

3. Caractéristiques physiques et chimiques et dosage

a) Dihydropyridines

Faciles à préparer mais chimiquement instables à la lumière

Poudres cristallines colorées (jaunâtres)

- production/conservation en lumière monochromatique

- comprimés à propriétés mutagènes car comprimés nitrosés à fort pouvoir cancérogène

Certains sont utilisés sous forme de chlorures car peu solubles dans l'eau (acétone, chloroforme)

b) Benzothiazépine (Diltiazem DIACOR®, TILDIEM®)

Poudre cristalline blanche, assez peu soluble dans l'eau. Chaîne latérale basique pour éviter l'oxydation de l'amine on le met sous forme de chlorure (voir parentérale possible)

c) Vérapamil (Phénylalkylamine : Vérapamil ISORTINE®)

Comprimés huileux : on en fait un sel (chlorure) produit plus hydrosolubles, mieux conservé. Dosage : comprimé basique donc titrimétrie en milieu non aqueux ou spectro UV

4. Mode d'action

Ce sont des comprimés qui agissent sur le calcium qui est un activateur enzymatique. Ces comprimés se fixent sur les canaux calciques, surtout sur les canaux de type 1 (voltages dépendants) entraîne une diminution de la probabilité d'ouverture du canal : diminue la quantité de ce qui pénètre dans la cellule => conséquence au niveau cardiaque : effet inotrope négatif : diminution de la force de contraction du cœur.

Vérapamil et Diltiazem : action très importante

Les dihydropyridines : in vivo : pratiquement pas d'effet inotrope négatif car vasodilatation importante (activation du système sympathique). Tous ces comprimés ont un effet chronotrope négatif (diminution de la fréquence cardiaque), surtout le Vérapamil et le Diltiazem.

Effet dromotrope négatif (diminution de la conduction entre oreillette et ventricule) => antiarythmique => conséquence au niveau vasculaire : vasodilatation artérielle.

Tous ces comprimés sont efficaces mais les dihydropyridines ont un effet plus important. Artères coronaires : vasodilatation, augmentation du débit (en cas de spasmes). Les dihydropyridines ont un tropisme pour les artérioles cérébrales importantes : augmentation du débit sanguin cérébral.

5. Pharmacocinétique

Les antagonistes calciques sont utilisés principalement par voie orale mais il existe des formes destinées à la voie parentérale (milieu hospitalier)

Voie orale : bonne résorption digestive mais biodisponibilité variable selon les produits car premier passage hépatique (de 10 à 70%). Ces produits sont toujours fortement liés aux protéines plasmatiques (80 - 99%). Les produits de première génération ont des demi-vies plutôt courtes (3 - 5 h) et donc pathochronique nécessite observance du patient => formes gastrorésistantes.

Amlodipine, félodipine => demi-vie plus importante car plus lipophile (20 - 50h). Ces produits sont très fortement métabolisés. N et O diméthylation sont importantes.

Vérapamil : 12 métabolites Diltiazem : nombreux métabolites aussi dihydropyridines : métabolisés presque à 100% peu de métabolites.

On retrouve les antagonistes calciques dans les urines, et élimination digestive (fecès) pour Lacidipine, Lercanidipine, Manidipine

Indications thérapeutiques des antagonistes des canaux calciques

Utilisés pour traiter les cardiopathies ischémiques (angor, un peu l'infarctus du myocarde).

Pour l'angor : principalement Vérapamil et Diltiazem car l'angor est un déséquilibre en apport et besoin en oxygène, les 2 composés diminuent les besoins en oxygène, ils sont isotropes négatifs, chronotropes négatifs, vasodilatateurs (le cœur marche mieux et donc consomme moins). Ces composés augmentent l'apport en oxygène car vasodilatation des artères coronaires. Lèvent aussi les spasmes des artères coronaires. Permettent une amélioration de la perfusion des régions sous endocardiques du cœur qui sont les plus sensibles à l'ischémie. Le mieux pour les angors spastiques (diminution de diamètre, donc diminution de débit), patients jeunes gros fumeurs. Et aussi pour l'angor d'effort stable (augmentation de la demande en oxygène du cœur et cette demande ne sera pas compensée mais ici cela diminue la consommation en oxygène)

Pour l'infarctus du myocarde : ces composés sont peu utilisés, éventuellement le Vérapamil dans des conditions particulières en prévention de récurrences, 2 conditions :

- le patient contre indiqué pour β -bloquant
- le patient ne doit pas avoir une insuffisance cardiaque grave car effet inotrope négatif

Pour l'HTA : ils sont tous efficaces, recommandés par l'OMS

Vérapamil 240 mg/j

Amlodipine 5 à 10 mg/j

60 à 70% de patients à pression normalisée

Nicardipine LOXEN® : en milieu hospitalier surtout lors de crises hypertensives, utilisé quand on veut une hypotension (intervention chirurgicale)

Associations

HTA : β -bloquant + antagonistes calciques

Ex : nifédipine + aténolol = BETA-ADALATE®, TENORDATE®

Féلودipine + Métoprolol = LOGIMAX®

Antagonistes calciques + inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC (HTA et insuffisance cardiaque)

Ex : Vérapamil + trandolapril = TARKA®

Utilisé aussi dans les troubles du rythme : anti arythmie

Surtout le vérapamil, des fois le diltiazem. Utilisé en tachycardie paroxystique supraventriculaire (trouble qui apparaissent brutalement 200 pulsations/minutes au dessus du ventricule), utilisé dans certains troubles du rythme ventriculaire

Nimodipine NIMOTOR® : en prévention des vasospasmes cérébraux car ils causent des dégâts neurologiques.

Administrés pendant 3 semaines. Utilisés aussi dans le syndrome de Raynaud : vasospasme au niveau des extrémités (souvent déclenché par le froid) des fois, arrêt de la circulation et on peut avoir une gangrène sèche.

Attention les antagonistes sont très bon dans ce syndrome, les β -bloquant eux l'aggrave.

Effets indésirables

Vérapamil et diltiazem : nausées vomissement

Effets indésirables au niveau de la sphère cardiaque, certains patients peuvent avoir des bradycardies. On a des BAV (bloc auriculo ventriculaire) trouble de la conduction entre oreillette et ventricule, apparition d'une insuffisance cardiaque congestive avec apparition d'oedème

Dihydropyridine : à cause de l'effet vasodilatateur, entraîne des céphalées en début de traitement et disparaît au cours du temps, rougeur de la face, apparition d'oedème au niveau des membres inférieurs (stase sanguine).

Parfois, très rarement même, douleur rétrosternale (il faut arrêter le traitement)

Nifédipine : au niveau gingivale => élargissement des gencives

Contre-indications

Chez patients qui présentent une

BAV

Bradycardie

Hypotendus

Hypersensibilité.

Dihydropyridine :

En cas d'infarctus du myocarde

Angor instable

Chez la femme enceinte (les autres oui mais avec précaution)

Vérapamil et diltiazem +

- Dantrolène DANTRIUM® => utilisé dans les spasmités chez les hémiplegiques, avec le vérapamil et diltiazem l'association entraîne une fibrillation ventriculaire et souvent la mort
- Sultopride BARNETIL® => antipsychotique qui a l'inconvénient d'entraîner des troubles cardiaques (torsades de pointe)

Diltiazem +

Pimozide ORAP® => peut entraîner des torsades de pointes

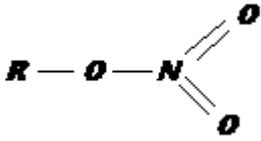
Cisapride PRÉPULSID® => peut entraîner des torsades de pointes (donné pour la vidange gastrique)

Déconseillé avec les anti-arythmique

Dihydropyridine contre indiqué relativement avec nifédipine => avec ciclosporine => risque de gingivopathie.

Les dérivés nitrés

Sont des esters nitriques, on a aussi des dérivés



Trinitrine et dinitrate d'isosorbide

Le trinitrine est un vieux médicament inventé en 1879, on connaît à peu près son mode d'action. Il a remplacé le nitrite d'amyle utilisé pour dilater les artères coronaires, qui est interdit, mais il existe des nitrites de butyle encore (POPERS) => sont des produits dangereux. La trinitrine est moins utilisé, car le dinitrate d'isosorbide est plus utilisé.

Trinitrate de glycéryl

Trinitrine

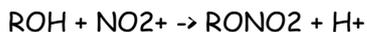
Nitroglycérine

Dinitrate d'isosorbide

RISORDAN®, LANGORAN®

Mononitrate MONICOR®

Ce sont les seuls efficaces dans la crise d'angor.



Dinitrate d'isosorbide RISORDAN®, LANGORAN®

Caractères physicochimiques

Trinitrine : huile incolore

RISORDAN® solide à point de fusion 70°C

insolubles dans l'eau, plus soluble dans les solvants organiques
Plus on enlève un ester nitrique et plus l'hydrophilie augmente. Ces dérivés nitrés sont instables à la lumière, à la chaleur, aux chocs, s'hydrolysent en milieu acide et alcalin. On la dose par chromatographie en phase gazeuse.