

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Exforge HCT® : première association fixe d'un antagoniste calcique (bésylate d'amlodipine), d'un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II (valsartan) et d'un diurétique (hydrochlorothiazide)

P. LANCELLOTTI (1)

RÉSUMÉ : En raison de la nature multifactorielle de l'hypertension artérielle, la plupart des patients nécessitent l'association de plusieurs médicaments pour obtenir un contrôle tensionnel. Très souvent, le traitement antihypertenseur comprend un bloqueur du système rénine-angiotensine, un bloqueur des canaux calciques, et un diurétique. Actuellement, plusieurs associations combinant deux antihypertenseurs dotés de mécanismes d'action complémentaires sont disponibles. Ces thérapies combinées sont plus efficaces pour contrôler la pression artérielle à travers des effets additifs et synergiques, permettent d'atteindre plus rapidement les objectifs tensionnels, sont susceptibles d'atténuer les manifestations indésirables de chaque molécule, et pourraient améliorer l'observance du patient. Exforge HCT® est la première association à dose fixe de trois médicaments antihypertenseurs comprenant du bésylate d'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide (HCTZ) dans un seul comprimé. L'association de ces trois médicaments permet, avec une tolérance équivalente, d'améliorer le contrôle tensionnel par rapport aux combinaisons doubles (valsartan / HCTZ, amlodipine / valsartan ou HCTZ / amlodipine). Cette triple association permet également d'atténuer l'hypokaliémie induite par les diurétiques. Les avantages de la trithérapie sur la bithérapie ont été observés indépendamment de l'âge, du sexe, de la race, de l'origine ethnique, ou de la pression artérielle systolique de départ. Exforge HCT® est actuellement indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en tant que traitement de substitution chez les patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'association de l'amlodipine, du valsartan et de l'HCTZ.

Mots-clés : *Amlodipine - Combinaison fixe - Hydrochlorothiazide - Hypertension artérielle - Trithérapie - Valsartan*

INTRODUCTION

Le bénéfice du traitement pharmacologique de l'hypertension artérielle est avant tout dépendant de la baisse de pression artérielle. Chez tout hypertendu, l'objectif thérapeutique est d'obtenir une pression artérielle (PA) < 140/90 mm Hg et chez le sujet diabétique, l'insuffisant rénal ou le patient à haut risque une PA < 130/80 mm Hg (1).

EXFORGE HCT®: COMBINATION OF AMLODIPINE BESYLATE, VALSARTAN AND HYDROCHLOROTHIAZIDE IN A SINGLE TABLET

SUMMARY : Because of the multifactorial nature of hypertension, most patients require combination therapy to achieve blood pressure control. Very often the antihypertensive regimen includes a renin-angiotensin system blocker, a calcium channel blocker, and a diuretic. Currently, several associations combining two antihypertensive agents with complementary mechanisms of action are available. These combination therapies are more efficient to control blood pressure through synergistic and additive effects, can reach target blood pressure more quickly, are likely to attenuate the side effects of each molecule, and could improve patient adherence. Exforge HCT® is the first fixed-dose combination of three antihypertensive drugs including amlodipine besylate, valsartan and hydrochlorothiazide (HCTZ) in a single pill. The association of these three drugs improves, with an equal tolerance, blood pressure control compared to dual therapies (valsartan/HCTZ, amlodipine/valsartan, or HCTZ/amlodipine). This triple therapy attenuates the diuretic-induced hypokalemia. The benefits of triple therapy over dual therapy are observed regardless of age, sex, race, ethnicity, or baseline mean sitting systolic blood pressure. Exforge HCT® is currently indicated for the treatment of essential hypertension, as replacement therapy for adult patients whose blood pressure is adequately controlled by the combination of amlodipine, valsartan and HCTZ.

Keywords : *Amlodipine - Fixed combination - Hydrochlorothiazide - Arterial hypertension - Triple therapy - Valsartan*

Cinq classes d'antihypertenseurs, ayant montré un bénéfice sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire, peuvent être recommandées en première intention : les diurétiques thiazidiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) (2). Le choix de la médication utilisée est habituellement adapté au cas par cas, en fonction des facteurs de risque, des antécédents du patient (diabète, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale) et des contre-indications éventuelles.

En pratique, un contrôle optimal de la pression artérielle nécessite fréquemment l'association de plusieurs médicaments; dans près de 30-40% des patients, une trithérapie est même nécessaire (3, 4). Très souvent cette triple association

(1) Professeur, Université de Liège, Responsable du Service des Soins Intensifs Cardiologiques, Service de Cardiologie, CHU de Liège.

comprend un bloqueur du système rénine-angiotensine (ARA II), un antagoniste calcique et un diurétique. La reconnaissance de la nécessité de plusieurs médicaments pour maîtriser l'hypertension artérielle, en plus des questions de commodité pour le patient et des effets secondaires qui affectent l'adhésion au traitement, ont conduit les laboratoires pharmaceutiques au développement de combinaisons thérapeutiques à posologie fixe comprenant plusieurs classes d'antihypertenseurs ayant démontré des effets additifs et/ou de potentialisation dans un même comprimé («Single-Pill») (2, 5, 6).

ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES DANS L'HYPERTENSION : POURQUOI ?

Dans l'hypertension artérielle, les associations médicamenteuses ont pour but, outre d'assurer une baisse tensionnelle garante d'un bon contrôle de la PA, d'améliorer l'observance thérapeutique tout en minimisant les manifestations indésirables de chaque molécule prise individuellement (7). Dans cette optique, les associations reposent sur des molécules antihypertensives à effets complémentaires qui agissent sur des systèmes différents. Ainsi, la combinaison bloqueur du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) / diurétique thiazidique repose sur cette base. La déplétion hydrosodée liée à la prise de thiazide active le SRAA dont le blocage compétitif peut être assuré par l'administration conjointe d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou d'un ARA II (5, 6). De même, l'effet vasodilatateur des dihydropyridines (par exemple, l'amlodipine) lié à l'inhibition de l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle lisse vasculaire peut être potentialisé par l'administration conjointe d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou d'un ARA II (par exemple, le valsartan) qui inhibe la vasoconstriction médiée par l'angiotensine (7, 8). Pour les effets secondaires, notons que l'hypokaliémie liée à la prise de thiazide peut être atténuée par l'administration conjointe d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou d'un ARA II. La survenue d'œdème périphérique lié à la prise d'amlodipine seul est atténuée par la prise de valsartan (9). En outre, l'augmentation de la filtration glomérulaire produite par l'amlodipine pourrait plutôt être avantageuse pour la préservation à long terme de la fonction rénale chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique lorsqu'elle est combinée à la dilatation des artéioles efférentes induite par le blocage du SRAA (protection contre l'hypertension glomérulaire) (10).

Au cours de ces dix dernières années, de nombreux essais cliniques importants et bien conçus (ALLHAT, LIFE, ASCOT, ACCOMPLISH) ont montré que, chez le patient hypertendu à risque, l'administration conjointe de plusieurs classes d'antihypertenseurs permettait d'améliorer, en toute sécurité, l'efficacité du traitement (11-14). Une méta-analyse récente, réalisée sur des études randomisées en double aveugle et contrôlées par placebo, a montré que les associations médicamenteuses abaissent la pression artérielle en moyenne de 14,6/8,6 mm Hg, en comparaison avec respectivement 7,0/4,1 et 8,1/4,6 mm Hg lorsque chacun des deux constituants est administré en monothérapie (7). Par rapport aux combinaisons thiazide/bêtabloquants ou thiazide/inhibiteur de l'enzyme de conversion, les associations thiazide/amlodipine, amlodipine/inhibiteur de l'enzyme de conversion, amlodipine/ARA II permettent, outre une baisse tensionnelle plus marquée, de réduire aussi la morbi-mortalité cardiovasculaire (11-14). Malgré une supériorité de la bithérapie, environ un tiers des patients traités n'atteignent pas les valeurs cibles de PA (4). Le recours à une trithérapie est la règle dans cette situation, ce qui permet un contrôle tensionnel dans la majorité des cas.

Les associations thérapeutiques présentent donc plusieurs avantages : elles sont plus efficaces sur le contrôle de PA à travers des effets additifs et synergiques; elles permettent d'atteindre plus rapidement les objectifs tensionnels; elles préviennent plus efficacement les atteintes d'organes cibles indépendamment de la chute de PA; elles atténuent les effets secondaires propres à chaque classe. D'un point de vue physiopathologique et clinique, l'utilisation d'un bloqueur des canaux calciques, d'un ARA II et d'un diurétique thiazidique représente donc un choix logique pour une triple association médicamenteuse à dose fixe.

VERS UNE SIMPLIFICATION THÉRAPEUTIQUE : EXFORGE HCT®

Exforge HCT® (Novartis) est la première association fixe de trois antihypertenseurs comprenant un antagoniste calcique (bésylate d'amlodipine), un ARA II (valsartan) et un diurétique (hydrochlorothiazide, HCTZ) dans un seul comprimé. Exforge HCT® est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en tant que traitement de substitution chez les patients adultes dont la PA est suffisamment contrôlée par l'association de l'amlodipine, du valsartan et de l'HCTZ, pris soit sous forme de trois composants seuls, soit sous forme d'un composant

double et d'un composant seul. Outre cette indication officielle, on peut s'attendre à qu'Exforge HCT® soit aussi prescrit chez les patients chez qui un médicament contenant deux principes actifs ne permet pas de baisser suffisamment la PA. Cette association comporte trois molécules bien évaluées qui, individuellement, apportent chacune un bénéfice clinique (11-17).

PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de chacun des composants d'Exforge HCT® est linéaire. La cinétique du valsartan n'est, par conséquent, pas affectée de manière marquée lors de l'administration en association avec l'HCTZ et l'amlodipine. Après administration orale chez des adultes volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine, de valsartan et d'HCTZ sont atteintes en 6 à 8 heures, 3 heures et 2 heures, respectivement. La vitesse et l'amplitude de l'absorption de l'amlodipine, du valsartan et de l'HCTZ contenus dans l'Exforge HCT® sont comparables à celles de chaque produit administré séparément. La biodisponibilité absolue du valsartan n'est pas modifiée par l'association aux autres composants d'Exforge HCT®. Par contre, la biodisponibilité absolue de l'HCTZ est réduite. Cette réduction, qui s'observe par ailleurs avec les autres ARA II, n'a pas d'impact clinique significatif. Les composés d'Exforge HCT® n'ont pas montré d'interaction significative avec les antiacides, les antivitaminés K et la digoxine. Rappelons, toutefois, que le lithium contre-indique la prescription de valsartan vu le risque d'augmentation de la concentration sérique de lithium. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2, peuvent atténuer l'effet anti-hypertenseur des ARA II et de l'HCTZ en cas d'administration concomitante. De plus, l'utilisation concomitante d'Exforge HCT® et d'AINS peut conduire à une aggravation de la fonction rénale et à une augmentation de la kaliémie. Par conséquent, une surveillance de la fonction rénale en début de traitement et une hydratation du patient sont recommandées.

ÉTUDES D'EFFICACITÉ

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la trithérapie reprise dans Exforge HCT® repose sur les résultats de deux études de bio-équivalence et d'une étude de phase III randomisée en double aveugle (18). Au total, dans cette dernière étude, 2.271 patients présentant une hypertension modérée à sévère (PA 170/107

mmHg) ont reçu un traitement par 10 mg/320 mg/25 mg d'amlodipine/valsartan/HCTZ, 320 mg/25 mg de valsartan/HCTZ, 10 mg/320 mg d'amlodipine/valsartan, ou 25 mg/10 mg d'HCTZ/amlodipine pendant 8 semaines. Les résultats montrent que la thérapie triple est supérieure aux combinaisons doubles, aussi bien sur la baisse tensionnelle systolique que diastolique. Des baisses de la PA systolique de 40-50 mm Hg ont été observées. Le pourcentage de patients obtenant un contrôle tensionnel (PA < 140/90 mmHg) a été statistiquement supérieur avec la trithérapie (70,8 %) par rapport à chacune des trois bithérapies (48,3; 54,1%; 44,8%) ($p < 0,0002$). Le plein effet hypotenseur a été atteint deux semaines après le début de l'administration de la dose maximale de la trithérapie. Le dosage maximal amlodipine/valsartan/HCT (10/320/25 mg), comparé aux bithérapies, a montré une baisse additionnelle de PA systolique de 18% et de PA diastolique de 19%. Ces résultats sont maintenus dans les différents sous-groupes et ce, indépendamment de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique ou de la PA de départ. Dans un sous-groupe de 283 patients, le maintien de l'effet hypotenseur de la combinaison triple sur 24 heures a pu être démontré par un monitoring ambulatoire de la PA.

SÉCURITÉ D'UTILISATION

La sécurité d'emploi de la trithérapie reprise dans Exforge HCT® a été évaluée à la dose maximale de 10 mg/320 mg/25 mg dans une étude clinique contrôlée de courte durée (8 semaines) (18). Les réactions indésirables ont été généralement d'intensité légère et de nature transitoire; elles n'ont nécessité que peu fréquemment un arrêt du traitement. Les raisons les plus fréquentes d'arrêt du traitement ont été des sensations vertigineuses (1%), une hypotension artérielle (0,7%) et des oedèmes périphériques (0,2%). Dans cette étude, aucune manifestation indésirable significative nouvelle ou inattendue n'a été observée avec la trithérapie par rapport aux effets connus de la monothérapie ou des composants de la bithérapie. Les modifications des constantes biologiques observées avec la trithérapie ont été mineures et conformes au mécanisme d'action pharmacologique de chaque agent administré en monothérapie. La présence de valsartan dans la triple association a atténué l'effet hypokaliémant de l'HCTZ.

POSOLOGIE, MODE D'ADMINISTRATION ET PRÉCAUTIONS

Exforge HCT[®] est disponible sous forme de comprimés pelliculés. Chaque comprimé contient 5 ou 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg ou 320 mg de valsartan et 12,5 ou 25 mg d'HCTZ. La dose recommandée d'Exforge HCT[®] est d'un comprimé par jour, à prendre de préférence le matin au cours ou en dehors des repas. Du fait du composant HCTZ, Exforge HCT[®] est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une altération légère à modérée de la fonction rénale. Par contre, chez ces patients, il est conseillé de surveiller les taux sériques de potassium et de créatinine. Exforge HCT[®] est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Dans l'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase, le dosage actuel d'Exforge HCT[®] n'est pas adapté. Des mesures de précaution, comprenant des contrôles plus fréquents de la PA, sont recommandées chez les patients âgés. Les données concernant l'utilisation d'Exforge HCT[®] chez les patients insuffisants cardiaque ou coronariens sont limitées, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale.

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 sulfamides (HCTZ), la grossesse (à partir du deuxième trimestre), l'allaitement, l'hypokaliémie réfractaire, l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale (GFR < 30 ml/min/1,73 m²), l'anurie, l'insuffisance hépatique, la cirrhose biliaire et la cholestase.

AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS

Contrôle optimal de la PA, bonne observance, excellente tolérance, et efficacité sur les facteurs de risque associés sont les maîtres mots du traitement pharmacologique moderne de l'hypertension artérielle. La possibilité d'utiliser une association médicamenteuse à dose fixe contenue dans un comprimé unique, «Single Pill», ayant pour propriétés, rapidité d'action, efficacité, bonne tolérance, et capable de limiter le risque cardiovasculaire «résiduel» pourrait tout simplement faciliter l'approche thérapeutique des patients hypertendus. En effet, de nom-

breuses études ont montré que plus un schéma thérapeutique est complexe, plus le risque de non-observance augmente (19-21). Ces études incitent à simplifier l'ordonnance du patient, notamment en diminuant le nombre de médicaments pris par jour.

Le principal risque lié à la «Single Pill» serait celui d'une trop grande efficacité tensionnelle, notamment chez les patients présentant une déplétion volémique et/ou sodée secondaire à la prise de doses élevées de diurétiques. Ces perturbations doivent être corrigées au préalable de la prescription d'Exforge HCT[®]. Bien que le risque de dyskaliémie ne soit pas accentué par l'association, l'ionogramme des patients doit être surveillé en début de traitement, notamment lorsqu'il existe une altération de la fonction rénale ou des antécédents de déséquilibre électrolytique. Notons que l'adaptation posologique pourrait être plus difficile en cas de triple association. Enfin, les conséquences d'un arrêt de traitement sont potentiellement plus graves que celles liées à l'arrêt d'une monothérapie ou d'une bithérapie. On pourrait ainsi craindre un rebond hypertensif plus important à l'arrêt de cette association.

CONCLUSION

En raison de la nature multifactorielle de l'hypertension artérielle, la plupart des patients nécessitent l'association de plusieurs médicaments pour obtenir un contrôle tensionnel optimal. Exforge HCT[®] est la première association combinant trois antihypertenseurs dotés de mécanismes d'action complémentaires dans un seul comprimé. L'association bésylate d'amlodipine, valsartan et HCTZ est très efficace pour contrôler la PA. Elle permet d'atteindre rapidement l'objectif tensionnel, tout en limitant le risque d'hypokaliémie induite par les diurétiques. Vu la bonne tolérance et le profil de sécurité de cette association, l'utilisation d'Exforge HCT[®] pourrait améliorer l'adhésion au traitement antihypertenseur.

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. Lancellotti P.— Olmesartan medoxomil hydrochlorothiazide (Olmetec Plus[®] ou Belsar Plus[®]). *Rev Med Liège*, 2007, 62, 175-179.
3. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al.— Success and predictors of blood pressure control in diverse North Am settings : the antihypertensive and lipidlowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens*, 2002, 4, 393-404.

4. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al.— Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 2417-2428.
5. Krzesinski JM, Scheen AJ.— EXFORGE® : première association d'un antagoniste calcique (bésylate d'amlodipine) et d'un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II (valsartan). *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 688-694.
6. Scheen AJ, Krzesinski JM.— Combinaison fixe perindopril-amlodipine (Coveram®) dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance coronaire. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 223-227.
7. Law MR, Moris JK, Jordan RE.— Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs : analysis of 345 randomized trials. *BMJ*, 2003, **326**, 1-8.
8. Smith T, Philipp T, Vaisse B, et al.— Amlodipine and valsartan combined and as monotherapy in stage 2, elderly, and black hypertensive patients : subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Hypertens*, 2007, **9**, 355-364.
9. Fogari R, Zoppi A, Derosa G, et al.— Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Human Hypertens*, 2007, **21**, 220-224.
10. Wright Jr, Bakris, G, Greene T, et al.— Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease : results from the AASK trial. *J Am Med Assoc*, 2002, **288**, 2421-2431.
11. Scheen A, Krzesinski J-M.— Quel antihypertenseur en première intention? Résultats de l'étude ALLHAT. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 47-52.
12. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al.— Angiotensine II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol : the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am J Coll Cardiol*, 2005, **45**, 712-719.
13. Dahlöf B, Sever P, Poulter N, et al.— Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, **366**, 895-906.
14. Krzesinski JM, Scheen AJ.— L'étude ACCOMPLISH : remise en question des choix médicamenteux chez les patients hypertendus systoliques à haut risque cardiovasculaire. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 103-108.
15. 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, **363**, 2022-2031.
16. Smith T, Philipp T, Vaisse B, et al.— Amlodipine and valsartan combined and as monotherapy in stage 2, elderly, and black hypertensive patients : subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Hypertens*, 2007, **9**, 355-364.
17. Poldermans D, Glazer R, Karagiannis S, et al.— Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther*, 2007, **29**, 279-289.
18. Calhoun DA, Lacourcière Y, Tong Chiang Y et al.— Triple Antihypertensive Therapy With Amlodipine, Valsartan, and Hydrochlorothiazide : a Randomized Clinical Trial. *Hypertension*, 2009, **54**, 32-39.
19. Scheen A, Lefebvre P, Kulbertus H.— Prévention cardio-vasculaire : la «polypill», une solution pour vaincre l'inertie clinique et le manque d'observance ? *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 267-272.
20. Scheen AJ, Giet.— Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 239-245.
21. 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.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr P. Lancellotti, Université de Liège, Service de Cardiologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.