**Khẳng định lại việc sử dụng thuốc lợi tiểu trong điều trị tăng huyết áp:**

**Tại sao lại chọn thuốc lợi tiểu thiazide-like?**

**TỔNG QUAN**

Thuốc lợi tiểu là một trong ba nhóm thuốc lựa chọn điều trị đầu tay, có hiệu quả như nhau, trong hướng dẫn điều trị tăng huyết áp. Khác biệt giữa các nhóm thuốc hạ huyết áp, khi dùng thuốc lợi tiểu điều trị đã gây lo ngại nhiều về tác dụng trên chuyển hóa và rất nhiều thảo luận đã tập trung vào các tác dụng phụ này. Tuy nhiên, khi phân tích dữ liệu dựa trên các thay đổi thông số xét nghiệm thì nguy cơ gây ra thay đổi lâm sàng có ý nghĩa rất thấp, kiểm soát được thể tích và bài niệu natri đem lại lợi ích rất lớn, làm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong rất có ý nghĩa lâm sàng. Nhiều hơn nữa, do có sự khác biệt đáng kể về mặt lâm sàng về độ an toàn và hiệu quả giữa các thuốc lợi tiểu, cho nên một số hướng dẫn điều trị đã bắt đầu phân biệt giữa thuốc lợi tiểu thiazide (hydrochlorothiazide) và thuốc lợi tiểu thiazide-like (chlorthalidone, indapamide); và hiện nay một số hướng dẫn khuyên dùng thuốc lợi tiểu thiazide-like vì có tác dụng kéo dài. Hiện đang tìm kiếm thêm dữ liệu, để có thể phân chlorthalidone và indapamide ra hai loại khác nhau.

**GIỚI THIỆU**

Tăng huyết áp có nhiều cơ chế, cơ chế chính là giữ natri, gây tăng huyết áp, cho nên gia tăng bài tiết natri niệu là hợp lý và cơ bản trong điều trị tăng huyết áp [1]. Theo cơ chế này, thuốc lợi tiểu thiazide được liệt kê trong hướng dẫn điều trị tăng huyết áp là một trong ba lựa chọn hạ huyết áp hàng đầu có hiệu quả tương đương cùng với thuốc chẹn kênh canxi và thuốc chẹn hệ thống renin-angiotensin (RAS) [2–8]. Các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên và phân tích tổng hợp đã chứng minh rằng, điều trị tăng huyết áp bằng các nhóm thuốc hạ huyết áp đều có tác dụng đi kèm với giảm đáng kể đột quỵ và các biến cố tim mạch nghiêm trọng khi so sánh với giả dược hoặc không điều trị [9]. Để phân biệt ba nhóm thuốc, rất nhiều thảo luận đã tập trung vào các tác dụng phụ giữa các thuốc này. Ví dụ, nhiều phân tích tổng hợp đã ghi nhận các lo ngại, về thuốc lợi tiểu điều trị có thể dẫn đến rối loạn nồng độ điện giải, làm chuyển hóa không thuận lợi và tăng nguy cơ tiến triển bệnh đái tháo đường týp 2 [10–15]. Những dữ liệu này, dù quan trọng, đã gây ra lo ngại về tác dụng phụ, có thể liên quan đến điều trị bằng thuốc lợi tiểu.

Vai trò của thuốc lợi tiểu trong điều trị tăng huyết áp rất phức tạp, bởi thực tế là ở nhiều quốc gia, thuốc lợi tiểu thường được sử dụng kết hợp với các nhóm khác hơn là dùng đơn độc, như liệu pháp đầu tay. Trên thực tế, các hướng dẫn về điều trị đã nhấn mạnh đến viên phối hợp và phối hợp viên đơn vẫn đang tiếp tục và ngày càng tăng [8]. Ngoài ra, trước đây, thuốc lợi tiểu thiazide và thiazide-like đã được nhóm lại thành nhóm duy nhất là 'thiazide.' Hiện nay, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy rằng thuốc lợi tiểu thiazide và thiazide-like có khác biệt vì chúng có cơ chế tác dụng khác nhau, tính an toàn và có thể có hiệu quả khác nhau.

Trong bài tổng quan này, chúng tôi sẽ tái khẳng định lại vị trí của thuốc lợi tiểu là phương pháp điều trị đầu tay cần thiết trong bệnh lý tăng huyết áp và thảo luận xem nhóm bệnh nhân nào được hưởng lợi nhiều nhất từ điều trị thuốc lợi tiểu. Sau đó chúng tôi sẽ tập trung vào sự cần thiết phải phân biệt giữa thuốc lợi tiểu thiazide và thiazide-like. Chúng tôi sẽ sử dụng thuật ngữ 'thiazide' cho thuốc lợi tiểu có cấu trúc chính là benzothiadiazine hai vòng [hydrochlorothiazide (HCTZ) và bentroflumethiazide] và 'thiazide-like' cho thuốc lợi tiểu cũng tác động vào đoạn đầu của ống lượn xa, nhưng không có cấu trúc chính benzothiadiazine hai vòng [ chlorthalidone, indapamide và metolazone ]. Có thể, chúng tôi sẽ tập trung vào sự khác biệt hydrochlorothiazide (12,5–50  mg), chlorthalidone (12,5–50  mg) và indapamide (phóng thích kéo dài 1,5  mg và phóng thích ngay lập tức 1,25–2,5  mg). Sau cùng, chúng tôi sẽ tìm sự khác biệt trong nhóm thiazide-like.

**Khẳng định lại vị trí của thuốc lợi tiểu trong tăng huyết áp và các bệnh lý đi kèm**

**Hướng dẫn điều trị đầu tay**

Các hướng dẫn trên toàn thế giới liệt kê thuốc lợi tiểu là một trong những chọn lựa điều trị đầu tay cho bệnh nhân tăng huyết áp vô căn [2–8]. Sự lựa chọn này dựa trên quan sát số lượng lớn bệnh nhân được hưởng lợi từ điều trị thuốc lợi tiểu, giúp giảm sự tăng thể tích dịch ngoại bào và giảm giữ muối là nguyên nhân làm tăng huyết áp, mà còn giúp giảm tỷ lệ mắc bệnh và tỉ lệ tử vong. Đối với hầu hết bệnh nhân, thuốc lợi tiểu làm thay đổi các thông số xét nghiệm, không những nguy cơ tác động có ý nghĩa lâm sàng khá thấp mà lợi ích mang đến lâm sàng lại khá cao.

Theo hướng dẫn điều trị tăng huyết áp của Trường Tim mạch Hoa Kỳ/Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (ACC/AHA) [6] lấy tiêu chí giảm các biến cố lâm sàng làm tiêu chí đánh giá chính để chứng thực bất kỳ loại thuốc điều trị tăng huyết áp nào và theo các kết quả phân tích tổng hợp thì thuốc lợi tiểu có tác dụng cũng giống như thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), thuốc chẹn kênh canxi (CCB) và thuốc ức chế thụ thể angiotensin (Hình.1) [16–20]. Các phân tích tổng hợp gồm các thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng, điều trị hạ huyết áp và hạ lipid máu đã ngăn ngừa được các biến cố tim mạch (ALLHAT; N = 33  357), và đặc biệt là nó so sánh tác dụng trong thời gian dài điều trị với các thuốc chlorthalidone, amlodipin và lisinopril [21]. Trong nghiên cứu đoàn hệ, theo dõi nhóm bệnh nhân tăng huyết áp có ít nhất một yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành, không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm về kết cục chính (bệnh mạch vành gây tử vong hoặc nhồi máu cơ tim không tử vong) hoặc tử vong do mọi nguyên nhân khác. Bệnh nhân có mức đường huyết lúc đói cao, sử dụng chlorthalidone, không có bằng chứng thuyết phục nào cho thấy nguy cơ dẫn đến bệnh đái tháo đường, hay dẫn đến tăng nguy cơ bị các biến cố lâm sàng khác [22].



Bệnh nhân với THA

Fretheim 2012

Bệnh nhân với ĐTĐ2

Bangalore 2016

Bệnh nhân với THA và ĐTĐ2

Thomopoulos 2017

Remonti 2016

Bệnh nhân với THA

Fretheim 2012

Bệnh nhân với ĐTĐ2

Bangalore 2016

Bệnh nhân với THA và ĐTĐ2

Thomopoulos 2017

Remonti 2016

Nghiêng về lợi tiểu

Nghiêng về so sánh

Nghiêng về lợi tiểu

Nghiêng về so sánh

Tử vong do mọi nguyên nhân

Tử vong tim mạch

Nghiêng về lợi tiểu

Nghiêng về so sánh

Nghiêng về lợi tiểu

Nghiêng về so sánh

Suy tim

Đột quỵ

**Lợi tiểu**

**So sánh**

**Lợi tiểu**

**So sánh**

**HÌNH 1** Kết quả phân tích tổng hợp gần đây so sánh các nhóm trị liệu. Kết quả của các phân tích tổng hợp gần đây so sánh tác dụng của thuốc lợi tiểu trên các tiêu chí lâm sàng được chọn với tác dụng của các nhóm điều trị khác [16–20]. (a) Đột quỵ và suy tim. (b) Tử vong do tim mạch với mọi nguyên nhân. ∗Không được xác định rõ ràng. ACEI, thuốc ức chế men chuyển angiotensin; ARB, thuốc ức chế thụ thể angiotensin; CCB, thuốc chẹn kênh canxi; CI, khoảng tin cậy; THA, tăng huyết áp; HR, tỷ lệ nguy hiểm; LD, liều thấp; ND, không có dữ liệu được công bố; PL, giả dược; RASI, chất ức chế hệ thống renin-angiotensin; RR, rủi ro tương đối; T2D, đái tháo đường týp 2; TL, thuốc lợi tiểu thiazide-like; TZ, thuốc lợi tiểu thiazide.

Tuy nhiên, sự khác biệt giữa các nhóm trị liệu đã được ghi nhận ở các kết cục phụ. So sánh giữa amlodipine và chlorthalidone, trong 6 năm nguy cơ tương đối (RR) suy tim do amlodipine cao hơn so với chlorthalidone [RR 1,38 (khoảng tin cậy 95%, CI) 1,25–1,52)]. Khi so sánh giữa lisinopril và chlorthalidone, nguy cơ tương đối RR bệnh tim mạch, đột quỵ và suy tim ở lisinopril cao hơn đáng kể so với chlorthalidone [RR 1,10 (KTC 95%: 1,05–1,16); RR 1,15 (KTC 95%: 1,02–1,30); RR 1,20 (KTC 95%: 1,09–1,34), một cách tương đối] [21]. Những dữ liệu này còn cho thấy, ngoài việc có lợi cho nhóm bệnh nhân tăng huyết áp nói chung, thuốc lợi tiểu có thể đặc biệt phù hợp với một số bệnh nhân nhất định. Thuốc lợi tiểu được khuyên dùng cụ thể, ở những nhóm bệnh nhân, đã được chứng minh là có đáp ứng đặc biệt với thuốc lợi tiểu [2–6,8]. Nhóm bệnh nhân này bao gồm: tiểu đường, người cao tuổi, người gốc Phi có tiền sử đột quỵ hoặc có renin thấp, suy tim, tăng huyết áp tâm thu đơn độc hoặc tăng huyết áp kháng trị.

**Đái tháo đường týp 2**

Ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm đái tháo đường, bệnh thận mạn, thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin là thuốc chọn lựa điều trị đầu tay. Tuy nhiên, bệnh nhân tăng huyết áp kèm bệnh đái tháo đường dễ bị quá tải dịch và có nguy cơ cao suy tim hoặc suy thận [23], những bệnh nhân này có thể được hưởng lợi từ kiểm soát thể tích và/hoặc bài niệu natri khi điều trị bằng thuốc lợi tiểu, dù có các tác động tiềm tàng lên trao đổi chuyển hóa các chất [13]. Hướng dẫn của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ và hướng dẫn điều trị Tăng huyết áp của Canada ủng hộ kê đơn thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin là như nhau, nhưng ưu tiên sử dụng thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin khi có protein niệu hoặc microalbumin niệu [4,24]. Hướng dẫn gần đây nhất của Hiệp hội Tim mạch Châu Âu và Hiệp hội Tăng huyết áp Châu Âu (ESC/ESH) đã khuyến cáo bắt đầu điều trị bằng sự phối hợp giữa thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin và thuốc lợi tiểu (hoặc chẹn kênh canxi) [8].

Có bằng chứng khi điều trị bằng thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế men chuyển cho kết quả như nhau, trong nghiên cứu khi so sánh Natrilix phóng thích kéo dài với Enalapril, trong thử nghiệm trên bệnh nhân tăng huyết áp đái tháo đường týp 2 có microalbumin niệu [(NESTOR); N = 565) [25]. Với nghiên cứu này, cả hai điều trị đều làm tăng bài tiết natri qua nước tiểu. Tuy nhiên, khi điều trị bằng indapamide phóng thích kéo dài 1,5  mg làm giảm natri huyết tương là một yếu tố độc lập có ý nghĩa, giảm huyết áp tâm thu, nhưng không xảy ra khi điều trị bằng enalapril 10  mg; vì vậy indapamide hiệu quả hơn ở những bệnh nhân có quá tải dịch và natri máu [26]. Tác dụng của 2 thuốc tương đương nhau, đối với microalbumin niệu (tỷ lệ albumin:creatinine trong nước tiểu), và đây là một thách thức với thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin, được ưu tiên dùng điều trị khi có microalbumin niệu [25]. Lưu ý, tỷ lệ hạ kali máu cao hơn (tương ứng là 10,2 so với 1,0%) ghi nhận được ở nhóm indapamide so với enalapril [25].

Thêm vào đó, dữ liệu từ một số phân tích tổng hợp gần đây cho thấy rằng, điều trị bệnh nhân đái tháo đường và tăng huyết áp bằng thuốc lợi tiểu có hiệu quả tương đương với điều trị bằng các nhóm điều trị hạ huyết áp khác dựa trên các tiêu chí biến cố tim mạch (Hình.1) [18,19] và biến chứng ở thận (không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm được xem xét) [20]. Trong một phân tích tổng hợp, nguy cơ suy tim giảm đáng kể khi dùng thuốc lợi tiểu so với các nhóm điều trị khác [19]. Ngoài ra, tăng nguy cơ tác động tiêu cực lên chuyển hóa [13] dường như không làm tác động tiêu cực lên kết cục cho bệnh nhân [18,19]. Tương tự, ở những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường (có hoặc không có tăng huyết áp) (Hình ​1) [20], không có sự khác biệt đáng kể nào về giảm biến chứng cơ quan đích giữa thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin; và việc ngừng điều trị do tác dụng phụ là tương tự như nhau giữa các nhóm [RR 1,06 (KTC 95%: 0,51–2,20)] [20].

**Người cao tuổi**

Người cao tuổi (>65 tuổi) thường dùng nhiều loại thuốc và có nguy cơ cao gặp tác dụng phụ hoặc mất cân bằng điện giải. Hiện nay có ít nghiên cứu giữa các nhóm điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân cao tuổi, các hướng dẫn điều trị tăng huyết áp liệt kê tất cả các nhóm điều trị hạ huyết áp đều như nhau hoặc không đề cập cụ thể đến việc điều trị ở người cao tuổi [2–4,8]. Những hướng dẫn khác, chẳng hạn như hướng dẫn của Hiệp hội Tăng huyết áp Mỹ Latinh, thuốc lợi tiểu là thuốc điều trị ưu tiên đầu tay, dựa trên chứng cứ mạnh về chlorthalidone và indapamide [5].

Có hai thử nghiệm lớn ủng hộ việc ưu tiên sử dụng chlorthalidone và indapamide ở người cao tuổi. Nghiên cứu về tăng huyết áp tâm thu đối chứng với giả dược dành cho người cao tuổi [(SHEP), N = 4 736], thu nhận bệnh nhân tăng huyết áp trên 60 tuổi, người ta nhận thấy rằng những bệnh nhân được điều trị trong 4,5 năm bằng chlorthalidone 12,5–25  mg (với atenolol khi cần ) có tỷ lệ đột quỵ thấp hơn đáng kể [RR 0,63 (KTC 95%: 0,49–0,82)], nhồi máu cơ tim [RR 0,67 (KTC 95%: 0,47–0,96)], bệnh tim mạch vành [RR 0,75 (KTC 95%: 0,60) –0,94)], suy tim [RR 0,51 (KTC 95%: 0,37–0,71)] và tử vong do mọi nguyên nhân [RR 0,87 (KTC 95%: 0,73–1,05)] so với bệnh nhân được điều trị bằng giả dược [27,28]. Những lo ngại về an toàn, được đánh giá sau 3 năm; và dữ liệu cho thấy rằng việc điều trị dẫn đến những tác động có ý nghĩa thống kê đối với các thông số trong xét nghiệm, nhưng những thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng đối với hầu hết bệnh nhân vì tỷ lệ các trường hợp mắc bệnh đái tháo đường mới sau khi điều trị bằng chlorthalidone là không đáng kể [29]. Và, tỷ lệ hạ kali máu (3,9 so với 0,8% với giả dược) cao hơn ở nhóm dùng chlorthalidone được xem như là làm giảm lợi ích của việc điều trị bằng chlorthalidone [27].

Giá trị của điều trị bằng chlorthalidone được tăng thêm khi phân tích phụ dữ liệu của nghiên cứu ALLHAT ở bệnh nhân ít nhất 65 tuổi (n = 19  173) [21]. Chlorthalidone có tác dụng tốt hơn đáng kể so với amlodipine trong điều trị suy tim; và khi so sánh với lisinopril, thì chlorthalidone có tác dụng tốt hơn đáng kể đối với bệnh suy tim, tổn thương cơ quan đích là bệnh mạch vành và cả bệnh tim mạch.

Kết quả trong thử nghiệm điều trị bệnh tăng huyết áp dành cho người rất cao tuổi [(HYVET); N = 3 845] [30] và HYVET Extension [31] đã xóa tan mọi sự nghi ngờ về lợi ích của việc điều trị tăng huyết áp ở người cao tuổi. Kết quả cho thấy ở những bệnh nhân ít nhất 80 tuổi, điều trị 2 năm với indapamide phóng thích kéo dài 1,5 mg (và perindopril khi cần để đạt huyết áp mục tiêu 150/80  mmHg) đã giảm nguy cơ đột quỵ [tỷ lệ nguy cơ chưa điều chỉnh 0,70 ( KTC 95%: 0,49–1,01); P = 0,06], biến cố tim mạch [tỷ lệ nguy cơ không điều chỉnh 0,66 (KTC 95%: 0,53–0,82); P < 0,001], suy tim [tỷ lệ nguy cơ không điều chỉnh 0,36 (KTC 95%: 0,22–0,58); P < 0,001], tỷ lệ tử vong tim mạch [tỷ lệ nguy cơ không được điều chỉnh 0,77: (KTC 95%: 0,60–1,01); P = 0,06], tỷ lệ tử vong do đột quỵ [tỷ lệ nguy cơ không được điều chỉnh 0,61 (KTC 95%: 0,38–0,99); P < 0,05] và tử vong do mọi nguyên nhân [tỷ lệ nguy cơ chưa được điều chỉnh 0,79 (KTC 95%: 0,65–0,95); P = 0,02] so với giả dược [30,31]. Ngoài ra, không có sự khác biệt đáng kể về nồng độ kali, axit uric, glucose hoặc creatinine được ghi nhận với điều trị bằng indapamide [30].

Do đó, dữ liệu hỗ trợ điều trị cho người cao tuổi bằng thuốc lợi tiểu mà còn hỗ trợ điều trị cho người rất cao tuổi bằng indapamide. Trong cả nghiên cứu SHEP và HYVET, lợi ích của việc điều trị đều lớn hơn rủi ro.

**Tiền sử đột quỵ**

Một số hướng dẫn gần đây, nhấn mạnh tầm quan trọng điều trị bệnh nhân có tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua bằng thuốc lợi tiểu và có thể kết hợp thuốc lợi tiểu/thuốc ức chế men chuyển [4,6]. Hướng dẫn của Hiệp hội Tăng huyết áp châu Mỹ Latinh khuyến cáo sử dụng indapamide phóng thích dài, có thể phối hợp với thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin, như là điều trị đầu tay [5].

Những khuyến cáo này phần lớn dựa trên dữ liệu từ hai thử nghiệm đối chứng giả dược được thực hiện ở những bệnh nhân có tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua. Trong nghiên cứu điều trị hạ huyết áp sau đột quỵ [(PATS); N = 5 665], điều trị bằng indapamide phóng thích tức thời 2,5  mg làm giảm đột quỵ, tiêu chí chính, 29% [nguy cơ tương đối RR 0,71 (KTC 95%: 0,58–0,88)] và tổng số biến cố tim mạch giảm 23% [RR 0,77 (KTC 95%: 0,63–0,93)] so với giả dược [32]. Trong nghiên cứu bảo vệ Perindopril chống lại đột quỵ tái phát [(PROGRESS); N = 6105], giảm đáng kể nguy cơ đột quỵ [nguy cơ tương đối RR 0,57 (KTC 95%: 0,46–0,70)] và các biến cố mạch máu lớn [nguy cơ tương đối RR 0,60 (KTC 95%: 0,51–0,71)] đã được ghi nhận so với giả dược ở bệnh nhân được điều trị bằng perindopril và indapamide phóng thích kéo dài, nhưng không xảy ra ở những bệnh nhân điều trị bằng perindopril đơn thuần [33]. Sự khác biệt về tác dụng này có thể một phần là do huyết áp giảm nhiều hơn khi điều trị kết hợp (12/5 so với 5/3  mmHg đối với perindopril đơn thuần) [33].

**Bệnh nhân da đen gốc Phi hoặc Caribe**

Các hướng dẫn của Hiệp hội Tăng huyết áp Mỹ Latinh và ACC/AHA khuyến cáo dùng thuốc lợi tiểu giống thiazide hoặc chẹn kênh canxi là phương pháp điều trị đầu tiên cho bệnh nhân da đen trong đơn trị liệu hoặc phối hợp [5–7].

Một số nghiên cứu ủng hộ ý kiến cho rằng thuốc lợi tiểu đặc biệt hiệu quả ở nhóm bệnh nhân này. Trong một phân tích phụ về ALLHAT ở bệnh nhân da đen (n = 11  792) [34], nguy cơ tương đối về đột quỵ, suy tim và các tiêu chí kết hợp đối với bệnh tim mạch vành và bệnh tim mạch khi điều trị bằng chlorthalidone thấp hơn đáng kể so với điều trị bằng lisinopril. Hơn nữa, trong một phân tích cơ sở dữ liệu hồ sơ điện tử, sau khi so sánh điểm xu hướng (n = 10  674), việc điều trị bệnh nhân da đen bằng thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin có liên quan đến nguy cơ cao hơn đáng kể về kết quả chính [tổng hợp tử vong, nhồi máu cơ tim và đột quỵ] : nguy cơ tương đối 1,65 (KTC 95%: 1,33–2,05), P < 0,0001], nhồi máu cơ tim [nguy cơ tương đối 4,00 (KTC 95%: 1,34–11,96), P = 0,01], đột quỵ [nguy cơ tương đối 1,97 (KTC 95%: 1,34–2,92), P = 0,001], suy tim [nguy cơ tương đối 3,00 (KTC 95%: 1,99–4,54), P < 0,0001] và tử vong do mọi nguyên nhân [nguy cơ tương đối 1,35 (KTC 95%: 1,03–1,76), P = 0,03] so với điều trị bằng thuốc lợi tiểu [35].

**Tăng huyết áp nhạy cảm với muối và renin thấp**

Cuối cùng, mặc dù không được đề cập trong hầu hết các hướng dẫn, nhưng bệnh nhân tăng huyết áp nhạy cảm với muối và/hoặc tăng huyết áp có renin thấp có những đặc điểm phù hợp để điều trị bằng thuốc lợi tiểu. Trong hầu hết các trường hợp, nồng độ renin thấp là dấu hiệu cho thấy hệ thống renin-angiotensin bị ức chế do quá tải thể tích và giữ natri. Ở những bệnh nhân như vậy, cũng như ở những bệnh nhân nhạy cảm với muối, điều trị bằng thuốc lợi tiểu làm giảm thể tích và tăng bài tiết natri sẽ có hiệu quả, trong khi điều trị bằng thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin sẽ ức chế hệ thống renin-angiotensin nhiều hơn nữa. Trong một số thử nghiệm lâm sàng, xem xét những bệnh nhân có hoạt tính renin trong huyết tương thấp và/hoặc nhạy cảm với muối, các thuốc điều trị dài hạn, hạ huyết áp hiệu quả, bao gồm hydrochlorothiazid, chlorthalidone, indapamide hoặc spironolactone [36–42].

Vì tăng huyết áp nhạy cảm với muối đặc biệt phổ biến ở bệnh nhân da đen, người lớn tuổi và ở những bệnh nhân bị huyết áp nặng hơn hoặc có bệnh đi kèm, chẳng hạn như hội chứng chuyển hóa, đái tháo đường hoặc bệnh thận mãn tính [6,43] và tăng huyết áp có renin thấp. đặc biệt phổ biến ở người Mỹ gốc Phi, người cao tuổi và bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị [40,44], không có gì đáng ngạc nhiên khi thuốc lợi tiểu đã được chứng minh là có hiệu quả đặc biệt ở những nhóm bệnh nhân này.

**LỰA CHỌN THUỐC THIAZIDE-LIKE HƠN THIAZIDE**

Một số hướng dẫn gần đây [2–7], dù không phải là hướng dẫn tăng huyết áp ESC/ESH 2018 gần đây nhất [8], khuyến cáo sử dụng 'ưu tiên' thuốc lợi tiểu thiazide-like hơn là thuốc lợi tiểu thiazide (Bảng​1) [ 2–8]. Quyết định của một số hướng dẫn ưu tiên điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazide-like chủ yếu xoay quanh về thời gian tác dụng, khả năng hạ huyết áp và giảm biến chứng tim mạch trong dài hạn. Hướng dẫn điều trị tăng huyết áp ở Canada, Trung tâm Hướng dẫn Lâm sàng Quốc gia Vương quốc Anh và hướng dẫn tăng huyết áp của ACC/AHA hiện ưu tiên sử dụng thuốc lợi tiểu thiazide-like tác dụng kéo dài (chlorthalidone và/hoặc indapamide) [2,4,6]. Năm 2017, ACC/AHA đã chỉ định chlorthalidone là thuốc điều trị lợi tiểu được ưu tiên vì đã chứng minh giảm nguy cơ tim mạch và khuyến cáo thay thế điều trị hydrochlorothiazide bằng điều trị indapamide hoặc chlorthalidone cho bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị [7]. Đối với bệnh nhân tăng huyết áp mắc bệnh đái tháo đường, Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ ưu tiên sử dụng thuốc lợi tiểu thiazide-like (chlorthalidone và indapamide) vì chúng là thuốc lợi tiểu có tác dụng kéo dài hơn và đã được chứng minh là có tác dụng giảm biến cố tim mạch [45]. Sự khác biệt về cơ chế hoạt động, tác dụng đa hướng, đặc điểm trao đổi chất và dấu hiệu cận lâm sàng cũng được trích dẫn trong một số hướng dẫn [2]. Cuối cùng, mặc dù hướng dẫn ESC/ESH năm 2018 có khuyến cáo rằng thuốc lợi tiểu thiazide-like và thiazide có tầm quan trọng ngang nhau do thiếu các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng trực tiếp, các hướng dẫn này cũng lưu ý rằng khuyến cáo bị ảnh hưởng bởi thực tế có nhiều phối hợp viên đơn được dùng đều là hydrochlorothiazide. Các hướng dẫn này cũng nhấn mạnh thực tế rằng chlorthalidone và indapamide có tác dụng giảm huyết áp mạnh hơn hydrochlorothiazide khi so sánh trên từng miligam [8].

**BẢNG 1**

Thuốc lợi tiểu được đưa vào như phương pháp điều trị đầu tay trong các khuyến cáo

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Tăng huyết áp vô căn | Tăng huyết áp kháng trị |
| Trung tâm Hướng dẫn Lâm sàng Quốc gia (Vương quốc Anh 2011) [2] | Thuốc lợi tiểu thiazide-like được ưa chuộng hơn thuốc lợi tiểu thiazide | Tăng liều điều trị lợi thiazide-like nếu K > 4,5 mmol/l Sử dụng spironolactone liều thấp nếu K < 4,5 mmol/l |
| Quỹ Tim mạch Quốc gia Úc (2016) [3] | Thiazide (chlorthalidone, HCTZ hoặc indapamide) | Không có hướng dẫn thay đổi thuốc lợi tiểu Thêm spironolactone |
| Tăng huyết áp Canada (2016) [4] | Thiazide, nhưng thuốc lợi tiểu thiazide-like có thời gian tác dụng kéo dài được ưa thích hơn | Không có hướng dẫn thay đổi phương pháp điều trị lợi tiểu |
| Hiệp hội Tăng huyết áp Mỹ Latinh (2017) [5] | Thuốc lợi tiểu thiazide, indapamide và chlorthalidone được khuyến cáo như nhau | Không có hướng dẫn thay đổi điều trị bằng thuốc lợi tiểu Sử dụng spironolactone và/hoặc thuốc chẹn alpha |
| Đại học Tim mạch Hoa Kỳ/Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (2017) [6,7] | Thiazide, nhưng chlorthalidone được ưa thích hơn | Điều trị lợi tiểu tối đa (thay thế HCTZ bằng indapamide hoặc chlorthalidone) Thêm thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid |
| Hiệp hội Tim mạch Châu Âu và Hiệp hội Châu Âu (2018) [8] | Thuốc lợi tiểu thiazide/ thiazide-like được khuyến cáo như nhau | Thêm spironolactone liều thấp Tăng liều thiazide nếu không dung nạp spironolactone |
| Thuật ngữ được định nghĩa như sau (không nhất thiết phải như định nghĩa trong hướng dẫn): Thiazide, thuốc lợi tiểu có khung chính là benzothiadiazine hai vòng (như HCTZ và bentroflumethiazide). Thuốc lợi tiểu thiazide-like nhắm vào đoạn đầu của ống lượn xa nhưng thiếu khung chính benzothiadiazine hai vòng (như chlorthalidone, indapamide và metolazone). Thiazide, thiazide và thiazide-like. HCTZ, hydrochlorothiazide; K, kali.Tăng huyết áp không được kiểm soát được là đã sử dụng 3 thuốc hạ huyết áp thuộc các nhóm khác nhau trong đó có thuốc lợi tiểu. |

**Giảm huyết áp**

Từ trước đến nay, thuốc lợi tiểu thiazide và thiazide-like được coi là có tác dụng hạ huyết áp tương tự nhau. Tuy nhiên, khác biệt đáng kể trở nên rõ ràng khi phân tích dữ liệu tập trung vào thời gian tác dụng, hiệu lực và đáp ứng với liều lượng của thuốc (Bảng ​2) [46–54].

**BẢNG 2**

Thời gian tác dụng, hiệu lực và thời gian bán hủy

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |

| Hydrochlorothiazide |
| --- |

 |

| Chlorthalidone |
| --- |

 | Indapamide SR |
| Thời gian bán hủy [46-48] | 6–15 h | 40–60 h | 14–24 h |
| Thời gian tác động [49,50] | 16–24 h | 48–72 h | >24 |
| Liều trung bình có hiệu lực huyết áp tâm thu [51-53] | 25 mg | 12.5 mg | 1.5 mg |
| Liều tác động có hiệu lực huyết áp tâm thu [53,54] | có | dữ liệu hỗn hợp | Không |

Hydrochlorothiazide dường như kém hiệu quả hơn trên từng miligam so với chlorthalidone trong việc giảm huyết áp ( hydrochlorothiazide 50  mg tương đương với chlorthalidone 12,5–25  mg; Bảng ​2) [51–53]. Ví dụ, một phân tích tổng hợp năm 2014 gồm 26 thử nghiệm (N = 4 683), cho thấy rằng để giảm huyết áp tâm thu tại phòng khám xuống 10  mmHg, cần phải có 8,6  mg chlorthalidone hoặc 26,4  mg hydrochlorothiazide [52]. Ngoài ra, phân tích cơ sở dữ liệu Cochrane năm 2014 cho thấy có thể đạt được mức giảm huyết áp tâm thu 8,7–11,9  mmHg sau khi điều trị với liều indapamide 1,5–5 mg và rằng, đối với huyết áp tâm thu, indapamide giải phóng kéo dài 1,5  mg gần như tương đương với hydrochlorothiazide 25 –50  mg [53]. Phân tích này cũng gợi ý rằng tác dụng của indapamide và chlorthalidone đối với huyết áp không phụ thuộc vào liều tương ứng trong khoảng 1–5  mg và 12,5–75  mg, trong khi mức giảm huyết áp tâm thu khi điều trị bằng hydrochlorothiazide tăng theo liều từ dưới 5  mmHg. ở liều 6,25  mg đến 10,5  mmHg ở liều 50  mg [53].

Tuy nhiên, một số phân tích khác lại kết luận khác. Trong một phân tích tổng hợp gồm 14 thử nghiệm ngẫu nhiên (N = 883), cả chlorthalidone và indapamide đều làm giảm huyết áp tâm thu nhiều hơn hydrochlorothiazide ​(Hình.2) [51,55–67]. Mặc dù những khác biệt này là đáng kể, nhưng mức độ khác biệt giữa các nhóm có thể thấp hơn so với dự đoán từ các nghiên cứu được trích dẫn trước đó (−5,1 và −3,6  mmHg) [52,53,55]. Hơn nữa, khi xem hai phân tích tổng hợp cho thấy rằng liều 25 mg hydrochlorothiazide thực sự có liên quan đến giảm huyết áp tâm thu khoảng 10  mmHg, nhưng indapamide 1,25–5  mg có liên quan đến giảm huyết áp tâm thu (???) 5  mmHg và giảm huyết áp tâm thu đối với chlorthalidone. không phụ thuộc vào liều mà thay đổi từ 3 đến 10  mmHg tùy theo liều [54]. Vì vậy, cần có thêm dữ liệu để hiểu đầy đủ về đường cong phản ứng- liều huyết áp.

**Indapamide và HCTZ**

[](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615933/figure/F2/%22%20%5Ct%20%22figure)

[Sự khác biệt có ý nghĩa với khoảng tin cậy là 95%](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615933/figure/F2/%22%20%5Ct%20%22figure)

[Tổng thể Indapamide so với HCTZ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615933/figure/F2/%22%20%5Ct%20%22figure)

[Tổng thể Chlorthalidone so với HCTZ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615933/figure/F2/%22%20%5Ct%20%22figure)

[Liều Indapamide cao hơn](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615933/figure/F2/%22%20%5Ct%20%22figure)

[Liều Indapamide cao hơn](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615933/figure/F2/%22%20%5Ct%20%22figure)

[Liều Indapamide cao hơn](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615933/figure/F2/%22%20%5Ct%20%22figure)

[Liều HCTZ cao hơn](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615933/figure/F2/%22%20%5Ct%20%22figure)

[Liều HCTZ cao hơn](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615933/figure/F2/%22%20%5Ct%20%22figure)

[Liều HCTZ cao hơn](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615933/figure/F2/%22%20%5Ct%20%22figure)

[Liều HCTZ cao hơn](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615933/figure/F2/%22%20%5Ct%20%22figure)

[Liều HCTZ cao hơn](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615933/figure/F2/%22%20%5Ct%20%22figure)

[Liều HCTZ cao hơn](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615933/figure/F2/%22%20%5Ct%20%22figure)

[Liều tương đương](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615933/figure/F2/%22%20%5Ct%20%22figure)

[Liều tương tương](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615933/figure/F2/%22%20%5Ct%20%22figure)

[Liều tương đương](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615933/figure/F2/%22%20%5Ct%20%22figure)

[Liều tương đương](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615933/figure/F2/%22%20%5Ct%20%22figure)

[Liều cao hơn](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615933/figure/F2/%22%20%5Ct%20%22figure)

[Liều thấp hơn](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615933/figure/F2/%22%20%5Ct%20%22figure)

**[Chlorthalidone và HCTZ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615933/figure/F2/%22%20%5Ct%20%22figure)**

**HÌNH 2** Phân tích tổng hợp về giảm huyết áp tâm thu. (a) Indapamide so với HCTZ. (b) Chlorthalidone so với HCTZ. Điều chỉnh với sự cho phép từ [55]. Các nghiên cứu: Elliott và cộng sự.[56], Malini và cộng sự.[57], Spence và cộng sự.[58], Emeriau và cộng sự.[59], Kreeft và cộng sự.[60], Madkour và cộng sự.[61], Plante và cộng sự.[62], Plante và cộng sự.[63], Krum và cộng sự.[64], Radevski và cộng sự.[65], Ernst và cộng sự.[51], Kwon và cộng sự.[66], Pareek và cộng sự cộng sự [67]. Sự khác biệt có ý nghĩa với khoảng tin cậy là 95% CI được trình bày. HCTZ, hydrochlorothiazide; CI, khoảng tin cậy.

Khi xem xét thời gian tác dụng của các thuốc này, thì bệnh cảnh lâm sàng diễn biến có lẽ phức tạp hơn. Chlorthalidone và indapamide có thời gian tác dụng và thời gian bán hủy dài hơn đáng kể so với hydrochlorothiazide (>24 so với <24 h, tương ứng; Bảng ​2) [49,50]. Lâm sàng của những khác biệt về dược động học này là rất đáng kể. Trong một nghiên cứu sử dụng liều tương đương chlorthalidone và hydrochlorothiazide, huyết áp tại phòng khám sau 8 tuần điều trị là tương đương ở cả hai nhóm, nhưng mức giảm huyết áp tâm thu trong 24 giờ và ban đêm ở nhóm dùng chlorthalidone 25  mg so với mức ban đầu thì lớn hơn so với khi dùng hydrochlorothiazide 50  mg (−12,4 so với −7,4  mmHg, P = 0,054 đối với huyết áp tâm thu 24 giờ và −13,5 so với −6,4  mmHg, P = 0,009 đối với huyết áp tâm thu ban đêm) [51]. Một quan sát tương tự đã được thực hiện khi so sánh hydrochlorothiazide và chlorthalidone kết hợp với azilsartan medoxomil [68]. Sự kết hợp của azilsartan medoxomil với chlorthalidone giúp kiểm soát huyết áp 24 giờ tốt hơn và khả năng đạt được kiểm soát huyết áp cao hơn so với kết hợp với hydrochlorothiazide. Trong một nghiên cứu khác gần đây hơn, cho kết quả tương tự, các tác giả cho rằng kiểm soát huyết áp tại phòng khám sau khi điều trị bằng hydrochlorothiazide có thể thực sự che giấu tình trạng tăng huyết áp đang diễn ra trong 24 giờ [69]. Trong nghiên cứu này, các tác giả đã chỉ ra rằng, liều thấp chlorthalidone (6,25  mg) làm giảm huyết áp vào ban ngày cũng như ban đêm, trong khi hydrochlorothiazide 12,5 mg mỗi ngày chỉ làm giảm huyết áp vào ban ngày [69]. Trong thử nghiệm giảm huyết áp tâm thu ở bệnh nhân tăng huyết áp [(X-CELLENT); N = 577], khi so sánh Natrilix phóng thích kéo dài với Candesartan và Amlodipine kéo dài 3 tháng điều trị với liều đều đặn 1,5 mg indapamide phóng thích kéo dài đã cho thấy làm giảm huyết áp tâm thu 24 giờ, ban ngày và ban đêm [50]. Sự thay đổi huyết áp trong 24giờ, được chứng minh là có tác động đáng kể đến tổn thương cơ quan đích [70], cũng giảm so với giả dược [50].

Nhìn chung, những quan điểm cho rằng thuốc lợi tiểu thiazide và thiazide- like có tác dụng tương tự bị thách thức đối với điều trị huyết áp và thực tế là có sự khác biệt đáng kể về dược động học, thiazide và thiazide- like không thể là một nhóm thuốc hạ huyết áp. Những dữ liệu này là cơ sở để chứng thực thiazide-like tác dụng dài hơn theo một số hướng dẫn [2,4,6].

**Khả năng dung nạp của thuốc**

Hiệu lực, liều lượng-đáp ứng và thời gian bán hủy cũng là những yếu tố cơ bản quyết định khả năng dung nạp (Bảng​ 3) [13,29,52,59,71,72]. Đối với cả ba phân tử, tác dụng lên kali huyết thanh và các thông số trao đổi chất đã được chứng minh là phụ thuộc vào liều lượng [11,53,73,74]. Thuốc lợi tiểu thiazide-like có thể được kê đơn liều thấp hơn để giảm thiểu tác động của việc điều trị lên các thông số xét nghiệm mà không gây nguy hiểm cho điều trị giảm huyết áp. Điều này đã được minh họa trong một nghiên cứu, trên những bệnh nhân tăng huyết áp có huyết áp tăng từ nhẹ đến trung bình (N = 690) được điều trị bằng indapamide phóng thích kéo dài 1,5 mg hoặc indapamide phóng thích tức thời 2,5 mg. Mức giảm huyết áp tương đương đã được ghi nhận, nhưng nguy cơ hạ kali máu (K+ <3,4 mmol/l) đã giảm 62% với liều thấp phóng thích kéo dài [75]. Liên quan đến mức tăng axit uric, indapamide liều 1,5 mg phóng thích kéo dài cũng có nhỏ hơn so với liều 2,5 mg phóng thích nhanh (34 so với 51 μmol/l) [75].

**BẢNG 3**

Thông số phòng thí nghiệm

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |

| Hydrochlorothiazide |
| --- |

 | Chlorthalidone | Indapamide SR |
| Thông số phòng thí nghiệm |
| Kali huyết thanh | Giảm+ | Giảm++ | Giảm |
| Glucose huyết thanh | Tăng | Tăng | Trung tính |
| Lipid huyết thanh | Tăng | Dữ liệu hỗn hợp | Trung tính |
| Axit uric huyết thanh | Tăng | Tăng + | Tăng + |
| Chức năng thận | Giảm | Giảm | Trung tính |

SR, phóng thích kéo dài. +,++,+++ biểu thị cường độ biến đổi từ nhẹ, vừa, mạnh.

Phù hợp với nhận biết này, một phân tích tổng hợp của các thử nghiệm pha III (N = 1 195) cho thấy rằng với liều 1,5  mg phóng thích kéo dài, indapamide có tác động trung tính lên các thông số xét nghiệm (nồng độ lipid huyết thanh, nồng độ glucose, chức năng thận) [71]. Nồng độ axit uric huyết thanh tạm thời tăng lên, nhưng nhanh chóng quay trở lại mức cơ bản [71]. Tính trung hòa trao đổi chất cũng đã được ghi nhận ở người cao tuổi và bệnh nhân đái tháo đường týp 2 trong nghiên cứu NESTOR và HYVET [25,30]. Ngay cả ở phân nhóm bệnh nhân cao tuổi trong NESTOR (bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và tiểu albumin vi thể ở độ tuổi 65–80; n = 187), một năm điều trị bằng indapamide vẫn được dung nạp tốt [76]. Lipid, glucose huyết tương lúc đói và HbA1c vẫn ổn định về mặt lâm sàng trong suốt nghiên cứu; và không có sự khác biệt với nhóm enalapril về chức năng thận. Sự khác biệt giữa các nhóm chỉ được quan sát thấy ở nồng độ kali huyết thanh và axit uric [76].

Ngược lại, cả hydrochlorothiazide và chlorthalidone đều được biết là có ảnh hưởng đáng kể hơn đến các thông số trong phòng thí nghiệm (Bảng ​2) [53]. Tuy nhiên, những tác động lâm sàng, có thể được đo lường bằng tỷ lệ ngừng thuốc và tác động lên các mục tiêu dài hạn, không phải lúc nào cũng rõ ràng. Trong phân tích tổng hợp Peterzan năm 2012, nồng độ kali huyết thanh giảm 0,4  mmol/l đạt được khi dùng liều chlorthalidone thấp hơn bốn lần so với hydrochlorothiazide (tương ứng là 11,9 so với 40,5  mg) và tăng urat 36  μmol/l với liều hydrochlorothiazide 12,3  mg và liều chlorthalidone 8,9  mg [52].

Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng nồng độ creatinine huyết thanh tăng đáng kể khi điều trị bằng hydrochlorothiazide và chlorthalidone [29,72]. Trong một phân tích hậu kỳ về Tăng huyết áp tâm thu ở Châu Âu [(Syst-Eur); Thử nghiệm N = 4 406), ví dụ, điều trị bằng hydrochlorothiazide 12,5–25  mg, đơn độc hoặc kết hợp, đã làm tăng creatinine huyết thanh lên +6,7 μmol/l (P < 0,001) so với mức cơ bản ở bệnh nhân lớn tuổi bị tăng huyết áp tâm thu đơn độc [72]. Tương tự, 3 năm điều trị cho người cao tuổi bằng chlorthalidone 12,5–25 mg (+ atenolol nếu cần) trong nghiên cứu SHEP đã dẫn đến tăng creatinine huyết thanh so với giả dược (+2,8  μmol/l; P < 0,001) [29]. Vì tất cả các loại thuốc hạ huyết áp đều có xu hướng làm tăng creatinine do giảm áp lực tưới máu thận nên tác dụng này có thể chỉ liên quan một phần đến bản thân thuốc.

Tác dụng lên glucose huyết thanh, tác dụng gây rối loạn chuyển hóa và tăng khả năng tiến triển bệnh đái tháo đường týp 2 thường được xem tương tự như nhau đối với chlorthalidone và hydrochlorothiazide. Tuy nhiên, phân tích chặt chẽ của phân tích tổng hợp mạng lưới Elliott 2007 (N = 143  153), so sánh nguy cơ mắc đái tháo đường mới khởi phát liên quan đến việc sử dụng các nhóm thuốc hạ huyết áp chính và giả dược so với thuốc lợi tiểu làm nhóm tham chiếu, cho thấy rằng tác động lên bệnh đái tháo đường mới khởi phát có thể không giống nhau cho dù nhóm tham chiếu có chlorthalidone hay không [10]. Thật vậy, sự gia tăng tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường khởi phát mới do thuốc lợi tiểu so với giả dược đã mất đi ý nghĩa trong phân tích độ nhạy khi chỉ xem xét chlorthalidone trong khi nó không thay đổi khi chỉ xem xét hydrochlorothiazide. Những dữ liệu này nêu bật những khác biệt có thể có giữa thuốc lợi tiểu thiazide và thiazide-like về tác động lâu dài đối với bệnh đái tháo đường mới khởi phát.

Ngoài ra, sự khác biệt về khả năng chấp nhận lâm sàng của indapamide và hydrochlorothiazide đã được ghi nhận trong một so sánh đối đầu giữa indapamide phóng thích kéo dài 1,5  mg và hydrochlorothiazide 25  mg (N = 50), trong đó indapamide trung tính về mặt chuyển hóa, trong khi hydrochlorothiazide có liên quan đến tăng đáng kể nồng độ triglycerite và glucose [77]. Hơn nữa, trong một nghiên cứu trên bệnh nhân cao tuổi (N = 524), sau 12 tuần điều trị, nhiều bệnh nhân bị hạ kali máu trung bình/nặng (<3,0  mmol/l) gặp ở nhóm hydrochlorothiazide 25  mg hơn ở nhóm indapamide phóng thích kéo dài 1,5  mg (tương ứng là 2,3 so với 0,6%) [59]. Tác động khác biệt này lên kali huyết thanh có thể giải thích phần nào tỷ lệ mắc bệnh tiểu đường mới khởi phát thấp hơn khi dùng indapamide, mặc dù trong nghiên cứu Phòng ngừa và Điều trị tăng huyết áp bằng liệu pháp dựa trên thuật toán (PATHWAY) 3, không có tác động của kali lên chuyển hóa glucose [78] .

Hai bài báo được xuất bản gần đây của Đan Mạch đã đề cập việc sử dụng hydrochlorothiazide lâu dài (>10 năm) có liên quan đến việc tăng nguy cơ ung thư da [79,80]. Nghiên cứu bệnh chứng đầu tiên cho thấy nguy cơ ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và tế bào vảy (SCC) tăng lên. Việc sử dụng liều tích lũy cao hydrochlorothiazide (>50 g) có liên quan đến sự gia tăng nguy cơ mắc BCC phụ thuộc vào liều (tỷ lệ chênh lệch 1,29, KTC 95%: 1,23–1,35) và SCC (tỷ lệ chênh lệch 3,84, KTC 95%: 3,68–4,31). Cơ chế được đưa ra giả thuyết là tác dụng nhạy cảm với ánh sáng của hydrochlorothiazide. Do đó, chlorthalidone hoặc indapamide không chia sẻ nguy cơ gia tăng này. Trong phân tích thứ hai trên cùng cơ sở dữ liệu đó, cùng tác giả, đã báo cáo sự gia tăng nguy cơ u ác tính dạng nốt khi sử dụng hydrochlorothiazide. Vì vậy, hiện nay người ta khuyên nên thông báo cho bệnh nhân về nguy cơ này và kiểm tra da của bệnh nhân thường xuyên.

 **Kết cục lâm sàng**

Hướng dẫn ESC/ESH trích dẫn gần đây nhất, thiếu các nghiên cứu đối đầu với dữ liệu biến cố lâm sàng và sự sẵn có thấp của các thuốc phối hợp liều cố định có thuốc lợi tiểu thiazide-like, là lý do chính cho việc không phân biệt giữa thuốc lợi tiểu thiazide và thuốc lợi tiểu thiazide-like [ 8]. Tuy nhiên, các hướng dẫn khác [2,4] đã đưa ra khuyến cáo để phân biệt giữa hai nhóm thuốc lợi tiểu dựa trên kết quả phân tích tổng hợp đánh giá nguy cơ biến cố tim mạch sau khi điều trị bằng hydrochlorothiazide, chlorthalidone và indapamide (Bảng 4) [ 2,81–84]. Điều thú vị là, một trong những phân tích tổng hợp này (21 nghiên cứu), trong đó hai phân tích được thực hiện (có và không điều chỉnh sự thay đổi huyết áp), nguy cơ biến cố tim mạch và suy tim giảm có ý nghĩa đối với thuốc lợi tiểu thiazide-like (chlorthalidone và indapamide) bất kể việc điều chỉnh huyết áp [81]. Đối với các thiazide (chlorothiazide, hydrochlorothiazide, trichlormethiazide, bentroflumethiazide, bentrofluazide), nguy cơ giảm chỉ có ý nghĩa khi không thực hiện điều chỉnh mức giảm huyết áp. Những dữ liệu này gợi ý rằng, khi điều trị thuốc lợi tiểu thiazide-like mức huyết áp bệnh nhân này không tác động lên giảm nguy cơ biến cố tim mạch, nhưng khi điều trị thuốc lợi tiểu thiazide thì không như vậy.

**BẢNG 4**

Kết quả phân tích tổng hợp gần đây ở bệnh nhân tăng huyết áp

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Nghiên cứu | Với | Điều chỉnh huyết áp | Biến cố tim mạch | Động mạch vành | Biến cố MMN/Đột quỵ | Suy tim | Tử vong do tim mạch |
| Olde Engberink và cộng sự, 2015 [81] |
| Thiazide-likeb | PL | RR [95% CI] | Không | **0.67 [0.60–0.75]**a | - | **0.68 [0.57–0.80]**a | **0.47 [0.36–0.61]**a | - |
| Thiazideb | PL | RR [95% CI] | Không | **0.67 [0.56–0.81]**a | - | **0.52 [0.38–0.69]**a | **0.36 [0.16–0.84]**a | - |
| Thiazide-likeb | PL | RR [95% CI] | Có | **0.88 [0.79–0.98]**a | - | - | **0.71 [0.57–0.89]**a | - |
| Thiazideb | PL | RR [95% CI] | Có | 1.00 [0.91–1.09] | - | - | 0.90 [0.68–1.21] | - |
| Chen và cộng sự, 2015 [82]c |
| Thiazide-liked | Ac + PL | OR [95% CI] | Không | **0.78 [0.68–0.90]**a | 0.98 [0.91–1.05] | **0.82 [0.70–0.96]**a | **0.57 [0.41–0.76]**a | - |
| Thiazided | Ac + PL | OR [95% CI] | Không | 0.92 [0.79–1.07] | 0.96 [0.78–1.19] | 1.03 [0.67–1.56] | 0.71 [0.44–1.15] | - |
| Thomopoulos và cộng sự, 2015 [83] |
| Chlorthalidone | Ac + PL | RR [95% CI] | Có | - | **0.69 [0.49–0.97]**a | **0.63 [0.50–0.80]**a | **0.48 [0.35–0.67]**a | 0.80 [0.61–1.04] |
| Indapamide | Ac + PL | RR [95% CI] | Có | - | 1.02 [0.63–1.65] | **0.73 [0.61–0.87]**a | - | 0.83 [0.69–1.01] |
| Thiazidee | Ac + PL | RR [95% CI] | Có | - | 0.80 [0.56–1.15] | **0.59 [0.41–0.85]**a | 0.81 [0.45–1.46] | **0.79 [0.65–0.95]**a |
| Trung tâm Hướng dẫn Lâm sàng Quốc gia Vương quốc Anh [2] |
| Bendroflumethiazide | PL | HR [95% CI] | - | **0.78 [0.65–0.94]**a | 1.00 [0.80–1.25] | **0.44 [0.30–0.63]**a | - | - |
| Chlorthalidone | PL | HR [95% CI] | - | 4.31 [0.27–68.84] | 2.0 [0.86–4.67] | **0.63 [0.49–0.80]**a | - | - |
|  Indapamide | PL | HR [95% CI] | - | **0.77 [0.64–0.93]**a | **0.53 [0.36–0.77]**a | **0.72 [0.61–0.87]**a | - | - |

1. Có ý nghĩa so với so sánh.
2. Giống Thiazide cấu thành chlorthalidone và indapamide; thiazide cấu thành chlorothiazide, hydrochlorothiazide, trichlormethiazide, bentroflumethiazide, bentrofluazide.
3. Không điều chỉnh huyết áp.
4. Thiazide-like, indapamide, chlorthalidone, metolazone; thiazide, chlorothiazide; HCTZ, methyclothiazide, trichlormethiazide, polythiazide, bentroflumethiazide.
5. Hydrochlorothiazide và bentroflumethiazide. Ac, hoạt động; BP adj, điều chỉnh huyết áp; CI, khoảng tin cậy; HR, tỷ lệ nguy hiểm; or, tỷ lệ chênh lệch; PL, giả dược; RR, giảm thiểu rủi ro. Các giá trị quan trọng được in đậm.

**Tỷ lệ tử vong**

Liên quan đến tỷ lệ tử vong, kết quả phân tích tổng hợp đặc biệt đáng chú ý vì chúng luôn khác nhau giữa thuốc lợi tiểu thiazide-like và thuốc lợi tiểu thiazide. Trong phân tích tổng hợp của Olde Enberink cùng cộng sự, điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazide-like, nhưng không dùng thiazide, dẫn đến giảm đáng kể tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân so với giả dược [RR 0,84 (KTC 95% CI: 0,74–0,96), không điều chỉnh huyết áp; Bảng 4) [81]. Trong phân tích tổng hợp năm 2015 của Thomopoulos cùng cộng sự (N = 195 267), chỉ điều trị bằng indapamide làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân [RR 0,86 ( 95% CI: 0,75–0,99), không điều chỉnh huyết áp] [83].

Những tác động trái ngược này, lên tỷ lệ tử vong, đặt ra một câu hỏi quan trọng là tính không đồng nhất thuốc lợi tiểu thiazide và thiazide-like và cách giải thích các phân tích tổng hợp kết hợp dữ liệu về thuốc lợi tiểu thiazide và thiazide-like. Ở người cao tuổi, báo cáo trước đây về điều trị tăng huyết áp, thuốc lợi tiểu thiazide không có tác dụng đối với giảm tỷ lệ tử vong; nhưng các tác giả cũng báo cáo sự không đồng nhất đáng kể do HYVET, đây là thử nghiệm indapamide duy nhất và là thử nghiệm duy nhất cho thấy sự cải thiện về nguy cơ tử vong [85]. Ở bệnh nhân đái tháo đường, không thấy tác dụng của điều trị lợi tiểu đối với tỷ lệ tử vong trong một số phân tích tổng hợp [18–20]. Tuy nhiên, trong phân tích phụ về bệnh đái tháo đường của thử nghiệm SHEP đối chứng giả dược (n = 1226), sự cải thiện đáng kể về tỷ lệ tử vong do tim mạch và do mọi nguyên nhân đã được ghi nhận sau khi điều trị bằng chlorthalidone [tỷ lệ nguy cơ được điều chỉnh 0,69 (KTC 95%: 0,53–0,85) đối với bệnh tim mạch. tỷ lệ tử vong và 0,81 ( 95% CI: 0,68–0,95) cho tổng tỷ lệ tử vong] [86]). Do đó, những dữ liệu này gợi ý rằng, nếu kết hợp thuốc lợi tiểu thiazide-like và thuốc lợi tiểu thiazide thành một nhóm có thể làm mất đi khác biệt giữa thiazide và thiazide-like.

**Tổn thương cơ quan đích và mạch máu**

Những cải thiện về kết cục lâm sàng phần lớn là do giảm huyết áp. Ba nhóm thuốc được khuyến cáo đầu tay giúp cải thiện các dấu hiệu về chức năng thận và tim mạch. Tuy nhiên, khi xem xét các tác động lên tổn thương cơ quan đích và mạch máu không do giảm huyết áp gây ra, sự khác biệt không chỉ giữa các nhóm thuốc mà còn giữa các thuốc cùng một nhóm điều trị.

Trong số các thuốc lợi tiểu, các dấu hiệu của chức năng thận phản ứng khác nhau khi điều trị bằng hydrochlorothiazide, chlorthalidone và indapamide [25,87–89]. Gần đây, ở những bệnh nhân tăng huyết áp được kiểm soát huyết áp bằng cách bổ sung indapamide 1,5  mg hoặc hydrochlorothiazide 12,5  mg vào điều trị bằng losartan 50  mg (n = 90), tỷ lệ albumin-creatinine trong nước tiểu, lipocalin liên quan đến gelatinase bạch cầu trung tính trong nước tiểu và chỉ số sức cản mao mạch thận được cải thiện so với các bệnh nhân tăng huyết áp khác với đường cơ sở ở cả hai nhóm [89]. Tuy nhiên, những thay đổi thuận lợi về các dấu hiệu tổn thương thận và huyết động học ở thận ở nhóm losartan/indapamide lớn hơn đáng kể so với nhóm losartan/hydrochlorothiazide [89].

Các dấu hiệu tổn thương tim cũng phản ứng khác nhau tùy thuộc vào phương pháp điều trị [90–92]. Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng trong đó mức giảm huyết áp tâm trương là tương tự ở tất cả các nhóm điều trị (N = 151), điều trị 6 tháng bằng indapamide làm giảm khối lượng thất trái, trong khi điều trị bằng hydrochlorothiazide thì không làm giảm [91]. Gần đây hơn, sự không đồng nhất giữa các thuốc lợi tiểu đã được minh họa trong một phân tích tổng hợp (12 thử nghiệm, N = 1 005) cho thấy rằng điều trị bằng chlorthalidone, indapamide và thuốc lợi tiểu giữ kali, nhưng không phải bằng hydrochlorothiazide, có liên quan đến việc giảm đáng kể khối lượng thất trái. so với các chất ức chế hệ thống renin-angiotensin [92]. Trong phân tích tổng hợp này, thuốc lợi tiểu chlorthalidone, indapamide và giữ kali đã vượt qua thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin về mặt giảm khối lượng thất trái [92]. Điều thú vị là, trong một nghiên cứu trên 56 bệnh nhân tăng huyết áp kèm đái tháo đường, điều trị 6 tháng với indapamide phóng thích kéo dài 1,5  mg hoặc hydrochlorothiazide 25  mg, phối hợp với quinapril, đã dẫn đến những thay đổi tương tự về huyết áp, nhưng indapamide có cải thiện đáng kể về huyết áp chức năng nội mạc và động mạch và tăng chức năng thất trái so với hydrochlorothiazide [90]. Động mạc gia tăng độ co-giãn dòng chảy, cũng được quan sát thấy khi dùng phối hợp indapamide phóng thích kéo dài 1,5  mg, nhưng không thấy với hydrochlorothiazide 25  mg [90].

Những tác động không phụ thuộc vào huyết áp này có thể là tác động cơ bản, dẫn đến sự khác biệt về mục tiêu dài hạn lên cơ quan đích giữa thuốc lợi tiểu thiazide và thiazide-like. Chúng cũng có thể là kết quả của các hiệu ứng đa hướng không bị chi phối bởi mục tiêu của thận.

**LỰA CHỌN THUẬT NGỮ ĐÚNG: CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG KHÁC NHAU**

Từ trước đến nay, thuốc lợi tiểu thiazide và thiazide-like được nhóm lại với nhau vì tác động vào cùng một đoạn ống lượn xa [93]. Tác động mục tiêu vào kênh vận chuyển natri-clorua ở phần xa của ống thận làm giảm thể tích giảm huyết áp và cung lượng tim. Thực tế, cơ chế tác dụng hạ huyết áp của thuốc lợi tiểu phức tạp hơn nhiều. Huyết áp giảm ở giai đoạn ban đầu (1–2 tuần) được thực hiện qua thận: giảm thể tích máu nhanh chóng làm kích hoạt hệ thống renin-angiotensin , quá trình này làm giảm huyết áp và kết quả là thể tích và cung lượng tim gần như trở về mức cơ bản [94]. Giai đoạn thứ hai, thuốc lợi tiểu tác động vào sức cản mạch máu ngoại biên làm giãn mạch làm giảm huyết áp, quá trình này diễn ra (4–8 tuần) sau và lâu dài [95].

Hơn nữa, mặc dù tất cả các thuốc lợi tiểu đều gây giãn mạch, nhưng các cơ chế dẫn đến thư giãn nội mô và cơ trơn mạch máu [95] rất phức tạp và dường như có sự khác biệt đáng kể giữa thuốc lợi tiểu thiazide và thiazide-like (Bảng 5) [95–111 ]. Khi so sánh trực tiếp, người ta đã tìm thấy sự khác biệt đáng kể về tính đối kháng của kênh canxi [99], việc mở kênh Kca [96,97], sự ức chế anhydrase carbonic [100,101,103] và sự ức chế RhoA và Rho kinase [98].

**BẢNG 5**

Sự khác biệt trong các con đường có thể làm trung gian giãn mạch

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |

| Hydrochlorothiazide |
| --- |

 | Chlorthalidone | Indapamide |
| Tác dụng lên kênh Kca | + | không có dữ liệu | – |
| Giải mẫn cảm với canxi thông qua RhoA và Rho kinase | + | + | không có dữ liệu |
| Đối kháng kênh canxi | – | – | + |
| Ức chế carbonic anhydrase | + | +++ | ++ |
| Tăng prostaglandin PGE2 và PGF2a trong nước tiểu | Không có dữ liệu | + | + |
| Giảm phiên mã VEGF-C và TGF-β3 | Không có dữ liệu | + | Không có dữ liệu |
| Giảm stress oxy hóa | – | – | + |
| Giảm kết tập tiểu cầu | – | + | + |

Kca, canxi hoạt hóa kali; ND, không có dữ liệu; PGE2, postaglandin E2; PGF2a, postaglandin F2alpha; TGF, biến đổi yếu tố tăng trưởng; VEGF, yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu.

Dữ liệu cũng chỉ ra rằng việc giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong có thể do ảnh hưởng bởi một loạt các tác động đặc hiệu của huyết áp và phân tử đặc biệt [111]. Vì vậy, hydrochlorothiazide dường như có tác dụng kết tập tiểu cầu yếu hơn indapamide; và chlorthalidone đã được chứng minh là mạnh hơn bentroflumethiazide về mặt này [106,110]. Những khác biệt về tác động lên tiểu cầu có thể đóng một vai trò trong những khác biệt quan sát được về đột quỵ và tử vong [106]. Ngoài ra, chlorthalidone, chứ không phải bentroflumethiazide, làm giảm yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu- yếu tố C và biến đổi phiên mã yếu tố tăng trưởng-β3, cả hai đều liên quan đến sự hình thành mạch và tính thấm của mạch máu [106]. Các tác giả của nghiên cứu cho rằng tác dụng của chlorthalidone đối với tính thấm của mạch máu có thể là cơ sở để giảm nguy cơ suy tim liên quan đến điều trị bằng chlorthalidone [28,106]. Cuối cùng, indapamide dường như làm giảm stress oxy hóa, trong khi chlorthalidone và hydrochlorothiazide thì không [107–109]. Vì nội mô làm trung gian cho sự giãn mạch trực tiếp ít nhất một phần bằng cách đáp ứng với oxit nitric, tác dụng có lợi trên tim mạch của indapamide cũng có thể liên quan đến sự cải thiện chức năng nội mô, từ đó cải thiện trương lực vận mạch, độ cứng và tái cấu trúc động mạch, tình trạng viêm và tổn thương cơ quan đích [112].

Do đó, chlorthalidone và indapamide có cơ chế hoạt động ở thận tương tự như thiazide vì chúng tác động vào cùng một đoạn thận; tuy nhiên, cấu trúc tổng thể, thời gian bán hủy dài hơn và tác dụng đa năng khiến chúng trở thành các loại phân tử riêng biệt với thuốc lợi tiểu thiazide. Chúng tôi tin rằng sự khác biệt đáng kể trong các quá trình lâu dài có thể dẫn đến sự khác biệt về kết quả lâm sàng và chứng minh sự khác biệt một cách có hệ thống giữa thuốc lợi tiểu thiazide và thuốc lợi tiểu thiazide-like. Cần có các thử nghiệm lâm sàng trực tiếp để xác nhận giả thuyết này.

**SỰ KHÁC BIỆT TRONG CÁC HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ GIỮA CHLORTHALIDONE VÀ INDAPAMIDE**

Một số hướng dẫn không gộp chlorthalidone và indapamide vào trong nhóm thuốc lợi tiểu thiazide-like, mà phân chúng thành hai thuốc riêng biệt. Trong hướng dẫn của Hiệp hội Tăng huyết áp Mỹ Latinh, indapamide được ưu tiên sử dụng ở những bệnh nhân có tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua; trong khi đó, trong các khuyến cáo tăng huyết áp gần đây nhất của ACC/AHA, chlorthalidone được liệt kê là lựa chọn tối ưu [5,6].

Những khuyến cáo này dựa trên các phân tích tổng hợp nêu bật những khác biệt tiềm ẩn giữa chlorthalidone và indapamide. Ví dụ, phân tích tổng hợp của Thomopoulos và cộng sự năm 2015 đã tách dữ liệu về chlorthalidone và indapamide [83]. Dữ liệu từ các thử nghiệm chlorthalidone, chứ không phải từ các thử nghiệm indapamide, đạt được ý nghĩa thống kê đối với bệnh mạch vành [nguy cơ tương đối RR 0,69 (KTC 95%: 0,49–0,97)], trong khi chỉ có dữ liệu về indapamide mới đạt được ý nghĩa đối với tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân [nguy cơ tương đối RR 0,86 (95 % CI: 0,75–0,99)]. Cả hai phương pháp điều trị đều có tác dụng đáng kể đối với đột quỵ và tiêu chí tổng hợp (đột quỵ và bệnh mạch vành). Các kết quả tương tự cũng thu được từ phân tích tổng hợp Hướng dẫn lâm sàng quốc gia của Vương quốc Anh về đột quỵ (có ý nghĩa so với giả dược đối với cả hai phương pháp điều trị) và tử vong do mọi nguyên nhân (chỉ có ý nghĩa so với giả dược đối với indapamide) [2]. Tuy nhiên, bệnh mạch vành đã giảm đáng kể khi dùng indapamide, nhưng không giảm đáng kể khi dùng chlorthalidone [2].

Vì không có thử nghiệm đối đầu nào so sánh hai thuốc này nên có thể sự khác biệt về quần thể bệnh nhân và sự khác biệt trong phương pháp nghiên cứu sẽ ảnh hưởng đến những kết quả này. Khi xem xét sự khác biệt về cấu trúc và đặc tính dược động học, sẽ giúp chúng ta hiểu biết về thuốc lợi tiểu và các khác biệt giữa các thuốc trong nhóm lợi tiểu thiazide-like.

**PHẦN KẾT LUẬN**

Trong thực hành lâm sàng, xu hướng xem tất cả các thuốc trong cùng nhóm thuốc điều trị là tương đương nhau. Tuy nhiên, điều này hiếm khi xảy ra. Dữ liệu được trình bày ở đây ủng hộ sự phân biệt rõ ràng giữa thuốc lợi tiểu thiazide và thuốc lợi tiểu thiazide-like. Indapamide và chlorthalidone khác biệt hoàn toàn về mặt cấu trúc và động học với hydrochlorothiazide để đảm bảo khác biệt và dữ liệu lâm sàng cũng nhấn mạnh tầm quan trọng phân biệt giữa các thuốc này trong thực hành lâm sàng.

Nhìn chung, tỷ lệ giữa lợi ích lâu dài:rủi ro của thiazide kém hơn so với thuốc lợi tiểu thiazide-like; và một lượng lớn dữ liệu mô tả hydrochlorothiazide và các tác dụng chuyển hóa tiềm ẩn của nó đã làm sai lệch hiểu biết của chúng ta về các lựa chọn điều trị ngoài thuốc lợi tiểu nói chung. Khi thuốc lợi tiểu thiazide like được xem xét đơn độc, đối với nhiều bệnh nhân, việc kiểm soát thể tích là cần thiết, tỷ lệ nguy cơ:lợi ích sẽ thay đổi theo hướng có lợi cho việc điều trị bằng thuốc lợi tiểu. Ở những bệnh nhân này, lợi ích lâu dài đem lại khi kiểm soát thể tích, giảm huyết áp và phòng ngừa bệnh tật và tử vong do tim mạch vượt quá nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ.

Nhìn về tương lai, hầu hết các hướng dẫn hiện nay đều khuyến cáo điều trị kết hợp, khi so sánh thuốc lợi tiểu thiazide và thiazide-like có lẻ nên được thực hiện trong bối cảnh kết hợp với thuốc ức chế hệ thống renin angiotensin. Cần có thêm nhiều nghiên cứu hơn nữa và cần nhiều sự kết hợp thuốc hơn nữa với thuốc lợi tiểu thiazide-like.

**SỰ CÔNG NHẬN**

Hỗ trợ biên tập được cung cấp bởi Helene Dassule và được Servier tài trợ.

**Xung đột lợi ích**

Công việc này đã được hỗ trợ bởi các khoản tài trợ giáo dục từ Servier Medical Relations cho M.B., G.B. và B.W.

**Chú thích cuối trang**

**Từ khóa:** chlorthalidone, diuretics, hydrochlorothiazide, hypertension, indapamide, thiazide, thiazide-like

**Chữ viết tắt:**

ACE ức chế men chuyển ;

ALLHAT, Thử nghiệm hạ huyết áp và hạ lipid để ngăn ngừa cơn đau tim;

ARB, thuốc ức chế thụ thể angiotensin;

CCB, thuốc chẹn kênh canxi;

CI, khoảng tin cậy;

HCTZ, hydrochlorothiazide;

HYVET, Tăng huyết áp trong thử nghiệm dành cho người rất cao tuổi;

NESTOR, Natrilix SR so với Enalapril Nghiên cứu ở bệnh nhân tiểu đường typ 2 tăng huyết áp với thử nghiệm microalbumin niệu;

PATS, Nghiên cứu điều trị hạ huyết áp sau đột quỵ;

PROGRESSIVE, Nghiên cứu bảo vệ Perindopril chống lại đột quỵ tái phát;

RAS, hệ thống angiotensin renin;

RR, rủi ro tương đối;

SHEP, Tăng huyết áp tâm thu ở chương trình người cao tuổi

**Tài liệu tham khảo**

1. Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak AF. Genetic and molecular aspects of hypertension. *Circ Res* 2015; 116:937–959. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25767282)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Circ+Res&title=Genetic+and+molecular+aspects+of+hypertension&author=S+Padmanabhan&author=M+Caulfield&author=AF+Dominiczak&volume=116&publication_year=2015&pages=937-959&pmid=25767282&)]

2. National Clinical Guideline Centre. Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults (NICE clinical guideline 127). London, United Kingdom 2011. [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar?q=National+Clinical+Guideline+Centre+.++Hypertension+.++The+clinical+management+of+primary+hypertension+in+adults+(NICE+clinical+guideline+127).+London,+United+Kingdom+%0a+2011+.+)]

3. Gabb GM, Mangoni AA, Anderson CS, Cowley D, Dowden JS, Golledge J, et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults - 2016. *Med J* 2016; 205:85–89. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27456450)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Med+J&title=Guideline+for+the+diagnosis+and+management+of+hypertension+in+adults+-+2016&author=GM+Gabb&author=AA+Mangoni&author=CS+Anderson&author=D+Cowley&author=JS+Dowden&volume=205&publication_year=2016&pages=85-89&)]

4. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, McBrien K, Butalia S, Zarnke KB, et al. Hypertension Canada. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults. *Can J Cardiol* 2017; 33:557–576. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28449828)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Can+J+Cardiol&title=Hypertension+Canada's+2017+Guidelines+for+diagnosis,+risk+assessment,+prevention,+and+treatment+of+hypertension+in+adults&author=AA+Leung&author=SS+Daskalopoulou&author=K+Dasgupta&author=K+McBrien&author=S+Butalia&volume=33&publication_year=2017&pages=557-576&pmid=28449828&)]

5. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. *J Hypertens* 2017; 35:1529–1545. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28520612)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Hypertens&title=Guidelines+on+the+management+of+arterial+hypertension+and+related+comorbidities+in+Latin+America&volume=35&publication_year=2017&pages=1529-1545&pmid=28520612&)]

6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71:1269–1324. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29133354)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Hypertension&title=2017+ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA+Guideline+for+the+prevention,+detection,+evaluation,+and+management+of+high+blood+pressure+in+adults:+a+report+of+the+American+College+of+Cardiology/American+Heart+Association+Task+Force+on+Clinical+Practice+Guidelines&author=PK+Whelton&author=RM+Carey&author=WS+Aronow&author=DE+Casey&author=KJ+Collins&volume=71&publication_year=2018&pages=1269-1324&pmid=29133354&)]

7. Carey RM, Whelton PK. 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline Writing Committee. Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. *Ann Intern Med* 2018; 168:351–358. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29357392)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ann+Intern+Med&title=Prevention,+detection,+evaluation,+and+management+of+high+blood+pressure+in+adults:+synopsis+of+the+2017+American+College+of+Cardiology/American+Heart+Association+Hypertension+Guideline&author=RM+Carey&author=PK+Whelton&volume=168&publication_year=2018&pages=351-358&pmid=29357392&)]

8. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36:1953–2041. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30234752)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Hypertens&title=2018+ESC/ESH+Guidelines+for+the+management+of+arterial+hypertension:+the+Task+Force+for+the+management+of+arterial+hypertension+of+the+European+Society+of+Cardiology+and+the+European+Society+of+Hypertension:+The+Task+Force+for+the+management+of+arterial+hypertension+of+the+European+Society+of+Cardiology+and+the+European+Society+of+Hypertension&author=B+Williams&author=G+Mancia&author=W+Spiering&author=E+Agabiti+Rosei&author=M+Azizi&volume=36&publication_year=2018&pages=1953-2041&pmid=30234752&)]

9. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32:2285–2295. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25255397)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Hypertens&title=Effects+of+blood+pressure+lowering+on+outcome+incidence+in+hypertension.+1.+Overview,+meta-analyses,+and+meta-regression+analyses+of+randomized+trials&author=C+Thomopoulos&author=G+Parati&author=A+Zanchetti&volume=32&publication_year=2014&pages=2285-2295&pmid=25255397&)]

10. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*2007; 369:201–207. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17240286)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Lancet&title=Incident+diabetes+in+clinical+trials+of+antihypertensive+drugs:+a+network+meta-analysis&author=WJ+Elliott&author=PM+Meyer&volume=369&publication_year=2007&pages=201-207&pmid=17240286&)]

11. Zhang X, Zhao Q. Association of thiazide-type diuretics with glycemic changes in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016; 18:342–351. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8031670/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26395424)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Clin+Hypertens+(Greenwich)&title=Association+of+thiazide-type+diuretics+with+glycemic+changes+in+hypertensive+patients:+a+systematic+review+and+meta-analysis+of+randomized+controlled+clinical+trials&author=X+Zhang&author=Q+Zhao&volume=18&publication_year=2016&pages=342-351&pmid=26395424&)]

12. Mukete BN, Rosendorff C. Effects of low-dose thiazide diuretics on fasting plasma glucose and serum potassium-a meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2013; 7:454–466. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23800570)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Am+Soc+Hypertens&title=Effects+of+low-dose+thiazide+diuretics+on+fasting+plasma+glucose+and+serum+potassium-a+meta-analysis&author=BN+Mukete&author=C+Rosendorff&volume=7&publication_year=2013&pages=454-466&pmid=23800570&)]

13. Lin JJ, Chang HC, Ku CT, Chen HY. Hydrochlorothiazide hypertension treatment induced metabolic effects in type 2 diabetes: a meta-analysis of parallel-design RCTs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20:2926–2934. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27424996)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Eur+Rev+Med+Pharmacol+Sci&title=Hydrochlorothiazide+hypertension+treatment+induced+metabolic+effects+in+type+2+diabetes:+a+meta-analysis+of+parallel-design+RCTs&author=JJ+Lin&author=HC+Chang&author=CT+Ku&author=HY+Chen&volume=20&publication_year=2016&pages=2926-2934&pmid=27424996&)]

14. Nilsson E, Gasparini A, Arnlov J, Xu H, Henriksson KM, Coresh J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol* 2017; 245:277–284. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28735756)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Int+J+Cardiol&title=Incidence+and+determinants+of+hyperkalemia+and+hypokalemia+in+a+large+healthcare+system&author=E+Nilsson&author=A+Gasparini&author=J+Arnlov&author=H+Xu&author=KM+Henriksson&volume=245&publication_year=2017&pages=277-284&pmid=28735756&)]

15. Yang Y, Xu H. Comparing six antihypertensive medication classes for preventing new-onset diabetes mellitus among hypertensive patients: a network meta-analysis. *J Cell Mol Med* 2017; 21:1742–1750. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5571556/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28230330)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Cell+Mol+Med&title=Comparing+six+antihypertensive+medication+classes+for+preventing+new-onset+diabetes+mellitus+among+hypertensive+patients:+a+network+meta-analysis&author=Y+Yang&author=H+Xu&volume=21&publication_year=2017&pages=1742-1750&pmid=28230330&)]

16. Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Brors O, Madsen S, Njolstad I, Norheim OF, et al. Comparative effectiveness of antihypertensive medication for primary prevention of cardiovascular disease: systematic review and multiple treatments meta-analysis. *BMC Med* 2012; 10:33. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3354999/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22480336)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=BMC+Med&title=Comparative+effectiveness+of+antihypertensive+medication+for+primary+prevention+of+cardiovascular+disease:+systematic+review+and+multiple+treatments+meta-analysis&author=A+Fretheim&author=J+Odgaard-Jensen&author=O+Brors&author=S+Madsen&author=I+Njolstad&volume=10&publication_year=2012&pages=33&pmid=22480336&)]

17. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 4:CD001841. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513559/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29667175)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cochrane+Database+Syst+Rev&title=First-line+drugs+for+hypertension&author=JM+Wright&author=VM+Musini&author=R+Gill&volume=4&publication_year=2018&pages=CD001841&pmid=29667175&)]

18. Remonti LR, Dias S, Leitao CB, Kramer CK, Klassman LP, Welton NJ, et al. Classes of antihypertensive agents and mortality in hypertensive patients with type 2 diabetes-network meta-analysis of randomized trials. *J Diabetes Complications* 2016; 30:1192–1200. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27217022)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Diabetes+Complications&title=Classes+of+antihypertensive+agents+and+mortality+in+hypertensive+patients+with+type+2+diabetes-network+meta-analysis+of+randomized+trials&author=LR+Remonti&author=S+Dias&author=CB+Leitao&author=CK+Kramer&author=LP+Klassman&volume=30&publication_year=2016&pages=1192-1200&pmid=27217022&)]

19. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017; 35:922–944. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28141660)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Hypertens&title=Effects+of+blood-pressure-lowering+treatment+on+outcome+incidence+in+hypertension:+10+-+Should+blood+pressure+management+differ+in+hypertensive+patients+with+and+without+diabetes+mellitus?+Overview+and+meta-analyses+of+randomized+trials&author=C+Thomopoulos&author=G+Parati&author=A+Zanchetti&volume=35&publication_year=2017&pages=922-944&pmid=28141660&)]

20. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016; 352:i438. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4772784/)][[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26868137)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=BMJ&title=Diabetes+mellitus+as+a+compelling+indication+for+use+of+renin+angiotensin+system+blockers:+systematic+review+and+meta-analysis+of+randomized+trials&author=S+Bangalore&author=R+Fakheri&author=B+Toklu&author=FH+Messerli&volume=352&publication_year=2016&pages=i438&pmid=26868137&)]

21. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981–2997. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12479763)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=JAMA&title=Major+outcomes+in+high-risk+hypertensive+patients+randomized+to+angiotensin-converting+enzyme+inhibitor+or+calcium+channel+blocker+vs+diuretic:+the+Antihypertensive+and+Lipid-Lowering+Treatment+to+Prevent+Heart+Attack+Trial+(ALLHAT)&volume=288&publication_year=2002&pages=2981-2997&pmid=12479763&)]

22. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, Pressel SL, Whelton PK, Basile J, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2006; 166:2191–2201. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17101936)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Arch+Intern+Med&title=Fasting+glucose+levels+and+incident+diabetes+mellitus+in+older+nondiabetic+adults+randomized+to+receive+3+different+classes+of+antihypertensive+treatment:+a+report+from+the+Antihypertensive+and+Lipid-Lowering+Treatment+to+Prevent+Heart+Attack+Trial+(ALLHAT)&author=JI+Barzilay&author=BR+Davis&author=JA+Cutler&author=SL+Pressel&author=PK+Whelton&volume=166&publication_year=2006&pages=2191-2201&pmid=17101936&)]

23. Bahtiyar G, Gutterman D, Lebovitz H. Heart failure: a major cardiovascular complication of diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2016; 16:116. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5059411/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27730517)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Curr+Diab+Rep&title=Heart+failure:+a+major+cardiovascular+complication+of+diabetes+mellitus&author=G+Bahtiyar&author=D+Gutterman&author=H+Lebovitz&volume=16&publication_year=2016&pages=116&pmid=27730517&)]

24. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, Davis AM, Michos ED, Muntner P, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40:1273–1284. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28830958)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Diabetes+Care&title=Diabetes+and+hypertension:+a+position+statement+by+the+American+Diabetes+Association&author=IH+de+Boer&author=S+Bangalore&author=A+Benetos&author=AM+Davis&author=ED+Michos&volume=40&publication_year=2017&pages=1273-1284&pmid=28830958&)]

25. Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004; 22:1613–1622. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15257186)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Hypertens&title=Equivalence+of+indapamide+SR+and+enalapril+on+microalbuminuria+reduction+in+hypertensive+patients+with+type+2+diabetes:+the+NESTOR+Study&author=M+Marre&author=JG+Puig&author=F+Kokot&author=M+Fernandez&author=G+Jermendy&volume=22&publication_year=2004&pages=1613-1622&pmid=15257186&)]

26. Zhang Y, Agnoletti D, Wang JG, Xu Y, Safar ME. Natriuresis and blood pressure reduction in hypertensive patients with diabetes mellitus: the NESTOR study. *J Am Soc Hypertens* 2015; 9:21–28. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25539895)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Am+Soc+Hypertens&title=Natriuresis+and+blood+pressure+reduction+in+hypertensive+patients+with+diabetes+mellitus:+the+NESTOR+study&author=Y+Zhang&author=D+Agnoletti&author=JG+Wang&author=Y+Xu&author=ME+Safar&volume=9&publication_year=2015&pages=21-28&pmid=25539895&)]

27. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265:3255–3264. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2046107)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=JAMA&title=Prevention+of+stroke+by+antihypertensive+drug+treatment+in+older+persons+with+isolated+systolic+hypertension.+Final+results+of+the+Systolic+Hypertension+in+the+Elderly+Program+(SHEP).+SHEP+Cooperative+Research+Group&volume=265&publication_year=1991&pages=3255-3264&pmid=2046107&)]

28. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Jr, Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997; 278:212–216. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9218667)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=JAMA&title=Prevention+of+heart+failure+by+antihypertensive+drug+treatment+in+older+persons+with+isolated+systolic+hypertension.+SHEP+Cooperative+Research+Group&author=JB+Kostis&author=BR+Davis&author=J+Cutler&author=RH+Grimm&author=KG+Berge&volume=278&publication_year=1997&pages=212-216&pmid=9218667&)]

29. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, Schron EB, Applegate WB, Black HR, et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med* 1998; 158:741–751. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9554680)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Arch+Intern+Med&title=Influence+of+long-term,+low-dose,+diuretic-based,+antihypertensive+therapy+on+glucose,+lipid,+uric+acid,+and+potassium+levels+in+older+men+and+women+with+isolated+systolic+hypertension:+the+Systolic+Hypertension+in+the+Elderly+Program.+SHEP+Cooperative+Research+Group&author=PJ+Savage&author=SL+Pressel&author=JD+Curb&author=EB+Schron&author=WB+Applegate&volume=158&publication_year=1998&pages=741-751&pmid=9554680&)]

30. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887–1898. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378519)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=N+Engl+J+Med&title=Treatment+of+hypertension+in+patients+80+years+of+age+or+older&author=NS+Beckett&author=R+Peters&author=AE+Fletcher&author=JA+Staessen&author=L+Liu&volume=358&publication_year=2008&pages=1887-1898&pmid=18378519&)]

31. Beckett N, Peters R, Tuomilehto J, Swift C, Sever P, Potter J, et al. Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial. *BMJ* 2012; 344:d7541. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22218098)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=BMJ&title=Immediate+and+late+benefits+of+treating+very+elderly+people+with+hypertension:+results+from+active+treatment+extension+to+Hypertension+in+the+Very+Elderly+randomised+controlled+trial&author=N+Beckett&author=R+Peters&author=J+Tuomilehto&author=C+Swift&author=P+Sever&volume=344&publication_year=2012&pages=d7541&)]

32. PATS Collaborating Group. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108:710–717. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8575241)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Chin+Med+J+(Engl)&title=A+preliminary+result&volume=108&publication_year=1995&pages=710-717&pmid=8575241&)]

33. PROGRESS Collaborative group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033–1041. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11589932)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Lancet&title=Randomised+trial+of+a+perindopril-based+blood-pressure-lowering+regimen+among+6,105+individuals+with+previous+stroke+or+transient+ischaemic+attack&volume=358&publication_year=2001&pages=1033-1041&pmid=11589932&)]

34. Wright JT, Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005; 293:1595–1608. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15811979)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=JAMA&title=Outcomes+in+hypertensive+black+and+nonblack+patients+treated+with+chlorthalidone,+amlodipine,+and+lisinopril&author=JT+Wright&author=JK+Dunn&author=JA+Cutler&author=BR+Davis&author=WC+Cushman&volume=293&publication_year=2005&pages=1595-1608&pmid=15811979&)]

35. Bangalore S, Ogedegbe G, Gyamfi J, Guo Y, Roy J, Goldfeld K, et al. Outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors vs other antihypertensive agents in hypertensive blacks. *Am J Med* 2015; 128:1195–1203. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26071821)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Am+J+Med&title=Outcomes+with+angiotensin-converting+enzyme+inhibitors+vs+other+antihypertensive+agents+in+hypertensive+blacks&author=S+Bangalore&author=G+Ogedegbe&author=J+Gyamfi&author=Y+Guo&author=J+Roy&volume=128&publication_year=2015&pages=1195-1203&pmid=26071821&)]

36. Niarchos AP, Weinstein DL, Laragh JH. Comparison of the effects of diuretic therapy and low sodium intake in isolated systolic hypertension. *Am J Med* 1984; 77:1061–1068. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6391163)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Am+J+Med&title=Comparison+of+the+effects+of+diuretic+therapy+and+low+sodium+intake+in+isolated+systolic+hypertension&author=AP+Niarchos&author=DL+Weinstein&author=JH+Laragh&volume=77&publication_year=1984&pages=1061-1068&pmid=6391163&)]

37. Blaufox MD, Lee HB, Davis B, Oberman A, Wassertheil-Smoller S, Langford H. Renin predicts diastolic blood pressure response to nonpharmacologic and pharmacologic therapy. *JAMA* 1992; 267:1221–1225. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1538559)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=JAMA&title=Renin+predicts+diastolic+blood+pressure+response+to+nonpharmacologic+and+pharmacologic+therapy&author=MD+Blaufox&author=HB+Lee&author=B+Davis&author=A+Oberman&author=S+Wassertheil-Smoller&volume=267&publication_year=1992&pages=1221-1225&pmid=1538559&)]

38. Suonsyrja T, Hannila-Handelberg T, Paavonen KJ, Miettinen HE, Donner K, Strandberg T, et al. Laboratory tests as predictors of the antihypertensive effects of amlodipine, bisoprolol, hydrochlorothiazide and losartan in men: results from the randomized, double-blind, crossover GENRES Study. *J Hypertens* 2008; 26:1250–1256. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18475165)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Hypertens&title=Laboratory+tests+as+predictors+of+the+antihypertensive+effects+of+amlodipine,+bisoprolol,+hydrochlorothiazide+and+losartan+in+men:+results+from+the+randomized,+double-blind,+crossover+GENRES+Study&author=T+Suonsyrja&author=T+Hannila-Handelberg&author=KJ+Paavonen&author=HE+Miettinen&author=K+Donner&volume=26&publication_year=2008&pages=1250-1256&pmid=18475165&)]

39. Kobalava ZD, Kotovskaya YV, Kravtsova OA. Plasma renin activity and potential of indapamide retard to improve control of hypertension. *Kardiologiia* 2015; 55:21–26. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28294806)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Kardiologiia&title=Plasma+renin+activity+and+potential+of+indapamide+retard+to+improve+control+of+hypertension&author=ZD+Kobalava&author=YV+Kotovskaya&author=OA+Kravtsova&volume=55&publication_year=2015&pages=21-26&)]

40. Schwartz GL, Bailey K, Chapman AB, Boerwinkle E, Turner ST. The role of plasma renin activity, age, and race in selecting effective initial drug therapy for hypertension. *Am J Hypertens* 2013; 26:957–964. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3816320/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23591988)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Am+J+Hypertens&title=The+role+of+plasma+renin+activity,+age,+and+race+in+selecting+effective+initial+drug+therapy+for+hypertension&author=GL+Schwartz&author=K+Bailey&author=AB+Chapman&author=E+Boerwinkle&author=ST+Turner&volume=26&publication_year=2013&pages=957-964&pmid=23591988&)]

41. Qi H, Liu Z, Cao H, Sun WP, Peng WJ, Liu B, et al. Comparative efficacy of antihypertensive agents in salt-sensitive hypertensive patients: a network meta-analysis. *Am J Hypertens* 2018; 31:835–846. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29438454)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Am+J+Hypertens&title=Comparative+efficacy+of+antihypertensive+agents+in+salt-sensitive+hypertensive+patients:+a+network+meta-analysis&author=H+Qi&author=Z+Liu&author=H+Cao&author=WP+Sun&author=WJ+Peng&volume=31&publication_year=2018&pages=835-846&pmid=29438454&)]

42. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, et al. British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6:464–475. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5966620/)][[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29655877)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Lancet+Diabetes+Endocrinol&title=Endocrine+and+haemodynamic+changes+in+resistant+hypertension,+and+blood+pressure+responses+to+spironolactone+or+amiloride:+the+PATHWAY-2+mechanisms+substudies&author=B+Williams&author=TM+MacDonald&author=SV+Morant&author=DJ+Webb&author=P+Sever&volume=6&publication_year=2018&pages=464-475&pmid=29655877&)]

43. Elijovich F, Weinberger MH, Anderson CA, Appel LJ, Bursztyn M, Cook NR, et al. American Heart Association Professional and Public Education Committee of the Council on Hypertension; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council. Salt sensitivity of blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2016; 68:e7–e46. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27443572)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Hypertension&title=Salt+sensitivity+of+blood+pressure:+a+scientific+statement+from+the+American+Heart+Association&author=F+Elijovich&author=MH+Weinberger&author=CA+Anderson&author=LJ+Appel&author=M+Bursztyn&volume=68&publication_year=2016&pages=e7-e46&pmid=27443572&)]

44. Alderman MH, Cohen HW, Sealey JE, Laragh JH. Plasma renin activity levels in hypertensive persons: their wide range and lack of suppression in diabetic and in most elderly patients. *Am J Hypertens* 2004; 17:1–7. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14700504)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Am+J+Hypertens&title=Plasma+renin+activity+levels+in+hypertensive+persons:+their+wide+range+and+lack+of+suppression+in+diabetic+and+in+most+elderly+patients&author=MH+Alderman&author=HW+Cohen&author=JE+Sealey&author=JH+Laragh&volume=17&publication_year=2004&pages=1-7&pmid=14700504&)]

45. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41 Suppl 1:S86–S104. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29222380)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Diabetes+Care&title=9.+Cardiovascular+disease+and+risk+management:+standards+of+medical+care+in+diabetes-2018&volume=41&issue=Suppl+1&publication_year=2018&pages=S86-S104&pmid=29222380&)]

46. Mylan Pharmaceuticals Inc. Hydrochlorothiazide tablets, USP 12.5 mg, 25 mg and 50 mg. United States of America prescribing Information 2011. [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar?q=Mylan+Pharmaceuticals+Inc.+Hydrochlorothiazide+tablets,+USP+12.5 mg,+25 mg+and+50 mg.+United+States+of+America+prescribing+Information+%0a+2011+.+)]

47. Monarch Pharmaceuticals I. THALITONE- chlorthalidone tablet. United States of America prescribing Information 2011. [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar?q=Monarch+Pharmaceuticals+I.+THALITONE-+chlorthalidone+tablet.+United+States+of+America+prescribing+Information+%0a+2011+.+)]

48. Les Laboratoires Servier. European summary of product characteristics. FLUDEX (indapamide) 1 5 mg, prolonged-release film-coated tablets 2011. [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar?q=Les+Laboratoires+Servier.+European+summary+of+product+characteristics.+FLUDEX+(indapamide)+1+5 mg,+prolonged-release+film-coated+tablets+%0a+2011+.+)]

49. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension* 2004; 43:4–9. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14638621)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Hypertension&title=Hydrochlorothiazide+versus+chlorthalidone:+evidence+supporting+their+interchangeability&author=BL+Carter&author=ME+Ernst&author=JD+Cohen&volume=43&publication_year=2004&pages=4-9&pmid=14638621&)]

50. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension* 2011; 58:155–160. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21747047)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Hypertension&title=Effect+of+antihypertensive+agents+on+blood+pressure+variability:+the+Natrilix+SR+versus+candesartan+and+amlodipine+in+the+reduction+of+systolic+blood+pressure+in+hypertensive+patients+(X-CELLENT)+study&author=Y+Zhang&author=D+Agnoletti&author=ME+Safar&author=J+Blacher&volume=58&publication_year=2011&pages=155-160&pmid=21747047&)]

51. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, Bergus GR. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension*2006; 47:352–358. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16432050)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Hypertension&title=Comparative+antihypertensive+effects+of+hydrochlorothiazide+and+chlorthalidone+on+ambulatory+and+office+blood+pressure&author=ME+Ernst&author=BL+Carter&author=CJ+Goerdt&author=JJ+Steffensmeier&author=BB+Phillips&volume=47&publication_year=2006&pages=352-358&pmid=16432050&)]

52. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension*2012; 59:1104–1109. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4930655/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22547443)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Hypertension&title=Meta-analysis+of+dose-response+relationships+for+hydrochlorothiazide,+chlorthalidone,+and+bendroflumethiazide+on+blood+pressure,+serum+potassium,+and+urate&author=MA+Peterzan&author=R+Hardy&author=N+Chaturvedi&author=AD+Hughes&volume=59&publication_year=2012&pages=1104-1109&pmid=22547443&)]

53. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5:CD003824. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10612990/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24869750)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cochrane+Database+Syst+Rev&title=Blood+pressure-lowering+efficacy+of+monotherapy+with+thiazide+diuretics+for+primary+hypertension&author=VM+Musini&author=M+Nazer&author=K+Bassett&author=JM+Wright&volume=5&publication_year=2014&pages=CD003824&)]

54. Roush GC, Sica DA. Diuretics for hypertension: a review and update. *Am J Hypertens* 2016; 29:1130–1137. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27048970)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Am+J+Hypertens&title=Diuretics+for+hypertension:+a+review+and+update&author=GC+Roush&author=DA+Sica&volume=29&publication_year=2016&pages=1130-1137&pmid=27048970&)]

55. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015; 65:1041–1046. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25733245)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Hypertension&title=Head-to-head+comparisons+of+hydrochlorothiazide+with+indapamide+and+chlorthalidone:+antihypertensive+and+metabolic+effects&author=GC+Roush&author=ME+Ernst&author=JB+Kostis&author=S+Tandon&author=DA+Sica&volume=65&publication_year=2015&pages=1041-1046&pmid=25733245&)]

56. Elliott WJ, Weber RR, Murphy MB. A double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of the metabolic effects of low-dose hydrochlorothiazide and indapamide. *J Clin Pharmacol* 1991; 31:751–757. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1880234)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Clin+Pharmacol&title=A+double-blind,+randomized,+placebo-controlled+comparison+of+the+metabolic+effects+of+low-dose+hydrochlorothiazide+and+indapamide&author=WJ+Elliott&author=RR+Weber&author=MB+Murphy&volume=31&publication_year=1991&pages=751-757&pmid=1880234&)]

57. Malini PL, Strocchi E, Ricci F, Ambrosioni E. Indapamide or hydrochlorothiazide in hypertensive patients resistant to treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Curr Therap Res* 1994; 55:932–937. [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Curr+Therap+Res&title=Indapamide+or+hydrochlorothiazide+in+hypertensive+patients+resistant+to+treatment+with+an+angiotensin-converting+enzyme+inhibitor&author=PL+Malini&author=E+Strocchi&author=F+Ricci&author=E+Ambrosioni&volume=55&publication_year=1994&pages=932-937&)]

58. Spence JD, Huff M, Barnett PA. Effects of indapamide versus hydrochlorothiazide on plasma lipids and lipoproteins in hypertensive patients: a direct comparison. *Can J Clin Pharmacol* 2000; 7:32–37. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10822211)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Can+J+Clin+Pharmacol&title=Effects+of+indapamide+versus+hydrochlorothiazide+on+plasma+lipids+and+lipoproteins+in+hypertensive+patients:+a+direct+comparison&author=JD+Spence&author=M+Huff&author=PA+Barnett&volume=7&publication_year=2000&pages=32-37&pmid=10822211&)]

59. Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, Calvo-Gomez C, Abate G, Leonetti G, Chastang C. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens* 2001; 19:343–350. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11212979)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Hypertens&title=A+comparison+of+indapamide+SR+1.5 mg+with+both+amlodipine+5 mg+and+hydrochlorothiazide+25 mg+in+elderly+hypertensive+patients:+a+randomized+double-blind+controlled+study&author=JP+Emeriau&author=H+Knauf&author=JO+Pujadas&author=C+Calvo-Gomez&author=G+Abate&volume=19&publication_year=2001&pages=343-350&pmid=11212979&)]

60. Kreeft JH, Langlois S, Ogilvie RI. Comparative trial of indapamide and hydrochlorothiazide in essential hypertension, with forearm plethysmography. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6:622–626. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6206316)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Cardiovasc+Pharmacol&title=Comparative+trial+of+indapamide+and+hydrochlorothiazide+in+essential+hypertension,+with+forearm+plethysmography&author=JH+Kreeft&author=S+Langlois&author=RI+Ogilvie&volume=6&publication_year=1984&pages=622-626&pmid=6206316&)]

61. Madkour H, Gadallah M, Riveline B, Plante GE, Massry SG. Comparison between the effects of indapamide and hydrochlorothiazide on creatinine clearance in patients with impaired renal function and hypertension. *Am J Nephrol* 1995; 15:251–255. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7618651)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Am+J+Nephrol&title=Comparison+between+the+effects+of+indapamide+and+hydrochlorothiazide+on+creatinine+clearance+in+patients+with+impaired+renal+function+and+hypertension&author=H+Madkour&author=M+Gadallah&author=B+Riveline&author=GE+Plante&author=SG+Massry&volume=15&publication_year=1995&pages=251-255&pmid=7618651&)]

62. Plante GE, Robillard C. Indapamide in the treatment of essential arterial hypertension: results of a controlled study. *Curr Med Res Opin* 1983; 8 Suppl 3:59–66. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6352186)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Curr+Med+Res+Opin&title=Indapamide+in+the+treatment+of+essential+arterial+hypertension:+results+of+a+controlled+study&author=GE+Plante&author=C+Robillard&volume=8&issue=Suppl+3&publication_year=1983&pages=59-66&pmid=6352186&)]

63. Plante GE, Dessurault DL. Hypertension in elderly patients. A comparative study between indapamide and hydrochlorothiazide. *Am J Med* 1988; 84:98–103. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3341391)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Am+J+Med&title=Hypertension+in+elderly+patients.+A+comparative+study+between+indapamide+and+hydrochlorothiazide&author=GE+Plante&author=DL+Dessurault&volume=84&publication_year=1988&pages=98-103&pmid=3341391&)]

64. Krum H, Skiba M, Gilbert RE. Comparative metabolic effects of hydrochlorothiazide and indapamide in hypertensive diabetic patients receiving ACE inhibitor therapy. *Diabet Med* 2003; 20:708–712. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12925048)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Diabet+Med&title=Comparative+metabolic+effects+of+hydrochlorothiazide+and+indapamide+in+hypertensive+diabetic+patients+receiving+ACE+inhibitor+therapy&author=H+Krum&author=M+Skiba&author=RE+Gilbert&volume=20&publication_year=2003&pages=708-712&pmid=12925048&)]

65. Radevski IV, Valtchanova ZP, Candy GP, Wald AM, Ngcezula T, Sareli P. Comparison of indapamide and low-dose hydrochlorothiazide monotherapy in black patients with mild to moderate hypertension. *S Afr Med J* 2002; 92:532–536. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12197195)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=S+Afr+Med+J&title=Comparison+of+indapamide+and+low-dose+hydrochlorothiazide+monotherapy+in+black+patients+with+mild+to+moderate+hypertension&author=IV+Radevski&author=ZP+Valtchanova&author=GP+Candy&author=AM+Wald&author=T+Ngcezula&volume=92&publication_year=2002&pages=532-536&pmid=12197195&)]

66. Kwon BJ, Jang SW, Choi KY, Kim DB, Cho EJ, Ihm SH, et al. Comparison of the efficacy between hydrochlorothiazide and chlorthalidone on central aortic pressure when added on to candesartan in treatment-naive patients of hypertension. *Hypertens Res* 2013; 36:79–84. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23034468)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Hypertens+Res&title=Comparison+of+the+efficacy+between+hydrochlorothiazide+and+chlorthalidone+on+central+aortic+pressure+when+added+on+to+candesartan+in+treatment-naive+patients+of+hypertension&author=BJ+Kwon&author=SW+Jang&author=KY+Choi&author=DB+Kim&author=EJ+Cho&volume=36&publication_year=2013&pages=79-84&pmid=23034468&)]

67. Pareek A, Basavanagowdappa H, Zawar S, Kumar A, Chandurkar N. A randomized, comparative study evaluating the efficacy and tolerability of losartan-low dose chlorthalidone (6.25 mg) combination with losartan-hydrochlorothiazide (12. *5 mg) combination in Indian patients with mild-to-moderate essential hypertension Expert Opin Pharmacother* 2009; 10:1529–1536. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19514864)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=5 mg)+combination+in+Indian+patients+with+mild-to-moderate+essential+hypertension+Expert+Opin+Pharmacother&title=A+randomized,+comparative+study+evaluating+the+efficacy+and+tolerability+of+losartan-low+dose+chlorthalidone+(6.25 mg)+combination+with+losartan-hydrochlorothiazide+(12&author=A+Pareek&author=H+Basavanagowdappa&author=S+Zawar&author=A+Kumar&author=N+Chandurkar&volume=10&publication_year=2009&pages=1529-1536&pmid=19514864&)]

68. Bakris GL, Sica D, White WB, Cushman WC, Weber MA, Handley A, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. *Am J Med* 2012; 125:1229.e1–1229.e10. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22939358)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Am+J+Med&title=Antihypertensive+efficacy+of+hydrochlorothiazide+vs+chlorthalidone+combined+with+azilsartan+medoxomil&author=GL+Bakris&author=D+Sica&author=WB+White&author=WC+Cushman&author=MA+Weber&volume=125&publication_year=2012&pages=1229.e1-1229.e10&pmid=22939358&)]

69. Pareek AK, Messerli FH, Chandurkar NB, Dharmadhikari SK, Godbole AV, Kshirsagar PP, et al. Efficacy of low-dose chlorthalidone and hydrochlorothiazide as assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol*2016; 67:379–389. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26821625)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Am+Coll+Cardiol&title=Efficacy+of+low-dose+chlorthalidone+and+hydrochlorothiazide+as+assessed+by+24-h+ambulatory+blood+pressure+monitoring&author=AK+Pareek&author=FH+Messerli&author=NB+Chandurkar&author=SK+Dharmadhikari&author=AV+Godbole&volume=67&publication_year=2016&pages=379-389&pmid=26821625&)]

70. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens*1993; 11:1133–1137. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8258679)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Hypertens&title=Prognostic+value+of+24-hour+blood+pressure+variability&author=A+Frattola&author=G+Parati&author=C+Cuspidi&author=F+Albini&author=G+Mancia&volume=11&publication_year=1993&pages=1133-1137&pmid=8258679&)]

71. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. *Drug Saf* 2001; 24:1155–1165. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11772148)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Drug+Saf&title=Metabolic+profile+of+indapamide+sustained-release+in+patients+with+hypertension:+data+from+three+randomised+double-blind+studies&author=P+Weidmann&volume=24&publication_year=2001&pages=1155-1165&pmid=11772148&)]

72. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhager WH, et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J Hypertens* 2001; 19:511–519. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11288822)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Hypertens&title=Follow-up+of+renal+function+in+treated+and+untreated+older+patients+with+isolated+systolic+hypertension.+Systolic+Hypertension+in+Europe+(Syst-Eur)+Trial+Investigators&author=SM+Voyaki&author=JA+Staessen&author=L+Thijs&author=JG+Wang&author=AD+Efstratopoulos&volume=19&publication_year=2001&pages=511-519&pmid=11288822&)]

73. Rodenburg EM, Visser LE, Hoorn EJ, Ruiter R, Lous JJ, Hofman A, et al. Thiazides and the risk of hypokalemia in the general population. *J Hypertens* 2014; 32:2092–2097. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25105457)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Hypertens&title=Thiazides+and+the+risk+of+hypokalemia+in+the+general+population&author=EM+Rodenburg&author=LE+Visser&author=EJ+Hoorn&author=R+Ruiter&author=JJ+Lous&volume=32&publication_year=2014&pages=2092-2097&pmid=25105457&)]

74. Ernst ME, Carter BL, Zheng S, Grimm RH., Jr Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. *Am J Hypertens* 2010; 23:440–446. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20111008)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Am+J+Hypertens&title=Meta-analysis+of+dose-response+characteristics+of+hydrochlorothiazide+and+chlorthalidone:+effects+on+systolic+blood+pressure+and+potassium&author=ME+Ernst&author=BL+Carter&author=S+Zheng&author=RH+Grimm&volume=23&publication_year=2010&pages=440-446&pmid=20111008&)]

75. Ambrosioni E, Safar M, Degaute JP, Malin PL, MacMahon M, Pujol DR, et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. European study group. *J Hypertens* 1998; 16:1677–1684. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9856369)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Hypertens&title=Low-dose+antihypertensive+therapy+with+1.5 mg+sustained-release+indapamide:+results+of+randomised+double-blind+controlled+studies.+European+study+group&author=E+Ambrosioni&author=M+Safar&author=JP+Degaute&author=PL+Malin&author=M+MacMahon&volume=16&publication_year=1998&pages=1677-1684&pmid=9856369&)]

76. Puig JG, Marre M, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, et al. Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2007; 20:90–97. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17198918)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Am+J+Hypertens&title=Efficacy+of+indapamide+SR+compared+with+enalapril+in+elderly+hypertensive+patients+with+type+2+diabetes&author=JG+Puig&author=M+Marre&author=F+Kokot&author=M+Fernandez&author=G+Jermendy&volume=20&publication_year=2007&pages=90-97&pmid=17198918&)]

77. Semenkin AA, Zhivilova LA, Golevtsova Z, Protskii IA, Nazarov AG, Potapov VV, Pritykina TV. Comparative assessment of hypotensive, metabolic, and endothelial effects of indapamide-retard and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Kardiologiia* 2006; 46:35–39. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16858352)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Kardiologiia&title=Comparative+assessment+of+hypotensive,+metabolic,+and+endothelial+effects+of+indapamide-retard+and+hydrochlorothiazide+in+patients+with+essential+hypertension&author=AA+Semenkin&author=LA+Zhivilova&author=Z+Golevtsova&author=IA+Protskii&author=AG+Nazarov&volume=46&publication_year=2006&pages=35-39&)]

78. Brown MJ, Williams B, Morant SV, Webb DJ, Caulfield MJ, Cruickshank JK, et al. British Hypertension Society's Prevention and Treatment of Hypertension with Algorithm-based Therapy (PATHWAY) Studies Group. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4:136–147. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4728199/)][[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26489809)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Lancet+Diabetes+Endocrinol&title=Effect+of+amiloride,+or+amiloride+plus+hydrochlorothiazide,+versus+hydrochlorothiazide+on+glucose+tolerance+and+blood+pressure+(PATHWAY-3):+a+parallel-group,+double-blind+randomised+phase+4+trial&author=MJ+Brown&author=B+Williams&author=SV+Morant&author=DJ+Webb&author=MJ+Caulfield&volume=4&publication_year=2016&pages=136-147&pmid=26489809&)]

79. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Holmich LR, Friis S, Pottegard A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: a nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:673.e9–681.e9. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29217346)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Am+Acad+Dermatol&title=Hydrochlorothiazide+use+and+risk+of+nonmelanoma+skin+cancer:+a+nationwide+case-control+study+from+Denmark&author=SA+Pedersen&author=D+Gaist&author=SAJ+Schmidt&author=LR+Holmich&author=S+Friis&volume=78&publication_year=2018&pages=673.e9-681.e9&pmid=29217346&)]

80. Pottegard A, Pedersen SA, Schmidt SAJ, Holmich LR, Friis S, Gaist D. Association of hydrochlorothiazide use and risk of malignant melanoma. *JAMA Intern Med* 2018; 178:1120–1122. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6143099/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29813157)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=JAMA+Intern+Med&title=Association+of+hydrochlorothiazide+use+and+risk+of+malignant+melanoma&author=A+Pottegard&author=SA+Pedersen&author=SAJ+Schmidt&author=LR+Holmich&author=S+Friis&volume=178&publication_year=2018&pages=1120-1122&pmid=29813157&)]

81. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, van den Born BJ. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2015; 65:1033–1040. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25733241)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Hypertension&title=Effects+of+thiazide-type+and+thiazide-like+diuretics+on+cardiovascular+events+and+mortality:+systematic+review+and+meta-analysis&author=RH+Olde+Engberink&author=WJ+Frenkel&author=B+van+den+Bogaard&author=LM+Brewster&author=L+Vogt&volume=65&publication_year=2015&pages=1033-1040&pmid=25733241&)]

82. Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective effect of thiazide-like diuretics: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2015; 28:1453–1463. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25926533)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Am+J+Hypertens&title=Cardioprotective+effect+of+thiazide-like+diuretics:+a+meta-analysis&author=P+Chen&author=S+Chaugai&author=F+Zhao&author=DW+Wang&volume=28&publication_year=2015&pages=1453-1463&pmid=25926533&)]

83. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs–overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33:195–211. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25485720)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Hypertens&title=Effects+of+blood+pressure+lowering+on+outcome+incidence+in+hypertension:+4.+Effects+of+various+classes+of+antihypertensive+drugs–overview+and+meta-analyses&author=C+Thomopoulos&author=G+Parati&author=A+Zanchetti&volume=33&publication_year=2015&pages=195-211&pmid=25485720&)]

84. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012; 59:1110–1117. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22526259)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Hypertension&title=Chlorthalidone+compared+with+hydrochlorothiazide+in+reducing+cardiovascular+events:+systematic+review+and+network+meta-analyses&author=GC+Roush&author=TR+Holford&author=AK+Guddati&volume=59&publication_year=2012&pages=1110-1117&pmid=22526259&)]

85. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010; 28:1366–1372. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20574244)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Hypertens&title=Treatment+of+hypertension+in+patients+80+years+and+older:+the+lower+the+better?+A+meta-analysis+of+randomized+controlled+trials&author=T+Bejan-Angoulvant&author=M+Saadatian-Elahi&author=JM+Wright&author=EB+Schron&author=LH+Lindholm&volume=28&publication_year=2010&pages=1366-1372&pmid=20574244&)]

86. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95:29–35. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15619390)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Am+J+Cardiol&title=Long-term+effect+of+diuretic-based+therapy+on+fatal+outcomes+in+subjects+with+isolated+systolic+hypertension+with+and+without+diabetes&author=JB+Kostis&author=AC+Wilson&author=RS+Freudenberger&author=NM+Cosgrove&author=SL+Pressel&volume=95&publication_year=2005&pages=29-35&pmid=15619390&)]

87. Hallab M, Gallois Y, Chatellier G, Rohmer V, Fressinaud P, Marre M. Comparison of reduction in microalbuminuria by enalapril and hydrochlorothiazide in normotensive patients with insulin dependent diabetes. *BMJ* 1993; 306:175–182. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1676594/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8443481)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=BMJ&title=Comparison+of+reduction+in+microalbuminuria+by+enalapril+and+hydrochlorothiazide+in+normotensive+patients+with+insulin+dependent+diabetes&author=M+Hallab&author=Y+Gallois&author=G+Chatellier&author=V+Rohmer&author=P+Fressinaud&volume=306&publication_year=1993&pages=175-182&pmid=8443481&)]

88. Stornello M, Valvo EV, Scapellato L. Comparative effects of enalapril, atenolol and chlorthalidone on blood pressure and kidney function of diabetic patients affected by arterial hypertension and persistent proteinuria. *Nephron* 1991; 58:52–57. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1857482)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Nephron&title=Comparative+effects+of+enalapril,+atenolol+and+chlorthalidone+on+blood+pressure+and+kidney+function+of+diabetic+patients+affected+by+arterial+hypertension+and+persistent+proteinuria&author=M+Stornello&author=EV+Valvo&author=L+Scapellato&volume=58&publication_year=1991&pages=52-57&pmid=1857482&)]

89. Wang S, Li J, Zhou X, Liu K, Zhang X, Meng Q, et al. Comparison between the effects of hydrochlorothiazide and indapamide on the kidney in hypertensive patients inadequately controlled with losartan. *J Hum Hypertens* 2017; 31:848–854. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28703124)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Hum+Hypertens&title=Comparison+between+the+effects+of+hydrochlorothiazide+and+indapamide+on+the+kidney+in+hypertensive+patients+inadequately+controlled+with+losartan&author=S+Wang&author=J+Li&author=X+Zhou&author=K+Liu&author=X+Zhang&volume=31&publication_year=2017&pages=848-854&pmid=28703124&)]

90. Vinereanu D, Dulgheru R, Magda S, Dragoi Galrinho R, Florescu M, Cinteza M, et al. The effect of indapamide versus hydrochlorothiazide on ventricular and arterial function in patients with hypertension and diabetes: results of a randomized trial. *Am Heart J* 2014; 168:446–456. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25262253)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Am+Heart+J&title=The+effect+of+indapamide+versus+hydrochlorothiazide+on+ventricular+and+arterial+function+in+patients+with+hypertension+and+diabetes:+results+of+a+randomized+trial&author=D+Vinereanu&author=R+Dulgheru&author=S+Magda&author=R+Dragoi+Galrinho&author=M+Florescu&volume=168&publication_year=2014&pages=446-456&pmid=25262253&)]

91. Senior R, Imbs JL, Bory M, Amabile G, Denis B, Zannad F, et al. Indapamide reduces hypertensive left ventricular hypertrophy: an international multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 Suppl 6:S106–S110. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7508055)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Cardiovasc+Pharmacol&title=Indapamide+reduces+hypertensive+left+ventricular+hypertrophy:+an+international+multicenter+study&author=R+Senior&author=JL+Imbs&author=M+Bory&author=G+Amabile&author=B+Denis&volume=22&issue=Suppl+6&publication_year=1993&pages=S106-S110&)]

92. Roush GC, Abdelfattah R, Song S, Kostis JB, Ernst ME, Sica DA. Hydrochlorothiazide and alternative diuretics versus renin-angiotensin system inhibitors for the regression of left ventricular hypertrophy: a head-to-head meta-analysis. *J Hypertens* 2018; 36:1247–1255. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29465713)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Hypertens&title=Hydrochlorothiazide+and+alternative+diuretics+versus+renin-angiotensin+system+inhibitors+for+the+regression+of+left+ventricular+hypertrophy:+a+head-to-head+meta-analysis&author=GC+Roush&author=R+Abdelfattah&author=S+Song&author=JB+Kostis&author=ME+Ernst&volume=36&publication_year=2018&pages=1247-1255&pmid=29465713&)]

93. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19:5–13. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24243991)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Cardiovasc+Pharmacol+Ther&title=Diuretics:+a+review+and+update&author=GC+Roush&author=R+Kaur&author=ME+Ernst&volume=19&publication_year=2014&pages=5-13&pmid=24243991&)]

94. Vaughan ED, Jr, Carey RM, Peach MJ, Ackerly JA, Ayers CR. The renin response to diuretic therapy. A limitation of antihypertensive potential. *Circ Res* 1978; 42:376–381. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/624143)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Circ+Res&title=The+renin+response+to+diuretic+therapy.+A+limitation+of+antihypertensive+potential&author=ED+Vaughan&author=RM+Carey&author=MJ+Peach&author=JA+Ackerly&author=CR+Ayers&volume=42&publication_year=1978&pages=376-381&pmid=624143&)]

95. Duarte JD, Cooper-DeHoff RM. Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8:793–802. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2904515/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20528637)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Expert+Rev+Cardiovasc+Ther&title=Mechanisms+for+blood+pressure+lowering+and+metabolic+effects+of+thiazide+and+thiazide-like+diuretics&author=JD+Duarte&author=RM+Cooper-DeHoff&volume=8&publication_year=2010&pages=793-802&pmid=20528637&)]

96. Calder JA, Schachter M, Sever PS. Direct vascular actions of hydrochlorothiazide and indapamide in isolated small vessels. *Eur J Pharmacol* 1992; 220:19–26. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1425977)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Eur+J+Pharmacol&title=Direct+vascular+actions+of+hydrochlorothiazide+and+indapamide+in+isolated+small+vessels&author=JA+Calder&author=M+Schachter&author=PS+Sever&volume=220&publication_year=1992&pages=19-26&pmid=1425977&)]

97. Pickkers P, Hughes AD, Russel FG, Thien T, Smits P. Thiazide-induced vasodilation in humans is mediated by potassium channel activation. *Hypertension* 1998; 32:1071–1076. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9856976)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Hypertension&title=Thiazide-induced+vasodilation+in+humans+is+mediated+by+potassium+channel+activation&author=P+Pickkers&author=AD+Hughes&author=FG+Russel&author=T+Thien&author=P+Smits&volume=32&publication_year=1998&pages=1071-1076&pmid=9856976&)]

98. Zhu Z, Zhu S, Liu D, Cao T, Wang L, Tepel M. Thiazide-like diuretics attenuate agonist-induced vasoconstriction by calcium desensitization linked to Rho kinase. *Hypertension* 2005; 45:233–239. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15611360)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Hypertension&title=Thiazide-like+diuretics+attenuate+agonist-induced+vasoconstriction+by+calcium+desensitization+linked+to+Rho+kinase&author=Z+Zhu&author=S+Zhu&author=D+Liu&author=T+Cao&author=L+Wang&volume=45&publication_year=2005&pages=233-239&pmid=15611360&)]

99. Mironneau J, Savineau JP, Mironneau C. Compared effects of indapamide, hydrochlorothiazide and chlorthalidone on electrical and mechanical activities in vascular smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 1981; 75:109–113. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7318900)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Eur+J+Pharmacol&title=Compared+effects+of+indapamide,+hydrochlorothiazide+and+chlorthalidone+on+electrical+and+mechanical+activities+in+vascular+smooth+muscle&author=J+Mironneau&author=JP+Savineau&author=C+Mironneau&volume=75&publication_year=1981&pages=109-113&pmid=7318900&)]

100. Pickkers P, Garcha RS, Schachter M, Smits P, Hughes AD. Inhibition of carbonic anhydrase accounts for the direct vascular effects of hydrochlorothiazide. *Hypertension* 1999; 33:1043–1048. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10205245)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Hypertension&title=Inhibition+of+carbonic+anhydrase+accounts+for+the+direct+vascular+effects+of+hydrochlorothiazide&author=P+Pickkers&author=RS+Garcha&author=M+Schachter&author=P+Smits&author=AD+Hughes&volume=33&publication_year=1999&pages=1043-1048&pmid=10205245&)]

101. Puscas I, Coltau M, Baican M, Domuta G, Hecht A. Vasodilatory effect of diuretics is dependent on inhibition of vascular smooth muscle carbonic anhydrase by a direct mechanism of action. *Drugs Exp Clin Res* 1999; 25:271–279. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10713865)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Drugs+Exp+Clin+Res&title=Vasodilatory+effect+of+diuretics+is+dependent+on+inhibition+of+vascular+smooth+muscle+carbonic+anhydrase+by+a+direct+mechanism+of+action&author=I+Puscas&author=M+Coltau&author=M+Baican&author=G+Domuta&author=A+Hecht&volume=25&publication_year=1999&pages=271-279&pmid=10713865&)]

102. Temperini C, Cecchi A, Scozzafava A, Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors. Comparison of chlorthalidone and indapamide X-ray crystal structures in adducts with isozyme II: when three water molecules and the keto-enol tautomerism make the difference. *J Med Chem* 2009; 52:322–328. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19115843)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Med+Chem&title=Carbonic+anhydrase+inhibitors.+Comparison+of+chlorthalidone+and+indapamide+X-ray+crystal+structures+in+adducts+with+isozyme+II:+when+three+water+molecules+and+the+keto-enol+tautomerism+make+the+difference&author=C+Temperini&author=A+Cecchi&author=A+Scozzafava&author=CT+Supuran&volume=52&publication_year=2009&pages=322-328&pmid=19115843&)]

103. Temperini C, Cecchi A, Scozzafava A, Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors. Sulfonamide diuretics revisited--old leads for new applications? *Org Biomol Chem* 2008; 6:2499–2506. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18600270)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Org+Biomol+Chem&title=Carbonic+anhydrase+inhibitors.+Sulfonamide+diuretics+revisited--old+leads+for+new+applications?&author=C+Temperini&author=A+Cecchi&author=A+Scozzafava&author=CT+Supuran&volume=6&publication_year=2008&pages=2499-2506&pmid=18600270&)]

104. LeBel M, Grose JH, Belleau LJ, Langlois S. Antihypertensive effect of indapamide with special emphasis on renal prostaglandin production. *Curr Med Res Opin* 1983; 8 Suppl 3:81–86. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6578003)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Curr+Med+Res+Opin&title=Antihypertensive+effect+of+indapamide+with+special+emphasis+on+renal+prostaglandin+production&author=M+LeBel&author=JH+Grose&author=LJ+Belleau&author=S+Langlois&volume=8&issue=Suppl+3&publication_year=1983&pages=81-86&pmid=6578003&)]

105. Blum M, Algueti A, Bauminger S, Aviram A, Ayalon D. Effect of antihypertensive drugs on plasma renin activity and urinary excretion of prostaglandin E2. *Prostaglandins Med* 1981; 7:261–266. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7031725)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Prostaglandins+Med&title=Effect+of+antihypertensive+drugs+on+plasma+renin+activity+and+urinary+excretion+of+prostaglandin+E2&author=M+Blum&author=A+Algueti&author=S+Bauminger&author=A+Aviram&author=D+Ayalon&volume=7&publication_year=1981&pages=261-266&pmid=7031725&)]

106. Woodman R, Brown C, Lockette W. Chlorthalidone decreases platelet aggregation and vascular permeability and promotes angiogenesis. *Hypertension* 2010; 56:463–470. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20625077)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Hypertension&title=Chlorthalidone+decreases+platelet+aggregation+and+vascular+permeability+and+promotes+angiogenesis&author=R+Woodman&author=C+Brown&author=W+Lockette&volume=56&publication_year=2010&pages=463-470&pmid=20625077&)]

107. Zhou MS, Schulman IH, Jaimes EA, Raij L. Thiazide diuretics, endothelial function, and vascular oxidative stress. *J Hypertens* 2008; 26:494–500. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18300860)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Hypertens&title=Thiazide+diuretics,+endothelial+function,+and+vascular+oxidative+stress&author=MS+Zhou&author=IH+Schulman&author=EA+Jaimes&author=L+Raij&volume=26&publication_year=2008&pages=494-500&pmid=18300860&)]

108. Vergely C, Walker MK, Zeller M, Rademakers JR, Maupoil V, Schiavi P, et al. Antioxidant properties of indapamide, 5-OH indapamide and hydrochlorothiazide evaluated by oxygen-radical absorbing capacity and electron paramagnetic resonance. *Mol Cell Biochem* 1998; 178:151–155. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9546594)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Mol+Cell+Biochem&title=Antioxidant+properties+of+indapamide,+5-OH+indapamide+and+hydrochlorothiazide+evaluated+by+oxygen-radical+absorbing+capacity+and+electron+paramagnetic+resonance&author=C+Vergely&author=MK+Walker&author=M+Zeller&author=JR+Rademakers&author=V+Maupoil&volume=178&publication_year=1998&pages=151-155&pmid=9546594&)]

109. Ma F, Lin F, Chen C, Cheng J, Zeldin DC, Wang Y, Wang DW. Indapamide lowers blood pressure by increasing production of epoxyeicosatrienoic acids in the kidney. *Mol Pharmacol* 2013; 84:286–295. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3716319/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23729436)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Mol+Pharmacol&title=Indapamide+lowers+blood+pressure+by+increasing+production+of+epoxyeicosatrienoic+acids+in+the+kidney&author=F+Ma&author=F+Lin&author=C+Chen&author=J+Cheng&author=DC+Zeldin&volume=84&publication_year=2013&pages=286-295&pmid=23729436&)]

110. Rendu F, Bachelot C, Molle D, Caen J, Guez D. Indapamide inhibits human platelet aggregation in vitro: comparison with hydrochlorothiazide. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 Suppl 6:S57–S63. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7508063)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Cardiovasc+Pharmacol&title=Indapamide+inhibits+human+platelet+aggregation+in+vitro:+comparison+with+hydrochlorothiazide&author=F+Rendu&author=C+Bachelot&author=D+Molle&author=J+Caen&author=D+Guez&volume=22&issue=Suppl+6&publication_year=1993&pages=S57-S63&)]

111. DiNicolantonio JJ. Hydrochlorothiazide: is it a wise choice? *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13:807–814. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22424420)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Expert+Opin+Pharmacother&title=Hydrochlorothiazide:+is+it+a+wise+choice?&author=JJ+DiNicolantonio&volume=13&publication_year=2012&pages=807-814&pmid=22424420&)]

112. Thuillez C, Richard V. Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens* 2005; 19 Suppl 1:S21–S25. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16075029)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Hum+Hypertens&title=Targeting+endothelial+dysfunction+in+hypertensive+subjects&author=C+Thuillez&author=V+Richard&volume=19&issue=Suppl+1&publication_year=2005&pages=S21-S25&pmid=16075029&)]