

# LE MÉDICAMENT DU MOIS

## L'Adalat® Oros 60mg

H. KULBERTUS (1)

**RÉSUMÉ :** L'introduction sur le marché belge d'un Adalat® Oros 60 mg se justifie, car ce dosage permet d'accroître, de façon substantielle, le nombre d'hypertendus répondeurs au traitement par nifédipine en monothérapie.

A cette occasion, nous refaisons brièvement l'historique de ce médicament et décrivons la galénique originale et ingénieuse utilisée dans la forme Oros. De toute évidence, nous sommes en présence d'un antagoniste calcique puissant et dont l'action se produit désormais de façon régulière, sans aucun des à-coups gênants et délétères auxquels les capsules ordinaires et, même les comprimés Retard, de nifédipine nous avait habitués. La galénique permet d'obtenir des concentrations plasmatiques de nifédipine qui demeurent en plateau pendant au moins 24 heures après l'administration. L'absence de variations du taux plasmatique réduit considérablement l'incidence des effets secondaires qui restent les effets secondaires classiques des antagonistes calciques (en particulier, flush facial et céphalées). Ils ont l'avantage d'apparaître tôt après l'instauration du traitement auquel on peut donc plus sûrement les attribuer, ce qui permet de juger rapidement de la tolérance.

L'étude INSIGHT a comparé l'effet de la nifédipine Oros et ceux d'une association diurétique (hydrochlorothiazide – amiloride) chez 6.321 hypertendus présentant au moins un facteur de risque supplémentaire pour les maladies cardiovasculaires. L'incidence des complications (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral) observées sous les deux traitements fut similaire, une différence en faveur de la nifédipine apparaissant toutefois dans le groupe des diabétiques. Des analyses de sous-groupes suggèrent que la nifédipine réduit la progression des lésions vasculaires athérosclérotiques (au niveau des coronaires et des carotides), préserve la fonction rénale et prévient le développement du diabète.

### ADALAT® OROS 60 MG

**SUMMARY :** The release of Adalat® Oros 60 on the Belgian market was justified since it has been clearly demonstrated that the dosage of 60 mg significantly increases the proportion of responders to nifedipine monotherapy.

This gives us the opportunity to briefly review the history of nifedipine and to describe the original and ingenious galenic controlled-release formulation known as Oros (GastroIntestinal Therapeutic System, or GITS in the anglo-saxon world). Clearly, nifedipine is a potent calcium antagonist the action of which is now smooth and devoid of the usual ups and downs observed with the regular capsules, even in their Retard form. These abrupt changes in plasma concentrations, with the subsequent variations in heart rate and blood pressure, were dangerous and bothersome. Oros allows plasma concentrations of nifedipine to plateau for at least 24 hours after oral administration. This reduces the incidence of side-effects which remain those classically attributable to calcium antagonists (i.e.: flushes, headaches); interestingly, they tend to appear early after treatment initiation which allows to easily ascribe them to the drug and to quickly assess tolerance.

The INSIGHT trial compared the effects on nifedipine Oros to those of a classical diuretic combination (hydrochlorothiazide-amiloride) in 6.321 hypertensives who had at least one additional risk factor for cardiovascular disease. The rate of the primary outcome (a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, heart failure, stroke) was similar in the two treatment groups, but nifedipine was superior among the subgroup of diabetics. Substudies suggested that nifedipine slows the progression of atherosclerotic lesions (carotid and coronary arteries), preserves renal function, and prevents the development of new diabetes.

**KEYWORDS :** *Controlled-release formulation – Gastrointestinal therapeutic system - Hypertension - Nifedipine*

### INTRODUCTION

La nifédipine n'est certes pas un nouveau médicament. Synthétisée en 1971 (Bay a 1040) (1), elle fut étudiée rapidement par A. Fleckenstein à l'Institut de Physiologie de Fribourg. Ce chercheur avait, déjà, investigué la prénylamine (Hostaginan®) et l'iproveratril (que l'on appellera plus tard, le vérapamil ou Isoptine®) et montré que ces médicaments inhibaient la contraction myocardique ainsi que le tonus musculaire lisse (2). A ses yeux, leur effet ressemblait étrangement à celui obtenu par le retrait du calcium du bain d'expérience; Fleckenstein fut, ainsi, le premier à postuler le principe pharmacologique de l'antagonisme calcique (3). Il démontra, d'ailleurs, bientôt que la nifédipine était, elle-même, un puissant antagoniste calcique (4). Le médicament fut mis sur le marché en 1981 et utilisé d'abord, comme suggéré initialement par Fleckenstein (3) pour l'ensemble des agents de la classe des antagonistes cal-

ciques, dans l'insuffisance coronarienne où le spasme et le tonus des parois artérielles jouent un rôle considérable si bien mis en évidence, à l'époque, par le groupe de Maseri (5). L'introduction des antagonistes calciques dans le traitement de l'hypertension ne vint que plus tard (6).

En 1995, un article imprudent (7), basé sur une méta-analyse de travaux consacrés aux seules formes à courte durée d'action de la nifédipine dont on connaît bien le danger potentiel, fit craindre que la nifédipine en général, voire l'ensemble des antagonistes calciques, pourrait accroître plutôt que réduire la mortalité chez les sujets atteints d'insuffisance coronaire. Cette publication ouvrit une controverse qui mit plusieurs années à s'estomper et qui a généré, dans les revues les plus distinguées, sous des signatures très brillantes, des articles de commentaires dont les titres ou sous-titres ("Grave defects in the dossier" (8); "Case-control study, meta-analysis, and bouillabaisse" (9)) ne laissent aucun doute sur l'opinion de leurs auteurs. Les études ultérieures ont amplement démontré que

(1) Professeur Emérite ULg

la nifédipine, sous sa forme galénique à libération retardée (10), trouve, ainsi que la classe des antagonistes calciques à longue durée d'action (11), une place de choix dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Les nouvelles recommandations européennes concernant la prise en charge de l'hypertension artérielle ont été publiées en 2003 (12). Elles rappellent que cinq classes de médicaments ont fait la preuve de leur action bénéfique dans cette affection. Il s'agit des diurétiques, des bêtabloquants, des antagonistes calciques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et des sartans ou bloqueurs des récepteurs à l'angiotensine. Selon les experts européens, lorsque, chez un individu hypertendu, l'évaluation du risque global d'affection cardiovasculaire est suffisamment élevé pour justifier la prescription d'une thérapeutique médicamenteuse, le praticien peut théoriquement choisir un agent de n'importe laquelle des classes sus-mentionnées. Le traitement de première ligne doit néanmoins être orienté en tenant compte des résultats des grandes études répondant à tous les critères de la médecine factuelle. Et, c'est ainsi que les antagonistes calciques seront envisagés comme l'un des choix préférés lorsque l'hypertension coexiste avec un angor stable, chez les diabétiques, chez les patients à risque cardiovasculaire très élevé, chez les sujets de race noire, et en présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche que l'on souhaite réduire.

### UNE GALÉNIQUE FORT ORIGINALE

La galénique proposée dans l'Adalat® Oros est très particulière (13). Le comprimé est entouré par une membrane semi-perméable qui possède sur sa face supérieure un orifice minuscule, percé au laser et par où la substance active sera

libérée. L'ensemble est couvert par une mince pellicule aqueuse qui protège le centre contre la lumière et permet une rapide identification. Cette pellicule n'entrave pas la délivrance du produit actif. Le noyau, quant à lui, est constitué de deux parties. La moitié supérieure, qui comporte l'orifice, contient la nifédipine. La partie inférieure est faite d'une couche de polymères. Lorsque le patient avale le comprimé, les deux couches superposées absorbent de l'eau au travers de la membrane semi-perméable à partir du tractus digestif. La nifédipine forme ainsi une suspension. Celle-ci peut alors être poussée, à vitesse constante (ordre zéro), au travers de l'orifice décrit plus haut, par la pression qu'exerce l'expansion de la couche de polymères. La vitesse de libération du produit actif peut être réglée en ajustant la quantité de polymères et l'épaisseur de la membrane semi-perméable.

L'Adalat® Oros 60 est prévu pour fournir une couverture adéquate de 24 heures. Au début de traitement, il fait attendre un délai de 2 heures environ avant que le comprimé soit suffisamment hydraté pour que la libération de nifédipine puisse commencer. La concentration plasmatique atteint un plateau après 6 heures et se maintient aux environs de 30 ng/ml pour le reste de la période de 24 heures. Ainsi, sont parfaitement évitées les variations de taux plasmatiques en dents de scie caractéristiques de l'administration des comprimés classiques d'Adalat® et, même, d'Adalat® Retard. La figure 1 illustre ce phénomène et compare les concentrations moyennes plasmatiques de nifédipine obtenues (16 sujets) après l'administration orale unique d'une même dose du médicament (30 mg) présentée une fois sous la forme galénique d'un comprimé Retard et, l'autre fois, sous la forme Oros. L'élimination des ascensions et des chutes brusques de concentration plasmatique de nifé-

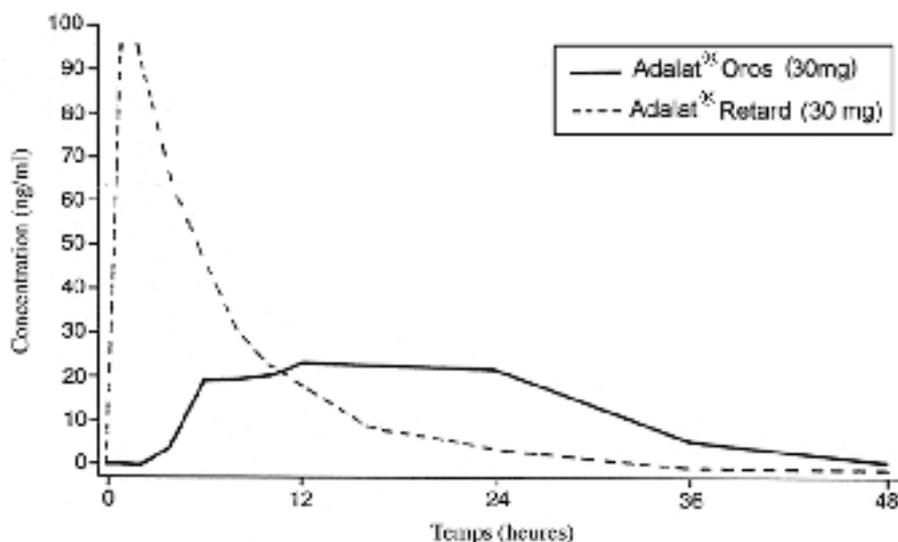


Fig.1. Comparaison des concentrations plasmatiques de nifédipine obtenues (n=16) après l'administration orale unique de la même dose de 30 mg présentée sous la forme soit d'un comprimé Retard (ligne interrompue), soit sous la forme Oros (ligne continue). D'après référence 27.

dipine est primordiale, car ces variations contribuent aux effets secondaires vasodilatateurs (rougeurs de la face, céphalées) du médicament. Les phases répétées de vasodilatation, ainsi induites, sont, en plus, susceptibles de stimuler tant le système nerveux autonome que la cascade rénine-angiotensine (8). Ces activations réflexes pourraient être à l'origine d'effets proischémiques, avoir une influence délétère dans les cas d'insuffisance cardiaque et empêcher la régression de l'HVG en dépit du contrôle tensionnel (8).

## EFFICACITÉ CLINIQUE

Différentes études contrôlées d'efficacité démontrent que la nifédipine Oros est un excellent hypotenseur. La réduction de pression artérielle se révèle très uniforme tout au cours du nyctémère. Plus de 70% du pic d'effet hypotenseur se maintient pendant 24 heures après l'administration du médicament et, en ce qui concerne la pression systolique, 50% (14) de l'effet est présent jusqu'à la 36<sup>ème</sup> heure. Il faut noter toutefois que la dose de 60 mg/jr augmente significativement, par rapport à la dose de 30 mg, la proportion de patients répondeurs au traitement (14, 15). L'Adalat<sup>®</sup> Oros 60 est aussi efficace que les autres antagonistes calciques (16) et, en particulier, que l'amlodipine et la fêlodipine ER (17-19),

Les effets secondaires (flush facial, céphalée, et, moins fréquemment, vertiges, palpitations, œdème, symptômes gastro-intestinaux) sont classiques des antagonistes calciques, mais relativement peu fréquents (14, 19). Ils ont l'avantage d'apparaître tôt et de plafonner en fréquence après trois à quatre semaines de traitement, ce qui permet d'être rapidement fixé quant à la tolérance (15, 19). Notons que dans le "Birmingham Hypertension Square" (20), les antagonistes calciques occupent une position telle que leur association avec un bêtabloquant, un inhibiteur de l'ACE ou un bloqueur des récepteurs à l'angiotensine peut, en cas de recours nécessaire à un bithérapie, être conseillée. A cet égard, il convient d'insister sur le fait que les oedèmes survenant lors de la prise d'un antagoniste calcique sont particulièrement résistants aux diurétiques, mais, en raison de leur mécanisme d'installation, disparaissent lors de l'association à un inhibiteur de l'ACE ou à un bloqueur des récepteurs à l'angiotensine (21).

Il y a peu, l'étude INSIGHT (10) a comparé les effets de la nifédipine Oros à ceux d'une association diurétique (hydrochlorothiazide et amiloride) chez 6.321 sujets hypertendus présentant un facteur de risque supplémentaire pour les affections

cardiovasculaires. La fréquence des complications cardiovasculaires (critère d'évaluation primaire composite : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral) fut similaire dans les deux groupes. La nifédipine eut pourtant un effet plus favorable que les diurétiques dans le sous-groupe des sujets diabétiques, ce qui suggère qu'elle pourrait utilement être envisagée comme traitement de première ligne dans ce groupe particulier de malades. De façon générale, elle produisit une réduction de risque d'évènement cardiovasculaire estimée à 50% dans l'ensemble de la population étudiée.

Différentes sous-études dérivées d'INSIGHT ont également attiré l'attention sur des bénéfices un peu moins attendus de la thérapeutique par nifédipine. Certains participants ont ainsi été soumis à des examens répétés des carotides par ultrasons; la progression de l'épaississement de la paroi carotidienne fut réduite dans le groupe traité par nifédipine par rapport au groupe traité par diurétique, ce qui confirme des observations antérieures faites avec d'autres antagonistes calciques versus diurétique ou bêtabloquant (22). D'autres patients ont été étudiés par CT scan pour évaluer l'état de calcification de leurs artères coronaires. Ces observations démontrent un net ralentissement de la progression des calcifications pariétales chez les patients traités par nifédipine (23). Dès le départ, Fleckenstein et al. (24) avaient prévu cet effet bénéfique, antiathérosclérotique, des antagonistes calciques dont les mécanismes potentiels ont été bien analysés (25). De plus, si une altération progressive de la fonction rénale fut observée chez 4,6 % des individus soumis aux diurétiques, on n'observa ce phénomène que chez 1,8 % de ceux traités par nifédipine (10). Enfin, les nouveaux cas de diabète furent moins fréquents dans le groupe soumis à la nifédipine (4,3 %) que dans celui traité par diurétiques (5,6 %) (26).

## CONCLUSIONS

La nifédipine est un médicament, déjà ancien, auquel une galénique fort originale et ingénieuse, confère, sur base des recommandations internationales récentes relatives à la prise en charge de l'hypertension artérielle, un intérêt particulier.

Il s'agit d'un antagoniste calcique, hypotenseur puissant, qui, sous sa forme Oros, assure une couverture de 24 heures sans variations brusques du tonus vasculaire ou de la pression artérielle.

Outre les bénéfices attendus de son action hypotensive, le médicament semble aussi apporter une protection contre la progression de la maladie athéroscléreuse et le développement du diabète.

A l'occasion de l'introduction en Belgique d'une formulation comportant un dosage accru de la substance active (60 mg) permettant d'augmenter le pourcentage de répondeurs au traitement utilisé en monothérapie, nous avons cru utile de refaire le point sur ce médicament et de le resituer dans l'arsenal des thérapeutiques actuelles contre l'hypertension artérielle.

## RÉFÉRENCES

- Scholz H.— Some historical aspects of the development of cardiovascular drugs. *Z Kardiol*, 2002, **91**, Suppl 4, IV/34-IV/42.
- Fleckenstein A, Kammermeier H, Döring GH, et al.— Zum Wirkungsmechanismus neuartiger Coronardilatatorn mit gleichzeitigen sauerstoffeinsparenden Myocardefekten, Prenylamin und Iproveratril. *Z Kreislaufforsch*, 1967, **56**, 716-839.
- Fleckenstein A.— Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation-contraction coupling of heart muscle and their role in the prevention of production of myocardial lesions. In: *Calcium and the Heart*, Harris P, Opie LH (eds), Academic Press, London, 1971, 135-42.
- Fleckenstein A, Tritthart H, Döring JH, Byon YK.— Bay a 1040 - ein hochaktiver Ca-antagonistischer Inhibitor der elektromechanischen Koppelungsprozesse im Warmblüter-Myocard. *Arzneim Forsch/Drug Res*, 1972, **22**, 22-29.
- Maseri A, Abbate AL, Baroldi G.— Coronary spasm as a possible cause of myocardial infarction : a conclusion drawn from the study of preinfarction angina. *N Engl J Med*, 1978, **299**, 271-274.
- Lewis GRJ, Morley KD, Lewis BM, Bones PJ.— The treatment of hypertension with verapamil. *N Z Med J*, 1978, **87**, 351-363.
- Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV.— Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*, 1995, **92**, 1226-1231.
- Opie LH, Messerli FH.— Nifedipine and mortality-Grave defects in the dossier. *Circulation*, 1995, **92**, 1068-1073.
- Messerli FH.— Case-control study, meta-analysis, and bouillabaisse. *Ann Intern Med*, 1995, **123**, 888-889.
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al.— Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). *Lancet*, 2000, **356**, 366-372.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.— Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2002, **23**, 2981-2997.
- Third Joint Task Force of the European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice.— European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Europ J Cardiovasc Prevention and Rehabilitation*, 2003, **10** (Suppl. 1), S1-S78.
- Swanson DR, Barclay BL, Wong PSL, et al.— Nifedipine gastrointestinal therapeutic system. *Am J Med*, 1987, **83** (Suppl. 68), 3-9.
- Zanchetti A for the Italian Nifedipine study group.— Antihypertensive effects of nifedipine GITS on clinic and ambulatory blood pressures in essential hypertension. *High Blood Press*, 1994, **3**, 45-56.
- Toal CB, Mahon WA, Barnes C, on behalf of the EXACT investigators.— Nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS) for hypertensive patients in a primary care setting: results of the Extended Release Adalat Canadian Trial (EXACT). *Clinical Therapeutics*, 1997, **19**, 924-935.
- Macchiarulo C, Pieri R, Chieppa Mitolo D, Pirelli A.— Antihypertensive effects of six calcium antagonists : evidence from Fourier analysis of 24-hour ambulatory blood pressure recordings. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2001, **62**, 236-253.
- Lefebvre J, Poirier L, Archambault Fr, et al.— Comparative effects of felodipine ER, amlodipine and nifedipine GITS on 24 hour blood pressure control and tough to peak ratios in mild to moderate hypertension : a forced titration study. *Can J Cardiol*, 1998, **14**, 682-688.
- Kess S, Caglar N, Canberk A et al.— Treatment of mild-to-moderate hypertension with calcium channel blockers: a multicentre comparison of once-daily nifedipine GITS with once-daily amlodipine. *Curr Med Res Opin*, 2003, **19**, 226-237.
- Zidek W, Spiecker C, Knap G, et al.— Comparison of efficacy and safety of nifedipine coat-core versus amlodipine in the treatment of patients with mild-to-moderate hypertension. *Clinical Therapeutics*, 1995, **17**, 686-700.
- Messerli FH, Oparil S, Feng Z.— Comparison of efficacy and side-effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazapril) with calcium antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 2000, **86**, 1182-1187.
- Lip GYH, Beevers M, Beevers DG.— The "Birmingham Hypertension Square" for optimum choice of add-in drugs in the management of resistant hypertension. *J Hum Hypertens*, 1998, **12**, 761-763
- Simon A, Garlery J, Moysse D, Levenson J.— Differential effects of nifedipine and co-amilofrid on the progression of early carotid wall changes. *Circulation*, 2001, **103**, 2949-2954.
- Motro M, Shemesh J.— Calcium channel blocker nifedipine slows down progression of coronary calcification in hypertensive patients compared with diuretics. *Hypertension*, 2001, **37**, 1410-1413.
- Fleckenstein A, Frey M, Fleckenstein-Grun G.— Antihypertensive and arterial anticalcific effects of calcium antagonists. *Am J Cardiol*, 1986, **57**, 1D-10D.
- Opie LH.— *Clinical use of calcium channel antagonist drugs*, Kluwer Academic Publishers, Boston, 2nd Edition, 1990.
- Mancia G, Brown M, Castaigne A, et al.— Outcomes with nifedipine in hypertensive diabetics and non-diabetics in Intervention as a Goal in Hypertension. *Hypertension*, 2003, **41**, 431-436.
- Chung M, Reitberg DP, Gaffnet M, et al.— Clinical pharmacokinetics of nifedipine gastrointestinal therapeutic system : a controlled-release formulation of nifedipine. *Am J Med*, 1987, **83** (suppl 6B), 10-14.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. H. Kulbertus, Avenue Louis Piedboeuf, 12, 4053 Embourg.