

Les sympathomimétiques, la digitale et les inhibiteurs de la phosphodiesterase

Guy Besner
Anesthésiologiste
CHUM - Hôpital Saint-Luc

Octobre 2004



Hôtel-Dieu



Hôpital Notre-Dame



Hôpital Saint-Luc

I. PHYSIOLOGIE ET RÉCEPTEURS ADRÉNERGIQUES

- α 1
- DOPA 1
- β 1
- α 2
- DOPA 2
- β 2

II. LES SYMPATHOMIMÉTIQUES

A) CATÉCHOLAMINES NATURELLES

1. ÉPINÉPHRINE
2. NORÉPINÉPHRINE
3. DOPAMINE

B) CATÉCHOLAMINES SYNTHÉTIQUES

1. ISOPROTÉRÉNOL
2. DOBUTAMINE
3. DOPEXAMINE

C) SYNTHÉTIQUES NON CATÉCHOLAMINES

INDIRECT:

1. ÉPHEDRINE
2. MÉPHENTERMINE
3. AMPHÉTAMINES
4. MÉTARAMINOL

DIRECT:

1. PHÉNYLÉPHRINE
2. MÉTHOXAMINE

III. LA DIGITALE

IV. LES INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE

RÉFÉRENCES

I. PHYSIOLOGIE

LES CATÉCHOLAMINES VIENNENT SE FIXER SUR DES RÉCEPTEURS SITUÉS SUR LA SURFACE CELLULAIRE ET ENTRAÎNENT UNE CASCADE D'ÉVÉNEMENTS INTRACELLULAIRES QUI DONNE UNE RÉPONSE MESURABLE. (FIG. - 1)

LES RÉCEPTEURS SE FIXENT À DES PROTÉINES RÉGULATRICES = **PROTÉINES G** QUI STIMULENT OU INHIBENT L'ADÉNYL CYCLASE.

G_s = B1 B2 DA1 LIE GTP ET \uparrow AC

G_i = α 2 M2 DA2 LIE GTP ET \downarrow AC

\uparrow	AC	\Rightarrow	\uparrow	AMPc
\downarrow	AC	\Rightarrow	\downarrow	AMPc

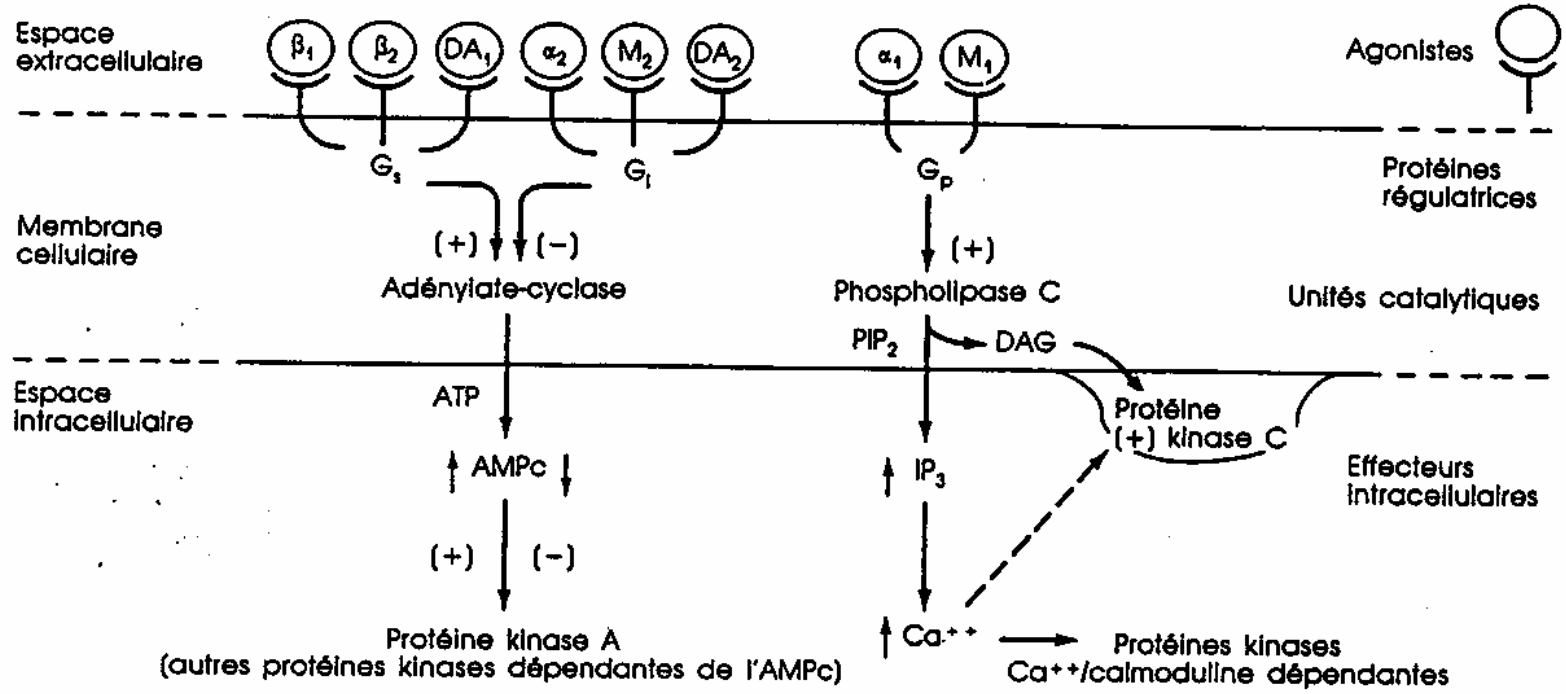
RÉCEPTEURS

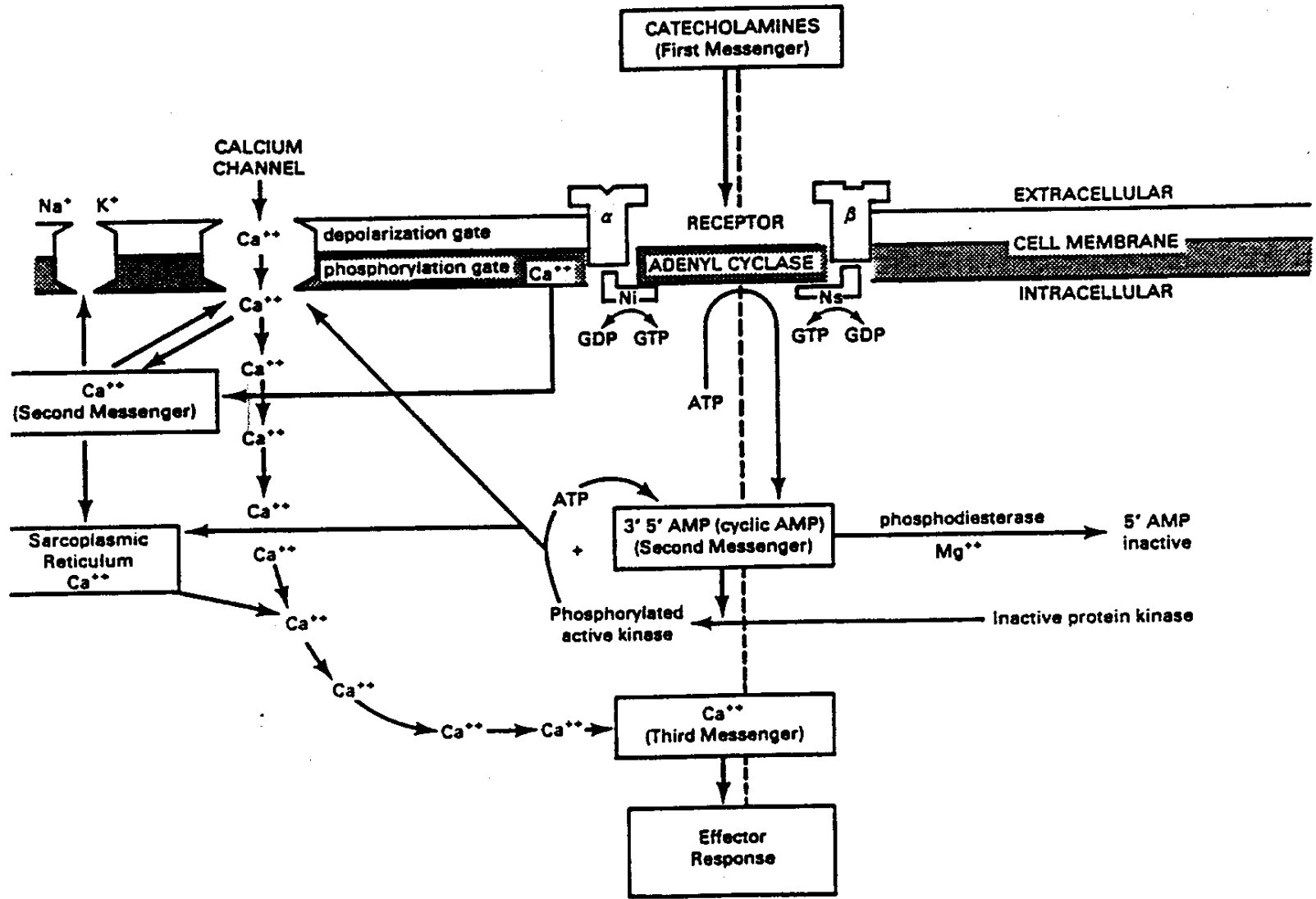
(TABLE 12-6)

(TABLE 42-1)

(FIG 14-10)

(FIG 14-9)





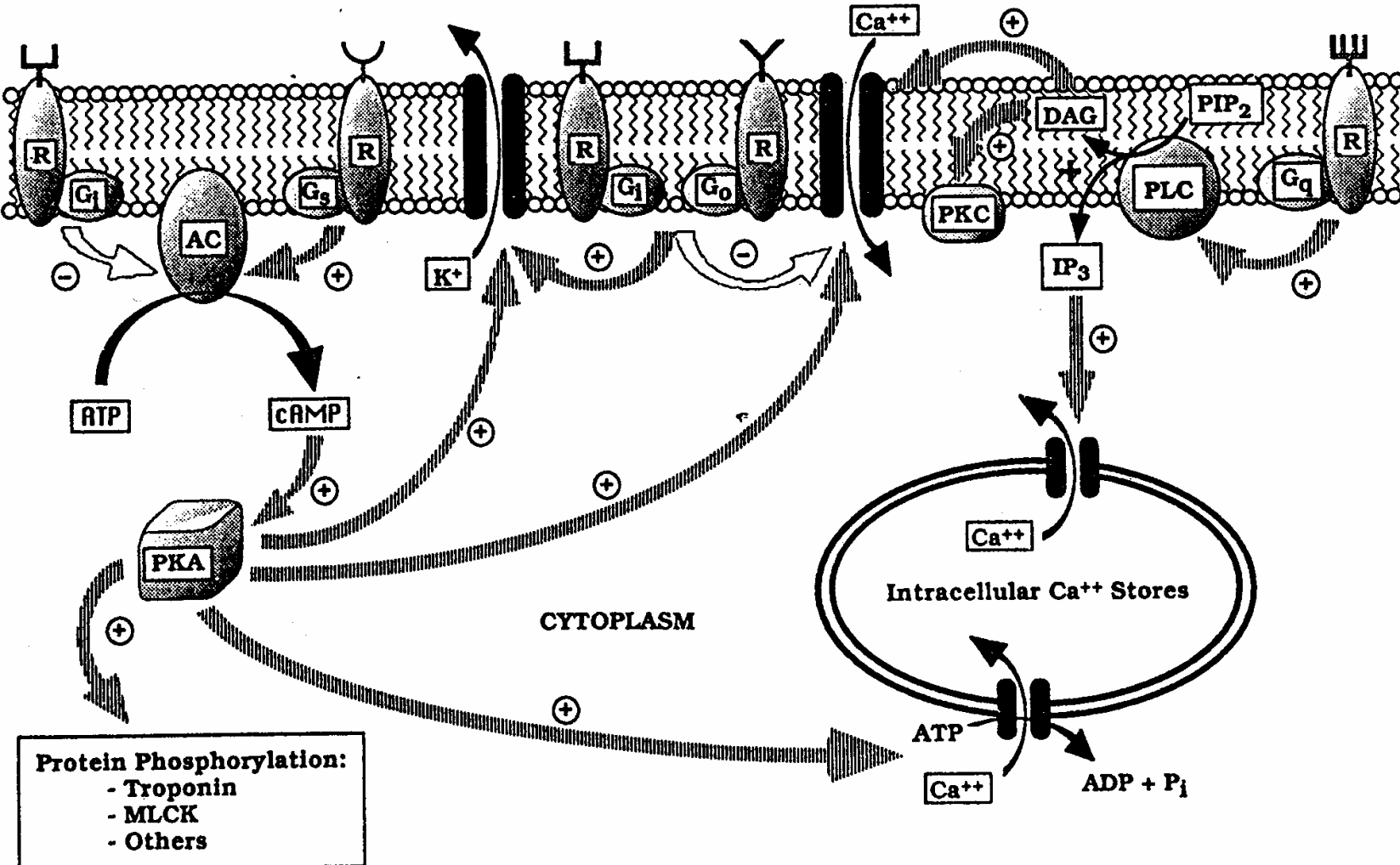


Table 12-6. ADRENERGIC RECEPTORS

Receptor	Synaptic Site	Anatomic Site	Action	LV Function and Stroke Volume
α_1	Postsynaptic	Peripheral vascular smooth muscle	Constriction	Decreased
		Renal vascular smooth muscle	Constriction	
α_1	Postsynaptic	Coronary arteries, epicardial Myocardium	Constriction	Improved
		30-40% of resting tone	Positive inotropism	
α_2	Presynaptic	Renal tubules	Antidiuresis	Improved
		Peripheral vascular smooth muscle release	Inhibit NE	
α_2	Postsynaptic	Coronaries	Secondary vasodilation	Decreased
		CNS	?	
α_2	Postsynaptic	Coronaries, endocardial CNS	Inhibition of CNS activity	Improved
			Sedation	
α_2	Postsynaptic	Coronaries, endocardial CNS	Decrease MAC	Decreased
			Constriction	
α_2	Postsynaptic	Coronaries, endocardial CNS	Inhibition of insulin release	Improved
			Decreased bowel motility	
α_2	Postsynaptic	Coronaries, endocardial CNS	Inhibition of antidiuretic hormone	Improved
			Analgesia	
β_1	Postsynaptic NE sensitive	Renule tubule	Promotes Na^{2+} and H_2O excretion	Improved
		Myocardium	Positive inotropism and chronotropism	
β_1	Postsynaptic NE sensitive	Sinoatrial (SA) node		Improved
		Ventricular conduction		
β_1	Postsynaptic NE sensitive	Kidney	Renin release	Improved
		Coronaries	Relaxation	
β_2	Presynaptic NE sensitive	Myocardium	Accelerates NE release	Improved
		SA node ventricular conduction vessels	Opposite action to presynaptic α_2 agonism	
β_2	Postsynaptic (extrasynaptic) (EPI sensitive)	Myocardium	Constriction	Improved
		Myocardium	Positive inotropism and chronotropism	
β_2	Postsynaptic (extrasynaptic) (EPI sensitive)	Vascular smooth muscle	Relaxation	Improved
		Bronchial smooth muscle	Relaxation	Improved
β_2	Postsynaptic (extrasynaptic) (EPI sensitive)	Renal vessels	Relaxation	Improved
		Renal vessels	Relaxation	Improved
DA_1	Postsynaptic	Blood vessels (renal, mesentery, coronary)	Vasodilation	Improved
		Renal tubules		
DA_1	Postsynaptic	Renal tubules	Natriuresis	Improved
		Renal tubules	Diuresis	
DA_1	Postsynaptic	Juxtaglomerular cells	Renin release (modulates diuresis)	Improved
		Juxtaglomerular cells	Minor inhibition	
DA_2	Presynaptic	Sympathetic ganglia		Improved
		Sympathetic ganglia		
DA_2	Presynaptic	Postganglionic sympathetic nerves	Inhibit NE release	Improved
		Postganglionic sympathetic nerves	Secondary vasodilation	
DA_2	Postsynaptic	Renal and mesenteric vasculature	? Vasoconstriction	Improved
		Renal and mesenteric vasculature		



CHUM

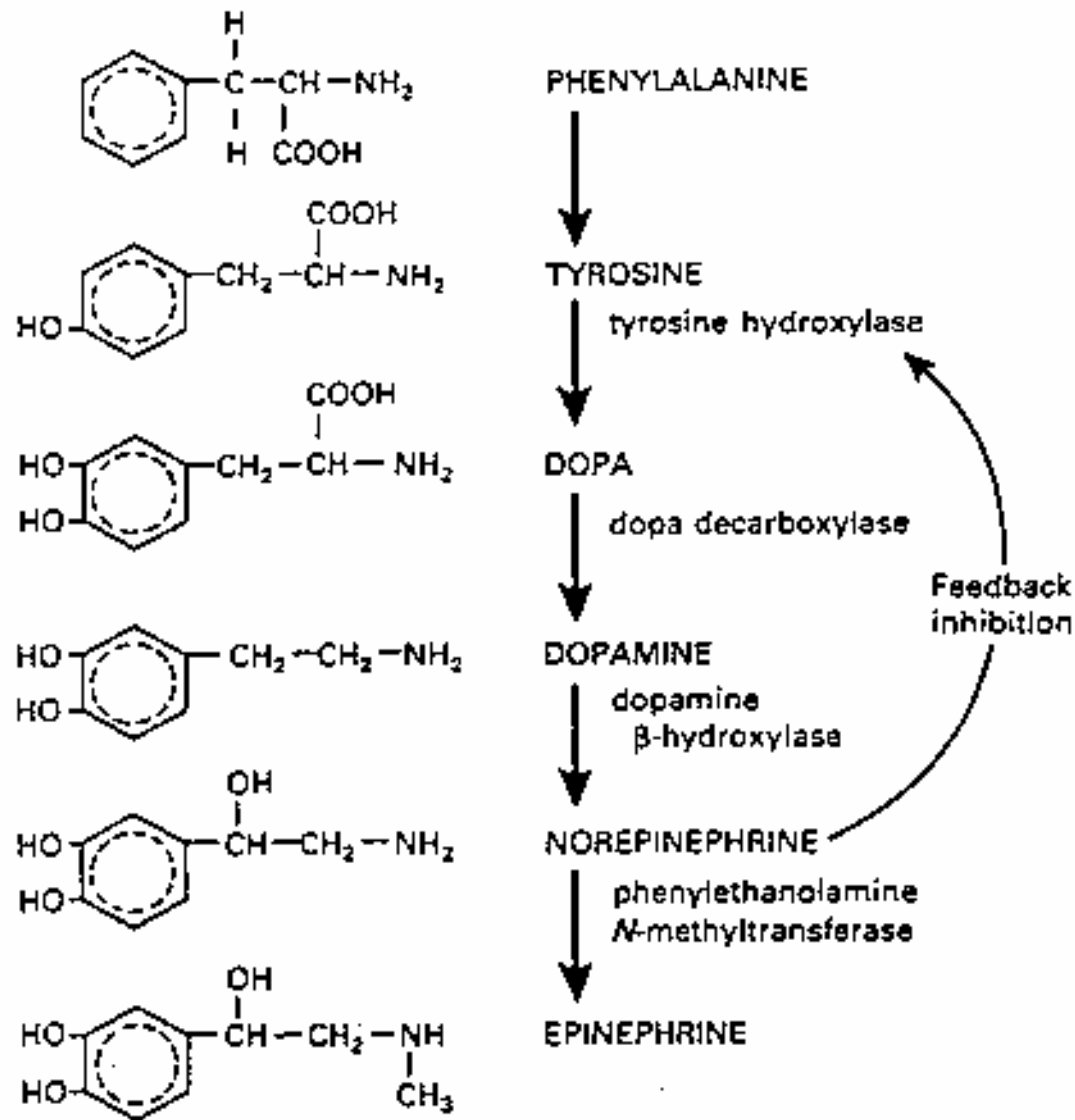


Figure 14-9. Schematic of the synthesis of catecholamines. The conversion of tyrosine to DOPA by tyrosine hydroxylase is inhibited by increased NE synthesis. Epinephrine is shown in these steps but is primarily synthesized in the adrenal medulla.

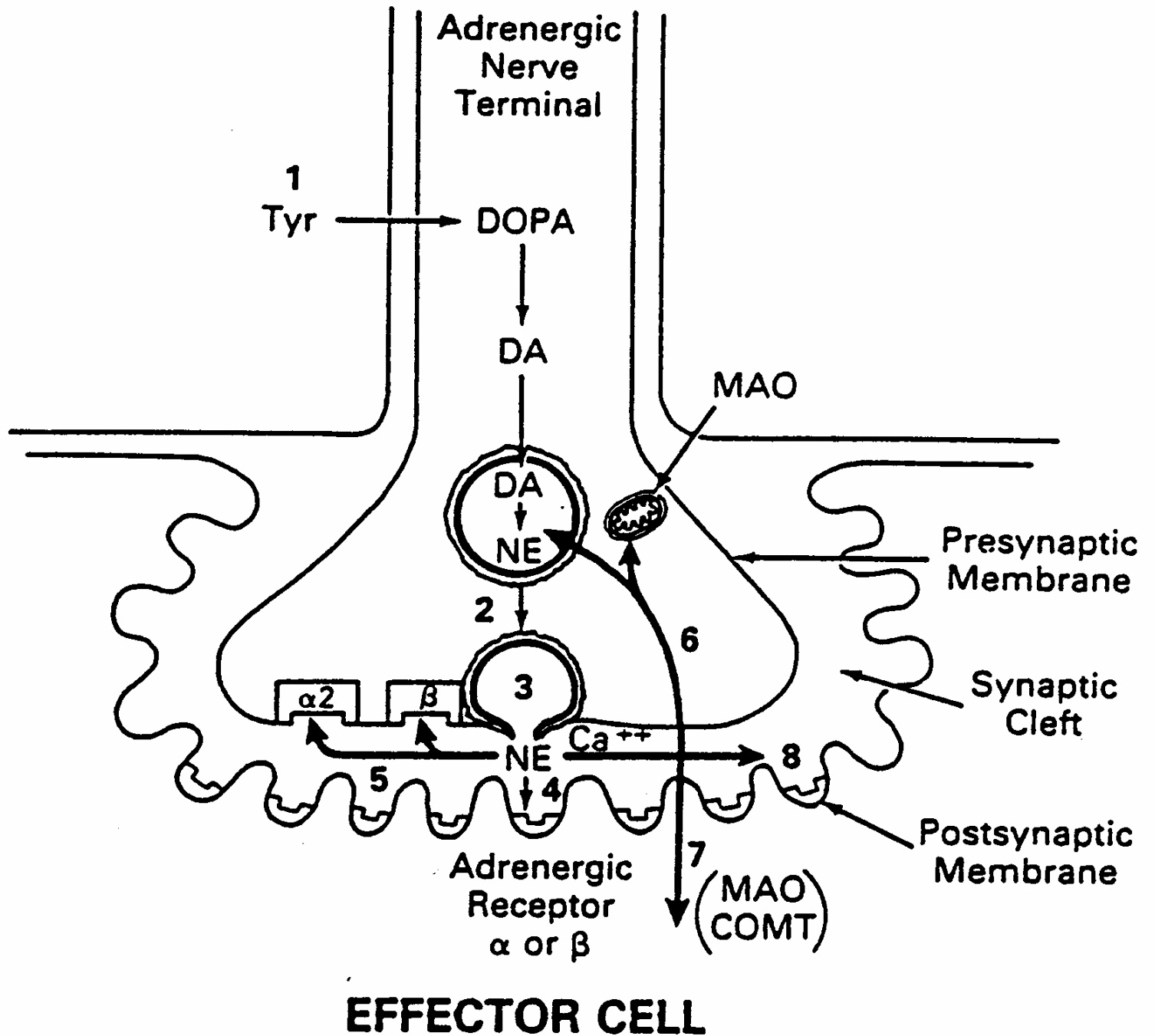


Table 42-1 Responses Evoked by Autonomic Nervous System Stimulation

	<u>Sympathetic Nervous System Stimulation</u>	<u>Parasympathetic Nervous System Stimulation</u>
Heart		
Sinoatrial node	Increase heart rate	Decrease heart rate
Atrioventricular node	Increase conduction velocity	Decrease conduction velocity
His-Purkinje system	Increase automaticity, conduction velocity	Minimal effect
Ventricles	Increase contractility, conduction velocity, automaticity	Minimal effects, slight decrease in contractility(?)
Bronchial smooth muscle	Relaxation	Contraction
Gastrointestinal Tract		
Motility	Decrease	Increase
Secretion	Decrease	Increase
Sphincters	Contraction	Relaxation
Gallbladder	Relaxation	Contraction
Urinary Bladder		
Smooth muscle	Relaxation	Contraction
Sphincter	Contraction	Relaxation
Eye		
Radial muscle	Mydriasis	
Sphincter muscle		Miosis
Ciliary muscle	Relaxation for far vision	Contraction for near vision
Liver	Glycogenolysis Gluconeogenesis	Glycogen synthesis
Pancreatic Beta Cell Secretion	Decrease	
Salivary Gland Secretion	Increase	Marked increase
Sweat Glands	Increase	
Apocrine Glands	Increase	
Arterioles		
Coronary	Constriction (alpha) Relaxation (beta)	Relaxation(?)
Skin and mucosa	Constriction	Relaxation
Skeletal muscle	Constriction (alpha) Relaxation (beta)	Relaxation
Pulmonary	Constriction	Relaxation



II. LES SYMPATHOMIMÉTIQUES (TABLE 12-13)

DIRECT = CATÉCHOLAMINES + MÉTHOXAMINE + PHÉNYLÉPHRINE

INDIRECT = SYNTHÉTIQUES NON CATÉCHOLAMINES

A) CATÉCHOLAMINES NATURELLES (FIG-12-1 , 12-3)

1. ÉPINÉPHRINE :

α_1 = +++++

α_2 = +++

β_1 = +++++

β_2 = ++

DA1 = 0

- EFFETS DÉPENDANT DE LA DOSE:

1-2 $\mu\text{g}/\text{min}$ = principalement β_2 : bronchique + vasodilatation musculaire.

4 $\mu\text{g}/\text{min}$ = principalement β_1

10-20 $\mu\text{g}/\text{min}$ = principalement $\alpha_1 + \beta_1$

Table 12-13. ACTIONS OF ADRENERGIC AGONISTS

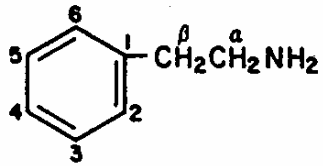
Sympatho- mimetics	Receptors						Dose Dependence (α , β , or DA)	Comments
	α_1	α_2	β_1	β_2	DA ₁	DA ₂		
Methoxamine	+++++	?	0	0	0	0	0	Vasoconstriction only
Phenylephrine	+++++	?	±	0	0	0	++	Primarily vasoconstriction
Norepinephrine	+++++	+++++	+++	0	0	0	+++	β_2 effect present but not seen clinically
Metaraminol	+++++	?	+++	0	0	0	+++	Releases NE
Epinephrine	+++++	+++	++++	++	0	0	++++	
Ephedrine	++	?	+++	++	0	0	++	Direct and indirect
Mephentermine	0 to ++	?	++++	+?	0	0	++	Cerebral stimulation
Dopamine	+ to +++++	?	++++	++	+++	?	+++++	
Dobutamine	0 to +	?	++++	++	0	0	++	Inotropism greater than chronotropism
Dopexamine	0	0	+	++++	+	0	++	
Prenalterol	+	0	++++	++	0	0	+	
Isoproterenol	0	0	+++++	+++++	0	0	0	

* The clinical significance of the effects of agonism and antagonism is not yet known.

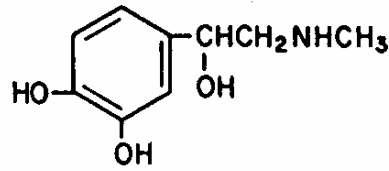
Table 12-1
Classification and Comparative Pharmacology of Sympathomimetics

	<u>Receptors Stimulated</u>			<u>Mechanism of Action</u>	<u>Cardiac Effects</u>			<u>Peripheral Vascular Resistance</u>	<u>Renal Blood Flow</u>	<u>Mean Arterial Pressure</u>	<u>Airway Resistance</u>	<u>Central Nervous System Stimulation</u>	<u>Single Intravenous Dose (70-kg adult)</u>	<u>Continuous Infusion Dose (70-kg adult)</u>
	<u>Alpha</u>	<u>Beta-1</u>	<u>Beta-2</u>		<u>Cardiac Output</u>	<u>Heart Rate</u>	<u>Dysrhythmias</u>							
Natural														
Catecholamines														
Epinephrine	+	++	++	Direct	++	++	+++	±	--	+	--	Yes	2-8 µg	1-20 µg·min ⁻¹
Norepinephrine	+++	++	0	Direct	-	-	+	+++	---	+++	NC	No	Not used	4-16 µg·min ⁻¹
Dopamine	++	++	+	Direct	+++	+	+	+	+++	+	NC	No	Not used	2-20 µg·kg ⁻¹ min ⁻¹
Synthetic														
Catecholamines														
Isoproterenol	0	+++	+++		+++	+++	+++	--	-	±	---	Yes	1-4 µg	1-5 µg·min ⁻¹
Dobutamine	0	+++	0		+++	+	±	NC	++	+	NC		Not used	2-10 µg·kg ⁻¹ min ⁻¹
Synthetic Noncatecholamines														
Indirect-Acting														
Ephedrine	++	+	+	Indirect, some direct	++	++	++	+	--	++	--	Yes	10-25 mg	Not used
Mephentermine	++	+	+	Indirect	++	++	++	+	--	++	-	Yes	10-25 mg	Not used
Amphetamines	++	+	+	Indirect	+	+	+	++	--	+	NC	Yes	Not used	Not used
Metaraminol	++	+	+	Indirect, direct	-	-	+	+++	---	+++	NC	No	1.5-5 mg	40-500 µg·min ⁻¹
Direct-Acting														
Phenylephrine	+++	0	0	Direct	-	-	NC	+++	---	+++	NC	No	50-100 µg	20-50 µg·min ⁻¹
Methoxamine	+++	0	0	Direct	-	-	NC	+++	---	+++	NC	No	5-10 mg	

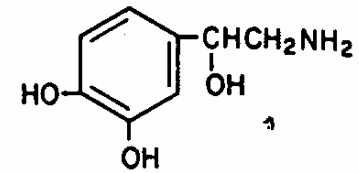
0, none; +, minimal increase; ++, moderate increase; +++, marked increase; -, minimal decrease; --, moderate decrease; ---, marked decrease. NC, No Change



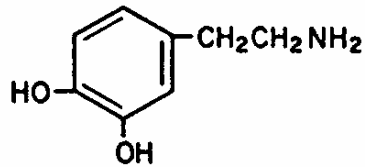
beta-phenylethylamine



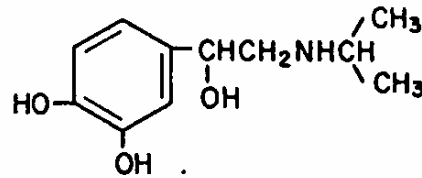
Epinephrine



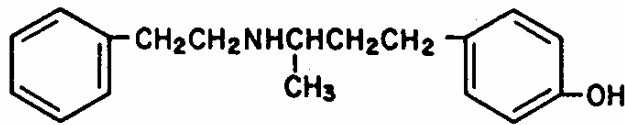
Norepinephrine



Dopamine

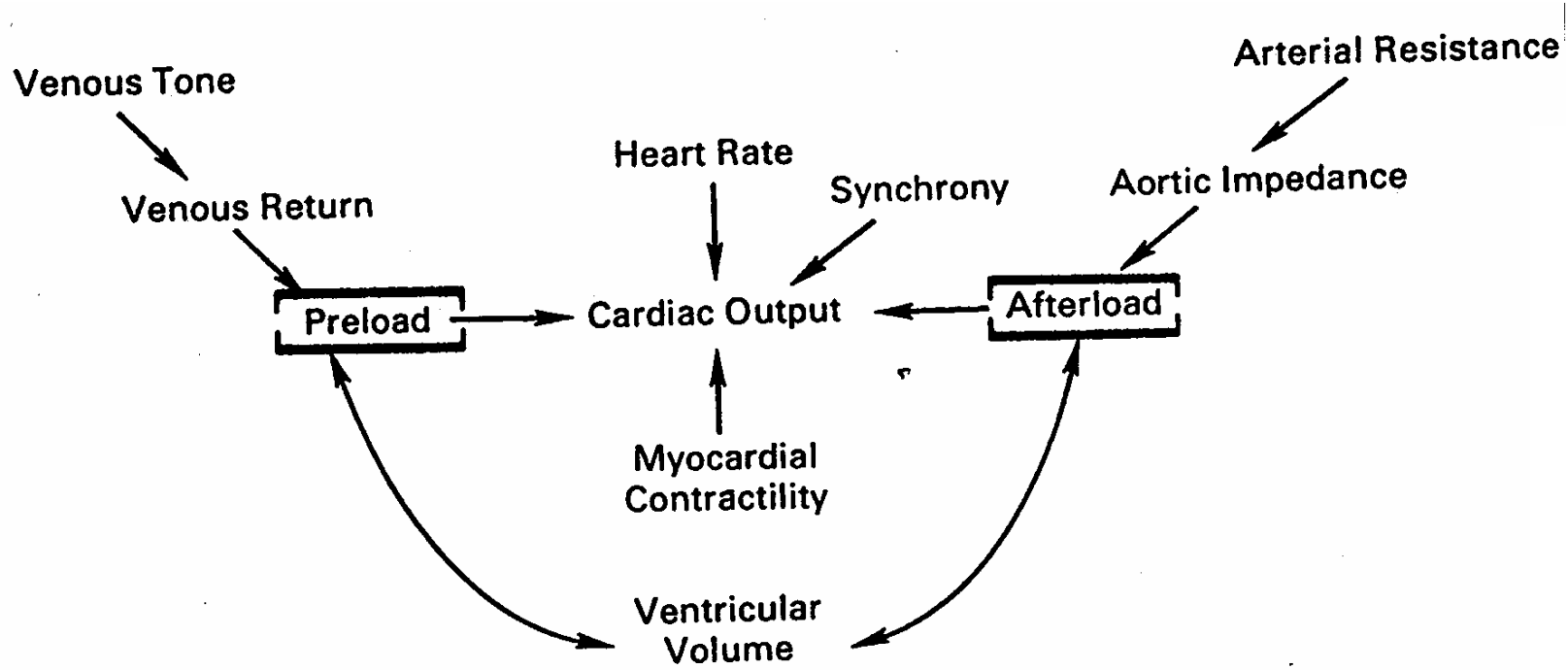


Isoproterenol



Dobutamine

FIGURE 12-1. Sympathomimetics are derived from beta-phenylethylamine, with a catecholamine being any compound that has hydroxyl groups on the 3 and 4 positions of the benzene ring.



II. LES SYMPATHOMIMÉTIQUES (TABLE 12-13)

DIRECT = CATÉCHOLAMINES + MÉTHOXAMINE + PHÉNYLÉPHRINE

INDIRECT = SYNTHÉTIQUES NON CATÉCHOLAMINES

A) CATÉCHOLAMINES NATURELLES (FIG-12-1 , 12-3)

1. ÉPINÉPHRINE :

α_1 = +++++

α_2 = +++

β_1 = +++++

β_2 = ++

DA1 = 0

- EFFETS DÉPENDANT DE LA DOSE:

1-2 $\mu\text{g}/\text{min}$ = principalement β_2 : bronchique + vasodilatation musculaire.

4 $\mu\text{g}/\text{min}$ = principalement β_1

10-20 $\mu\text{g}/\text{min}$ = principalement $\alpha_1 + \beta_1$



- DOSE UNIQUE BOLUS 2 À 8 µg :
 - ↑ INOTROPIE
 - ↑ LÉGÈRE FC
 - = OU ↑ LÉGÈRE TA
 - ↑ RETOUR VEINEUX

- BRONCHODILATATION

- ↑ RÉSISTANCE VASCULAIRE RÉNALE DE 2 À 10X > NE

- ↑ GLYCOGÉNOlySE ET ↓ RELÂCHE INSULINE

- ↓ SÉCRÉTIONS

- MYDRIASE

- RELAXATION MUSCLES LISSES DE L'INTESTIN ET DE LA VESSIE

- HYPERCOAGULABILITÉ (↑ FACTEUR V)

2. NORÉPINÉPHRINE :

α_1 = +++++

α_2 = +++++

β_1 = +++

β_2 = 0

DA1 = 0

- C'EST LE NEUROTRANSMETTEUR POST-GANGLIONNAIRE DU SYSTÈME NERVEUX SYMPATHIQUE
- EFFÊT $\beta_1 \cong$ ÉPINÉPHRINE MAIS NON VISIBLE EN CLINIQUE
- EFFET PRINCIPAL :
 - VASOCONSTRICTION INTENSE DES ARTÈRES ET DES VEINES DE TOUS LES LITS VASCULAIRES.
 - i.e. : - MUSCLES SQUELETTIQUES
- FOIE , REINS , PEAU , ETC
- $\uparrow\uparrow$ RÉSISTANCES PÉRIPHÉRIQUES
- $\downarrow\downarrow$ RETOUR VEINEUX \pm BRADYCARDIE RÉFLEXE
- $\uparrow\uparrow$ TA SYSTOLIQUE , DIASTOLIQUE , MOYENNE
- $\downarrow\downarrow$ DC (PAR $\uparrow\uparrow$ POST CHARGE)

3. DOPAMINE:

$\alpha_1 = + \text{ \AA } +++++$

$\alpha_2 = ?$

$\beta_1 = ++++$

$\beta_2 = ++$

DA1 = +++

DA2 = +++++

- IMPORTANT NEUROTRANSMETTEUR DU SNC ET DU SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE.
- SNC VIA DA1
- SN PÉRIPHÉRIQUE VIA DA2 SUR LES VAISSEaux RÉNAUX ET MÉSENTÉRIQUES.

- EFFETS DÉPENDANT DE LA DOSE:
 - 1- 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ = dopa: VASODIL. RÉNALE
 - 2-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ = β_1
 - >10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ = α_1

- LA SEULE CATÉCHOLAMINE QUI PEUT :
 - \uparrow DC
 - \uparrow DSR
 - \uparrow TFG
 - \uparrow EXTRACTION NA
 - \uparrow DÉBIT URINAIRE

- EFFETS CARDIOVASCULAIRES:
 - \uparrow DC VIA β_1
 - \uparrow MODÉRÉE TA , FC , RPT
 - UNE PARTIE DE L'EFFET INOTROPE = RELÂCHE NE
 - MOINS ARYTHMOGÈNE QUE ÉPINÉPHRINE
 - INFUSION > 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ PEUT \uparrow WEDGE MALGRÉ UNE \uparrow CONTRACTILITÉ. TX = NTG

B) CATÉCHOLAMINES SYNTHÉTIQUES

1. ISOPROTÉRÉNOLO :

$$\alpha_1 = 0$$

$$\alpha_2 = 0$$

$$\beta_1 = +++++$$

$$\beta_2 = +++++$$

$$DA_1 = 0$$

$$DA_2 = 0$$

- LE PLUS PUISSANT AGENT β = $10^X > \text{ÉPI}$
 $100^X > \text{NE}$

- UTILISER: A) BRONCHODILATEUR
B) VASODILATEUR DANS HTP
C) EN PRÉSENCE DE BLOC AV COMPLET



- SCV:
 - \uparrow FC
 - \uparrow CONTRACTILITÉ
 - \uparrow AUTOMATICITÉ (ARYTHMIES 3+)
 - VASODILATATION M. SQUELETTIQUES
 - \downarrow RÉSISTANCES PÉRIPHÉRIQUES
 - TA \downarrow SURTOUT DIASTOLIQUE
 - $\uparrow\uparrow$ MVO2

- SURTOUT UTILISÉ EN CHIRURGIE CARDIAQUE PÉDIATRIQUE

2. DOBUTAMINE:

$$\alpha_1 = 0 \text{ \AA } +$$

$$\alpha_2 = ?$$

$$\beta_1 = +++++$$

$$\beta_2 = ++$$

$$DA_1 = 0$$

$$DA_2 =$$

- UTILISÉ POUR \uparrow DC EN PRÉSENCE IC (SURTOUT SI RPT \uparrow ET FC \uparrow)
- SCV :
 - \uparrow DC \propto DOSE
 - \downarrow OG
 - \downarrow OD
 - TA \cong N
 - $\neq \uparrow$ RELÂCHE NE
 - \uparrow DSR SECONDAIRE \AA \uparrow DC
- DOSES $> 10\mu\text{g/kg/min}$: TACHYCARDIE
ARYTHMIES
SI F.A. \uparrow FC
- $\frac{1}{2}$ VIE = 2 MIN
- TACHYPHYLAXIE RARE
- \cong EFFET DOPAMINE + NIPRIDE

3. DOPEXAMINE:

$$\alpha_1 = 0$$

$$\alpha_2 = 0$$

$$\beta_1 = +$$

$$\beta_2 = ++++$$

$$DA_1 = +$$

$$DA_2 = 0$$

- DÉRIVÉ SYNTHÉTIQUE DE DOPAMINE
- PEU UTILISÉ CAR HYPOTENSION: \uparrow LÉGÈRE DC
VASODILATION +++
- UTILISÉ EN COMBINAISON AVEC D'AUTRES
SYMPATHICOMIMÉTIQUES DANS HYPERTENSION PULMONAIRE
PRIMITIVE.

C) SYNTHÉTIQUES NON CATÉCHOLAMINES (FIG 12-2)

1. ÉPHÉDRINE :

α_1 = ++

α_2 = ?

β_1 = +++

β_2 = ++

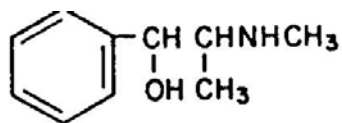
DA1 = 0

DA2 = 0

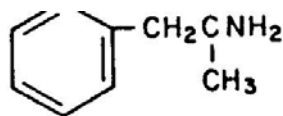
- AGIT SURTOUT DE FAÇON INDIRECTE EN $\hat{=}$ RELÂCHE NE DANS LES TERMINAISONS NERVEUSES POST-GANGLIONNAIRES.
- AGIT AUSSI EN STIMULANT DIRECTEMENT LES RÉCEPTEURS.
- UTILISÉ POUR LE TRAITEMENT DE L'HYPOTENSION SECONDAIRE À L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE OU RÉGIONALE.
- LE SEUL VASOPRESSEUR QUI ALTÈRE PEU LE DÉBIT PLACENTAIRE.



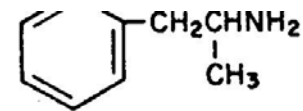
CHUM



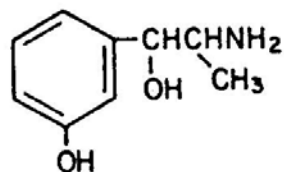
Ephedrine



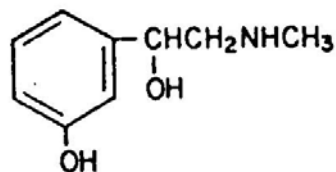
Mephentermine



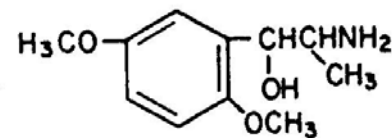
Amphetamine



Metaraminol



Phenylephrine



Methoxamine

FIGURE 12-2. Indirect-acting and direct-acting synthetic noncatecholamines.

C) SYNTHÉTIQUES NON CATÉCHOLAMINES (FIG 12-2)

1. ÉPHÉDRINE :

$\alpha_1 = ++$

$\alpha_2 = ?$

$\beta_1 = +++$

$\beta_2 = ++$

DA1 = 0

DA2 = 0

- AGIT SURTOUT DE FAÇON INDIRECTE EN $\hat{=}$ RELÂCHE NE DANS LES TERMINAISONS NERVEUSES POST-GANGLIONNAIRES.
- AGIT AUSSI EN STIMULANT DIRECTEMENT LES RÉCEPTEURS.
- UTILISÉ POUR LE TRAITEMENT DE L'HYPOTENSION SECONDAIRE À L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE OU RÉGIONALE.
- LE SEUL VASOPRESSEUR QUI ALTÈRE PEU LE DÉBIT PLACENTAIRE.



- SCV:
 - 250 X MOINS PUISSANT QUE ÉPINÉPHRINE
 - ↑ TA SYSTOLIQUE , DIASTOLIQUE , MOYENNE
 - ↑ FC
 - ↑ DC
 - ↓ DSR ET SPLANCHNIQUE
 - ↑ DÉBIT SANGUIN MUSCLES SQUELETTIQUES
 - TACHYPHYLAXIE À LA 2^e DOSE

2. MÉPHENTERMINE :

$$\alpha_1 = 0 \text{ \AA } ++$$

$$\alpha_2 = ?$$

$$\beta_1 = ++++$$

$$\beta_2 = +$$

$$DA_1 = 0$$

$$DA_2 = 0$$

- INDIRECT
- LÉGÈRE STIMULATION SNC
- EFFETS SIMILAIRES ÉPHÉDRINE

3. AMPHÉTAMINES :

- EFFETS CARDIOVASCULAIRES \cong ÉPHÉDRINE
- STIMULATION SNC PAR RELÂCHE NE

4. MÉTARAMINOL :

α_1 = +++++

α_2 = ?

β_1 = +++

β_2 = 0

DA1 = 0

DA2 = 0

- INDIRECT COMME ÉPHÉDRINE
- TACHYPHYLAXIE RAPIDE EN PERFUSION
- SCV:
 - VASOCONSTRICTION INTENSE
 - \uparrow FAIBLE DC
 - BRADYCARDIE RÉFLEXE

5. PHÉNYLÉPHRINE :

$$\alpha_1 = +++++$$

$$\alpha_2 = ?$$

$$\beta_1 = \pm$$

$$\beta_2 = 0$$

$$DA_1 = 0$$

$$DA_2 = 0$$

- AGIT EN STIMULANT DIRECTEMENT LES RÉCEPTEURS α_1
- VÉNOCONSTRICTION > CONSTRICTION ARTÉRIELLE
- EFFET SIMILAIRE NE MAIS DURE MOINS LONGTEMPS
- UTILISÉ SURTOUT LORS VASODILATATION AVEC L'ANESTHÉSIE RÉGIONALE
- BRADYCARDIE RÉFLEXE

6. MÉTHOXAMINE :

- PUR
- BRADYCARDIE RÉFLEXE

III. LA DIGITALE

PRODUIT NATUREL QUI PROVIENT D'UNE PLANTE : FOXGLOVE

« CARDIAC GLYCOSIDE » (FIG 13.1)

UTILISATION CLINIQUE:

TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

RALENTIR FC RAPIDE

30% WOLF PARKINSON WHITE RALENTIT FAISCEAU ACCESSOIRE

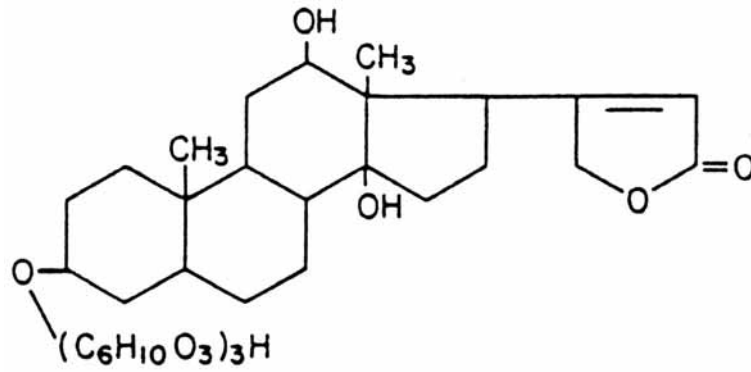
A) MÉCANISMES D' ACTIONS :

1. EFFETS DIRECTS SUR LE CŒUR :

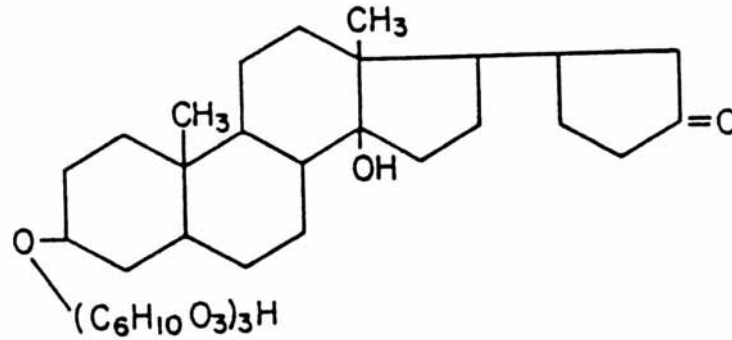
- INHIBITION DE LA POMPE Na K ATPase SUR LA MEMBRANE DE LA CELLULE CARDIAQUE. (FIG 17-11)
- \uparrow Ca INTRA CELLULAIRE \Rightarrow \uparrow INOTROPIE
- \downarrow POTENTIEL TRANSMEMBRANAIRE DE REPOS \Rightarrow \uparrow AUTOMATICITÉ (FIG 13.3)
- \uparrow PENTE DE DÉPOLARISATION DE LA PHASE IV



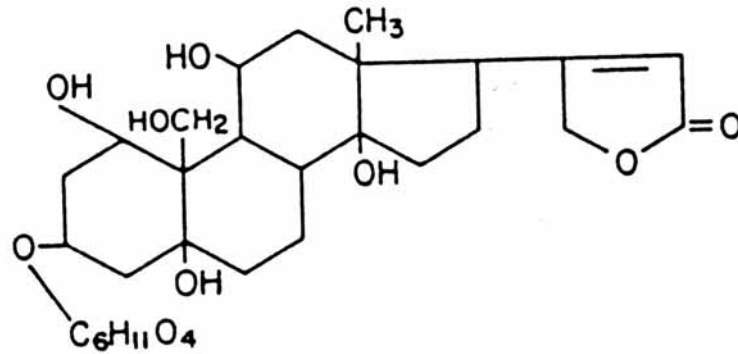
CHUM



Digoxin



Digitoxin



Ouabain

III. LA DIGITALE

PRODUIT NATUREL QUI PROVIENT D'UNE PLANTE : FOXGLOVE

« CARDIAC GLYCOSIDE » (FIG 13.1)

UTILISATION CLINIQUE:

TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

RALENTIR FC RAPIDE

30% WOLF PARKINSON WHITE RALENTIT FAISCEAU ACCESSOIRE

A) MÉCANISMES D' ACTIONS :

1. EFFETS DIRECTS SUR LE CŒUR :

- INHIBITION DE LA POMPE Na K ATPase SUR LA MEMBRANE DE LA CELLULE CARDIAQUE. (FIG 17-11)
- \uparrow Ca INTRA CELLULAIRE \Rightarrow \uparrow INOTROPIE
- \downarrow POTENTIEL TRANSMEMBRANAIRE DE REPOS \Rightarrow \uparrow AUTOMATICITÉ (FIG 13.3)
- \uparrow PENTE DE DÉPOLARISATION DE LA PHASE IV

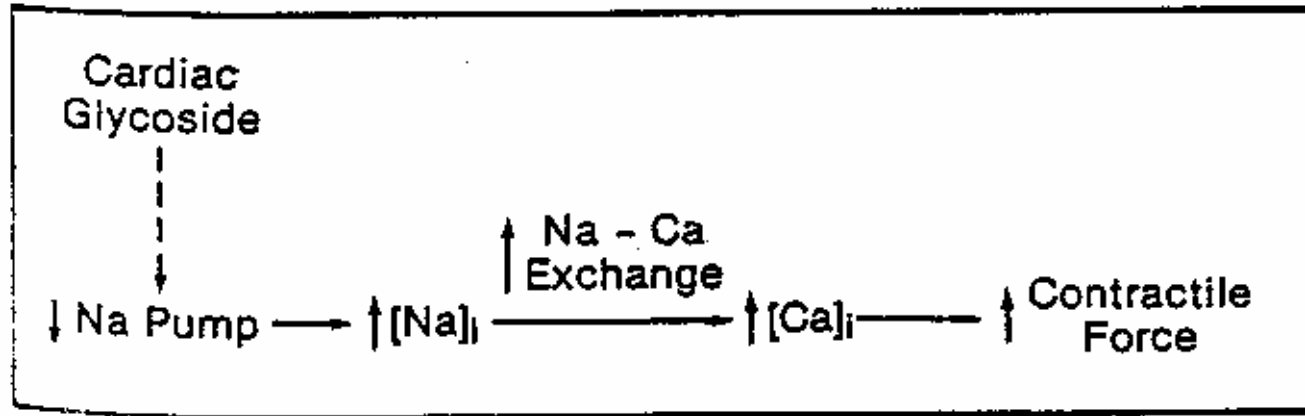


FIGURE 17-11. Schematic representation of the mechanism of inotropic action of cardiac glycosides. Binding of digitalis to the sodium pump, i.e., Na^+, K^+ -ATPase, inhibits this enzyme and hence the active outward transport of Na^+ across the myocardial cell membrane. Na^+ pump inhibition thus leads to increased intracellular Na^+ $[\text{Na}^+]_i$ content and activity, which in turn enhances Na-Ca exchange with consequent increase in Ca influx, decrease of Ca efflux, or both. The resulting increase in intracellular $[\text{Ca}]_i$ is presumed to mediate the observed increase in myocardial contractile force.

III. LA DIGITALE

PRODUIT NATUREL QUI PROVIENT D'UNE PLANTE : FOXGLOVE

« CARDIAC GLYCOSIDE » (FIG 13.1)

UTILISATION CLINIQUE:

TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

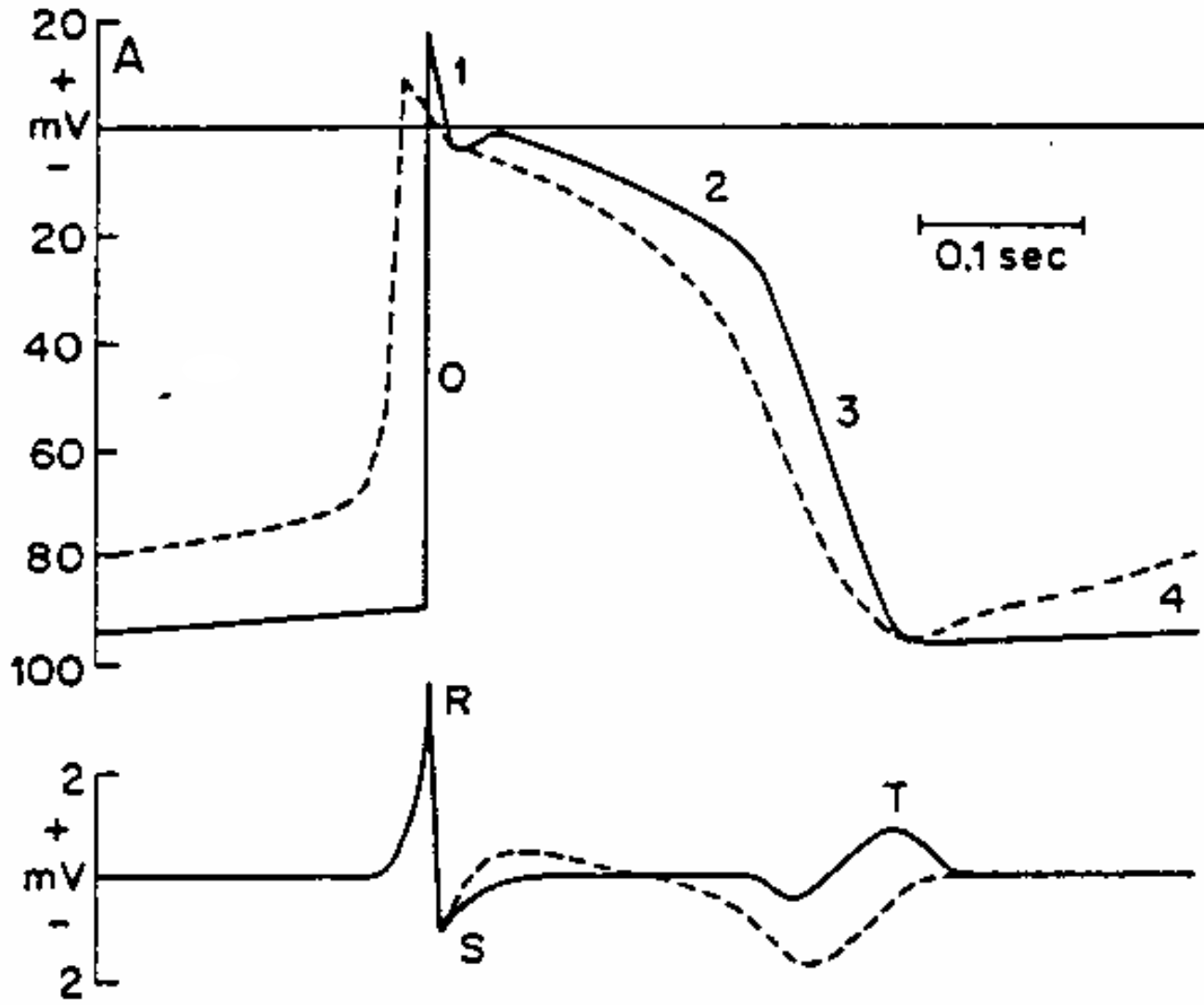
RALENTIR FC RAPIDE

30% WOLF PARKINSON WHITE RALENTIT FAISCEAU ACCESSOIRE

A) MÉCANISMES D'ACTIONS :

1. EFFETS DIRECTS SUR LE CŒUR :

- INHIBITION DE LA POMPE Na K ATPase SUR LA MEMBRANE DE LA CELLULE CARDIAQUE. (FIG 17-11)
- \uparrow Ca INTRA CELLULAIRE \Rightarrow \uparrow INOTROPIE
- \downarrow POTENTIEL TRANSMEMBRANAIRE DE REPOS \Rightarrow \uparrow AUTOMATICITÉ (FIG 13.3)
- \uparrow PENTE DE DÉPOLARISATION DE LA PHASE IV



2. ALTÉRATIONS DU SNA :

- ↑↑ ACTIVITÉ DU PARASYMPATHIQUE À CAUSE DE: ↑↑ SENSIBILITÉ DES BARORÉCEPTEURS (SINUS CAROTIDIEN , NOYAU DU V SNC) ET ↑↑ ACTIVITÉ DU VAGUE.
- ↓↓ FC SURTOUT EN PRÉSENCE DE FA
- ↓↓ ACTIVITÉ DU NOEUD SINUSAL
- PROLONGATION DE LA PÉRIODE RÉFRACTAIRE DU NOEUD AV .

B) PHARMACOCINÉTIQUE: (TABLE 13.1)

DIGOXIN:

P.O. = 75% [] À 1-2 heures post 1^{ère} dose

I.M. = erratique

I.V. = jusqu' 10 µg/kg en 30 min. donne l'effet désiré en 5 à 30 min.

- ENSUITE ON DONNE LA DOSE DE MAINTIEN SELON LA RÉPONSE DU PATIENT ET LA CONCENTRATION PLASMATIQUE DU DIGOXIN
- ÉLIMINATION = RÉNALE
- ½ VIE D'ÉLIMINATION = 31-33 h
- À L'ÉQUILIBRE LA [] COEUR = 15-30 X PLASMA
[] MUSCLES SQUELETTIQUES = ½ COEUR

EFFETS CARDIOVASCULAIRES: (FIG 13-4)

- ↑ CONTRACTILITÉ SURTOUT CHEZ LE COEUR DILATÉ ET DÉFAILLANT
- ↑ ACTIVITÉ PARASYMPATHIQUE: ↓ FC
↓ CONDUCTION AV

Table 13-1
Comparison of Digoxin and Digitoxin

	<i>Digoxin</i>	<i>Digitoxin</i>
Average digitalizing dose		
Oral	0.75–1.5 mg	0.8–1.2 mg
IV	0.5–1 mg	0.8–1.2 mg
Average daily maintenance dose		
Oral	0.125–0.5 mg	0.05–0.2 mg
IV	0.25 mg	0.1 mg
Onset of effect		
Oral	1.5–6 hours	3–6 hours
IV	5–30 minutes	30–120 minutes
Absorption from gastrointestinal tract	75%	90%–100%
Plasma protein binding	25%	95%
Route of elimination	Renal	Hepatic
Enterohepatic circulation	Minimal	Marked
Elimination half-time	31–33 hours	5–7 days
Therapeutic plasma concentration	0.5–2 ng ml ⁻¹	10–35 ng ml ⁻¹

B) PHARMACOCINÉTIQUE: (TABLE 13.1)

DIGOXIN:

P.O. = 75% [] À 1-2 heures post 1^{ère} dose

I.M. = erratique

I.V. = jusqu' 10 µg/kg en 30 min. donne l'effet désiré en 5 à 30 min.

- ENSUITE ON DONNE LA DOSE DE MAINTIEN SELON LA RÉPONSE DU PATIENT ET LA CONCENTRATION PLASMATIQUE DU DIGOXIN
- ÉLIMINATION = RÉNALE
- ½ VIE D'ÉLIMINATION = 31-33 h
- À L'ÉQUILIBRE LA [] COEUR = 15-30 X PLASMA
[] MUSCLES SQUELETTIQUES = ½ COEUR

EFFETS CARDIOVASCULAIRES: (FIG 13-4)

- ↑ CONTRACTILITÉ SURTOUT CHEZ LE COEUR DILATÉ ET DÉFAILLANT
- ↑ ACTIVITÉ PARASYMPATHIQUE: ↓ FC
↓ CONDUCTION AV

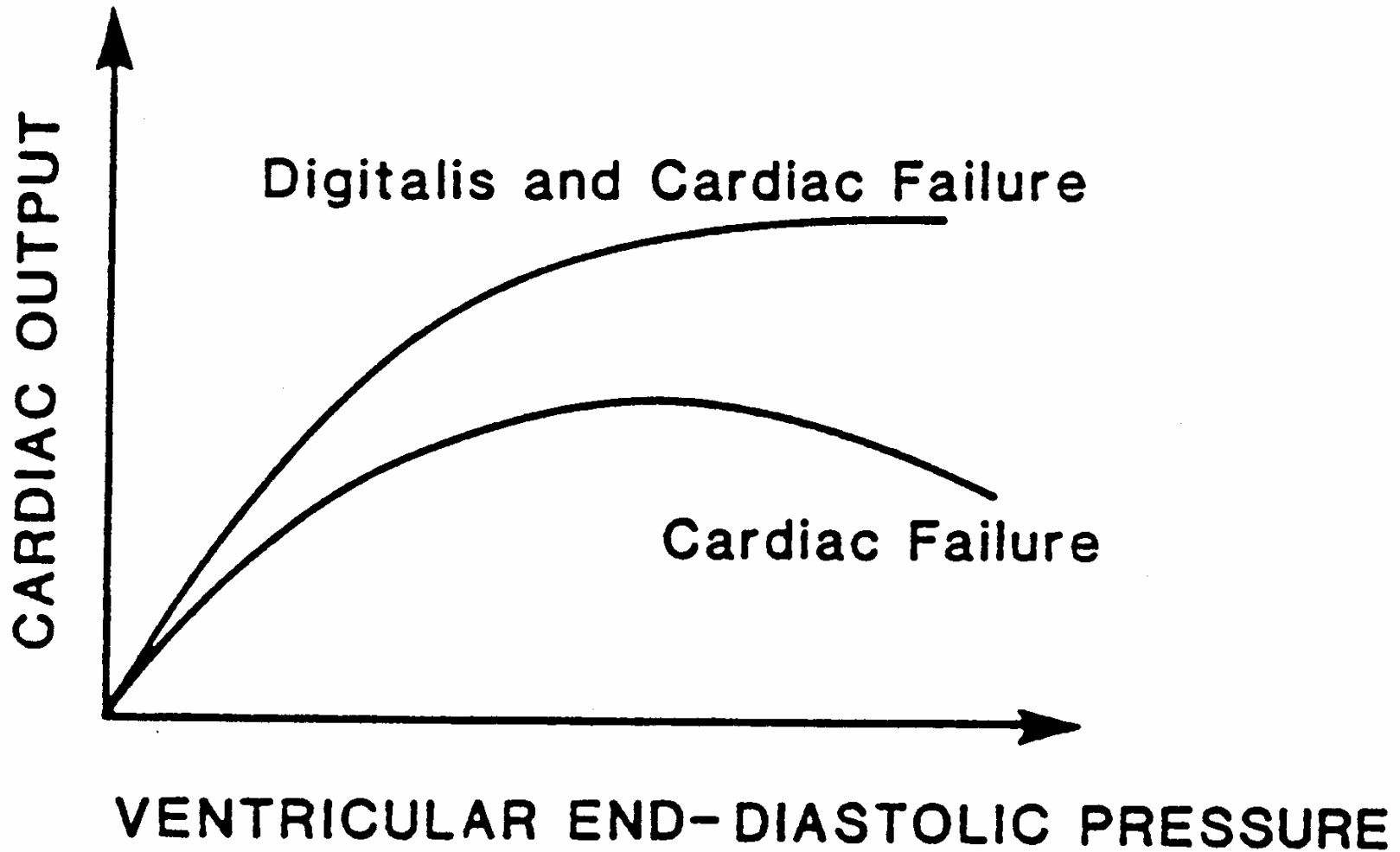


FIGURE 13-4. Cardiac glycosides shift the ventricular function curve of the failing myocardium to the left.

C) INTOXICATION À LA DIGITALE:

- LA MARGE THÉRAPEUTIQUE EST ÉTROITE
- INTOXICATIONS \cong 20% DES PATIENTS
- LES EFFETS THÉRAPEUTIQUES = 35% DOSE FATALE
ARYTHMIES = 60% DOSE FATALE
- SECONDAIRE AU BLOCAGE DE LA POMPE Na K ATPase = \uparrow Na
INTRACELLULAIRE ET \downarrow K INTRACELLULAIRE
- ÉTIOLOGIES:
 - 1ère CAUSE = DYSFONCTION RÉNALE
 - 2e CAUSE = DIURÉTIQUES + HYPOKALIÉMIE
(TABLE 17-9)

Facteurs qui influencent la sensibilité à la digitale

1. Maladie cardiovasculaire: utile chez insuffisant mais ↑ automaticité
2. Dérangements électrolytiques
 - Hypokaliémie or hyperkaliémie
 - Hypomagnésémie
 - Hypercalcémie
 - Hyponatrémie
3. Déséquilibre acide-base: alcalose
4. Administration concomitante de médicaments
 - Interactions médicamenteuses multiples
 - Agents anesthésiques: ↑ automaticité
 - Catécholamines et sympathomimétiques
 - Antiarythmiques: Amiodarone, Vérapamil: ↑ 35% la concentration plasmatique

Facteurs qui influencent la sensibilité à la digitale

5. Statut thyroïdien:

- Hypothyroïdie: \uparrow 1/2 vie du digoxin
- Hyperthyroïdie: \downarrow 1/2 vie du digoxin

6. Fonction rénale:

- IRC: \downarrow excrétion du digoxin

7. Maladie respiratoire:

- Hypoxémie et insuffisance respiratoire: \uparrow effet arythmogène

- SYMPTÔMES:
 - GASTROINTESTINAUX :
Anorexie, nausées, vomissements, par atteinte CTZ
 - SNC:
Céphalées, désorientation, confusion, délires, convulsions, douleurs
névralgiques, scotomes visuels, changement de vision des couleurs
 - CARDIAQUE:
ESV , TAP , BLOC AV 1-2-3e , TV , FV
 - DOSAGE SÉRIQUE THÉRAPEUTIQUE: 0.5 - 2.5 ng/ml
 - INTOXICATION: > 3 ng/ml

D) TRAITEMENT DE L'INTOXICATION:

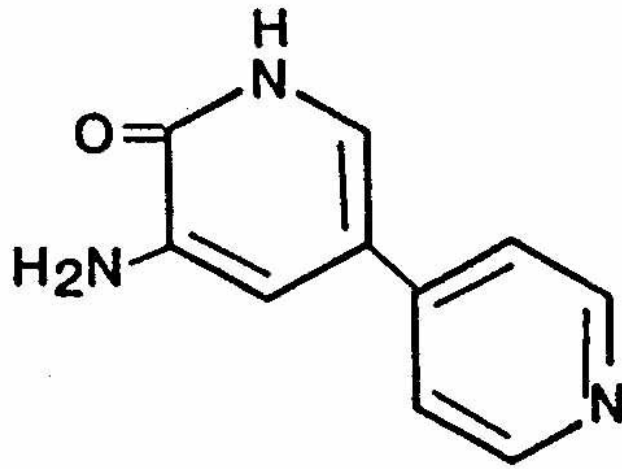
- CORRIGER LES TROUBLES ÉLECTROLYTIQUES: K , Mg , Ca , Na
- TRAITEMENT DES ARYTHMIES: LIDOCAINE
PHÉNYTOIN
β BLOQUEURS (ESMOLOL)
- PACEMAKER EN STAND BY
- CARDIOVERSION
- RÉSINES GASTRO-INTESTINALES: CHOLESTÉRAMINE
↓
↓ ABSORPTION
- HÉMOPERFUSION
- AC SPÉCIFIQUES QUI SE LIENT À LA DIGITALE ET ↓ SON EFFET
(FAB FRAGMENTS)

E) CONSIDÉRATIONS ANESTHÉSQUES DURANT INTOXICATION:

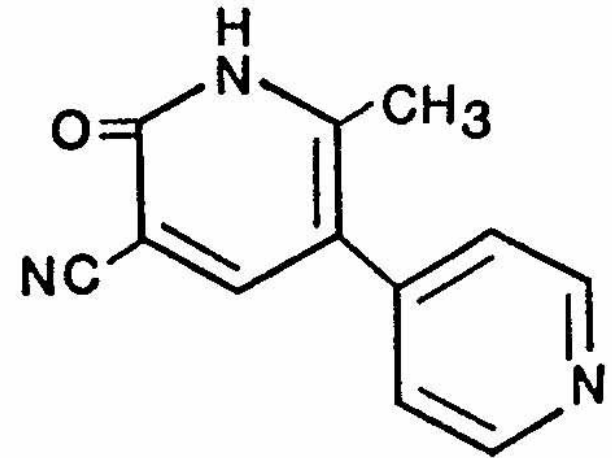
- ÉVITER HYPERVENTILATION (\downarrow K 0.5 meq/l si \downarrow PaCO₂ 10)
- ÉVITER SYMPATHOMIMÉTIQUES , PANCURONIUM
- ÉVITER Ca , HALOTHANE (PEUT \uparrow ARYTHMIES)
- SCH : CONTROVERSÉ
- UTILISER FENTANYL, ENFLURANE, ISOFLURANE., DESFLURANE, SEVOFLURANE

IV. LES INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE

- BIPYRIDINE, NON SYMPATHICOMIMÉTIQUE, NON GLYCOSIQUE (FIG 13-2)
- PRÉSENTE UN EFFET INOTROPE + VASODILATATEUR (INODILATOR)
- AGISSENT EN INHIBANT LA FRACTION 3 MYOCARDIQUE DE LA PHOSPHODIESTÉRASE QUI \uparrow AMPc (FIG 2)
- L'AMRINONE EST LE PLUS UTILISÉ ET EST COMMERCIALISÉ SOUS SA FORME IV DEPUIS 1985
- L'AMRINONE ADMINISTRÉ EN PHASE AIGUE PRÉSENTE LES EFFETS SUIVANTS:
 - \uparrow IC 30-112%
 - \downarrow W 16-53%
 - \downarrow TVC 36-44%
 - \downarrow SVR 28-41%
 - \downarrow PVR 24-50%
 - FC =
 - TA = OU \downarrow



Amrinone



Milrinone

FIGURE 13-2. Noncardiac glycosides.

IV. LES INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE

- BIPYRIDINE, NON SYMPATHICOMIMÉTIQUE, NON GLYCOSIQUE (FIG 13-2)
- PRÉSENTE UN EFFET INOTROPE + VASODILATATEUR (INODILATOR)
- AGISSENT EN INHIBANT LA FRACTION 3 MYOCARDIQUE DE LA PHOSPHODIESTÉRASE QUI \uparrow AMPc (FIG 2)
- L'AMRINONE EST LE PLUS UTILISÉ ET EST COMMERCIALISÉ SOUS SA FORME IV DEPUIS 1985
- L'AMRINONE ADMINISTRÉ EN PHASE AIGUE PRÉSENTE LES EFFETS SUIVANTS:
 - \uparrow IC 30-112%
 - \downarrow W 16-53%
 - \downarrow TVC 36-44%
 - \downarrow SVR 28-41%
 - \downarrow PVR 24-50%
 - FC =
 - TA = OU \downarrow

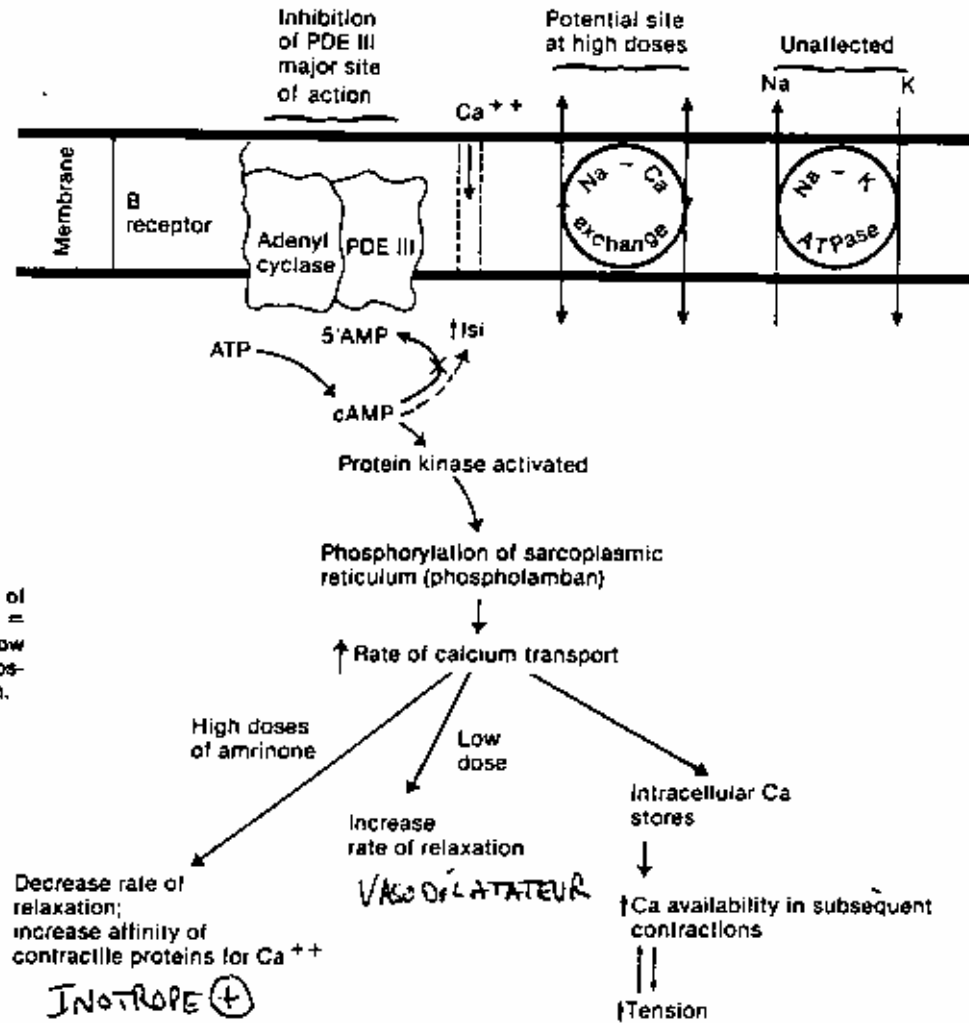


FIGURE 2. Postulated mechanism of action of amrinone. Ca = calcium; \uparrow = increase; \downarrow = decrease; ISI = slow inward calcium current; PDE = phosphodiesterase; X denotes inhibition.

IV. LES INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE

- BIPYRIDINE, NON SYMPATHICOMIMÉTIQUE, NON GLYCOSIQUE (FIG 13-2)
- PRÉSENTE UN EFFET INOTROPE + VASODILATATEUR (INODILATOR)
- AGISSENT EN INHIBANT LA FRACTION 3 MYOCARDIQUE DE LA PHOSPHODIESTÉRASE QUI \uparrow AMPc (FIG 2)
- L'AMRINONE EST LE PLUS UTILISÉ ET EST COMMERCIALISÉ SOUS SA FORME IV DEPUIS 1985
- L'AMRINONE ADMINISTRÉ EN PHASE AIGUE PRÉSENTE LES EFFETS SUIVANTS:
 - \uparrow IC 30-112%
 - \downarrow W 16-53%
 - \downarrow TVC 36-44%
 - \downarrow SVR 28-41%
 - \downarrow PVR 24-50%
 - FC =
 - TA = OU \downarrow

- L' AMRINONE PRÉSENTE LES ACTIONS SUIVANTES:
 - INOTROPE (FAIBLE)
 - VASODILATATEUR ARTÉRIEL ET VEINEUX
 - DILATATION CORONARIENNE
 - ↑ LÉGÈRE DE LA CONDUCTION (AMR=3% , MIL=9%)
 - ↓ MVO₂ CHEZ IC (↓LVEDP)
 - THROMBOCYTOPÉNIE (AMR=2.4% , MIL=0.5%)

- L'AMRINONE PEUT ÊTRE UTILISÉ AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS COMME LA DIGITALE OU LES CATÉCHOLAMINES AVEC UN EFFET ADDITIF OU POTENTIALISATEUR.

- L'AMRINONE S'ADMINISTRE EN DONNANT UN BOLUS DE 0.75 mg/kg SUIVI D'UNE PERFUSION DE 5 À 10 µg/kg/min.

- LA FORME P.O. (MILRINONE) FUT COMMERCIALISÉE DE 1984 À 1986 OÙ ELLE FUT RETIRÉE DU MARCHÉ À CAUSE DE L'AUGMENTATION DE MORTALITÉ DU GROUPE IC VS LE GROUPE CONTRÔLE (NEJM 1986).

- LA MILRINONE EST COMMERCIALISÉE SOUS FORME IV AU CANADA DEPUIS 1994.

- LA MILRINONE S'ADMINISTRE EN DONNANT UN BOLUS DE 0.5 µg/kg SUIVI D'UNE PERFUSION DE 0.5µg/kg/min.



- LA MILRINONE PRÉSENTERAIT MOINS DE THROMBOCYTOPÉNIE QUE L'AMRINONE APRÈS 48 h DE PERFUSION, MAIS L'INCIDENCE D'ARYTHMIES EST 3X + > .
- DANS UNE ÉTUDE CANADIENNE MULTICENTRE ON A ÉTUDIÉ 48 INFUSIONS MILRINONE CHEZ IC:
 - ◆ LES PATIENTS PRÉSENTAIENT DES AMÉLIORATIONS HÉMODYNAMIQUES IMPORTANTES MAIS JUSQU'À 4% TV, PAR RAPPORT AU GROUPE CONTRÔLE.
- RATHMELL (A&A- AVRIL 98) DANS UNE ÉTUDE MULTICENTRE, À DOUBLE INSU, A COMPARÉ L'AMRINONE VS LA MILRINONE POUR LA CHIRURGIE CARDIAQUE ÉLECTIVE APRÈS LA FIN DE LA CEC :
 - ◆ IL A ÉTUDIÉ 42 PATIENTS (2 GROUPES : 22 AMRINONE ET 22 MILRINONE) À L'AVEUGLE.

CONCLUSION :

LES DEUX GROUPES DE PATIENTS AVAIENT DES EFFETS HÉMODYNAMIQUES SIMILAIRES ET NÉCESSITAIENT UN SUPPORT DE VASOPRESSEUR IDENTIQUE (NÉOSYNÉPHRINE) ET LA SÉLECTION ENTRE LES DEUX DROGUES SERAIT RELIÉE AU COÛT.

(USA= MILRINONE 50% MOINS CHER QUE L'AMRINONE)

RÉFÉRENCES:

PHYSIOLOGIE ET SYMPATHOMIMÉTIQUES:

1. PHARMACOLOGY AND PHYSIOLOGY IN ANESTHESIA PRACTICE SECOND EDITION. ROBERT K STOELTING; CHAP 12, p. 251-268
2. HARRISON TEXBOOK DE MÉDECINE INTERNE .1994; CHAP 67, p. 382-396
3. CLINICAL ANESTHESIA FOURTH EDITION. PAUL G. BARASH; CHAP 12, p. 267-280

DIGITALE:

1. PHARMACOLOGY AND PHYSIOLOGY IN ANESTHESIA PRACTICE. ROBERT K STOELTING , CHAP 13, p. 269-279
2. HEART DISEASE , BRAUNWALD 1992, CHAP 17, p. 479-519

INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRIASE:

1. SUPPLEMENT OF JOURNAL OF CARDIOTHORACIC ANESTHESIA. VOL 3, NO. 6, SUPPL 2, DECEMBER 1988
2. SUPPLEMENT OF JOURNAL OF CARDIOTHORACIC ANESTHESIA ,VOL 4, NO. 6, SUPPL 5, DECEMBER 1990
3. A CANADIAN MULTICENTRE STUDY OF A 48H INFUSION OF MILRINONE IN PATIENTS WITH SEVERE HEART FAILURE. CAN J. CARDIOL, VOL. 7, NO 1, JAN/FEB 1991; p. 5-10
4. A MULTICENTER, RANDOMIZED, BLIND COMPARISON OF AMRINONE WITH MILRINONE AFTER ELECTIVE CARDIAC SURGERY. ANESTHESIA AND ANALGESIA, VOL. 86, APRIL 1998; p. 683-690.