

Hüpertensiooni ravi indapamiidiga kliinilises praktikas

Tatjana Šipilova, Igor Pšenitšnikov, Aita Graf, Olga Volož – Eesti Kardioloogia Instituut

arteriaalne hüpertensioon, diureetikum, indapamiid

Eestis on rahvastiku-uuringute andmeil 30,2%-l meestest ja 23%-l naistest arteriaalne hüpertensioon ning selle esinemissagedus kasvab pärast 50. eluaastat. Uuritud on diureetikumi – indapamiidi toimet arteriaalsele vererõhule 1. ja 2. astme hüpertoonia korral. Antihüpertensiivset efekti täheldati kõigil haigetel, kel kasutati indapamiidi kas monoterapiana või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete vahenditega.

Arteriaalset hüpertensiooni (AH) võib vaadelda “kaasaegse maailma sündroomina”. Arteriaalse hüpertensiooni esinemissagedus oli suur ka Tallinna linna töövõimelise elanikkonna uuringus. Uuringu korraldasid kardioloogia instituudi profülaktilise ja kliinilise kardioloogia osakonna teadurid WHO/CINDI (Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention) programmi raames aastail 1999–2001 ja selle koordinaatoriks oli Olga Volož. Juhuvaim populatsiooni-uuringuks moodustati Eesti rahvastikuregistri põhjal ning selle suurus määrati, lähtudes WHO/CINDI programmi protokollist ja nõutavast uuritavate arvust. Kliiniliselt uuriti 723 inimest vanuses 35–59 a; neist oli mehi 325 ja naisi 398. AH esines 30,2% meestel; seejuures vanuserühmas 35–39 registreeriti AH 18,5% uuritutel; vanuserühmas 55–59 esines AH juba 50,8%-l uuritutest ($p < 0,05$). Naistest esines AH 23,1%-l uurituist. Vanusegrupis 35–49 esines AH 13,2%-l naistest, vanuserühmas üle 50 eluaasta esines AH juba 37,4%-l uurituist ($p < 0,05$). Märkimisväärne AH esinemissagedus populatsiooni-uuringutes, eriti selle kasv üle 50aastaste inimeste hulgas, viitab jätkuval vajadusele tõhustada AH ravi.

WHO esitatud ravijuhised soovivad ilma kaasuvate haigusteta AH korral alustada ravi diureetikumidega (1). Püsiravil diureetikumidega väheneb tsirkuleeriva plasma maht, südame löögimaht ja suureneb suurte veresoonte elastsus.

Mitme uuringu andmetel väheneb AH ravil diureetikumidega suurem südame-veresoonkonna haigustesse. F. Messerli kaasautoritega analüüsis mitut 1966.–1998. a korraldatud randomiseeritud uuringut, kus AH ravis kasutati diureetikume pikka aega (enam kui 1 a), ja leidis, et diureetikumid vähendavad mõjusalt arteriaalse hüpertensiooni tserebrovaskulaarseid ja kardiaalseid tüsistusi, üldist ja südame-veresoonkonnahaigustest põhjustatud suremust (2).

AH raviks sobiv diureetikum 1) peaks sujuvalt langetama süstoolset arteriaalset vererõhku, sealjuures mitte ülemäära langetama diastoolset rõhku. Viimase ülemäärane langus võib põhjustada nii südame-veresoonkonna kui ka tserebrovaskulaarse patoloogiaga haigetel tüsistusi; 2) ei peaks põhjustama dehüdratatsiooni; 3) ei tohiks esile kutsuda elektrolüütide tasakaalu- ja metaboolseid häireid; 4) peaks põhjustama võimalikult vähe kõrvaltoimeid.

Indapamiid on diureetikum, mis omab lisatoimemehhanisme võrreldes seni kasutatud diureetikumidega. Salureetilise toime tõttu eemaldab indapamiid veresoone seinast üleliigse naatriumi. Lipofiilsena on indapamiid võimeline sisenema veresoone seinale, omades sellele otsest vasodilatatiivset toimet, reguleerides veresoone seinale silelihasrakkudes kaltsiumioonide transmembraanset voogu (3). Lisaks tugevdab indapamiid veresoone endoteelirakkudes produt-

seeritavate prostaglandiin-E ja prostatsükliini sünteesi ning inhibeerib vasokonstriktorse toimega tromboksaan-II (4). Nimetatud omadused tagavad indapamiidile peale diureetilise ka vasodilatatiivse toime. Eestis on indapamiid registreeritud kahe preparaadina: Pro-Indap (PRO.MED.CS) ja Tertensif (SERVIER).

Käesolevas töös on uuritud indapamiidi (Pro-Indap) toimet annuses 2,5 mg päevas süstoolsele, diastoolsele arteriaalsele vererõhule ning pulsirõhule 1. ja 2. astme AH haigetel.

Uurimismaterjal ja -meetodid

Uuriti 31 haiget essentsiaalse AH 1. ja 2. astme diagnoosiga WHO klassifikatsiooni järgi (1). Neist oli 11 meest ja 20 naist vanuses 37–70 a (keskmine vanus $56,6 \pm 11,3$ a). 1. astme AH diagnoositi 18-l (58%), 2. astme AH 13 (42%) haigel, kusjuures 22 uuritaval oli kõrgenenud nii süstoolne kui ka diastoolne arteriaalne vererõhk, 9 haigel ainult süstoolne rõhk. Ainult diastoolse rõhu kõrgenemist ei fikseeritud. Stenokardia (I ja II funktsionaalne klass) esines 8 haigel. Analüüsi ei võetud sekundaarse AHga, ägedate ajuvereringe-häiretega, läbipõetud müokardiinfarktiga, südame rütmihäiretega ega maksa- ja neerufunktsiooni häiretega haigeid.

Indapamiidi AH monoterapiiana kasutati 11 haigel. Eelnev AH ravi β -blokaatoritega ei taganud 9 haigel, AKE inhibiitoritega 5-l või kaltsiumiantagonistidega 6 haigel vererõhu väärtuste püsivust alla 140/90 mm Hg. Neile patsientidele lisati indapamiid varasemasse raviskeemi.

Arteriaalne vererõhk mõõdeti kella 9–11 vahel patsiendi istudes elavhõbeda sfügmomanomeetriga Korotkovi meetodil 5–10 min puhkeperioodi järel. Vererõhuväärtused registreeriti enne ravi algust ning ravikuuri 5.–7. päeval ja 3.–4. nädalal. 14 haigel kasutati 24tunnist arteriaalse vererõhu monitoorimist seadmega ABPM-04 (MEDITECH). Vererõhk registreeriti 15 min järel päevasel ja 30 min järel öisel ajal. Võrreldi andmeid enne ravikuuri algust ja pärast 4nädalast ravi.

Tabel 1. Arsti vastuvõtul mõõdetud arteriaalse vererõhu ning mõningate biokeemiliste näitajate muutumine enne ja pärast indapamiidravi ($M \pm SD$)

Näitajad	Enne ravi	Pärast ravi
Süstoolne arteriaalne vererõhk (mm Hg)	154,0 \pm 13,2	135,8 \pm 11,6*
Diastoolne arteriaalne vererõhk (mm Hg)	94,6 \pm 9,2	84,1 \pm 9,1*
Veresuhkur (mmol/l)	5,7 \pm 1,0	5,87 \pm 1,2
Kaalium (mmol/l)	4,29 \pm 0,3	4,02 \pm 0,2
Naatrium (mmol/l)	140,1 \pm 2,2	138,8 \pm 3,4
Kreatiniin (μ mol/l)	84,8 \pm 16,3	78,3 \pm 16,1
Kusihape (μ mol/l)	319,0 \pm 41,5	342,8 \pm 30,1

* $p < 0,05$

M – keskmine

SD – standardhälve

Lisaks registreeriti kõigil haigel EKG ja ehhoentsefalograafia. Veresuhkru, kaaliumi, naatriumi, kusihappe ja kreatiniini sisaldus vereseerumis määrati enne ravi algust ja pärast 3–4nädalast ravikuuri.

Andmete statistilisel analüüsil kasutati standardseid meetodeid keskmiste ja standardhälbe arvutamiseks. Erinevuste olulisust hinnati Studenti t-testi ja χ -ruudu abil.

Tulemused ja arutelu

Indapamiidravi 3.–4. nädalal ilmnes nii süstoolse kui diastoolse arteriaalse vererõhu oluline langus võrreldes algandmetega (vt tabel 1). Antihüpertensiivset efekti täheldati kõigil haigetel, kes tarvitasid indapamiidi kas monoterapiiana või kombinatsioonis varem alustatud raviga.

Vererõhu ööpäevase jälgimise tulemused enne ja pärast ravi indapamiidiga on toodud tabelis 2. Keskmine ööpäevane süstoolne ja minimaalne süstoolne vererõhk vähenesid oluliselt pärast 4nädalast ravikuuri 2,5 mg indapamiidiga. Ööpäevane keskmine diastoolne ja minimaalne diastoolne arteriaalne vererõhk muutusid vähe ning dünaamika ei osutunud statistiliselt tõepäraseks. Kõik keskmist arteriaalset vererõhku (MAP) iseloomustavad suurused näitasid vähenemise tendentsi, kuid väikese arvu uuritavate tõttu ei osutunud muutused statistiliselt tõepäraseks. Tähelepanu väärib DI (*diurnal index*), mis muutus statistiliselt tõepäraselt indapamiidravi foonil nii süstoolse, diastoolse kui ka MAP osas. Ravi

Tabel 2. Kliiniline kogemus indapamiidiga: vererõhu (VR) ööpäevase monitoringu andmed (mm Hg) enne (I) ja pärast (II) ravi (M ± SD)

Parameetrid	Süstoolne vererõhk	Diastoolne vererõhk	Pulsirõhk	MAP **	Südame löögisagedus, l/min
Keskmine ööpäevane vererõhk	I 140,87 ± 15,51 II 134,56 ± 8,82*	76,53 ± 9,89 74,11 ± 12,23	64,4 ± 15,44 60,44 ± 12,47	98,07 ± 9,78 94,56 ± 9,79	67,07 ± 10,0 64,11 ± 7,91
Maksimaalne ööpäevane vererõhk	I 181,0 ± 21,48 II 180,78 ± 17,38	104,2 ± 17,22 106,33 ± 13,96	92,47 ± 20,53 94,33 ± 16,71	128,27 ± 15,36 125,78 ± 15,29	104,4 ± 32,02 94,67 ± 18,38
Minimaalne ööpäevane vererõhk	I 110,4 ± 15,26 II 100,22 ± 7,94*	54,07 ± 10,16 51,44 ± 9,17	44,33 ± 12,37 39,78 ± 10,74	73,53 ± 10,95 68,78 ± 8,64	53,27 ± 7,28 48,89 ± 5,67
DI ***	I 9,8 ± 6,70 II 15,78 ± 4,09*	14,47 ± 7,61 17,22 ± 4,87*	—	12,33 ± 6,96 16,56 ± 4,10*	—

* p < 0,05; ** MAP – keskmine arteriaalne vererõhk, määratud kui VRd + 1/3 (VRs – VRd);

*** DI (diurnal index) = $\frac{\text{keskmine päevane art. VR} - \text{keskmine öine art. VR}}{\text{keskmine päevane art. VR} \times 100\%}$

tulemusena ei muutunud südame löögisagedus statistiliselt tõepäraselt, kuid täheldada võis löögisageduse vähenemist.

Olulisi muutusi vere biokeemiliste näitude väärtustes ei ilmnenud (vt tabel 1). Uuritavate kehakaal oluliselt ei muutunud.

Meie andmeil ilmneb indapamiidi antihüpertensiivne toime annustamisel 2,5 mg üks kord päevas. Ööpäevase jälgimise põhjal võib öelda, et indapamiidi toimel langeb algselt kõrgeks keskmise süstoolse arteriaalse vererõhku, kuid ei lange oluliselt keskmise ööpäevane diastoolne vererõhk. Seega on indapamiid tõhus juhtudel, kui esineb isoleeritud süstoolne arteriaalne hüpertensioon.

Nagu näitavad meie uuringu tulemused (vt tabel 2), ei langeta preparaat kasutatud doosis oluliselt maksimaalset süstoolset arteriaalset vererõhku väärtustes >180 mm Hg, mistõttu võiks oodata positiivseid ravitulemusi mõõduka hüpertensiooniga (<180 mm Hg) patsientidel. Kõrgema süstoolse arteriaalse vererõhu väärtuse korrigeerimisel võib preparaat osutada väheefektiivseks.

Kirjanduse andmetel on saadud häid ravitulemusi indapamiidiga ka kõrges eas (üle 80 eluaasta) patsientidel (5). Kuna eakatel kaasub sageli arteriaalsele hüpertensioonile 2. tüüpi diabeet koos mikroalbuminuriaga, siis peetakse indapamiidi neil juhtudel valikpreparaadiks (6, 7). Kerge ja mõõduka hüpertensiooniga patsientidel

on osutunud väga tõhusaks indapamiidi kombineerimine ACE inhibiitoritega. Kirjanduse andmetel on raviskeem delapriil/indapamiid 30 mg/2,5 mg efektiivsusest ja ohutuselt sarnane kombinatsiooniga fosinopriil/hüdroklortiasiid 20 mg/12,5 mg (8). REASON-uuringu (9) andmetel vähendas 12kuuline ravikuur, kombineerides perindopriili ja indapamiidi, hüpertensiivsetel patsientidel süstoolset arteriaalset ja pulsirõhku oluliselt rohkem võrreldes 50 mg atenolooli ravikuuriga. Esimese mitut keskust hõlmanud LIVE-uuringu (10) andmeil oli AH-haigetel ravi indapamiidiga tõhusam võrreldes enalapriiliga (20 mg) südame vasaku vatsakese hüpertroofia ja vasaku vatsakese massi indeksi progresseerumise ärahoidmiseks hüpertensioonihigetel. PROGRESS-uuringu (11, 12) andmeil vähendas raviskeem kombinatsioonis perindopriil/indapamiid AH-haigetel oluliselt korduva insuldi riski varasemalt läbipõetud insuldi või transitoorse isheemilise atakiga haigetel. Samal ajal juhitakse mõnes töös tähelepanu sünkoobi ohule indapamiidiga ravitud haigetel, kel võib esineda kerge hüpokaleemia ja QT-intervalli pikenedamine (13). Meie patsientidel EKG-analüüsil QT-intervalli väärtused oluliselt ei muutunud.

Meie uuritud haigetest loobus indapamiidi kasutamisest 3 meespatsienti: üks neist kaebas libiido langust, teine sagedast urineerimistungi, kolmandal ilmnis nõgesetõbi. Kirjanduses on andmeid indapamiidi poolt indutseeritud

pemphigus foliaceus'est (14). Mitte ühelgi naispatsientidest kõrvaltoimeid ei fikseeritud. Erinevat indapamiidi toimeefekti meestel ja naistel on täheldanud ka teised uurijad. On leitud, et indapamiidi toimel süstoolse, diastoolse ja keskmise arteriaalse vererõhu tase langevad oluliselt rohkem naispatsientidel võrreldes meestega (15). Ravi käigus ei ületanud mitte ühelgi meie patsientidest kaalumi- ja kusihaapenäidud normväärtuste piire, mis aga ei välista vajadust nende näitude dünaamiliseks kontrolliks ravi kestel.

Eestis registreeritud ravimitest on indapamiid kõige lähedasem kloortalidoonile. Viimase toimet uuriti ka hiljuti avaldatud ALLHAT-uuringus, kus võrreldi kaltsiumantagonistide, ACE inhibiitorite, alfa-adrenoblokaatorite ja tiasiiddiureetikumide mõju kardiovaskulaarsete tüsistuste ärahoidmiseks hüpertensioonihaigetel. Uuringu alusel leiti, et hüpertensiooni esmavaliku ravim võiks olla tiasiiddiureetikum ning hüpertensiooni erinevate ravimikombinatsioonide osaks peaks olema tiasiid (16).

Kirjandus

1. World Health Organization. International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151–83.
2. Messerli FH, Grossman E, Goldhour U. Are β -blockers efficacious as first line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998;279:1903–7.
3. Mironneau J. Indapamide-induced inhibition of calcium movement in smooth muscles. *Am J Hypertens* 1998; 84 (Suppl 1B): 10–4.
4. Delbarre B, Delbarre G. Role of prostaglandins in the antihypertensive mechanism of indapamide. *Clin Exp Hypertens* 1990;12:1307.
5. Ambrosioni E. Arterial hypertension in elderly individuals. *Presse Med* 2002;2:17–20.
6. Kaplan NM. The challenge to treat hypertensive patients with type 2 diabetes. *Presse Med* 2002;2:25–6.
7. Madkour H, Ali K, Nosrati S, Massry SG. Efficacious response with low-dose indapamide therapy in the treatment of type II diabetic patients with normal renal function or moderate renal insufficiency and moderate hypertension. *Am J Nephrol* 2002;22:2–5.
8. Cremonesi G, Cavalieri L, Cikes I, et al. Fixed combinations of delapril plus indapamide vs fosinopril plus hydrochlorothiazide in mild to moderate essential hypertension. *Adv Ther* 2002;19:129–37.
9. Pannier B, Guerin A, London G, Asmar R, Safar M; REASON Study. Combination of low-dose perindopril/indapamide versus atenolol in the hypertensive patient. Effects on systolic pressure and arterial hemodynamics. REASON Study. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002;6:11–6.
10. Ambrosioni E. Management of hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Presse Med* 2002;2:13–6.
11. Chalmers J, Chapman N. Progress in reducing the burden of stroke. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:1091–5.
12. Laurent S. The best of 2001. Arterial hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002;95:9–12.
13. Wang CP, Guo GB. Indapamide induced syncope in a patient with long QT syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1397–9.
14. Safar ME, Myers MG, Leenen F, Asmar R. Gender influence on the dose-ranging of a low-dose perindopril-indapamide combination in hypertension: effect on systolic and pulse pressure. *Hypertens* 2002;20:1653–61.
15. Bayramgurler D, Ercin C, Apaydin R, Unal G. Indapamide-induced pemphigus foliaceus. *J Dermatolog Treat* 2001;12:175–7.
16. ALLHAT. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–97.

Summary

Treatment of arterial hypertension with indapamide in clinical practice

The aim of this study was to evaluate the antihypertensive efficiency and tolerance of diuretic indapamide. Thirty-one patients with mild and moderate hypertension underwent blood pressure measurement and 24-hour ambulatory blood pressure measurement before treatment and after four weeks of treatment with indapamide. Within 4 weeks of mono- or combined therapy with indapamide, systolic blood pressure fell from 154.0 ± 13.2 to 135.8 ± 11.6 mmHg and diastolic blood pressure fell from 94.6 ± 9.2 to 84.1 ± 9.1 mmHg ($p < 0,05$). According to the data of 24-hour blood pressure monitoring mean systolic blood pressure and minimal systolic blood pressure had decreased significantly by the 28th day of the treatment:

140.9 ± 15.5 vs 134.6 ± 8.8 and 110.4 ± 15.3 vs 100.2 ± 7.9 mmHg, respectively. A similar tendency was observed in the changes of maximal systolic blood pressure, mean, minimal and maximal diastolic blood pressure and the MAP values. Treatment with indapamide did not statistically change the blood glucose, potassium, sodium, creatinine and uric acid levels. Indapamide tolerance was good; side effects were revealed in three patients. Thus, indapamide is a highly efficient and well tolerated drug in treatment of arterial hypertension.

teretata@hotmail.com