

# Pharmacothérapie

## Insuffisance cardiaque

11.05.2020

**Dr Bertrand Guignard**

Pharmacie, HUG, Genève



European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200  
doi:10.1093/eurheartj/ehw128

**ESC GUIDELINES**



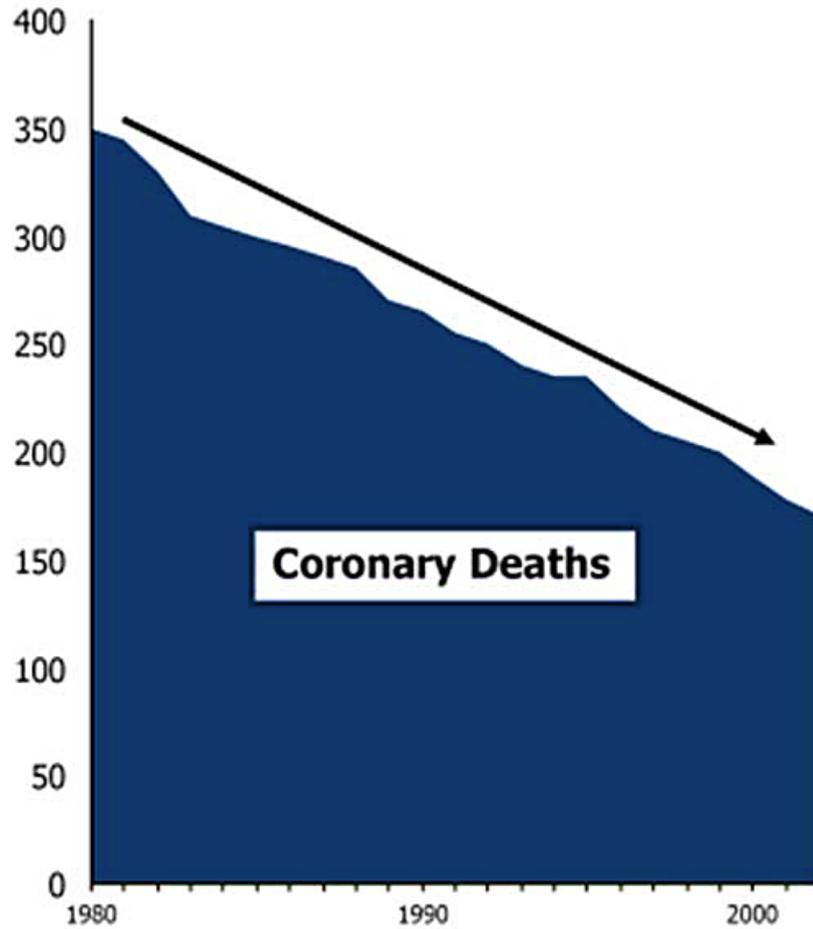
## **2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure**

**The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)**

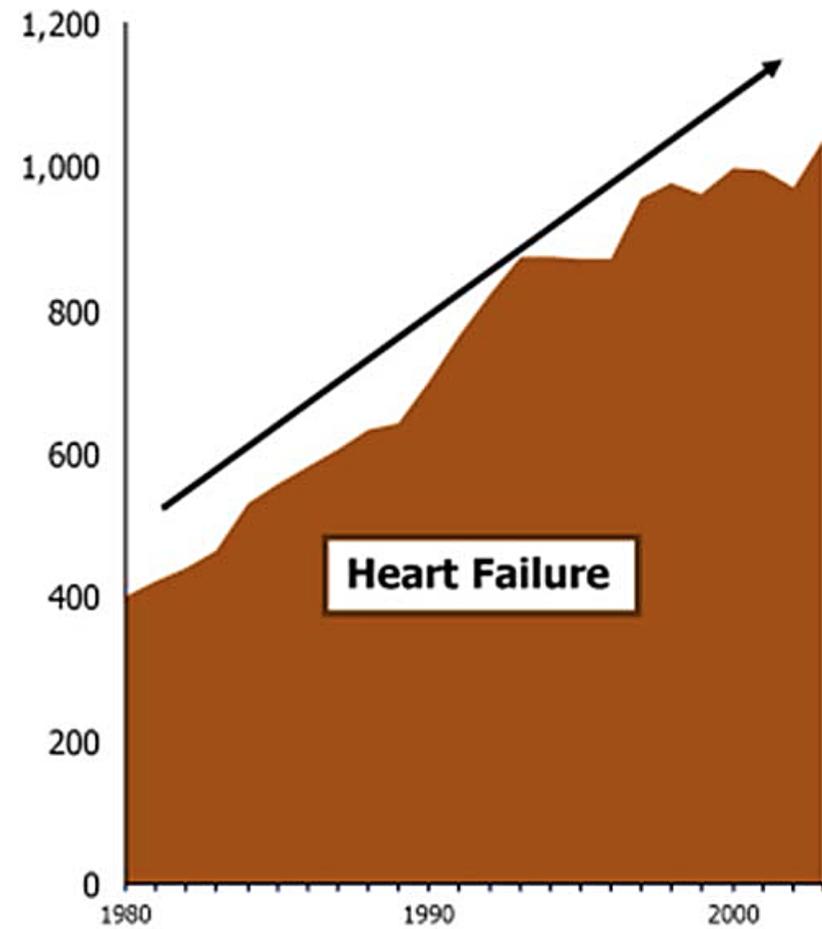
**Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC**

# Une maladie chronique

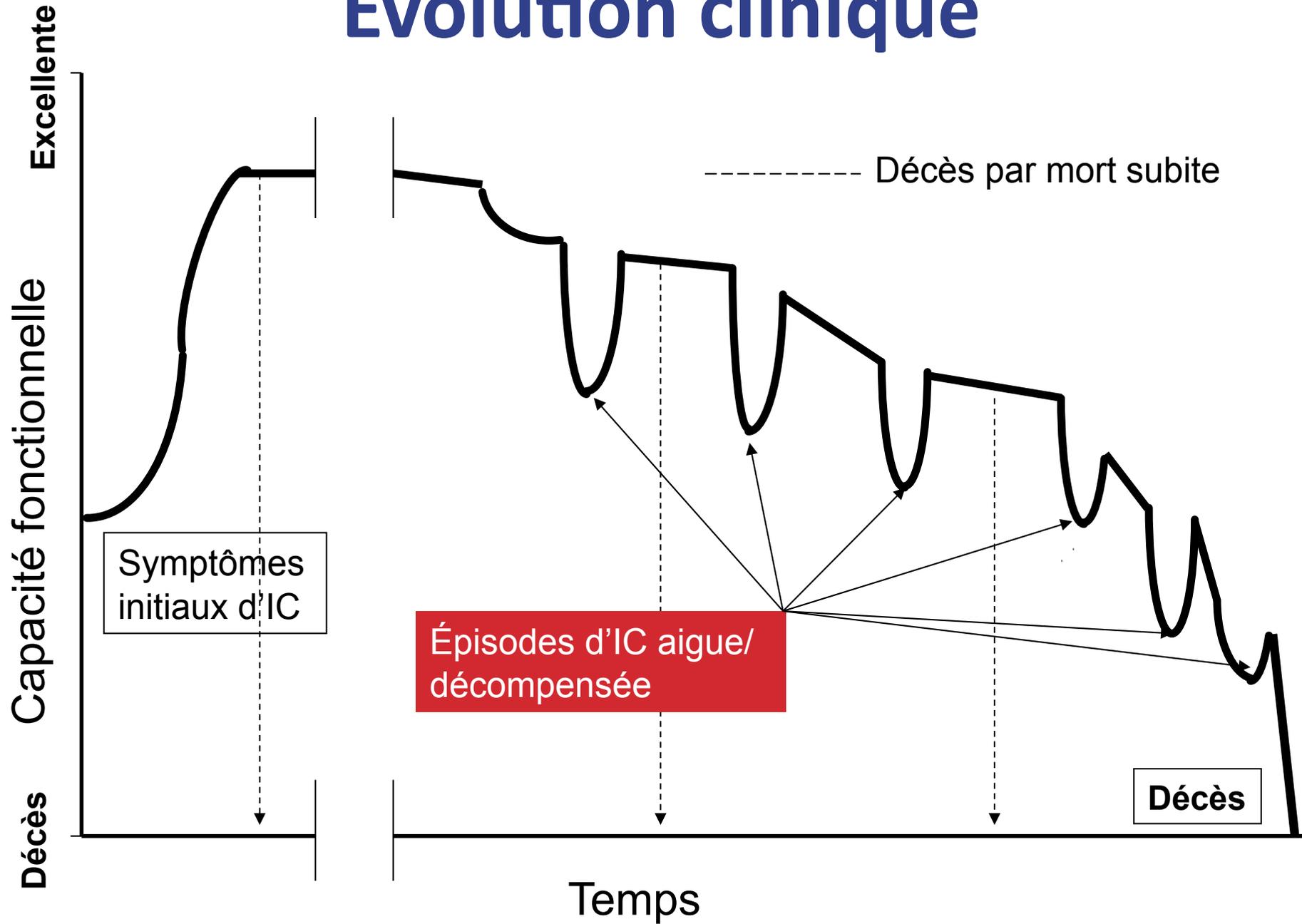
**Coronary deaths are down by half...**



**But heart failure has almost tripled**



# Evolution clinique



# Cas clinique

- Monsieur PG se présente à votre pharmacie. Il est atteint d'insuffisance cardiaque.
- Médication actuelle
  - Lisinopril 2.5 mg 1x/j
  - Atorvastatine 10 mg 1x/j
- Quel diurétique serait le meilleur choix ?
  1. Hydrochlorothiazide
  2. Acétazolamide
  3. Furosémide
  4. Amiloride

# Diurétiques

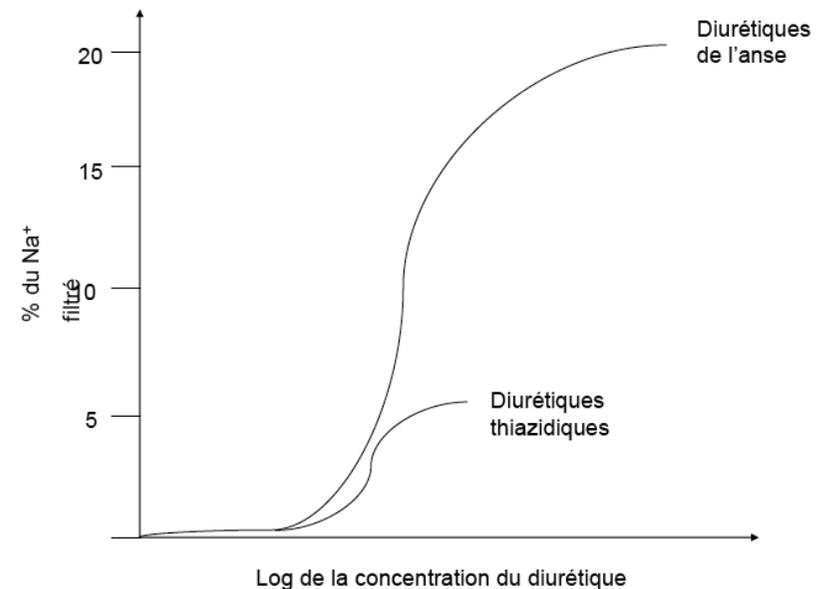
- **Diurétiques de l'anse: 1<sup>er</sup> choix**

Soulagement des symptômes reliés à la rétention liquidienne

- **Thiazides : peu efficaces**

Excellents anti-HTA,  
mauvais diurétiques

Exception : combinaison avec  
diurétiques de l'anse, si résistance



- **Épargneurs du potassium : peu efficaces**

Exception : antagonistes de l'aldostérone (p. ex. spironolactone)

# Diurétiques en pratique

- L'optimisation de la dose est capitale :
  - Dose trop faible : œdèmes, décompensation cardiaque
  - Dose trop élevée : déshydratation, insuffisance rénale aiguë
- *Doses équivalentes* : Furosémide 40 mg PO =  
Furosémide 20 mg IV = Torasémide 10 mg PO
- Suivi
  - TA, signes et symptômes
  - Bilan hydro-urinaire (à l'hôpital)
  - Poids. **Peser 1x/j le matin. Utiliser toujours la même balance.**
  - Électrolytes, urée, créatinine: 3 à 7 jours après initiation ou lors d'un changement de dose puis périodiquement selon stabilité du patient.

# Diurétiques : conseils au patient

- Pesée 1x/j avec la même balance (noter le poids).  
Contacter médecin si prise de poids plusieurs jours ou développement d'œdèmes (0.5 kg/jour pour quelques jours consécutifs ou 2 kg en 3 jours)
- Prendre le matin si prise 1x/j
- Si prise 2x/j, prendre la seconde dose l'après-midi (avant 16h) afin d'éviter diurèse durant la nuit
- Protection solaire
- Restriction hydrosodée

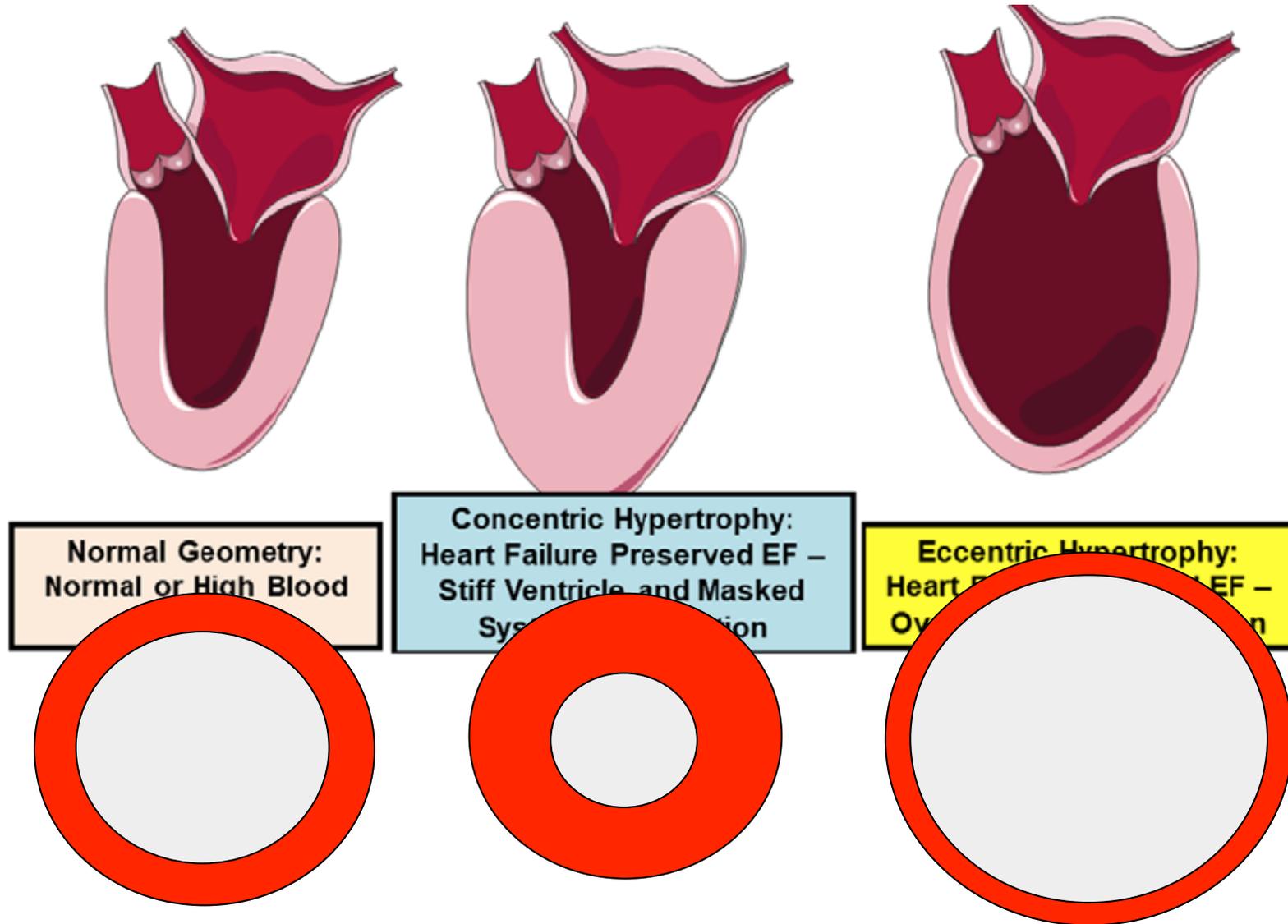
# Cas clinique

- Monsieur PG se présente à votre pharmacie. Il est atteint d'insuffisance cardiaque.
- Médication actuelle
  - Lisinopril 2.5 mg 1x/j
  - Furosémide 40 mg 1x/j
  - Atorvastatine 10 mg 1x/j
- Comment pourrait-on optimiser le traitement ?
  1. Augmenter la dose de lisinopril à 5 mg 1x/j
  2. Ajout métoprolol retard 25 mg 1x/j
  3. Ajout spironolactone 12.5 mg 1x/j
  4. J'en sais rien, on traite quoi au juste?

# Classification selon la FEVG

Type	IC avec FEVG préservée/ diastolique	IC avec FEVG réduite/ systolique
<b>Principale caractéristique</b>	Trouble de relaxation ventriculaire	Problème de contractilité ventriculaire
<b>Âge</b>	Patients âgés	De tous les âges
<b>Sexe</b>	Femmes > Hommes	Hommes > Femmes
<b>Fraction d'éjection ventriculaire gauche</b>	Normale ou ↑ (>40-50%)	Diminuée (< 40%)
<b>Volume ventriculaire gauche</b>	Normal ou diminué	↑ (dilatation ventriculaire)
<b>Maladies associées</b>		
Maladie coronarienne	++	+++
Hypertension	+++	++
Diabète	++	++

# Classification selon la FEVG



# Signes et symptômes

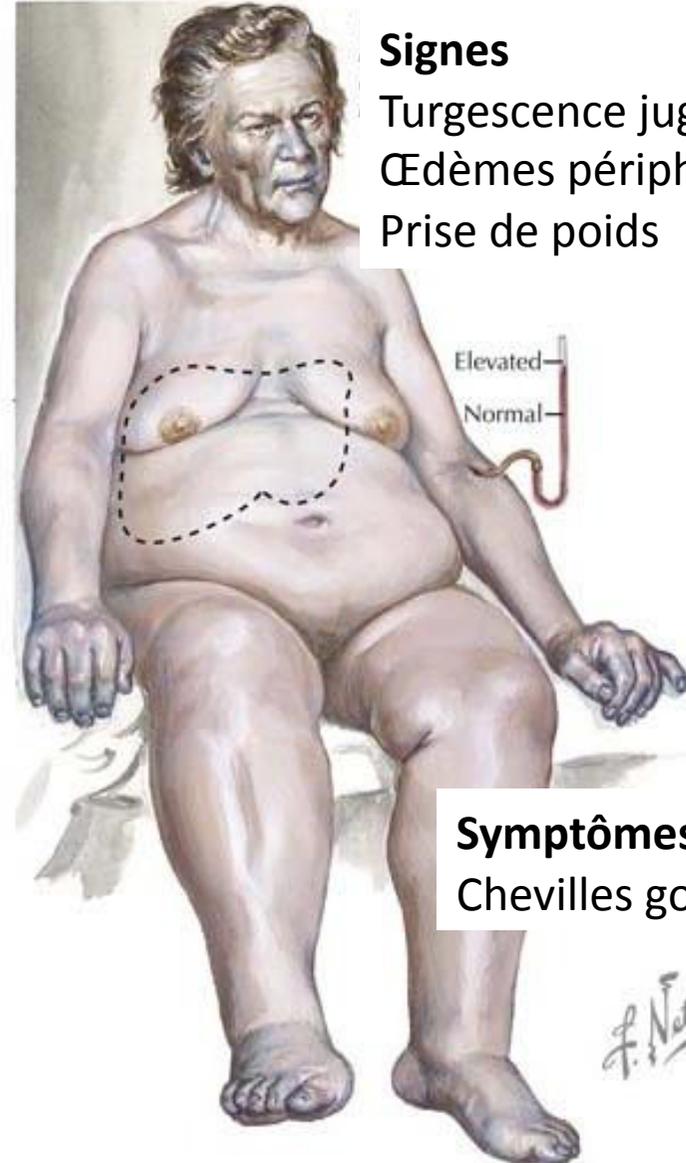


## Signes

Œdème pulmonaire  
Bruit S3 (gallop)

## Symptômes

Dyspnée  
Orthopnée  
Intolérance à l'effort



## Signes

Turgescence jugulaire  
Œdèmes périphériques  
Prise de poids

## Symptômes

Chevilles gonflées

# Classification fonctionnelle

<b>Classe NYHA</b>	<b>Définition</b>
I	Aucune restriction. L'exercice physique ordinaire ne cause pas de fatigue indue, de dyspnée, ni de palpitation.
II	Légère restriction de l'activité physique. Confortable au repos, mais l'activité ordinaire entraîne de la fatigue, des palpitations ou une dyspnée.
III	Restriction marquée de l'activité physique. Confortable au repos, mais une activité physique légère entraîne des symptômes.
IV	Incapable d'effectuer une activité physique sans éprouver de sensation d'inconfort. Les symptômes d'IC sont présents même au repos.

# Objectifs de traitement

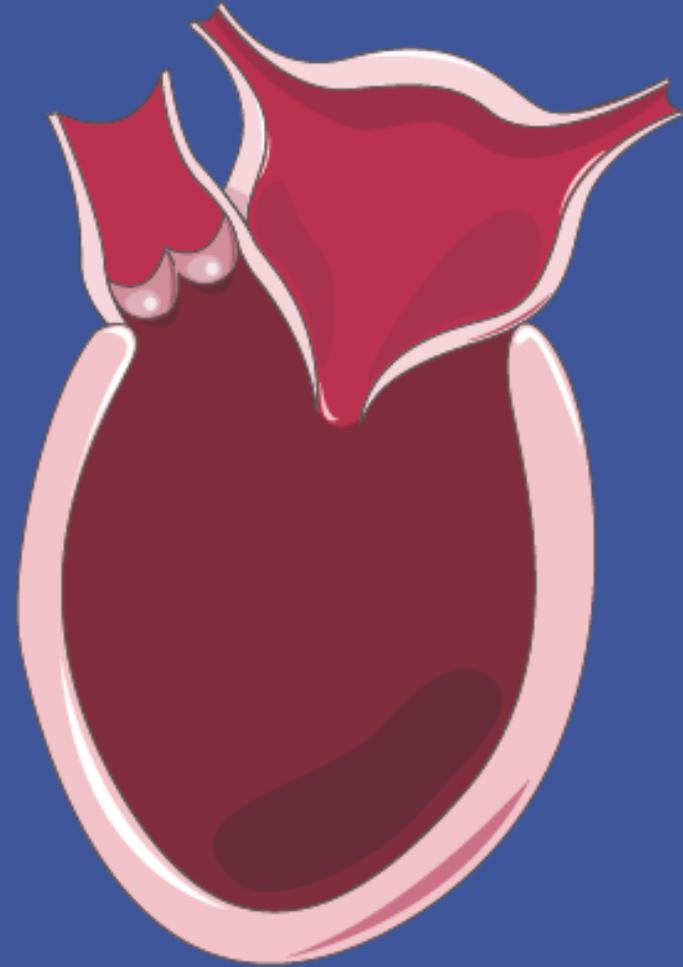
- Diminuer les symptômes
- Amélioration de la qualité de vie
- Prévenir les hospitalisations
- Prolonger la survie
- Traiter les facteurs de risque modifiables

# Mesures non pharmacologiques

- Contrôle des facteurs de risques
- Consommation d'alcool avec modération (éviter complètement si cardiomyopathie alcoolique)
- Exercice/programme d'entraînement (aérobie)
- Restriction sodée (< 6g/j)
- Restriction hydrique (1.5 à 2 L/j)
- Pesée corporelle quotidienne
- Vaccination grippe et pneumocoque

# Cas clinique

- Monsieur PG se présente à votre pharmacie. Il est atteint d'insuffisance cardiaque.
- Nouvelles infos : FEVG 25%, classe NYHA II, TA 115/60 mmHg, fréquence cardiaque 76 puls/min
- Médication actuelle
  - Lisinopril 2.5 mg 1x/j
  - Furosémide 40 mg 1x/j
  - Atorvastatine 10 mg 1x/j
- Quel médicament pourrait-on ajouter ?
  1. Un bêta-bloquant
  2. De l'aspirine
  3. De la digoxine
  4. De l'aliskiren



**INSUFFISANCE CARDIAQUE À  
FRACTION D'ÉJECTION RÉDUITE**

# Comment le corps compense-t-il?

Nous sommes faits pour nous  
défendre contre ceci ...

et non ceci !



# Le corps compense comme ça

Fonction de pompe réduite

Etirement de la paroi  
Hypertrophie  
Remodeling

↘ débit

SNS  
SRAA



Rétention hydrosodée  
↗ précharge

Stimulation cardiaque  
↗ Travail du cœur

Vasoconstriction  
↗ postcharge

# PRELOAD AND AFTERLOAD

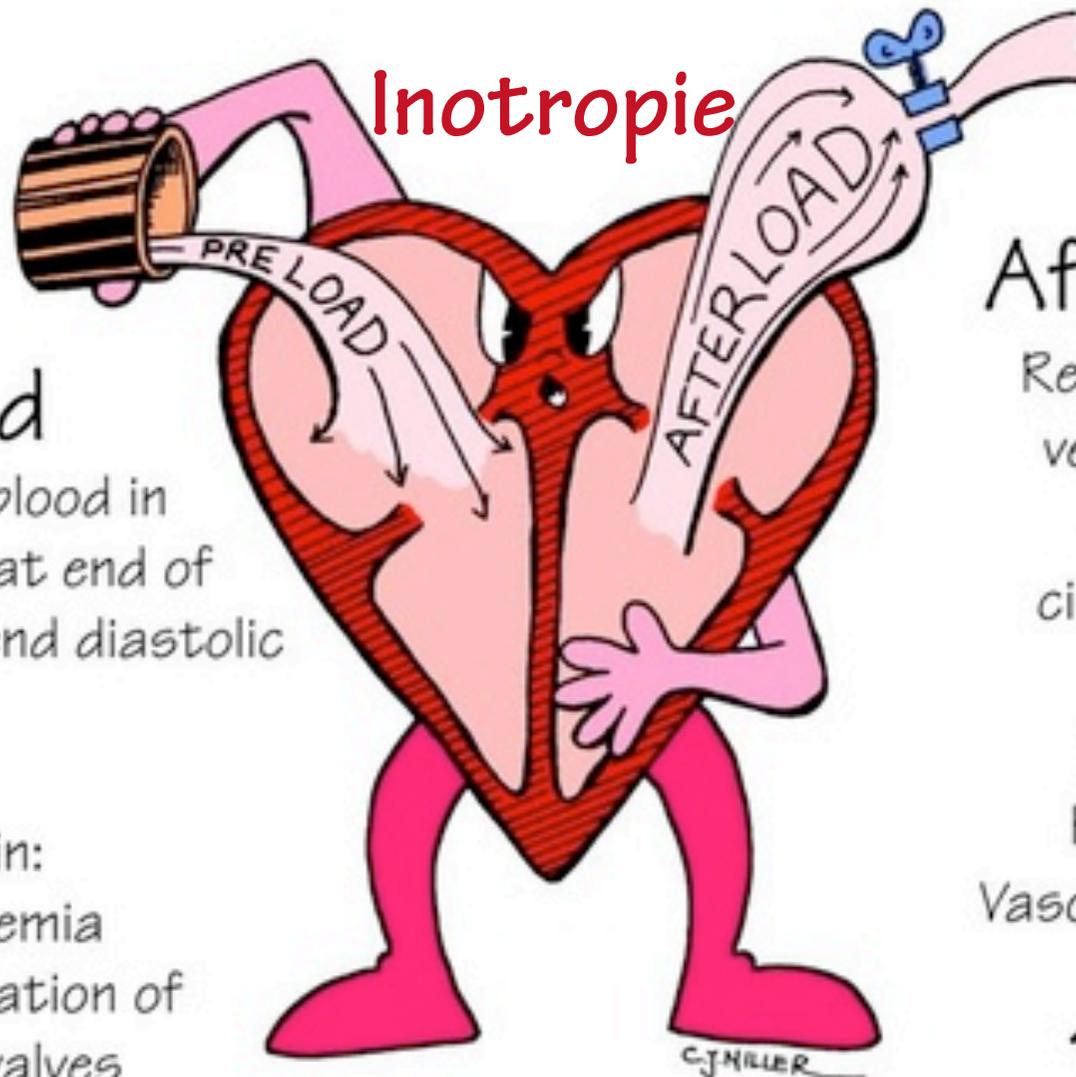
Inotropic

## Preload

Volume of blood in ventricles at end of diastole (end diastolic pressure)

Increased in:

- Hypervolemia
- Regurgitation of cardiac valves
- Heart Failure



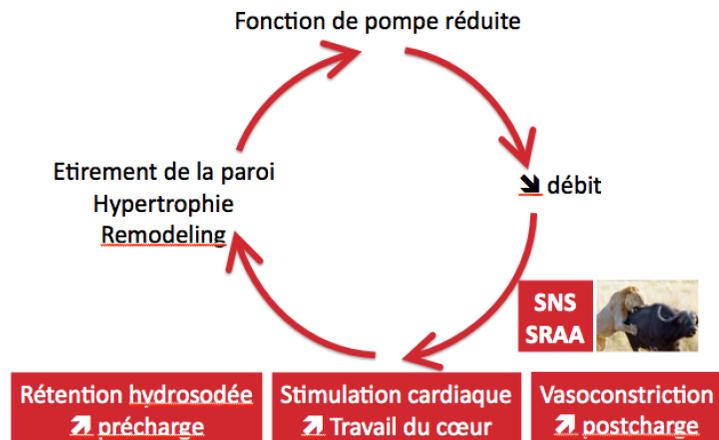
## Afterload

Resistance left ventricle must overcome to circulate blood

Increased in:

- Hypertension
- Vasoconstriction

↑ Afterload =  
↑ Cardiac workload



Diuretics to relieve symptoms and signs of congestion

If LVEF  $\leq$  35% despite OMT or a history of symptomatic VT/VF, implant ICD

## Diminution de la mortalité <sup>F<sup>b</sup></sup>

Class I  
Class IIa

**Therapy with ACE-I<sup>c</sup> and beta-blocker**  
(Up-titrate to maximum tolerated evidence-based doses)

Still symptomatic  
and LVEF  $\leq$  35%

No

Yes

**Add MR antagonist<sup>d,e</sup>**  
(up-titrate to maximum tolerated evidence-based dose)

Yes

Still symptomatic  
and LVEF  $\leq$  35%

No

Yes

Able to tolerate  
ACEI (or ARB)<sup>f,g</sup>

Sinus rhythm,  
QRS duration  $\geq$  130 msec

Sinus rhythm,<sup>h</sup>  
HR  $\geq$  70 bpm

**ARNI to replace  
ACE-I**

**Evaluate need for  
CRT<sup>i</sup>**

**Ivabradine**

These above treatments may be combined if indicated

Resistant symptoms

Yes

Consider digoxin or H-ISDN  
or LVAD, or heart transplantation

No

No further action required  
Consider reducing diuretic dose

# IECA en pratique

- Débuter à la dose la plus faible.
- Augmenter les doses toutes les 2 semaines
  - Si TA systolique  $\geq 100$  mmHg et asymptomatique : doubler la dose
  - Si TA systolique  $< 100$  mmHg et/ou symptomatique : augmenter + lentement
- **Titrer jusqu'à dose cible ou dose maximale tolérée si dose cible ne peut pas être atteinte**
- Le suivi de la TA, fonction rénale et du  $K^+$  est très important
  - $\uparrow$  de la créatinine allant jusqu'à 30 % n'est pas rare après l'introduction d'un IECA/ARA (et acceptable)
  - **Pas de valeur absolue définissant l'hypotension**
  - Si hypotension symptomatique:
    - Parfois un signe de dose excessive des diurétiques
    - Sinon, modifier le moment de la prise de l'IECA par rapport aux autres hypotenseurs
    - Augmenter plus lentement
  - Maintenir un potassium  $< 5,5$  mmol/L
- La toux chez l'insuffisant cardiaque...
- Éviter combinaison IECA-sartan

# IECA : conseils au patient

- Amélioration des symptômes prend des semaines à mois
- Bénéfices des IECA sur le long terme
- Eviter les chutes sur hypotension orthostatique : se lever moins rapidement

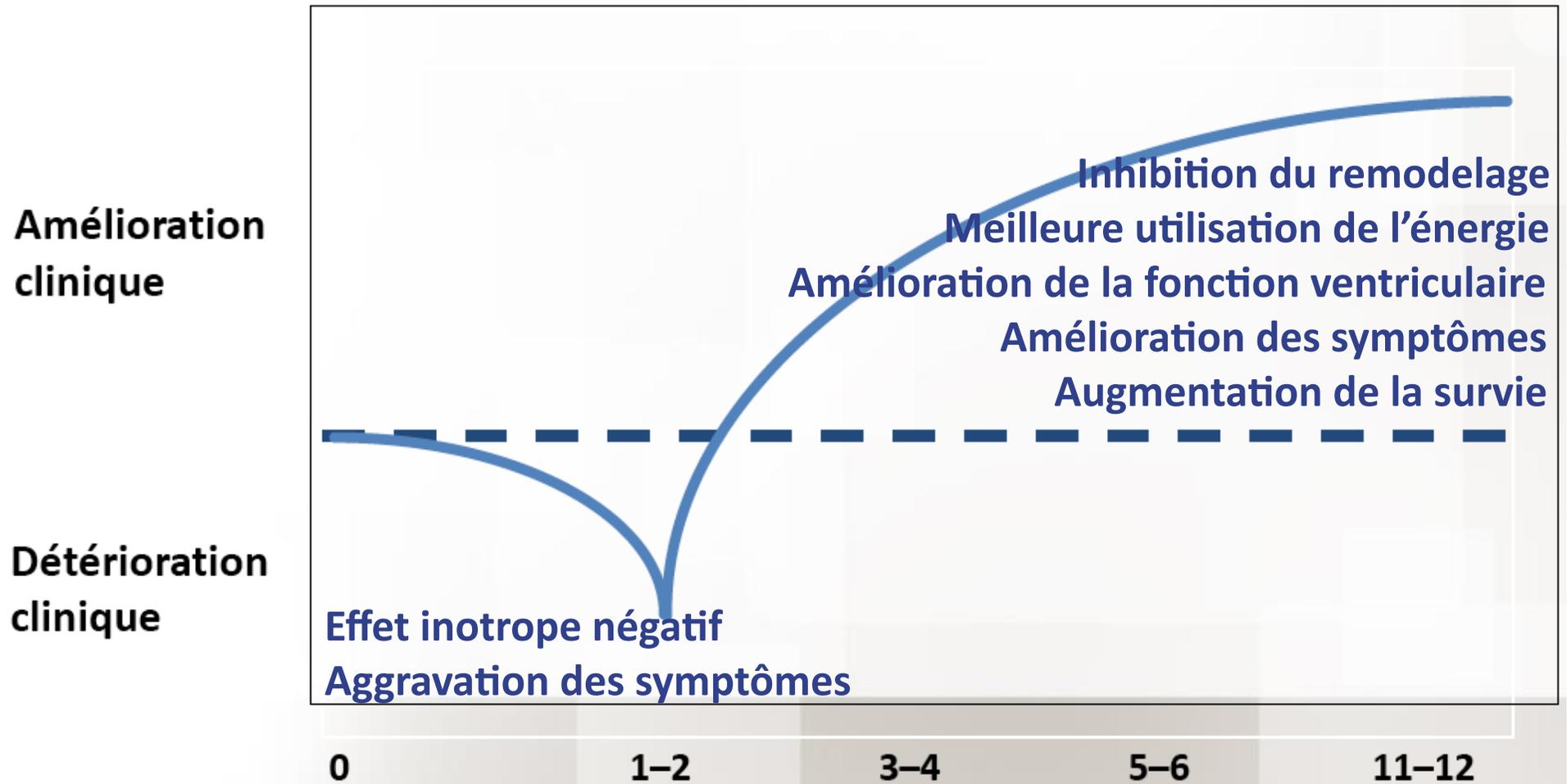
# Sartans en pratique

- Les sartans sont des alternatives aux IECA s'ils ne sont pas tolérés (p. ex. toux importante)
- Si angioœdème aux IECA, risque non exclu avec les sartans
- Ne pas combiner avec les IECA (risque élevé d'hyperkaliémie et aggravation de la fonction rénale)
- Niveau de preuve plus bas qu'avec les IECA (études de non infériorité) : à utiliser seulement si le patient ne peut pas recevoir d'IECA
- Initiation et augmentation des doses : idem qu'IECA

# Cas clinique

- Monsieur PG se présente à votre pharmacie. Il est atteint d'insuffisance cardiaque à FEVG 25%, classe NYHA II
- TA 115/60 mmHg, fréquence cardiaque 76 puls/min
- Médication actuelle
  - Lisinopril 2.5 mg 1x/j
  - Furosémide 40 mg 1x/j
  - Atorvastatine 10 mg 1x/j
- Quel bêta-bloquant ajouter ?
  1. Propranolol 40 mg 1x/j
  2. Carvédilol 3.125 mg 2x/j
  3. Métoprolol retard 12.5 mg 1x/j
  4. Métoprolol retard 100 mg 1x/j

# Le paradoxe des bêta-bloquants



# Bêta-bloquants en pratique

- « Start low, go slow, but go »
- Uniquement métoprolol retard, bisoprolol, carvedilol, (nébivolol)
- Initier l'IECA en premier? Le BB? Les deux ?  
Titration progressive en parallèle
- Augmenter les doses toutes 2 à 4 semaines
- Suivi:
  - TA, fréquence cardiaque, poids, signes et symptômes de décompensation
  - Augmenter le diurétique si prise de poids persistante [ $> 2$  jours] de  $> 1.5-2.0$  kg (effet inotrope négatif du bêta-bloquant)
- En cas d'hypotension, augmenter moins vite et laisser le patient s'habituer (homéostasie, aménagement)
- Éviter d'interrompre brusquement

# Bêta-bloquants: conseils au patient

- Éducation sur signes et symptômes
- Aggravation à court terme mais bénéfiques sur le long terme
- La survie peut être améliorée, même en l'absence d'une amélioration des symptômes
- Effets indésirables, prise de poids 1x/j
- Risque d'hypotension orthostatique
- Fréquence cardiaque basse

# Cas clinique

- Monsieur PG revient à la pharmacie.
- TA 110/55 mmHg, fréquence cardiaque 70 puls/min
- Médication actuelle
  - Lisinopril 2.5 mg 1x/j
  - Métoprolol retard 12.5 mg 1x/j
  - Furosémide 40 mg 1x/j
  - Atorvastatine 10 mg 1x/j
- Que faire avec le lisinopril ?
  1. Ne rien changer, le patient est stable
  2. Ne rien changer, sa TA est trop basse
  3. Augmenter à 5 mg 1x/j
  4. Suspendre le lisinopril pour faire remonter la TA

# Doses cibles

	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
<b>ACE-I</b>		
Captopril <sup>a</sup>	6.25 <i>t.i.d.</i>	50 <i>t.i.d.</i>
Enalapril	2.5 <i>b.i.d.</i>	10–20 <i>b.i.d.</i>
Lisinopril <sup>b</sup>	2.5–5.0 <i>o.d.</i>	20–35 <i>o.d.</i>
Ramipril	2.5 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
Trandolapril <sup>a</sup>	0.5 <i>o.d.</i>	4 <i>o.d.</i>
<b>Beta-blockers</b>		
Bisoprolol	1.25 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
Carvedilol	3.125 <i>b.i.d.</i>	25 <i>b.i.d.</i> <sup>d</sup>
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5–25 <i>o.d.</i>	200 <i>o.d.</i>
Nebivolol <sup>c</sup>	1.25 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
<b>ARBs</b>		
Candesartan	4–8 <i>o.d.</i>	32 <i>o.d.</i>
Valsartan	40 <i>b.i.d.</i>	160 <i>b.i.d.</i>
Losartan <sup>b,c</sup>	50 <i>o.d.</i>	150 <i>o.d.</i>

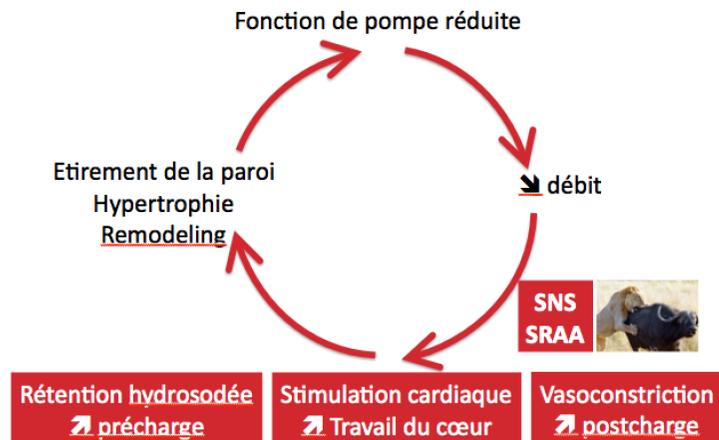
*o.d.* = 1x/j

*b.i.d.* = 2x/j

*t.i.d.* = 3x/j

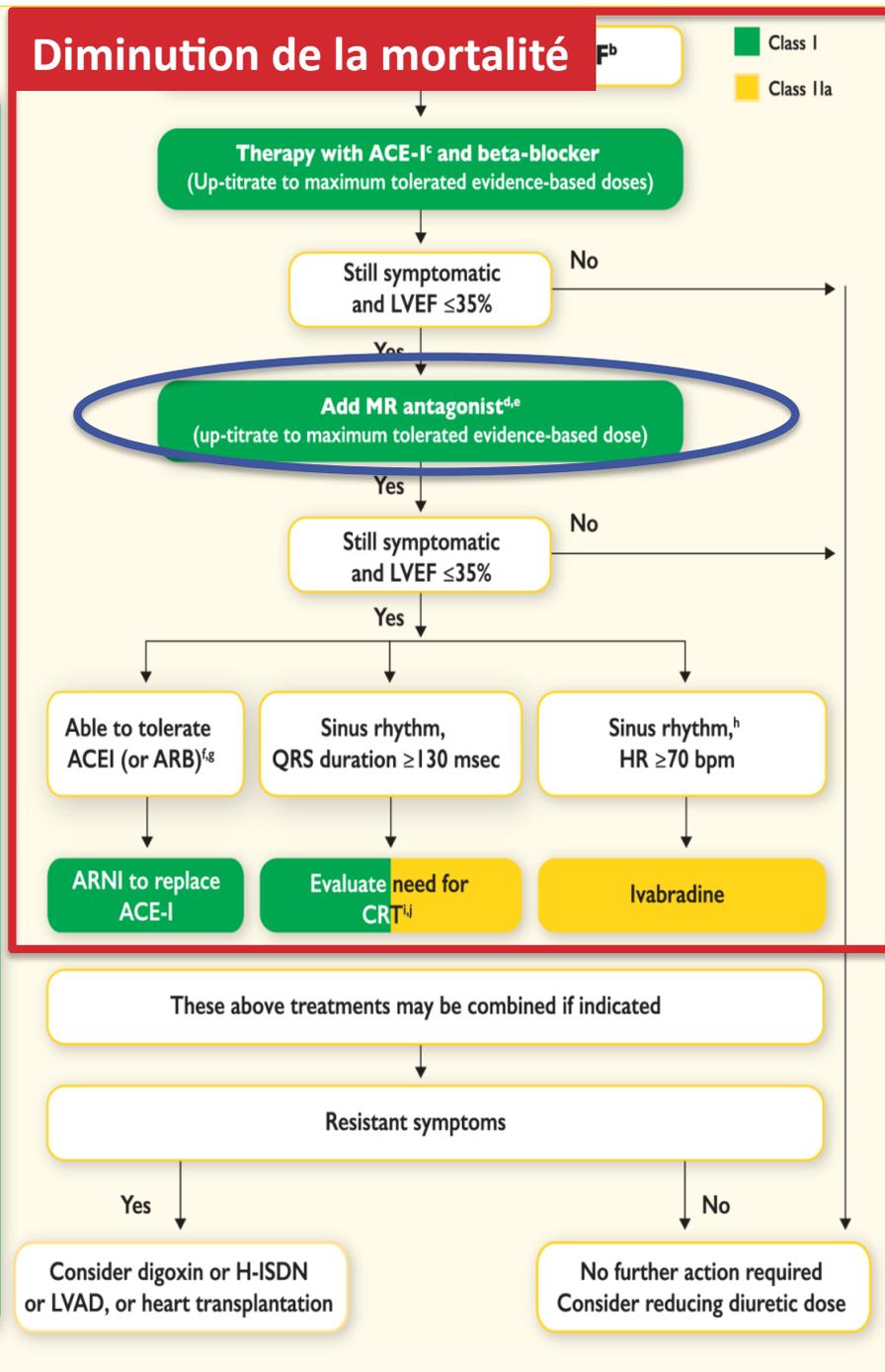
# Cas clinique

- Monsieur PG revient à la pharmacie 6 mois plus tard, toujours avec une classe NYHA II
- TA 105/50 mmHg, fréquence cardiaque 62 puls/min
- Médication actuelle
  - Lisinopril 20 mg 1x/j
  - Métoprolol retard 100 mg 1x/j
  - Furosémide 40 mg 1x/j
  - Atorvastatine 10 mg 1x/j
- Que pourrait-on ajouter ?
  1. Rien
  2. Digoxine
  3. Métolazone
  4. Spironolactone



Diuretics to relieve symptoms and signs of congestion

If LVEF  $\leq$  35% despite OMT or a history of symptomatic VT/VF, implant ICD



# Antagonistes de l'aldostérone

## Spironolactone

- Plus forte affinité pour les récepteurs des androgènes, de la progestérone et des glucocorticoïdes
- Gynécomastie (10% dans l'étude RALES)
- Bon marché

## Éplérénone

- Plus faible affinité pour les récepteurs des androgènes, de la progestérone et des glucocorticoïdes (de 100 à 1000 fois moins)
- Pas de gynécomastie
- Interactions médicamenteuses (substrat CYP 3A4)

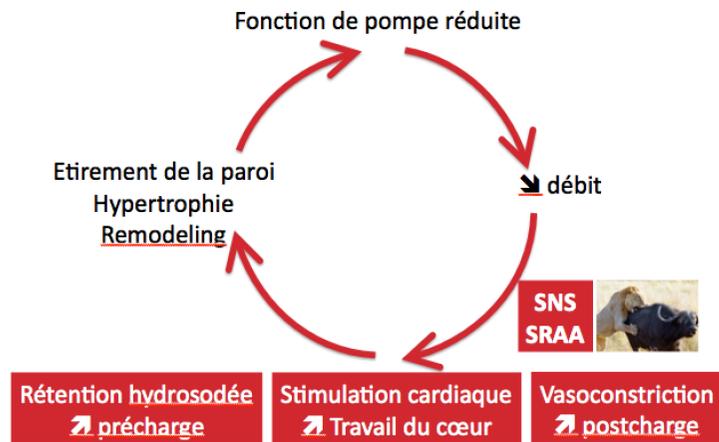
# Anti-aldostérone en pratique

- Introduire seulement si IECA et bêta-bloquants à dose cible ou à dose max tolérée
- Initier à la plus petite dose, augmenter toutes les 1-2 semaines
- Attention à la kaliémie (synergie avec IECA)
  - Si kaliémie 5-5.4 mmol/L : diminuer la dose de moitié
  - Si kaliémie  $\geq$  5.5 mmol/L : STOP
  - Stopper ou réduire la substitution en potassium (initiée p. ex. à cause des diurétiques)

MRAs		
Eplerenone	25 a.d.	50 a.d.
Spironolactone	25 a.d.	50 a.d.

# Cas clinique

- Monsieur PG revient à la pharmacie 6 mois plus tard, toujours avec une classe NYHA II
- TA 115/60 mmHg, fréquence cardiaque 57 puls/min
- Médication actuelle
  - Lisinopril 20 mg 1x/j
  - Métoprolol retard 150 mg 1x/j
  - Eplérénone 25 mg 1x/j
  - Furosémide 40 mg 1x/j
  - Atorvastatine 10 mg 1x/j
- Peut-on encore optimiser la pharmacothérapie ?
  1. Oui, on peut ajouter de la digoxine
  2. Oui, on peut ajouter du sacubitril/valsartan
  3. Oui, on peut remplacer le lisinopril par du sacubitril/valsartan
  4. Oui, on peut ajouter de l'ivabradine



## Diminution de la mortalité <sup>F<sup>b</sup></sup>

Class I  
Class IIa

Diuretics to relieve symptoms and signs of congestion

If LVEF  $\leq$  35% despite OMT or a history of symptomatic VT/VF, implant ICD

Therapy with ACE-I<sup>c</sup> and beta-blocker  
(Up-titrate to maximum tolerated evidence-based doses)

Still symptomatic and LVEF  $\leq$  35%

No

Add MR antagonist<sup>d,e</sup>  
(up-titrate to maximum tolerated evidence-based dose)

Still symptomatic and LVEF  $\leq$  35%

No

Able to tolerate ACEI (or ARB)<sup>f,g</sup>

Sinus rhythm, QRS duration  $\geq$  130 msec

Sinus rhythm,<sup>h</sup> HR  $\geq$  70 bpm

ARNI to replace ACE-I

Evaluate need for CRT<sup>i</sup>

Ivabradine

These above treatments may be combined if indicated

Resistant symptoms

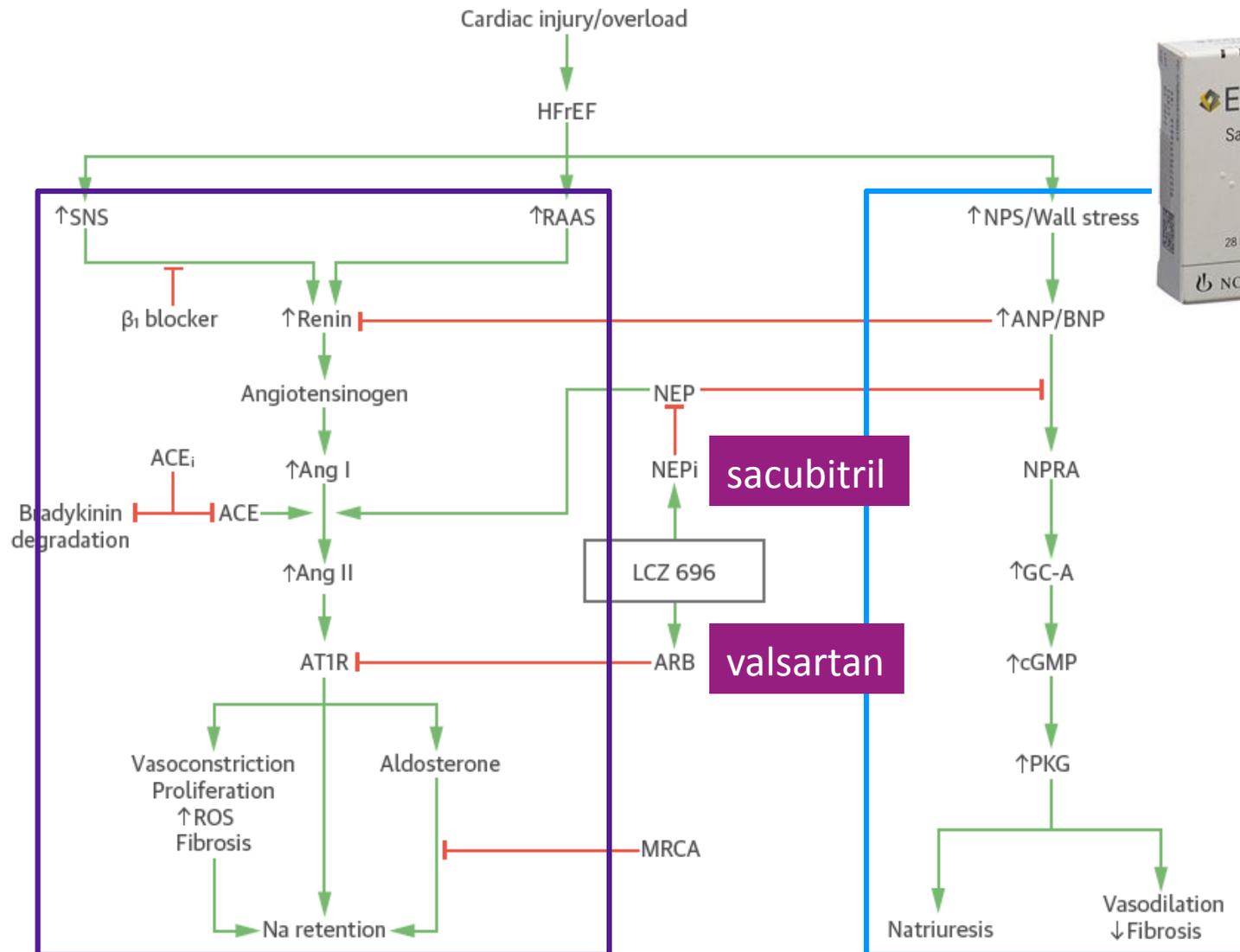
Yes

Consider digoxin or H-ISDN or LVAD, or heart transplantation

No

No further action required  
Consider reducing diuretic dose

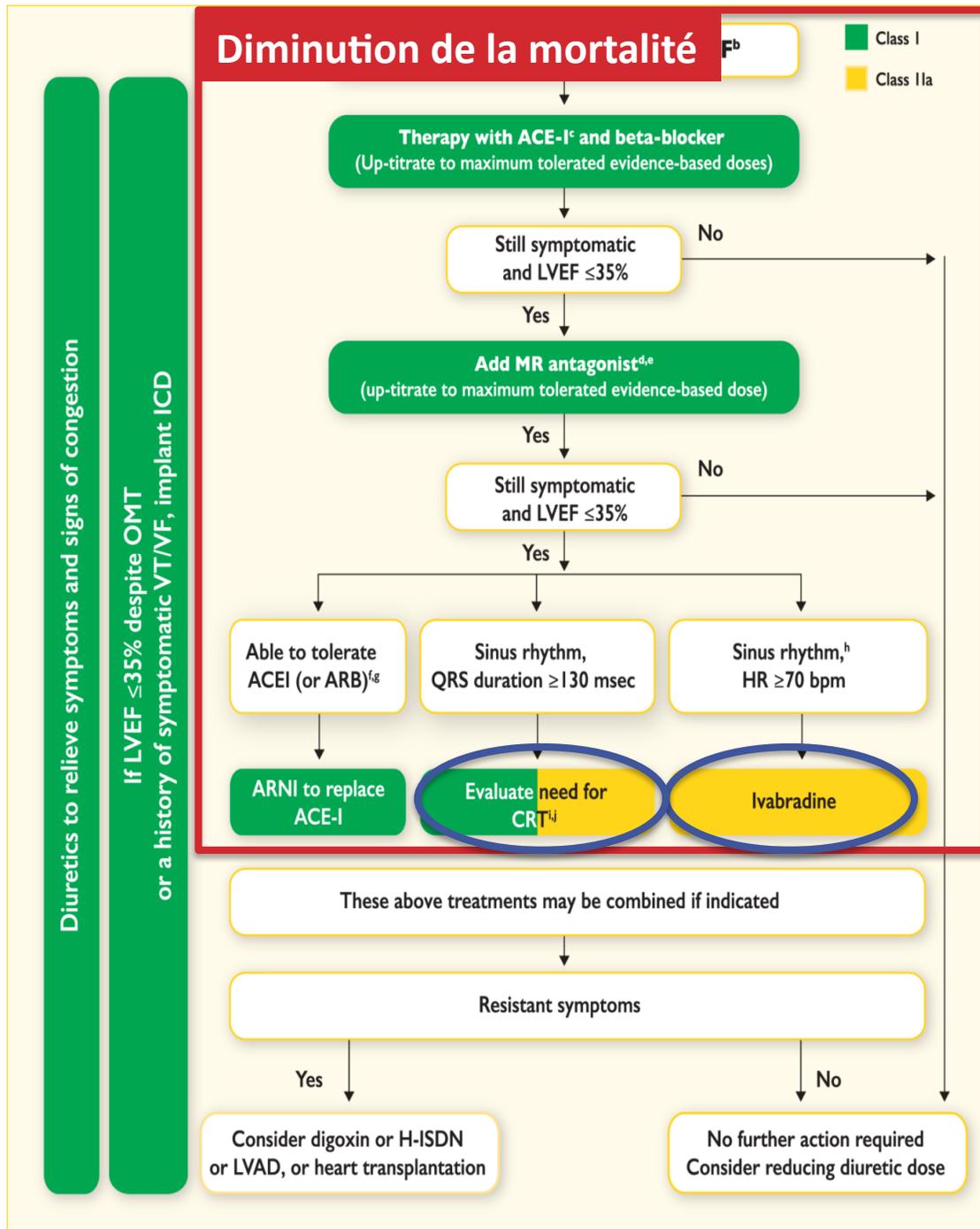
# ARNI : Angiotensin receptor neprilysin inhibitor

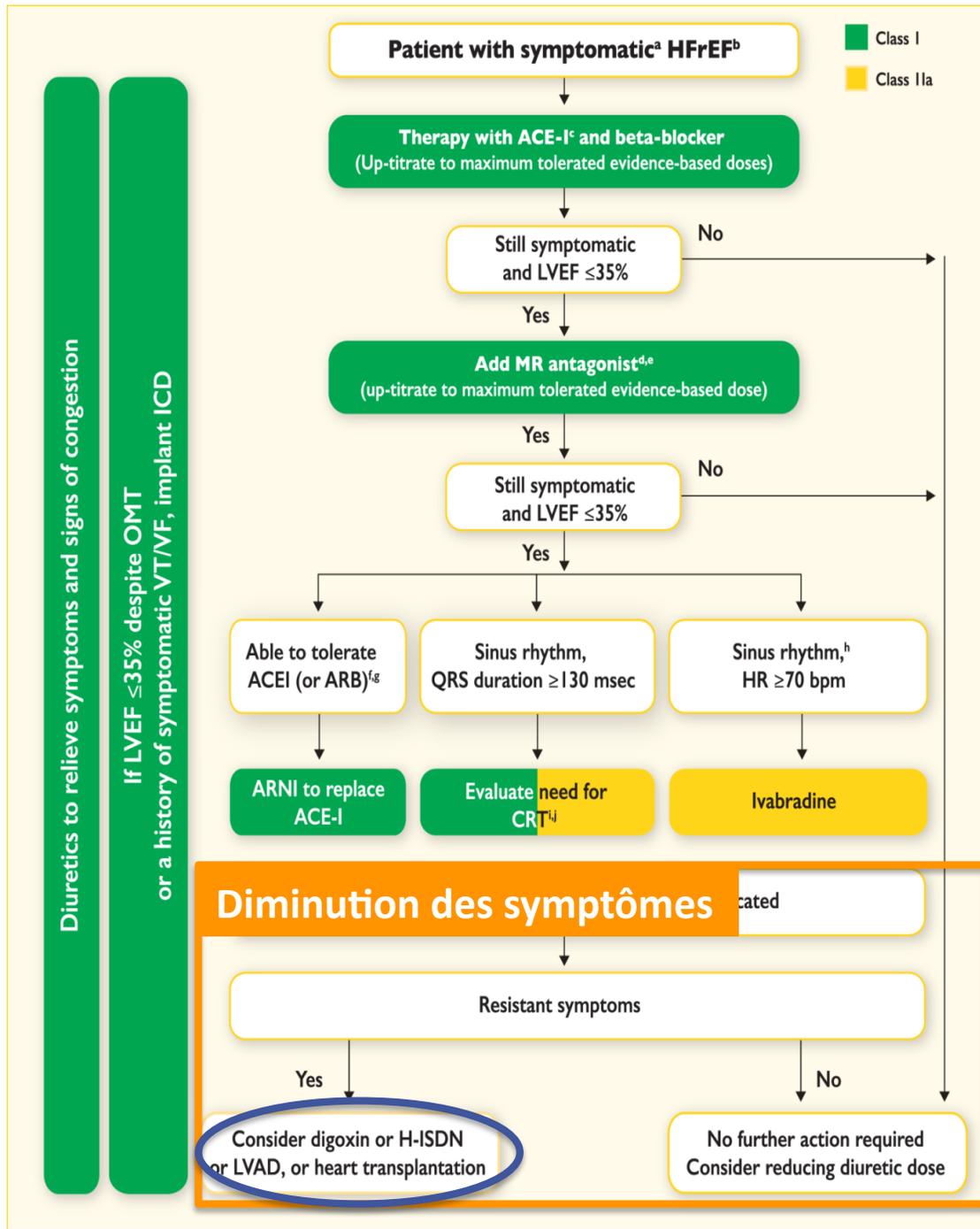


# ARNI en pratique

- Introduire seulement après IECA, bêta-bloquants et anti-aldostérone à dose cible ou à dose max tolérée
- Stopper IECA (min 36h avant, risque angioœdème) ou sartan
- Débuter à dose faible ou moyenne (selon dose IECA ou sartan qui est remplacé). Doubler la dose toutes les 2 à 4 semaines selon tolérance
- Attention: cause plus d'hypotension que les IECA ou sartan (surtout premières 72h), effet natriurétique et dilatateur
- Besoins en diurétique souvent diminués (ajuster doses)
- En Suisse les doses sont exprimées en combinaison (50mg, 100mg, 200mg).

ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 b.i.d.	97/103 b.i.d.





# Digoxine en pratique

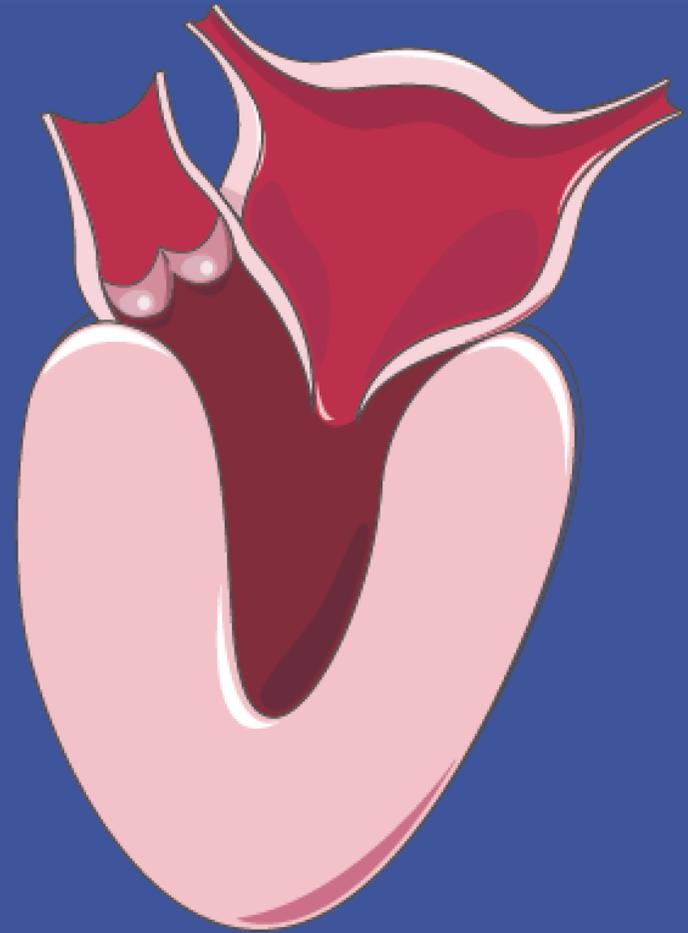
- Déterminer dose selon:
  - fonction rénale, poids, interactions (inhibiteurs P-gp)
  - concentrations plasmatiques mesurées
- Signes d'intoxication
  - Cardiaques : arythmies (bradycardie sinusale, bloc AV, tachycardie ventriculaire)
  - G-I : nausées, vomissements
  - SNC : fatigue, état confusionnel, halos colorés

# Cas clinique

- Monsieur PG revient à la pharmacie. Il se plaint d'une douleur intense au gros orteil de son pied gauche. Son médecin a posé un diagnostic de goutte.
- Médication actuelle
  - Sacubitril-valsartan 100 mg 2x/j
  - Métoprolol retard 150 mg 1x/j
  - Eplérénone 25 mg 1x/j
  - Furosémide 40 mg 1x/j
  - Atorvastatine 10 mg 1x/j
- Quelle molécule serait la plus appropriée ?
  1. Allopurinol
  2. Ibuprofène
  3. Prednisone
  4. Colchicine

# Éviter les facteurs aggravants

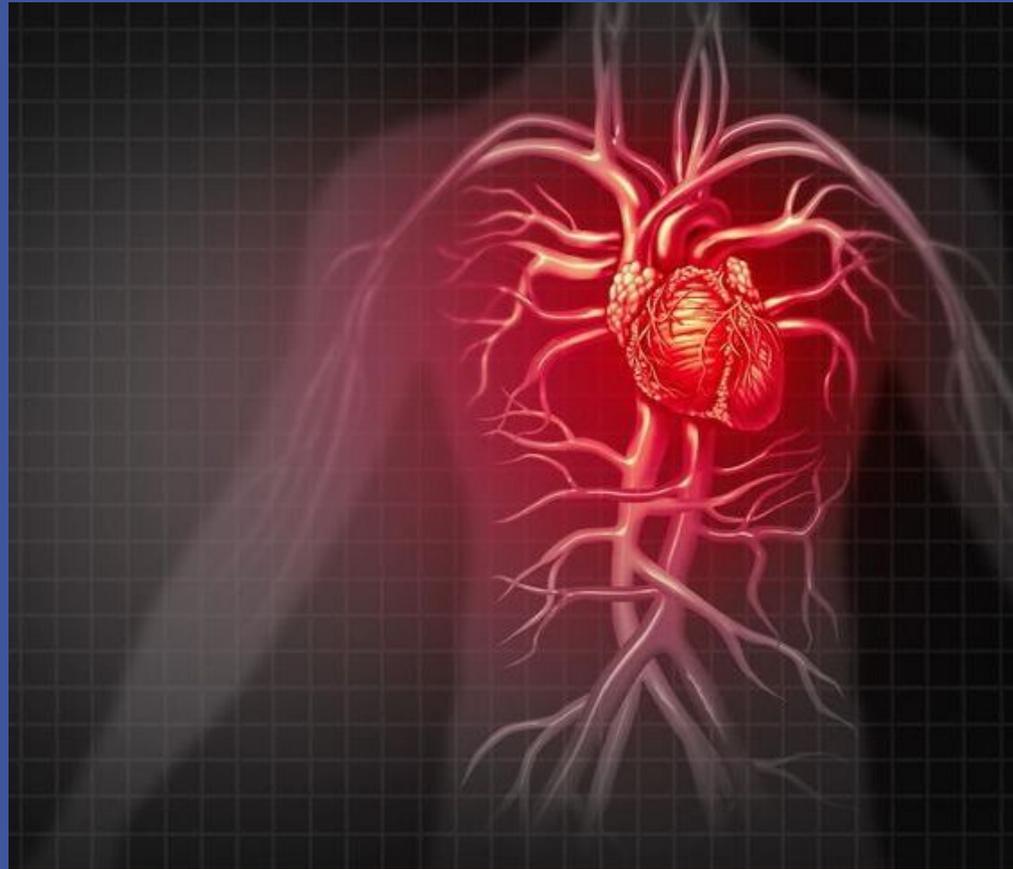
- Médicaments à éviter ou à utiliser avec précaution en IC (exemples sélectionnés)
  - AINS, corticostéroïdes, thiazolidinediones
  - Anti-arythmiques (sauf amiodarone)
  - BCC (diltiazem, vérapamil)
  - Attention aux médicaments  $\uparrow$   $K^+$  (ex: triméthoprime)
  - Attention aux interactions avec digoxine



# INSUFFISANCE CARDIAQUE À FRACTION D'ÉJECTION PRÉSERVÉE

# Pas de traitement spécifique

- Souvent des femmes âgées avec ATCD d'hypertension artérielle
- **Aucun** traitement n'a démontré une réduction du taux de mortalité et de morbidité chez les patients avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée
- Recommandations :
  - Contrôler les facteurs de risques potentiellement étiologique (hypertension artérielle, maladie coronarienne, fibrillation auriculaire, etc.
  - Traiter les symptômes avec des diurétiques

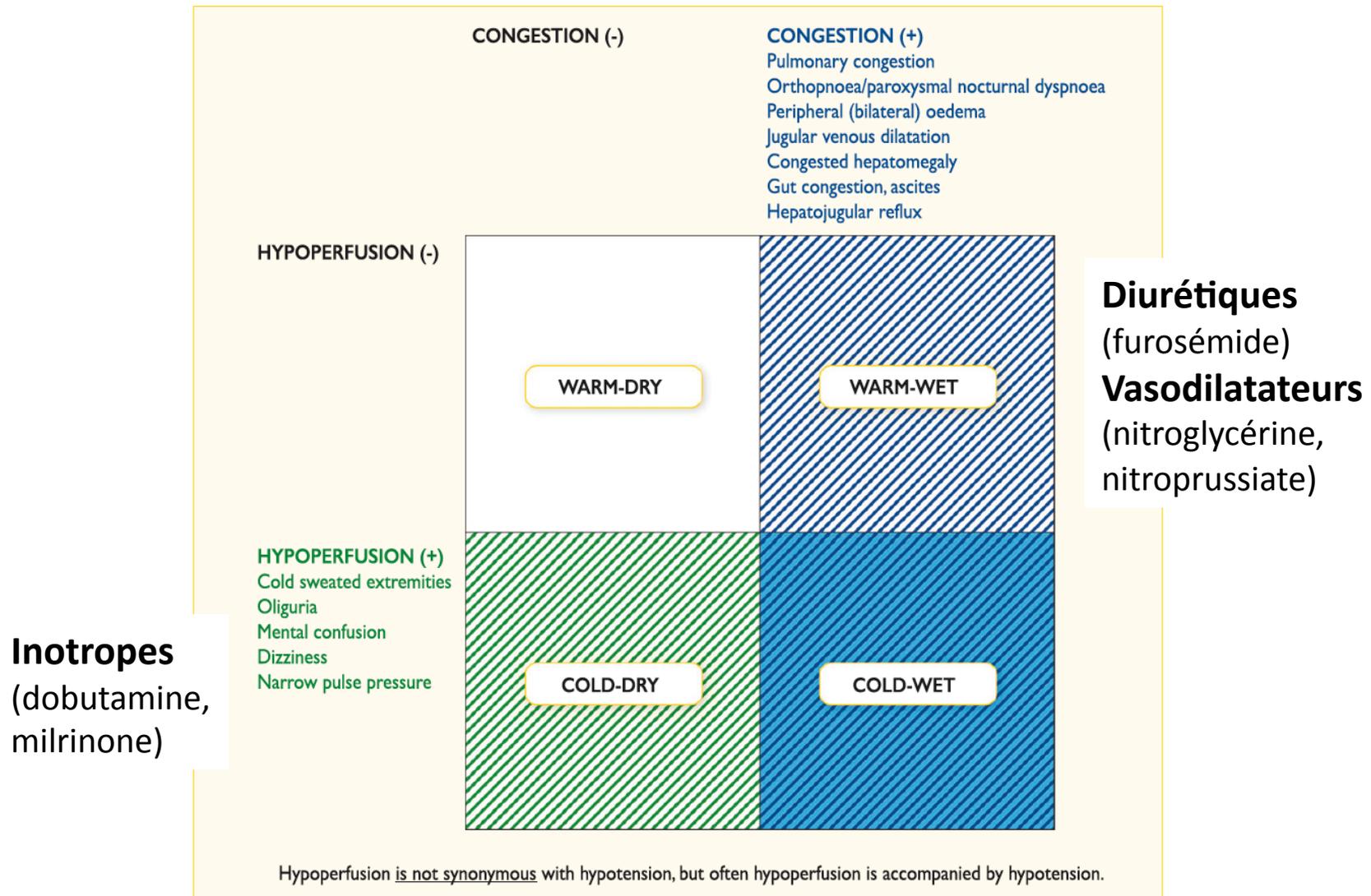


# DÉCOMPENSATION CARDIAQUE

# Définition

- Épisode caractérisé par l'exacerbation ou l'apparition de nouveaux signes/symptômes d'insuffisance cardiaque (dyspnée, fatigue, oedème) menant à une hospitalisation ou une visite non prévue à une clinique médicale
- Augmente la mortalité
- Augmente les ré-hospitalisations

# Présentation clinique



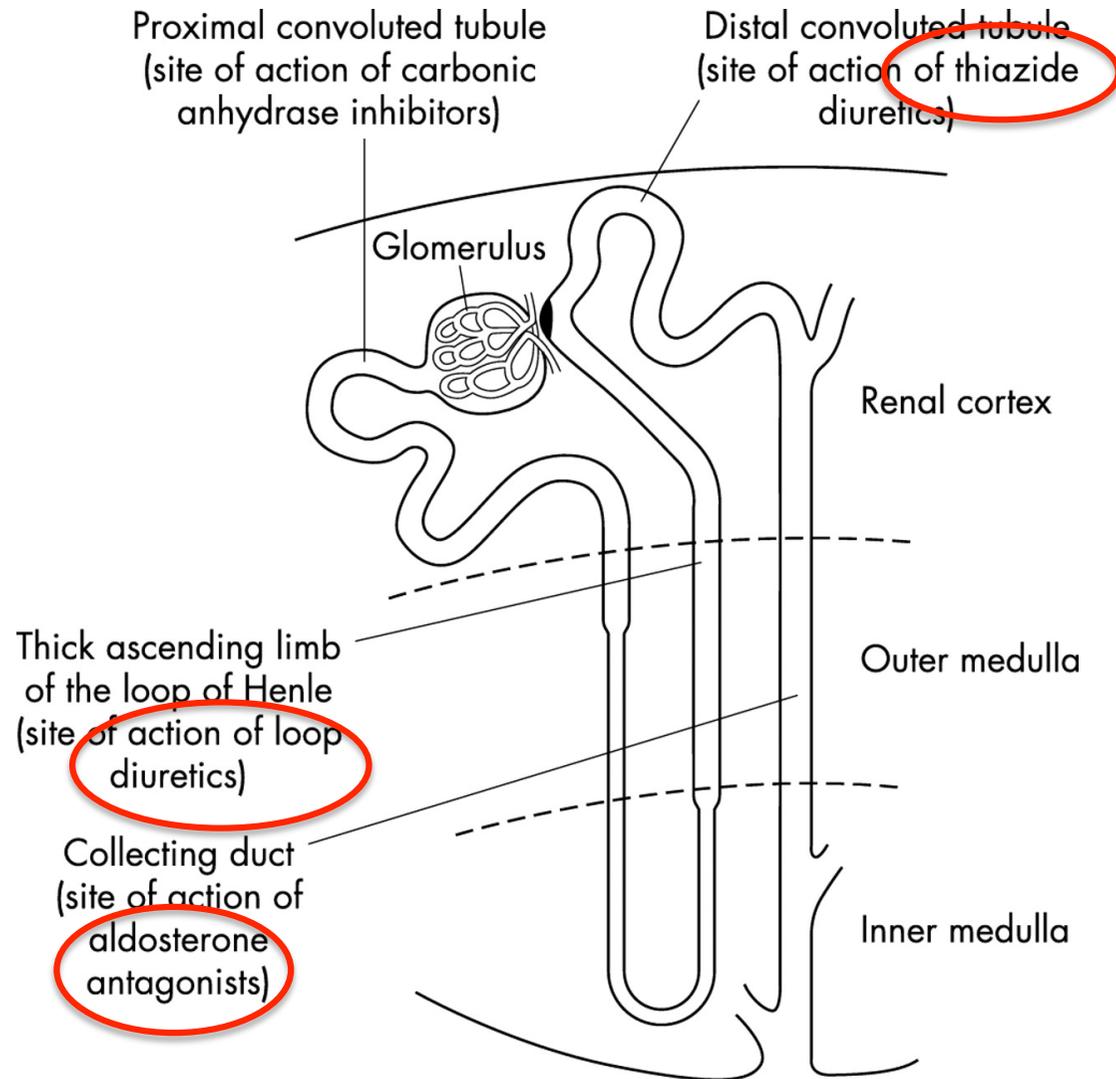
# Diurétiques

- Pierre angulaire du traitement de l'IC décompensée avec signes de surcharge/ congestion
  - Augmentent l'excrétion rénale d'eau et sel
  - Effet vasodilatateur direct
- Efficaces rapidement pour ↓ congestion pulmonaire et systémique (diminuent dyspnée et oedème)
- ↓ pré-charge
- Peut causer insuffisance rénale aiguë, hypotension et hypokaliémie

# Diurétiques de l'anse

- Furosemide: le plus utilisé en première ligne
- Posologie
  - 2 fois la dose de maintien, puis ajuster
  - Voie intraveineuse (absorption PO altérée)
- En cas de résistance aux diurétiques de l'anse
  - Synergie avec thiazides, donner 30 minutes avant

# Résistance aux diurétiques



# Diurétiques de l'anse

- Furosemide: le plus utilisé en première ligne
- Dose: minimale efficace
  - Si naïf: 2 fois la dose de maintien
- En cas de résistance aux diurétiques de l'anse
  - Synergie avec thiazides, donner 30 minutes avant
  - Très efficace ! Attention hypokaliémie, IRA ou hypovolémie
  - Métolazone, éventuellement hydrochlorothiazide

**MERCI**