

Indapamide SR so với Candesartan và Amlodipine trong điều trị tăng huyết áp: Nghiên cứu X-CELLENT

Gerard London, Rolland Schmieder, Carlos Calvo, and Rolland Asmar

Bối cảnh: Việc giảm huyết áp tâm thu mang lại lợi ích lớn cho bệnh nhân bị tăng huyết áp tâm thu đơn độc, nhưng việc giảm huyết áp tâm trương thấp hơn so với mức bình thường có thể gây hại về mặt nguy cơ tim mạch. Do đó, tác động của các loại thuốc khác nhau lên huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và hiệu áp (PP - pulse pressure) là những yếu tố cần quan tâm.

Phương pháp: Nghiên cứu X-CELLENT (Natrilix SR so với Candesartan và Amlodipine trong việc giảm huyết áp tâm thu ở bệnh nhân tăng huyết áp) là một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi và đối chứng giả dược so sánh tác dụng của ba loại thuốc lên các chỉ số huyết áp. Những bệnh nhân bị tăng kết hợp huyết áp tâm thu - tâm trương hoặc tăng huyết áp tâm thu đơn độc (n = 1758) được điều trị bằng indapamide (1,5 mg) dạng phóng thích kéo dài (SR), candesartan (8 mg), amlodipine (5 mg) hoặc giả dược, uống một lần mỗi ngày trong vòng 12 tuần.

Kết quả: So với giả dược, tất cả các thuốc hạ áp đều làm giảm đáng kể các chỉ số huyết áp ($P < 0,001$). Đối với những bệnh nhân bị tăng huyết áp tâm thu đơn độc (n = 388), ba thuốc

điều trị đều làm giảm đáng kể huyết áp tâm thu, nhưng chỉ có indapamide SR không làm thay đổi huyết áp tâm trương và do đó làm giảm đáng kể hiệu áp so với giả dược ($P = 0,005$). Trong một nghiên cứu phụ trợ sử dụng theo dõi huyết áp lưu động (n= 576), cả ba thuốc đều làm giảm đáng kể các chỉ số huyết áp trong vòng 24 giờ so với giả dược. Những thay đổi về huyết áp tâm thu và hiệu áp tương tự nhau giữa ba thuốc, nhưng mức giảm huyết áp tâm trương nhỏ hơn đáng kể và do đó có lợi hơn với indapamide SR so với candesartan ($P = 0,039$). Ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp tâm thu đơn độc (n = 106), indapamide SR làm giảm huyết áp tâm thu 24 giờ đáng kể hơn amlodipine ($P = 0,037$) và chỉ có indapamide SR làm giảm hiệu áp 24 giờ đáng kể so với giả dược ($P = 0,03$). Cả ba loại thuốc đều được dung nạp tốt.

Kết luận: Với đặc tính hạ áp chuyên biệt, indapamide tác dụng kéo dài dường như có lợi ích cao hơn so với candesartan hoặc amlodipine.

Từ khóa: Indapamide SR, candesartan, amlodipine, hypertension

Đặt vấn đề

Tăng huyết áp đã được xác định rõ ràng là một yếu tố nguy cơ quan trọng đối với các bệnh tim mạch,¹ và việc giảm huyết áp đã được chứng minh là giúp giảm nguy cơ xảy ra các biến cố tim mạch và đột quy.^{2,3} Mối liên hệ giữa huyết áp và nguy cơ tim mạch được mô tả là liên tục và độc lập.⁴ Tuy nhiên, mối liên hệ giữa nguy cơ và các chỉ số khác nhau của huyết áp, bao gồm huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và hiệu áp (PP - pulse pressure) đã là chủ đề được

hiều nghiên cứu quan tâm. Trước đây, chỉ có huyết áp tâm trương được coi là yếu tố nguy cơ, nhưng các nghiên cứu gần đây đã nhấn mạnh tầm quan trọng của huyết áp tâm thu,^{5,6} và PP đã trở thành một yếu tố nguy cơ tim mạch độc lập ở cả những người có và không có tăng huyết áp.

Vai trò của các chỉ số khác nhau của huyết áp đã trở nên rõ ràng hơn khi chúng ta hiểu rõ hơn về sự thay đổi của chúng theo tuổi tác. Huyết áp tâm thu thường tăng đều đặn trong suốt cuộc đời người trưởng thành. Huyết áp tâm trương

có xu hướng tăng sớm rồi giảm muộn, với sự chuyển tiếp diễn ra vào khoảng 50 đến 60 tuổi.^{10,11} Do đó, hiệu áp tăng rõ rệt ở giai đoạn sau của cuộc đời, và tăng huyết áp tâm thu đơn độc (ISH - isolated systolic hypertension) trở thành dạng tăng huyết áp phổ biến ở người trên 60 tuổi.¹² Những thay đổi này đi kèm với sự thay đổi liên quan đến tuổi tác từ tăng huyết áp tâm trương sang tăng huyết áp tâm thu và cuối cùng là PP cao như là yếu tố dự báo chính của nguy cơ mắc bệnh mạch vành (CHD - coronary heart disease).¹³

Điều quan trọng là từ 60 tuổi, huyết áp tâm trương có mối liên hệ ngược với nguy cơ mắc bệnh mạch vành. Ở người trung niên và cao tuổi, với cùng một mức huyết áp tâm thu, những người có huyết áp tâm trương thấp hơn lại có nguy cơ mắc bệnh mạch vành và tử vong cao hơn.^{7,14} Trong một phân tích tổng hợp các thử nghiệm về kết quả điều trị ở bệnh nhân tăng huyết áp tâm thu đơn độc, lợi ích của việc điều trị chủ yếu là nhờ vào việc giảm huyết áp tâm thu hơn là huyết áp tâm trương.^{1,14} Hơn nữa, trong chương trình Tăng huyết áp tâm thu ở Người cao tuổi (SHEP - Systolic Hypertension in the Elderly Program), việc giảm 5 mm Hg huyết áp tâm trương có liên quan đến việc gia tăng đáng kể nguy cơ đột quỵ và bệnh tim mạch.¹⁵ Hơn nữa, các thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu dịch tễ học đã chỉ ra rằng việc kiểm soát huyết áp tâm thu khó đạt được hơn so với kiểm soát huyết áp tâm trương.¹⁶

Các thuốc hạ áp có thể có những tác động khác nhau lên các chỉ số huyết áp. Các thuốc nhắm vào huyết áp tâm thu có thể đặc biệt hữu ích trong việc cải thiện tỷ lệ kiểm soát huyết áp và giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do tăng huyết áp tâm thu.¹⁷

Nghiên cứu X-CELLENT (NatriliX SR so với CandEartan và amLodipine trong việc giảm huyết áp tâm thu ở bệnh nhân tăng huyết áp) đã so sánh tác dụng của indapamide (1,5 mg) dạng phóng thích kéo dài (NatriliX SR, Servier, Pháp), một loại thuốc lợi tiểu thiazide, lên huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và hiệu

áp với candesartan, một thuốc ức chế thụ thể angiotensin II, và amlodipine, một thuốc chẹn kênh calci dihydropyridine tác dụng kéo dài, ở những bệnh nhân có tăng kết hợp huyết áp tâm thu-tâm trương hoặc tăng huyết áp tâm thu đơn độc. Các kết quả của nghiên cứu X-CELLENT được báo cáo trong bài viết này.

Phương pháp

Bệnh nhân

Bệnh nhân là người bệnh ngoại trú nam và nữ, tuổi từ 40 đến 80, bị tăng huyết áp vô căn, có huyết áp tâm thu từ ≥ 150 đến <180 mmHg và huyết áp tâm trương từ ≥ 95 đến <110 mmHg hoặc huyết áp tâm thu từ ≥ 160 đến <180 mmHg và huyết áp tâm trương < 90 mmHg. Bệnh nhân không có biến chứng tim mạch lớn liên quan đến tăng huyết áp khi đưa vào nghiên cứu. Đặc biệt, bệnh nhân có tiền sử bệnh động mạch vành, suy tim, đột quỵ hoặc thiếu máu cục bộ thoáng qua, phì đại thất trái, đái tháo đường (típ 1 hoặc típ 2) và suy thận không được đưa vào nghiên cứu.

Thuốc hạ lipid, thuốc tăng acid uric niệu và aspirin liều thấp (<350 mg/ngày) được phép sử dụng; các phương pháp điều trị khác có thể ảnh hưởng đến huyết áp không được phép sử dụng.

Thiết kế nghiên cứu

Đây là một nghiên cứu đa trung tâm, đa quốc gia, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược với bốn nhóm điều trị song song. Sau 4 tuần lựa chọn và giai đoạn ban đầu với giả dược, bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào các nhóm nhận giả dược, indapamide (1,5 mg) giải phóng kéo dài (SR), candesartan (8 mg) hoặc amlodipine (5 mg), tất cả đều được sử dụng một lần mỗi ngày vào buổi sáng. Do liều indapamide không thể tăng lên, không có sự điều chỉnh liều hoặc kết hợp nào được phép trong quá trình nghiên cứu, bệnh nhân có huyết áp không kiểm soát được (huyết áp tâm trương hoặc huyết áp tâm thu $\geq 109/179$ mmHg) hoặc dung nạp điều trị kém đã phải rút khỏi nghiên cứu. Liều dùng của candesartan và amlodipine được chọn dựa theo hướng dẫn của các tài liệu

liên quan để bắt đầu điều trị hạ áp. Thời gian điều trị là 12 tuần, với các lần thăm khám và đo huyết áp tại thời điểm ngẫu nhiên (tuần 0 (W0), tuần 4 (W4), và tuần 12 (W12)).

Hiệu quả điều trị được đánh giá bằng cách đo huyết áp tại phòng khám bằng thiết bị tự động đã được kiểm chứng, Omron 705CP.^{18,19} Huyết áp được đo ở tư thế nằm sau khi bệnh nhân nghỉ ngơi 10 phút, sử dụng cỡ băng quấn phù hợp, vào buổi sáng trước khi dùng thuốc (tức là vào thời điểm tác dụng thuốc thấp nhất). Mỗi lần đo được thực hiện ba lần, cách nhau 1 phút, và giá trị trung bình được sử dụng cho phân tích. Đối với mỗi bệnh nhân, các lần đo đều được thực hiện bằng cùng một thiết bị trên cùng một cánh tay và bởi cùng một nhà nghiên cứu.

Tính an toàn và mức độ chấp nhận (acceptability) được đánh giá thông qua các tác dụng phụ được báo cáo tại mỗi lần thăm khám, các dấu hiệu lâm sàng bao gồm cân nặng, nhịp tim và các xét nghiệm (đầy đủ vào tuần 0 và tuần 12, đơn giản vào tuần 4). Sự tuân thủ điều trị được đánh giá thông qua việc hỏi trực tiếp và đếm viên thuốc, viên nang tại mỗi lần thăm khám.

Một nhóm bệnh nhân đã tham gia vào nghiên cứu phụ trợ theo dõi huyết áp lưu động (ABPM - ambulatory BP monitoring). ABPM được thực hiện trong 25 giờ, 4 (\pm 3) ngày trước các lần thăm khám W0 và W12 và tuân theo khuyến nghị của Hiệp hội Tăng huyết áp Châu Âu.

Nghiên cứu được phê duyệt bởi các Ủy ban Đạo đức có thẩm quyền ở mỗi quốc gia và tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều đã ký giấy đồng ý bằng văn bản.

Phân tích thống kê

Tiêu chí chính để đánh giá hiệu quả là sự thay đổi của huyết áp tâm thu được đo tại phòng khám bằng thiết bị Omron. Các tiêu chí hiệu quả phụ bao gồm sự thay đổi của huyết áp tâm trương và áp lực mạch (PP). Một tiêu chí phụ khác là số lượng bệnh nhân đáp ứng điều trị, được định nghĩa là những bệnh nhân có huyết áp dưới 140/90 mmHg hoặc có mức giảm huyết áp tâm thu \geq 20 mm Hg hoặc giảm huyết áp tâm trương \geq 10 mm Hg trong nhóm dân số chính. Tất cả các thay đổi về huyết áp được đo từ lúc bắt đầu (W0) đến lúc cuối cùng (W12 hoặc giá trị cuối cùng có được). Phân tích được thực hiện trong nhóm "intention-to-treat" (phân tích theo ý định điều trị), bao gồm tất cả các bệnh nhân được phân ngẫu nhiên và đã nhận ít nhất một liều thuốc thử nghiệm, đồng thời có giá trị huyết áp tâm thu ban đầu. Một phân tích phân nhóm đã được định trước được thực hiện trên nhóm bệnh nhân bị tăng huyết áp tâm thu đơn độc (ISH - huyết áp tâm thu $>$ 140 mmHg và huyết áp tâm trương $<$ 90 mmHg) tại thời điểm ban đầu. Tập dữ liệu an toàn bao gồm tất cả các bệnh nhân đã nhận ít nhất một liều thuốc thử nghiệm.

Phân tích thống kê chính là so sánh indapamide SR với candesartan và amlodipine về huyết áp tâm thu, sử dụng phương pháp phân tích hiệp phương sai một chiều (one-way analysis of covariance), trong đó điều trị là yếu tố cố định và giá trị ban đầu là biến đồng biến. Các so sánh từng cặp được thực hiện bằng phép thử Dunnett, với indapamide SR là nhóm đối chứng. Trong phân tích thứ cấp, ba thuốc điều trị được so sánh với giả dược, sử dụng cùng phương pháp, với giả dược là nhóm đối chứng trong các so sánh từng cặp. Ngưỡng α là 5% cho tất cả các phân tích (hai phía). Kích thước mẫu có độ mạnh $\beta = 83\%$ để phát hiện sự khác biệt 3 mmHg.

Bảng 1a. Đặc điểm nhân khẩu học và lâm sàng của dân số theo ý định điều trị (Intention-to-Treat Population) trong nghiên cứu X-CELLENT.*

Indapamide SR	Candesartan	Amlodipine	Giả dược
---------------	-------------	------------	----------

Dân số nghiên cứu chính (N = 1758)				
	n = 440	n = 435	n = 444	n = 439
Tuổi, năm	58.4 ± 10.3	59.4 ± 10.3	58.9 ± 9.9	59.0 ± 10.1
Nam, n (%)	219 (49.8)	224 (51.5)	230 (51.8)	217 (49.4)
Người da trắng, n (%)	429 (97.5)	425 (97.7)	431 (97.1)	435 (99.1)
Chỉ số khối cơ thể, kg/m ²	27.0 ± 3.1	27.1 ± 3.2	26.8 ± 3.2	26.8 ± 3.1
Người hút thuốc hiện tại, n (%)	70 (15.9)	58 (13.3)	62 (14.0)	62 (14.1)
Thời gian bị tăng huyết áp, tháng	66.0 ± 75.1	58.5 ± 67.4	66.4 ± 72.3	61.8 ± 69.3
Thuốc hạ áp trước đây, n (%)	263 (59.8)	264 (60.7)	279 (62.8)	259 (59.0)
Bệnh nhân bị tăng huyết áp tâm thu đơn độc (N = 388)				
	n = 96	n = 94	n = 100	n = 98
Tuổi, năm	63.5 ± 10.0	64.0 ± 9.9	64.4 ± 9.0	63.9 ± 9.7
Nam, n (%)	42 (43.8)	40 (42.6)	48 (48.0)	34 (34.7)
Người da trắng, n (%)	93 (96.9)	93 (98.9)	100 (100)	98 (100)

* Giá trị được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn (SD), trừ khi có ghi chú khác.

Kết quả

Nghiên cứu chính

Nghiên cứu được thực hiện tại 392 trung tâm ở ba quốc gia. Tổng cộng có 1762 bệnh nhân (50,7% nam giới) được phân ngẫu nhiên, với độ tuổi trung bình là 58,9 ± 10,1 năm. Dân số theo ý định điều trị (Intention-to-Treat Population) bao gồm 1758 bệnh nhân, các đặc điểm của họ được trình bày trong Bảng 1a. Phần lớn bệnh nhân là người da trắng (97,8%), thời gian trung bình mắc tăng huyết áp là 63,2 ± 71,1 tháng, và hầu hết bệnh nhân (60,6%) đã từng sử dụng thuốc hạ áp trước đó. Bốn nhóm điều trị có sự tương đồng tốt ở thời điểm ban đầu về các đặc điểm lâm sàng, sinh học cũng như các yếu tố nguy cơ tim mạch. Phân bố bệnh nhân được trình bày trong Hình 1. Những bệnh nhân bị tăng huyết áp tâm thu đơn độc (ISH, n = 388) có độ tuổi trung bình cao hơn (63,9 ± 9,6 năm) và tỷ lệ nữ giới cao hơn (57,7%) so với dân số nghiên cứu chính. Trong nhóm này, các nhóm điều trị cũng có sự tương đồng tốt (Bảng 1a).

Thời gian trung bình của điều trị ngẫu nhiên là 84,0 ngày, với sự thay đổi nhỏ giữa các nhóm điều trị (dao động từ 81,9 ngày với giả dược đến 85,4 ngày với indapamide SR). Mức độ

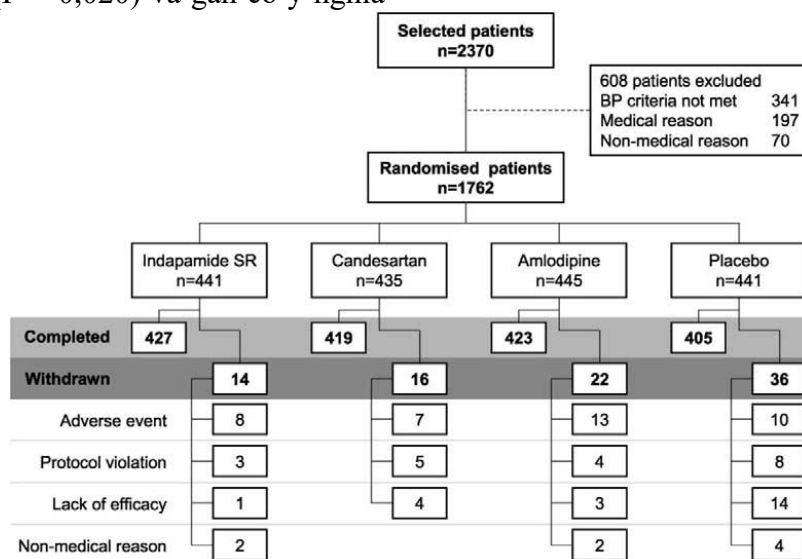
tuân thủ điều trị tổng thể là 97,5%, với sự biến thiên không đáng kể giữa các nhóm (dao động từ 97,4% với indapamide SR đến 97,6% với giả dược).

Ba nhóm điều trị với thuốc đã giảm đáng kể huyết áp tâm thu tại phòng khám, huyết áp tâm trương và hiệu áp (PP) so với giả dược ($P < 0,0001$; Bảng 2). Không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị với thuốc, mặc dù indapamide SR có xu hướng tạo ra mức giảm huyết áp tâm thu lớn hơn một chút và mức giảm huyết áp tâm trương nhỏ hơn một chút so với candesartan hoặc amlodipine. Do đó, indapamide SR có xu hướng giảm PP nhiều hơn so với các thuốc điều trị khác, sự khác biệt này gần như có ý nghĩa so với amlodipine ($P = 0,073$). Tỷ lệ đáp ứng với các điều trị bằng thuốc cao hơn đáng kể (60,7%, 59,1% và 61,0% lần lượt với indapamide SR, candesartan và amlodipine) so với giả dược (34,9%; $P < 0,0001$).

Ở những bệnh nhân bị ISH, các phương pháp điều trị bằng thuốc cho thấy hiệu quả tương tự và đáng kể trong việc giảm huyết áp tâm thu (Bảng 3), và mức giảm huyết áp tâm thu tương tự như ở dân số nghiên cứu chính. Tuy nhiên, có sự khác biệt đáng kể giữa các thuốc điều trị

về ảnh hưởng của chúng lên huyết áp tâm trương ở bệnh nhân ISH. Không có thay đổi đáng kể về huyết áp tâm trương với indapamide SR, trong khi candesartan và amlodipine giảm huyết áp tâm trương đáng kể so với giả dược ($P = 0,018$ và $P = 0,004$, tương ứng). Sự khác biệt giữa indapamide SR và các thuốc khác về thay đổi huyết áp tâm trương có ý nghĩa thống kê đối với amlodipine ($P = 0,020$) và gần có ý nghĩa

thống kê đối với candesartan ($P = 0,067$). Hơn nữa, indapamide SR làm giảm đáng kể PP so với giả dược ($P = 0,005$), trong khi cả candesartan và amlodipine đều không làm giảm PP ($P = 0,232$ và $P = 0,505$, tương ứng). Một lần nữa, sự khác biệt về mức giảm PP giữa indapamide SR và amlodipine cho thấy một xu hướng rõ ràng ($P = 0,081$).



Hình 1. Sơ đồ phân bố bệnh nhân trong thử nghiệm X-CELLENT

Bảng 1b. Đặc điểm nhân khẩu của dân số theo ý định điều trị (Intention-to-Treat Population) trong nghiên cứu cứu phụ trợ theo dõi huyết áp lưu động X-CELLENT (N = 576).*

	Indapamide SR n = 145	Candesartan n = 142	Amlodipine n = 150	Giả dược n = 139
Dân số nghiên cứu chính (N = 576)				
Tuổi, năm	58,5 ± 10,1	59,0 ± 10,1	59,3 ± 10,1	58,8 ± 10,1
Nam giới, n (%)	75 (51,7)	57 (40,1)	84 (56,0)	68 (48,9)
Người da trắng, n (%)	140 (96,6)	139 (97,9)	144 (96,0)	138 (99,3)
Bệnh nhân bị tăng huyết áp tâm thu đơn độc (N = 106)				
Tuổi, năm	65,5 ± 7,7	65,9 ± 8,3	66,2 ± 8,0	63,4 ± 10,2
Nam giới, n (%)	15 (48,4)	6 (30,0)	20 (60,6)	5 (22,7)
Người da trắng, n (%)	31 (100)	20 (100)	33 (100)	22 (100)

* Giá trị được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn (SD), trừ khi có ghi chú khác.

Bảng 2. Thay đổi huyết áp phòng khám được đo bằng Thiết bị Omron 705CP, theo nhóm điều trị (N = 1758)

	Indapamide SR n = 440	Candesartan n = 435	Amlodipine n = 444	Placebo n = 439
--	--------------------------	------------------------	-----------------------	--------------------

Huyết áp tâm thu (SBP) (mmHg)				
Ban đầu	164,4 ± 8,4	164,2 ± 8,4	164,6 ± 8,4	164,6 ± 8,5
Thay đổi so với ban đầu	-16,7 ± 16,1	-15,9 ± 16,7	-16,2 ± 16,0	-7,3 ± 16,8
Khác biệt so với giả dược [95% CI]	-9,5 [-12,0;-6,9]	-8,7 [-11,3;-6,2]	-8,9 [-11,4;-6,4]	
P-value	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	
Khác biệt so với indapamide SR [95% CI]		-0,73 [-3,1;1,7]	-0,56 [-2,9;1,8]	
P-value		0,721	0,821	
Huyết áp tâm trương (DBP) (mmHg)				
Ban đầu	96,5 ± 8,4	96,7 ± 7,9	97,1 ± 8,5	96,3 ± 8,7
Thay đổi so với ban đầu	-7,4 ± 10,4	-8,3 ± 9,5	-8,9 ± 10,3	-3,5 ± 10,6
Khác biệt so với giả dược [95% CI]	-3,8 [-5,3;-2,4]	-4,6 [-6,0;-3,1]	-5,0 [-6,4;-3,5]	
P-value	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	
Khác biệt so với indapamide SR [95% CI]		-0,72 [-0,7;2,1]	1,11 [-0,3;2,5]	
P-value		0,397	0,127	
Hiệu áp (PP) (mmHg)				
Ban đầu	67,9 ± 12,1	67,5 ± 11,7	67,5 ± 12,3	68,3 ± 12,1
Thay đổi so với ban đầu	-9,3 ± 13,9	-7,6 ± 13,5	-7,3 ± 13,4	-3,8 ± 14,0
Khác biệt so với giả dược [95% CI]	-5,6 [-7,6;-3,7]	-4,2 [-6,1;-2,2]	-3,9 [-5,9;-1,9]	
P-value	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	
Khác biệt so với indapamide SR [95% CI]		-1,47 [-3,3;0,4]	-1,73 [-3,6;0,1]	
P-value		0,146	0,073	

Bảng 3. Thay đổi huyết áp phòng khám được đo bằng Thiết bị Omron 705CP, ở bệnh nhân tăng huyết áp tâm thu đơn độc tại thời điểm ban đầu, theo nhóm điều trị (N = 388)

	Indapamide SR (n = 96)	Candesartan (n = 94)	Amlodipine (n = 100)	Giả dược (n = 98)
Huyết áp tâm thu (SBP) (mmHg)				
Ban đầu	166.0 ± 6.4	165.9 ± 6.2	166.9 ± 6.8	165.3 ± 6.6
Thay đổi so với ban đầu	-16.9 ± 16.7	-16.3 ± 18.4	-16.2 ± 18.5	-9.1 ± 15.7
Khác biệt so với giả dược [95% CI]	-7.4 [-13.2; -1.6]	-6.9 [-12.7; -1.1]	-6.24 [-12.0; -0.5]	
P-value	0.007	0.015	0.028	
Khác biệt so với Indapamide SR [95% CI]		-0.51 [-6.0; 5.0]	-1.15 [-6.6; 4.2]	
P-value		0.969	0.850	

Huyết áp tâm trương (DBP) (mmHg)				
Ban đầu	83.5 ± 4.9	84.5 ± 4.3	84.3 ± 5.1	82.7 ± 5.0
Thay đổi so với ban đầu	0.5 ± 7.6	-2.6 ± 9.1	-3.0 ± 9.2	1.7 ± 8.3
Khác biệt so với giả dược [95% CI]	-0.7 [-3.5; 2.0]	-3.2 [-6.0; -0.4]	-3.7 [-6.4; -1.0]	
P-value	0.859	0.018	0.004	
Khác biệt so với Indapamide SR [95% CI]		2.45 [-0.1; 5.0]	2.96 [0.4; 5.5]	
P-value		0.067	0.020	
Hiệu áp (PP) (mmHg)				
Ban đầu	82.5 ± 8.4	81.4 ± 7.4	82.6 ± 8.2	82.6 ± 8.2
Thay đổi so với ban đầu	-17.4 ± 15.2	-13.7 ± 14.9	-13.3 ± 15.0	-10.9 ± 15.0
Khác biệt so với giả dược [95% CI]	-6.6 [-11.5; -1.7]	-3.5 [-8.4; 1.5]	-2.4 [-7.3; 2.4]	
P-value	0.005	0.232	0.505	
Khác biệt so với Indapamide SR [95% CI]		-3.11 [-7.8; 1.6]	-4.17 [-8.8; 0.4]	
P-value		0.241	0.081	

Nghiên cứu phụ trợ theo dõi huyết áp lưu động

Nghiên cứu phụ trợ theo dõi huyết áp lưu động đã được thực hiện trên 576 bệnh nhân có các đặc điểm nhân khẩu học và lâm sàng tương tự với quần thể nghiên cứu chính. Các nhóm điều trị tương đồng tại thời điểm ban đầu (Bảng 1b). Cả ba thuốc điều trị đều tạo ra sự giảm đáng kể huyết áp tâm thu 24 giờ, huyết áp tâm trương và hiệu áp (PP) so với giả dược (tất cả đều có $P < 0,0001$; Bảng 4). Sự thay đổi huyết áp tâm thu và PP là tương tự nhau giữa ba phương pháp điều trị, nhưng indapamide SR gây ra sự giảm huyết áp tâm trương nhỏ hơn đáng kể so với candesartan ($P = 0,039$; Bảng 4).

Ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp tâm thu đơn độc (Bảng 5), indapamide SR đã làm giảm huyết áp tâm thu 24 giờ nhiều hơn đáng kể so với amlodipine ($P = 0,037$). Không có thuốc điều trị nào làm giảm huyết áp tâm trương 24 giờ một cách đáng kể. Indapamide SR là thuốc

điều trị duy nhất làm giảm hiệu áp 24 giờ một cách đáng kể so với giả dược ($P = 0,030$). Sự thay đổi hiệu áp 24 giờ với indapamide SR lớn hơn đáng kể so với amlodipine ($P = 0,017$).

An toàn

Cả ba loại thuốc đều được dung nạp tốt. Các tác dụng phụ chính có tỷ lệ khác biệt rõ ràng giữa các thuốc là đau đầu (phổ biến hơn ở nhóm giả dược so với các nhóm khác), phù ngoại biên và nóng bừng (phổ biến hơn ở nhóm amlodipine) (Bảng 6). Không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào liên quan đến điều trị. Hai trường hợp tử vong đã xảy ra, một do nhồi máu cơ tim trong nhóm indapamide SR và một do xuất huyết não trong nhóm amlodipine, theo đánh giá của nhà nghiên cứu thì không liên quan đến thuốc nghiên cứu.

Bảng 4. Huyết áp trung bình trong nghiên cứu phụ trợ theo dõi huyết áp lưu động (ABPM), theo nhóm điều trị (N = 576)

	Indapamide SR (n = 145)	Candesartan (n = 142)	Amlodipine (n = 150)	Giả dược (n = 139)
--	-------------------------	-----------------------	----------------------	--------------------

Huyết áp tâm thu 24 giờ (24-h SBP) (mmHg)				
Ban đầu	140.0 ± 12.0	140.3 ± 13.4	141.1 ± 13.2	140.6 ± 12.7
Thay đổi so với ban đầu	-8.0 ± 9.7	-8.9 ± 10.1	-8.0 ± 9.2	0.2 ± 9.1
Khác biệt so với giả dược [95% CI]	-8.3 [-10.8; -5.9]	-9.2 [-11.7; -6.7]	-8.0 [-10.4; -5.6]	
P-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
Khác biệt so với Indapamide SR [95% CI]		0.85 [-1.4; 3.2]	-0.34 [-2.6; 1.9]	
P-value		0.619	0.923	
Huyết áp tâm trương 24 giờ (24-h DBP) (mmHg)				
Ban đầu	84.7 ± 8.7	84.5 ± 9.7	85.4 ± 9.3	84.7 ± 9.0
Thay đổi so với ban đầu	-4.1 ± 5.6	-5.5 ± 6.1	-4.7 ± 5.8	-0.1 ± 5.7
Khác biệt so với giả dược [95% CI]	-4.0 [-5.5; -2.5]	-5.5 [-7.0; -4.0]	-4.5 [-6.0; 3.0]	
P-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
Khác biệt so với Indapamide SR [95% CI]		1.48 [0.1; 2.9]	0.49 [-0.9; 1.9]	
P-value		0.039	0.655	
Áp lực mạch 24 giờ (24-h PP) (mmHg)				
Ban đầu	55.3 ± 9.9	55.8 ± 9.5	55.7 ± 10.7	55.9 ± 10.4
Thay đổi so với ban đầu	-3.9 ± 6.5	-3.4 ± 5.2	-3.3 ± 4.9	0.2 ± 4.7
Khác biệt so với giả dược [95% CI]	-4.3 [-5.7; -2.9]	-3.7 [-5.1; -2.3]	-3.6 [-4.9; -2.2]	
P-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
Khác biệt so với Indapamide SR [95% CI]		-0.60 [-1.9; 0.7]	-0.74 [-2.0; 0.6]	
P-value		0.492	0.343	

Không có sự khác biệt đáng kể về tần suất hạ huyết áp tư thế, thay đổi cân nặng hoặc nhịp tim giữa các nhóm. Không quan sát thấy bất kỳ thay đổi bất thường nào về sinh hóa hoặc huyết học ở bất kỳ nhóm nào. Trong nhóm điều trị bằng indapamide SR, nồng độ kali huyết tương trung bình đã giảm từ $4,29 \pm 0,37$ mmol/L xuống còn $4,08 \pm 0,43$ mmol/L; chỉ có 16 bệnh nhân có nồng độ kali dưới 3,4 mmol/L, và không có trường hợp hạ kali máu nghiêm trọng nào (dưới 3,0 mmol/L) được ghi nhận. Không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm về mức đường huyết, cholesterol toàn phần, triglyceride, HDL hay LDL. Chức năng gan và thận không bị ảnh hưởng bởi bất kỳ thuốc điều trị nào.

Thảo luận

Trong nghiên cứu này, với phần lớn bệnh nhân mắc tăng huyết áp kết hợp tâm thu – tâm trương, indapamide SR đã làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương tương tự như candesartan và amlodipine. Indapamide SR có xu hướng giảm hiệu áp (PP) nhiều hơn so với các thuốc khác, nhưng chỉ gần đạt được ý nghĩa khi so sánh với amlodipine. Các tác dụng riêng biệt này đã được chứng minh với thuốc lợi tiểu thiazide, vốn làm giảm huyết áp tâm thu và hiệu áp nhiều hơn so với các thuốc hạ áp khác.^{17,20} Tuy nhiên, trong nhóm bệnh nhân mắc tăng huyết áp tâm thu đơn độc (ISH), indapamide

SR đã tạo ra kết quả khác biệt rõ rệt so với các thuốc khác. Ở bệnh nhân ISH, cả ba thuốc đều làm giảm huyết áp tâm thu tương tự nhau. Cả candesartan và amlodipine đều làm giảm đáng kể huyết áp tâm trương, nhưng indapamide SR không thay đổi giá trị huyết áp tâm trương (vốn đã ở mức bình thường) ở những bệnh nhân này. Indapamide SR cũng là thuốc duy nhất tạo ra sự giảm đáng kể hiệu áp ở bệnh nhân ISH.

Đặc tính hạ huyết áp của indapamide SR được tiết lộ trong nghiên cứu hiện tại đặc biệt đáng

chú ý khi xét đến các kết quả gần đây liên quan đến tầm quan trọng tương đối của các chỉ số khác nhau của huyết áp trong việc dự đoán nguy cơ tim mạch. Ở bệnh nhân tăng huyết áp kết hợp tâm thu – tâm trương, dạng phổ biến hơn ở những người trẻ tuổi,¹³ việc giảm một hoặc cả hai thành phần này đều giúp giảm nguy cơ tim mạch. Đối với bệnh nhân ISH (dạng phổ biến hơn ở người lớn tuổi), việc giảm huyết áp tâm thu đã được chứng minh mang lại lợi ích đáng kể,¹⁴ nhưng việc hạ huyết áp tâm trương có thể không có lợi, thậm chí có thể gây hại.^{14,15}

Bảng 5. Thay đổi huyết áp trung bình trong 24 giờ ở bệnh nhân tăng huyết áp tâm thu đơn độc, theo nhóm điều trị (N = 106)

	Indapamide SR (n = 31)	Candesartan (n = 20)	Amlodipine (n = 33)	Giả dược (n = 22)
24-h Huyết áp tâm thu (SBP) (mmHg)				
Ban đầu	138.7 ± 10.3	138.9 ± 11.7	141.4 ± 13.8	139.5 ± 13.6
Thay đổi so với ban đầu	-9.8 ± 9.2	-9.4 ± 13.3	-5.3 ± 8.2	-4.2 ± 11.5
Khác biệt so với giả dược [95% CI]	-5.9 [-12.0; 0.2]	-5.4 [-12.2; 1.4]	-0.40 [-6.4; 5.6]	
Giá trị P	0.061	0.145	0.997	
Khác biệt so với Indapamide SR [95% CI]		-0.49 [-6.4; 5.5]	-5.50 [-10.7; -0.3]	
Giá trị P		0.975	0.037	
24-h Huyết áp tâm trương (DBP) (mmHg)				
Ban đầu	79.1 ± 8.5	77.2 ± 9.4	79.2 ± 7.1	77.4 ± 7.9
Thay đổi so với ban đầu	-4.3 ± 4.6	-4.9 ± 8.0	-2.9 ± 4.3	-2.1 ± 6.8
Khác biệt so với giả dược [95% CI]	-1.59 [-4.9; 1.7]	-2.9 [-6.6; 0.8]	-0.2 [-3.5; 3.1]	
KTC 95%	[-4.9; 1.7]	[-6.6; 0.8]	[-3.5; 3.1]	
Giá trị P	0.518	0.160	0.998	
Khác biệt so với Indapamide SR [95% CI]		1.27 [-2.0; 4.5]	-1.41 [-4.2; 1.4]	
Giá trị P		0.590	0.433	
24-h Áp lực mạch (PP) (mmHg)				
Ban đầu	59.6 ± 8.5	61.7 ± 9.0	62.2 ± 11.5	62.1 ± 12.3
Thay đổi so với ban đầu	-5.5 ± 6.7	-4.5 ± 5.7	-2.4 ± 4.8	-2.2 ± 5.9
Khác biệt so với giả dược [95% CI]	-3.9 [-7.5; -0.3]	-2.5 [-6.4; 1.5]	-0.3 [-3.8; 3.3]	
Giá trị P	0.030	0.316	0.996	
Khác biệt so với Indapamide SR [95% CI]		-1.44 [-4.9; 2.1]	-3.63 [-6.7; -0.6]	

Kết quả từ nghiên cứu bổ sung ABPM phù hợp với nghiên cứu chính. Ở bệnh nhân ISH, indapamide SR là liệu pháp duy nhất làm giảm đáng kể hiệu áp suất 24 giờ. Ở những bệnh nhân này, amlodipine chỉ làm giảm nhẹ huyết áp tâm trương 24 giờ, nhưng điều này được bù đắp bằng sự giảm nhẹ huyết áp tâm thu và hiệu áp 24 giờ. Nghiên cứu ABPM cũng chỉ ra rằng cả ba thuốc đều tạo ra sự giảm huyết áp liên tục trong suốt khoảng thời gian dùng thuốc 24 giờ. Indapamide SR là công thức phóng thích chậm (sustained-release formulation) với liều thấp 1,5 mg. Sau khi dùng một liều duy nhất, công thức này cho thấy thời gian đạt nồng độ tối đa

trong huyết tương (tmax) lâu hơn nhiều và nồng độ đỉnh trong huyết tương (Cmax) thấp hơn so với công thức trước đây - indapamide phóng thích ngay lập tức (immediate-release) 2,5 mg. Sau khi dùng nhiều lần, sự dao động đỉnh – đáy trong 24 giờ thấp hơn gấp bốn lần so với công thức phóng thích ngay lập tức.²¹ Nhiều khả năng rằng công thức phóng thích chậm đã đóng góp vào hiệu quả ổn định 24 giờ được thấy trong nghiên cứu ABPM cho indapamide SR. Sự giảm huyết áp ổn định trong 24 giờ đã được chứng minh là có lợi trong việc ngăn ngừa tổn thương cơ quan đích.²²

Bảng 6. Các tác dụng phụ lâm sàng nổi bật xảy ra ở >4% bệnh nhân, hoặc ở tần suất khác nhau rõ rệt trong suốt thời gian nghiên cứu (N = 1760).*

	Indapamide SR (n = 440)	Candesartan (n = 436)	Amlodipine (n = 444)	Giả dược (n = 440)
Đau đầu	7 (1.6)	7 (1.6)	8 (1.8)	20 (4.5)
Phù ngoại biên	0 (0)	1 (0.2)	19 (4.3)	2 (0.5)
Đau lưng	6 (1.4)	9 (2.1)	6 (1.4)	7 (1.6)
Buồn nôn	3 (0.7)	3 (0.7)	8 (1.8)	1 (0.2)
Tiêu chảy	1 (0.2)	2 (0.5)	8 (1.8)	0 (0)
Cơn nóng bừng	0 (0)	0 (0)	6 (1.4)	0 (0)

*Các giá trị là số lượng (tỷ lệ %).

Các đo lường huyết áp tại phòng khám trong nghiên cứu này được thực hiện bằng thiết bị tự động, Omron 705CP. Thiết bị này đã được phê chuẩn¹⁸ và được khuyến nghị bởi Hiệp hội Tăng huyết áp Châu Âu.²³ Tương tự, đối với nghiên cứu theo dõi huyết áp 24 giờ (ABPM), chỉ những thiết bị được khuyến nghị bởi Hiệp hội Tăng huyết áp Châu Âu hoặc quốc gia mới được phép sử dụng.

Cả ba thuốc điều trị đều được dung nạp tốt. Ngoại trừ các tác dụng liên quan đến ảnh hưởng đã được dự đoán trước của thuốc lợi tiểu lên mức điện giải trong huyết tương,²⁴ indapamide SR cho thấy đặc tính tác dụng phụ tương tự với

candesartan và giả dược, và tránh được tình trạng phù ngoại vi liên quan đến amlodipine. Đặc biệt, không có sự khác biệt nào giữa các nhóm điều trị về mức đường huyết và lipid máu, như đã được chứng minh trước đó.²⁵ Liều thấp với công thức phóng thích kéo dài có thể đã giúp hạn chế mức đỉnh của thuốc, góp phần vào việc không thay đổi về mặt chuyên hóa và tác động thấp lên các thông số sinh học được quan sát với indapamide SR.²⁶

Một điểm mạnh của nghiên cứu này là sự tham gia của nhóm giả dược, cho phép diễn giải một cách đáng tin cậy mức giảm huyết áp tuyệt đối và chứng minh trực tiếp độ nhạy của thử

nghiệm. Tuy nhiên, một bất lợi của thiết kế này là các lo ngại về đạo đức khi sử dụng nhóm giả dược trong khi có các thuốc điều trị đã được chứng minh lợi ích, khiến cho bệnh nhân tăng huyết áp nặng hoặc có thêm yếu tố nguy cơ không thể tham gia. Do đó, dân số nghiên cứu tương đối trẻ (tuổi trung bình 58,9 tuổi) và chỉ một số ít bệnh nhân (22%) mắc tăng huyết áp tâm thu đơn độc (ISH). Một số khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị đã được ghi nhận trong nhóm mắc ISH. Có khả năng rằng các khác biệt đáng kể hơn nữa có thể đã được phát hiện nếu có thêm nhiều bệnh nhân mắc ISH được đưa vào nghiên cứu.

Nghiên cứu lớn gần đây về điều trị tăng huyết áp và giảm lipid để ngăn ngừa nhồi máu cơ tim (ALLHAT - Antihypertensive and LipidLowering Treatment to Prevent Heart Attack) đã xác nhận thuốc lợi tiểu là lựa chọn đầu tiên trong điều trị tăng huyết áp.²⁷ Quan điểm này được phản ánh trong các hướng dẫn gần đây của Hoa Kỳ, mô tả thuốc lợi tiểu là gần như không thể vượt qua trong các thử nghiệm lâm sàng trong việc ngăn ngừa các biến chứng tim mạch của tăng huyết áp, và khuyến nghị chúng là liệu pháp hàng đầu.⁴ Quan điểm này đã được tranh luận mạnh mẽ và không được chấp nhận rộng rãi theo các hướng dẫn của Châu Âu.²³ Tuy nhiên, cả ở Mỹ và Châu Âu, hiện nay đều thừa nhận rằng nhiều bệnh nhân tăng huyết áp sẽ cần hai đến bốn loại thuốc để kiểm soát huyết áp, và một trong số đó luôn phải là thuốc lợi tiểu. Đặc tính chuyên biệt của indapamide SR trong việc ảnh hưởng đến các chỉ số khác nhau của huyết áp có thể đặc biệt liên quan đến việc ngăn ngừa sự gia tăng của hiệu áp (PP) và sự phổ biến của ISH khi già hóa, điều mà các liệu pháp điều trị tăng huyết áp thông thường hiện tại không ngăn ngừa hiệu quả.²⁸

Quan điểm

Các hướng dẫn gần đây nhấn mạnh tầm quan trọng của việc kiểm soát huyết áp tâm thu, và ở những bệnh nhân mắc ISH, việc giảm huyết áp

tâm trương có thể không có lợi. Trong nghiên cứu này, indapamide SR đã giảm huyết áp tâm thu ở tất cả các bệnh nhân với mức độ tương tự như hai loại thuốc hạ huyết áp được sử dụng rộng rãi hiện nay là candesartan và amlodipine. Ở những bệnh nhân mắc ISH, không giống như các thuốc khác, indapamide SR duy trì huyết áp tâm trương ở những bệnh nhân có huyết áp tâm trương bình thường. Đặc tính hạ áp chuyên biệt của indapamide SR có vẻ rất đáng mong đợi trong bối cảnh các khái niệm mới nổi về giá trị tiên lượng của huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và PP và sự tiến triển của chúng theo thời gian.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin cảm ơn tất cả các nhà nghiên cứu và bệnh nhân đã tham gia nghiên cứu này. Chúng tôi rất biết ơn các giám sát viên và nhân viên của Viện Nghiên cứu Quốc tế Servier, Pháp (Tiến sĩ Luc Feldmann, Tiến sĩ Martine de Champvallins, Tiến sĩ Benoît Tallot, Corentin Le Camus, Elsa Merklings).

Danh sách các nhà nghiên cứu tham gia

Pháp: Abenhaim N, Becq JP, Beignot Devalmont P, Blanchard P, Boucher L, Boutboul S, Boye A, Brule JP, Campagne A, Chagnoux B, Churet JB, Copéré C, De La Chevasnerie A, De Sainte Lorette E, Dubourg D, El Sawy A, Etchegaray G, Faugas G, Grandmottet G, Lafont C, Lafont P, Latté T, Lejay D, Liotard F, Magnani C, Marty J, Mongin G, Musso S, Paulet C, Pineau-Valenciennes D, Rebot J, Sarfati RP, Sicard J, Spilthooren F, Taminau D.

Đức: Adler J, Brommer P, Glanz R, Kapelle A, Kaspari S, Keck M, Kombacher D, Lossow J, Mikolaiczik M, Muller O, Scherenberg R, Schmidt J, Schreckenberger A, Schumacher M, Taj A, Von Manteuffel G, Ziegenhorn H.

Tây Ban Nha: Bueno J, Cabrera Sole R, De Alvaro F, Garcia Puig J, Gil Extremera B, Honorato Perez J, Martin Hidalgo A, Martos R, Nieto J, Olivan J, Oliveras A, Romero R, Ruilope LM.

Tài liệu tham khảo

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R: Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
2. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827–838.
3. 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.
4. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P, on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring: European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821–848.
5. Black HR: The paradigm has shifted, to systolic blood pressure. *Hypertension* 1999;34:386–387.
6. Izzo JL, Levy D, Black HR: Importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension* 2000;35:1021–1024.
7. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D: Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100:354–360.
8. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, Wang JG, Fagard RH, Safar ME: Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000;160:1085–1089.
9. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L: Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998;32:560–564.
10. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D: Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension* 1995; 25:305–313.
11. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D: Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. *Circulation* 1997;96:308–315.
12. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P: Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001;37:869–874.
13. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D: Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245–1249.
14. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH: Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865–872.
15. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB: The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999;159:2004–2009.
16. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D: Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000;36:594–599.
17. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A: Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004;17:118–123.
18. O'Brien E, Mee F, Atkins N, Thomas M: Evaluation of three devices for self-measurement of blood pressure according to the revised British Hypertension Society Protocol: the Omron-705CP, Philips HP5332, and Nissei DS-175. *Blood Press Monit* 1996;1:55–61.
19. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG: Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ* 2001;322:531–536.
20. Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ: ACE inhibitors, betablockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:241–247.
21. Schiavi P, Jochemsen R, Guez D: Pharmacokinetics of sustained and immediate release formulations of indapamide after single and repeated oral administration in healthy volunteers. *Fund Clin Pharmacol* 2000;14:139–146.

22. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G: Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993;11: 1133–1137.
23. European Society of Hypertension–European Society of Cardiology Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011–1053.
24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–1252.
25. Weidmann P: Metabolic profile of indapamide sustained release in patients with hypertension. *Drug Saf* 2001;24:1155–1165.
26. Donnelly R: Clinical implications of indapamide sustained release 1.5 mg in hypertension. *Clin Pharmacokinet* 1999;37(Suppl 1):21–32.
27. ALLHAT Officers and Coordinators for the 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.
28. Mourad J-J, Blacher J, Blin P, Warzocha U, PHASTE study: Conventional antihypertensive drug therapy does not prevent the increase of pulse pressure with age. *Hypertension* 2001;38:958 – 962.

SERV-HTN-29-12-2024