

Cours de sciences de base Pharmacologie Cardiaque

Christian Ayoub MD
Département d'anesthésiologie
Institut de Cardiologie de Montréal
Université de Montréal



Objectifs recherchés

- Vous intéresser à approfondir la pharmacologie
- Améliorer votre compréhension des mécanismes d'action des médicaments utilisés en salle d'opération
- Souligner les aspects les plus pertinents en pharmacologie pour l'anesthésiologiste
- Partager nos connaissances et essayer de répondre à vos questions

Plan du cours

- Notion générale de pharmacologie
- Rappel anatomique et physiologique
 - SN et neurotransmetteur
 - Glandes surrénales
 - Conduction cardiaque
- Comment ça fonctionne une amine?
 - $\beta_1 / \alpha_1 + 2$
- Amines
- Médicaments agissants sur les récepteurs β / α
- BCC
- Vasodilatateurs pulmonaires
- Agents halogénés et effets cardiaque

Notion générale de pharmacologie

Pharmacologie clinique

Pharmacocinétique Pharmacodynamie

Dose \longleftrightarrow Concentration \longleftrightarrow Effet

Facteurs physiologiques

Race

Facteurs génétiques

Sexe

Âge

Pathologies

Température

Médicaments

Chronopharmacologie

Environnement

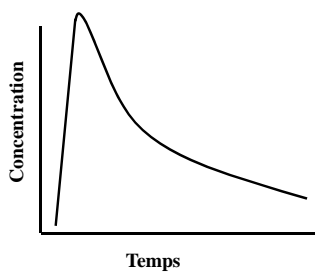
Pharmacocinétique

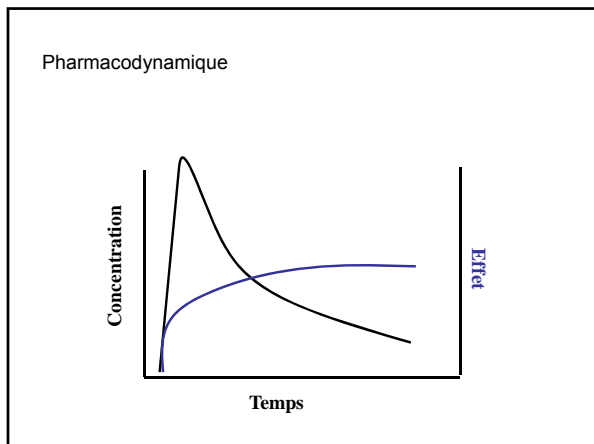
Définition

Étude du devenir du médicament dans l'organisme

... Elle s'exprime par une équation mathématique qui décrit l'évolution dans le temps des concentrations plasmatiques ...

Pharmacocinétique





SOYONS PRATIQUE

Le concept pharmacologique le plus important en clinique demeure la **pharmacodynamique**:

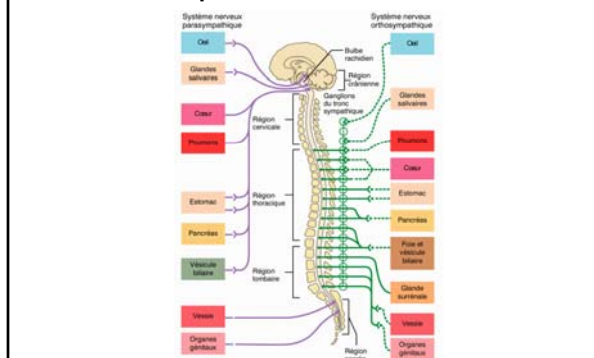
** l'effet du médicament sur le corps

Spécialement en anesthésie cardiaque

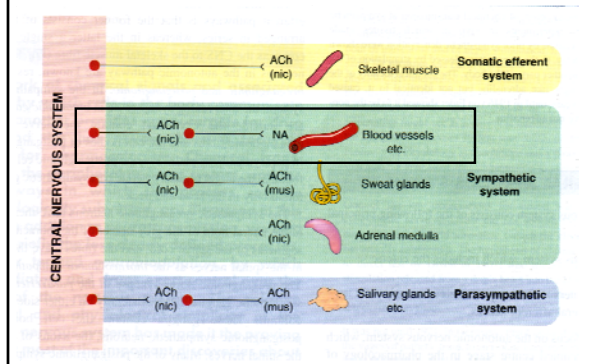
Rappel anatomique et physiologique

- SNA
- Glandes surrénales
- Cycle cardiaque et synchronicité

Système nerveux autonome SNA Σ et para Σ



Neurotransmetteurs



Glandes Surrénales

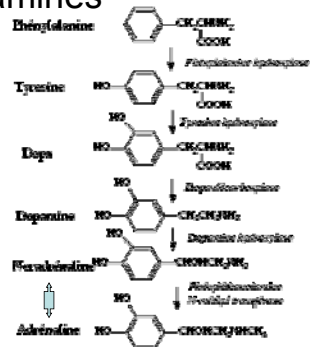
- 2 parties fonctionnelles
 - Cortico-surrénale qui sécrète
 - Glucocorticoïde : cortisol
 - Mineralocorticoïde : Aldostérone
 - Médullo-surrénale qui sécrète
 - Dopamine 4%
 - Noradrénaline 10% (hormone et neurotransmetteur)
 - Effecteur du S Σ
 - Adrénaline 86% (hormone)
 - Représentative de l'activité médullo-surrénale



Cathécolamines

- Noyau Cathécol facilement oxydable
 - Labile et non stable
- Greffé d'une chaîne aliphatique muni d'une extrémité amine

Cathécolamines



PMNT
 Disponible dans les cellules
 chromaffines adrénergiques
 uniquement

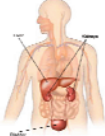
Métabolisme

- 1- Inactivation enzymatique
 - COMT
 - MOA
- 2- Inactivation physique (Mécanisme principal)
 - Recapture neuronale
 - NA sécrété dans la fente est recapturé par le neurone 70% ... mécanisme saturable
 - Assuré par des transporteurs Na⁺/Cl⁻ dépendant spécifique
 - Inhibé par divers Rx (antidépresseurs, cocaïne ...)
 - Recapture non-neuronale
 - Non spécifique aux cathécolamines et non saturable
 - Surtout mise en évidence par l'administration importante de cathécolamines

Métabolisme et élimination

- BUT :
 - Molécule liposoluble
 - ↓
 - Molécule hydrosoluble
ajout de groupement polaire

Via Conjugaison
Hydrolyse
Glucuronidation

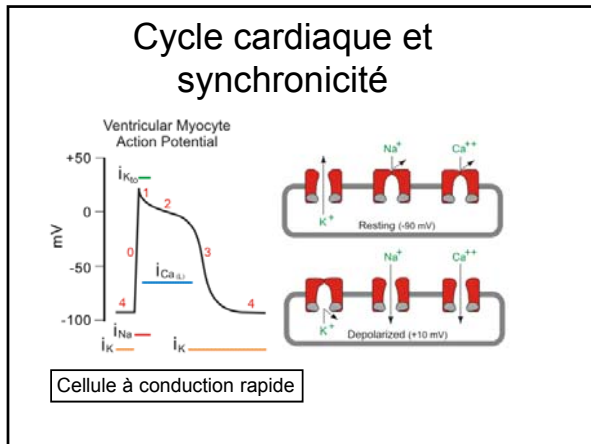


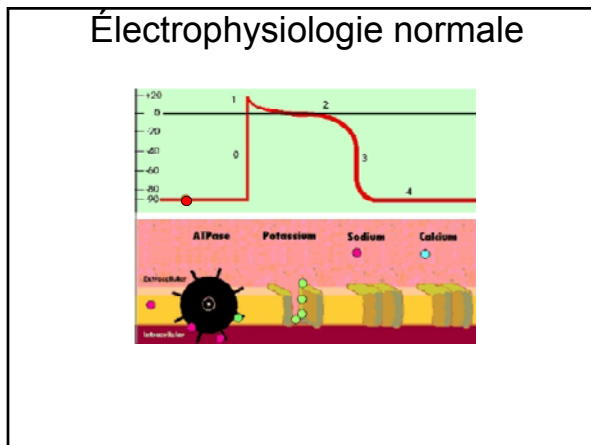
Même principe

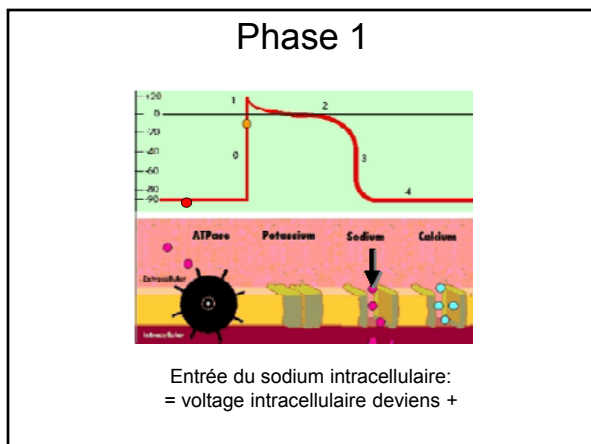
- Foie très riche en COMT
 - 90 % de l'adrénaline est éliminé au premier passage hépatique
 - 1. Adrénaline ... métadrénaline
 - 2. Noradrénaline ... normétadrénaline
- Ensuite MAO et excréation urinaire
 - Acide vanil mandélique VMA
 - Dosage dans le phéochromocytome

Rôle physiologique des cathécolamines

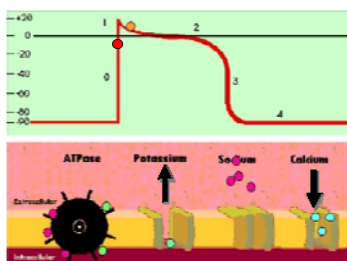
- Liaison aux récepteurs membranaires
 - Récepteurs α
 - Récepteurs β
 - Récepteurs Dopa





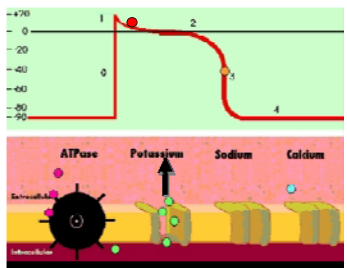


Phase 2



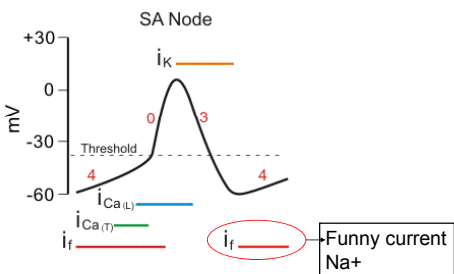
Canal de potassium s'ouvre mais
entrée du calcium intracellulaire
= voltage se stabilise

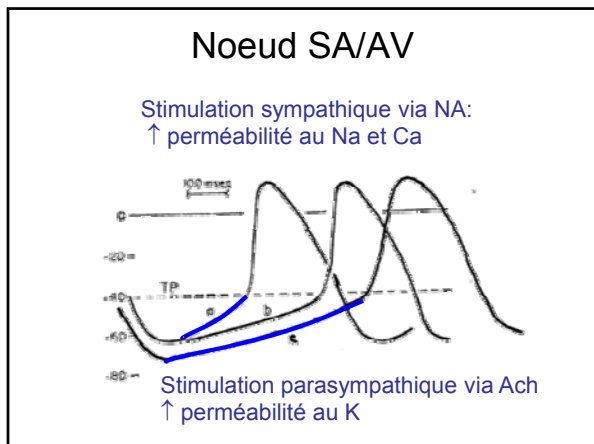
Phase 3

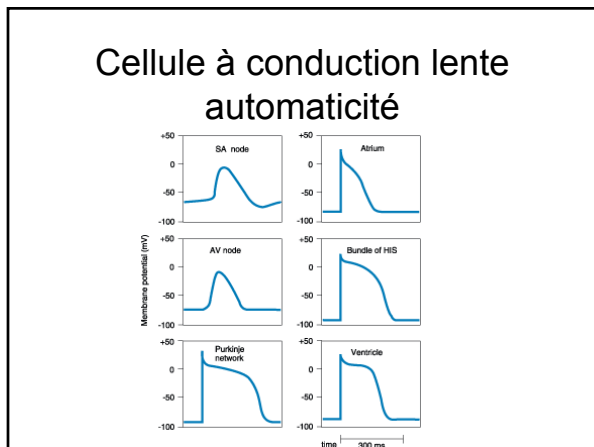


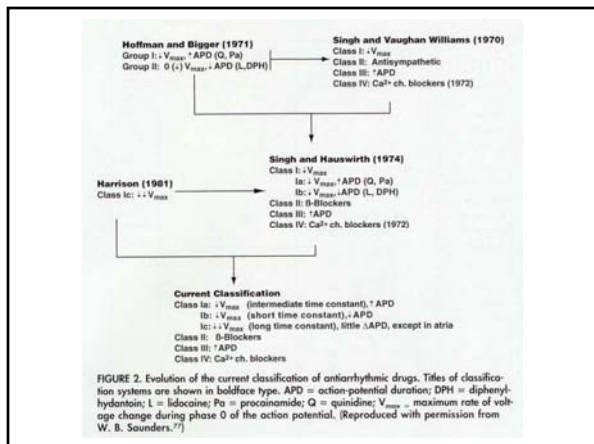
Sortie du potassium en extracellulaire
=voltage intracellulaire deviens -

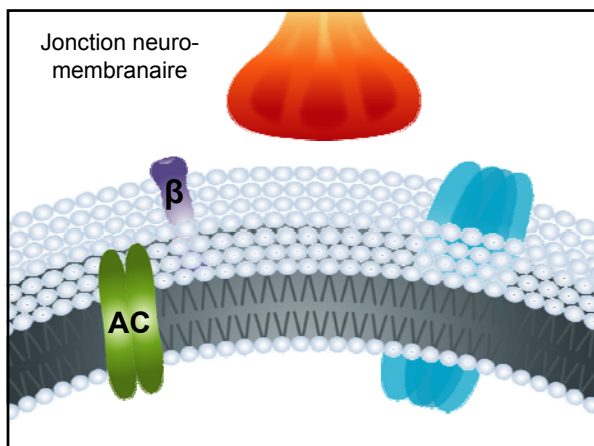
Cellules à conduction lente

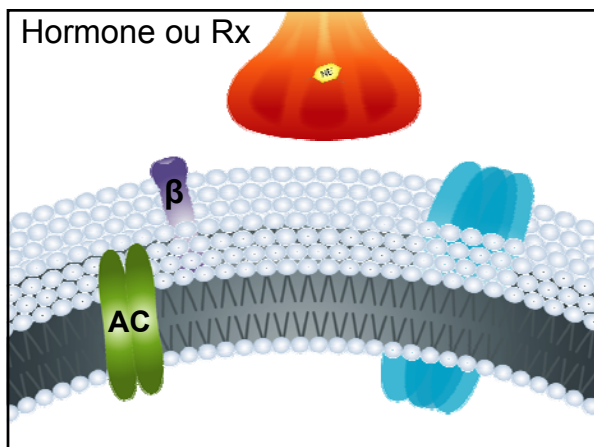


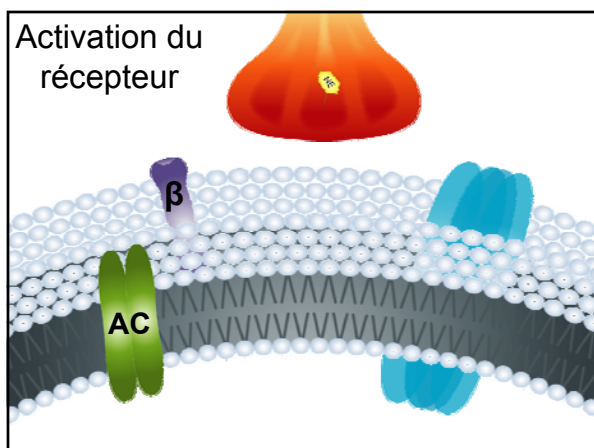


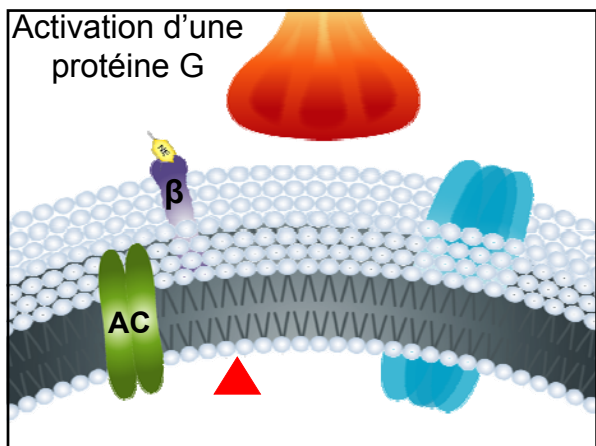


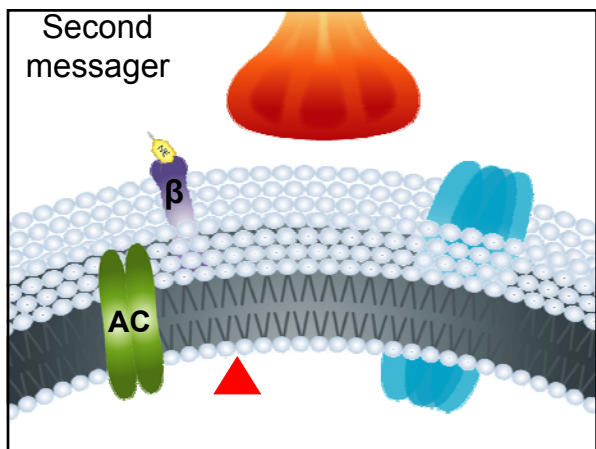


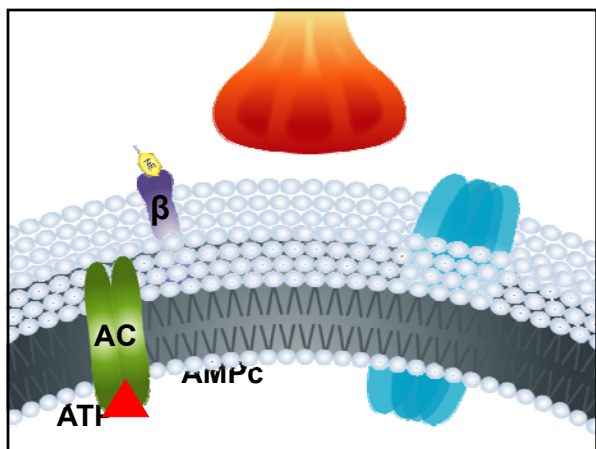


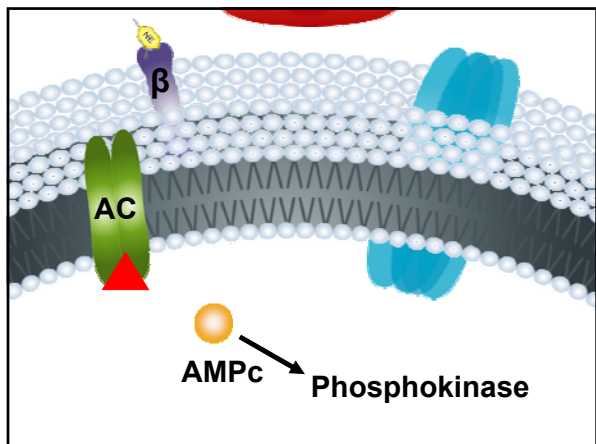


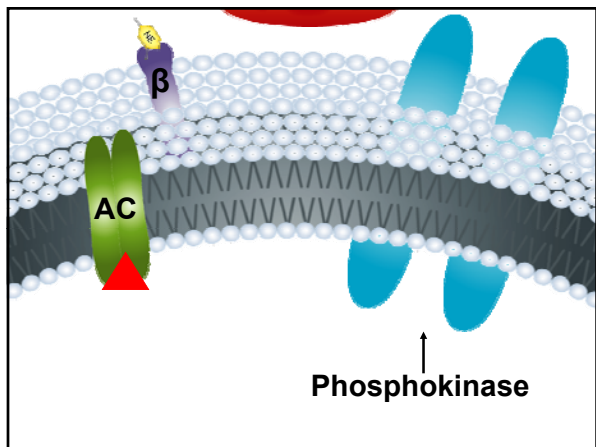


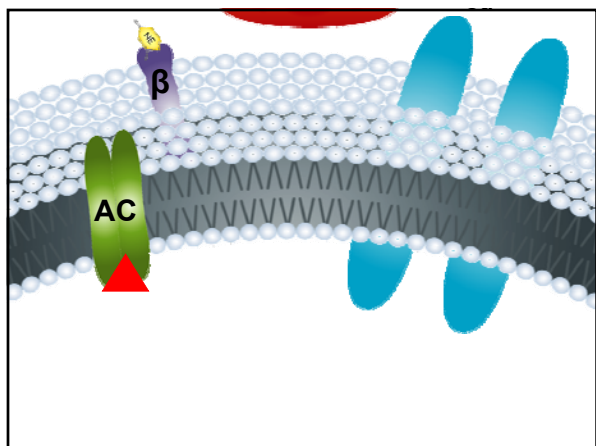


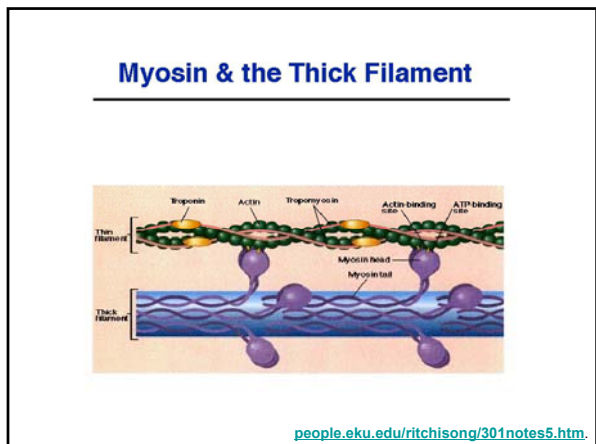


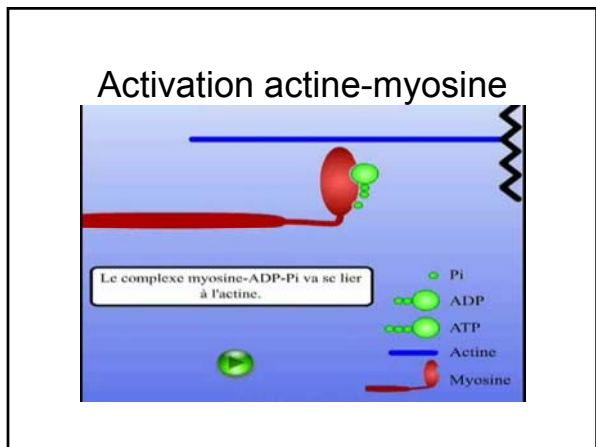


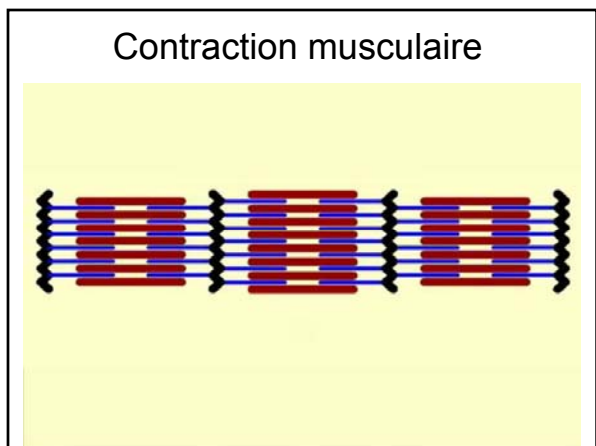


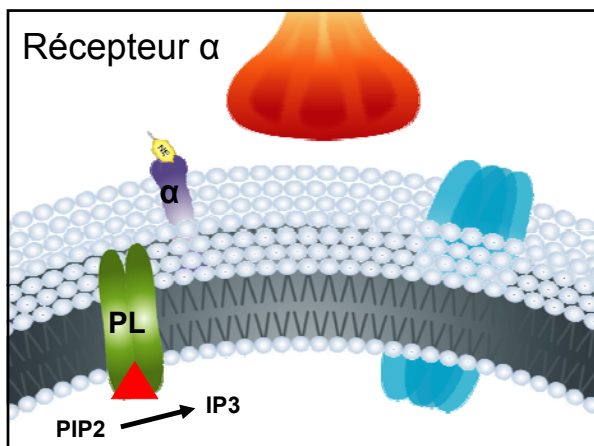


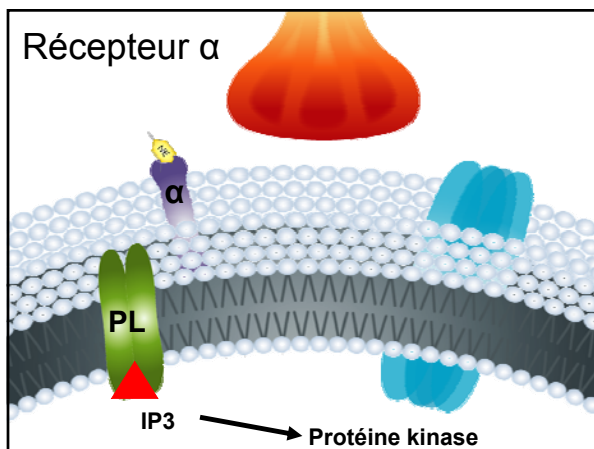






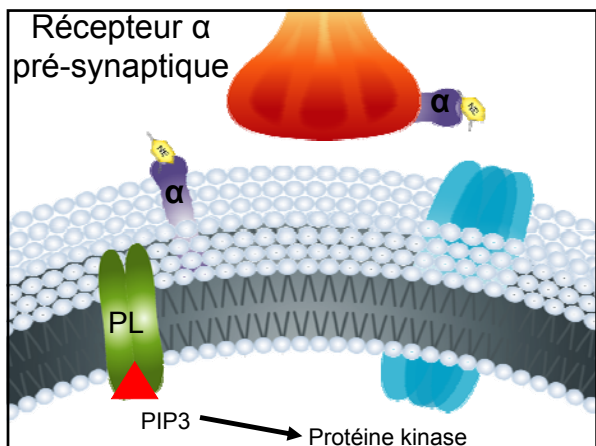






Les alpha-2 agonistes: clonidine et dexmedetomidine

- Facilite la recapture des cathécolamines
- Utilisation en hypertension
- Effet sédatif approuvé pour usage aux SI



AMINES

TABLEAU COMPARATIF DES AMINES

Agent (typical dosages)	β -1	β -2	α -1
Isoproterenol (0.01–0.1 μ g/kg/min)	+++	+++	O
Norepinephrine (0.05–1 μ g/kg/min)	++	O	+++
Epinephrine (0.05–2 μ g/kg/min)	+++	++	+++
Phenylephrine (0.5–5 μ g/kg/min)	O	O	+++
Dopamine* (1–20 μ g/kg/min)	+(++)	+	+(++)
Dobutamine (2.5–20 μ g/kg/min)	+++	+	+

*Dopamine effects at "high-dose," which are typically greater than 3 to 5 μ g/kg/min, are shown in parentheses. O, no effect; +, minimal effect; ++, moderate effect; +++, substantial effect.

Récepteurs et effet

Table 9.1 The main effects of the autonomic nervous system

Organ	Sympathetic effect	Adrenergic receptor type	Parasympathetic effect	Cholinergic receptor type
Heart				
Sinoatrial node	Rate \uparrow	β_1	Rate \downarrow	M_2
Atrial muscle	Force \uparrow		Force \downarrow	M_2
Atrioventricular node	Automaticity \uparrow		Conduction velocity \downarrow	M_2
Ventricular muscle	Automaticity \uparrow Force \uparrow	β_1	Atrioventricular block No effect	M_2

Blood vessels				
Arterioles				
Coronary	Constriction	α		
Muscle	Dilatation	β_2	No effect	
Viscera	Constriction	α	No effect	
Skin	Constriction	α	No effect	
Brain	Constriction	α	No effect	
Erectile tissue	Constriction	α	Dilatation	? M_2
Salivary gland	Constriction	α	Dilatation	? M_2
Veins				
	Constriction	α	No effect	
	Dilatation	β_2	No effect	

Cathécolamines Naturelles

Adrénaline :

- Effets dépendant de la dose
 - 1-2 μ cg/min = principalement β 2
 - » Action bronchique
 - » Vasodilatation
 - 4 μ cg/min = principalement β 1
 - 10-20 μ cg/min = α 1 + β 1

Cathécolamines Naturelles

Noradrénaline :

- PAS D'effet β 2
- Effet principal = vasoconstriction intense des lits vasculaires
- Bradycardie réflexe
- Peut entraîner une baisse de DC par \uparrow post-charge

Cathécolamines Naturelles

Dopamine :

- Neurotransmetteur du SNC et SNP
 - SNC via DA1
 - SNP via DA2 (réseau vasculaire rénal et mésentérique)
- Effets dépendant de la dose
 - 1-2 μ cg/kg/min = dopa... effet rénal
 - 2-10 μ cg/kg/min = principalement β 1
 - > 10 μ cg/kg/min = α 1
- Avantage ... moins arythmogène

Cathécolamines Naturelles

Effet rénal via :

- ↑ DC
- ↑ Débit sanguin rénal
- ↑ TFG
- ↑ extraction Na
- ↑ Débit urinaire

MAIS

Cathécolamines synthétiques

Isoprotérénol:

- Puissant agent β ($\beta_1 + \beta_2$)
 - 10 x + que épinéphrine
 - 100 x + que norépinéphrine
- Effet cardiovasculaire
 - ↑ FC/contractilité/automaticité
 - TA ↓ surtout diastolique
 - ↑ ↑ ↑ consommation d'O₂ (MVO₂)
- Utilisation per-opératoire
 - Greffe cardiaque
 - Tx de l'HTP
 - Bronchodilatateur

Cathécolamines synthétiques

Dobutamine :

- T1/2 vie = 2 min
- Utilisé en clinique pour son effet inotrope
- ↑ DC en relation avec la dose
 - Si > 10 $\mu\text{cg/kg/min}$: tachycardie/arythmie

Synthétique non cathécolamines

Éphédrine

- Indirect et direct
- Utilisé couramment

Phényléphrine

- α 1 pur
- Vénokonstriction > constriction artérielle
- Bradycardie réflexe

RÉSUMÉ Les amines

Isoprotérénol: utilisé principalement en greffe cardiaque

Noradrénaline: de choix dans le choc septique et cardiogénique (bradycardie)

Adrénaline: arrêt cardiaque et choc anaphylactique (tachycardie, dysrythmies)

Phényléphrine: utilisé en anesthésie per induction

Dopamine: effet variable, pour bradycardie symptomatique, de + en + abandonné

Dobutamine: choc cardiogénique, septique

Effet β

β 1	<ul style="list-style-type: none"> - Cardiaque \uparrow FC/contractilité/conduction - Rénal \uparrow rénine/ADH - Graisse \uparrow lipolyse
β 2	<ul style="list-style-type: none"> - Vasodilatation - Bronchodilatation - Relaxation GI et GU - Foie \uparrow glycogénolyse - Pancréas \uparrow sécrétion d'insuline - Favorise entrée du K^+ dans les cell.

Cardioselectif ... β 1

- AVANTAGE ... ne bloque pas β 2
 - Aténolol
 - Métoprolol
 - Esmolol
 - Bisoprolol
 - Acébutolol un petit peu !

ASI

Activité sympathomimétique intrinsèque

- Propriété du médicament d'activer le récepteur
 - ↓ bradycardie
 - ↓ dépression myocardique
 - ↓ vasoconstriction
 - ↓ bronchoconstriction
 - ↓ hypoglycémie

β Bloqueur ... généralité

Esmolol β 1 sélectif

- Bolus 0.5 à 1 mg/kg ad 100 mg
- Perfusion 50 à 300 μ cg/kg/min
- T1/2 vie = 9min
- Hydrolysé par les estérases plasmatiques contenues dans les GR
- Aucune influence si cholinestérase atypique
- Utilisation per-op pour le contrôle HTA et tachycardie

Suite

Labétalol

- β_1 β_2 et α 1
- Ratio α : β
 - PO \Rightarrow 1 : 3
 - IV \Rightarrow 1 : 7
- Dosage
 - 0.1 - 0.5 mg/kg IV q 10 min
 - Perfusion possible mais attention longue demi-vie 1mg/h et titrer

Suite

Carvédilol

- Indication en IC stable après instauration d'un Tx médical optimal
- On lui attribue des effets anti-oxydant et anti-endothéline
- β_1 β_2 et α 1
- Ratio α : β
 - PO \Rightarrow 1 : 10
 - Effet β_1 ~ 15 heures

Effet α

α 1	<ul style="list-style-type: none"> - Vasoconstriction coronarienne - Mydriase - Contraction des sphincters GI et GU - Foie \uparrow glycogénolyse - Pancréas \downarrow sécrétion d'insuline
α 2	<ul style="list-style-type: none"> - \downarrow libération NA - \downarrow rénine

Antagoniste α 1 sélectif

- Prazocin
 - Préparation pour phéochromocytome
 - Dosage 1mg TID ad 12 mg
 - Mauvais agent anti-HTA
 - Syncope possible
 - Moins de tachycardie réflexe car α 2 intact
 - Dilate veine > artère

Antagoniste α non sélectif

Phentolamine

- Usage IV avec onset +/- rapide ~ 2 min
- Durée environ 5 à 15 minutes
- Dosage 30-70 μ cg/kg

- Urgence HTA
 - Phéo
 - Hyperréflexie autonome
- Extravasation de vasopresseur
 - 2.5 à 5 mg / 10 ml sc

Antagoniste α non sélectif

Phenoxybenzamine

- α 1 > α 2
- Non réversible avec T1/2 vie de 24 h
- Utilisé dans la préparation de phéo
 - 20 mg TID ad 320 mg
 - Tx β par la suite

BLOQUEUR des CANAUX CALCIQUES

BCC
Bloquent l'entrée du Ca⁺ à travers des canaux spécifiques

- Muscle lisse : Calmoduline
 - Lit vasculaire artériolaire et coronarien
- Muscle cardiaque : Troponine
 - Responsable de la chronotropie/Inotropie/Dromotropie
- Muscle squelettique : Réticulum sarco

3 classes pharmacologiques

- 1- Dihydropyridine
 - Adalat
 - Norvasc
- 2- Benzothiazépine
 - Cardizem
- 3- Phénylalkylamine
 - Isoptin

Mécanisme d'action selon les classes

- Agissent principalement sur les canaux calciques de type L type alpha 1 subunit
 - Voltage dépendant

DHP : Modulation alostérique extracellulaire du canal au site de liaison

BT : Mécanisme +/- bien compris site de liaison intracanalalaire ?

PAA : Via pore intracellulaire / bloque le canal au site de liaison

Effet pharmacologique

- Sélectivité cardiaque :

- Isoptin
- Cardizem

Inotropisme et conduction ↓
Entraîne de la bradycardie

- Effet périphérique

- DHP

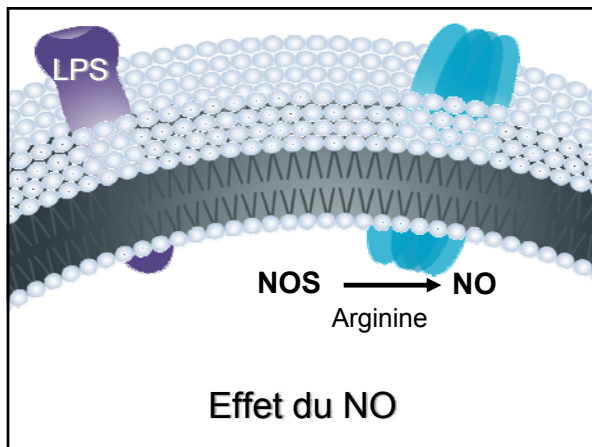
Vasodilatation périphérique et tachycardie réflexe (↑Σ/SRAA)

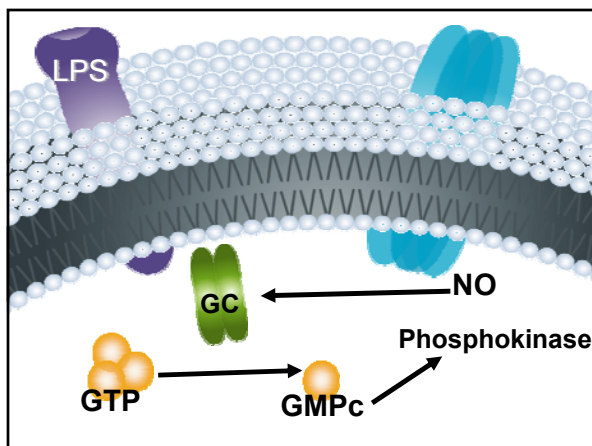
Vasodilatateurs pulmonaires

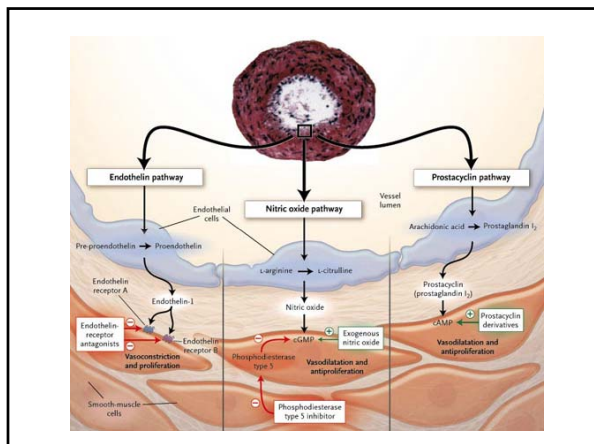
- PGI2: Flolan via AMPc
- Monoxyde d'azote: NO via GMPc
- Milrinone par inhalation: PDE

Inhibiteur de PDE

- Milrinone
- Sildenafil
- Théophylline







GAZ ANESTHÉSIQUE
EFFET CARDIAQUE

The image shows several bottles of anesthetic agents (top left, bottom left, bottom right) and a central image of a glowing heart, representing the cardiac effects of these agents.

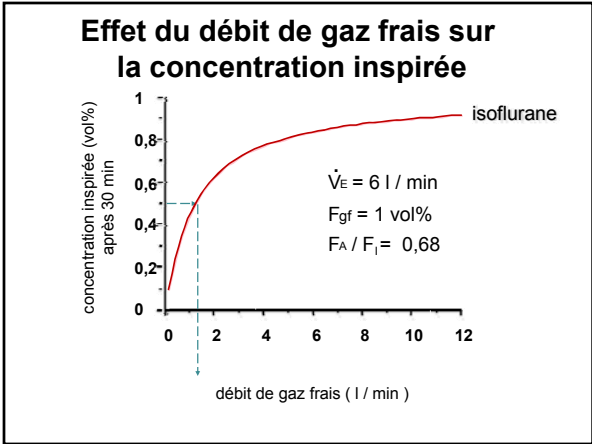
Pharmacocinétique des Agents Anesthésiques par Inhalation (AAI)

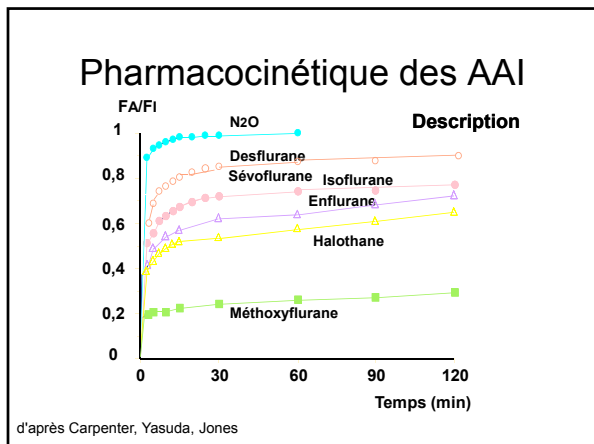
Dr M. BEAUSSIER - Pr A. LIENHART
Département d'Anesthésie - Réanimation
Hôpital Saint-Antoine - PARIS

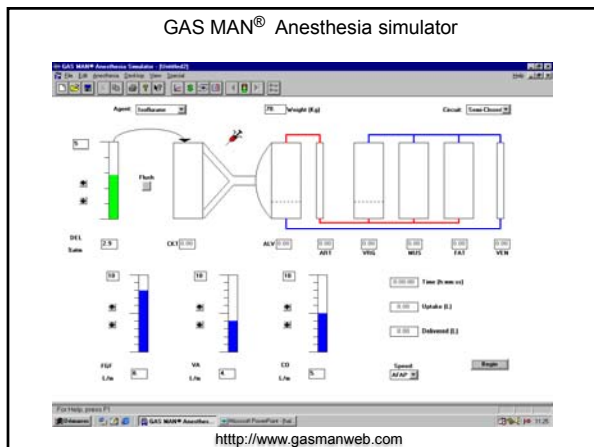
- - Description
- - Principaux déterminants
- - Facteurs de variation
- - Réveil

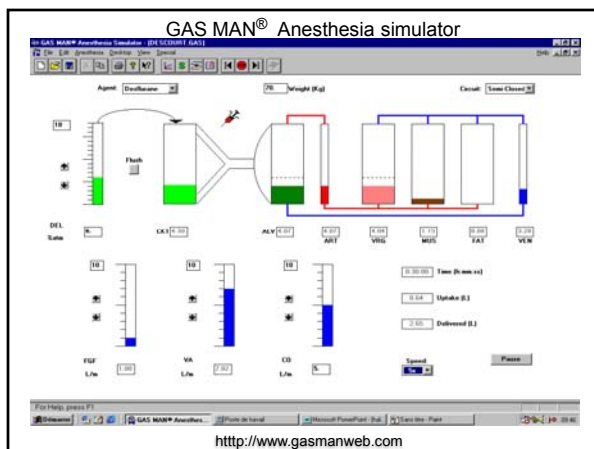


- ### Principaux modulateur de l'action des gaz anesthésiques
- ✓ Le circuit (fermé, semi-ouvert...)
 - ✓ Le débit de gaz frais
 - ✓ La ventilation alvéolaire
 - ✓ Le débit cardiaque
 - ✓ Liposolubilité du gaz: absorption sanguine









EFFET des gaz

- 1- Uptake
 - Solubilité du gaz
 - Débit cardiaque
 - Ppart alvéolaire
- 2- Ventilation
 - Fraction inspiré ...
- 3- Débit cardiaque
 - Bas débit

Généralités

- AAI = agents anesthésiques inhalés = gaz
- AAI produisent de façon « dose dépendante » et spécifique des effets cardio-vasculaires

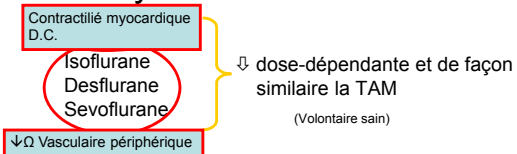
Suite ...

- On retrouve les caractéristiques des vieux AAI a/n des effets circulatoire pour le Des et Sevo
 - DES = ISO
 - SEVO = ISO et HALO
- Effets circulatoires se manifestent par une variation
 - TA
 - Fréquence cardiaque
 - Débit cardiaque
 - Volume d'éjection
 - Pression de l'oreillette droite
 - Résistance vasculaire systémique
 - Perfusion coronarienne

Suite

- Effets circulatoires des AAI sont modulés par :
 - V contrôlée vs spontanée
 - Maladie cardiaque pré-existante
 - Rx qui jouent directement ou indirectement sur le ♥
- Effets circulatoires des AAI via :
 - Modification de la contractilité myocardique
 - Tonus musculaire lisse périphérique
 - Activité du système nerveux autonome
 - Bloc ganglion autonome périphérique
 - Activité ↓ réflexe sinus carotidien
 - ↓ formation AMPc
 - ↓ relargage de cathécolamine
 - ↓ influx de Ca⁺⁺ via canaux lents

1- TA moyenne



- Chez pt avec TA + ↑ (appréhension/stress) magnifie l'effet réel pharmacologique de l'AAI
** ie (↓TA)

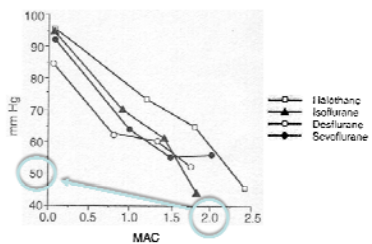


FIG. 2-9. The effects of increasing concentrations (MAC) of halothane, isoflurane, desflurane, and sevoflurane on mean arterial pressure (mm Hg) when administered to healthy volunteers. [From Cahalan MK. Hemodynamic effects of inhaled anesthetics (review courses). Cleveland: International Anesthesia Research Society, 1996:14-18; with permission.]

TAM suite ...

- N₂O a un effet sur TA ↔ ou ↑
- Substitution de l'O₂ pour N₂O ↓ chute de la TA pour un MAC identique

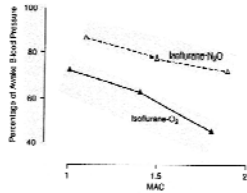


FIG. 2-10. The substitution of nitrous oxide for a portion of isoflurane produces less decrease in blood pressure than the same dose of volatile anesthetic alone. (J from Lager et al, Isoflurane (Forane) a compendium and reference, 2nd ed, Madison, WI: Ohio Medical Products, 1985:1-110; with permission.)

2. Fréquence Cardiaque

- Isoflurane
 - Desflurane
 - Sevoflurane
 - Halothane
- ↑ v ♥
- ↓ v ♥

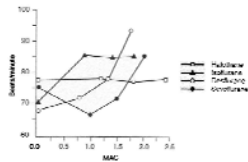
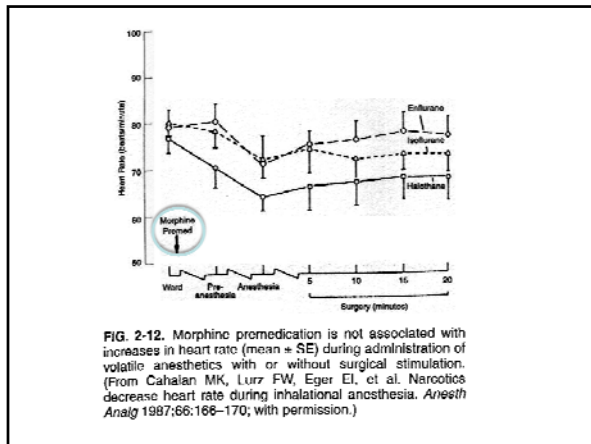


FIG. 2-11. The effects of increasing concentrations (MAC) of halothane, isoflurane, desflurane, and sevoflurane on heart rate (beats/minute) when administered to healthy volunteers. (J from Cahalan MC. Hemodynamic effects of inhaled anesthetics (review courses). Cleveland: International Anesthesia Research Society, 1996:14-18; with permission.)

Suite...

- Sevo : ↑ ♥ > 1.5 MAC
- Iso et Des : MAC bcp plus bas
- FACTEURS CONFONDANTS en SOP
 - Dose d'opioïde annule l'effet tachy♥ de l'iso
 - ↑ activité SN Σ (appréhension/stress) fausse la tachy♥ causée par AAI
 - Activité excessive du SN p Σ durant l'anesthésie peut entrainer une ↑ non prévue v ♥



Suite ...

- Halothane : \downarrow TA avec \downarrow OU \leftrightarrow v \heartsuit
 - Résultat d'une dépression du réflexe médié par les baro-recepteurs a/n sinus carotidien
 - \downarrow du taux de dépolarisation du Nœud Sinusal (supression du Nœud AV)
 - \downarrow de la v de conduction des impulsions \heartsuit à travers le nœud AV et les fibres de Purkinje

Suite ...

- 0,5 MAC de Des entraîne une \downarrow TAM idem à l'Iso sans entraîner une tachy \heartsuit .
- Par contre, à des niveau plus profond de MAC le Des entraîne une tachy \heartsuit .
- Tachy \heartsuit à l'iso secondaire à :
 - action a/n des baro-récepteurs
 - dépression du vague et de l'activité préganglionnaire Σ
 - Réponse absente chez les vieux
 - Accentuer chez les jeunes par la présence d'autre Rx
 - Atropine
 - Pancuronium } Effet Vagolytique
- N2O déprime aussi les sinus carotidiens

3- Débit cardiaque et Volume d'éjection

Isoflurane
Desflurane → D ♥
Sevoflurane
Halothane → D ♥
Enflurane

Sevo entraîne une ↓ DC mais récupère à 2,0 MAC
Sevo cause moins de ↓ D ♥ que Halo chez les enfants
↓ D ♥ de 15 à 30 % pour tous les AAI
Tachy ♥ peut compenser pour la ↓ D ♥
N2O ↑ D ♥ modestement par son effet Σmimétique

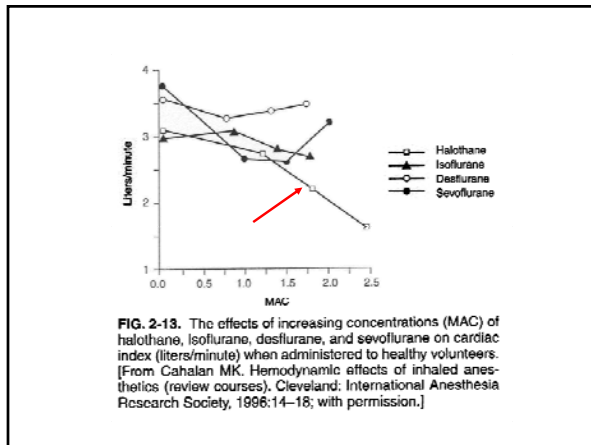


FIG. 2-13. The effects of increasing concentrations (MAC) of halothane, isoflurane, desflurane, and sevoflurane on cardiac index (liters/minute) when administered to healthy volunteers. [From Cahalan MK. Hemodynamic effects of inhaled anesthetics (review courses). Cleveland: International Anesthesia Research Society, 1996:14–18; with permission.]

Suite ...

- Isoflurane
 - en plus d'avoir un meilleur maintien de la v ♥
 - possède un effet dépresseur minimal sur le DC par activation de mécanisme homéostatique (inhibition de l'effet dépresseur de ce gaz)
 - Effet vasodilatateur ... joue sur la pré-charge
- EN GROS
Halothane = enflurane > Isoflurane = Des = Sevo
- Mécanisme : implique une altération de l'homéostasie du Ca++ intracellulaire sur plusieurs cibles sous-cellulaires dans la cellule musculaire cardiaque

Flot sanguin coronarien

- AAI entraîne une vasodilatation des vaisseaux entre 20 et 200 µm
- Adénosine agit sur les petites artérioles précapillaires
- Iso dilate les petites artères coronaires ... bcp + que les vaisseaux de plus gros calibre
 - Adénosine >>>> Iso > Halo > Enflu Ø Des et Sevo
- Responsable de la mauvaise distribution du flot sanguin des régions ischémiques vers les régions non ischémiques

STEAL CORONARIEN

- Études ont démontrée que non pour Iso et Halo p/r à adénosine et qu'ils ne changent pas le flot sanguin dans les zones myocardiques ischémiques ou collatérale-dépendant lorsque les TAdiast sont maintenues.

Tableau résumé

Gaz	Isoflurane	Desflurane	Sevoflurane	Halothane
TA	↓↓	↓↓	↓	↓
FC	↑	↑	N/C	N/C à ↓
RVS	↓↓	↓↓	↓	N/C à ↓
CO*	N/C	N/C/↓	↓	↓
