Efficacité de l'indapamide dans l'hypertension artérielle mal contrôlée par les bêta-bloqueurs

E.T. O'BRIEN – C.P. O'BOYLE
D. FITZGERALD – J.G. KELLY – K. O'MALLEY

RESUME : Cette étude croisée en double aveugle contre placebo a eu pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'indapamide à la posologie de 2,5 mg chez 24 sujets hypertendus ne répondant pas à un traitement par l'oxprénolol seul. 6 autres malades soumis à des enregistrements ambulatoires de la pression artérielle sur une période de 15 heures, à l'aide d'un sphygmomanomètre semi-automatique Remler M2000, ont également participé à ce travail. En moyenne, l'indapamide est parvenu à diminuer les chiffres tensionnels de decubitus d'environ 18,5/10 mm Hg et en orthostatisme d'environ 19,6/8,9 mm Hg. Les enregistrements ambulatoires pratiqués chez 6 malades ont mis en évidence une baisse de la pression diastolique non retrouvée au cours de leur examen clinique, ce qui pourrait refléter une meilleure sensibilité de cette méthode dans l'évaluation de l'effet antihypertenseur.

Ces réponses n'ont pas été associées à des modifications significatives de la fréquence cardiaque ou du poids corporel et il n'y a pas eu de diminution significative de la pression artérielle en fonction de la position. Aucun effet secondaire important n'a été rapporté. Des perturbations de la kaliémie, de la chlorémie et de l'uricémie comparables à celles entraînées par les diurétiques ont été observées. Ces résultats permettent de penser que l'utilisation de l'indapamide, associée au blocage des bêta-récepteurs adrénergiques est utile et sans danger dans le traitement de l'hypertension mal contrôlée.

Mots-clés : Indapamide-oxprénolol-enregistrement ambulatoire au Remler de la pression artérielle-hypertension.

INTRODUCTION

L'indapamide, chloro-4-N (méthyl-2-indolinyl-1) sulfamoyl-3 benzamide (fig. 1) possède une action antihypertensive chez l'animal (Finch et coll. 1976 ; Moore et coll., 1977) et chez l'homme (Anavekar et coll. 1979 ; Hamilton et Kelly, 1977 ; Hashida et coll., 1977), action dont les mécanismes précis restent inconnus.

Ce produit a bien sûr, une action diurétique (Campbell et Phillips, 1974 ; Goldberg et Furman, 1974 ; Leary et coll., 1974), mais il a également été démontré qu'il entraîne une diminution de la réactivité vasculaire pouvant refléter un effet vasodilatateur direct dû à des propriétés d'antagonisme calcique (Moore et coll., 1977 ; Finch et coll., 1977 ; Gargouïl et Mironneau, 1977). Cliniquement, le produit n'entraîne pas les effets secondaires habituellemennt observés avec un traitement vasodilatateur.

Il a été démontré que l'indapamide utilisé seul est plus efficace que le chlorothiazide (Milliez et Tcherdakoff, 1975) ou le furosémide (Witchitz et coll., 1975) et que, prescrit en association avec d'autres antihypertenseurs, il se montre aussi efficace qu'une combinaison d'amiloride et d'hydrochlorothiazide (Anavekar et coll., 1979).

The Blood Pressure Clinic, The Charitable Infirmary, Jervis Street, Dublin 1. Irlande. Department of Clinical Pharmacology, Royal College of Surgeons in Ireland, St. Stephen's Green., Dublin 2 Irlande.

Tableau I : Pression artérielle moyenne après 8 semaines de traitement par l'indapamide et l'oxprénolol. Les chiffres donnent : moyenne + DS, n = 23, les valeurs de p sont calculées pour l'indapamide contre placebo.

		Phase de départ (oxprénolol seul)	Phase placebo (oxprénolol + placebo)	Phase de traitement (oxprénolol + indapamide)	p
Position couchée	Systolique (PAS)	186,5 ± 6,4	183,6 ± 5,4	165,1 ± 6,4	< 0,01
	Diastolique (PAD)	108,3 ± 1,3	108,9 ± 1,6	98,9 ± 2,3	< 0,001
	Fréquence (FC) cardiaque	67,7 + 1,2	72,1 ± 1,6	70,7 ± 1,9	n.s.
Position debout	Systolique (PAS)	180,7 ± 5,8	175,5 ± 6,8	155,9 ± 7,0	< 0,005
	Diastolique (PAD)	113,0 ± 1,6	111,3 ± 1,8	102,4 ± 2,6	< 0,005
	Fréquence (FC) cardiaque	73,5 ± 1,6	76,4 ± 2,1	76,3 ± 1,9	n.s.

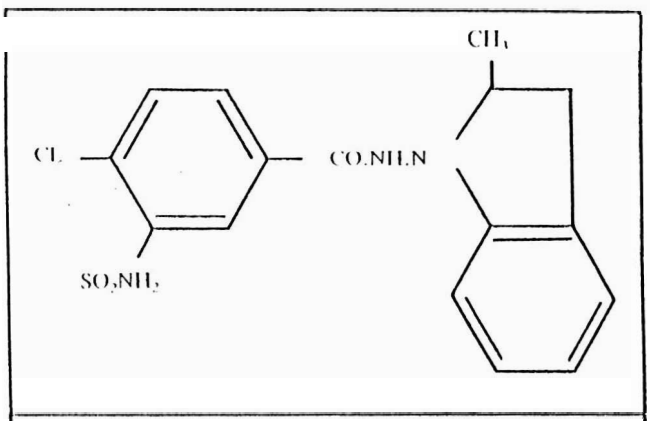

Figure 1. Structure de l'indapamide.

Il s'agit ici d'une étude en double aveugle contre placebo de l'indapamide ajouté à une monothérapie par l'oxprénolol chez des hypertendus mal équilibrés par ce seul produit.

MALADES ET METHODES

L'étude a porté sur vingt-quatre malades présentant une hypertension artérielle essentielle légère, mais mal contrôlée (pression diastolique supérieure à 95 mm Hg) par l'oxprénolol (Trasicor-retard) administré depuis au moins quatre semaines. Le consentement éclairé des patients a été obtenu. Le protocole a été approuvé par le Comité d'Ethique de l'Hôpital. Les sujets ont été répartis par tirage au sort dans un « groupe placebo » ou un « groupe indapamide » puis changés de groupe (cross-over) après huit semaines. Une posologie fixe de 2,5 mg d'indapamide a été utilisée pendant toute la durée de l'étude et les patients ont poursuivi le traitement initial par l'oxprénolol à une posologie quotidienne allant de 160 mg à 480 mg. Les évaluations ont été effectuées à l'état basal (après au moins quatre semaines de traitement par l'oxprénolol) et à quatre et huit semaines de chaque phase de traitement. Nous rapportons ici les données recueillies à la fin de chaque phase de huit semaines.

A chaque consultation, le poids corporel, les pressions artérielles systolique et diastolique en positions couchée et debout (5e phase) et la fréquence cardiaque ont été enregistrés. Les mesures de pression artérielle ont été effectuées après 10 minutes de repos en position couchée et après deux minutes d'orthostatisme, à l'aide d'un sphygmomanomètre à zéro libre de Hawksley. Les effets secondaires ont été notés à chaque consultation. L'urée sanguine, la créatininémie, la natrémie, la chlorémie, la kaliémie, la calcémie et l'uricémie ont été mesurées au début de l'étude et à la fin de chaque phase de traitement.

L'âge moyen des malades était de 51,9 ans (de 36 à 67 ans) et le poids moyen ± DS au début de l'étude était de 70,5 ± 21,0 kg. Les données ont été analysées par le test de Student pour données appariées.

Six malades supplémentaires ont été étudiés grâce à des enregistrements ambulatoires indirects de la pression artérielle

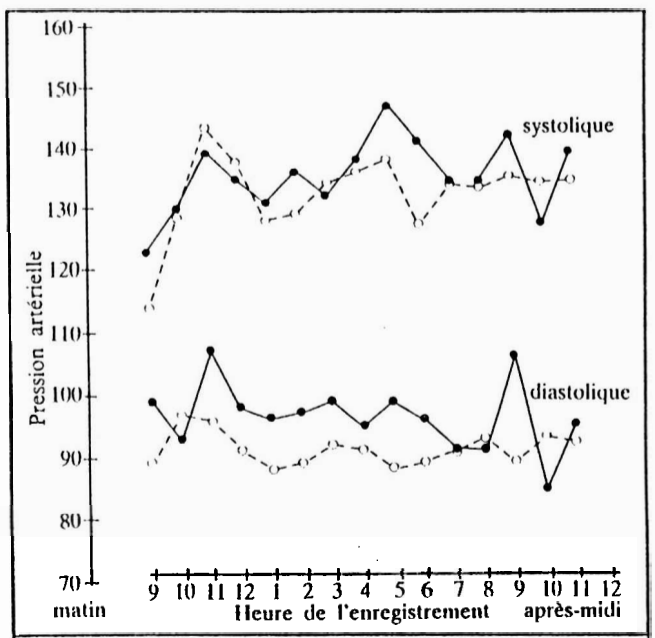

Figure 2. Mesures horaires, par enregistrement ambulatoire, des réponses tensionnelles systolique et diastolique du traitement par indapamide (...) et au placebo (—). (Les chiffres sont les moyennes obtenues chez les malades qui ont eu une mesure toutes les heures.

Tableau 2 : Comparaison des chiffres de départ en position couchée et des chiffres post-thérapeutiques de la pression artérielle entre le groupe 1 traité d'abord par le placebo et le groupe 2 traité d'abord par l'indapamide. Les chiffres représentent la moyenne + DS.

Gr. 1. n = 11	Phase de départ (oxprénolol seul)	Phase placebo (oxprénolol + placebo)	Phase de traitement (oxprénolol + indapamide)
PAS	188,4 ± 8,2	193,5 ± 7,3	165,6 ± 7,3
PAD	110,4 ± 1,8	112,2 ± 2,7	99,1 ± 3,2
Gr. 2. n = 12	Phase de départ (oxprénolol seul)	Phase de traitement (oxprénolol + indapamide)	Phase placebo (oxprénolol + placebo)
PAS	184,8 ± 10,0	164,7 ± 10,6	174,7 ± 7,1
PAD	106,3 ± 1,9	98,7 ± 3,6	105,8 ± 2,6

Tableau 3 : Comparaison de la moyenne des mesures tensionnelles cliniques et de la moyenne des enregistrements ambulatoires chez 6 malades.

		Au départ (oxprénolol)	Placebo	Indapamide	P
Systolique	Clinique	173 ± 25,9	158 ± 19,9	153 ± 23,4	> 0,05
	Remler	147 ± 32,0	139 ± 15,2	135 ± 15,6	> 0,05
Diastolique	Clinique	106 ± 10,5	100 ± 5,0	93 ± 4,6	> 0,05
	Remler	102 ± 20,0	98 ± 13,4	91 ± 8,6	< 0,01

avant et pendant chaque phase de traitement au moyen de l'enregistreur semi-automatique Remler M2000 (Beevers et coll., 1979 ; Cowan et coll. 1980). Cet appareil enregistre la pression artérielle durant les heures de veille seulement. Les moyennes des enregistrements ambulatoires et cliniques pour chaque période ont été comparées par analyse de régression linéaire. La comparaison des enregistrements horaires pour les périodes de traitement actif et sous placebo a été réalisée par le test t de Student.

RESULTATS

Vingt-trois malades sont parvenus au terme de l'étude — une malade a été exclue car elle a dû subir une hystérectomie en urgence.

Les valeurs de départ et les résultats du traitement par indapamide, comparés au placebo, sont présentés dans le tableau 1.

Avec l'indapamide, la pression artérielle en position couchée (systolique/diastolique) a été de 18,5 ± 5.3/10,0 ± 2,3 mm Hg plus basse qu'avec le placebo.

La pression artérielle en position debout a été de 19,6 ± 5,6 / 8,9 ± 2,7 mm Hg plus basse avec le traitement actif. L'importance de la réponse thérapeutique a varié considérablement et chez 5 malades la modification de la pression diastolique est restée inférieure à 5 mm Hg.

Les réponses ont également été différentes selon que les patients avaient débuté par le traitement placebo ou l'indapamide (tableau 2). Bien que la pression artérielle de décubitus ait été la même après 8 semaines d'indapamide, la pression artérielle initiale était plus basse chez ceux qui ont commencé le traitement par l'indapamide et les chiffres systoliques ne sont pas revenus aux valeurs initiales après la phase placebo.

Enregistrement ambulatoire

La courbe des mesures horaires de pression artérielle est présentée dans la fig. 2. Une corrélation positive a été observée entre les enregistrements ambulatoires et les mesures cliniques des pressions artérielles systolique (r = 0,63) et diastolique (r = 0,43). Les enregistrements de Remler initiaux ont donné des chiffres inférieurs à ceux obtenus à l'examen clinique : en moyenne, de 26 mm Hg pour la pression systolique et de 4 mm Hg pour la pression diastolique (tableau 3). Bien qu'il n'y ait eu aucune modification significative des pressions artérielles mesurées au cours des examens cliniques de ces six sujets, l'analyse univariante de la moyenne des mesures horaires pour ce groupe a montré une diminution significative de la pression artérielle diastolique ($p<0,01$) mais non de la pression systolique ($0,1>p>0,05$).

Effets secondaires et examens de laboratoire

Peu d'effets secondaires ont été signalés et l'efficacité antihypertensive n'a pas été associée à une quelconque modification du poids corporel. Un malade s'est plaint de troubles du sommeil avec réveil matinal précoce ; ils ont persisté pendant la période de traitement actif et disparu au cours du traitement par placebo. Un autre patient a fait état sous traitement actif de troubles du sommeil avec des rêves inhabituels, pendant cinq jours.

Une diminution statistiquement significative de la kaliémie et de la chlorémie et une élévation significative de l'uricémie ont été observées sous indapamide (tableau 4) mais les concentrations moyennes sont

Tableau 4 : Valeurs moyennes des paramètres biochimiques sous placebo et sous indapamide.

Paramètres	Placebo (mmol/l) (8 semaines)	Indapamide (mmol/l)	p
Kaliémie	4,2 ± 0,12	3,8 ± 0,11	< 0,02
Chlorémie	104,0 ± 0,48	99,9 ± 0,61	< 0,001
Uricémie	0,37 ± 0,02	0,42 ± 0,02	< 0,005

demeurées dans les limites de la normale. Quatre sujets dont les kaliémies de départ étaient normales, ont présenté des taux inférieurs à 3,6 mmol/l à la fin de la phase de traitement par l'indapamide et l'un d'entre eux avait une kaliémie de 2,9 mmol/l.

DISCUSSION

Les résultats de cette étude montrent que l'indapamide est un agent antihypertenseur efficace lorsqu'il est administré à des malades mal contrôlés par un traitement bêta-bloqueur seul. La baisse des pressions artérielles systolique et diastolique en position couchée entraînée par l'indapamide — environ 10 % par rapport aux valeurs de départ — est comparable à la diminution observée sous indapamide en monothérapie dans des études soit à court terme (Andries et coll., 1977 ; Casar, 1977 ; Mimran et coll., 1980) soit à long terme (Demanet et coll., 1977 ; Neel, 1977 ; Royer, 1977).

Bien que ce produit soit plus efficace que les diurétiques (Hatt et Leblond, 1975 ; Milliez et Tcherdakoff, 1975 ; Witchitz et coll., 1975) son action antihypertensive, lorsqu'on l'associe à un bêta-bloquant n'est pas aussi importante que celle observée avec les vasodilatateurs existant actuellement (Zacest et coll., 1972 ; Wilburn et coll., 1975 ; Campese et coll., 1979 ; Mackay, 1980).

La différence de réponse thérapeutique entre les sujets débutant par le placebo et ceux débutant par l'indapamide, bien que partiellement due à une différence des valeurs de départ, a également été secondaire à un effet de rémanence du produit tout au long de la phase placebo dans le groupe 2. Il a été établi que l'indapamide et d'autres produits possèdent cet effet (Persson et Ulrich, 1973 ; White et coll., 1974).

L'évolution de la réponse thérapeutique à l'indapamide est intéressante car le produit possède une demie-vie longue (Campbell et coll., 1977) et une durée d'action supérieure à 24 heures chez l'animal. Bien que le profil du contrôle de la pression artérielle sur 24 heures n'ait pas été étudié, les enregistrements ambulatoires (fig. 2) confirment une action prolongée. De plus, l'effet de rémanence permet de penser à un mode d'action que n'explique pas complètement la durée de la demi-vie.

Les modifications sous traitement de la pression diatolique décelées par l'enregistrement Remler n'ont pas été retrouvées par la mesure tensionnelle clinique. L'absence d'effet sur la pression artérielle systolique en ambulatoire est probablement expliquée par les niveaux comparativement bas de la pression systolique au cours de ces enregistrements ambulatoires.

Les effets secondaires ont été rares. Des troubles du sommeil antérieurement décrits (Casar, 1977) sont apparus chez 2 malades et suggèrent l'existence d'une action neurologique centrale. L'augmentation de l'uricémie et la diminution de la kaliémie et de la chlorémie, statistiquement significatives, sont identiques aux modifications observées avec les diurétiques thiazidiques. La diminution de la kaliémie n'a pas posé de problème clinique, mais elle a été plus importante chez certains sujets que cela n'avait été auparavant établi par Demanet et coll. (1977).

Notre conclusion est que l'association indapamide à faible dose - bêta-bloquant représente un traitement antihypertenseur efficace et sans danger.

Reproduit et traduit avec l'autorisation des auteurs. Titre original de la communication : « The efficacy of indapamide in hypertensive patients failing to respond to a beta blocker alone ».

REFERENCES

Anavekar S.N., Ludbrooke A., Louis W.J. and Doyle A.E. (1979). Evaluation of indapamide in the treatment of hypertension. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1, 389-394.

Andries E.W., Brems H.M. and Clement D.L. (1977). Effect of indapamide on blood pressure in patients with essential hypertension : preliminary results of a multi-center study. Curr. Med. Res. Opin. 5 (Suppl. 1), 165-169.

Beevers D.G., Bloxham C.A., Blackhouse C.I., Lim C.C. and Watson R.D.S. (1979). Remler M2,000 semiautomatic blood pressure recorder. Brit. Heart. J. 42, 366.

Campell D.B. and Phillips E.M. (1974). Short-term effects and urinary excretion of the new diuretic indapamide in normal subjects. Europ. J. Clin. Pharmacol. 7, 407-414.

Campbell D.B., Taylor A.R., Hopkins Y.W. and Williams J.R.B. (1977). Pharmacokinetics and metabolism of indapamide : a review. Curr. Med. Res. Opin. 5 (Suppl. 1), 13-24.

Campese V.M., Stein D. and De Quattro V. (1979). Treatment of severe hypertension with minoxidil : advantages and limitations. J. Clin. Pharmacol. 4, 231-241.

Casar F.P. (1977). Clinical experience with indapamide in the treatment of hypertension. Curr. Med. Res. Opin. 5 (Suppl. 1), 157-158.

Cowan R., Sokolow M. and Perloff D. (1980). The Remler ambulatory blood pressure recording system — accuracy and reliability. Brit. Heart. J. 43, 715-716.

Demanet J.C., Degante J.P. and Hubert C. (1977). Safety and therapeutic efficacy in a long-term study of indapamide in the treatment of essential hypertension. Curr. Med. Res. Opin. 5 (Suppl. 1), 129-136.

Finch L. and Hicks P.E. (1976). Studies on the marked antihypertensive properties of indapamide (S.E. 1520) in rats and cats. Brit. J. Pharmacol. 58, 282-283.

Finch L., Hicks P.E. and Moore R.A. (1977). Changes in vascular reactivity in experimental hypertensive animals following treatment with indapamide. J. Pharm. Pharmacol. 29, 739-743.

Gargouil Y.M. and Mironneau (1977). Effects of indapamide on excitation-contraction coupling in smooth muscle of the mammation portal vein. Curr. Med. Res. Opin. 5 (Suppl. 1), 55-59.

Goldberg B. and Furman K.I. (1974). Observations on the effect of a new diuretic - SE 1520. S. Afr. Med. J. 48, 113-118.

Hamilton S. and Kelly D. (1977). A placebo controlled single blind cross over trial to evaluate the antihypertensive activity of indapamide. Irish Med. J 70, 462-465.

Hashida J.G. (1977). A double-blind, multicentre study of indapamide in the treatment of essential hypertension. Curr. Med. Res. Opin. 5 (Suppl. 1), 116-123.

Hatt P.Y. and Leblond J.B. (1975). A comparative study of the activity of a new agent, indapamide in essential arterial hypertension. Curr. Med. Res. Opin. 3, 138-144.

Leary W.P., Asmal A.C., Seedat Y.K. and Samuel P. (1974). Initial responses of œdematous patients to frusemide and S1520. S. Afr. Med. J. 48, 119-122.

Mackay A., Isles C. and Fife R. (1980). Minoxidil in the treatment of resistant hypertension. Scott Med. J. 25, 250-251

Milliez P. and Teherdakoff P. (1975). Antihypertensive activity of a new agent, indapamide : a double-blind study. Curr. Med. Res. Opin. 3, 9-15.

Mimran A., Zambrowski J.J. and Coppolani T. (1980). L'action antihypertensive de l'indapamide : résultats d'une étude multicentrique française chez 2 184 patients ambulatoires. Extrait de La Vie Médicale, 1, 59-65.

Moore R.A., Seki T., Ohsumi S., Okeim K., Kynel J. and Desnoyers P. (1977). Antihypertensive action of indapamide and review of pharmacology and toxicology. Curr. Med. Res. Opin. 5 (Suppl. 1), 25-32.

Neel (1977). Clinical trial of indapamide in the treatment of essential hypertension. Sci. Medicales, 8, 38-42.

Persson I. and Ulrich (1973). Treatment of hypertension with a new beta-blocking agent, pindolol. (Visken). Europ. J. Clin. Pharmacol. 6, 217-219.

Royer R.J. (1977). Progress in the treatment of hypertension : a multicentre study of indapamide in 442 patients. Curr. Med. Res. Opin. 5 (Suppl. 1), 151-156.

White C. de B., Royds R.B. and Turner P. (1974). Some clinical pharmacological studies with indoramin, with observations on it's therapeutic usefulness. Postgrad Med. J. 50, 729-733.

Wilburn R.L., Blanfuss A. and Bennett C.M. (1975). Long-term treatment of severe hypertension with minoxidil, propranolol, and furosemide. Circulation 52, 706-713.

Witchitz S., Kamoun A. and Chiche P. (1975). A double-blind study in hypertensive patients of a new compound, indapamide. Curr. Med. Res. Opin. 3, 1-8.