

Association aténolol/nifédipine: efficacité et tolérance d'une bithérapie synergique à faibles doses dans le traitement de l'hypertension artérielle

A. Krivitzky, G. Nguyen, Y. Gaudouen, M. Legrand et R. Cohen

Service d'Endocrinologie et de Médecine Interne, Hôpital Avicenne, Bobigny, France

Abstract

Atenolol/Nifedipine Combination: Efficacy and Tolerability of Low Dose Synergistic Bitherapy for the Treatment of Arterial Hypertension

During recent decades, undeniable progress has been made with regard to the management of arterial hypertension. Larger numbers of patients are aware they have hypertension, receive treatment and benefit from this therapy. Furthermore, significant reductions have been observed in morbidity and mortality resulting from cardiovascular diseases.

The objectives of hypertension treatment have been formulated on the basis of results of extensive epidemiological studies. Only a few patients receiving monotherapy actually achieve and maintain acceptable blood pressure levels. The complex pathogenesis of essential hypertension, the implications of nervous and humoral counter-regulatory effects, the heterogeneous character of individual responses to any given class of antihypertensive treatment and the onset of adverse effects all account for these failures. The search for a simple, effective and well-tolerated treatment based on a low dose combination of 2 classes of antihypertensive agents is consequently legitimate. The fixed combination of atenolol 50mg and sustained release nifedipine 20mg enables patients to benefit from the antihypertensive synergy of a β -blocker and a calcium antagonist (dihydropyridine). Several open-ended or double-blind, controlled studies have shown that this combination produces a more marked antihypertensive effect than the individual components used alone or other reference monotherapies. Furthermore, it has been shown that this effect persists throughout the entire 24-hour period; this has been confirmed by 24-hour blood pressure monitoring. Short and medium term tolerability is significantly improved: the side effects commonly associated with the 2 drugs when used alone are reduced with the combination formulation since the 2 active substances have different and complementary mechanisms of action. In addition, long term studies have shown that therapeutic efficacy and tolerability remain stable and have even been seen to improve over a 12-month period.

The fixed combination of atenolol-nifedipine has a role in strategies for the treatment of mild to moderate hypertension, particularly under the following conditions:

- when first-line monotherapy has failed to attain specific clearly defined

objectives, including stabilised blood pressure levels together with acceptable tolerability

- when patient compliance is jeopardised as a result of undesirable side effects
- when the vascular burden is aggravated through lack of attention to individual risk factors in hypertensive patients.

In more serious forms of hypertension, the atenolol-nifedipine combination can replace sequential monotherapies or other combination treatments that have failed to comply with the various criteria of therapeutic efficacy.

Controlling arterial hypertension commonly requires polytherapy with 3 or even 4 different drugs in conjunction with particularly strict rules governing hygiene and diet. The addition of the fixed combination of atenolol-nifedipine simplifies the treatment of patients with arterial hypertension by limiting the daily doses and reducing laboratory monitoring.

Résumé

Les objectifs du traitement de l'hypertension artérielle (HTA) ont été précisés d'après les résultats des grandes enquêtes épidémiologiques. Seule une minorité de patients sous monothérapie atteint et se maintient à un niveau souhaitable de pression artérielle. La pathogénie complexe de l'HTA essentielle, la mise en jeu de contre-régulations nerveuses et humorales, l'hétérogénéité de la réponse individuelle à une classe donnée d'antihypertenseurs, et la survenue d'effets secondaires, expliquent ces échecs et justifient la recherche d'une thérapeutique simple, efficace et bien tolérée par l'association de deux classes d'antihypertenseurs à dose faible. L'association fixe d'aténolol 50mg à la nifédipine à libération prolongée 20mg (A50/N20) permet de bénéficier de l'effet antihypertenseur synergique d'un β -bloquant et d'un inhibiteur calcique (dihydropyridine). Plusieurs études en ouvert ou contrôlées en double aveugle ont montré que l'association possédait un effet antihypertenseur plus marqué que ses composants séparés ou que d'autres monothérapies de référence; que l'effet se maintenait au long du nycthemère, notamment au cours des mesures ambulatoires sur 24 heures; que les effets indésirables habituellement observés avec chacune des monothérapies étaient diminués avec l'association de ces deux principes actifs ayant des modes d'action différents et complémentaires; enfin que l'efficacité thérapeutique et la tolérance se maintenaient ou s'amélioraient lors d'études à long terme menées sur 12 mois.

L'association A50/N20 s'inscrit dans la stratégie thérapeutique de l'HTA légère à modérée dès lors qu'une monothérapie de première intention ne répond pas aux critères stricts d'équilibre tensionnel, de tolérance, compromet l'observance par des effets secondaires ou enfin agrave le fardeau vasculaire par la non prise en compte des facteurs de risque personnels des sujets hypertendus. Dans l'HTA plus sévère l'association A50/N20 peut permettre de remplacer des monothérapies séquentielles ou des associations ne répondant pas aux critères d'efficacité thérapeutique.

Les moyens du traitement antihypertenseur doivent plus que jamais être envisagés dans le cadre d'objectifs strictement définis: normalisation réelle des chiffres tensionnels systoliques et diastoliques,

prise en compte des facteurs de risque qu'il faut réduire par le traitement: traitement simple, efficace, bien toléré, peu coûteux, l'objectif général étant, grâce à l'observance d'un tel traitement, d'améliorer le

pronostic vasculaire de l'hypertendu, ce qui n'a, jusqu'ici, été obtenu que partiellement.

Dans le cadre de la stratégie antihypertensive, la place des associations fixes d'antihypertenseurs se dégage progressivement à partir des données épidémiologiques, des essais cliniques contrôlés et des recommandations des consensus successifs. Dans cet arsenal thérapeutique, la place de l'association fixe aténolol/nifédipine doit être précisée.

1. Les exigences du contrôle de la pression artérielle

D'indéniables progrès ont été réalisés dans la prise en charge de l'hypertension artérielle (HTA) dans les dernières décennies. Davantage de patients se savent hypertendus, sont traités, et le sont de façon efficace.^[1] Ce progrès s'est accompagné d'une réduction sensible de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire, avec une diminution des accidents vasculaires cérébraux et coronariens, de l'insuffisance cardiaque, de la progression de l'insuffisance rénale et de toutes les causes de mortalité.^[2,3] Cet effet sur la morbidité cardiovasculaire est encore plus net chez les personnes âgées.^[4]

Cependant, le récent rapport du Joint National Committee (JNC VI) indique un tassement depuis 1994 dans les progrès observés vis-à-vis de la morbi-mortalité des hypertendus.^[2]

Ces difficultés semblent trouver leur origine non seulement dans les problèmes spécifiques de prise en charge de certaines catégories de populations, mais surtout dans l'absence de normalisation réelle de la pression artérielle (PA), en dépit des recommandations déjà édictées par l'OMS^[5] et le précédent JNC.^[6] L'objectif rappelé par le JNC VI^[2] est d'obtenir des chiffres normaux de PA (= 130/85mm Hg). Tous les moyens pour y parvenir seront mis en oeuvre selon une stratégie individualisée tenant compte des chiffres et de la stratification du risque vasculaire, lui-même déterminé non seulement par le niveau de PA, mais par la présence éventuelle de lésions des organes cibles, et d'autres facteurs de risque comme le tabac,

la dyslipidémie, le diabète. Sowers^[7] estime à approximativement 21% les sujets hypertendus, équilibrés, PA <140/90mm Hg, ce qui souligne le chemin à parcourir. Même si les résultats des divers essais de monothérapie ont montré des résultats plus optimistes, de l'ordre de 40 à 60% de normalisation tensionnelle par une monothérapie de première intention,^[8-12] leurs objectifs étaient moins ambitieux que les recommandations actuelles.

2. Les limites des monothérapies

Parmi ces études, celle de Materson et al.^[8] a comparé l'effet tensionnel à un an de 6 monothérapies et d'un placebo chez 1292 hommes (sujets de race noire = 48%) présentant une pression artérielle diastolique (PAD) entre 95 et 109mm Hg après washout sous placebo; la proportion globale d'équilibre sous monothérapie était de 42 à 59%; le placebo était efficace chez 25%: il existe donc 41 à 58% de sujets non équilibrés par une monothérapie. On devait noter l'écart entre le succès initial à 8 semaines (entre 54 à 75% de normalisation) et le résultat à un an (42 à 59%).

A plus long terme, la plupart des patients (60 à 70%) notamment âgés, prennent plus d'un médicament antihypertenseur.^[5]

L'échec relatif des monothérapies reflète la complexité de la maladie hypertensive et la difficulté d'y répondre par un seul médicament, notamment par la mise en jeu de mécanismes de contre-régulation.

L'HTA essentielle doit en effet être considérée comme un syndrome associant des anomalies génétiques et des anomalies acquises parmi lesquelles on peut citer:

- des altérations membranaires qui s'expriment par des perturbations des échanges ioniques touchant le transport du sodium, du potassium, du calcium et du magnésium
- des modifications de la structure et de la fonction vasculaire telle une hypertrophie et une hyperplasie des cellules musculaires lisses ou l'influence de diverses substances biologiques

- notamment l'angiotensine, les catécholamines, aboutissant à un remodelage vasculaire^[13]
- des altérations métaboliques, telles que dyslipidémie [élévation du cholestérol-LDL, baisse du HDL, hypertriglycéridémie, élévation de la lipoprotéine (a)], insulinorésistance, hyperinsulinisme, obésité de type androïde.^[14,15]

Face à cette complexité, l'antihypertenseur idéal selon Houston,^[16] devrait:

- être efficace en monothérapie chez plus de 50% des patients
- contrôler l'hypertension sur 24 heures
- être administré en une seule prise quotidienne
- réduire les résistances périphériques, améliorer la compliance vasculaire, préserver le débit cardiaque et la perfusion des organes vitaux
- ne pas engendrer d'échappement ni de stimulation réflexe conduisant à une hypervolémie ou une vasoconstriction
- avoir des effets métaboliques favorables ou au moins non défavorables
- faire régresser les altérations des muscles lisses, l'hypertrophie ventriculaire gauche
- ne pas altérer la capacité d'effort
- avoir le moins d'effets secondaires possible permettant une bonne qualité de vie
- ne pas avoir d'incidence délétère sur les pathologies associées
- avoir un faible coût direct et indirect.

La longueur de cette liste indique à l'évidence l'absence de monothérapie idéale, et sans doute d'un traitement pharmacologique idéal de l'HTA.

Si chacune des grandes classes recommandées en monothérapie de première intention dans l'HTA^[2,5,6] peut répondre à la majorité de ces critères, chacune est susceptible d'avoir un ou plusieurs effets délétères sur les paramètres des facteurs de risque.^[16]

Dans cette logique se pose le problème des associations thérapeutiques, dès lors que la prescription d'une monothérapie ne suffit pas à normaliser les chiffres tensionnels, qu'elle n'est pas parfaite-

ment supportée et/ou qu'elle entretient à long terme un ou plusieurs facteurs de risque.

3. Les associations thérapeutiques

3.1 Intérêt des associations

Justifier la prescription de l'association d'antihypertenseurs à dose fixe fait appel à la notion d'un effet additif de deux classes différentes utilisées simultanément, et à celle de la diminution des effets secondaires provoqués par chacune de ces classes utilisées seules. Il existe une hétérogénéité des réponses à un traitement en monothérapie. Les études en crossover démontrent que les patients qui répondent à une classe thérapeutique ne répondent pas nécessairement à une classe différente.^[17,18] Un contrôle efficace pourra être obtenu sur une proportion plus élevée de patients, en utilisant de petites doses de deux médicaments ayant des points d'impact différents sur la PA. D'autre part, l'association thérapeutique pourra surmonter les mécanismes de contre-régulation stimulés par l'usage d'une classe utilisée seule. On sait ainsi que la déplétion sodée, induite par les diurétiques, stimule le système rénine/angiotensine/aldostérone et la réponse sympathique; les vasodilatateurs stimulent le système sympathique et le système rénine/ angiotensine et favorisent une expansion volémique. Cette action est partagée par les inhibiteurs calciques d'action rapide. Les inhibiteurs calciques d'action plus lente stimulent dans une moindre mesure le tonus sympathique. Contrairement aux vasodilatateurs directs, ils n'élèvent pas la volémie en réponse à une réduction de PA provoquée par les β-bloquants.^[19]

L'utilisation de doses faibles de deux antihypertenseurs, de mode d'action différent, peut permettre de diminuer les effets secondaires dose-dépendants. Fagan^[20] a montré qu'avec une dose faible du médicament A, un effet thérapeutique incomplet est obtenu avec peu d'effets secondaires. Augmenter la dose conduirait à une moins bonne tolérance. Ajouter un médicament B à faible dose ayant ses effets secondaires propres minimes,

conduira à une meilleure efficacité, en préservant une tolérance correcte.

3.2 L'association aténolol/nifédipine à dose fixe

L'association d'un β -bloqueur à un inhibiteur calcique permet un effet synergique sur la PA, le β -bloqueur réduisant le débit cardiaque, le tonus sympathique, l'activité rénine et l'inhibiteur calcique diminuant le flux entrant de calcium résultant en une vasodilatation et une baisse des résistances périphériques: la PA est réduite par ces effets synergiques sans tachycardie réflexe, avec préservation de la compliance du ventricule gauche, de l'index cardiaque, de la fraction d'éjection de repos.^[19] Certains effets secondaires propres aux β -bloquants (bradycardie, fatigabilité), aux inhibiteurs calciques (céphalées, tachycardie) peuvent donc être atténués. Ces effets favorables sont reconnus essentiellement à l'association β -bloquant/dihydropyridine. Les résultats de notre étude sur l'association fixe aténolol/nifédipine sont développés plus loin. L'étude de Dahlöf et al. comparant l'efficacité et la tolérance de l'association félodipine/métoprolol a montré un meilleur contrôle par l'association que par chacune des monothérapies.^[21]

Parmi toutes les possibilités d'association, entre les grandes classes d'antihypertenseurs, l'OMS cite l'association β -bloquant/inhibiteur calcique (dihydropyridine)^[5] qui s'appuie sur une complémentarité d'action et la limitation des mécanismes de contre-régulation de chaque composant par l'autre.

La complexité des facteurs de régulation de la PA, leur interconnexion et le caractère pluri-factoriel de l'HTA rendent donc logique une association thérapeutique combinant des mécanismes d'action différents et complémentaires. L'association d'un inhibiteur des canaux calciques de la famille des dihydropyridines et d'un β -bloquant est logique et apporte une synergie thérapeutique avec une meilleure tolérance.

Cette association à dose fixe et posologie faible pourra donc être recommandée dès qu'une mono-

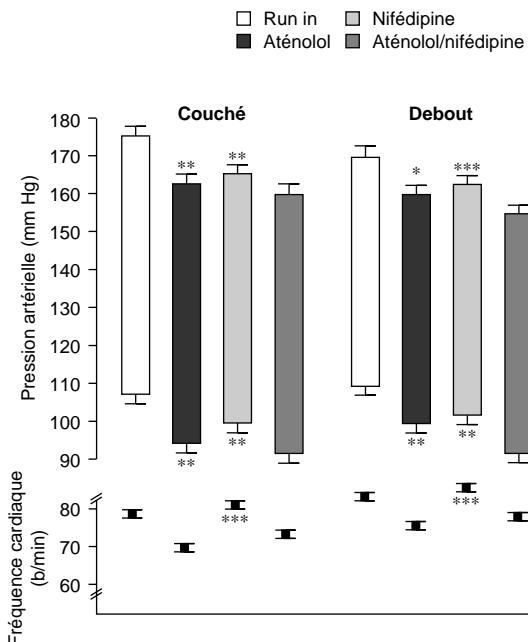


Fig. 1. Effets sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque de la nifédipine à libération prolongée (LP) [2 × 20 mg/jour], de l'aténolol (50 mg/jour) et de l'association aténolol 50mg/nifédipine LP 20mg (1 gélule par jour) administrées pendant 4 semaines chez des patients ayant une hypertension artérielle légère à modérée.^[22] * p < 0,03; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

thérapie de première intention par l'une de ces deux classes, aura été incomplètement efficace ou insuffisamment tolérée. On sait en effet qu'après échec au moins partiel d'une monothérapie, il est légitime d'associer une deuxième monothérapie de classe différente, et que ceci permet souvent un meilleur contrôle avec des doses moindres.^[2,5,6]

4. Efficacité

4.1 Efficacité clinique de l'association aténolol/nifédipine

L'association fixe entre un β -bloquant et un inhibiteur calcique est une gélule contenant l'aténolol à 50mg et la nifédipine LP à 20mg.

L'efficacité synergique antihypertensive avec une gélule par jour a été démontrée dans l'étude d'Anderton et al.^[22] randomisée en double aveugle,

Tableau I. Principales études ouvertes sur l'efficacité de l'association aténolol/nifédipine

Références	Nombre de patients	Patients à l'inclusion	Durée du traitement	Posologie (mg/jour)	Réduction moyenne de PA
Haegerty et al. ^[23]	173	Non répondeurs à A50 ou N40	8 semaines (n = 149)	A50/N20	-6/-4mm Hg par rapport à la monothérapie initiale
Rees-Jones et Oliver ^[24]	310	Non répondeurs à A50	12 mois (n = 168)	A50/N20 (16% sous 2 prises par jour)	-19/-16mm Hg à 12 mois par rapport à A50 [91,9% de répondeurs (PAD ≤95mm Hg)]
Duckett et Cheadle ^[25]	30	Non répondeurs à A50; Sujets âgés (âge moyen 73 ans)	12 mois (n = 26)	A50/N20	-17/-4mm Hg après 11 mois par rapport à A50
Fell ^[26]	27	Sujets âgés (âge moyen 71 ans)	12 mois (n = 21)	A50/N20	-32/-21mm Hg à 12 mois

A50/N20 = association fixe d'aténolol 50mg et de nifédipine à libération prolongée 20mg; **PA** = pression artérielle; **PAD** = pression artérielle diastolique.

croisée, chez 81 patients ayant une HTA légère à modérée, traités soit par l'association fixe, soit par aténolol (50mg par jour) ou par nifédipine LP (2 × 20mg par jour) pendant un mois. Les trois traitements s'étaient avérés efficaces pour abaisser les chiffres de PA. La baisse de la PA avec l'association aténolol 50mg/nifédipine LP 20mg, 24 heures après la prise, s'était montrée significativement

plus importante que celle induite par l'aténolol 50mg 24 heures après la prise et la nifédipine LP 20mg 12 heures après la prise du deuxième comprimé (fig. 1).

D'autres études en ouvert et contrôlées ont confirmé la plus grande efficacité antihypertensive de l'association fixe par rapport à chacun de ses composants (tableaux I et II).

Tableau II. Principales études contrôlées sur l'efficacité de l'association aténolol/nifédipine

Références	Nombre de patients	Méthodologie	Traitement de run in (durée)	Traitements randomisés (durée)	Réduction moyenne de PA
Köhler et al. ^[27]	153	R, DA, parallèle	A50 (1 mois)	A50 (n = 75) A50/N20 (n = 78) [3 mois]	A50/N20: -10/-7mm Hg à 3 mois vs A50 (p < 0,001) [79% de répondeurs sous A50/N20 à 3 mois (PA <160/95mm Hg)]
Maclean et al. ^[28]	25	R, DA, croisé	A100 (1 mois)	A50 (2 prises/jour) A50/N20 (2 prises/jour) A50/N40 (2 prises/jour) [1 mois]	A100: -4/0mm Hg 2 × A50/N20: -17/-9mm Hg 2 × A50/N40: -16/-7mm Hg
Stanley et al. ^[29]	69	R, DA, croisé	Aucun	N20 (2 prises/jour) A50 (2 prises/jour) A50/N20 (2 prises/jour) [3 mois]	2 × N20: -13,2/-10,1mm Hg 2 × A50: -20,2/-15,4mm Hg 2 × A50/N20: -28,2/-19,2mm Hg 12-15 heures après la prise (3 mois)
Smith et al. ^[30]	30	R, DA, croisé washout intermédiaire	Placebo (2 semaines)	N20 (2 prises/jour) A50 A50/N20 (1 mois)	2 × N20: -20/-14mm Hg A50: -22/-14mm Hg A50/N20: -29/-20mm Hg
Legrand et al. ^[31]	53	R, ouvert, parallèle	2 × N20 (2 semaines)	N20 (2 prises/jour) A50/N20 (1 mois)	2 × N20: -13/-12mm Hg A50/N20: -17/-13mm Hg

A50 = aténolol 50mg; **A100** = aténolol 100mg; **DA** = double aveugle; **N20** = nifédipine à libération prolongée (LP) 20mg; **A50/N20** = association fixe d'aténolol 50mg et de nifédipine LP 20mg; **PA** = pression artérielle; **R** = randomisée.

Tableau III. Résultats après 4 semaines de traitement randomisé. Pression artérielle et fréquence cardiaque mesurées 12 heures après la prise médicamenteuse de la veille au soir et 3 heures après la dernière prise (moyenne de 2 lectures pour les PAS et les PAD) [d'après Legrand et al.,^[31] avec autorisation]

	Groupe A50/N20 (n = 23)		Groupe N20 (n = 30)	
	moyenne ± écart type	valeurs extrêmes	moyenne ± écart type	valeurs extrêmes
12ème heure				
PAS (mm Hg)	148 ± 13*	130 - 185	156 ± 14	120 - 182
PAD (mm Hg)	87 ± 6	77 - 102	89 ± 8	70 - 110
FC (b/min)	65 ± 8**	52 - 82	76 ± 11	51 - 100
3ème heure				
PAS (mm Hg)	144 ± 15	117 - 180	151 ± 14	120 - 177
PAD (mm Hg)	84 ± 8	72 - 100	86 ± 7	72 - 98
FC (b/min)	65 ± 9**	58 - 85	76 ± 11	58 - 108

A50/N20 = association fixe d'aténolol 50mg + nifédipine à libération prolongée (LP) 20mg, une gélule par jour; FC = fréquence cardiaque; N20 = nifédipine LP 20mg, deux fois par jour; PAD = pression artérielle diastolique; PAS = pression artérielle systolique.

* p < 0,05; ** p < 0,001.

4.2 Efficacité chez les non répondeurs à une monothérapie

Chez les patients non répondeurs à une monothérapie par la nifédipine LP 20mg à deux prises par jour, l'association aténolol 50mg/nifédipine LP 20mg apporte une efficacité supplémentaire. L'étude multicentrique réalisée par Steichele^[32] en double aveugle randomisée en trois groupes parallèles chez 558 patients ayant une HTA légère à modérée (90mm Hg ≤ PAD ≤ 120mm Hg) a montré, chez les non répondeurs à la nifédipine LP 20mg × 1/jour, que l'association a une efficacité antihypertensive supérieure à l'aténolol 100 mg/jour et à la nifédipine LP 20mg × 2/jour. Après 8 semaines de traitements randomisés, le pourcentage de répondeurs [définis par une PAD ≤ 95mm Hg et une pression artérielle systolique (PAS) ≤ 160mm Hg] était plus important dans le groupe traité par l'association (78%) que dans le groupe sous aténolol 100mg (69%) et dans le groupe sous nifédipine LP 20mg × 2 (62%).

L'étude française Parthénon de Legrand^[31] a démontré une efficacité supérieure sur la PAS de l'association aténolol 50 mg/nifédipine LP 20mg comparée à la nifédipine LP 20mg × 2/jour chez les non répondeurs à cette même monothérapie (tableau III).

Chez les patients non répondeurs à aténolol 50 mg/jour^[27] ou à aténolol 100 mg/jour,^[28] l'association aténolol 50mg/nifédipine LP 20mg en une

prise ou en deux prises par jour apporte une efficacité supplémentaire (tableau II).

4.3 Efficacité sous activation du tonus sympathique (exercice)

Chez les patients hypertendus, la vasodilatation due à la nifédipine agit de manière synergique avec l'aténolol pour s'opposer à l'élévation de la PA induite par la stimulation sympathique lors d'un effort physique.

Chez 30 patients ayant une HTA légère à modérée, après une période initiale sous traitement par l'aténolol 50 mg/jour, l'association aténolol 50mg/nifédipine LP 20mg a montré une efficacité supérieure à l'aténolol 100 mg/jour lors des exercices dynamiques et isométriques et lors du test au froid (tableau IV).^[33]

Vis-à-vis de l'augmentation de la PA après un exercice physique (test sur tapis roulant effectué 24 heures après la dernière prise journalière), l'association aténolol 50mg/nifédipine LP 20mg s'est montrée plus efficace que l'éналapril à 20 mg/jour et que l'aténolol à 100 mg/jour.^[34]

4.4 Efficacité contre des monothérapies de référence

L'efficacité antihypertensive de l'association aténolol 50mg/nifédipine LP 20mg a été comparée à celle d'un vasodilatateur comme un inhibiteur de l'enzyme de conversion, l'éNALAPRIL et à l'aténolol

Table IV.
Permission not given for electronic version.

100 mg/jour dans un essai en double aveugle en crossover après une période de washout sous placebo de 4 semaines, portant sur 63 patients.^[34] La PA a été mesurée en ambulatoire sur 24 heures et en clinique 24 heures après la dernière prise des médicaments. Les résultats ont montré une efficacité supérieure de l'association par rapport à l'éналapril et à l'aténolol seul (tableau V).

Dans une étude randomisée en double aveugle, 78 patients avec une HTA légère à modérée ont reçu soit l'association aténolol 50mg/nifédipine LP 20mg à une prise par jour, soit la nitrendipine 20mg pendant 4 semaines après un washout sous placebo de 2 semaines. Dans le groupe traité par l'association, la baisse tensionnelle évaluée en mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) sur 24 heures a été, pour la PA diurne, de -20,4/-13,9mm Hg, nocturne de -13,8/-9,4mm Hg et sur

24 heures de -17,2/-11,7mm Hg. Dans le groupe nitrendipine, cette baisse tensionnelle a été respectivement de -10,2/-6,6mm Hg, de -6,3/-2,6mm Hg et de -8,2/-4,7mm Hg. Le taux de répondeurs (défini par une baisse de la PAD clinique de 5mm Hg ou une PAD <84mm Hg) a été de 91,7% dans le groupe sous l'association et de 53% dans le groupe nitrendipine.^[35]

4.5 Efficacité à long terme

Plusieurs études en ouvert sur 12 mois ont montré sur un grand nombre de patients un contrôle tensionnel à long terme sans échappement thérapeutique. La réduction tensionnelle observée à un an de traitement a été de -18/-16mm Hg et le taux de répondeurs (PAD <95mm Hg) a été très élevé. L'efficacité maximale à long terme est ob-

Tableau V. Valeurs de la pression artérielle mesurée en continu par MAPA après 4 semaines de traitement par l'aténolol, l'éNALAPRIL ou l'association aténolol 50mg/nifédipine à libération prolongée 20mg (A50/N20) [d'après Jackson et al.,^[34] avec autorisation]

	Aténolol 50mg	Enalapril 20mg	A50/N20
PAS avant la prise quotidienne (mm Hg)	144	148	146
PAS moyenne sur 24h (mm Hg)	139 ^a	143	136 ^b
SSC de PAS (Δ) [*]	-3,9	-3,6	-7,6
PAD avant la prise quotidienne (mm Hg)	89 ^c	93	91
PAD moyenne sur 24h (mm Hg)	85 ^d	89	84 ^e
SSC de PAD (Δ) [*]	-3,0	-2,8	-6,0 ^f
% de patients ayant une PAD \leq 95mm Hg	80	63	82

a Différence statistiquement significative entre aténolol et éNALAPRIL ($p = 0,05$).

b Différence statistiquement significative entre éNALAPRIL et A50/N20 ($p = 0,0003$).

c Différence statistiquement significative entre aténolol et éNALAPRIL ($p = 0,02$).

d Différence statistiquement significative entre aténolol et éNALAPRIL ($p = 0,0009$).

e Différence statistiquement significative entre éNALAPRIL et A50/N20 ($p < 0,0001$).

f Différence statistiquement significative entre éNALAPRIL et A50/N20 ($p < 0,05$).

MAPA = mesure ambulatoire de la pression artérielle; **PAD** = pression artérielle diastolique; **PAS** = pression artérielle systolique.

*Variation (Δ) de la surface sous la courbe (SSC) de la pression artérielle par rapport à l'enregistrement effectué avant traitement.

tenue dès la troisième semaine et se maintient jusqu'au douzième mois. Dans l'étude de Liebau et al.,^[36] la PA est passée de 171/98mm Hg avant traitement à 149/88mm Hg à trois semaines, 145/87mm Hg à deux mois et 145/86mm Hg à douze mois de traitement par l'association (n = 83).

4.6 Efficacité sur 24 heures

Les études conduites par MAPA ont confirmé l'efficacité de l'association pendant la totalité du nycthémère.

Dans l'étude française de Chau et al.^[37] contre placebo, 57 patients ayant une HTA légère à modérée ont reçu pendant un mois soit l'association aténolol 50mg/nifédipine LP 20mg soit un

placebo. La PA et la fréquence cardiaque ont été enregistrées en continu sur 24 heures (MAPA), à raison de 3 mesures par heure le jour et 1 mesure de nuit avant la mise sous traitement randomisé et à la fin des 4 semaines de traitement.

La pression artérielle ambulatoire était significativement plus basse aux différents moments de la journée dans le groupe traité par l'association que dans le groupe placebo. L'effet le plus important a été observé entre 10 et 17 heures.

Dans une deuxième étude, après une période initiale sous placebo, 28 patients ayant une HTA légère à modérée ont été randomisés pour recevoir, selon un schéma en crossover, soit l'association, soit l'aténolol 50 mg/jour, soit la nifédipine LP

Table VI.

Permission not given for reprints or electronic version.

Tableau VII. Nombre de patients ayant présenté des effets indésirables au cours des études cliniques effectuées à la posologie de 1 gélule par jour de l'association aténolol 50mg/nifédipine à libération prolongée (LP) 20mg (A50/N20)

	Nombre de patients (durée)	Avant traitement	Aténolol 50mg	Nifédipine LP (20mg × 2)	A50/N20
Anderton et al. ^[22]	81 (4 semaines)	81	81	81	81
Céphalées		12	6	16	11
Œdèmes périphériques				5	1
Flush et sueurs		1	2	20	8
Fatigue		3	5	2	4
Sensations de vertige		9	1	2	3
Smith et al. ^{[30]a}	28 (4 semaines)	28	28	28	28
Céphalées		8	4	14	6
Œdèmes périphériques				1	
Flush et sueurs				1	1
Fatigue			3		1
Sensations de vertige		2			1
Köhler et al. ^[27]	153 (3 mois)		(75)		(78)
Céphalées			8		13
Fatigue			4		10
Œdèmes périphériques			1		8

a La posologie pouvait être doublée après 2 semaines de traitement.

2 × 20 mg/jour pendant 4 semaines, les posologies pouvant être doublées à 2 semaines en fonction du contrôle clinique de la PA.^[30] Avant et au terme de chaque traitement, une MAPA sur 24 heures a été effectuée (tableau VI).

L'association aténolol 50mg/nifédipine LP 20mg et l'aténolol se sont montrés supérieurs à la nifédipine LP pour le contrôle des niveaux tensionnels diurnes.

L'étude contre l'aténolol 50mg et contre l'énelapril et l'étude contre un vasodilatateur comme la nitrendipine ont aussi montré une pression ambulatoire plus faible dans les groupes

traités par l'association.^[34,35] Dans les deux études, la tolérance de l'association aténolol/nifédipine a été meilleure ou équivalente.

Il apparaît que l'association aténolol/nifédipine LP à faible dose est plus efficace à court et moyen terme que ses composants séparés et que d'autres monothérapies de référence. Cet effet se maintient au long du nycthémère.

5. Tolérance de l'association aténolol/nifédipine

L'association aténolol/nifédipine combine deux principes actifs faiblement dosés et ayant des

Tableau VIII. Nombre de patients ayant déclaré un effet indésirable au cours de l'essai. Sur les 310 patients ayant participé à l'étude, 288 ont reçu l'association fixe d'aténolol 50mg et de nifédipine à libération prolongée (d'après Rees-Jones et Oliver,^[24] avec autorisation)

	Avant traitement	Période initiale ^a	Après 1 mois	Après 3 mois	Après 6 mois	Après 12 mois
Nombre de patients traités	310	260	255	244	227	214
Nombre d'effets indésirables:						
Sensations vertigineuses	22	9	11	4	5	4
Céphalées	43	19	14	7	4	0
Flush, sueurs	0	0	12	6	5	2
Œdèmes périphériques	1	3	8	10	10	6
Fatigue, asthénie	23	26	9	12	14	7
Nombre total d'effets indésirables (nombre relatif en % ^b)	89 (29)	57 (22)	54 (21)	39 (16)	38 (17)	19 (9)

a Période initiale sous traitement par l'aténolol seul.

b Nombre d'effets indésirables rapporté à 100 patients.

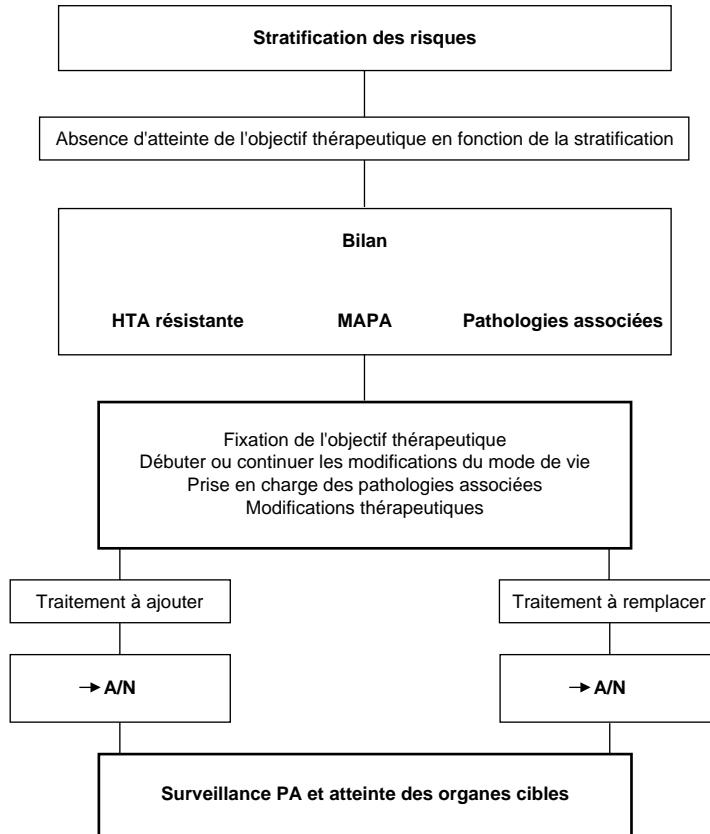


Fig. 2. Algorithme de prise en charge d'un patient hypertendu en médecine spécialisée [d'après le Joint National Committee (JNC VI)^[2] et ANDEM^[38]]. A/N = aténolol/nifédipine; HTA = hypertension artérielle; MAPA = mesure ambulatoire de la pression artérielle; PA = pression artérielle.

modes d'actions différents et complémentaires. Il en résulte que la tolérance à court et long terme est fortement améliorée. Les effets indésirables habituellement observés avec chacune des monothérapies, sont diminués avec l'association. L'aténolol s'oppose à la tachycardie et réduit les conséquences de la vasodilatation de la nifédipine. Cette dernière peut diminuer les conséquences d'une inhibition sympathique ou d'une activation sympathique réflexe de l'aténolol.

Les effets indésirables de l'association aténolol/nifédipine sont ceux classiquement décrits pour la classe des β -bloquants et pour la famille des dihydropyridines. Leur incidence à court terme est

rapportée dans le tableau VII regroupant l'ensemble des effets indésirables observés dans 3 essais.^[22,27,30]

L'importante étude de Rees-Jones et Oliver portant sur 310 patients^[24] a permis d'apprécier la tolérance à long terme de l'association aténolol/nifédipine. Parmi les patients qui ont participé à l'étude, 12% ont interrompu prématurément le traitement par l'association en raison d'effets indésirables. Le nombre d'effets indésirables rapportés par les patients a diminué au cours de l'étude (tableau VIII).

Chez le sujet âgé, la tolérance de l'association a été bonne avec quelques effets indésirables pouvant être en rapport avec un surcroît d'efficacité

antihypertensive en début de traitement. Chez 30 patients, âgés de 67 à 79 ans, 13% avaient signalés des effets indésirables dont les plus fréquents étaient des flush et des sueurs.^[25] Chez 27 sujets âgés, les effets indésirables ont été signalés principalement pendant les premières semaines de traitement,^[26] à type de sensation vertigineuse dans 22% des cas.

Dans aucune des études cliniques réalisées, il n'a été constaté de variation cliniquement significative des constantes biologiques.

6. Conclusion

6.1 La place de l'association aténolol/nifédipine dans la prise en charge de l'HTA

On peut individualiser trois situations cliniques dans la prise en charge d'un patient hypertendu:

- Deux situations en médecine générale
 - la prise en charge initiale d'un patient
 - la prise en charge d'un patient déjà traité
- Une situation en médecine spécialisée
 - la prise en charge d'une HTA compliquée ou résistante.

6.1.1 Algorithme de prise en charge d'une HTA

Le bilan d'une HTA nécessite une stratification des risques comprenant en plus du niveau de PA, une évaluation des risques cardiovasculaires associés et une recherche d'une atteinte des organes cibles.

Les associations conventionnelles de plusieurs classes thérapeutiques anti-hypertensives n'ont en principe pas leur place en première intention. L'utilisation d'une association fixe, à faible dose, telle aténolol 50mg et nifédipine LP 20mg, peut cependant y trouver sa place.

6.1.2 Algorithme en médecine spécialisée (fig. 2)

La prise en charge d'un patient hypertendu en milieu spécialisé nécessite parfois d'effectuer un bilan d'HTA résistante, d'éliminer un phénomène de la blouse blanche. Le contrôle de la PA fait souvent appel à une polythérapie (trithérapie, voire quadrithérapie) associée à des règles hygiéno-diététiques plus strictes. L'adjonction d'une asso-

ciation fixe aténolol/nifédipine permettra chez ces patients de simplifier le nombre de prises, de diminuer les bilans biologiques de surveillance et de contribuer ainsi à améliorer l'observance.

Références

1. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult US population: data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26: 60-9
2. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. NIH publication 98-4080, Nov 1997. *Arch Intern Med* 1997; 157 (21): 2413-46
3. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-45
4. MacMahon S, Rodgers A. The effect of blood pressure reduction in older patients: an overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 1993; 15: 967-78
5. Summary of 1993 World Health Organisation - International Society of Hypertension Guidelines for the management of mild hypertension. Subcommittee of WHO/ISH Mild Hypertension Liaison Committee. *BMJ* 1993; 307: 1541-6
6. The fifth report of the Joint National Committee on detection, evolution, and treatment of high blood pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993; 153 (2): 154-83
7. Sowers JR. A reappraisal of therapeutic issues in hypertension. *Am J Med* 1996; 101 (3A): 1-2
8. Materson BJ, Reda DL, Cushman WC, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med* 1993; 328: 914-21
9. Saunders E, Weir MR, Kong BW, et al. A comparison of the efficacy and safety of a β -blocker, a calcium channel blocker and a converting enzyme inhibitor in hypertensive block. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1707-13
10. The treatment of mild hypertension study. A randomized, placebo-controlled trial of a nutritional-hygienic regimen along with various drug monotherapies. The Treatment of Mild Hypertension Research Group. *Arch Intern Med* 1991; 151 (7): 1413-23
11. Wassertheil-Smoller S, Oberman A, Blaufox MD, et al. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management (TAIM) study: final results with regard to blood pressure, cardiovascular risk, and quality of life. *Am J Hypertens* 1992; 5 (1): 37-44
12. Philipp T, Anlauf M, Distler A, et al. Randomised, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nifedipine, and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HANE Study. *BMJ* 1997; 315: 154-9
13. Weber MA. Hypertension as a risk factor syndrome: therapeutic implications. *Am J Med* 1993; 94 Suppl. 4A: 24-31
14. Reaven GM. Treatment of hypertension: focus on prevention of coronary heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 537-40
15. Godeau T, Blanchard P, Krempf M. Insulinorésistance et hypertension artérielle [Insulin resistance and arterial hypertension]. *Ann Med Interne Paris* 1993; 144 (4): 227-8

16. Houston MC. New insights and approaches to reduce end-organ damage in the treatment of hypertension: subsets of hypertension approach. *Am Heart J* 1992; 123 (5): 1337-67
17. Materson BJ, Reda DJ, Preston RA, et al. Response to a second single antihypertensive agent used as monotherapy for hypertension after failure of the initial drug. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med* 1995; 155 (16): 1757-62
18. Atwood S, Bird R, Burch K, et al. Within-patient correlation between the antihypertensive effects of atenolol, lisinopril and nifedipine. *J Hypertens* 1994; 12: 1053-60
19. Epstein M, Bahris G. Newer approaches to antihypertensive therapy. Use of fixed dose combination therapy. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1969-78
20. Fagan TC. Remembering the lessons of basic pharmacology. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1430-1
21. Dahlöf B, Jönsson L, Borgholst O, et al. Improved antihypertensive efficacy of the felodipine-metoprolol extended-release tablet compared with each drug alone. *Blood Press Suppl* 1993; 1: 37-45
22. Anderton JL, Vallance BD, Stanley NN, et al. Atenolol and sustained release nifedipine alone and in combination in hypertension. *Drugs* 1988; 35 Suppl. 4: 22-6
23. Haegerty AM, Swales J, Baksi A, et al. Nifedipine and atenolol singly and combined for treatment of essential hypertension: comparative multicentre study in general practice in the United Kingdom. *BMJ* 1988; 296: 468-72
24. Rees-Jones DI, Oliver IM. A fixed combination of atenolol 50mg and nifedipine 20mg in the long term treatment of hypertension. *Acta Ther* 1990; 16: 151-62
25. Duckett GK, Cheadle B. Hypertension in the elderly: a study of a combination of atenolol and nifedipine. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 44: 52-4
26. Fell PJ. Long term treatment of hypertension in the elderly with a combination of atenolol and nifedipine. *Curr Med Res Opin* 1990; 12: 66-70
27. Köhler H, and the European Multicenter Study Group. Treatment of hypertension with a combination of nifedipine and atenolol compared with atenolol alone: preliminary report. *Drugs* 1988; 35 Suppl. 4: 27-8
28. Maclean D, Mitchell ET, Coulson RR, et al. Atenolol-nifedipine combinations compared to atenolol alone in hypertension: efficacy and tolerability. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25: 425-31
29. Stanley NN, Thirkettle JL, Varma MPS, et al. The efficacy and tolerability of atenolol, nifedipine and their combination in the management of hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 34: 543-8
30. Smith DHG, Neutel JM, Jankelow D, et al. A comparative study of atenolol, nifedipine and their combination in the treatment of hypertension. *S Afr Med J* 1991; 79: 12-5
31. Legrand M, Krivitzky A, et le Groupe d'Etude Parthénon. Antihypertensive effect of the fixed combination nifedipine sustained release 20mg + atenolol 50mg in partial responders to calcium channel blockers. Parthénon pilot study. *Curr Ther Res* 1996; 57: 723-34
32. Steichele C. Nif-Ten 50 in der kontrollierten Studie. *Munch Med Wochenschr* 1987; 129: 8-10
33. Franz IW, Ketelhut R, Behr U, et al. Antihypertensive Wirkung von Atenolol in unterschiedlicher Dosierung und in Kombination mit Nefidipin bei milder Hypertonie. *Med Welt* 1987; 38: 1270-6
34. Jackson G, Thirkettle JL, Taylor DJE, et al. A double-blind crossover trial of atenolol, enalapril and the fixed combination of atenolol and nifedipine in mild and moderate hypertension. *Br J Clin Pract* 1993; 47: 66-70
35. Von Cossel G, Wagner J, Wiese J, et al. Atenolol und Nifedipin retard versus Nitrendipin. *Nieren Hochdruckkr* 1996; 25 (8): 379-81
36. Liebau H, Fassl H, Riepl B. Allgemeines Krankenhaus Heidelberg, Hamburg, Medizinischen Hochschule, Luebeck and ICI-Pharma, West Germany. Behandlung der arteriellen Hypertonie mit einer Kombination von Atenolol 50mg und Nifedipin retard 20mg. Ergebnisse einer multizentrischen Praxisstudie. Ca++ Antagonisten und Beta-Rezeptorenblocker in der Behandlung von Hypertonie und koronarer Herzkrankheit; Berlin: 1985 May 17-18. *Nieren Hochdruckkr* 1986: 91-111
37. Chau NP, Chanudet X, Mestivier D, et al. Le placebo est-il nécessaire dans un essai clinique sur la pression artérielle ambulatoire? *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993; 86: 1263-6
38. Document ANDEM/Service des Références Médicales. Octobre 1997. Texte intégral accessible sur le site Internet de l'hôpital Broussais: <http://www.hbroussais.fr/ANDEMHTA/ANDEM.html>

Correspondance et réimpression: Pr A. Krivitzky, Service d'Endocrinologie et de Médecine Interne, Hôpital Avicenne, 125 rue de Stalingrad, 93000 Bobigny, France.