

Mise à jour sur les ARA

Denis Burelle, MD, FRCP (C)

On reconnaît depuis longtemps qu'il est essentiel d'abaisser la tension artérielle si l'on aspire à protéger les organes cibles et à diminuer ainsi la mortalité et la morbidité cardiovasculaires. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) sont reconnus pour leurs propriétés antihypertensives et on dispose de plus en plus de données selon lesquelles certains agents de cette classe exercent un effet cardioprotecteur intéressant. Aujourd'hui, l'efficacité d'une médication antihypertensive se mesure non seulement au degré de baisse de la tension artérielle, mais aussi à sa capacité à réduire les événements cardiovasculaires.

Les ARA et l'hypertrophie ventriculaire

L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) est un indicateur important de la survenue potentielle d'événements cardiovasculaires majeurs tels les décès soudains, les infarctus du myocarde, les AVC et l'apparition de défaillance cardiaque.¹ Il est clairement établi que l'angiotensine II est liée à l'apparition d'HVG et que la régression de cette dernière semble procurer des bienfaits cardiovasculaires indépendants de la baisse de tension artérielle.

LIFE

C'est ainsi que l'étude LIFE (*Losartan Intervention for Endpoints Reduction in Hypertension*) a attribué aléatoirement un traitement reposant sur le losartan ou l'aténolol.²

Après un suivi moyen de 4,8 ans, le paramètre combiné primaire, qui regroupait la mortalité d'origine cardiovasculaire, les AVC et les infarctus du myocarde, était 13 % plus faible dans le groupe losartan. On a noté particulièrement une réduction importante des AVC (25 %) dans ce groupe par rapport au groupe aténolol, mais aucun bénéfice supplémentaire quant à l'incidence d'infarctus du myocarde et de défaillance cardiaque. Or, comme les deux agents ont abaissé les chiffres tensionnels de manière comparable (de 30/17 mmHg et de 29/17 mmHg, respectivement), on pourrait certainement stipuler que les résultats significativement meilleurs obtenus dans le groupe losartan tiennent probablement au seul blocage des récepteurs AT₁.

Il est intéressant de noter que l'étude SCOPE (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*) a signalé des tendances similaires chez les patients âgés de plus de 70 ans souffrant d'hypertension artérielle.

Afin de déterminer objectivement si l'inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par le losartan était efficace pour faire régresser l'HVG, les chercheurs de l'étude LIFE ont mené une sous-étude échocardiographique qui regroupait 10 % de la population de l'étude.⁴ Les résultats échocardiographiques de 438 patients traités par le losartan et de 440 autres traités par l'aténolol ont démontré que pour une même réduction de tension artérielle, l'index de masse ventriculaire gauche (IMV) avait baissé de façon significativement plus marquée ($p = 0,021$) dans le groupe du losartan que dans le groupe de l'aténolol. On a égale-

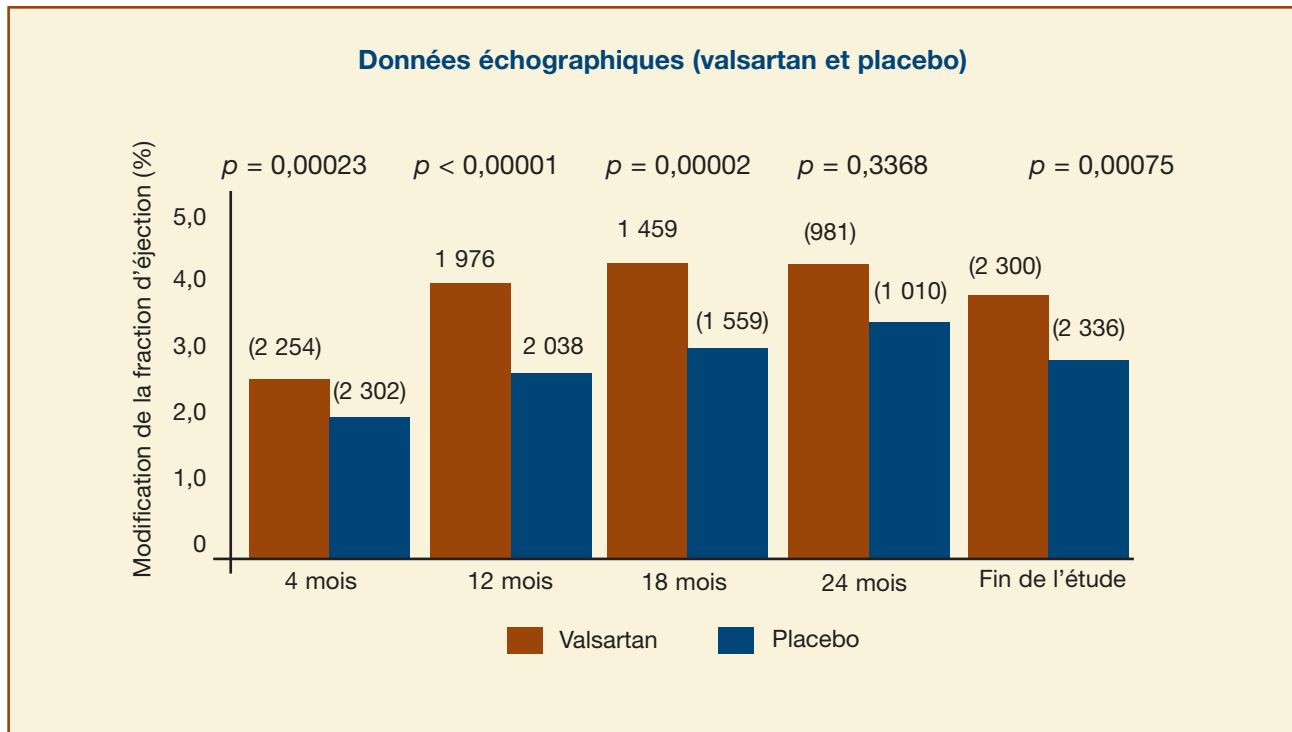


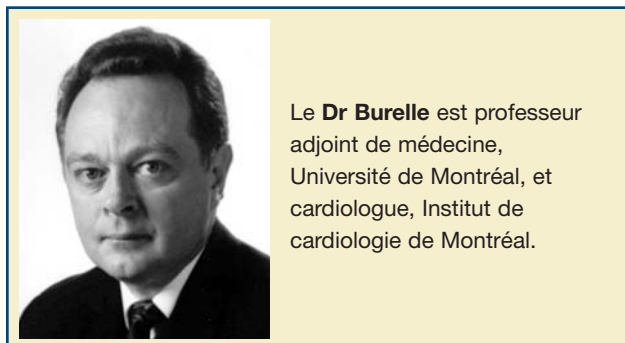
Figure 1. Les données échographiques du valsartan contre le placebo.

ment noté une corrélation parallèle et significative entre la réduction de l'IMV et une réduction de la mortalité cardiovasculaire ($p = 0,001$) et des AVC ($p = 0,021$). À l'appui de ces résultats, des données récentes échocardiographiques sur l'irbesartan ainsi que le valsartan ont également mis en évidence une réduction supérieure et significative de l'IMV par rapport à l'aténolol.^{5,6} Bien

que ces deux dernières n'aient pas évalué l'effet de la régression de l'IMV sur la mortalité cardiovasculaire, elles confirment la supériorité des agents de la classe des ARA par rapport à un traitement antihypertenseur conventionnel.

Les ARA et l'insuffisance cardiaque chronique

Jusqu'à présent, il n'existe qu'une seule étude qui a comparé directement l'effet d'un ARA et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) sur des paramètres cliniques rigoureux tels les épisodes récurrents de défaillance cardiaque et la mortalité totale.



ELITE II

L'étude ELITE II (*Losartan Heart Failure Survival Study*) est une étude multicentrique internationale, à répartition aléatoire, à double insu comparant le losartan (50 mg par jour) avec le captopril (150 mg par jour) chez les patients atteints de dysfonction systolique ventriculaire gauche.⁷ On n'a noté aucune différence significative dans la mortalité, la survenue d'infarctus du myocarde et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. L'unique conclusion rigoureuse que l'on peut tirer de l'étude ELITE II est que le losartan à la dose utilisée n'est pas supérieur au captopril, mais que le losartan apparaît beaucoup mieux toléré si on se fie aux taux respectifs d'abandon. Une crainte émise fréquemment au sujet de l'étude est que la dose de losartan était trop faible, sous-estimant ainsi les avantages du losartan. Par conséquent, l'étude ELITE II n'a que partiellement clarifié le rôle des ARA dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

On sait que, chez de nombreux patients atteints d'insuffisance cardiaque, la production d'angiotensine II peut persister malgré les IECA, par des voies alternatives de production, et que les ARA n'augmentent pas le taux de bradykinines comme les IECA. Sur la base de ces considérations physiologiques, une approche thérapeutique est surgie, soit celle de combiner IECA et ARA.

RESOLVD

L'étude pilote RESOLVD (*Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction*) a comparé l'effet d'un ARA (candésartan), d'un IECA (énalapril) et de leur association.⁸ On n'a noté aucune différence significative entre les traitements en ce qui concerne la classe fonctionnelle et la tolérance à l'effort.

Cependant, dans la sous-étude échocardiographique, l'association candésartan-énalapril a

réduit l'augmentation du volume ventriculaire gauche par rapport à chacun des médicaments individuellement, ce qui, à long terme, pourrait contribuer à abaisser le taux de mortalité cardiovasculaire.

Val-HeFT

C'est ainsi que l'étude Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*) a été conçue pour vérifier si la combinaison ARA-IECA pourrait entraîner une amélioration clinique supplémentaire chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque systolique.⁹ Au total, 5 010 patients présentant une fraction d'éjection (FE) du ventricule gauche inférieure à 40 % et recevant une dose optimale d'un IECA ont été répartis aléatoirement à un placebo ou à une dose maximale de 360 mg par



Maintenant
sur la Liste
de médicaments
du Québec



CRESTOR
rosuvastatine calcique

Tableau 1

Résultats des essais IDNT et RENAAL

	Réduction du risque relatif (%)							
	RENAAL				IDNT			
	Lorsartan vs. témoin		Irbésartan vs. témoin		Irbésartan vs. amlodipine		Amlodipine vs. témoin	
	%	p	%	p	%	p	%	p
Doublément du taux de créatinine, IRT ou mort	16	0,02	20	0,02	23	0,006	-4	0,69
Doublément du taux de créatinine	25	0,006	33	0,003	37	< 0,001	-6	0,60
IRT	28	0,002	23	0,07	23	0,07	0	0,99
Mort	-2	0,88	8	0,57	-4	0,8	12	0,4
Morbidité et mortalité cardiovasculaires	10	0,26	9	0,4	-3	0,79	12	0,29

IRT: Insuffisance rénale terminale, p : signification statistique.

jour de valsartan. Retenons qu'après un suivi de près de deux ans, la mortalité toutes causes confondues fut identique dans les deux groupes. Cependant les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ont été réduites de 28 % dans le groupe de patients traités avec le valsartan. En revanche, on a noté une tendance statistiquement non significative à la morbidité et mortalité dans le groupe recevant un IECA, un bêtabloqueur et le valsartan, créant par ce fait même une inquiétude palpable chez les cliniciens, les bêtabloqueurs étant considérés jusqu'à ce jour une des pierres angulaires du traitement de la défaillance cardiaque.

L'étude Val-HeFT a donné lieu à un grand nombre de données, comprenant entre autres des mesures échocardiographiques fournissant ainsi une explication des principales observations effectuées.¹⁰ C'est ainsi que le groupe de patients qui recevait le valsartan a vu la FE du ventricule gauche augmenter de façon significative

lorsque comparé au groupe placebo, l'addition d'un bêtabloqueur ne modifiant aucunement ces paramètres (figure 1).¹¹

Dans le sous-groupe de patients qui recevaient à la fois un IECA et un bêtabloqueur, les observations sur ces mêmes neurohormones n'ont pas fourni de preuves convaincantes d'une interaction néfaste entre un IECA, le valsartan et un bêtabloqueur. L'étude Val-HeFT devient donc une étude bien conçue après celle d'ELITE II et démontre que le valsartan est un traitement efficace pour réduire les hospitalisations chez les patients défaillants qui reçoivent déjà un IECA.

CHARM

Une troisième étude en défaillance cardiaque vient tout juste d'être publiée : l'étude CHARM (*Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*).¹² Cet essai clinique est à l'heure actuelle la

plus vaste étude jamais publiée concernant l'utilisation des ARA en défaillance cardiaque et regroupe 7 601 patients. Menée pour répondre à certaines interrogations ayant pu être suscitées par ELITE-II et Val-HeFT, CHARM comporte 3 études indépendantes, chacune comparant le candésartan (32 mg) à un placebo :

- *CHARM-Alternative* : patients avec FE inférieure ou égale à 40 %, mais intolérants aux IECA.
- *CHARM-Added* : patients aussi avec FE inférieure ou égale à 40 % recevant à la fois un IECA et le candésartan/placebo.
- *CHARM-Preserve* : patients avec FE supérieure à 40 %

On doit souligner que le suivi moyen fut de 3 ans et que tous les patients recevaient le traitement médical jugé optimal, en particulier un bêtabloqueur dans 55 % des cas. Tous étaient de classe fonctionnelle 2 à 3 sur 4. La moitié étaient des personnes souffrant d'une maladie coronarienne et 30 % des diabétiques. Les paramètres primaires mesurés étaient, dans chaque étude, la mortalité cardiovasculaire totale et le nombre d'hospitalisations pour défaillance cardiaque. En résumé :

- a) L'étude *Charm-Alternative* a confirmé que le candésartan seul a réduit les paramètres primaires de 23 % par rapport au placebo ($p = 0,0004$).
- b) L'étude *Charm-Added* a démontré une réduction de 15 % de ces mêmes paramètres primaires, toujours en faveur du candésartan ($p = 0,011$). En ce qui a trait à la controverse suscitée par Val-HeFT à ne pas utiliser la triple thérapie (bêtabloqueurs, IECA et ARA) en présence de défaillance cardiaque, cela ne s'est pas illustré dans cette étude, l'addition du bêtabloqueur n'ayant aucunement été délétère .

- c) Lors de l'étude *Charm-Preserve*, 55 % des patients prenaient un bêtabloqueur et 20 % un IECA. L'addition du candésartan par rapport au placebo ne semble pas avoir apporté beaucoup d'avantages, puisqu'aucun impact positif ne fut enregistré au niveau de la mortalité cardiovasculaire. On a tout de même noté une tendance moindre aux hospitalisations pour cause de défaillance cardiaque dans le groupe du candésartan ($p = 0,047$).

PREMIER INHIBITEUR DE L'ABSORPTION DU CHOLESTÉROL

AVANT DE PRESCRIRE EZETROL[®], CONSULTER LES RENSEIGNEMENTS D'ORDONNANCE CI-JOINTS. LORSQU'ON SE PROPOSE D'ADMINISTRER EZETROL[®] CONJOINTEMENT AVEC UNE STATINE, IL IMPORTE DE CONSULTER ÉGALEMENT LA MONOGRAPHIE DE LA STATINE.

EN TERME D'EFFICACITÉ
EZETROL[®]
ézétimibe

et une statine
FAIRE MIEUX ENSEMBLE !



MERCK FROSST / Schering
Produits pharmaceutiques
Merck Frost-Schering Pharma, S.E.C.
Etihad, Québec

[®]Marque de commerce utilisée sous licence.
EZT-03-CDN-44200184-1A-F

Les ARA et la prévention secondaire postinfarctus aigu

Au cours des années 1990, on a clairement démontré que les IECA réduisent la mortalité chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde en particulier s'ils sont à haut risque (études AIRE, SAVE et TRACE).

Cependant, les IECA peuvent ne pas bloquer complètement le SRA et, en outre, 10 % à 15 % de la population ne les tolèrent pas, en particulier à cause de la toux. Par conséquent, l'usage d'un ARA ou d'une combinaison ARA-IECA deviennent des stratégies potentiellement intéressantes. Pour utiliser cette association, on doit cependant prouver qu'un ARA est supérieur, ou du moins équivalent, à un IECA chez de tels patients. Deux études ont été menées pour répondre à cette question.

OPTIMAAL

Dans l'étude OPTIMAAL (*Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan*), les patients furent répartis en 2 groupes, le premier recevant du captopril (50 mg, TID [trois fois par jour]) et un autre recevant du losartan (50 mg, DIE [une fois par jour]). Les résultats ont été publiés en 2002.¹³ Après un suivi moyen de 2,7 ans, le paramètre primaire, qui était le taux de mortalité toutes causes confondues, s'est avéré identique dans les deux groupes; même observation en ce qui a trait aux paramètres secondaires comme le taux de récurrence d'infarctus, le taux d'AVC et le nombre réhospitalisations. À la suite de ces résultats, les chercheurs ont estimé que le losartan ne pouvait faire l'objet d'une recommandation générale chez les patients à risque élevé qui viennent de subir un infarctus du myocarde.

Il est à noter que, tout comme pour ELITE II, plusieurs chercheurs s'entendent pour dire que la dose

de 50 mg par jour de losartan choisie pour l'étude OPTIMAAL était tout simplement trop faible pour produire un effet maximal et qu'une dose plus élevée aurait sans doute donné davantage de résultats. C'est ainsi que HEAAL (*Heart Failure Endpoint Evaluation with the Angiotensin II Antagonist Losartan*), actuellement en cours, pourra vérifier cette hypothèse, car elle regroupe des patients avec dysfonction ventriculaire systolique traités respectivement avec des doses de 50 mg et de 150 mg de losartan.

VALIANT

L'étude VALIANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial*) tire à sa fin et les résultats devraient être connus vers la fin de l'année 2003.¹⁴ Au total, 14 809 patients avec infarctus aigu du myocarde et signes cliniques ou radiologiques de défaillance ou présentant une dysfonction systolique ventriculaire ont été répartis au hasard en 3 groupes : le valsartan (160 mg, BID [deux fois par jour]), le captopril (50 mg, TID) ou l'association captopril (50 mg, TID et valsartan 80 mg, BID). Le paramètre primaire étudié sera encore une fois la mortalité toutes causes confondues. Il s'agit vraisemblablement d'une des études les plus rigoureuses jamais menées sur l'association d'un ARA et d'un IECA.

Les ARA chez les patients à risque élevé

L'ensemble des arguments concernant le rôle de l'angiotensine II dans la survenue des complications du diabète s'est enrichi d'une nouvelle structure et de nouvelles dimensions par les résultats de trois essais cliniques importants publiés en 2001.

À retenir...

- Le rôle des ARA dans le traitement des maladies cardiovasculaires évolue rapidement à mesure que les résultats d'études de grande envergure sont publiés.
- À l'heure actuelle, en dépit des attentes des chercheurs, il n'est pas établi que les ARA recellent des avantages cliniques supérieurs à ceux des IECA, si ce n'est que d'un profil d'effets secondaires nettement avantageux.

PRIME et RENAAL

Il s'agit de l'étude PRIME (*Program for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluations*) qui regroupe IRMA et IDNT (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*) ainsi qu'en l'essai RENAAL (*Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan*). Ensemble, ces trois essais ont fait la preuve de l'utilité des ARA à protéger le rein contre les effets nocifs du diabète de type II (tableau 1).

Les auteurs sont arrivés à la conclusion que le risque relatif d'atteinte des principaux critères d'évaluation dans le groupe de traitement à l'irbésartan était de 20 % et de 23 % inférieur à ceux enregistrés dans les groupes de traitement au placebo ($p = 0,02$) et à l'amlodipine ($p = 0,006$), respectivement. Ils ont également noté que les patients traités à l'irbésartan avaient connu un taux d'insuffisance cardiaque congestive de 23 % inférieur à celui enregistré dans le groupe placebo, ce résultat toutefois n'ayant pas atteint la signification statistique ($p = 0,15$).

Quant à l'essai RENAAL, il a reproduit les résultats d'IDNT. La similitude des résultats des deux études suggère qu'il existe un effet de classe.

Autres études à venir

L'essai VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*) actuellement en cours constituera une autre étude visant à démontrer les propriétés protectrices des ARA contre les risques de maladies cardiovasculaires et de diabète.¹⁷ L'étude prévoit la répartition aléatoire de plus de 15 000 patients dans le groupe valsartan-amlodipine, ainsi qu'une augmentation de la posologie jusqu'à l'obtention d'une maîtrise tensionnelle comparable afin de confirmer les différences entre les effets protecteurs des deux traitements, indépendamment de l'effet antihypertensif. Retenons que le tiers des patients de cette étude sont diabétiques.

EZETROL[™] : MODE D'ACTION UNIQUE, COMPLÉMENTAIRE À CELUI D'UNE STATINE

AVANT DE PRESCRIRE EZETROL[™], UN INHIBITEUR DE L'ABSORPTION DU CHOLESTÉROL, CONSULTER LES RENSEIGNEMENTS D'ORDONNANCE CI-JOINTS. LORSQU'ON SE PROPOSE D'ADMINISTRER EZETROL[™] CONJOINTEMENT AVEC UNE STATINE, IL IMPORTE DE CONSULTER ÉGALEMENT LA MONOGRAPHIE DE LA STATINE.

EN TERME D'EFFICACITÉ
EZETROL[™]
ézétimibe

et une statine
FAIRE MIEUX ENSEMBLE !



MERCK FROSST / Schering
Produits pharmaceutiques
Merck Frost-Schering Pharma, S.E.C.
Orléans, Québec

[™]Marque de commerce utilisée sous licence.
EZT-03-CDN-44200185-JA-F

Une étude d'envergure intitulée ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) regroupera 23 400 patients ayant un profil similaire à ceux de l'étude HOPE et qui seront suivis sur une période de plus de 5 ans. Cet essai comparera l'effet de l'ajout d'un ARA (telmisartan) à un IECA. De plus, une étude parallèle, TRANSCEND (*Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-I Intolerant Patients with Cardiovascular Disease*), se fera avec le telmisartan seul en comparaison à un placebo dans une population de patients intolérants aux IECA.

Les ARA ont-ils des propriétés antiarythmiques?

Tout récemment, on démontrait que l'addition d'irbésartan à de l'amiodarone à la suite d'une cardioversion électrique chez des patients présentant de la fibrillation auriculaire chronique pouvait réduire les risques de récurrence par rapport à l'amiodarone administrée seule. Le suivi moyen dans cette étude fut de 254 jours (60 à 710 jours).¹⁸ Il est donc loisible de penser que l'irbésartan puisse contribuer de façon positive à ce résultat par divers mécanismes : modification de la période réfractaire, diminution du stress mécanique, modification du tonus sympathique, prévention de la fibrose des parois de l'oreillette. On sait que tous ces facteurs contribuent au remodelage auriculaire qui se produit chez les patients hypertendus ou en fibrillation auriculaire chronique. Cela rejoint quelque peu les observations de la sous-étude échocardiographique de LIFE.² Non seulement y a-t-il eu régression plus marquée de l'HVG dans le groupe losartan ($p = 0,007$), mais l'oreillette gauche semble s'être moins dilatée que dans le groupe aténolol ($p < 0,001$). Ces données semblent donc étayer le concept que les ARA pourraient contrer aussi le remodelage auriculaire et ainsi réduire le risque d'ap-

parition de fibrillation auriculaire chez les patients à risque. D'ailleurs, dans l'étude LIFE, les patients présentant de la fibrillation auriculaire traités avec le losartan ont vu l'incidence d'ACV réduite de 49 % par rapport au groupe de patients traités avec l'aténolol (données présentées au congrès de la Société européenne de cardiologie en 2002).

À la lumière de ces études, il est donc loisible de penser que l'irbésartan puisse contribuer de façon positive à réduire les risques de récurrence par divers mécanismes : modification de la période réfractaire, diminution du stress mécanique, modification du tonus sympathique et prévention de la fibrose des parois de l'oreillette.¹⁸ On sait que tous ces facteurs contribuent au remodelage auriculaire qui se produit chez les patients hypertendus ou en fibrillation auriculaire chronique. Cela rejoint quelque peu les observations de la sous-étude échocardiographique LIFE.² Non seulement y a-t-il eu régression marquée de l'HVG dans le groupe losartan ($p = 0,007$), mais l'oreillette gauche semble s'être moins dilatée que dans le groupe aténolol ($p < 0,001$). Ces données semblent donc étayer le concept que les ARA pourraient contrer aussi le remodelage auriculaire et ainsi réduire le risque d'apparition de fibrillation auriculaire chez les patients à risque. D'ailleurs, dans l'étude LIFE, les patients présentant de la fibrillation auriculaire et traité avec le losartan ont vu

www.stacommunications.com



Cet article est disponible en ligne.
Visitez *Le Clinicien*.

Le Docteur Burelle tient à remercier Madame Natacha Bastien pour sa collaboration à la rédaction de cet article.

l'incidence d'AVC réduite de 49 % par rapport au groupe de patients traités avec l'aténolol (données présentées au congrès de la Société européenne de cardiologie en 2002). *Clin*

Références

1. Verdecchia, P, Giancarlo, C, Circo, A, et coll. : Left Ventricular Mass and Cardiovascular Morbidity in Essential Hypertension : The MAVI Study. JACC 38(7):1829, 2001.
2. Dahlof, B, Devereux, RB, Kjeldsen, SE, et coll. : Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. Lancet 23;359(9311):995, 2002.
3. Lithell, H, Hansson, L, Skoog, I, et coll. : The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Journal of Hypertension 21(5):875, 2003.
4. Présenté au XIV Congrès mondial de cardiologie 2002, Sydney, Australie.
5. Malmqvist, K, Kahan, T : Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. Journal of Hypertension 19:1167, 2001.
6. Thurmann, PA, Kenedi, P, Schmidt, A, et coll. : Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. Circulation 98(19):2037, 1998.
7. Pitt, B, Poole-Wilson, PA, Segal, R, et coll. : Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 6(355):1582, 2000.
8. McKelvie, RS, Yusuf, S, Pericak, D, et coll. : Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. Circulation 7;100(10):1056, 1999.
9. Maggioni, AP, Anand, I, Gottlieb, SO, et coll. : Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Am Coll Cardiol 16;40(8):1414, 2002.
10. Wong, M, Staszewsky, L, Latini, R, et coll. : Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 4;40(5):970, 2002.
11. Anand, SI, et coll. : Plasma norepinephrine and atrial natriuretic peptide in heart failure: Influence of felodipine in the third Vasodilator Heart Failure Trial. V-HeFT III investigators. J Cardiac Failure 7(3):56, 2001.
12. Pfeffer, MA, Swedberg, K, et coll. : for the CHARM Investigators and Committees, Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Lancet 6;362:759, 2003.
13. Dickstein, K, Kjekshus, J : Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: The OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet 7;360(9335):752, 2002.
14. Pfeffer, MA, McMurray, J, Leizorovicz, A, et coll. : Valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT): Rationale and design. Am Heart J 140(5):727, 2000.
15. Lewis, EJ, Hunsicker, LG, Clarke, WR, et coll. : Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 20;345(12):851, 2001.
16. Brenner, BM, Cooper, ME, Zeeuw, DD, et coll. : The losartan renal protection study--rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 1(4):328, 2000.
17. Mann, J, Julius, S : The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension. Rationale and design. Blood Press 7(3):176, 1998.
18. Madrid, AH, Bueno, MG, Rebollo, JM, et coll. : Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: A prospective and randomized study. Circulation 16;106(3):331, 2002.

POUVEZ-VOUS OBTENIR UNE EFFICACITÉ SUPÉRIEURE AVEC UNE DOUBLE ACTION INHIBITRICE?

AVANT DE PRESCRIRE EZETROL[®], UN INHIBITEUR DE L'ABSORPTION DU CHOLESTÉROL, CONSULTER LES RENSEIGNEMENTS D'ORDONNANCE CI-JOINTS. LORSQU'ON SE PROPOSE D'ADMINISTRER EZETROL[®] CONJOINTEMENT AVEC UNE STATINE, IL IMPORTE DE CONSULTER ÉGALEMENT LA MONOGRAPHIE DE LA STATINE.

EN TERME D'EFFICACITÉ
EZETROL
ézetimibe
et une statine
FAIRE MIEUX ENSEMBLE !

CCP

MERCK FROSST / Schering
Produits pharmaceutiques
Merck Frost - Schering Pharms. S.A.R.L.
Erlind, Dailly

®Marque de commerce utilisée sous licence.
EZT-03-CDN-44200185-1A-F