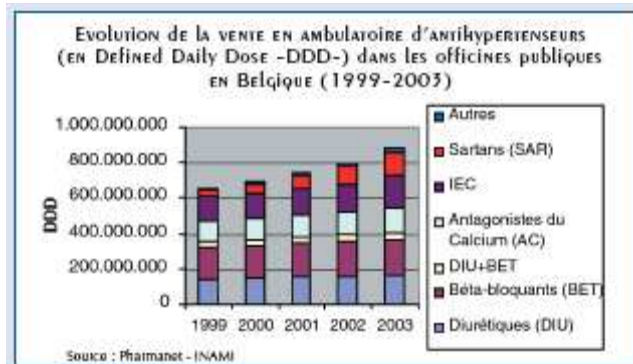
5 Le traitement de l'hypertension

Algorithme anti-HTA:

HTA du sujet âgé
HTA du sujet artéritique
HTA à rénine basse



DCI	Cardiosélectivité	ASI	Vasodilatateur	Elimination (H/R)	Liposolubilité relative	Indications
Acébutolol	+	+		H+R	+	HT; Angor, AR
Aténolol	+	0		R	-	HT; Angor, AR
Bétaxolol	+	0		H	++	HT; Angor
Bisoprolol	+	0		H+R	+	HT; Angor, AR, IC
Carvedilol	-	0	alpha bloquant	H		HT; Angor, AR, IC
Céliprolol	+	+	beta2-agoniste	H+R	--	HT; Angor
Esmolol	+	0		R	+	T1/2 court--> IV
Labétalol	-	0	alpha bloquant	H+R	++	HT
Métoprolol	+	0		H	++	HT; Angor, AR, IC, Prévent 2aire IM
Néбиволol	+	0	beta3 agoniste (NO)			HT, IC
Pindolol	-	+++		H+R	+	HT; Angor, AR
Propranolol	-	0		H+R	+++	HT; Angor, AR, Prévent 2aire IM
Sotalol	-	0		R	+	AR
Timolol	-	0		H	++	Glaucome ⁷⁸



En 2002, la moitié des patients de plus de 30 ans (traités par au moins un antihypertenseur) ont reçu des prescriptions d'une seule classe.

79

5 Le traitement de l'hypertension

Quel traitement pour quel patient ?

HTA +
Insuffisance cardiaque :



IECA (+++)
Diurétiques, spironolactone
 β -bloquants (carvedilol, bisoprolol,
métoprolol, nébivolol)



β -bloquants (sauf...)
Antagonistes calciques

80

5 Le traitement de l'hypertension

Quel traitement pour quel patient ?

HTA
+ Infarctus/Angor :



Insuffisance coronarienne	Il n'existe pas de preuves dures en ce qui concerne le traitement de l'hypertension compliquée d'insuffisance coronarienne. Le traitement doit viser à prévenir de nouveaux accidents coronariens ischémiques.
	1. bêtabloquants (également en absence d'hypertension) (niveau I b) 2. et/ou IEC 3. (ou sartans en cas d'intolérance aux IEC) 4. et/ou diurétique thiazidique 5. et/ou antagonistes calciques
En cas d'accident coronarien aigu:	• IEC (également en absence d'hypertension) (niveau I b)
Prévention secondaire additionnelle par:	• Statines à partir d'un cholestérol total > 190 mg/dL ou un LDL-cholestérol > 100 mg/dL (niveau I a) • Simvastatine même en absence d'hyperlipidémie (niveau I b) • Acide acétylsalicylique à faible dose (75 – 150 mg) (niveau I a) • Clopidogrel ou ticlopidine pendant 1 an après infarctus du myocarde

81

5. Le traitement de l'hypertension

HTA et Grossesse



Distinguer : hypertension chronique <> hypertension gravidique

- Hypertension gravidique : hypertension qui apparaît après la 20ème semaine de grossesse et disparaît avant la 12ème semaine suivant l'accouchement.
- Prééclampsie: HG + protéinurie
- Eclampsie : HG + protéinurie + convulsions.
- Risques pour la mère : décollement du placenta, hémorragie cérébrale, insuffisance rénale aiguë.
- Risques pour l'enfant : risque d'enfant mort-né + ↗ morbidité et mortalité néonatale.

→ Risques vitaux

82

5. Le traitement de l'hypertension

HTA et Grossesse



Si HG légère à modérée sans atteinte organique et fonction rénale normale

→ risques faibles.

→ Prise en charge non médicamenteuse (suivi strict et repos)

Si HG isolée sévère ou légère complications organiques – hypertension chronique + présence d'affectations cardiovasculaire ou rénale – pré-éclampsie/éclampsie

→ risques ↗ ↗

→ Prise en charge médicamenteuse (éventuellement hospitalisation)

Sans facteurs de risques ssi TS: 150mmHg, TD:95mmHg

En présence de facteurs de risques si TS: 140mmHg, TD:90mmHg

83

5. Le traitement de l'hypertension

HTA et Grossesse

Traitement réservé aux hypertensions sévères ou si le pronostique pour la mère est compromis (éclampsie). Rechercher une ↘ ni trop rapide ni trop profonde.



Méthildopa (1^{er} choix)

β-Bloquant (labetalol, métoprolol, aténolol → risque de « small for gestational age babies », + risque de bradycardie et hypoglycémie chez le nouveau-né)

Thiazide (si traitement préalable)

Nifédipine (forme à libération prolongée – pas si sulfate de magnésium)



IECA/Sartans/

Aliskirène

Diurétiques

Risques de malformations,
d'insuffisance rénale,
d'anurie, d'hypotension,
d'oligohydramnios,
d'hypoplasie pulmonaire
chez le fœtus

Risque d'hypotrophie du fœtus
↘ Volume sanguin

84

5. Le traitement de l'hypertension

HTA et Grossesse



Pour éviter le risque de malformations sévères (au niveau du système cardio-vasculaire et du système nerveux central) suite à la prise d'IECA/Sartan pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse.

Que faire chez une patiente hypertendue, traitée par un sartan ou un IECA qui souhaite une grossesse?

Que faire chez une patiente hypertendue traitée par un sartan ou un IECA qui découvre sa grossesse?,

85

5. Le traitement de l'hypertension

Quel traitement pour quel patient ?

HTA
et bronchospasme, asthme, BPCO

HTA
et goutte



Antagonistes calciques



β -bloquants
IECA



β -bloquants
IECA



Diurétiques

86

5. Le traitement de l'hypertension

Quel traitement pour quel patient ?

HTA associée à une néphropathie/insuffisance rénale

Si élimination rénale : diminuer la posologie



Diurétiques d'épargne potassique
Thiazidiques (inefficaces)



IECA, sartans >>>> en association (meilleur ↘ pression, ↘ protéinurie, ↘ mortalité si I.C.)
Diurétiques de l'anse
Diltiazem

87

5. Le traitement de l'hypertension

Quel traitement pour quel patient ?



Diabète type I/II



Sans microalbuminurie

Avec microalbuminurie/
néphropathie

1. Diurétique thiazidiques
2. IEC
3. Sartans
4. Et/ou β -bloquants
5. Et/ou antagonistes calciques

1. IEC
2. Sartans
3. Diurétiques
 - Si cl. créat. >40mg/min: thiazidique
 - Si cl. créat. <40mg/min: diurétique de l'anse
4. + β -bloquants
5. Et/ou antagonistes calciques

88

5. Le traitement de l'hypertension



ESC Guidelines 2007

Table 7 Compelling and possible contraindications to use of antihypertensive drugs

	Compelling	Possible
Thiazide diuretics	Gout	Metabolic syndrome Glucose intolerance Pregnancy
Beta-blockers	Asthma A-V block (grade 2 or 3)	Peripheral artery disease Metabolic syndrome Glucose intolerance Athletes and physically active patients Chronic obstructive pulmonary disease
Calcium antagonists (dihydropyridines)		Tachyarrhythmias Heart failure
Calcium antagonists (verapamil, diltiazem)	A-V block (grade 2 or 3) Heart failure	
ACE inhibitors	Pregnancy Angioneurotic oedema Hyperkalaemia	
Angiotensin receptor antagonists	Bilateral renal artery stenosis Pregnancy Hyperkalaemia	
Diuretics (antialdosterone)	Bilateral renal artery stenosis Renal failure Hyperkalaemia	

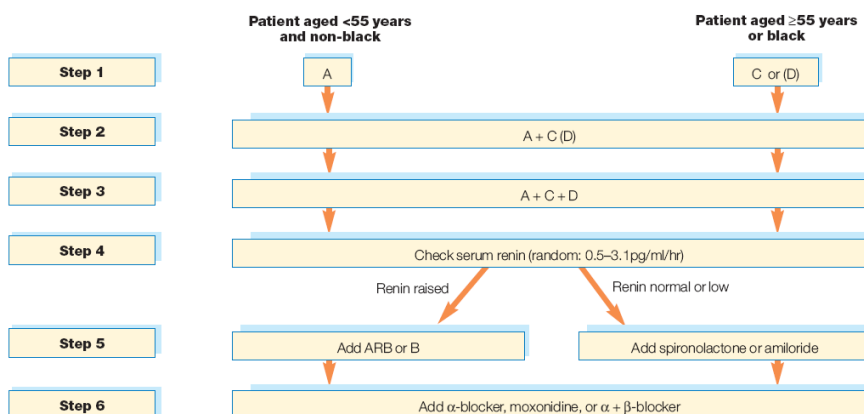
89

5 Le traitement de l'hypertension

PRACTICAL
CARDIOVASCULAR
RISK MANAGEMENT

La place des β -bloquants est-elle à revoir?

How would I manage my own hypertension – post ASCOT?



A = ACE inhibitor, ARB = angiotensin II receptor blocker, B = β -blocker,
C = calcium-channel blocker, D = diuretic

90

5 Le traitement de l'hypertension

Rôle des associations fixes

β B + diurétique
 β B + CCB

IECA + diurétique
IECA + CCB

Sartan + diurétique
Sartan + CCB

Aliskiren + diurétique

Objectifs :

- 1° Diminuer les doses pour diminuer le risque d'effet indésirable tout en garantissant un effet thérapeutique → association à faibles dosages
- 2° Traiter les hypertensions sévères → association à dosages classiques
- 3° Améliorer la compliance au traitement
- 4° Diminuer le risque d'hyperkaliémie (associations avec diurétique)
- 5° Promouvoir une thérapeutique plus "aggressive"

Inconvénient :

L'association est fixe....

91

Rôle des associations fixes

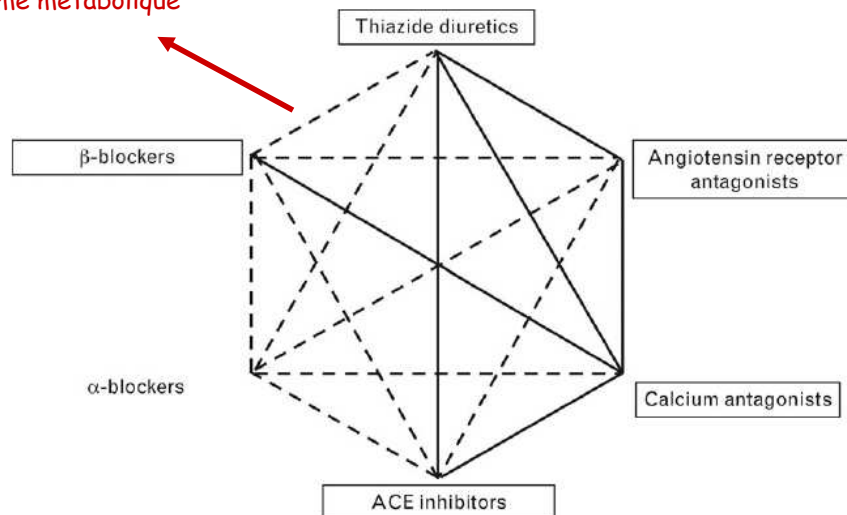
Exemples...

- ACCOMPLISH a montré qu'une combinaison fixe d'un IECA (benazepril) et d'un CCB (amlodipine) est supérieure à la combinaison IECA/ HCTZ, diminue la mortalité et le risque d'évènements cardiovasculaires chez des patients à haut risque.
- Une thérapie agressive associant un IECA/SARTAN et un CCB favorise la réduction de l'incidence des AVC. La combinaison optimise le contrôle de la pression et la compliance à la thérapie de prévention des accidents vasculaires. J Am Pharm Assoc. 2010 Sep-Oct;50(5):e116-25

92

LIFE and Ascot studies → Guidelines ESC2007

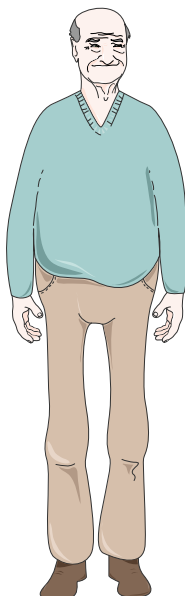
Éviter si syndrome métabolique



93

5 Le traitement de l'hypertension

HTA du sujet âgé



Box 13 Antihypertensive treatment in the elderly

- Randomized trials in patients with systolic-diastolic or isolated systolic hypertension aged ≥ 60 years have shown that a marked reduction in cardiovascular morbidity and mortality can be achieved with antihypertensive treatment.
- Drug treatment can be initiated with thiazide diuretics, calcium antagonists, angiotensin receptor antagonists, ACE inhibitors, and β -blockers, in line with general guidelines. Trials specifically addressing treatment of isolated systolic hypertension have shown the benefit of thiazides and calcium antagonists but sub-analysis of other trials also shows efficacy of angiotensin receptor antagonists.
- Initial doses and subsequent dose titration should be more gradual because of a greater chance of undesirable effects, especially in very old and frail subjects.
- BP goal is the same as in younger patients, i.e. $<140/90$ mmHg or below, if tolerated. Many elderly patients need two or more drugs to control blood pressure and reductions to <140 mmHg systolic may be particularly difficult to obtain.
- Drug treatment should be tailored to the risk factors, target organ damage and associated cardiovascular and non-cardiovascular conditions that are frequent in the elderly. Because of the increased risk of postural hypotension, BP should always be measured also in the erect posture.
- In subjects aged 80 years and over, evidence for benefits of antihypertensive treatment is as yet inconclusive. However, there is no reason for interrupting a successful and well tolerated therapy when a patient reaches 80 years of age.

94

5. Le traitement de l'hypertension

HTA- résumé

4 classes principales :

Diurétiques

b-bloquants

IECA

Antagonistes calciques

Peu souvent prescrits :

Antihypertenseurs à action centrale

Vasodilatateurs

Efficace

Pas cher

Idéal pour débiter un traitement d'une HTA non compliquée

→ points dont il faut tenir compte:

- kaliémie / type de diurétique
- fonction rénale (diabète!)
- interactions médicamenteuses (AINS, IECA, digitaliques, lithium, aminosides/céphalosporines, médicaments qui génèrent des torsades de pointe, produits de contraste iodés...)
- autres effets indésirables (voir pages précédentes)
- Conseils : alimentation, ...

95

HTA- résumé

4 classes principales :

Diurétiques

b-bloquants

IECA

Antagonistes calciques

Peu souvent prescrits :

Antihypertenseurs à action centrale

Vasodilatateurs

Efficace, Bonne tolérance

Pas cher

→ Bon traitement de l'HTA non compliquée
1^{er} choix chez les patients angoreux.

→ Caractéristiques : ASI, stabilisateur de membranes, cardiosélectivité, action a-bloquante, liposolubilité relative).

→ Points dont il faut tenir compte:

- Syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement
- Prudence en cas d'insuffisance cardiaque, de diabète, de grossesse, syndrome de Raynaud (sauf ASI+)
- 🤧 Asthme, BPCO, Grossesse, Bloc AV
- diabète : risque accru d'hypoglycémie
- Interactions : β 2-mimétiques; vérapamil (diltiazem)
- le matin, au repas; position assise.
- Titres les doses

96

HTA- résumé

4 classes principales :

Diurétiques
b-bloquants
IECA
Antagonistes calciques

Souvent prescrits :

Antihypertenseurs à action centrale
Vasodilatateurs

Efficace

+ Cher

Traitement idéal de l'HTA associée à l'insuffisance cardiaque, l'HTA d'origine rénale, l'HTA associée à un infarctus, une néphropathie, HTA associée à une artériopathie, au diabète,, ...

→ Points dont il faut tenir compte:

- patients qui ont une rénine basse (population noire, personnes âgées)
- interactions (diurétiques d'épargne potassique, lithium, AINS)
- grossesse!, déplétion hydrosodée, I.R. (sténose Ar.r.),
- toux, dysgueusie, hypotension de la première dose.
- 1 h avant le repas (tjrs m^a heure), position assise
- Titrer les doses

97

HTA- résumé

4 classes principales :

Diurétiques
b-bloquants
IECA
Antagonistes calciques

Souvent prescrits :

Antihypertenseurs à action centrale
Vasodilatateurs

Efficace

+ Cher

• traitement de l'HTA du sujet âgé, de l'HTA du sujet artéritique, de l'HTA associée à un syndrome de Raynaud, de l'HTA du patient asthmatique, du patient à rénine basse, de poussées hypertensives.

- DHP en association avec 1^oβ-Bloquant : traitement de l'angor
- tachycardie réflexe
- interactions (médicaments qui génèrent des torsades de pointe, (Ver, Dilt.) bloc A-V), Inhibiteurs du CYP3A4
- oedèmes
- jamais au même moment qu'un dérivé nitré.
- au repas, ne pas croquer; position assise.

98

Des études récentes ont montré que le télmisartan et le valsartan pourraient être donnés de préférence le soir. Pour une chute moyenne de pression similaire, ils entraîneraient une meilleure chute de la pression nocturne.

→ Transformation des patients « non-dippers » en patients « dippers »
Effet favorable sur le risque cardiovasculaire de ces patients
Effet de classe? A vérifier

*Hermida RC et coll. : "Comparison of the efficacy of morning versus evening administration of telmisartan in essential hypertension."
Hypertension 2007; 50 : 715-22*

99



Effets indésirables des traitements antihypertenseurs et guidelines

Conférence consensus INAMI 2004

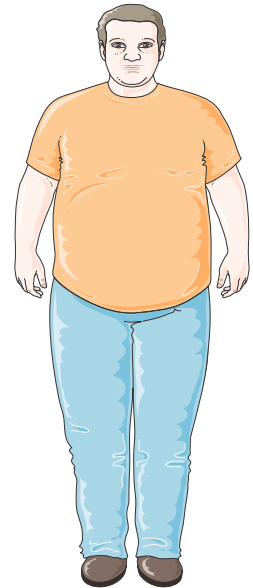
Régime riche en K+
Association avec IECA ou b-
bloquant

Diurétiques Impuissance (ANAES, CBO, WVVH) Pollakiurie (ANAES) Asthénie (ANAES) <u>Hypokaliémie</u> (CBO, WVVH) Arythmies ventriculaires (WVVH) Intol. glucidique (CBO, WVVH) Hyperuricémie (ANAES, CBO) Hypercholestérolémie (CBO)	Antagonistes calciques Flush (ANAES, CBO, WVVH) Céphalées (ANAES, WVVH) Tachycardie (CBO, WVVH) Œdèmes (ANAES, CBO, WVVH) Constipation (verapamil) (ANAES, CBO, WVVH)
Bêtabloquants Extrémités froides (ANAES, CBO) Bronchospasme (CBO) Asthénie, impuissance (ANAES, CBO) Insomnie, cauchemars (ANAES) Troubles du transit (ANAES)	IEC >> Sartan Toux sèche (ANAES, CBO, WVVH) Œdème angioneurotique (ANAES, WVVH) Dysgueusie (CBO) Hyperkaliémie si insuffisance rénale (ANAES)

100



Le traitement de l'angor



101

6. Le traitement de l'angor



L'angor ou l'angine de poitrine

Angor stable ou angor d'effort

Ischémie myocardique silencieuse (50% des patients angoreux)

Angor instable (angor de menace) → hospitalisation !

Angor de Prinzmetal (spasmes)

Classification de la New York Heart Association :

Classe 1: douleur apparaissant uniquement lors d'un effort très important

Classe 2: pas de douleur dans les activités quotidiennes mais bien en cas d'effort important

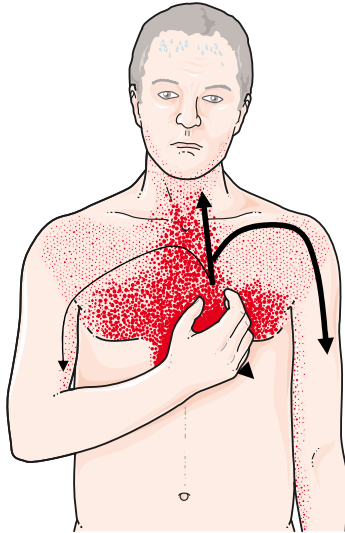
Classe 3: douleur lors des activités de la vie quotidienne

Classe 4 : douleur au moindre effort ou même au repos

102

5. Le traitement de l'angor

La douleur

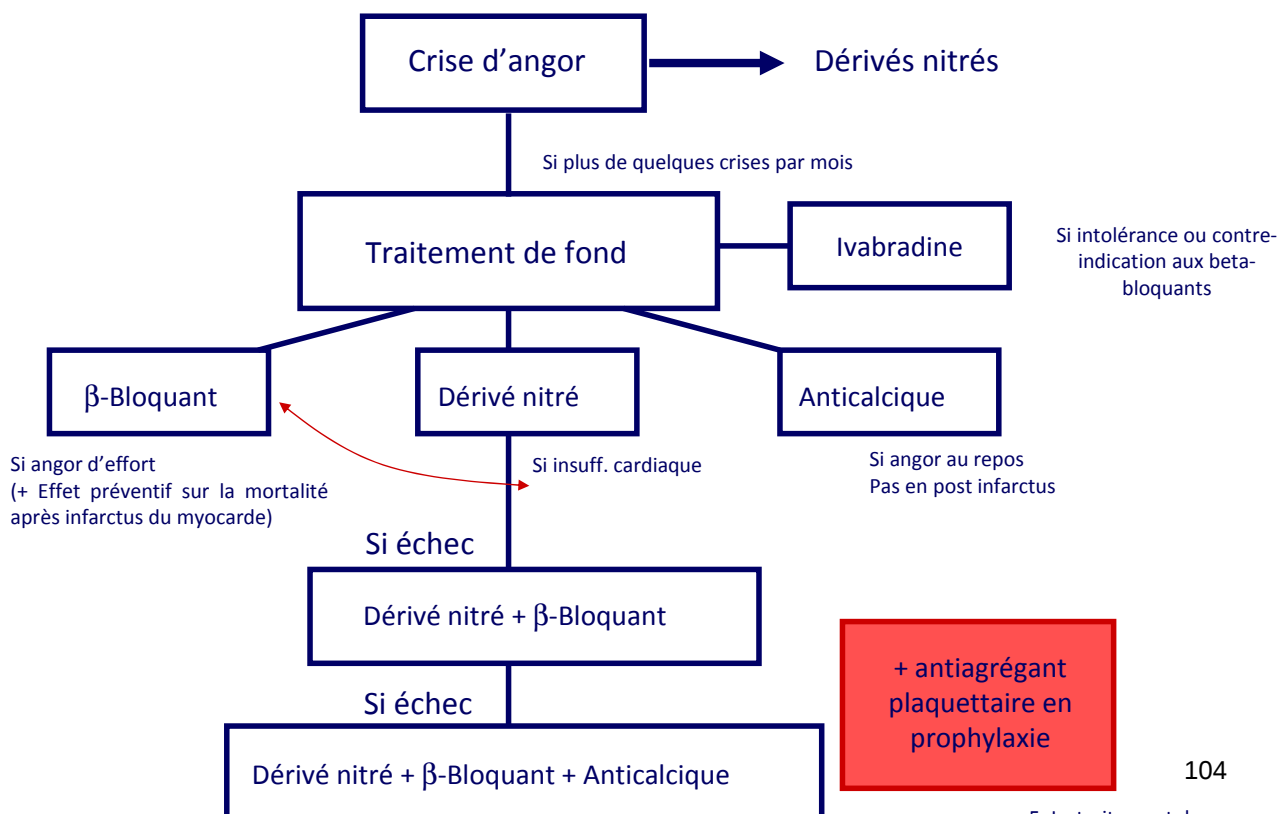


- Une sensation de serrement, de lourdeur ou d'oppression dans la poitrine qui peut se propager vers le cou, la mâchoire ou les bras, en particulier le bras gauche ou même l'estomac.
- Cette douleur s'accompagne souvent d'une sensation de courtesse d'haleine, de malaise, de suées ou de nausées (surtout chez les femmes).
- Souvent d'apparition brutale à l'effort (ne laissant aucun doute sur l'origine de la douleur), mais peut aussi se développer lentement par une douleur ou un inconfort moyen.

103

5. Le traitement de angor

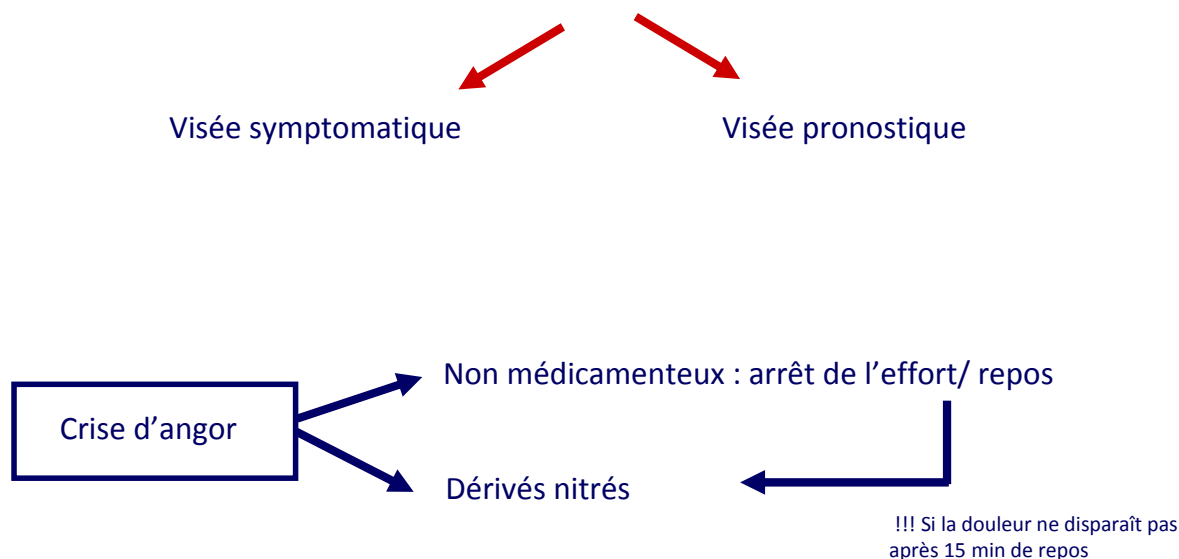
Angor : algorithme de traitement



104

5. Le traitement de angor

Angor : prise en charge de la crise aiguë



105

5. Le traitement de angor

Prise en charge de la crise aiguë Conseils aux patients



Formes orales/ sublinguales : Nitroglycérine (comprimés ou aérosol) (action très rapide) et Dinitrate d'isosorbide (effet un rien plus lent).

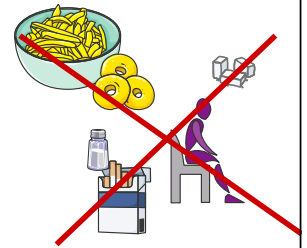
- important d'augmenter le contact entre le médicament et les muqueuses.
- conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la chaleur et de la lumière (éviter de garder trop longtemps les comprimés dans la main avant la prise), vérifier la date de péremption.
- à prendre en position assise (pas couchée)
- Laisser fondre sous la langue.
- Avaler seulement lorsque l'effet attendu est obtenu (éviter d'avaler sa salive).
- Si effet insuffisant, répéter la prise 1 ou 2 fois → si pas d'effet : hospitalisation !
- Aérosol à préférer chez les patients qui ont la bouche sèche ou une perte de la motricité fine.
- Durée de conservation limitée des comprimés.

Les dérivés nitrés peuvent être pris sous cette forme en traitement préventif à court terme (5 à 15 min avant une activité provoquant une crise d'angor, p. e. effort physique, situation émotionnelle, activité sexuelle (contre-indication formelle des inh. de PDE5)).

106

5. Le traitement de angor

Angor : traitement de fond prise en charge non-médicamenteuse



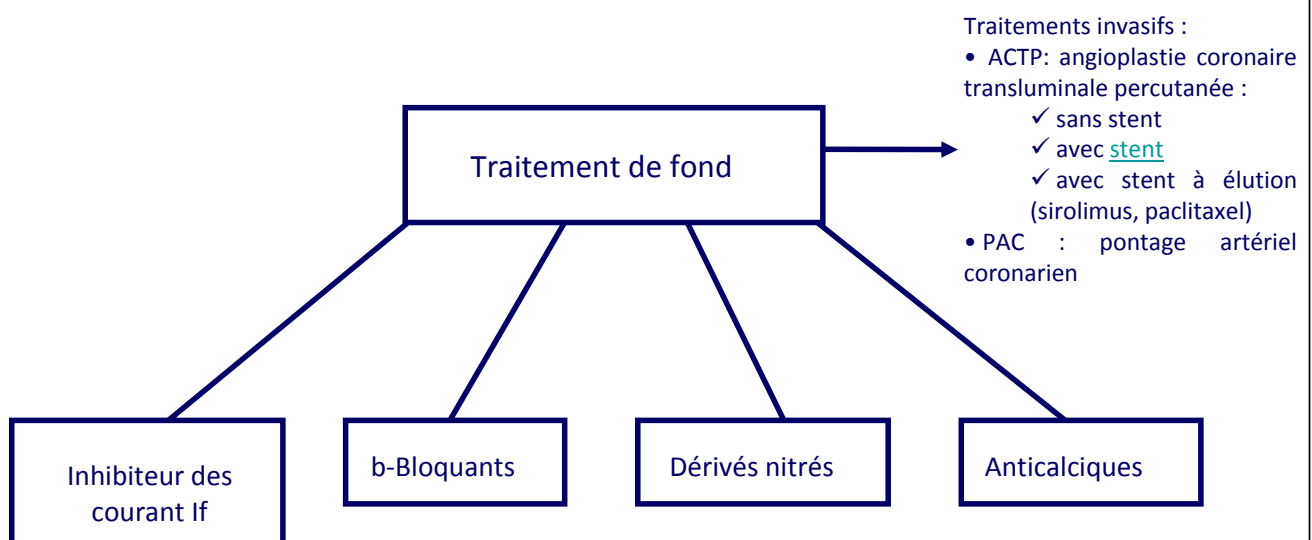
Chez ces patients, il est important d'associer une prise en charge non-médicamenteuse :

- mesures diététiques (régime méditerranéen : ↘ mortalité)
- arrêt du tabagisme (priorité absolue, ↘ mortalité)
- programme d'activité physique (adapté et sous contrôle : ↘ mortalité, ↗ capacité à l'effort).
- éventuellement prise en charge du stress (↘ angoisse, ↘ dépression, ↘ risque d'infarctus aigu, mortalité cardiaque =)

107

5. Le traitement de angor

Angor : traitement de fond



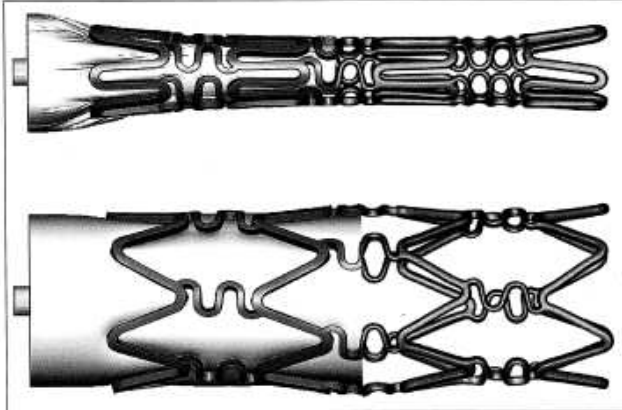
En association si échecs

108

5. Le traitement de angor

Étapes du traitement des sténoses artérielles

- 1967** - Le premier pontage est appliqué à une sténose coronaire.
- 1977** - Réalisation de la première plastie au ballonnet, une intervention consistant à dilater le rétrécissement et rétablissant la circulation sanguine.
- 1986** - Introduction du stent : cette structure métallique entoure un cathéter à ballonnet et assure un soutien permanent de la sténose dilatée.
- 1994-2000** - L'utilisation des stents connaît une croissance mondiale.
- 2003** - Les stents à élution médicamenteuse sont mis sur le marché, avec des résultats jamais vus à court terme.
- 2006** - Discussions sur le rapport coût-efficacité ; les mauvais résultats à long terme des stents à élution médicamenteuse mettent en question l'usage répété de ce type de stent.



^a Figure 1. La simulation sur ordinateur de l'expansion d'un stent (gauche) correspond nettement avec une expérience physique, très précisément mise en images par μ CT (droite).

Semper, octobre 2008

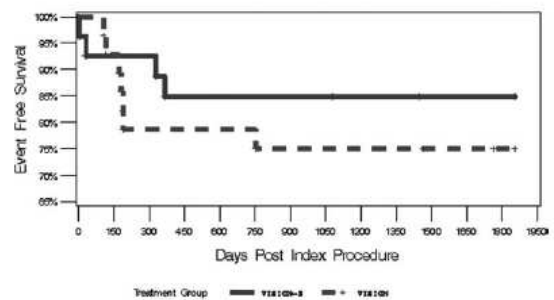
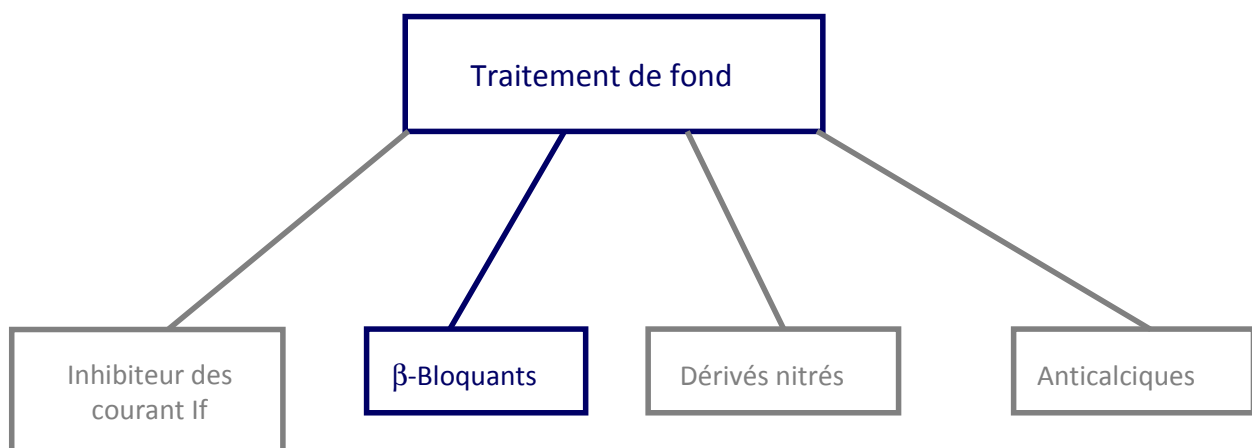


Fig. 2. Kaplan-Meier Survival Curve: MACE (Cardiac Death, MI or Clinically-Driven TLR) Survival to 5-year follow-up (Per-Treatment population).

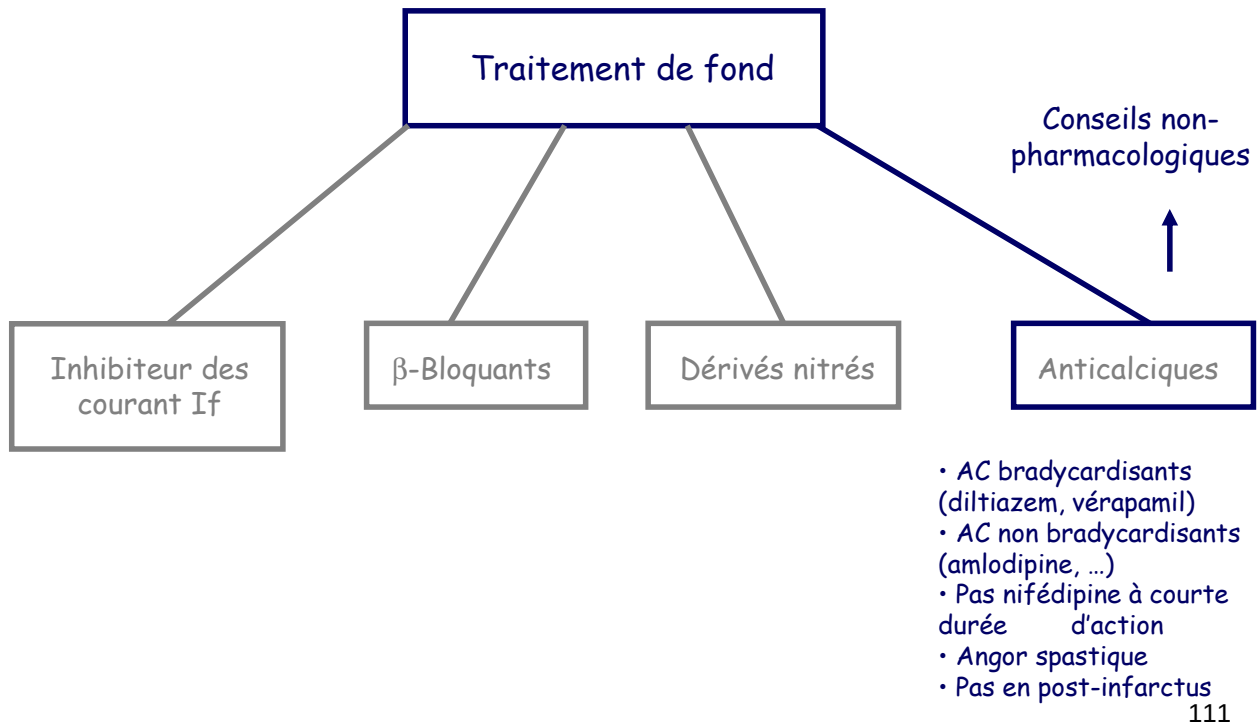
Catheterization and Cardiovascular Interventions 75:997-1003 (2010)

Angor : traitement de fond



- **traitement de choix**
- réduit les besoins en O₂ par :
 - Effet bradycardisant (chronotrope négatif)
 - Effet inotrope négatif
 - Légère diminution de la pression systolique
- pas si I.C. instable
- objectif: $\geq$ n jusque 75% de la v à laquelle apparait l'angor, pouls de repos= 55-60bpm)

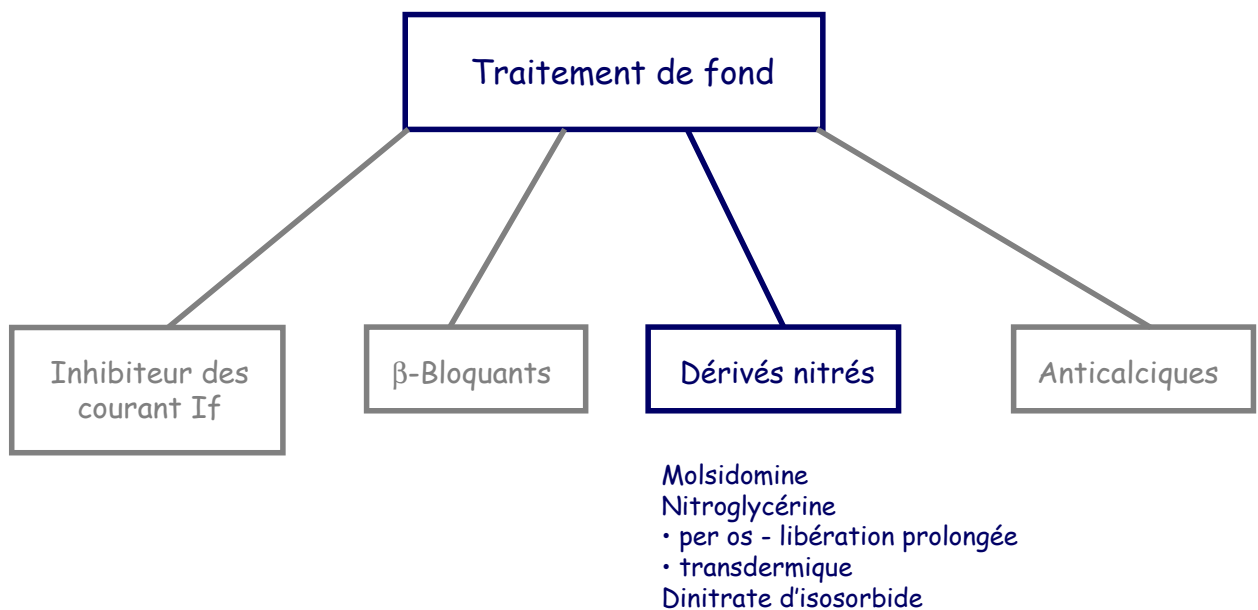
Angor : traitement de fond



111

5. Le traitement de angor

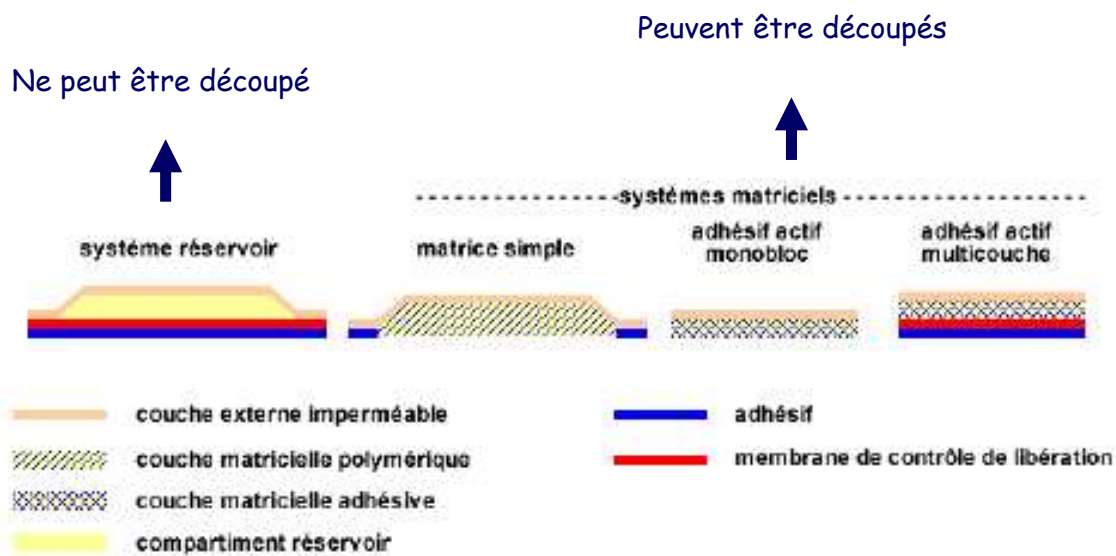
Angor : traitement de fond



112

5. Le traitement de angor

Patches matriciels et Patch à réservoir



Ex: Diafusor® - patch matriciel
Nitroderm TTS® - patch à réservoir

5. Le traitement de l'angor

Traitement de fond Conseils aux patients



Voie transdermique :



zone
préférentielle

- à appliquer sur une surface sèche, propre et non-pileuse.

- Les patches ne peuvent être coupés sauf indication explicite sur la notice.

Ex: Diafusor® - patch matriciel versus
Nitroderm TTS® - patch à réservoir

- Ménager des périodes « d'abstinence » en dérivés nitrés pour éviter la tolérance 8-12h. En pratique, enlever le patch pour la nuit (attention à l'effet rebond la nuit ou au lever).

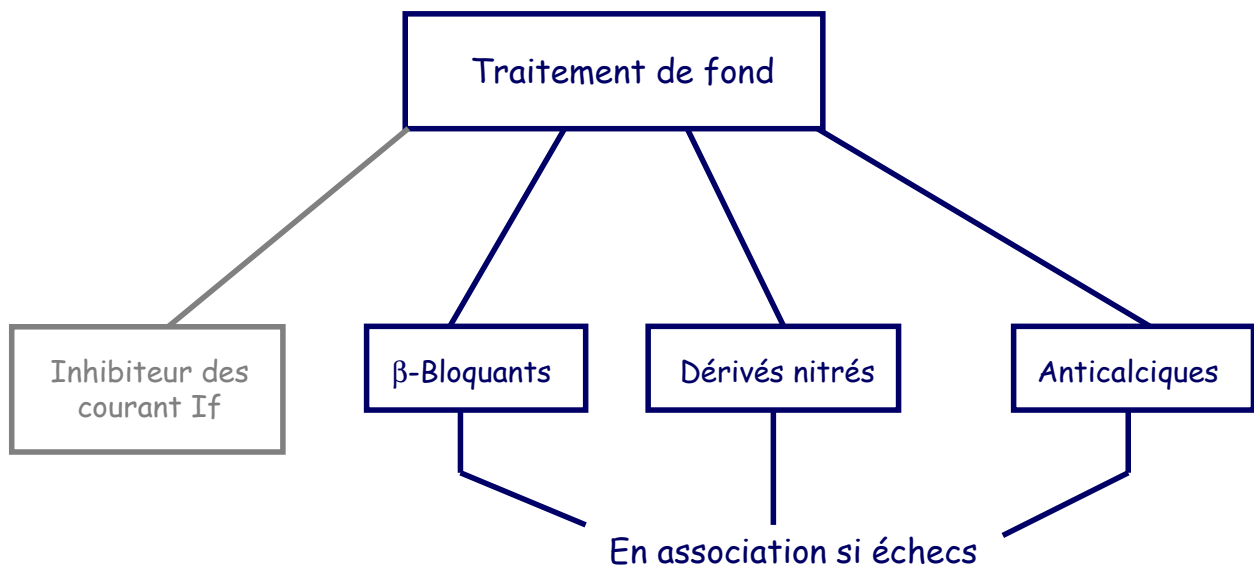
- alterner les zones de collage tous les jours (>3 jours). Risque de réaction cutanées.

- enlever le patch avant de réaliser un choc électrique

114

5. Le traitement de l'angor

Angor : traitement de fond



115

5. Le traitement de angor

Les associations Synergie, précautions, danger

β-bloquant + ICa :

- verapamil, diltiazem → à proscrire
- dhp → action synergique (- postcharge, - inotropisme, neutralisation de la tachycardie réflexe).

ICa + dérivés nitrés :

- risque d'hypotension : dérivé nitré avant le repas, Ica après le repas

116

Angor : traitement de fond

Ivabradine

- pas 1^{er} choix
- surtout si intolérance ou contre-indications aux beta-bloquants et dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (FEVG < 45%) qui contre-indique l'utilisation des AC comme Ver et Dilt). A préférer à l'amlodipine si v cardiaque > 80 bpm au repos ou si v cardiaque augmente sous amlo.
- pas si bloc AV.
- induit phosphène et bradycardie
- métabolisé par le CYP3A4
- ne pas associer aux beta-bloquants ou aux ICa bradycardisants

Traitement de fond

β-Bloquants

Dérivés nitrés

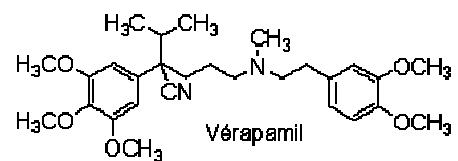
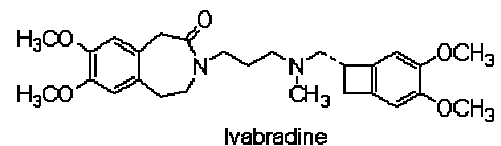
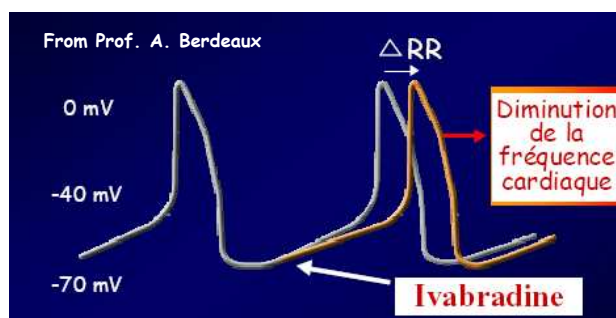
Anticalciques

117

5. Le traitement de angor

Ivabradine

AMM européenne le 25/10/2005



→ Inhibiteur du courant I_f (courant entrant Na^+ , K^+) qui détermine la pente de dépolarisation diastolique et la fréquence spontanée du cœur (noeud sinusal).

→ Pour une même réduction de la fréquence cardiaque de repos et à l'effort, l'ivabradine ne modifie ni l'inotropisme, ni la relaxation diastolique du VG, ni la motricité coronaire. Allonge la durée de la diastole donc les apports en O_2 .

→ Contre-indications/ Effets indésirables:

- Bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.
- Phosphènes (par inhibition des courants I_h au niveau de la rétine).
- L'ivabradine est métabolisée par le CYP3A4 → possibilité d'interactions avec des inhibiteurs et des inducteurs du CYP3A4
- N'associer ni aux beta-bloquants ni aux anticalciques

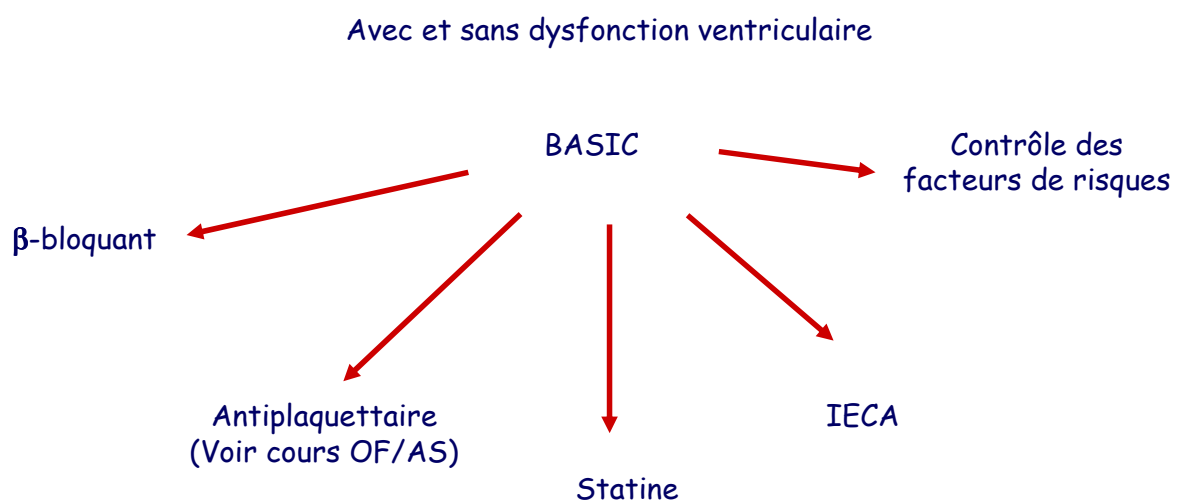
118

Effets indésirables/contre-indications/interactions

	Dérivés nitrés	β -Bloquants	Antagonistes calciques
Effets indésirables	Céphalées, vertiges, syncope, tolérance	Bradycardie, fatigue, hypotension, bronchospasme, extrémités froides • risque de rebond à l'arrêt du traitement (risque d'emort subite; arrêt progressif et $\searrow$ activité physique pdt au - 8j.).	Œdème des chevilles, flush, céphalées, palpitations, fatigue, aggravation de l'IC., aggravation temporaire de l'angor à l'instauration du traitement. Constipation (vérapamil)
Contre-indications	Hypotension sévère, sildénafil, alcool et antihypertenseurs (risque d'hypotension)	Asthme, BPCO insuffisance cardiaque instable Bloc AV	DHP : Angor instable/IMA Vérap./Dilt. : bloc AV, bradycardie
Interactions	Sildénafil, tadalafil, vardenafil	+ AC non-DHP : bradycardie, risque de bloc AV, insuffisance cardiaque.	• Inh. CYP3A4 : $\nearrow$ taux plasm. • Inducteurs CYP3A4 $\searrow$ taux plasm. • Vérap./ Dilt. + β -Bloquants: bradycardie; digoxine : $\nearrow$ ¹¹⁹ taux plasm.

5. Le traitement de angor

Traitement en post-infarctus



Attention à la compliance chez les personnes âgées

Traitement de l'insuffisance cardiaque.



Impossibilité pour le coeur d'assurer un débit sanguin suffisant pour satisfaire les besoins de l'organisme, malgré des pressions de remplissage élevées.

- Insuffisances cardiaques gauches,
- Insuffisances cardiaques droites
- Insuffisances cardiaques globales ou congestive

121

5. Le traitement de l'insuffisance cardiaque

Signes et symptômes de l'insuffisance cardiaque.



Insuffisance cardiaque gauche (faible débit et congestion pulmonaire)



- Dyspnée d'effort
- Orthopnée
(dyspnée en position couchée)
- Dyspnée paroxystique nocturne
(étouffement par œdème pulmonaire)
- Fatigue
- Toux

Insuffisance cardiaque droite (congestion veineuse dans la circulation générale)

- Œdème périphérique
- Prise de poids
- Anorexie
- Malaise abdominal
(hépatalgie d'effort puis de
repos)

- Fatigue

122

5. Le traitement de l'insuffisance cardiaque

Insuffisance cardiaque

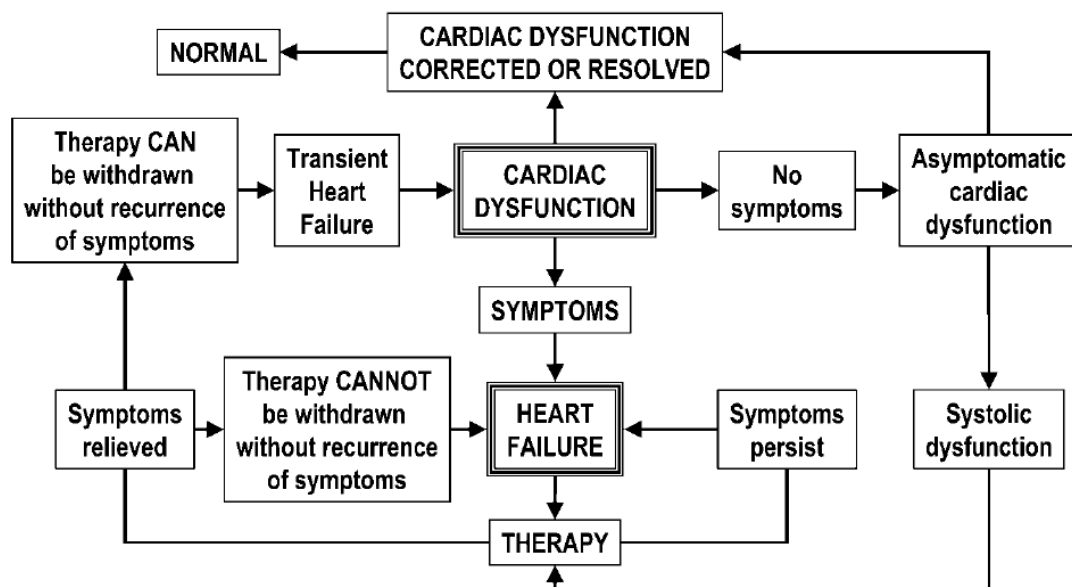
New York Heart Association (NYHA) Classification: (functional and therapeutic classification)

- Class I: patients with no limitation of activities; they suffer no symptoms from ordinary activities.
- Class II: patients with slight, mild limitation of activity; they are comfortable with rest or with mild exertion.
- Class III: patients with marked limitation of activity; they are comfortable only at rest.
- Class IV: patients who should be at complete rest, confined to bed or chair; any physical activity brings on discomfort and symptoms occur at rest.

123

5. Le traitement de l'insuffisance cardiaque

Relation entre fonction cardiaque/insuffisance cardiaque/traitement



124

5. Le traitement de l'insuffisance cardiaque

Physiopathologie de l'IC

génétique ou acquise
chronique ou aiguë

par surcharge en pression ou destruction myocytaire

HTA

Rétrécissement aortique

Pathologies vasculaires

Valves

Infarctus du myocarde

Toxiques cardiaques (anthracyclines)

Autres pathologies sous-jacentes (anémie, hyperthyroïdie, alcoolisme)

Médicaments aggravant l'insuffisance cardiaque : (AINS, oestrogènes, corticoïdes, androgènes, ...)

125

5. Le traitement de l'insuffisance cardiaque

Traitement pharmacologique et non-pharmacologique

Table 8 Aims of treatment

Prevention
Prevention and/or controlling of diseases leading to cardiac dysfunction and heart failure
Prevention of progression to heart failure once cardiac dysfunction is established
Morbidity
Maintenance or improvement in quality of life
Avoid re-admissions
Mortality
Increased duration of life

Table 9 General advice and measures, exercise, pharmacological therapy, and devices and surgery

Non-pharmacological management
General advice and measures
Exercise training
Pharmacological therapy
ACE-inhibitors
Diuretics
Beta-adrenoceptor antagonists
Aldosterone receptor antagonists
Angiotensin receptor antagonists
Cardiac glycosides
Vasodilator agents (nitrates/hydralazine)
Positive inotropic agents
Anti-coagulation
Anti-arrhythmic agents
Oxygen
Devices and surgery
Revascularization (catheter interventions and/or surgery),
Other forms of surgery (mitral valve repair)
Bi-ventricular pacing (resynchronization therapy)
ICD
Heart transplantation, ventricular assist devices, artificial heart
Ultrafiltration, haemodialysis

126

5. Le traitement de l'insuffisance cardiaque

ESC guidelines 2005

Table 22 CHF—choice of pharmacological therapy in left ventricular systolic dysfunction

	ACE-inhibitor	Angiotensin receptor blocker	Diuretic	Beta-blocker	Aldosterone antagonists	Cardiac glycosides
Asymptomatic LV dysfunction	Indicated	If ACE intolerant	Not indicated	Post MI	Recent MI	With atrial fibrillation
Symptomatic HF (NYHA II)	Indicated	Indicated with or without ACE-inhibitor	Indicated if fluid retention	Indicated	Recent MI	(a) when atrial fibrillation (b) when improved from more severe HF in sinus rhythm
Worsening HF (NYHA III–IV)	Indicated	Indicated with or without ACE-inhibitor	Indicated, combination of diuretics	Indicated (under specialist care)	Indicated	Indicated
End-stage HF (NYHA IV)	Indicated	Indicated with or without ACE-inhibitor	Indicated, combination of diuretics	Indicated (under specialist care)	Indicated	Indicated

127

5. Le traitement de l'insuffisance cardiaque

Exemple d'algorithme de traitement pour un patient symptomatique

- IECA → traitement de choix
réduction de la mortalité vérifiée dans toutes les classes de l'I.C, amélioration de la qualité de vie.
- b-bloquants → souvent
À associer surtout si les symptômes persistent malgré l'IECA
Réduction de la morbidité et/ou mortalité vérifiée dans les classes II et III et IV de l'I.C.
Ne peut être introduit que si IC stable sans surcharge hydrique.
→ Titrer les doses
- Diurétiques → incontournables chez les patients symptomatiques (si intolérance tensionnelle, on privilégie l'association bb/IECA). Améliore la symptomatologie pas la morbi-mortalité.
- Spironolactone (antialdostérone)
Réduction de morbi-mortalité chez les patients en I.C. sévère de classe III et IV. (Action sur la fibrose, la fonction endothéliale, l'équilibre K+)
- Inotrope + : digoxine

128

5. Le traitement de l'insuffisance cardiaque

Exemple d'algorithme de traitement pour un patient symptomatique

	For Survival/Morbidity	For Symptoms
NYHA I	Continue ACE inhibitor/ARB if ACE inhibitor intolerant, continue aldosterone antagonist if post-MI add beta-blocker if post-MI	reduce / stop diuretic
NYHA II	ACE inhibitor as first-line treatment/ARB if ACE inhibitor intolerant add beta-blocker and aldosterone antagonist if post MI	+/- diuretic depending on fluid retention
NYHA III	ACE inhibitor plus ARB or ARB alone if ACE intolerant beta-blocker add aldosterone antagonist	+ diuretics + digitalis If still symptomatic
NYHA IV	Continue ACE inhibitor/ARB beta-blocker Aldosterone antagonist	+diuretics + digitalis + consider temporary inotropic support

129

5. Le traitement de l'insuffisance cardiaque

Table 2

Pharmacotherapy, guideline adherence indicator and mortality rates in patients with reduced and normal left ventricular ejection fraction

	Reduced left ventricular ejection fraction		Normal left ventricular ejection fraction		P
	n=641	<45%	n=413	>45%	
Pharmacotherapy					
ACE inhibitor or ARB, n (%)	476 (74.3)		278 (67.3)		0.017
Beta blocker, n (%)	405 (63.2)		243 (58.8)		0.173
ACE inhibitor or ARB plus beta blocker	334 (52.1)		174 (42.1)		<0.001
MR blocker, n (%)	170 (26.5)		65 (15.7)		<0.001
Diuretic, n (%)	506 (78.9)		333 (80.6)		0.532
Glycoside, n (%)	277 (43.2)		152 (36.8)		0.040
Calcium antagonist, n (%)	18 (2.8)		28 (6.8)		0.002
Quality of pharmacotherapy					
Median GAI-3, % (25th, 75th percentile)	67 (33–100)		50 (33–100)		0.002
Subjects within GAI-3 categories low/medium/high, n (%)	192 (30)/206 (32)/243 (38)		151 (36)/144 (35)/118 (29)		0.006
Median GAI-5, % (25th, 75th percentile)	75 (50–100)		60 (50–100)		0.006
Subjects within GAI-5 categories low/medium/high, n (%)	115 (18)/222 (35)/304 (47)		85 (21)/190 (46)/138 (33)		<0.001
Mortality rate per 100 person-years of follow-up					
Total	30		22		0.015
Within GAI-3 categories low/medium/high	79/30/11		46/15/10		<0.001
Within GAI-5 categories low/medium/high	88/35/17		42/23/13		<0.001

Le respect des guidelines permet de réduire la mortalité

Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure
A prospective cohort study

Stefan Störk^{a,*}, Hans Werner Hense^b, Claudia Zentgraf^a, Iris Uebelacker^a, Roland Jahns^a, Georg Ertl^a, Christiane E. Anzemann^a

European Journal of Heart Failure 10 (2008) 1236–1245

Univariable* and multivariable* predictors of all-cause mortality in subjects with normal left ventricular ejection fraction (n=413)

A) GAI-3, mid vs low adherence	12.3	0.48	0.31–0.73	<0.001	7.6	0.45	0.25–0.79	0.006
GAI-3, high vs low adherence	22.4	0.26	0.15–0.46	<0.001	8.3	0.37	0.21–0.66	<0.001
B) GAI-5, mid vs low adherence	6.8	0.48	0.28–0.83	0.009	6.0	0.60	0.41–0.90	0.012
GAI-5, high vs low adherence	13.9	0.42	0.26–0.67	<0.001	8.3	0.51	0.36–0.73	<0.001

130

Conseils aux patients



- Se peser régulièrement (œdème versus cachexie d'origine cardiaque)
- Avoir une activité physique (raisonnable) et régulière
- Veiller à son alimentation :
 - repas légers et fréquents
 - Apports en sel!!
 - Restriction hydrique si I.C. avancée
 - Peu d'alcool (surtout si cardiomyopathie alcoolique)
- Précautions à prendre en voyage : adapter les posologies en fonction des pertes hydriques, risque de thromboses veineuse profonde, d'œdèmes des membres, déshydratation si longs voyages en avion)
- Compliance au traitement → attention particulière car la population est généralement âgée!

131

5. Le traitement de l'insuffisance cardiaque

Traitement/prévention des complications vasculaires associées au diabète

Les patients diabétiques ont un risque plus élevé de développer des complications vasculaires :

- Maladie coronarienne
- décompensation cardiaque
- Accident vasculaire cérébral
- néphropathie/décompensation rénale
- rétinopathie
- maladie artérielle périphérique

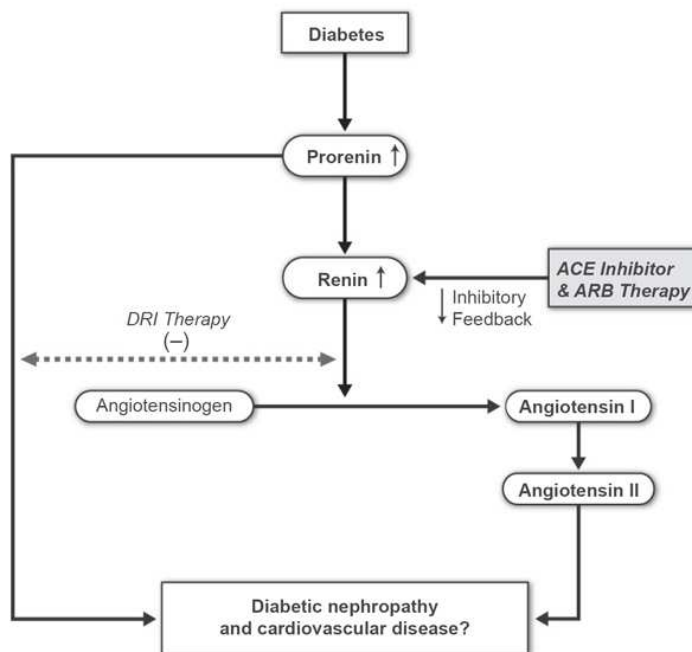
L'hypertension joue un rôle majeur dans l'augmentation du risque et de la progression des complications vasculaires associées au diabète de type 1 et 2.

La mortalité chez les patients diabétiques est 5X plus élevée lorsqu'ils sont hypertendus.

132

Diabète et RAA

Le système RAA joue un rôle majeur dans le développement des pathologies associées



133

Principaux médicaments susceptibles de provoquer ou d'aggraver un psoriasis

- Bata-bloquants
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC ou IECA)
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans)
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Antipaludéens de synthèse (APS)
- Sels d'or
- Corticothérapie par voie générale (lors du sevrage)
- Anti-TNFalpha

134

- Quelques notes sur ...

135

6. divers



Interactions : Inhibiteurs de la PDE5

Efficacité dans la dysfonction érectile

Sildenafil

Vardenafil

Efficacité : 1h après la prise → plusieurs heures

Tadalafil

Efficacité : > 1 jour



potentiellement hypotenseur (résultats variables en fonction des études)

Mais peu/pas d'interactions avec les antihypertenseurs (sauf α -bloquants)

Effets secondaires:

Céphalées, dyspepsie, nausées, vertiges, bouffée de chaleur,

Contre-indications majeures :

Médicales : dérivés nitrés, molsidomine → risque d'hypotension grave

Non-Médicales : poppers (nitrite d'amyl ou de butyl) → risque d'hypotension grave

Interactions :

inh. du CYP3a4 (ketoconazole, ...voir liste :www.cbip.be)



136

6. divers

Accident vasculaire cérébral

Stroke Warning Signs :

The American Stroke Association says these are the warning signs of stroke:



Sudden numbness or weakness of the face, arm or leg, especially on one side of the body

Sudden confusion, trouble speaking or understanding

Sudden trouble seeing in one or both eyes

Sudden trouble walking, dizziness, loss of balance or coordination

Sudden, severe headache with no known cause

137

6. divers

Accident vasculaire cérébral

Stroke Warning Signs :

The American Stroke Association says these are the warning signs of stroke:

Sudden numbness or weakness of the face, arm or leg, especially on one side of the body

Sudden confusion, trouble speaking or understanding

Sudden trouble seeing in one or both eyes

Sudden trouble walking, dizziness, loss of balance or coordination

Sudden, severe headache with no known cause

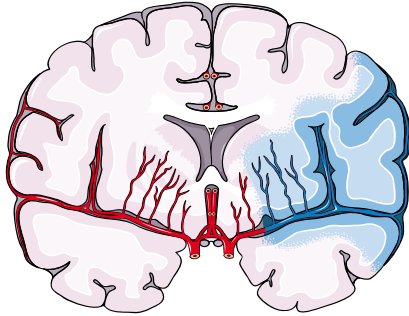


138

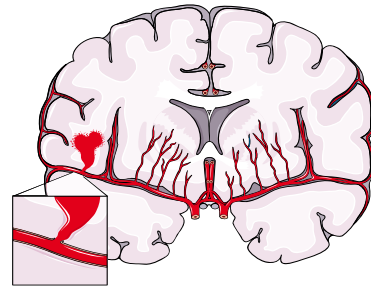
6. divers

Accident vasculaire cérébral

Ischémique



Hémorragique



→ Pertes de fonctions cérébrales focales ou globales

139

6. divers

- Si AIT ou AVC avec séquelles limitées: sans traitement → 12% risque de faire 1 AVC avec séquelles neurologiques permanentes dans la première année et 7% dans les années qui suivent.

- ¼ des AVC sont mortels

- AVC et AIT sont des indicateurs de risque de pathologie vasculaire grave → risque cumulé d'infarctus, d'AVC et de mortalité cardiovasculaire (3X plus de risque de mourir d'un accident cardiaque que d'un AVC).

La prévention secondaire après un AVC ou un AIT :

→ diminution du risque cardiovasculaire global chez une population à haut risque.

140

6. divers

Prise en charge - Conseils aux patients



- Prise en charge non-médicamenteuse :

arrêt du tabac	→	Risque 2 à 8 X plus élevé chez les fumeurs
activité physique	→	Risque 2 X moins élevé
alimentation	→	Relation négative entre risque AVC ischémique et prise de
alcool	→	graisse totale
Risque hémorragique accru si > 4 verres/j		

- Prise en charge médicamenteuse

antiagrégants et antithrombotiques
anti-hypertenseurs
hypolipémiants
(traitement du diabète)

- Prise en charge invasive:

Endartériectomie de la carotide

141

6. divers

En très simple : les antiarythmiques

1 : Bloc du canal sodique

2 : Bloc des effets du SNA sympathique sur le coeur

3 : prolongation de la période réfractaire effective

4 : bloc du canal calcique.

142

6. divers

Les antiarythmiques

Classe I : ralentissement de la vitesse de dépolarisation et diminuent l'amplitude du potentiel d'action.

→ ralentissement de la vitesse de conduction et augmentation du seuil d'excitabilité.

Ia : ↗ durée du PA; Ib: ↘ durée du PA; Ic: = durée du PA
tachycardies (supraventriculaires)
troubles du rythme après infarct. (lidocaïne)

Classe II : b-Bloquants → efficaces sur les arythmies favorisées par l'hyperactivité sympathique, ralentissent la conduction AV et l'automatisme sinusal.

Classe III : allongent la durée du potentiel d'action et la période réfractaire
amiodarone

Classe IV : raccourcissent le potentiel d'action
inh. des canaux calciques (vérapamil/diltiazem).

143

6. divers

Facteurs qui exacerbent les arythmies

- Ischémie/hypoxie
- Acidose/alcalose
- Anomalie électrolytique
- Excès de catécholamines
- Influence du SNA
- Toxicité (digitaliques par ex)
- Etirement excessif des fibres cardiaques
- Présence de tissu cicatriciel



→ Tous les facteurs précipitant les troubles du rythme doivent être détectés et si possibles éliminés (cf hypokaliémie, affection cardiaque, ...)

144

6. divers

Tableau II.127 - Effets indésirables des antiarythmiques					
Effets indésirables	Classes Ia et Ic	Classes Ib	Classe II Bêtabloquants	Classe III Amiodarone	Classe IV Vérapamil
Cardiovasculaires • hypotension • insuffisance cardiaque • modifications ECG • troubles du rythme	+ + ↗PR, ↗QRS ↗QT • tachycardie ventriculaire • torsade de pointe (Ia) • bloc auriculo-ventriculaire	+ - - -	- + ↗PR • bradycardie • bloc auriculo-ventriculaire	- - ↗PR, ↗QT • bradycardie ++ • bloc auriculo-ventriculaire	+ + ↗PR • bradycardie • bloc auriculo-ventriculaire
Digestifs (nausées, vomissements)	++ (Hydroquinidine, propafénone)	+ (Méxilétiline)	+	rare	+ (constipation)
Neurologiques et sensoriels	• bourdonnements d'oreille (quinidine) • vertiges (quinidine, propafénone, flécaïdine) • tremblements (apirindine)	confusion, convulsion (lidocaïne)	troubles du sommeil	polynévrite	-
Autres	• accidents immuno-allergiques (quinidine) • effets atropiniques (disopyramide) : rétention urinaire, sécheresse buccale • Leucopénie (apirindine)		• broncho-constriction • vaso-constriction • hypoglycémie	• dépôts cornéens • photosensibilisation • hyperthyroïdie • pneumopathie interstitielle • troubles hépatiques	• allergies cutanées

145

6. divers

Les associations : utiles (sous surveillance) ou dangereuses

I + II (b-bloquant) : utile si l'origine du trouble est ischémique ou a une composante catécholaminergique.

Pas si insuffisance cardiaque.

I + III (amiodarone) : complémentaires

Antiarythmique + digitalique : OK pour contrôle des tachycardies auriculaires

AA même classe entre eux : déconseillé
indésirables cardiaques ↗↗↗.

→ effets

AA + médicaments bradycardisants ou inotrope - : sous surveillance.

AA entre eux donnant des torsades de pointe (dysopyramide, amiodarone, sotalol): contre-indiqué.

AA + diurétiques : surveiller la kaliémie, si ↘ : ↗ sévérité des troubles du rythme

146

6. divers

Conseils généraux aux patients



- Limiter la consommation de thé et de café (car excitants qui favorisent les palpitations)
- Arrêt du tabac
- Activité physique conseillée si la condition le permet (surtout endurance : natation, vélo, marche, ski de fond).
- Respecter les posologies (la marge thérapeutique est faible!).
- **Ne jamais arrêter un traitement sans avis médical.**

147

6. divers

Remarques et conseils spécifiques aux patients



Amiodarone (fibrillations auriculaires, arythmies ventriculaires):

- éviter l'exposition au soleil
- risque de troubles thyroïdiens (suivi médical tous les 6 mois, surveillance T3 et T4)
- dépôts cornéens (surveillance ophtalmique annuelle).
- risque de pneumopathie intersticielle si doses élevées (RX du thorax)
- T_{1/2} 10-100j : l'élimination de l'amiodarone peut prendre plusieurs mois (après l'arrêt du traitement!!).
- Substrat du CYP3A4, inhibiteur du CYP2C9, du CYP2D6, du CYP3A4.
Augmente les concentrations plasmatiques de la digoxine, renforcement des coumariniques.

Contre-indication: allergie à l'iode

148

6. divers

Remarques et conseils spécifiques aux patients



Disopyramine : prévention des récurrences de fibrillations auriculaires

Effets indésirables :
effets anticholinergiques

Contre-indications:
glaucome, adénome prostatique
insuffisance cardiaque
trouble de la conduction AV

Surveiller la glycémie chez les diabétiques (risque d'hypoglycémie)

149

6. divers

Exemple :

Monsieur 50ans, 76 kg, 1m75, sans antécédant personnel ou familial, fumeur.
Infarctus du myocarde → thrombolyse

Prescription 1 : aspirine, propranolol (1/2 c 3 X/j) → acebutalol (1c le matin),

→ Angioplastie:

Prescription 2: "pravastatine, acebutalol, aspirine

150

Exemple :

Dame 38ans, 70 kg, 1m60, sans antécédant personnel ou familial, souffre de migraines depuis l'age de 15ans. Depuis 2 ans, la fréquence est de 1-2 X par semaine. La tension est de 146/98, rythme cardiaque 76. Elle souffre d'une légère dépression depuis 3 ans.

Prescription : Succinate de metoprolol 1 X 190mg.

Monsieur M.D., 70 ans est hypertendu, il souffre d'insuffisance cardiaque suite à l'infarctus du myocarde qu'il a eu il y a 2 ans. Il prend le même traitement depuis plusieurs mois (n°1). Au cours d'une visite pour le renouvellement de son ordonnance, il vous avoue que ça ne va pas très bien : il tousse, présente des oedèmes et sa tension (qu'il prend tous les jours) reste trop élevée. Vous l'envoyer chez son médecin. Après un court séjour en milieu hospitalier, il revient avec l'ordonnance n°2;

Prescription 1: Lisinopril 40mg 1X par jour; Spironolactone 50mg/j

Prescription 2: Cozaar 50mg 1X par j; carvedilol, 25mg 1Xpar j; rosuvastatine 20mg 1 x/j; aspirine 100mg 1x/j.

