

LE MÉDICAMENT DU MOIS : PRETERAX®

La première association fixe faiblement dosée contenant un inhibiteur d'enzyme de conversion et un diurétique thiazide

J.M. KRZESINSKI (1)

RÉSUMÉ : Le Preterax® est la première association fixe faiblement dosée contenant un inhibiteur d'enzyme de conversion et un diurétique thiazide disponible pour le traitement de l'hypertension artérielle en première intention (remboursé en B). Son efficacité antihypertensive est remarquable grâce à l'association de deux molécules, bien que faiblement dosées, à action complémentaire. La tolérance est excellente, les effets secondaires très faibles et fort peu différents de ce qu'on observe sous placebo. L'efficacité sur 24 heures et à long terme est conservée. Si nécessaire, la posologie peut être doublée (BiPreterax, remboursé en Bf). Il faut se rappeler qu'il s'agit d'une association fixe faiblement dosée de perindopril 2 mg et d'indapamide 0,625 mg. Les contre-indications relatives à chacun de ces composés sont d'application.

Cette association fixe faiblement dosée est recommandée maintenant comme une des deux options en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle. Ce choix permettrait peut-être d'améliorer le pourcentage de patients hypertendus traités atteignant la cible tensionnelle (PA < 140/90 mmHg).

Rappelons qu'à ce jour, dans l'hypertension artérielle légère à modérée, aucune classe thérapeutique n'a démontré de supériorité par rapport aux autres. Seule l'efficacité antihypertensive compte dans la prévention du risque cardiovasculaire chez l'hypertendu traité par agents antihypertenseurs.

INTRODUCTION

Il est unanimement accepté que le traitement antihypertenseur améliore le pronostic vital des patients avec abaissement du risque de décompensation cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, d'accident coronarien, de mortalité cardiovasculaire et même de mortalité globale.

Le bénéfice observé lors d'un traitement antihypertenseur est essentiellement lié à la baisse de pression artérielle obtenue et au niveau de pression artérielle atteint sous traitement.

Dans l'hypertension artérielle légère à modérée comme dans l'hypertension artérielle à haut risque cardiovasculaire, il n'est pas ressorti qu'une classe thérapeutique médicamenteuse l'emportait réellement sur les autres médicaments. Ce qui compte, c'est essentiellement l'abaissement de pression artérielle et le traitement agressif donne de meilleurs résultats que des traitements d'intensité plus limitée (1, 2, 3, 4).

Les recommandations internationales pour le traitement de l'hypertension artérielle, qu'elles

A NEW ANTIHYPERTENSIVE ASSOCIATION : PRETERAX®, LOW DOSES OF ACE INHIBITOR AND THIAZIDE IN THE SAME PILL
SUMMARY : Preterax® is the first fixed very- low - dose combination of an angiotensin - converting enzyme inhibitor and a diuretic for first line treatment of hypertension. Its antihypertensive efficacy is remarkable due to the presence of 2 drugs with additional effects. The tolerance is also excellent, with adverse effects similar to placebo. The 24 h blood pressure control is maintained. If necessary, the dose can be doubled (BiPreterax). The medical practitioner must keep in mind that it is an association of perindopril 2 mg and indapamide 0.625 mg with their own contra-indications.

These low dose associations are now recommended as one of the 2 options to initiate an antihypertensive drug treatment, with the hope of an improvement in the percentage of well controlled blood pressure in the hypertensive population. Let us remember that the blood pressure target to be reached is at least < 140/90 mmHg.

Up till now, no antihypertensive class has demonstrated a superiority over the others. Only the blood pressure fall magnitude is important to prevent cardiovascular complications.

KEYWORDS : Arterial hypertension - Drug therapy - Angiotensin converting enzyme inhibitor - Diuretic - Guidelines

soient américaines ou européennes, proposent que la cible tensionnelle pour une hypertension artérielle non compliquée soit de réduire la pression sous 140/90 mmHg. Rappelons en passant que lorsque le risque cardiovasculaire est important ou que le patient présente un diabète ou une insuffisance rénale, la cible tensionnelle doit être inférieure à 130/80 mmHg.

Il faut remarquer que malgré les nombreuses classes thérapeutiques antihypertensives dont nous disposons, avec pour chaque classe un nombre grandissant de molécules, nous sommes loin d'avoir atteint l'objectif, à savoir normaliser la pression artérielle chez la majorité des patients hypertendus pour lesquels un traitement médicamenteux est instauré.

Tous les travaux estimant l'efficacité antihypertensive au sein des populations traitées montrent que moins de 30% de la population hypertendue sous traitement arrivent à ces chiffres cibles. Ceci est encore moins bon pour les patients âgés (5).

Les raisons de cet échec relatif sont multiples. La maladie hypertensive est plus ou moins agressive; le patient ressentant des effets secondaires ne suit pas régulièrement son traitement antihypertenseur. Le médecin craint l'hyperten-

(1) Docteur en Médecine, Chargé de cours, Chef de Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège

sion de "blouse blanche" et ne majore pas suffisamment les posologies ou les associations médicamenteuses. Le médecin reste en effet fort passif dans les adaptations thérapeutiques.

Le choix de la thérapeutique de première intention demeure aussi malaisé. L'hypertension artérielle peut être considérée comme un syndrome avec de multiples mécanismes intriqués générant l'augmentation progressive de la pression artérielle au fil des années.

En monothérapie, quelle que soit la catégorie de l'agent antihypertenseur utilisée, la réponse au traitement sera en moyenne obtenue chez 1 patient sur 2. L'option, si la cible n'est pas atteinte, est soit d'augmenter la posologie de la molécule choisie initialement (traitement pas-à-pas) avec risque d'effets secondaires proportionnels, soit de changer de famille thérapeutique (traitement séquentiel) sans être absolument certain que l'efficacité sera meilleure, soit encore d'associer d'emblée des substances appartenant à des familles différentes à mécanisme d'action complémentaire et dont la posologie dans l'association est faible, comme démontré dans l'étude

STRATHE (6). C'est l'objectif de la mise sur le marché du Preterax®.

Les récentes recommandations européennes du traitement de l'hypertension artérielle publiées en 2003 proposent donc, à côté de la stratégie classique de la monothérapie initiale, d'instaurer d'emblée une association faiblement dosée chez l'hypertendu nouvellement diagnostiqué (2, 4)(Fig. 1).

L'efficacité de l'association est bien souvent supérieure à celle de chacun des composants pris isolément, car on évite les phénomènes de contre-régulation tensionnelle lorsqu'un système est bloqué. Les effets secondaires sont aussi très limités puisque les doses utilisées sont fort basses. Le profil de tolérance est souvent très proche de celui observé sous placebo (7).

L'installation de l'efficacité antihypertensive est progressive avec limitation des effets secondaires dus à un abaissement rapide et trop énergétique de la pression artérielle. Ceci aurait un impact positif sur l'adhérence au traitement.

Ces traitements combinés visent à permettre bien sûr la prise d'un seul comprimé/jour comprenant les deux molécules à très faible dose

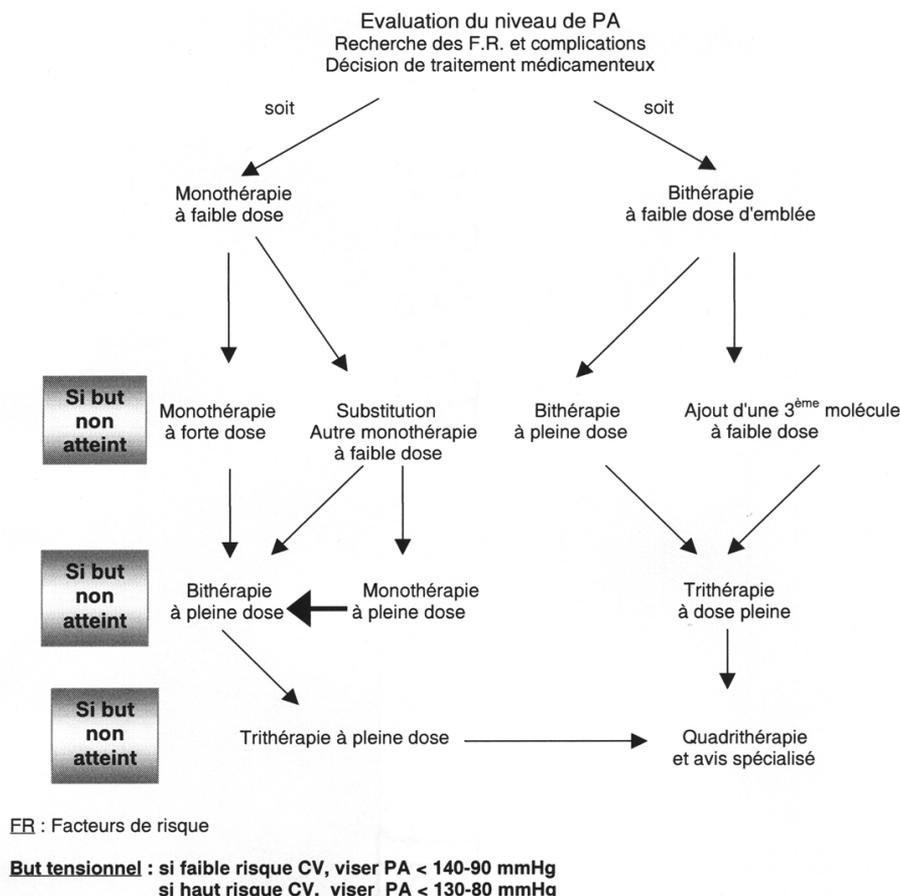


Figure 1 : Adaptation thérapeutique médicamenteuse antihypertensive (Adapté des Guidelines for Management of Hypertension, 2003)

(association de perindopril 2 mg et d'indapamide 0,625 mg) et l'efficacité doit être maintenue au moins 24 heures. Le Preterax® s'inscrit donc dans cette nouvelle stratégie du traitement de l'hypertension artérielle en première intention thérapeutique.

Cette association contient donc 2 mg de perindopril, c'est-à-dire la moitié de la dose habituelle utilisée généralement en monothérapie pour l'hypertension artérielle et 0,625 mg d'indapamide, soit 1/4 de la dose du diurétique aussi utilisée lors d'une monothérapie.

Dans ces associations médicamenteuses, les diurétiques sont souvent incontournables, d'une part, par leur remarquable complémentarité d'effets avec les autres classes d'agents antihypertenseurs, d'autre part, en raison de leur faible coût. La dose réduite en limite, par ailleurs, les effets secondaires métaboliques.

Le Preterax®, dont le développement a débuté en 1992, bien avant la rédaction de ces nouvelles recommandations de traitement de l'hypertension artérielle, a été enregistré en Belgique et son remboursement en première intention (B) obtenu au 1er mai 2004 sur base d'un dossier solide démontrant son utilité non seulement dans l'abaissement de pression artérielle, mais aussi

dans la correction de toute une série de modifications induites par l'élévation tensionnelle.

EFFICACITÉ ANTIHYPERTENSIVE À 3 MOIS ET À UN AN

Il a fallu démontrer l'efficacité antihypertensive de cette association très faiblement dosée. Des études randomisées en double aveugle avec groupes parallèles contre placebo ont permis de constater l'efficacité de Preterax® dans l'hypertension artérielle. Aucune interaction pharmacocinétique entre les deux molécules n'a été observée. Les demi-vies des deux composants actifs sont comparables et justifient une prise unique quotidienne. Ces posologies n'impliquent pas d'adaptation de dose chez le sujet âgé ou en présence d'une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de créatinine > 30 ml/min).

En ce qui concerne l'efficacité clinique à court terme (12 semaines) *versus* placebo, la réduction de pression artérielle a été de 10 mmHg pour la systolique et 6 mmHg pour la diastolique après déduction de l'effet placebo. 87% des patients hypertendus âgés de plus de 65 ans recevant le Preterax® comparé au placebo ont été classés comme bons répondeurs et 83% des patients sont normalisés en terme de niveau de la pression artérielle atteint (PA diastolique < ou égale à 90 mmHg ou dans le cadre de l'HTA systolique isolée, PA systolique < 160 mmHg) (Fig. 2). Près de 80 % des patients maintiennent une PA bien contrôlée à 1 an (Fig. 3) (9).

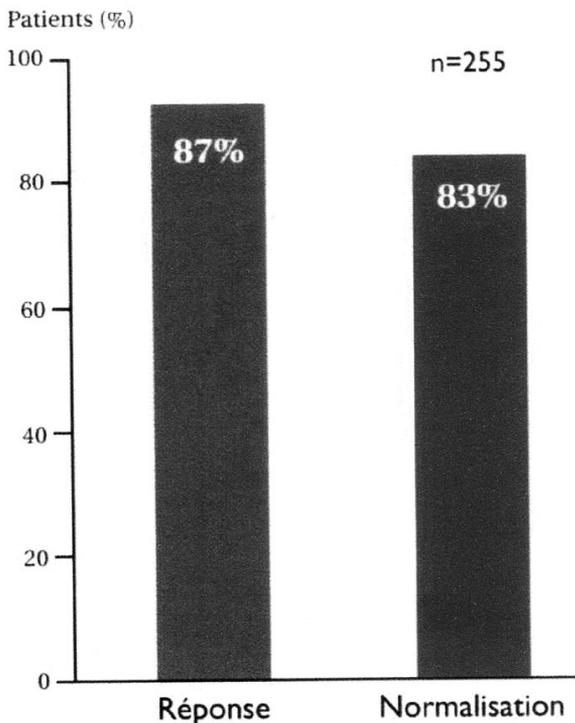


Figure 2 : Taux de réponse thérapeutique et de normalisation à 3 mois.
Réponse : ↓ 10 mmHg ou normalisation. Normalisation : PAD ≤ 90 mmHg (PAS < 160 mmHg si HSI).
(Adapté de Chalmers et al., J Hypertens, 2000, 18, 327-337)

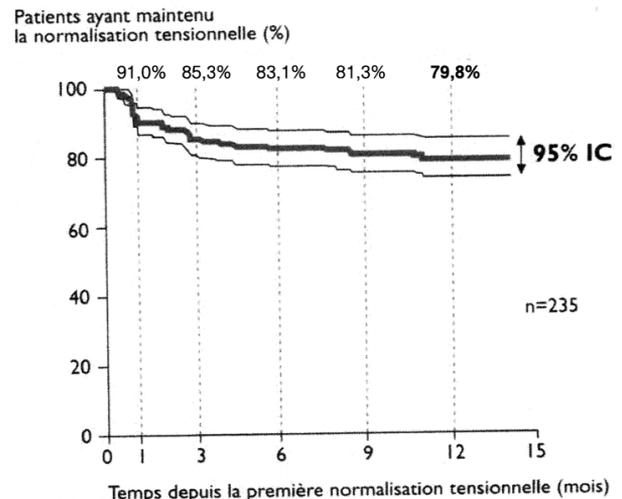


Figure 3 : Pourcentage de patients (%) ayant maintenu la normalisation de leur pression artérielle après une normalisation tensionnelle initiale avec Preterax®.
Normalisation : PAD ≤ 90 mmHg (PAS < 160 mmHg si HSI).
(Adapté de Chalmers et al., J Hypertens, 2000, 18, 327-337)

EFFICACITÉ PAR RAPPORT À LA MONOTHÉRAPIE À COURT TERME (8,10,11)

Une étude multicentrique réalisée en double aveugle pendant trois mois a comparé le Preterax[®] au losartan 50 mg. On observe une normalisation de la pression artérielle chez 76% des patients sous Preterax[®] contre 60% pour le groupe losartan.

Une comparaison avec l'irbésartan 300 mg/jour a montré également le meilleur contrôle tensionnel sous Preterax[®] à 12 semaines. L'efficacité antihypertensive dure aussi plus de 24 h (11).

De ces travaux d'efficacité clinique à court terme, il ressort que le Preterax[®] présente une bonne efficacité antihypertensive par rapport au placebo et, de façon plus intéressante, par rapport à des monothérapies utilisant notamment un sartan, avec un taux plus élevé de patients répondeurs.

EFFICACITÉ CLINIQUE À LONG TERME AVEC COMPARAISON ENTRE MOLÉCULES ACTIVES (8)

Le Preterax[®] a été évalué, en ce qui concerne son efficacité et ses effets secondaires, sur une période de 12 mois par comparaison à d'autres molécules antihypertensives. L'efficacité à 1 an, en terme de réduction de pression artérielle, a aussi été démontrée notamment dans le cadre de l'hypertension artérielle systolique après comparaison avec l'aténolol ou l'énalapril. Les résultats sont significativement en faveur de Preterax[®] par rapport à la monothérapie, même à posologie progressivement croissante.

La Figure 4 donne une illustration de l'efficacité à 1 an du Preterax[®] *versus* aténolol[®] en ce qui concerne l'HTA systolique (12).

L'utilisation de Preterax[®] en première intention peut donc donner de meilleurs résultats par rapport à un traitement séquentiel qui vise, à chaque visite où une inefficacité antihypertensive est constatée, à changer de classe de médicament. Il en va de même de la comparaison association fixe faiblement dosée d'emblée *versus* stratégie pas-à-pas qui consiste à augmenter progressivement la posologie de la monothérapie instaurée (7).

EFFICACITÉ DU PRETERAX[®] EN PRÉSENCE D'UNE INSUFFISANCE RÉNALE (CLAIRANCE DE CRÉATININE ABAISSÉE, MAIS > 30 ML/MIN).

On assiste à une normalisation de la pression artérielle chez 6 patients hypertendus/10 atteints

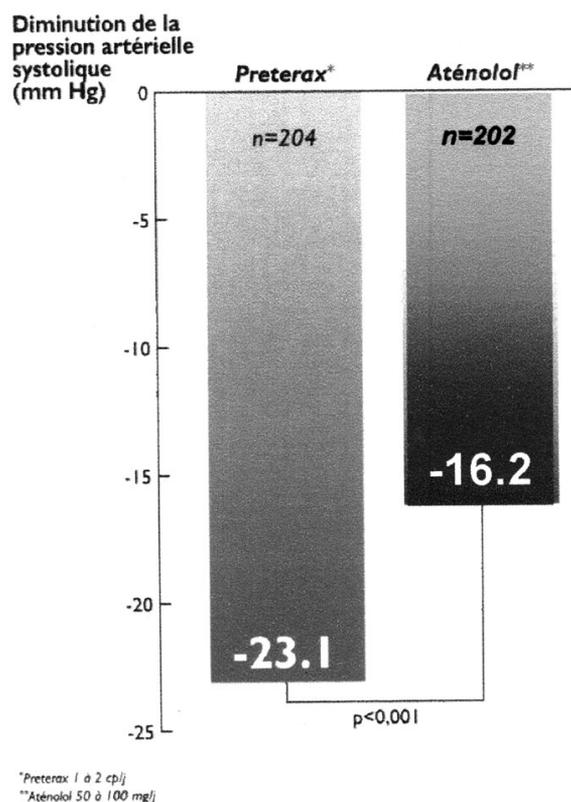


Figure 4 : Diminution de la pression artérielle systolique (mmHg) après 1 année de traitement avec Preterax[®] et avec aténolol[®], Etude REASON. (Adapté de Asmar et al., Hypertension, 2001, 38, 922-926)

d'insuffisance rénale lors de l'utilisation de cette association, aussi fort bien tolérée chez des patients de plus de 70 ans. En cas d'insuffisance rénale plus sévère, rappelons que l'utilisation de ce type de traitement est contre-indiquée.

EFFICACITÉ AU NIVEAU DES ORGANES CIBLES

EFFET SUR L'HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE GAUCHE ET LES GROSSES ARTÈRES (12)

La masse ventriculaire, dans un travail comparant l'efficacité de l'aténolol et du Preterax[®], a été diminuée de façon significativement plus importante lors de l'utilisation du Preterax[®]. Au niveau des grosses artères, par une étude de la vitesse de l'onde de pouls, il a été constaté une amélioration de rigidité artérielle similaire sous aténolol et sous le Preterax[®]. Cependant, le Preterax[®] a abaissé plus que l'aténolol les pressions artérielles systolique et pulsée, ce qui est généralement considéré comme un bienfait sur le plan de la protection cardiovasculaire.

Une étude récente (13), dénommée PICXEL (perindopril/indapamide combinés à très faible dose *versus* l'énalapril en présence d'une hyper-

trophie ventriculaire gauche), a montré après 1 an de traitement que les effets antihypertenseurs et sur la masse ventriculaire gauche ont été supérieurs avec la combinaison faiblement dosée à ceux liés à l'énalapril à dose maximale. La meilleure régression de l'hypertrophie ventriculaire sous Preterax® ne s'explique pas uniquement par l'effet sur la pression artérielle.

DIABÈTE ET ALBUMINURIE (14)

La microalbuminurie constitue souvent un facteur de risque d'évolutivité vers une néphropathie chez le diabétique et ce, en plus d'être un facteur de risque cardiovasculaire. L'utilisation du Preterax® chez ce genre de patient a entraîné une réduction plus grande de la microalbuminurie, indépendante du contrôle de la pression artérielle, que lors de la prise d'énalapril chez 481 patients diabétiques traités en double aveugle pendant 1 an par ces deux médicaments.

Dans le cadre du diabète une étude de grande envergure est actuellement en cours (étude ADVANCE) (15) qui utilise le Preterax® comme antihypertenseur ainsi que l'Uni Diamicron® (gliclazide à libération modifiée) comme anti-diabétique oral chez des diabétiques de type 2 et qui a comme ambition d'évaluer les effets de ce type de traitement (diminution de pression artérielle et contrôle intensif de la glycémie) chez des diabétiques de type 2 à haut risque sur les événements macro et microvasculaires.

TOLÉRANCE

TOLÉRANCE CLINIQUE COMPARÉE À UN PLACEBO

Les effets indésirables sous Preterax® sont généralement du même ordre de grandeur que sous placebo. Si la toux est très légèrement plus fréquemment rencontrée, aucun autre effet secondaire significatif n'est observé même dans des suivis à long terme (> 1 an). L'incidence d'arrêt du traitement a été de moins de 5% dans une population étudiée de 500 patients tant chez les jeunes que chez les sujets plus âgés souffrant ou non d'insuffisance rénale.

TOLÉRANCE BIOLOGIQUE

La tolérance biologique a été fort bonne en raison du fait que l'association est faiblement dosée et que les deux constituants ont des effets métaboliques opposés. Comme avec tout antihypertenseur contenant un diurétique, un contrôle régulier du potassium plasmatique sera effectué. Une hypokaliémie n'est pas exclue si la fonction rénale est normale. A l'inverse, en cas d'insuffisance rénale ou de prise concomitante d'anti-

inflammatoires non stéroïdiens ou encore de diurétique d'épargne potassique, un risque d'hyperkaliémie est possible.

CONCLUSION

Le Preterax® est la première association fixe faiblement dosée contenant un inhibiteur d'enzyme de conversion et un diurétique, c'est-à-dire du perindopril à la moitié de la dose habituellement utilisée et de l'indapamide au quart de la dose habituellement utilisée en Belgique.

Cette formulation a différents avantages par rapport à une monothérapie chez le patient hypertendu nouvellement diagnostiqué (4) :

- 1) Par l'utilisation d'une association de deux médicaments à mécanisme d'action différent, l'efficacité est supérieure sur la pression artérielle;
- 2) Puisque c'est une association faiblement dosée, il n'y a pas ou peu d'effets secondaires;
- 3) Une meilleure observance thérapeutique est constatée.

Les propriétés pharmacologiques découlent de celles de chacun des composés pris séparément. Ces deux molécules ont des actions additives, notamment sur la pression artérielle. Le perindopril (un des constituants) diminue la sécrétion d'aldostérone et entraîne une baisse des résistances périphériques totales. Il n'y a pas de phénomène de rétention sodée grâce à l'indapamide apparentée aux diurétiques thiazides.

Cette association est très efficace sur le plan antihypertenseur. L'effet est dose dépendant et dure au moins 24 heures; son maximum est obtenu après 1 mois. Il n'y a pas d'échappement thérapeutique ni de troubles métaboliques secondaires. L'indication est l'hypertension artérielle essentielle. La posologie recommandée est de un comprimé par jour. Si nécessaire, la dose peut être doublée (BiPreterax). Les contre-indications sont bien sûr la grossesse, vu l'utilisation d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, l'allaitement, la sténose bilatérale d'artère rénale, un antécédent d'angio-œdème, une allergie au diurétique, éventuellement la goutte.

BIBLIOGRAPHIE

1. Traitement initial de l'hypertension : état de la question.— *Folia Pharmacotherapeutica*, 2004, **41**, n°4, 28-32.
2. Krzesinski JM.— Nouvelles directives américaines et européennes en 2003 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 563-571.
3. Blood pressure lowering treatment trialists/Collaboration.— Effects of different blood-pressure-lowering

- regimens on major cardiovascular events : results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 2003, **362**, 1527-1535.
4. Guidelines Committee.— 2003 European Society of hypertension-European Society of cardiology Guidelines for the management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*, 2003, **21**, 1011-1053.
 5. Krzesinski JM.— Qualité de la prise en charge de l'hypertension artérielle. Pouvons-nous, devons-nous faire mieux? *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 202-206.
 6. Andrzejak M, Laville M, Duru G, et al.— Better efficacy in hypertension management with perindopril/indapamide (PER/IND) strategy compared to sequential or step by step strategies. STRATHE Study : STRATegies of Treatment in Hypertension : Evaluation. *J Hypertens*, 2004, **22** (suppl 2), S384.
 7. Krzesinski JM, Rorive M.— Y a-t-il une place d'emblée pour une bithérapie faiblement dosée dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle? *Méd et Hyg*, 2003, **61**, 1556-1559.
 8. Laurent S.— Very-low-dose combination of perindopril and indapamide : efficacy on blood pressure and target-organ damage. *J Hypertens*, 2003, **21** (suppl 3), S11-S18.
 9. Chalmers J, Castaigne A, Morgan T. et al.— Efficacité au long cours d'une nouvelle association fixe très faiblement dosée IEC/diurétique en traitement de 1^{ère} intention chez l'hypertendu âgé. *J Hypertens*, 2000, **18**, 327-337.
 10. Chanudet X, De Champvallins M.— Antihypertensive efficacy and tolerability of low-dose perindopril/indapamide combination compared with losartan in the treatment of essential hypertension. *Int J Clin Pract*, 2001, **55** (4), 233-239.
 11. Mallion JM, Chamontin B, Asmar R, et al.— Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring efficacy of perindopril/indapamide first-line combination in hypertensive patients : the REASON Study. *Am J Hypertens*, 2004, **17**, 245-251.
 12. Asmar R, London G, O'Rourke M, et al.— Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertension patient. A comparison with atenolol. *Hypertension*, 2001, **38**, 922-926.
 13. Dalhöf B, Gosse P, Guéret P. et al.— The P.I.C.X.E.L. Study : benefits of PRETERAX® on LVH reduction. *J Hypertens*, 2004, **22** (suppl 2), S410.
 14. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al.— Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. PREterax® in albuminuria regression : PREMIER. *Hypertension*, 2003, **41**, 1063-1071.
 15. Chalmers J, MacMahon S.— ADVANCE : Action in diabetes and vascular disease-Preterax® and Diamicon® controlled evaluation. *Diabetologica*, 2001, **44**, 1118-1120

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. J.M. Krzesinski, Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège