

# Intérêts pharmacologiques de l'association aténolol/nifédipine chez les patients hypertendus

A. Carré

Hôpital Cardiologique, Lille, France

## Abstract

### Pharmacological Role of the Atenolol/Nifedipine Combination in Hypertensive Patients

When used as first-line treatment, any monotherapy selected from one of the main classes of agents for the management of slight to moderate arterial hypertension cannot be expected to have a success rate exceeding 60%. However, this level of efficacy approaches 80% if two classes of antihypertensive drugs with complementary modes of action are combined – a notable example being the combination of a  $\beta$ -blocker, atenolol 50mg, and a calcium antagonist, sustained-release nifedipine 20mg. This fixed combination provides efficacy and tolerability in the treatment of arterial hypertension.

Atenolol has  $\beta$ -adrenolytic properties similar to those of propranolol, the most commonly named comparator drug. Atenolol is a selective  $\beta_1$ -adrenergic antagonist with negative chronotropic, bathmotropic, dromotropic and inotropic actions. Because of its selectivity, it induces only moderate vasoconstriction. Its cardioselective nature diminishes the risk of bronchospasm, an event commonly induced by this type of drug. Atenolol reduces renin secretion from the renin-angiotensin system and consequently decreases the production of angiotensin II and plasma aldosterone. The renal effects of atenolol are an increase in both diuresis and natriuresis, with a reduction in the renal plasma flow.

$\beta$ -Adrenergic antagonists in general modify carbohydrate metabolism and may mask the precursor signs of hypoglycaemia. They have a negligible effect upon lipid metabolism and practically no effect on total or high density lipoprotein cholesterol levels.

Nifedipine belongs to the class of dihydropyridines. It acts by blocking the influx of calcium ions through the slow channels. Although a potent vasodilating agent, nifedipine does not induce tachycardia or water-sodium retention. The negative inotropic effect observed *in vitro* has not been reported in humans; the coronary dilatation produced by nifedipine is indisputable, both in unstable angina and exertional or exercise-induced angina. However, its cardioprotective effect remains questionable outside the context of recent-onset atheromatous plaques. Nifedipine increases renal blood flow and is practically devoid of diabetes-inducing factors.

The fixed combination of atenolol 50mg and sustained release nifedipine 20mg offers a particularly interesting complementary action, the  $\beta$ -blocker

reducing the dihydropyridine-induced activation of the sympathetic nervous system and the latter reducing the vasoconstriction induced by the  $\beta$ -blocker.

Compared with each agent used alone, the pharmacokinetic profiles of atenolol and nifedipine remain unmodified by their administration in the fixed combination.

## Résumé

Dans le cadre de la prise en charge thérapeutique d'une hypertension artérielle (HTA) légère à modérée, une monothérapie, choisie parmi les grandes classes d'antihypertenseurs, ne peut espérer que 60% de succès en première intention. Ce taux d'efficacité passe à 80% si l'on associe deux classes d'antihypertenseurs d'action complémentaire et, en l'occurrence, un  $\beta$ -bloquant, l'aténolol, à la posologie de 50mg, et un calcium-bloquant, la nifédipine, dans sa présentation à libération prolongée, à la posologie de 20mg. L'ensemble, présenté dans une association fixe, permet d'obtenir, à la fois, efficacité et tolérance dans le traitement de l'HTA.

L'aténolol possède un pouvoir  $\beta$ -adrénergique comparable à celui du propranolol, le plus souvent cité en référence. Il s'agit d'un  $\beta$ -1 sélectif, doté d'une action chronotrope, bathmotrope, dromotrope et inotrope négatives. En raison de sa sélectivité, son action vaso-constrictrice reste modérée. Sa cardio-sélectivité diminue le bronchospasme induit par ce type de médication. Sur le système rénine-angiotensine, l'aténolol diminue la sécrétion de rénine et, par voie de conséquence, la production d'angiotensine II et d'aldostérone plasmatique. Au niveau rénal, on peut noter une augmentation de la diurèse et de la natriurèse, avec une diminution du flux plasmatique rénal. Sur les métabolismes, au niveau glucidique, l'aténolol est susceptible de masquer les signes annonciateurs d'une hypoglycémie et, au niveau lipidique, il ne modifie pratiquement pas le cholestérol total et le HDL-cholestérol.

La nifédipine est une dihydropyridine qui réduit le flux entrant lent du calcium. Elle se présente comme un vasodilatateur puissant, n'entraînant qu'une tachycardie modérée ou transitoire et sans rétention hydro-sodée. L'effet inotrope négatif constaté *in vitro* n'est pas retrouvé chez l'homme et l'effet coronarodilatateur demeure indiscutable, aussi bien dans l'angor spastique, que dans celui induit par l'effort ou le pacing auriculaire. Son effet cardio-protecteur reste discutable en dehors de la régression de la plaque athéromateuse jeune. Sur le plan rénal, elle augmente le flux sanguin rénal et sur le plan métabolique, l'effet diabétogène est pratiquement nul.

L'association fixe d'aténolol (50mg) et de nifédipine à libération prolongée (20mg) est particulièrement complémentaire, le  $\beta$ -bloquant réduisant l'hyperactivité nerveuse sympathique induite par la dihydropyridine et celle-ci réduisant l'effet vaso-constricteur induit par le  $\beta$ -bloquant.

Sur le plan pharmacocinétique, l'association fixe aténolol-nifédipine ne modifie pas le sort de chacune des molécules, par rapport à leur utilisation isolée.

Si l'on se réfère aux recommandations proposées par l'Organisation Mondiale de la Santé, plus récemment par le Joint National Committee aux Etats-Unis, et enfin, localement, en France, dans le cadre des Références Médicales Opposables (RMO), une hypertension artérielle (HTA) permanente légère à modérée doit faire l'objet, en première intention, d'une monothérapie parmi les cinq grandes classes d'antihypertenseurs: diurétiques,  $\beta$ -bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) auxquels on apparente les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, les calcium-bloquants et les nouveaux anti-hypertenseurs centraux auxquels on rattache les  $\alpha$ -bloquants. Le choix de l'une de ces médications ne permet pas de dépasser, en première intention, un score optimal de 60% de succès. L'étude de Materson<sup>[1]</sup> montre qu'il est possible d'élever ce résultat à 80% si l'on effectue une bithérapie, à la condition, toutefois, que celle-ci soit complémentaire:  $\beta$ -bloquants et diurétiques,  $\beta$ -bloquants et calcium-bloquants, IEC ou antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II et diurétiques, enfin IEC et calcium-bloquants. Ces associations fixes, potentialisant l'efficacité de deux molécules actives, avec une très bonne tolérance, nous amènent à revoir notre position initiale dans le sacrosaint principe de la monothérapie-monoprise. Ceci est évoqué par les RMO qui précisent que le traitement de l'HTA légère non compliquée peut être débuté par une association fixe prévoyant de très faibles doses des médications associées. Ce n'est qu'à cette condition que cette association fixe sera utilisée en première intention.

## 1. Intérêt pharmacodynamique des deux composants

### 1.1 Intérêt de l'aténolol seul

#### 1.1.1 Pouvoir $\beta$ -adrénoLytique de l'aténolol

Son évaluation dépend de son influence sur la fréquence cardiaque et, par conséquent, peut être déterminée, au repos, par la suppression du tonus cardio-accélérateur catécholaminergique, qui entraîne

une bradycardie avec, à l'effort, une inhibition de la tachycardie induite par la stimulation sympathique. La référence est représentée par le propranolol avec le chiffre 1, l'aténolol ayant le même pouvoir  $\beta$ -adrénoLytique.

Si la bradycardie de repos induite par l'aténolol est importante, elle dépend, en fait, du tonus parasympathique initial. L'absence d'activité sympathomimétique intrinsèque favorise la bradycardie.

La stimulation sympathique induite par l'effort [la fréquence maximale théorique (FMT) pour l'âge étant de 220 battements par minute moins l'âge du patient] permettra de mieux apprécier ce pouvoir  $\beta$ -adrénoLytique avec une fréquence obtenue très sous-maximale. Il en est de même de la réponse à doses croissantes intra-veineuses d'isoprénaline afin d'obtenir une accélération de la fréquence cardiaque de 25 battements par minute, réponse inhibée par l'aténolol.<sup>[2]</sup>

En revanche, le test à la nitroglycérine (0,5mg en sublingual) proposé par Fitzgerald, susceptible d'engendrer une tachycardie réflexe à l'hypotension, elle-même inhibée par l'aténolol,<sup>[3]</sup> n'est plus utilisé en raison du mécanisme complexe de l'action de la trinitrine dans le cas présent.

#### 1.1.2 Effets hémodynamiques de l'aténolol

L'action sur le cœur de l'aténolol est tout d'abord chronotrope négative, par suppression du tonus sympathique cardio-accélérateur, déjà envisagée plus haut, et d'autant plus importante que ce  $\beta$ -bloquant est dénué d'activité sympathomimétique intrinsèque, et, par conséquent, notée aussi bien au repos qu'à l'effort (réduction de 30 à 40% de la FMT).

L'action bathmotrope et dromotrope négative de l'aténolol est tout à fait remarquable et le fait entrer parmi la classe II de la classification de Vaughan-Williams, avec une diminution de la pente de la phase 4 du potentiel d'action, réduisant la fréquence de l'automatisme du noeud sinusal, sans aucune modification de la durée du potentiel d'action et des périodes réfractaires, sauf au niveau du système His-Purkinje où l'on observe un raccourcissement de la phase 3 du potentiel

d'action, d'où une augmentation du rapport période réfractaire effective/durée du potentiel d'action. Expérimentalement et à très fortes concentrations *in vitro*, on retrouve une activité stabilisante de membrane avec ralentissement de la phase rapide de dépolarisation (phase O). Au total, l'aténolol déprime la fonction sinusale et allonge la conduction sino-atriale, auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire, sans modifier les seuils d'excitabilité tant à l'étage auriculaire que ventriculaire.

Enfin, l'action inotrope négative est expliquée par la diminution de la synthèse d'AMP (adénosine monophosphate) cyclique au niveau des cellules myocardiques.

En raison de sa sélectivité  $\beta$ -1, l'action vasoconstrictrice de l'aténolol reste modérée, en dehors de la vaso-constriction réflexe inhérente à la diminution du débit cardiaque par réduction de la fréquence, sans modification du volume d'éjection systolique. De même, son hydrophilie, liée à un coefficient de partage (octanol/eau) très faible (0,01) entraîne une faible pénétration du système nerveux central et, par conséquent, une modification négligeable du tonus sympathique vasomoteur central. L'effet agoniste partiel initial est peu ou pas observé avec l'aténolol et, rapidement, on peut constater une diminution de la pression artérielle. De même, il n'y a que très peu de modifications des débits sanguins coronaire, cérébral ou rénal. A la différence du propranolol, il n'y a que peu de modifications du débit hépatique et de la pression portale.

### 1.1.3 Effets extra-cardiovasculaires

Au niveau des bronches, la forte proportion des récepteurs  $\beta$ -2 adrénergiques (70%) contre 30% de récepteurs  $\beta$ -1 favorise la cardio-sélectivité de l'aténolol et permet de garder une réponse aux agents  $\beta$ -2 mimétiques utilisés dans l'asthme. Il faut savoir cependant que cette sélectivité  $\beta$ -1 adrénergique s'amenuise dès que l'on augmente la posologie de l'aténolol.

Sur le système rénine-angiotensine, l'aténolol diminue la sécrétion de rénine au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire et, par voie de

conséquence, la production d'angiotensine II et d'aldostérone plasmatique.<sup>[4]</sup> Cet effet est renforcé par l'inhibition par l'aténolol de la transformation de prérénine en rénine active.

Au niveau rénal, il faut noter une augmentation de la diurèse et de la natriurèse<sup>[5]</sup> avec, par ailleurs, une diminution du flux plasmatique rénal par augmentation des résistances vasculaires intra-rénales et, par conséquent, diminution de la filtration glomérulaire avec, également, les effets indirects d'origine hormonale [effet anti-ADH (antidiurétique hormone), inhibition du SRA (système rénine-angiotensine)] sans que l'on puisse préjuger du résultat final sur la diurèse.

Concernant le métabolisme glucidique, l'aténolol n'agit pas sur la sécrétion basale d'insuline. L'aténolol, de par sa sélectivité, agit peu sur l'élévation de l'insulinémie secondaire à une hypoglycémie physiologique. En revanche, la sécrétion de glucagon en réponse à la même hypoglycémie, induite par le jeûne ou par l'effort, est inhibée par l'aténolol. A signaler que la glycogénolyse hépatique est supprimée. Il convient de renforcer l'autosurveillance glycémique en début de traitement car les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués par l'aténolol.<sup>[2]</sup>

Au niveau du métabolisme lipidique, l'aténolol entraîne une inhibition de la lipolyse, avec augmentation des triglycérides et réduction des acides gras non estérifiés, libérés en excès lors d'un stress ou d'un effort et, par conséquent, d'origine catécholaminergique. Le rôle de l'aténolol sur le cholestérol total et le HDL-cholestérol reste modéré. En effet, si l'augmentation du taux des triglycérides plasmatiques et la baisse du HDL-cholestérol sont observées avec les  $\beta$ -bloquants non sélectifs dépourvus d'activité sympathomimétique intrinsèque, cet effet est réduit lorsque l'on utilise un  $\beta$ -bloquant  $\beta$ -1 préférentiel.<sup>[6]</sup>

Sur le plan hématologique et des facteurs de coagulation, l'aténolol n'intervient pas sur l'agrégation plaquettaire.<sup>[7]</sup> Comme tous les autres  $\beta$ -bloquants, son rôle se limite à un effet immuno-modulateur au niveau des lymphocytes et de la

libération des enzymes hydrolytiques leucocytaires, permettant d'étudier les phénomènes d'hypersensibilité  $\beta$ -adrénergique et de rebond lors du sevrage.<sup>[2]</sup>

Comme tous les  $\beta$ -bloquants cardio-sélectifs, l'aténolol n'agit que très peu sur la tension intra-oculaire. En revanche, il augmente les contractions utérines au niveau de l'utérus gravide.

## 1.2 Intérêt pharmacodynamique de la nifédipine à libération prolongée (LP) seule

### 1.2.1 Effets électro-physiologiques de la nifédipine

Contrairement au diltiazem et au vérapamil, la nifédipine a un effet neutre voire positif sur la conduction dans le noeud sinusal et le noeud auriculo-ventriculaire.<sup>[8,9]</sup>

### 1.2.2 Effets hémodynamiques de la nifédipine

Chez les patients présentant une HTA essentielle modérée, la réduction de la pression systolique va de 11 à 19% et celle de la pression diastolique de 12 à 20% après administration de nifédipine LP. L'utilisation de doses progressivement croissantes de nifédipine en GITS (gastro-intestinal therapeutic system) à raison de 30, 90 et 120 mg/jour entraîne un effet dose-réponse évident. Les concentrations plasmatiques accrues confirment la puissance vasodilatatrice avec, dès lors, la survenue d'une tachycardie réflexe et de palpitations, en rapport avec une augmentation de 12 à 17% de la fréquence cardiaque après administration de nifédipine à libération immédiate. Une à six semaines après le début du traitement, cette accélération du rythme cardiaque oscille entre 6 et 9%, atténuation expliquée par un recalibrage des baro-récepteurs artériels. A plus long terme (1 à 3 mois), cette réaction d'accélération disparaît, surtout si l'on utilise les formes à libération prolongée.

Sur le plan cardiaque, la vasodilatation artérielle périphérique entraîne une réduction des résistances vasculaires systémiques et, par voie de conséquence, de la post-charge avec diminution des volumes télé-systoliques et télé-diastoliques ventriculaires gauches. La nifédipine a un effet

inotrope négatif direct sur des préparations tissulaires isolées et lors d'injections intracoronaires chez l'homme. Cependant, cet effet n'est pas observé après administration orale du produit. Ainsi, aucune modification des volumes télé-systoliques et télé-diastoliques du ventricule gauche, ni de la fraction d'éjection, du volume d'éjection systolique et de l'index cardiaque n'a été constatée avec les formes LP. A l'opposé, certains auteurs<sup>[10]</sup> ont pu noter, avec la forme GITS, une augmentation du débit cardiaque de 11% avec une légère augmentation du volume d'éjection systolique.

### 1.2.3 Effets sur la circulation vasculaire périphérique

Chez le patient volontaire sain, hypertendu ou porteur d'une cardiopathie, la nifédipine augmente de 19 à 75% le flux sanguin au niveau de l'avant-bras, avec réduction de 17 à 35% des résistances vasculaires à ce niveau.<sup>[11]</sup> Cet effet est retrouvé dans des études menées à plus long terme, avec, cependant, un effet vasodilatateur plus puissant chez le sujet hypertendu par rapport au normotendu. Cet effet, retrouvé au niveau du bout du doigt, permet dans le cadre de l'association, de contrebalancer partiellement l'action des  $\beta$ -bloquants qui peuvent aggraver ces troubles artériels périphériques. Cette association est toutefois formellement contre-indiquée dans les troubles circulatoires périphériques et phénomène de Raynaud graves.

### 1.2.4 Effets extra-cardiovasculaires

Sur les plaquettes, la nifédipine, à une dose unique de 20mg, réduit de 15% l'agrégation plaquettaire collagène-dépendante alors qu'elle est inefficace sur l'agrégation épinéphrine ou ADP-dépendante. En plus de l'effet vasodilatateur dans le syndrome de Raynaud, la nifédipine réduit les taux plasmatiques de  $\beta$ -thromboglobuline, avec une très nette amélioration de cette affection. Il en est de même dans le cadre de la pré-éclampsie, où l'on observe une réduction de la thrombopénie sous l'influence de la nifédipine.<sup>[12]</sup>

Sur la musculature lisse extra-vasculaire, en particulier bronchique, l'effet calcium-bloquant

induit par la nifédipine n'améliore pas de manière spectaculaire le bronchospasme de l'asthmatique mais cette médication reste très indiquée chez l'hypertendu ou le coronarien bronchospastique. Dans le cadre de l'association à un  $\beta$ -bloquant ses indications ne seront cependant réservées qu'aux formes légères. En revanche, son rôle sur l'œsophage semble beaucoup plus prépondérant, ainsi que sur la vésicule biliaire.

En ce qui concerne la glycémie et l'insulino-sécrétion, les antagonistes calciques peuvent inhiber *in vitro* la sécrétion d'insuline. Dès lors, l'effet diabétogène de la nifédipine reste incertain. Plusieurs auteurs ont retrouvé cet effet lors de courtes périodes de prescription.<sup>[13]</sup> En fait, malgré les notions publiées très contradictoires, il semble bien que le potentiel diabétogène de la nifédipine soit nul.

Sur le plan rénal, la nifédipine, à dose unique ou prolongée durant quatre semaines, entraîne une augmentation du flux sanguin rénal avec diminution significative des résistances vasculaires rénales surtout chez l'hypertendu.<sup>[14]</sup> Dans le cadre de la glomérulo-néphrite hypertensive, la filtration glomérulaire est augmentée de 11 à 46%. En revanche, une dose unique de 10mg de nifédipine réduit de manière significative la filtration glomérulaire chez le sujet hypertendu soumis à un régime normo- ou hyposodé.<sup>[15]</sup>

Sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, la nifédipine, en administration aiguë chez le volontaire sain, ou hypertendu, entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique.<sup>[16]</sup> A plus long terme, les effets sont contradictoires selon les auteurs, sans doute en raison de modifications du tonus sympathique. Quoiqu'il en soit, l'aldostéronémie n'est pas affectée, alors qu'il existe une élévation des concentrations en angiotensine II<sup>[16]</sup> surtout chez le sujet jeune, qu'il soit normotendu ou hypertendu.

Quant aux effets diurétiques, natriurétiques, kaliurétiques ou uricosuriques, ils paraissent éminemment variables et dépendre, pour les derniers, des résistances vasculaires. En cas d'insuffisance rénale sévère (créatininémie supérieure à 50 mg/L

ou 0,6 mmol/L ou encore clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min), le traitement par l'association nifédipine-aténolol est déconseillé.

### 1.3 Intérêt pharmacodynamique de l'association fixe d'aténolol et de nifédipine LP

La combinaison fixe d'un  $\beta$ -bloquant cardio-sélectif, l'aténolol à la dose de 50mg et d'un calcium-bloquant de type dihydropyridine en formulation retard, la nifédipine à la dose de 20mg, est particulièrement indiquée chez les hypertendus ne répondant pas à une monothérapie.

Cliniquement, des interactions pharmacodynamiques importantes existent entre les  $\beta$ -bloquants et les calcium-bloquants. L'effet cardio-dépresseur est majeur dans le cadre de l'association de vérapamil et d'un  $\beta$ -bloquant. Il en est de même dans le cadre de la conduction auriculo-ventriculaire. On retrouve les mêmes inconvénients avec le diltiazem avec ses effets inotropes négatifs et l'effet dépresseur sur la fonction du nœud sinusal, en particulier chez le sujet âgé. Les différentes dihydropyridines n'entraînent pas les mêmes inconvénients et leur association aux  $\beta$ -bloquants est tout à fait souhaitable, en dehors de cas exceptionnels de bradyarythmies et d'insuffisance cardiaque. Dans cette association, le  $\beta$ -bloquant peut réduire le niveau de l'activité nerveuse sympathique induite par la dihydropyridine et, inversement, cette dernière peut réduire les effets périphériques et, en particulier, vaso-constricteurs induits par les  $\beta$ -bloquants. Des essais antérieurs ont permis de démontrer, en association libre, l'action renforcée de la nifédipine et d'un  $\beta$ -bloquant (propranolol, métoprolol) sur la pression sanguine, aussi bien au repos qu'à l'effort. On retrouve le même effet avec l'association de 100mg d'aténolol et 20mg de nitrendipine dans l'HTA modérée. Cette efficacité était assortie d'une tolérance accrue.<sup>[17]</sup>

La circulation rénale peut être également touchée avec une réduction marquée des résistances vasculaires sous une faible dose de nifédipine (20mg) associée au  $\beta$ -bloquant.

Une association fixe de 50mg d'aténolol et de 20mg de nifédipine LP s'avère plus efficace sur le plan de l'action anti-hypertensive, que la prescription de deux fois 50mg d'aténolol par jour ou deux fois 20mg de nifédipine LP par jour.<sup>[18]</sup> Cette association fixe est assortie d'une normalisation des chiffres tensionnels chez la majorité des patients avec une fréquence moindre des effets indésirables, en particulier par rapport au groupe nifédipine seule.

La monothérapie anti-hypertensive ne normalise la charge tensionnelle, en première intention, que dans 40 à 60% des cas. La combinaison de l'aténolol 50mg à 20mg de dihydropyridine porte les chances de succès à 80%, avec une meilleure tolérance, celle-ci se poursuivant après un an de traitement.<sup>[19]</sup>

## 2. Propriétés pharmacocinétiques de l'association aténolol/nifédipine LP

Dans une étude publiée en 1991, Fitzsimons et al.<sup>[20]</sup> ont effectué un essai chez quinze volontaires sains de sexe masculin, essai randomisé en double-aveugle et en cross-over, afin de préciser les propriétés pharmacocinétiques de la nifédipine retard et de l'aténolol donnés séparément et en association fixe ou libre comparés à un placebo. L'association ne modifie pas le sort de chacune des molécules, par rapport à leur utilisation isolée. Le délai pour atteindre la concentration sanguine maximale et la demi-vie d'élimination se sont avérés équivalents avec les trois formes incluant l'aténolol. Par contre, l'association fixe a montré des différences significatives en terme de concentration sanguine maximale (+16%) et d'aire totale sous la courbe (+16%) comparée à l'aténolol seul. L'élimination urinaire du principe actif inchangé dans l'association fixe était aussi légèrement augmentée, mais la différence n'était pas statistiquement significative. De plus, le taux plasmatique de nifédipine retard et le taux d'élimination urinaire de son métabolite se sont avérés comparables pour les trois présentations. Dès lors, on peut conclure que l'association fixe est bioéquivalente à l'association libre et que la bio-

disponibilité des deux molécules de l'association fixe est équivalente à celle des molécules prises isolément.

C'est ainsi que:

- Pour l'aténolol, la biodisponibilité est d'environ 50% avec une très faible variabilité inter-individuelle. La demi-vie d'élimination est de 9 heures, avec cependant une activité  $\beta$ -bloquante qui se poursuit sur 24 heures. Le volume de distribution est d'environ 75 L/1,73m<sup>2</sup> et la clairance rénale est de 100 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. La molécule hydrophile se lie très peu aux protéines (moins de 10%) et la fraction absorbée est excrétée de manière inchangée par les reins, ce qui nécessite un ajustement posologique chez l'insuffisant rénal.
- Pour la nifédipine, son métabolisme hépatique entraîne la formation de métabolites inactifs, éliminés par voie rénale. Sa biodisponibilité est de 50% environ en raison d'un premier passage hépatique. La prise simultanée de nourriture conduit à ralentir mais non à diminuer l'absorption. La demi-vie plasmatique varie de 6 à 12 heures, grâce à sa forme à libération prolongée. Le volume de distribution est d'environ 50 L/1,73m<sup>2</sup>. La liaison protéique est de 90 à 95% avec une élimination essentiellement rénale (85%) et accessoirement fécale (15%).

## 3. Conclusion

Ainsi, l'association fixe d'aténolol (50mg) et de nifédipine à libération prolongée (20mg) est particulièrement complémentaire, le  $\beta$ -bloquant réduisant l'hyperactivité nerveuse sympathique induite par la dihydropyridine et celle-ci réduisant l'effet vaso-constricteur induit par le  $\beta$ -bloquant.

Sur le plan pharmacocinétique, l'association fixe aténolol-nifédipine ne modifie pas le sort de chacune des molécules, par rapport à leur utilisation isolée. La présentation de cette bithérapie fixe sous forme d'une prise unique quotidienne, renforce l'observance et la maniabilité chez ces patients souvent polymédicamentés.

Avec un rapport bénéfice-risque optimisé du fait de sa posologie, cette association fixe, parti-

culièrement bien tolérée, est tout à fait indiquée dans le traitement de l'HTA.

## Références

1. Materson BJ, Preston RA, Reda DJ. Results of combination antihypertensive therapy after failure of each of the components. *Am J Hypertens* 1994; 7: 34A
2. Gilgenkranz JM, Royer RJ, Zannad F. Thérapeutique en pathologie cardio-vasculaire. Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 1987
3. Carré AG, Bertrand ME, Lekieffre JP. Effets hémodynamiques aigus et action sur l'activité rénine plasmatique de plusieurs bêta-bloquants récents dans l'hypertension artérielle: comparaison avec les effets du Propranolol [abstract]. Fifth Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Paris, June 12-14 1978: 47
4. Buhler FR. Antihypertensive beta-blockade and the renin-angiotensin system. *Cardiology* 1980; 66: 12-27
5. Levi J, Coburn J, Kleeman C. Mechanism of antidiuretic effect of beta-adrenergic stimulation in man. *Arch Intern Med* 1976; 136: 25-9
6. Fogari H, Zoppi A, Pasotti C, et al. Plasma lipids during chronic antihypertensive therapy with different beta-blockers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14 Suppl. 7: S28-S32
7. Métha J, Métha P. Effects of propranolol therapy on platelet release and prostaglandin generation in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1982; 66: 1294-9
8. Murdoch D, Brogden RN. Sustained release nifedipine formulations. *Drugs* 1991; 41 (5): 737-79
9. Sorkin EM, Clissold SP, Brogden RN. Nifedipine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in ischaemic heart disease, hypertension and related cardiovascular disorders. *Drugs* 1985; 30: 182-274
10. Zusman RM, Christensen DM, Federman EB, et al. Nifedipine, but not propranolol, improves left ventricular systolic and diastolic function in patients with hypertension. *Am J Cardiol* 1989; 64 (11): 51F-61F
11. Robinson BF, Dobbs RJ, Kelsey CR. Effects of nifedipine on resistance vessels arteries and veins in man. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10: 433-8
12. Rubin PC, Butters L, McCabe R. Nifedipine and platelets in pre-eclampsia. *Am J Hypertens* 1988; 1: 175-7
13. Bhatnagar SK, Amin MMA, Al Yussuf AR. Diabetogenic effects of nifedipine. *BMJ* 1984; 289: 19
14. Reams GP, Hamory A, Lali A, et al. Effect of nifedipine on renal function in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1988; 11: 452-6
15. Bellini G, Battilana G, Puppis E, et al. Renal response to acute nifedipine administration in normotensive and hypertensive patients during normal and low sodium intake. *Curr Ther Res* 1984; 35: 974-81
16. Hiramatsu K, Yamagishi F, Kubota T, et al. Acute effects of the calcium antagonist nifedipine on blood pressure, pulse rate and the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1982; 104: 1346-50
17. Dahlöf B, Eggersten R, Hansson L. Calcium antagonists combined with beta-blockers or ACE inhibitors in the treatment of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 Suppl. 6: S104-S108
18. Steichele L. Nif-Ten in the controlled study. *Münch Med Wschr* 1987; 129: 8-10
19. Jackson G, Thirkettle JL, Taylor DJ, et al. A double-blind cross-over trial of atenolol, enalapril and the fixed combination of atenolol and nifedipine in mild and moderate hypertension. *Br J Clin Pract* 1993; 47 (2): 66-70
20. Fitzsimons TJ, Norris SC, Adam HK, et al. A study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine in combination with atenolol. *Biopharm Drug Dispos* 1991; 12: 81-94

Correspondance et réimpression: Pr A. Carré, Hôpital Cardiologique, boulevard du Pr Jules Leclercq, 59037 Lille Cedex, France.