

# Quelles alternatives aux bêtabloquants en 2009 ?

## *What are the alternatives to betablockers in 2009 ?*

**P. van de Borne**

Service de Cardiologie, Hôpital Erasme

### RESUME

*Les bêtabloquants réduisent la mortalité d'environ 30 % après un infarctus myocardique. Les propriétés anti-angoreuses des bêtabloquants sont également bien démontrées dans la cardiopathie ischémique. Ils augmentent la survie sans événement cardiovasculaire après une chirurgie non cardiaque chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Toutefois, dans le traitement de l'hypertension artérielle, l'atenolol ne devrait plus être utilisé en première ligne en prévention primaire chez le patient hypertendu âgé de plus de 55 ans. Cette restriction ne s'applique vraisemblablement pas aux bêtabloquants plus sélectifs ou vasodilatateurs. Enfin un nouveau médicament, l'ivabradine, nous permettra également de ralentir la fréquence cardiaque. Il pourrait se révéler particulièrement utile pour les patients insuffisants cardiaques présentant une contre-indication aux bêtabloquants.*

*Rev Med Brux 2008 ; 29 : 363-7*

### ABSTRACT

*Betablockers reduce mortality by 30 % after a myocardial infarction. The anti anginal effects of betablockers are also very well established. They improve survival after a non cardiac surgery in patients at high cardiovascular risk. Atenolol should nevertheless be avoided for primary cardiovascular protection in patients with hypertension older than 55 yrs. This may not apply to more selective betablockers, or betablockers with vasodilator effects. We also now have another bradycardic agent, ivabradine, which may prove very useful in heart failure patients who cannot tolerate a betablocker.*

*Rev Med Brux 2008 ; 29 : 363-7*

*Key words : betablockers, hypertension, heart failure*

Les bêtabloquants existent à présent depuis plus de 45 ans dans notre arsenal thérapeutique anti-ischémique anti-hypertensif et contre l'insuffisance cardiaque. Les propriétés anti-ischémiques des bêtabloquants sont bien documentées et l'utilité des bêtabloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque n'est plus à démontrer. Par contre, l'intérêt des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension artérielle a été remis en cause lors d'études et d'éditoriaux récents.

### QUELLES SONT LES INDICATIONS NON CONTREVERSEES DES BETABLOQUANTS ?

#### Cardiopathie ischémique

L'administration intraveineuse de metoprolol après un infarctus myocardique réduit la mortalité cardiovasculaire précoce<sup>1,2</sup>. Toutefois, l'étude COMMIT

a démontré que, à l'ère des thrombolytiques, l'administration précoce de metoprolol augmentait le risque de choc cardiogénique<sup>3</sup>. C'est pour cette raison que les bêtabloquants ne devraient être administrés dans l'infarctus myocardique aigu que lorsque les patients sont stables sur le plan hémodynamique.

L'administration orale, débutant quelques jours après un infarctus myocardique, et poursuivie pendant plusieurs années, réduit la mortalité d'environ 30 % pour autant qu'il s'agisse de bêtabloquants sans action sympatho-mimétique<sup>4</sup>. Cet effet bénéfique est attribuable à la réduction de la consommation myocardique en oxygène, suite à une réduction de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle systolique et de la contractilité ventriculaire. De plus, la bradycardie prolonge la perfusion coronaire diastolique, favorise une redistribution du flux sanguin coronaire vers la région sous-endocardique et a un effet anti-

fibrillatoire. Ce traitement réduit également le risque de rupture myocardique et le risque de réinfarctissement (exemples : atenolol 25 à 100 mg/j ; bisoprolol 2,5 à 10 mg/j ; metoprolol 25 à 100 mg/j).

### **L'ischémie myocardique chronique**

Les propriétés anti-angoreuses des bêtabloquants sont bien démontrées dans ce contexte. En ce qui concerne l'effet bénéfique des bêtabloquants sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, l'atenolol s'est révélé supérieur au placebo<sup>5</sup>, à la différence de la nifedipine à longue durée d'action<sup>6</sup>. Ceci a également été observé dans une autre étude où le bisoprolol se révélait supérieur à la nifedipine à longue durée d'action<sup>7</sup>. L'amlodipine s'est révélée d'ailleurs supérieure à la nifedipine, et était plus efficace que le placebo et l'énalapril, pour réduire les événements cardiovasculaires<sup>8</sup>. Il se pourrait donc que certaines des comparaisons effectuées entre les bêtabloquants et la nifedipine donneraient des résultats différents si elles avaient été effectuées par rapport à l'amlodipine. Enfin, rappelons que le metoprolol avait un effet comparable au verapamil dans la réduction combinée d'événements cardiovasculaires<sup>9</sup>. L'atenolol était également comparable au verapamil, si ce n'est que l'atenolol s'est révélé supérieur au verapamil chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche<sup>10</sup>.

### **Patients à haut risque cardiovasculaire et chirurgie non cardiaque**

Tant l'atenolol que le bisoprolol et le labetalol, débutés avant la chirurgie et poursuivis après la chirurgie pendant une période de trois ans, augmentent la survie sans événement cardiovasculaire<sup>11</sup>. Ceci pourrait également survenir chez des patients ayant bénéficié de pontages coronaires<sup>12</sup>. Enfin, rappelons que l'arrêt brutal des bêtabloquants après la chirurgie peut occasionner un événement cardiovasculaire<sup>13</sup>.

Les mécanismes d'action des bêtabloquants dans les contextes susmentionnés sont probablement similaires à ceux qui sont impliqués lors d'une ischémie myocardique aiguë, et sont essentiellement attribuables à un blocage bêta 1 adrénergique<sup>5</sup>. Enfin, il a été montré que les bêtabloquants ralentissent la progression de la plaque athéromateuse et réduisent le risque de rupture de ces plaques.

### **Insuffisance cardiaque**

Un domaine en constante évolution concerne le traitement de l'insuffisance cardiaque par bêtabloquants. Il y a quelques années, il avait été démontré que même de très faibles doses de propranolol pouvaient parfois précipiter une insuffisance cardiaque sévère chez des patients âgés présentant une ischémie myocardique.

De nos jours, six types de bêtabloquants différents ont été étudiés dans des études de grande

envergure prospectives randomisées. Ces patients recevaient déjà un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Le paramètre principal investigué était généralement les décès d'origine cardiovasculaire et non cardiovasculaire. Le bénéfice principal des bêtabloquants semble manifeste que lorsque ceux-ci ne présentent pas d'activité sympathico-mimétique intrinsèque (NB : les seuls bêtabloquants avec activité disponibles en Belgique sont l'acébutolol, le carteolol, le céliprolol et le pindolol). Le xamoterol augmentait la mortalité chez les patients insuffisants cardiaques en raison de son activité sympathico-mimétique intrinsèque<sup>14</sup>. Le bucindolol s'est également révélé décevant dans ce contexte<sup>15</sup>. Les deux médicaments ne sont toutefois pas disponibles en Belgique. Le nebivolol réduisait de manière non significative la mortalité chez des patients âgés (- 12 %) <sup>16</sup>. Toutefois, une étude rétrospective auprès de patients dont les caractéristiques étaient similaires à ceux qui avaient participé aux études administrant du carvedilol, du bisoprolol et du metoprolol révélait une réduction similaire de la mortalité. Ces résultats contrastent avec l'effet bénéfique du carvedilol, du bisoprolol et du metoprolol, qui tous trois réduisent la mortalité d'environ 35 % dans l'insuffisance cardiaque<sup>17-19</sup>. Rappelons également que l'étude CIBIS 3 a comparé le bisoprolol administré en première intention avec l'énalapril dans l'insuffisance cardiaque chronique<sup>20</sup>. Dans ce contexte, le bisoprolol n'était pas inférieur à l'énalapril. Il apparaît donc que dans l'insuffisance cardiaque, on peut débiter le traitement tant par des bêtabloquants que des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Comment peut-on expliquer les effets bénéfiques des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque ? La bradycardie permet d'améliorer la perfusion coronaire, allonge la diastole et réduit la consommation myocardique en oxygène. Les bêtabloquants ont aussi un effet anti-arythmique, augmentent la densité des récepteurs bêta adrénergique, inhibent le système rénine angiotensine, augmentent les hormones natriurétiques et inhibent l'apoptose induite par les catécholamines.

### **L'hypertension artérielle**

Les nouvelles recommandations anglaises du traitement de l'hypertension artérielle spécifient que, en prévention primaire, les bêtabloquants ne doivent plus être utilisés en première ligne<sup>21,37</sup>. Ces recommandations découragent également l'association de bêtabloquants et de diurétiques, en raison du risque augmenté de développer une intolérance glucidique et un diabète. Chez les patients âgés de moins de 55 ans, le premier choix serait un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou, si celui-ci n'est pas toléré, un antagoniste de l'angiotensine 2. Ces recommandations ne sont toutefois pas partagées par celles de la Société Européenne d'Hypertension Artérielle<sup>22</sup>.

Les bêtabloquants n'ayant pas d'activité sympathico-mimétique intrinsèque réduisent vraisemblablement la pression artérielle par une réduction de

la rénine. C'est ainsi que l'atenolol, qui est capable de réduire de manière efficace l'activité rénine plasmatique, réduit la pression artérielle dans des situations où la rénine est élevée ou normale<sup>22</sup>. Toutefois, cette efficacité hypotensive est bien moindre dans des conditions où la rénine est abaissée. Ceci diffère considérablement de l'efficacité des diurétiques. La réduction de la pression artérielle est également attribuable à une réduction de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque, tandis que les résistances vasculaires tendent à augmenter légèrement, ainsi que les taux plasmatiques de noradrénaline<sup>22</sup>. Le blocage bêta 2 adrénergique diminue l'efficacité anti-hypertensive des bêtabloquants. En effet, les agents bloquant de manière très sélective les récepteurs bêta 2 adrénergiques tendent en fait à augmenter la pression artérielle<sup>22</sup>. C'est pour ces raisons que les bêtabloquants non sélectifs, tels que le propranolol et le nadolol, sont moins hypotenseurs que l'atenolol. Ceci est particulièrement relevant chez les patients fumeurs. En effet, la nicotine favorise la libération d'adrénaline et un blocage bêta 1 et bêta 2 adrénergique favorise alors une constriction alpha adrénergique et une élévation de la pression artérielle. Il faut bien se rendre compte que l'atenolol, fréquemment utilisé comme comparateur dans des études récentes sur le bénéfice cardiovasculaire du traitement antihypertenseur chez le patient âgé, ne bloque que modérément les récepteurs bêta 1 adrénergiques (80 % des récepteurs bêta 1 adrénergiques pour une dose de 100 mg) et bloque environ 25 % de récepteurs bêta 2 adrénergiques<sup>38</sup>. Cet effet diffère du bisoprolol qui n'a aucune action sur les récepteurs bêta 2 adrénergiques. C'est pour cette raison que le bisoprolol a des effets hémodynamiques très similaires à ceux des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, et réduit la pression artérielle de manière plus efficace que l'atenolol.

Les effets métaboliques délétères des bêtabloquants comportent une augmentation de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée, une réduction de la sensibilité à l'insuline, une augmentation des triglycérides et un effet défavorable sur le HDL cholestérol. Ces effets défavorables sont attribuables au blocage des récepteurs bêta 2 adrénergiques<sup>36</sup>. Ils sont donc les plus marqués pour des agents bêtabloquants non sélectifs, tels que le propranolol, le timolol, le nadolol, alors que des bêtabloquants partiellement bêta 1 sélectifs, tels que le metoprolol et l'atenolol, auront des effets moins défavorables. Ceci diffère des bêtabloquants sélectifs qui sont pratiquement neutres sur la tolérance au glucose, la sensibilité à l'insuline et le profil lipidique<sup>39,40</sup>. Il en va de même des agents bêtabloquants comportant également une action alpha bloquante tel le carvedilol, ou une action vasodilatatrice tel le nebivolol<sup>23-25</sup>.

Quels sont les bénéfices cardiovasculaires d'un traitement par bêtabloquants ? La plupart des études qui ont investigué cette question se sont intéressées à des patients hypertendus jeunes ou d'âge moyen, et ont démontré que les bêtabloquants étaient supérieurs

au placebo et aux diurétiques dans la prévention primaire des événements coronaires. Toutefois, les diurétiques s'avéraient meilleurs pour la prévention primaire des accidents vasculaires cérébraux, qui surviennent toutefois moins fréquemment que les accidents coronaires.

L'intérêt des bêtabloquants chez le patient hypertendu plus âgé a été investigué dans une série d'études récentes telles que l'étude ASCOT (atenolol +/- diurétiques vs amlodipine +/- perindopril)<sup>26</sup>, étude LIFE (atenolol vs losartan)<sup>27</sup>, et il y a quelques années dans l'étude MRC elderly (atenolol vs placebo vs diurétiques)<sup>28</sup> et l'étude HEP (atenolol vs absence de traitement)<sup>29</sup>. Dans ces études, tant l'amlodipine associée au péridopril que le losartan, se sont révélés supérieurs en termes de prévention des événements cardiovasculaires à l'atenolol. Dans l'étude MRC, seuls les diurétiques réduisaient les accidents vasculaires cérébraux par rapport au placebo et les diurétiques prévenaient mieux les événements coronaires que l'atenolol. Enfin, dans l'étude HEP, l'atenolol réduisait les accidents vasculaires cérébraux, mais n'avait pas d'effet favorable sur les événements coronaires. Dans l'ensemble, l'atenolol s'est donc révélé décevant dans la prévention des événements cardiovasculaires chez le patient hypertendu âgé. Ceci est vraisemblablement attribuable au fait que l'atenolol bloque partiellement le récepteur bêta 2 adrénergique et n'améliore donc pas la compliance vasculaire. Il en découle que l'atenolol sera relativement inefficace pour réduire l'élévation de la pression artérielle centrale aortique. Ceci est attesté par une moindre réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche<sup>30</sup>. Enfin, l'atenolol administré une seule fois par jour, ne présente qu'une demi-vie de 6 à 7 h, et ne contrôle pas de manière efficace la pression artérielle durant l'entièreté du nyctémère.

En résumé, il s'en suit donc qu'un bêtabloquant classique tel que l'atenolol ne devrait pas figurer parmi le traitement de première intention dans l'hypertension artérielle systolique du sujet âgé. Priorité devrait être donnée aux diurétiques ou aux antagonistes calciques dans cette situation. Les bêtabloquants ne devraient être administrés qu'en second choix après l'administration de faibles doses de diurétiques ou d'antagonistes calciques. Il n'en va pas de même bien sûr pour le patient présentant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance cardiaque. Enfin, il est important de se souvenir également que l'arrêt brutal de bêtabloquants favorise la survenue d'événements coronaires et l'interruption de ce type de traitement devra s'effectuer de manière prudente. Dans l'hypertension artérielle, il faut prescrire principalement des bêtabloquants très sélectifs, ou ayant des propriétés vasodilatatrices. En effet, les résultats relativement décevants de l'atenolol, qui induit des altérations métaboliques, n'améliore pas la compliance vasculaire et ne réduit pas la pression artérielle aortique, ne sont pas extrapolables aux bêtabloquants plus sélectifs ou vasodilatateurs.

## QUELLES ALTERNATIVES AVONS-NOUS AUX BÊTABLOQUANTS EN 2009 ?

L'ivabradine réduit la fréquence cardiaque en inhibant le canal *I*. Ce courant régule le rythme cardiaque au sein du nœud sinusal. Il permet donc de réduire la fréquence cardiaque et l'ivabradine exerce une partie des effets favorables des bêtabloquants sur l'ischémie myocardique, notamment en prolongeant la durée de perfusion myocardique diastolique. Il a notamment été montré que cet agent présentait un effet anti-angoreux et anti-ischémique comparable à celui de bêtabloquants dans l'insuffisance coronaire stable<sup>31</sup>. Près de 940 patients ayant une angine de poitrine stable ont été randomisés pour recevoir soit de l'ivabradine soit de l'atenolol, durant une période de 12 semaines. Le nombre de crise d'angine de poitrine est réduit de près de 2/3 tant avec l'ivabradine qu'avec l'atenolol<sup>31</sup>. Il en va de même avec des patients recevant de l'ivabradine par rapport à de l'amlodipine<sup>32</sup>. Chez les patients présentant une insuffisance coronaire stable, les deux médicaments ont un effet similaire sur la tolérance à l'effort. L'inhibition du courant *I* au niveau de la rétine induit des troubles visuels chez environ 1 % des patients. Il se pourrait que cette réduction de la fréquence cardiaque ait également un effet favorable dans la dysfonction ventriculaire gauche, ceci a été investigué dans l'étude BEAUTIFUL (patients présentant une pathologie coronaire et une dysfonction ventriculaire gauche)<sup>33</sup>. Les résultats de cette étude sont attendus pour 2008. Les patients inclus devaient avoir une fraction d'éjection inférieure à 39 % et l'élément principal de l'étude est une réduction composite d'événements comportant la mortalité cardiovasculaire et des admissions pour insuffisance cardiaque ou infarctus myocardique, dans un groupe d'environ 10.000 patients. Les patients devaient bénéficier d'un traitement médical conventionnel. Leur rythme sinusal devait toutefois être supérieur à 60/min. Ce traitement pouvait donc comporter des bêtabloquants, ainsi que des statines, des inhibiteurs d'enzyme de conversion ou des antagonistes de l'angiotensine et des traitements anti-plaquetaires. Il se pourrait donc que l'ivabradine se révèle bénéfique chez les patients présentant une cardiopathie ischémique car la dose de bêtabloquants administrée était insuffisante. La position de ce traitement dans l'arsenal thérapeutique moderne sera donc quelque peu difficile à établir.

L'activité anti-angoreuse et anti-ischémique de l'ivabradine est dose-dépendante, et tributaire de la fréquence cardiaque. Elle croît progressivement lorsqu'on augmente la posologie de 2,5 à 10 mg, à raison de deux prises par jour. Toutefois, une partie des effets favorables de l'ivabradine pourrait être attribuable à une réduction du stress oxydatif et à l'amélioration de la fonction endothéliale dans des modèles expérimentaux animaux (souris déficientes en apolipoprotéine E ou souris dyslipidémiques exprimant l'apolipoprotéine B)<sup>34,35</sup>.

Retenons en tout cas que l'indication actuelle de

l'ivabradine est le traitement de l'angine de poitrine chronique stable chez un patient en rythme sinusal et présentant une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants. Les effets indésirables consistent en des troubles visuels, une bradycardie et un bloc auriculo-ventriculaire du 1<sup>er</sup> degré. La maladie du sinus et toutes les altérations de la conduction auriculo-ventriculaire, l'angine de poitrine instable, l'insuffisance cardiaque, l'infarctus myocardique sont également une contre-indication. Une surveillance étroite de l'espace QT doit être exercée lorsqu'on administre ce médicament concomitamment à d'autres médicaments affectant la repolarisation. Il convient également d'en adapter la posologie lorsque le patient prend des inhibiteurs modérés du cytochrome P3A4. La co-prescription de tout médicament inhibant de manière importante le cytochrome P3A4 contre-indique l'administration de l'ivabradine (ketoconazole, médicaments anti-rétroviraux, clarithromycine, etc.). Enfin, rappelons que l'administration concomitante d'ivabradine et de médicaments qui diminuent la fréquence cardiaque, mais inhibent également de manière modérée le cytochrome P3A4, tels que le diltiazem et le vérapamil ne sont pas recommandés.

L'ivabradine se révélera donc vraisemblablement le plus utile pour le traitement de patients insuffisants cardiaques présentant une contre-indication aux bêtabloquants, quoique la justification de cette indication doit encore attendre la publication des résultats de l'étude BEAUTIFUL.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Metoprolol in Acute Myocardial Infarction (MIAMI) : A Randomised Placebo-Controlled International Trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J* 1985 ; 6 : 199-226
2. Randomised Trial of Intravenous Atenolol Among 16 027 Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction : ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986 ; 2 : 57-66
3. Chen ZM : Early Intravenous Then Oral Metoprolol in 45,852 Patients With Acute Myocardial Infarction : Randomised Placebo-Controlled Trial. *Lancet* 2005 ; 366 : 1622-32
4. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P : Beta Blockade During and After Myocardial Infarction : an Overview of the Randomized Trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985 ; 27 : 335-71
5. Pepine CJ : Effects of Treatment on Outcome in Mildly Symptomatic Patients With Ischemia During Daily Life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994 ; 90 : 762-8
6. Poole-Wilson P A : Effect of Long-Acting Nifedipine on Mortality and Cardiovascular Morbidity in Patients With Stable Angina Requiring Treatment (ACTION Trial) : Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 849-57
7. von Arnim T : Medical Treatment to Reduce Total Ischemic Burden : Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a Multicenter Trial Comparing Bisoprolol and Nifedipine. The TIBBS Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 25 : 231-8
8. Nissen SE : Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Disease and Normal Blood Pressure : the CAMELOT Study : a Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004 ; 292 : 2217-25

9. Rehnqvist N : Effects of Metoprolol Vs Verapamil in Patients With Stable Angina Pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS). *Eur Heart J* 1996 ; 17 : 76-81
10. Pepine CJ : A Calcium Antagonist Vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST) : a Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003 ; 290 : 2805-16
11. Auerbach AD, Goldman L : Beta-Blockers and Reduction of Cardiac Events in Noncardiac Surgery : Scientific Review. *JAMA* 2002 ; 287 : 1435-44
12. Ferguson TB Jr, Coombs LP, Peterson ED : Preoperative Beta-Blocker Use and Mortality and Morbidity Following CABG Surgery in North America. *JAMA* 2002 ; 287 : 2221-7
13. Shammash JB : Perioperative Beta-Blocker Withdrawal and Mortality in Vascular Surgical Patients. *Am Heart J* 2001 ; 141 : 148-53
14. Xamoterol in Severe Heart Failure. The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. *Lancet* 1990 ; 336 : 1-6
15. A Trial of the Beta-Blocker Bucindolol in Patients With Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1659-67
16. Flather MD : Randomized Trial to Determine the Effect of Nebivolol on Mortality and Cardiovascular Hospital Admission in Elderly Patients With Heart Failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005 ; 26 : 215-25
17. Packer M : Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients With Severe Chronic Heart Failure : Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation* 2002 ; 106 : 2194-9
18. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) : a Randomised Trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 9-13
19. Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure : Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999 ; 353 : 2001-7
20. Willenheimer R : Effect on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure With Bisoprolol Followed by Enalapril, As Compared With the Opposite Sequence : Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005 ; 112 : 2426-35
21. Williams B : Evolution of Hypertensive Disease : a Revolution in Guidelines. *Lancet* 2006 ; 368 : 6-8
22. Cruickshank JM : New Guidelines on Hypertension. *Lancet* 2006 ; 368 : 641
23. Seguchi H, Nakamura H, Aosaki N, Homma Y, Mikami Y, Takahashi S : Effects of Carvedilol on Serum Lipids in Hypertensive and Normotensive Subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1990 ; 38 (Suppl 2) : S139-42
24. Ehmer B, van der Does R, Rudolf J : Influence of Carvedilol on Blood Glucose and Glycohaemoglobin A1 in Non-Insulin-Dependent Diabetics. *Drugs* 1988 ; 36 (Suppl 6) : 136-40
25. Poirier L, Cleroux J, Nadeau A, Lacourciere Y : Effects of Nebivolol and Atenolol on Insulin Sensitivity and Haemodynamics in Hypertensive Patients. *J Hypertens* 2001 ; 19 : 1429-35
26. Dahlof B : 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
27. Kjeldsen SE : Effects of Losartan on Cardiovascular Morbidity and Mortality in Patients With Isolated Systolic Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy : a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) Substudy. *JAMA* 2002 ; 288 : 1491-8
28. Medical Research Council Trial of Treatment of Hypertension in Older Adults : Principal Results. MRC Working Party. *BMJ* 1992 ; 304 : 405-12
29. Coope J, Warrender TS : Randomised Trial of Treatment of Hypertension in Elderly Patients in Primary Care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986 ; 293 : 1145-51
30. Devereux RB : Regression of Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy by Losartan Compared With Atenolol : the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Trial. *Circulation* 2004 ; 110 : 1456-62
31. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K : Efficacy of Ivabradine, a New Selective I(f) Inhibitor, Compared With Atenolol in Patients With Chronic Stable Angina. *Eur Heart J* 2005 ; 26 : 2529-36
32. Ruzylo W, Tendera M, Ford I, Fox KM : Antianginal Efficacy and Safety of Ivabradine Compared With Amlodipine in Patients With Stable Effort Angina Pectoris : a 3-Month Randomised, Double-Blind, Multicentre, Noninferiority Trial. *Drugs* 2007 ; 67 : 393-405
33. Fox K, Ferrari R, Tendera M, Steg PG, Ford I : Rationale and Design of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ivabradine in Patients With Stable Coronary Artery Disease and Left Ventricular Systolic Dysfunction : the Morbidity-Mortality Evaluation of the I(f) Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary Disease and Left Ventricular Dysfunction (BEAUTIFUL) Study. *Am Heart J* 2006 ; 152 : 860-6
34. Custodis F, Baumhake M, Schlimmer N, List F, Gensch C, Bohm M, Laufs U : Heart Rate Reduction by Ivabradine Reduces Oxidative Stress, Improves Endothelial Function, and Prevents Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Circulation* 2008 ; 117 : 2377-87
35. Drouin A, Gendron ME, Thorin E, Gillis MA, Mahlberg-Gaudin F, Tardif JC : Chronic Heart Rate Reduction by Ivabradine Prevents Endothelial Dysfunction in Dyslipidaemic Mice. *Br J Pharmacol* 2008 ; 154 : 749-57
36. Cruickshank JM, Prichard BNC : Beta-blockers in clinical practice. 2<sup>nd</sup> edit. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994 : 559-81
37. NICE clinical guidelines 34 : Hypertension management of hypertension in adults in primary care. www.nice.org.uk, ISBN 1-84629-222-0. June 2006-08-01
38. Brodde OE : The pharmacology of bisoprolol. *Rev Contemp Pharmacother* 1997 ; 8 : 21-33
39. Dominguez LJ, Barbagello M, Jacober SJ, Jacobs DM, Sowers JR : Bisoprolol and captopril effects on insulin receptor tyrosine kinase activity in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997 ; 10 : 1349-55
40. Fogari R, Zoppi A : The clinical benefits of beta-1 selectivity. *Rev Contemp Pharmacother* 1997 ; 8 : 45-54

**Correspondance et tirés à part :**

P. van de BORNE  
Hôpital Erasme  
Service de Cardiologie  
Route de Lennik 808  
1070 Bruxelles  
E-mail : Philippe.Van.de.Borne@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 3 juillet 2008 ; accepté dans sa version définitive le 11 juillet 2008.