

# LE MEDICAMENT DU MOIS

## Olmesartan medoxomil hydrochlorothiazide (Olmotec Plus® ou Belsar Plus®)

P. LANCELLOTTI (1)

**RÉSUMÉ :** La prise en charge du patient hypertendu reste difficile et fait souvent appel à l'association de plusieurs médicaments. L'olmesartan médoxomil hydrochlorothiazide (Olmotec plus®, Belsar plus®) est une association fixe d'olmesartan 20 mg et d'hydrochlorothiazide 12,5 ou 25 mg. L'olmesartan est un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II qui se caractérise par sa bonne efficacité, sa rapidité d'action, son effet prolongé et une tolérance proche du placebo. L'association à dose fixe ne modifie pas significativement la pharmacocinétique de l'olmesartan et de l'hydrochlorothiazide. Cette combinaison est associée à une réduction plus importante de la pression artérielle par rapport à la monothérapie. Elle est aussi efficace que l'aténolol et plus efficace que le losartan lorsque ces médicaments sont associés à l'hydrochlorothiazide. Le taux de répondeurs est proche de 90 %. La tolérance et le profil de sécurité de cette association restent excellents. Au-delà de l'effet hypotenseur, l'olmesartan réduit significativement la micro-inflammation vasculaire et l'épaisseur pariétale des petits vaisseaux.

**MOTS-CLÉS :** *Olmesartan medoxomil hydrochlorothiazide*

### OLMESARTAN MEDOXOMIL HYDROCHLOROTHIAZIDE

**SUMMARY :** The therapeutic control of hypertension is still a global challenge and frequently requires combination therapy. Olmesartan medoxomil hydrochlorothiazide (Olmotec plus®, Belsar plus®) is a fixed-dose combination of olmesartan 20 mg and hydrochlorothiazide 12,5 or 25 mg. Olmesartan is a well known angiotensin II AT1 receptor blocker characterized by a good efficacy, a fast and prolonged duration of action and a placebo-like tolerability. With the combination therapy, no significant change of pharmacokinetics of either component is observed. The fixed-dose combination results in a greater blood pressure reduction compared to monotherapy with either component. This is at least effective as or even more effective than the combination of atenolol or losartan with hydrochlorothiazide, respectively. The responder rate is about 90%. The safety and tolerability remain excellent. Beyond the antihypertensive effect, olmesartan significantly reduces vascular microinflammation and the wall-to-lumen ration in arteries. The starting dose is 20/12,5 mg.

**KEYWORDS :** *Olmesartan medoxomil hydrochlorothiazide*

### INTRODUCTION

L'olmesartan médoxomil hydrochlorothiazide, commercialisé sous les noms d'Olmotec plus® (Daiichi Sankyo) et de Belsar plus® (Menarini), vient d'agrandir la famille des sartans associés à un diurétique. Il s'agit d'une association fixe, disponible sous deux dosages d'hydrochlorothiazide 12,5 et 25 mg associés à 20 mg d'olmesartan. Notons que cette combinaison a été développée par le laboratoire Daiichi Sankyo.

### PRISE EN CHARGE GÉNÉRALE DU PATIENT HYPERTENDU

La décision de prise en charge du patient hypertendu repose, à la fois, sur les valeurs de la pression artérielle et sur le niveau de risque cardio-vasculaire global (1). L'augmentation du risque de morbi-mortalité cardio-vasculaire est directement liée à l'élévation de pression artérielle, selon une relation continue. L'hypertension est définie de façon consensuelle par une pression artérielle systolique (PAS)  $\geq 140$  mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD)  $\geq 90$  mm Hg ( $\geq 130/80$  mm Hg pour le patient diabétique).

Outre les mesures hygiéno-diététiques recommandées chez tous les patients, la prise en charge du patient hypertendu nécessite souvent l'instau-

ration d'un traitement antihypertenseur. Le choix de la médication utilisée doit être adaptée au cas par cas, en fonction des facteurs de risque, des antécédents du patient (diabète, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale) et des contre-indications éventuelles.

Dans l'hypertension artérielle non compliquée, les 5 classes d'antihypertenseurs majeurs - diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) - ont montré un bénéfice sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire. En théorie, ces 5 classes d'antihypertenseurs peuvent donc être proposées en première intention. En pratique, un contrôle optimal de la pression artérielle nécessite souvent l'association de plusieurs médicaments, puisque l'hypertension est mal contrôlée chez près de 70 % des patients sous monothérapie (1).

### VERS UN CONTRÔLE TENSIONNEL PRÉCOCE

La nécessité d'un contrôle précoce de la pression artérielle chez les patients à risque est illustrée dans plusieurs études, telles VALUE, HOPE-TOO, SCOPE, Syst-Eur... VALUE avait pour but de comparer l'efficacité, en termes de morbi-mortalité cardio-vasculaire, du valsartan et de l'amlodipine chez des patients hypertendus à haut risque (2). Dans cette étude, la diminution de la pression artérielle a été légèrement plus importante dans le bras amlodipine,

(1) Docteur en Médecine, Agrégé de l'Enseignement Supérieur, Responsable du Service des Soins Intensifs Cardiologiques, Service de Cardiologie, CHU Liège.

surtout en début de traitement (3-6 mois). Au cours de cette période, l'incidence de la plupart des événements (mortalité globale, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) était plus importante dans le groupe valsartan, ce qui souligne l'avantage d'un contrôle tensionnel rapide. D'autre part, les patients rapidement répondeurs, définis par l'absence d'augmentation de la pression artérielle au cours du mois suivant l'inclusion dans l'étude, ont présenté moins d'événements que les non répondeurs. En d'autres termes, la réponse tensionnelle au cours du premier mois est en soit déjà un facteur prédictif. L'étude HOPE-TOO, prolongement de l'étude HOPE, souligne également l'importance d'un traitement préventif précoce et efficace. Cet essai a montré, chez des patients à haut risque, que la prescription précoce de ramipril était associée à une prévention plus importante des événements cardio-vasculaires par rapport à une prescription tardive, qui n'était certes permise qu'en fin de protocole dans le groupe placebo (3). Dans l'étude SCOPE, la prescription de candésartan était associée à une diminution des accidents cérébro-vasculaires, effet lié en partie à la chute de pression artérielle sous traitement et au retard de contrôle de la pression artérielle dans le groupe témoin (4). La correction précoce de l'hypertension est donc associée à un effet préventif plus marqué. Interviennent dans ce bénéfice probablement la rupture précoce du cercle vicieux négatif induit par l'hypertension et l'amélioration plus rapide de la fonction endothéliale (5).

Chez les patients à haut risque, un contrôle strict et précoce de la pression artérielle semble donc indispensable, ce qui nécessitera le plus souvent la prescription d'une bithérapie ou d'une association fixe faiblement dosée. Dans cette optique, la rapidité d'action du médicament utilisé paraît importante. L'olmésartan pourrait donc être relativement intéressant pendant cette phase critique initiale.

## **EFFETS DÉMONTRÉS DES ARA II**

Plusieurs ARA II sont disponibles sur le marché belge. Ils sont actuellement tous soumis aux conditions de remboursement BF. Les ARA II ont montré leurs effets protecteurs sur le système cardio-vasculaire et les reins, effets distincts de l'action hypotensive. Ils sont aussi efficaces que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion pour diminuer la pression artérielle, leurs profils de manifestations indésirables avoisinent celui d'un placebo (6).

Communément, les ARA II ne limitent pas la production de l'angiotensine II, mais bloquent son action par antagonisme compétitif sur les récepteurs AT1. Ils ont pour principal intérêt clinique d'empêcher l'angiotensine II d'exercer ses effets délétères vasoconstricteurs, trophiques et prolifératifs. Bien qu'il existe un effet de classe lié à cette inhibition, ils se différencient les uns des autres par leurs caractéristiques biochimiques, leur sélectivité pour les récepteurs AT 1, leur biodisponibilité, leurs interactions avec le cytochrome P450 et leur capacité de liaison aux protéines plasmatiques. Les ARA II diffèrent aussi par leur rapidité d'action et leur coût. A titre d'exemple, l'olmésartan est un des ARA II les moins chers sur le marché.

Aux doses recommandées, ils possèdent tous une action antihypertensive qui couvre l'entièreté du nyctémère. Leur efficacité sur la pression artérielle est potentialisée par l'association avec des diurétiques thiazidiques à faible dose. Les effets bénéfiques de ces médicaments passent par des mécanismes d'action qui s'ajoutent à la baisse des chiffres tensionnels : réversibilité de l'hypertrophie ventriculaire gauche, effets néphroprotecteur et freinateur de l'athérosclérose, prévention du diabète, réduction de l'incidence de survenue de fibrillation auriculaire, effet anti-athérombose. En Belgique, ils sont actuellement indiqués en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou lorsque le traitement de première intention de l'hypertension est inefficace.

## **PARTICULARITÉS DE L'OLMESARTAN MEDOXOMIL ET DE SA FORME COMBINÉE**

### *PHARMACOCINÉTIQUE*

L'olmésartan médoxomil est une prodrogue, rapidement déestérifiée en olmésartan actif dans la paroi intestinale (7). Il n'est pas métabolisé par la voie du cytochrome P450, et ne présente pas d'interaction significative avec les antiacides, les antivitaminés K, et la digoxine. Rappelons toutefois que le lithium contre-indique la prescription d'olmésartan et des autres ARA II, vu le risque d'augmentation de la concentration sérique de lithium. Il est excrété par les voies hépato-biliaire (60 %) et rénale (40 %) (8). La biodisponibilité absolue de l'olmésartan n'est pas modifiée par l'association thiazidique et l'absorption intestinale de cette association n'est pas significativement influencée par les repas. Les concentrations plasmatiques de l'olmésartan et de l'hydrochlorothiazide ne sont pas modifiées par la co-administration. La biodisponibilité

absolue de l'hydrochlorothiazide est, par contre, réduite de 21 % avec l'association, la clairance rénale est augmentée de 19 %. Cette réduction, qui s'observe par ailleurs avec les autres ARA II, n'a pas d'impact clinique significatif.

## ETUDES CLINIQUES

L'olmésartan est un antagoniste compétitif puissant et sélectif des récepteurs AT1 de l'angiotensine. Il est doté d'une affinité 10.000 fois plus faible pour les récepteurs AT2 que pour les récepteurs AT1. Il limite ainsi efficacement la vasoconstriction artérielle provoquée par les récepteurs AT1, sans entraver la vasodilatation artérielle induite par les récepteurs AT2 (7).

L'olmésartan se caractérise par une longue demi-vie (treize heures), cette propriété expliquant l'efficacité antihypertensive puissante de la molécule sur la réduction des chiffres tensionnels (9, 10). La co-administration avec l'hydrochlorothiazide aboutit à une réduction supplémentaire de la pression artérielle. Avec l'association 20 mg d'olmésartan + 25 mg d'hydrochlorothiazide, la chute de PAS est de 25 mm Hg. Le taux de répondeurs, définis par une PAD  $\leq$  90 mm Hg ou une chute de PAS  $\geq$  10 mm Hg, atteint 90-92% en associant 25 mg d'hydrochlorothiazide *versus* 77-81 % avec 12,5 mg (11, 12).

A doses croissantes et après soustraction de l'effet contre placebo, l'abaissement de la PAS par rapport à l'hydrochlorothiazide seul varie de 7,1 à 9,4 mm Hg et la chute de la PAD de 3,9 à 5,4 mm Hg. Par rapport à l'olmésartan seul, la chute de la PAS varie de 4 à 8 mm Hg.

En pratique, la dose initiale suggérée est l'association 20 mg d'olmésartan + 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Pour éviter toute hypotension de première dose, il faut s'assurer de la bonne volémie du patient. En cas de réponse insuffisante, le dosage supérieur sera privilégié.

La rapidité d'action de l'olmésartan n'est pas modifiée par la co-association. L'abaissement de la pression artérielle s'observe surtout au cours de la première semaine d'utilisation; elle se poursuit jusqu'à la 8<sup>ème</sup> semaine. La chute de pression artérielle se maintient à long terme. A 2 ans, l'observance thérapeutique est excellente puisque le traitement n'est interrompu que chez 3,5 % des patients traités. Le traitement est aussi efficace chez la femme et les sujets âgés, mais l'est toujours moins chez le sujet de race noire.

L'olmésartan à la dose de 20 mg est associé à une diminution plus importante des chiffres tensionnels que le losartan 50 mg, le valsar-

tan 80 mg, ou le candesartan 8 mg/j (13, 14). L'association (20 mg d'olmésartan + 12,5 mg d'hydrochlorothiazide) permet aussi une baisse de pression artérielle plus marquée que le losartan 50 mg + 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Cette différence se maintient à 12 semaines, moment où l'effet maximal de ces molécules est observé (15). L'abaissement des chiffres tensionnels obtenu avec l'association olmésartan + hydrochlorothiazide est similaire à la combinaison aténolol + hydrochlorothiazide. Le nombre de répondeurs est plus important par rapport à l'association amlodipine besylate + bédazépril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) (9).

## AU-DELÀ DE L'EFFET ANTIHYPERTENSEUR

Les effets de l'olmésartan ne se limitent pas à la baisse de la pression artérielle. L'inflammation est un élément clé dans la physiopathologie de l'athérosclérose et la valeur pronostique de la C-réactive protéine (CRP) ultrasensible n'est plus à démontrer. L'étude multicentrique EUTOPIA («European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis») a évalué les effets anti-inflammatoires de l'olmésartan chez des patients hypertendus présentant une micro-inflammation (CRP > 3 mg/l) (16). Dès la sixième semaine d'administration de l'olmésartan, il existait une chute significative de différents marqueurs de l'inflammation, tels la CRP, le TNF-alpha, l'interleukine-6 et la protéine attirant les monocytes (MCP-1) (17).

L'effet spécifique de l'olmésartan sur la plaque d'athérosclérose a été évalué dans l'étude MORE («Multicenter Olmesartan Atherosclerosis Regression Evaluation»), dont les premiers résultats ont été présentés lors du Congrès Mondial de Cardiologie à Barcelone (2006). Pour rappel, l'objectif de cette étude était d'examiner l'influence de l'olmésartan 20 mg et de l'aténolol 50 mg (plus hydrochlorothiazide si objectif tensionnel non atteint) sur l'épaisseur intima média et sur l'évolution des plaques athérosclérose évaluées par la technique d'ultrasons à 6, 12, et 24 mois. Un total de 165 patients souffrant d'hypertension artérielle essentielle a été inclus. Malgré une baisse de pression artérielle similaire dans les deux bras, l'olmésartan était associé à une régression de la plaque d'athérosclérose, phénomène plus marqué dans les plaques de grande surface. Cette régression s'observait déjà après 28 semaines de traitement. Notons que l'épaisseur intima média suivait la même évolution.

L'étude VIOS («Vascular Improvement with Olmesartan Médoxomil Study»), a comparé

également l'olmésartan à l'aténolol chez 100 patients hypertendus de grade I (18); dans cette étude, il existait une réduction nette de l'épaisseur pariétale, à l'examen microscopique, de petits vaisseaux obtenus après biopsie de la graisse glutéale dans le bras traité par olmésartan. Dans cette étude, comme dans l'essai précédent, l'aténolol n'avait pas d'effets vasculaires significatifs.

En pratique, ces propriétés anti-inflammatoires et anti-athérosclérose améliorent la fonction vasculaire, ce qui pourrait apporter des bénéfices cardio-vasculaires indépendants de la baisse de la pression artérielle.

Les effets protecteurs de l'olmésartan sur les organes cibles sont également en cours d'évaluation dans l'étude ROADMAP («Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention Study») (19). Cette étude a pour but d'étudier la capacité de l'olmesartan (40 mg/jour) à empêcher ou à retarder l'apparition d'une micro-albuminurie chez des patients diabétiques de type 2 à risque de développer cette complication. Il s'agit d'une étude randomisée, en double insu, comportant 200 centres dans 22 pays; elle a pour but de suivre, sur une médiane de 5 années, 4.400 patients diabétiques de type 2 normo-albuminuriques (2.200 dans chaque bras) et ayant un autre facteur de risque cardio-vasculaire en plus du diabète. L'étude ORIENT («Olmesartan Reducing Incidence of Endstage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial») a aussi pour but d'évaluer l'effet néphroprotecteur de l'olmésartan (20).

#### MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES ET PERTURBATIONS BIOLOGIQUES

L'ajout d'hydrochlorothiazide n'a pas significativement modifié le profil de sécurité de l'olmésartan, excepté peut-être chez les sujets âgés de plus de 75 ans où l'incidence d'événements mineurs est plus importante. Par rapport au placebo, l'incidence de céphalées, de vertiges, de palpitations, de toux et de problèmes hépatobiliaires étaient similaires. Le taux d'événements majeurs est également comparable au placebo. L'incidence d'hypotension orthostatique est légèrement accentuée par l'association. L'augmentation de l'acide urique observée sous olmésartan seul est accentuée par l'association olmésartan + hydrochlorothiazide. Il en est de même pour l'urée, la créatine-kinase, la créatinine et le taux de cholestérol. Ces augmentations restent cependant négligeables dans la majorité des cas. Une chute de la kaliémie est surtout observée avec le haut dosage d'hydrochlorothiazide.

#### CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications à l'utilisation de cette association sont liées à chacun de ses composants. Notons la sténose bilatérale des artères rénales, l'hypersensibilité à la substance active ou aux sulfonamides, la grossesse (à partir du deuxième trimestre), l'allaitement, l'hypokaliémie réfractaire, l'hypercalcémie, la cholestase et l'obstruction des voies biliaires.

#### CONCLUSION

La prise en charge du patient hypertendu reste difficile et fait souvent appel à l'association de plusieurs médicaments. En outre, chez les patients à haut risque, un contrôle strict et précoce de la pression artérielle est indispensable. La possibilité d'utiliser une association médicamenteuse à dose fixe ayant pour propriétés, rapidité d'action, efficacité, bonne tolérance et longue demi-vie, pourrait faciliter l'approche thérapeutique des patients hypertendus. L'olmésartan médoxomil hydrochlorothiazide (Olmotec plus®, Belsar plus®) est une nouvelle association médicamenteuse possédant l'ensemble de ces caractéristiques. Cette association est indiquée en cas d'hypertension mal contrôlée par la thérapeutique classique, la dose initiale recommandée est la combinaison 20 mg d'olmésartan + 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Cette association est rapidement active puisque l'effet hypotenseur s'observe dès la première semaine d'utilisation. La tolérance et le profil de sécurité de cette association sont, par ailleurs, excellents.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Sever P.— New hypertension guidelines from the National Institute for Health and Clinical Excellence and the British Hypertension Society. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2006, 7, 61-63.
2. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al.— VALUE trial group. - Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine : the VALUE randomised trial. *Lancet*, 2004, 19, 2022-2031.
3. Lip GY, Beevers DG.— More evidence on blocking the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular disease and the long-term treatment of hypertension: data from recent clinical trials. CHARM, EUROPA, ValHEFT, HOPE-TOO and SYST-EUR2. *J Hum Hypertens*, 2003, 17, 747-750.
4. Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, et al.— The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). - The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) - major CV events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press*, 2005, 14, 31-37.
5. Basile JN, Chrysant S.— The importance of early antihypertensive efficacy : the role of angiotensin II receptor blocker therapy. *Journal of Human hypertension*, 2006, 10, 1-7.

6. Ferrario CM.— Role of angiotensin II in cardiovascular disease therapeutic implications of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2006, **7**, 3-14.
7. Mire DE, Silfani TN, Pugsley MK.— A review of the structural and functional features of olmesartan médoxomil, an angiotensin receptor blocker. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2005, **46**, 585-593.
8. Krzesinski JM, Scheen AJ.— Le médicament du mois : olmésartan médoxomil. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 607-611.
9. Rump LC, Ambrosioni E, Burnier M, et al.— Initial combination therapy with olmesartan/hydrochlorothiazide in moderate-to-severe hypertension. *J Hum Hypertens*, 2006, **20**, 299-301.
10. Sellin L, Stegbauer J, Laeis P, et al.— Adding hydrochlorothiazide to olmesartan dose dependently improves 24-h blood pressure and response rates in mild-to-moderate hypertension. *J Hypertens*, 2005, **23**, 2083-2092.
11. Izzo JL Jr, Neutel JM, Silfani T, et al.— Efficacy and safety of treating stage 2 systolic hypertension with olmesartan and olmesartan/HCTZ: results of an open-label titration study. *J Clin Hypertens*, 2007, **9**, 36-44.
12. Ewald S, vor dem Esche J, Uen S, et al.— Relationship between the frequency of blood pressure self-measurement and blood pressure reduction with antihypertensive therapy : results of the OLMETEL (OLMEsartan TELE-monitoring blood pressure) study. *Clin Drug Investig*, 2006, **26**, 439-446.
13. Oparil S, Williams D, Chrysant SG, et al.— Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens*, 2001, **3**, 283-291.
14. Brunner HR, Arakawa K.— Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil in achieving 24-hour blood pressure reductions and ambulatory blood pressure goals. *Clin Drug Investig*, 2006, **26**, 185-193.
15. Quan A, Chavanu K, Merkel J.— A review of the efficacy of fixed-dose combinations olmesartan médoxomil/hydrochlorothiazide and amlodipine besylate/benazepril in factorial design studies. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2006, **6**, 103-113.
16. Fliser D, Buchholz K, Haller H.— European trial on olmesartan and pravastatin in inflammation and atherosclerosis (EUTOPIA). Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation*, 2004, **110**, 1103-1107.
17. Takai S, Miyazaki M.— Effect of olmesartan médoxomil on atherosclerosis: clinical implications of the emerging evidence. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2006, **6**, 363-366.
18. Smith RD, Yokoyama H, Averill DB, et al.— The protective effects of angiotensin II blockade with olmesartan médoxomil on resistance vessel remodeling (The VIOS study): rationale and baseline characteristics. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2006, **6**, 335-342.
19. Haller H, Viberti GC, Mimran A, et al.— Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *J Hypertens*, 2006, **24**, 403-408.
20. Imai E, Ito S, Haneda M, et al.— Olmesartan reducing incidence of endstage renal disease in diabetic nephropathy trial (ORIENT): rationale and study design. *Hypertens Res*, 2006, **29**, 703-709.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. P. Lancellotti, Service de Cardiologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.