

R. Asmar\*, P. Boulanger\*\*, A. Benetos\*, B. Darne\*, S. Laurent\*, M. Safar\*

## Effacité antihypertensive de l'association captopril 50 mg et hydrochlorothiazide 25 mg par mesure ambulatoire de la pression artérielle

*La mesure ambulatoire de la pression artérielle constitue un moyen précis pour l'évaluation de l'effet antihypertenseur d'une drogue et de sa durée d'action. Cette méthode a été employée chez des patients ayant une hypertension artérielle essentielle modérée non compliquée, et traités par l'association captopril + hydrochlorothiazide administrée en monoprise matinale. Les résultats montrent un abaissement de la pression artérielle sans modification du cycle nyctéméral. (P.M.)*

### Anti-hypertensive effect of the captopril (50 mg) and hydrochlorothiazide (25 mg) combination evaluated by ambulatory blood pressure recording

The anti-hypertensive effects of the captopril-hydrochlorothiazide combination administered during three months as one single morning dose were evaluated in 51 patients with moderate essential hypertension by means of ambulatory blood pressure recording. At the end of the study, the mean values of arterial blood pressure recorded over 24 hours were significantly lowered: systolic pressure was reduced from  $145 \pm 11$  to  $131 \pm 10$  mmHg ( $P < 0.001$ ), and diastolic pressure from  $88 \pm 5$  mmHg to  $81 \pm 4$  mmHg ( $P < 0.001$ ). The same results were recorded during the day (07.00 to 22.00 hours) and during the night (23.00 to 06.00 hours). No change in heart rate was observed.

*Key-words:* arterial hypertension, arterial blood pressure measurement.

*Presse Méd.*, 1991, 20, pp. 1215-1218.

L'hypertension artérielle (HTA) s'accompagne de modifications à la fois fonctionnelles et structurelles du cœur et des vaisseaux [1, 4]. Son traitement a pour but la prévention de la morbidité et de la mortalité qui sont associées à l'augmentation de la pression artérielle (PA) [9]. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont efficaces sur l'abaissement de la PA [6] mais aussi sur la réduction de l'hypertrophie myocar-

dique ainsi que sur l'augmentation du diamètre et de la compliance des artères de gros calibre; leur association à l'hydrochlorothiazide a permis une plus grande efficacité sur l'abaissement des chiffres tensionnels [2, 11], et semble même réduire l'incidence des effets métaboliques secondaires à l'administration de l'hydrochlorothiazide seul [11].

Par ailleurs, plusieurs études ont montré que les résultats de mesures répétées de la PA constituent un indice prédictif des risques cardiovasculaires liés à l'hypertension, meilleur que celui lié aux mesures occasionnelles. En effet, les valeurs obtenues par des enregistrements itératifs de la PA sont mieux corrélées aux lésions des organes cibles de l'hypertension que les valeurs recueillies lors d'une consultation [1, 4].

Dans ce travail, nous avons évalué, par des mesures ambulatoires non-invasives de la PA pendant 24 heures, l'effet anti-hypertenseur d'une administration quotidienne de captopril + hydrochlorothiazide dans l'hypertension artérielle essentielle [12].

### MALADES ET METHODES

#### Protocole d'étude

Cette étude multicentrique était réalisée en ouvert avec la collaboration de 19 cardiologues d'activité libérale. Après une période d'arrêt thérapeutique et placebo pendant 15 jours, les malades étaient inclus dans l'étude si leur pression artérielle diastolique (PAD) était supérieure ou égale à 95 mmHg. Un premier enregistrement de la PA sur 24 heures était alors effectué, suivi de 6 semaines de traitement associant 25 mg de captopril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide en une prise matinale. Au terme de cette période, les malades n'ayant pas une

\* Laboratoire d'Hémodynamique cardiovasculaire, Centre de recherche de l'Hypertension artérielle, Hôpital Broussais, 96, rue Didot, F75014 Paris.

\*\* Laboratoires Theraplix, 46/52, rue Albert, F75640 Paris Cedex 13.

PAD  $\leq$  90 mmHg recevaient 50 mg de captopril + 25 mg d'hydrochlorothiazide pendant les 6 semaines suivantes, les autres continuaient leur traitement à la même dose. A la 12<sup>e</sup> semaine de traitement, un deuxième enregistrement de la pression artérielle était effectué.

### Mesure de la pression artérielle

La mesure de la PA occasionnelle était effectuée au cabinet du médecin, le malade étant en décubitus dorsal depuis au moins 5 à 10 minutes, à l'aide d'un sphygmomanomètre à mercure. La pression artérielle systolique (PAS) était déterminée par la phase I des bruits de Korotkoff, la PAD par la phase V.

La mesure ambulatoire de la PA était effectuée sur 24 heures à l'aide du moniteur P IV<sup>(1)</sup>. Cet appareil avait fait l'objet d'une validation préalable auprès de 50 sujets normo- et hypertendus à l'aide d'un sphygmomanomètre à mercure random zéro<sup>(2)</sup>, les deux appareils étant reliés au même brassard par un raccord en y. Les résultats ont montré pour le 1<sup>er</sup> appareil une légère surestimation de la PAS (146,8  $\pm$  4,8 mmHg *versus* 143,9  $\pm$  4,2 mmHg ; P < 0,001) et une plus grande variabilité de la PAD (coefficient de variation : 41 p. 100 *versus* 34 p. 100 ; P < 0,05). Le coefficient de corrélation pour la PAS était de 0,98 et 0,92 pour la PAD.

### Malades

Cent quatre malades ayant une HTA essentielle modérée, caractérisée par une PAD occasionnelle supérieure ou égale à 95 mmHg, ont été inclus dans l'étude. Cinquante et un malades ont pu être évalués à l'aide de mesures ambulatoires de la pression artérielle ; 5 malades ont été perdus de vue, 5 sont sortis d'étude pour effets indésirables, 29 n'ont pas respecté le protocole d'étude et pour 14 malades, la mesure ambulatoire n'a pas été possible. Devant l'importance de ces données manquantes, les caractéristiques cliniques des malades non analysés ont été systématiquement comparées avec celles de la population étudiée. Aucun malade n'avait d'insuffisance cardiaque (stade III ou IV de la classification de la New York Heart Association (NYHA)), de créatininémie supérieure à 18 mg/l, de collagénose, de leucopénie, ou d'insuffisance hépatique.

### Analyses statistiques

Chaque malade était considéré comme son propre témoin. Les mesures ambulatoires des PA étaient moyennées par tranche horaire ; chaque tranche horaire devait comporter au moins 2 mesures au premier et au deuxième enregistrement pour être prise en compte. A partir des moyennes horaires individuelles, les comparaisons avant et après traitement ont été effectuées sur l'ensemble des 24 heures, sur les périodes de jour (7 h-22 h) et de nuit (22 h-7 h).

Les tests employés ont été le test t de Student appliqué aux séries appariées et une analyse de variance prenant en compte l'effet « tranche horaire » et l'effet « traitement ».

Les autres critères d'évaluation ont été les évolutions des mesures tensionnelles occasionnelles et des paramètres biolo-

giques ainsi que la description des effets secondaires. Tous les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  une déviation standard. Le seuil de significativité requis était de 5 p. 100 (P < 0,05).

### RESULTATS

Cinquante et un malades ont été évalués à l'aide d'enregistrement automatique de la pression artérielle (*tableau I*). L'ancienneté de l'HTA remontait à moins d'un an pour 22 malades (43 p. 100) ; 21 malades (41 p. 100) étaient déjà traités et parmi ceux-ci, 6 (29 p. 100) recevaient une polythérapie. En fin d'étude, 15 malades (29 p. 100) avaient été traités avec 50 mg de captopril + 25 mg d'hydrochlorothiazide en une prise matinale, les autres avaient reçu la moitié de cette dose. Ces caractéristiques étaient strictement comparables avec celles de la population exclue de l'analyse.

La PA mesurée au cabinet du médecin a été significativement abaissée entre la fin de la période placebo et après 3 mois de traitement actif : la PAS est passée de 164  $\pm$  12 mmHg à 138  $\pm$  12 mmHg (P < 0,001) et la PAD est passée de 100  $\pm$  5 mmHg à 83  $\pm$  8 mmHg (P < 0,001). Aucune modification de la fréquence cardiaque n'a été observée. Ces évolutions de la PA étaient strictement comparables à celles observées dans la population exclue de l'analyse.

En mesure ambulatoire, les PAS moyennes ont été significativement abaissées le jour (152  $\pm$  6 mmHg *versus* 137  $\pm$  6 mmHg ; P < 0,001), la nuit (132  $\pm$  4 mmHg *versus* 119  $\pm$  5 mmHg ; P < 0,001) et sur la totalité des 24 heures (145  $\pm$  11 mmHg *versus* 131  $\pm$  10 mmHg ; P < 0,001). Les mêmes résultats étaient observés pour les moyennes des PAD : le jour (90  $\pm$  3 mmHg *versus* 82  $\pm$  3 mmHg ; P < 0,001), la nuit (81  $\pm$  3 mmHg *versus* 76  $\pm$  2 mmHg ; P < 0,001) et pendant les 24 heures (88  $\pm$  5 mmHg *versus* 81  $\pm$  4 mmHg ; P < 0,001).

Les courbes obtenues pour l'ensemble des malades mettent en évidence le respect du cycle nyctéméral de la PA par le traitement (*fig. 1 et 2*) avec un décalage de l'ensemble des courbes vers les basses pressions. La comparaison des valeurs moyennes de la pression artérielle des différentes tranches horaires ainsi que l'analyse de variance qui a porté sur l'ensemble des courbes montrent également un abaissement significatif après traitement, aussi bien

TABLEAU I. — Caractéristiques cliniques de la population.

n = 51	26 hommes 25 femmes
Poids (kg)	69 $\pm$ 14
Age (années)	51 $\pm$ 13
Pression artérielle systolique (mmHg)	164 $\pm$ 12
Pression artérielle diastolique (mmHg)	100 $\pm$ 5
Fréquence cardiaque (bat/min)	75 $\pm$ 8

$\pm$  1 Déviation standard.

<sup>(1)</sup> Del Mar Avionics, USA.  
<sup>(2)</sup> Hawksley, Grande-Bretagne.

pendant la période de jour que pendant la période de nuit.

La fréquence cardiaque analysée en ambulatoire n'a pas été modifiée par le traitement. Il en est de même des paramètres biologiques, notamment pour la kaliémie ( $4,13 \pm 0,37$  mmol/l *versus*  $4,10 \pm 0,39$  mmol/l) et pour la créatininémie ( $10,36 \pm 2,06$  mg/l *versus*  $10,28 \pm 2,22$  mg/l). Il n'y a pas eu de modification de ces paramètres dans le groupe de malades exclus de l'analyse.

La tolérance clinique du traitement a été évaluée sur l'ensemble de la population ( $n = 104$ ), 12 effets secondaires sont apparus chez 10 malades (9,6 p. 100) : toux (5), bouffée de chaleur (2), troubles digestifs (2), impuissance (1), asthénie (1), lipothymie (1). Pour 5 malades, les effets secondaires ont entraîné l'arrêt du traitement.

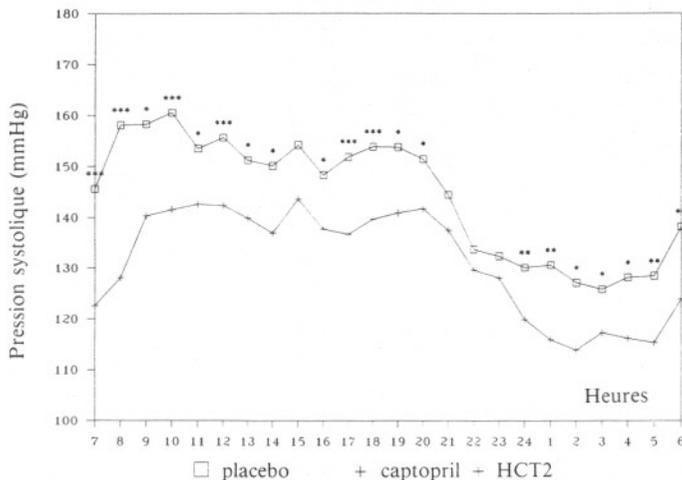


FIG. 1. — Moyennes horaires des enregistrements ambulatoires des pressions artérielles systoliques en fin de placebo et après traitement par l'association captopril + hydrochlorothiazide. \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,001$ .

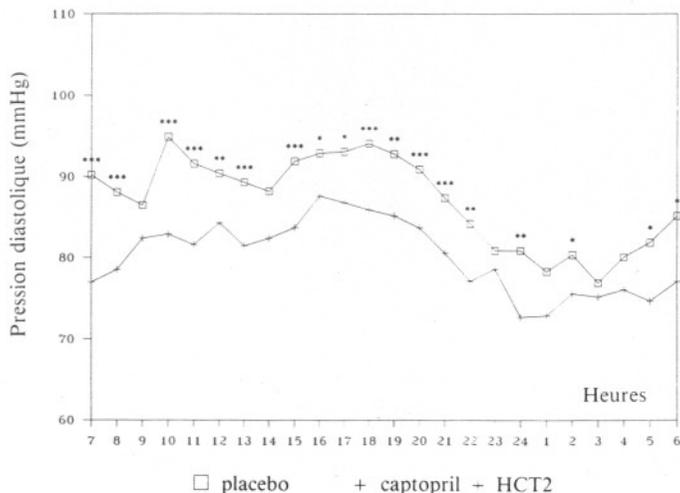


FIG. 2. — Moyennes horaires des enregistrements ambulatoires des pressions artérielles diastoliques en fin de placebo et après traitement par l'association captopril plus hydrochlorothiazide.

\*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,001$ .

## DISCUSSION

La mesure occasionnelle de la pression artérielle, à l'aide d'un stéthoscope et d'un sphygmomanomètre à mercure, présente plusieurs imperfections puisqu'elle dépend de nombreux facteurs tels l'environnement du malade avec notamment la « réaction d'alarme » et l'effet « blouse blanche » [7]. Le biais de l'observateur et l'erreur de lecture des chiffres tensionnels existent, aussi consciencieux que soit l'observateur [3]. En effet, certaines études ont montré la supériorité de l'enregistrement tensionnel avec un appareil automatique par rapport à la mesure du médecin. Par ailleurs, le caractère unique et ponctuel de la mesure occasionnelle ne prend pas en considération la variabilité importante de la PA. Tous ces éléments montrent la difficulté à établir un niveau tensionnel de base chez un malade donné, ce qui permettrait l'évaluation thérapeutique ou pharmacologique d'une médication. La mesure ambulatoire de la PA s'est révélée fiable et reproductible dans le temps au sein d'un groupe de malades [8]. L'absence de la « réaction d'alarme » et de l'effet « blouse blanche », l'absence du biais de lecture des chiffres tensionnels par l'observateur améliorent la reproductibilité de cette méthode par rapport à la méthode occasionnelle. La répétition et le nombre important des mesures augmentent considérablement la sensibilité de cette technique pour l'évaluation thérapeutique et pharmacologique des antihypertenseurs [12]. De plus, la répétition des mesures permet d'évaluer dans le temps l'effet antihypertenseur d'une administration unique quotidienne. Ainsi, les mesures ambulatoires apparaissent particulièrement adaptées à l'évaluation des médicaments antihypertenseurs [10].

Sur les 104 patients inclus dans l'étude, seulement 51 ont pu être correctement étudiés à l'aide d'enregistrement ambulatoire de leur PA. Ceci souligne bien la difficulté de réaliser de telles études multicentriques avec une technique aussi sophistiquée. L'importance du nombre de dossiers exclus de l'analyse nous a conduit à vérifier l'absence de différence systématique entre les deux populations : ainsi, les résultats observés sur la population analysée sont applicables à la population exclue de l'analyse.

L'abaissement des PA observé dans cette étude montre l'efficacité de l'association captopril + hydrochlorothiazide utilisée en une prise matinale. Cette efficacité se confirme sur l'ensemble du nyctémère. Ces résultats sont en accord avec les données rapportées par la littérature [2, 6, 11].

## CONCLUSION

Ainsi, en prenant comme critère la mesure ambulatoire de la PA dans une population d'hypertendus essentiels modérés, l'association captopril + hydrochlorothiazide s'est révélée efficace aux doses de 25 mg + 12,5 mg ou 50 mg + 25 mg en prise unique sur l'ensemble des 24 heures.

Nous remercions le docteur P. Blin (Laboratoires Theraplix) de son aide pour l'analyse statistique de cette étude.

## Références

1. Asmar R., Brunel P., Pannier B., Lacolley P., Safar M. : Arterial distensibility and ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 1988, 61, 1066-1070.
2. Asmar R., Pannier B., Hugue C., Laurent S., Safar M. : Captopril + hydrochlorothiazide : 24 hours blood pressure monitoring. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1987, 23, suppl. 1, 775-815.
3. Bruce N.G., Shaper A.G., Walker M. and wannamethe : Observer bias in blood pressure studies. *J. Hypertens.*, 1988, 6, 375-380.
4. Devereux R.B., Pickering T.G., Harshfield G.A. et coll. : Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension : Importance of blood pressure response to regulary recurring stress. *Circulation*, 1983, 68, 470-476.
5. Gould B.A., Davies A.B., Mann S., Altman D.G., Raftery E.D. : Does placebo lower blood pressure ? *Lancet*, 1981, ii, 1377-1381.
6. Jenkins A.C., Knill J.R., Dreslinski G.R. : Captopril in the treatment of the elderly hypertensive patient. *Arch. Intern. Med.*, 1985, 145, 2029-2031.
7. Mancia G., Grassi G., Pomidossi G. et coll. : Effects of blood pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet*, 1983, ii, 695-698.
8. Mancia G., Parati G., Pomidossi G., Di Rienzo M. : Validity and usefulness of non-invasive ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertens.*, 1985, 3, Suppl. 2, S5-S11.
9. Perloff D., Sokolow M., Cowan R. : The prognostic value of ambulatory blood pressure. *J.A.M.A.*, 1983, 249, 2792-2798.
10. Vaisse B., De Gaudemaris R., Asmar R., Poggi L., Mallion J.M., Safar M. : Mesure ambulatoire non sanglante de la PA sur 24 heures : effet du labétolol sur la montée tensionnelle du petit matin. *Ann. Cardiol. Angeiol.*, 1988, 27, 621-626.
11. Weinberger M.H. : Comparaison of captopril and hydrochlorothiazide alone and in combination in mild to mederate hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1982, 14, 1275-1315.
12. White W. : Methods of blood pressure determination to assess antihypertensive agents : are casual measurements enough ? *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1989, 45, 581-586.

## RÉSUMÉ

### Efficacité antihypertensive de l'association captopril 50 mg et hydrochlorothiazide 25 mg par mesure ambulatoire de la pression artérielle

L'effet antihypertenseur de l'association captopril + hydrochlorothiazide, administrée en une prise matinale pendant 3 mois, a été évalué auprès de 51 malades ayant une hypertension essentielle modérée, à l'aide d'enregistrements ambulatoires de la pression artérielle. Au terme de l'étude, les moyennes des pressions artérielles enregistrées sur 24 heures ont été significativement abaissées aussi bien sur la pression artérielle systolique ( $145 \pm 11$  mmHg versus  $131 \pm 10$  mmHg ;  $P < 0,001$ ) que sur la pression artérielle diastolique ( $88 \pm 5$  mmHg versus  $81 \pm 4$  mmHg ;  $P < 0,001$ ). Les mêmes résultats ont été observés lors de la période diurne (7 h à 22 h) et lors de la période nocturne (23 h à 6 h). Aucune modification de la fréquence cardiaque n'a été observée.

**Mots-clés :** hypertension artérielle, pression artérielle (mesure).

*Presse Méd.*, 1991, 20, pp. 1215-1218

Article reçu le : 20.2.91.

Avis du Comité de lecture le : 17.4.91.

Bon à tirer de l'auteur le : 20.6.91.