

Tổng kết 10 năm kinh nghiệm sử dụng Indapamide với vai trò là một thuốc điều trị tăng huyết áp

Hiệu đính ThS.BSNT. Nguyễn Minh Kha

BM Nội Tổng Quát, ĐHY Dược TP. HCM

Khoa Nội Tim mạch, BV Chợ Rẫy

Tóm tắt

Indapamide là một thuốc hạ huyết áp hiệu quả với cơ chế tác động kép: một hoạt tính lợi tiểu hạn chế kết hợp với tác dụng chống co thắt mạch máu, dẫn đến giảm sức cản mạch máu ngoại biên. Kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy việc dùng indapamide 2.5 mg mỗi ngày một lần có thể giảm huyết áp động mạch hiệu quả ở khoảng hai phần ba bệnh nhân bị tăng huyết áp nhẹ đến trung bình và mức giảm này liên quan đến độ nặng của tăng huyết áp. Thông thường, tác dụng giảm huyết áp của indapamide xuất hiện nhanh chóng (trong vòng 1 hoặc 2 tuần) và đạt 65% mức tối đa sau 1 tháng, đạt tối đa sau 3 đến 4 tháng điều trị. Không ghi nhận hiện tượng lờn thuốc trong quá trình điều trị lâu dài, cũng như không có hội chứng cai khi ngừng thuốc. Indapamide đã được kết hợp thành công với các thuốc chẹn beta, methyl dopa và các thuốc hạ huyết áp khác, làm tăng hiệu quả đáng kể mà không gây tăng đáng kể các phản ứng phụ. Nhìn chung, thuốc được dung nạp tốt và các tác dụng phụ thường nhẹ và hiếm gặp. Có thể liên quan đến hoạt tính lợi tiểu hạn chế của thuốc ở liều 2.5 mg mỗi ngày, điều trị lâu dài hiếm khi gây ra thay đổi đáng kể trong cân bằng điện giải. Thêm vào đó, indapamide không gây ảnh hưởng xấu đến chuyển hóa carbohydrate và lipid. Indapamide là một thuốc hạ huyết áp hàng đầu hiệu quả và dung nạp tốt. Việc điều trị lâu dài không gây ra các bất thường sinh hóa - một yếu tố nguy cơ tim mạch, cho thấy một ưu điểm khác của thuốc này.

Từ khóa: Lợi tiểu, thuốc hạ áp, giảm huyết áp

INDAPAMIDE, một thuốc lợi tiểu sulfonamide mới được phát triển, đã được sử dụng ở châu Âu để điều trị tăng huyết áp vô căn từ năm 1974 và gần đây đã được giới thiệu ở Úc, Canada, Hoa Kỳ và Nhật Bản. Bài báo này đánh giá 10 năm kinh nghiệm sử dụng thuốc như một loại thuốc hạ huyết áp.

Đặc tính dược lý

Tác dụng hạ huyết áp

Indapamide, 4-chloro-N-(2-methyl-1-indoline-)-3-sulfamoylbenzamide, được chọn lọc từ một loạt các dẫn xuất indoline và isoindoline của chlorosulfamoylbenzamide, như một chất có đặc tính lợi tiểu tối thiểu và đặc tính hạ huyết áp đáng kể. Giống như các thuốc lợi tiểu khác, indapamide không có tác dụng hạ huyết áp ở động vật bình thường hoặc người khỏe mạnh¹⁻². Trong một số mô hình tăng huyết áp ở động vật, bao gồm chuột và chó tăng huyết áp do deoxycorticosterone acetate (DOCA)-saline; chuột tăng huyết áp do bệnh thận, chó và mèo; và chuột tăng huyết áp tự phát, indapamide đã cho thấy là một chất hạ huyết áp mạnh và có tác dụng kéo dài.³

Trong một nghiên cứu theo liều lượng có đối chứng giả dược ở bệnh nhân bị tăng huyết áp nhẹ đến trung bình, sau 40 tuần, hoạt tính hạ huyết áp tối đa được quan sát ở liều 2.5 mg indapamide hàng ngày (giảm trung bình huyết áp tâm trương khi đứng 16 mmHg) và không có sự gia tăng nào nữa khi dùng đến liều 5

mg hàng ngày.⁴ Ngược lại, mức giảm trung bình nồng độ kali huyết thanh là 0,4 mmol/L ở liều 2.5 mg mỗi ngày so với 0,6 mmol/L ở liều 5 mg mỗi ngày. Các kết quả này cho thấy indapamide có một đường cong tác dụng-phụ thuộc liều tương đối phẳng đối với việc giảm huyết áp, trong khi đường cong tác dụng-phụ thuộc liều cho hoạt tính lợi tiểu thì dốc hơn, xét từ sự giảm nồng độ kali huyết thanh. Kết quả với liều 2.5 mg hàng ngày đã được xác nhận trong một nghiên cứu tương tự với bệnh nhân ở tư thế nằm, cho thấy không có ảnh hưởng của tư thế đối với tác dụng hạ huyết áp của indapamide.⁵

Ngoài ra, theo dõi huyết áp động mạch trong 24 giờ cho thấy rằng liều chuẩn của indapamide, 2.5 mg mỗi ngày, cung cấp khả năng kiểm soát huyết áp trong suốt 24 giờ, do đó giúp tăng khả năng tuân thủ điều trị của bệnh nhân.⁶ Các kết quả này cho thấy rằng ở bệnh nhân tăng huyết áp, indapamide 2.5 mg mỗi ngày có hiệu quả trong việc hạ huyết áp với chỉ ảnh hưởng hạn chế lên hoạt tính lợi tiểu.

Cơ chế hoạt động kép

Hoạt tính lợi tiểu

Indapamide có các tính chất lợi tiểu phụ thuộc liều ở cả động vật và người.⁷ Các nghiên cứu ngắn hạn ở bệnh nhân tăng huyết áp chỉ ra rằng indapamide 2.5 mg mỗi ngày chỉ có hoạt tính lợi tiểu nhẹ, trong khi hiệu quả này trở nên rõ rệt ở liều 5 mg mỗi ngày.^{2,8,9} Kết quả này đã được xác nhận trong các nghiên cứu trung hạn kéo dài 10 tháng.⁴ Nhìn chung, kết quả của các nghiên cứu này cho thấy rằng ở liều 2.5 mg mỗi ngày không có ảnh hưởng đáng kể đến tổng lượng natri hoặc kali trong cơ thể và thể tích huyết tương, trong khi giảm cân, hạ kali huyết và tăng axit uric máu chỉ ở mức nhẹ. Ngược lại, hoạt tính renin huyết tương và aldosterone huyết tương tăng lên rõ rệt hơn.

Ở cả chó và người, vị trí tác dụng của hiệu quả lợi tiểu của indapamide dường như tập trung chủ yếu ở đoạn gần của ống lượn xa của nephron.^{10,11} Kết quả từ một nghiên cứu cấp tính ở các tình nguyện viên khỏe mạnh cũng như các nghiên cứu ngắn hạn ở bệnh nhân tăng huyết áp cho thấy indapamide không có ảnh hưởng đáng kể đến mức lọc cầu thận (GFR) và lưu lượng máu qua thận. Một số nghiên cứu khác gợi ý rằng indapamide có thể có thêm cơ chế tác dụng so với các thuốc lợi tiểu khác dùng như thuốc hạ huyết áp. Thứ nhất, từ các nghiên cứu so sánh trên động vật tăng huyết áp, có vẻ như indapamide, ở mức hoạt tính lợi tiểu tương đương, có tác dụng hạ huyết áp mạnh hơn so với các thuốc lợi tiểu khác. Thứ hai, ở một nhóm nhỏ bệnh nhân tăng huyết áp có suy thận nặng, không còn chức năng thận và đang chạy thận nhân tạo lâu dài, 4 tuần điều trị với indapamide 2.5 mg hàng ngày cho thấy tác dụng hạ huyết áp đáng kể không liên quan đến hoạt tính lợi tiểu.¹²

Hoạt tính chống co mạch

Các bằng chứng ngày càng tăng cho thấy, ngoài tác dụng lợi tiểu, indapamide còn có những ảnh hưởng đến mạch máu góp phần trực tiếp vào việc giảm sức cản mạch máu ngoại biên. Trong các nghiên cứu trên động vật sống, indapamide đã giảm phản ứng mạch máu gia tăng đối với các amine gây co mạch, kích thích điện và angiotensin II ở chuột tăng huyết áp³ và đã điều chỉnh phản ứng tim mạch bất thường đối với norepinephrine (và ở mức độ thấp hơn là angiotensin II) ở bệnh nhân tăng huyết áp mà không gây tăng hoạt động của hệ thần kinh adrenergic.^{1,2} Trong các nghiên cứu in vitro, indapamide làm giảm phản ứng mạch máu đối với các chất gây co mạch khác nhau theo liều lượng và tác dụng này được cho là do làm giảm vận chuyển canxi qua màng trong cơ trơn mạch máu.^{13,14}

Gần đây, vai trò tiềm năng của indapamide trong việc can thiệp vào quá trình tổng hợp các prostanoid có hoạt tính mạch máu đã được đề xuất.¹⁵ Các tác giả đã tìm thấy sự gia tăng đáng kể trong bài tiết nước tiểu của prostaglandin PGE₂, một chất gây giãn mạch và hạ huyết áp, ở bệnh nhân tăng huyết áp sau 6 tuần sử dụng indapamide 2.5 mg mỗi ngày. Phù hợp với các phát hiện này, cùng nhóm nghiên cứu cũng chỉ ra rằng indapamide có hoạt tính mạnh hơn hydrochlorothiazide (HCT), furosemide, hoặc spironolactone trong việc ức chế tổng hợp thromboxane A₂ và kích thích tổng hợp prostacyclin in vitro. Những phát hiện này hiện tại còn khó đánh giá và chắc chắn cần được nghiên cứu thêm.

Cuối cùng, một số nghiên cứu gợi ý rằng điều trị với indapamide 2.5 mg mỗi ngày trong 1 đến 2 tháng gây ra các thay đổi huyết động học tương tự như các thay đổi do giãn mạch động-tĩnh mạch. Trong các nghiên cứu này, khi đánh giá huyết động học tim mạch bằng các kỹ thuật xâm lấn (sử dụng ống thông nhiệt pha loãng) hoặc không xâm lấn (siêu âm tim hoặc đo trở kháng tim mạch), cung lượng tim và nhịp tim hầu như không thay đổi, trong khi sức cản mạch máu ngoại vi tổng thể giảm đáng kể khoảng 15%.^{16,17}

Dược động học

Phần này chỉ tóm tắt các đặc tính dược động học quan trọng nhất.^{8,18}

Có thể liên quan đến độ hòa tan cao trong lipid của indapamide, quá trình hấp thu thuốc từ đường tiêu hóa diễn ra cực kỳ nhanh chóng (trong vòng 0,5 - 1 giờ sau khi uống) và hoàn toàn. Sinh khả dụng của dạng viên nén đạt 100% và hầu như không thay đổi khi dùng cùng thức ăn hoặc thuốc kháng acid.

Indapamide phân bố rộng rãi khắp cơ thể và liên kết mạnh mẽ với một số vị trí cụ thể. Trong máu, thuốc gắn kết nhiều với hồng cầu (80%) và cụ thể là với carbonic anhydrase (98%) mà không có hoạt tính ức chế đáng kể đối với enzyme này. Trong huyết tương, thuốc gắn kết khá cao với protein huyết tương (79%). Thuốc cũng thâm nhập ở mức độ đáng kể vào thành mạch máu với sự liên kết đặc biệt với elastin. Do khả năng liên kết cao trong ngăn mạch máu, thuốc có thể tích phân bố rõ ràng tương đối thấp (± 60 L) và 40% liều dùng có mặt trong máu sau 1 giờ uống.

Sau khi uống liều đơn 2.5, 5 và 10 mg, cũng như sau khi dùng lặp lại liều 2.5 mg hàng ngày trong 15 ngày, thời gian bán thải của indapamide không thay đổi trong huyết tương khoảng 16 đến 18 giờ, cho thấy việc dùng thuốc một lần mỗi ngày là khả thi và không có thay đổi nào trong dược động học sau khi dùng lặp lại. Dữ liệu từ các liều đơn và đa liều đều cho thấy dược động học của indapamide là tuyến tính. Nồng độ ổn định trong huyết tương đạt được sau 3 đến 4 ngày kể từ khi bắt đầu điều trị và thuốc không tích lũy ở bệnh nhân tăng huyết áp có mức độ suy thận khác nhau.

Indapamide được chuyển hóa nhiều trong gan. Đường thải trừ chính là qua nước tiểu (60-70% tổng lượng hoạt tính phóng xạ được đưa vào), nhưng chỉ có 5-7% liều được bài tiết dưới dạng thuốc chưa chuyển hóa; 20-23% hoạt tính phóng xạ được thải trừ qua phân. Độ thanh thải qua thận của indapamide khoảng 5 mL/phút, chỉ chiếm dưới 10% độ thanh thải toàn thân. Những dữ liệu này tương phản rõ rệt với các thuốc lợi tiểu tham chiếu, trong đó lượng thuốc chưa chuyển hóa bài tiết qua nước tiểu thường chiếm hơn 50% liều đã dùng và độ thanh thải thận có thể đạt đến 300 mL/phút.

Người ta cho rằng độ hòa tan cao trong lipid của nhóm indoline mang lại cho indapamide khả năng liên kết đặc hiệu cao với các cấu trúc trong hệ thống tim mạch. Điều này, khác với các thuốc lợi tiểu tập trung chủ yếu trong nước tiểu, có thể giải thích một số khác biệt trong hoạt tính dược lý giữa indapamide và các thuốc lợi tiểu khác.

Hiệu quả điều trị và tính an toàn

Thuốc đơn trị trong lựa chọn đầu tay

Nhiều so sánh mù đơn và mù đôi với giả dược hoặc các thuốc hạ huyết áp khác đã cho thấy hiệu quả của indapamide khi được sử dụng đơn lẻ, được đánh giá qua việc đưa huyết áp trở về mức bình thường ở 58-71% bệnh nhân tăng huyết áp được điều trị.^{4,19-22} Khi phân tích thời gian điều trị về hiệu quả hạ huyết áp của indapamide với liều 2.5 mg mỗi ngày, rõ ràng từ các kết quả của các nghiên cứu trung hạn cho thấy tác dụng giảm huyết áp của thuốc xuất hiện nhanh chóng (trong vòng 1 hoặc 2 tuần) và ngày càng rõ rệt hơn. Thông thường, sau 1 tháng, hiệu quả của thuốc đạt 65% mức tối đa, mức này đạt được sau 3 đến 4 tháng điều trị và được duy trì suốt thời gian nghiên cứu. Khi điều trị bằng thuốc được ngừng lại và bệnh nhân tiếp tục được theo dõi trong 2 đến 4 tuần sử dụng giả dược, huyết áp từ từ trở về mức trước điều trị mà không gây ra hiện tượng tăng quá mức hoặc phản ứng dội ngược.^{12,21}

Trong các nghiên cứu so sánh với các thuốc hạ huyết áp đầu tay khác, hiệu quả của indapamide với liều 2.5 mg mỗi ngày được chứng minh là tương đương với các thuốc lợi tiểu khác (HCT 50 mg/ngày; HCT 50 mg/ngày kết hợp với amiloride 5 mg/ngày; chlorthalidone 50 mg/ngày; metolazone 2.5 mg/ngày; bendrofluzide 5 mg/ngày) và các thuốc chẹn beta (atenolol, metoprolol và pindolol), và vượt trội so với methyldopa.^{4,17,21-24} Các nghiên cứu dài hạn đã xác nhận hiệu quả của indapamide trong điều trị tăng huyết áp vô căn nhẹ đến trung bình và không phức tạp trong thời gian dài hơn (1.5-3 năm).^{21,25,26}

Tính an toàn

Indapamide 2.5 mg một lần mỗi ngày được dung nạp tốt. Tác dụng phụ hiếm và nhẹ, thường gặp nhất là suy nhược, chóng mặt, đau đầu, mệt mỏi, chuột rút cơ và rối loạn tiêu hóa, thường xảy ra trong tháng điều trị đầu tiên. Các phản ứng bất lợi khác không đặc hiệu và ít gặp. Phát ban da và rối loạn cương dương cũng được báo cáo nhưng không phổ biến.

Hạ kali huyết thanh là tác dụng phụ về sinh hóa phổ biến nhất. Khoảng 10% bệnh nhân điều trị có giá trị kali huyết thanh giảm, nhưng chỉ 1% có giá trị dưới 3 mmol/L, bất kể mức kali trước điều trị (theo thông tin kê đơn ở Canada và Hoa Kỳ). Sau khi điều trị dài hạn với indapamide 2.5 mg mỗi ngày, mức giảm trung bình của nồng độ kali huyết thanh là 0,3-0,4 mmol/L; việc bổ sung kali hiếm khi cần thiết và chỉ trong các trường hợp bệnh nhân có mức kali thấp ban đầu.

Trong quá trình điều trị dài hạn, mức acid uric trong huyết thanh đã tăng khoảng 8%, nhưng chỉ một số ít bệnh nhân bị xuất hiện bệnh gout. Chuyển hóa glucose và lipid đường như không bị ảnh hưởng đáng kể bởi indapamide, theo các kết quả về sự ổn định của nồng độ glucose trong máu và lipid huyết thanh trong suốt quá trình điều trị dài hạn.²⁵⁻²⁸

Các tác dụng phụ hiếm khi nghiêm trọng đến mức phải ngừng thuốc. Tỷ lệ bệnh nhân ngừng thuốc do không dung nạp là cực kỳ thấp; ví dụ, chỉ 1,3% trong số 1202 bệnh nhân chỉ sử dụng indapamide trong 3 tháng đã ngừng tham gia một nghiên cứu đa trung tâm ở Vương quốc Anh. Trong nghiên cứu này, cảm nhận sức khỏe chủ quan của bệnh nhân được đánh giá bằng thang đo hình ảnh. Có 55% bệnh nhân cảm thấy tốt hơn khi chỉ dùng indapamide so với điều trị trước đó và chỉ có 5% cảm thấy tệ hơn, phù hợp với tỷ lệ ngừng thuốc thấp.¹⁹

Liệu pháp kết hợp

Trong các nghiên cứu kiểm soát bằng giả dược, khi indapamide được kết hợp với các thuốc chẹn beta (atenolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, pindolol hoặc propranolol), tác dụng hạ huyết áp của hai thuốc này thường bổ sung cho nhau. Nhìn chung, sự kết hợp này được dung nạp tốt vì các tác dụng phụ không cộng dồn.^{17,24}

Các nghiên cứu trên đối tượng đặc biệt

Một số đặc tính của indapamide như một thuốc hạ huyết áp, cụ thể là tác dụng giảm huyết áp dần dần, liều dùng một lần mỗi ngày, cơ chế hoạt động bổ sung không qua thận và tác động không đáng kể đến chuyển hóa carbohydrate và lipid, làm cho nó trở thành một hợp chất thú vị về lý thuyết cho điều trị dài hạn ở người cao tuổi bị tăng huyết áp, bệnh nhân tăng huyết áp có suy thận và bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường. Thuốc cũng có thể có giá trị nhờ tác dụng lên lipid và lipoprotein huyết thanh.

Bệnh nhân tăng huyết áp cao tuổi

Điều trị tăng huyết áp ở người cao tuổi gặp nhiều khó khăn vì nhiều lý do không thể trình bày chi tiết trong phạm vi này. Nếu việc điều trị bằng thuốc là cần thiết, không nên quá mạnh mẽ và cần tránh các tác dụng phụ nghiêm trọng. Do đó, giảm huyết áp ở mức vừa phải với ít tác dụng phụ là một chiến lược chấp nhận được.

Các nghiên cứu trên bệnh nhân cao tuổi bị tăng huyết áp^{6,19} đã xác nhận rằng hiệu quả lâm sàng và tính an toàn của indapamide 2.5 mg hàng ngày trong nhóm bệnh nhân này tương tự như ở người trẻ tuổi. Cũng như ở người trưởng thành trẻ tuổi, theo dõi huyết áp động mạch trong 24 giờ ở bệnh nhân cao tuổi tăng huyết áp cho thấy huyết áp được giảm trong suốt 24 giờ với liều dùng mỗi ngày một lần. Không ghi nhận các tác dụng bất lợi trên kiểm soát phản xạ tim. Từ những nghiên cứu này, có vẻ như với tác dụng hạ huyết áp dần dần, hồ sơ tác dụng phụ thuận lợi và liều dùng đơn giản, indapamide có thể là một lựa chọn có giá trị trong điều trị bệnh nhân cao tuổi bị tăng huyết áp.

Bệnh nhân tăng huyết áp có suy thận

Các thuốc lợi tiểu thiazide thường không có hiệu quả ở bệnh nhân tăng huyết áp có giá trị GFR dưới 25 mL/phút, trong khi các thuốc lợi tiểu quai và các thuốc hạ huyết áp khác vẫn duy trì được hiệu quả ở các bệnh nhân này. Do cơ chế tác dụng bổ sung không qua thận, indapamide có thể là một lựa chọn thay thế hợp lý về mặt lý thuyết.

Trong hai nghiên cứu khác nhau,^{12,29} một số lượng nhỏ bệnh nhân tăng huyết áp có suy thận từ nhẹ đến nặng đã được điều trị từ 6 đến 8 tuần bằng indapamide 2.5 mg mỗi ngày. Thuốc đã làm giảm huyết áp đáng kể ở tất cả các nhóm bệnh nhân, bất kể mức độ suy giảm chức năng thận. Ngoài ra, ở những bệnh nhân tăng huyết áp không còn chức năng thận đang điều trị bằng phương pháp lọc máu định kỳ, việc sử dụng indapamide 2.5 mg mỗi ngày trong 4 tuần đã làm giảm huyết áp đáng kể mà không gây ra các tác dụng bất lợi trên các chỉ số sinh hóa.

Những kết quả khả quan này rất đáng chú ý, nhưng cần được xác nhận ở số lượng bệnh nhân lớn hơn trước khi có thể đưa ra kết luận về hiệu quả của indapamide ở nhóm bệnh nhân tăng huyết áp đặc biệt nhạy cảm này.

Bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường

Tác động “sai đường” của các thuốc lợi tiểu thiazide lên dung nạp glucose ở người không bị đái tháo đường và lên kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường có tăng huyết áp hiện đã được thừa nhận rộng rãi. Vì nhiều nghiên cứu không cho thấy sự khác biệt đáng kể trong mức đường huyết lúc đói ở bệnh nhân tăng huyết áp không bị đái tháo đường sau 1 đến 3 năm điều trị với indapamide, việc đánh giá trên những người đã bị đái tháo đường là rất quan trọng.²⁵⁻²⁷ Những nghiên cứu này đã xác nhận rằng không có sự thay đổi đáng kể nào trong mức đường huyết lúc đói trung bình và mức đường huyết sau ăn 2 giờ.

Lipid huyết thanh và lipoprotein

Các thuốc lợi tiểu được biết đến là có thể ảnh hưởng bất lợi đến nồng độ lipid và lipoprotein trong huyết thanh. Cụ thể, nồng độ cholesterol toàn phần và lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) cũng như triglyceride toàn phần và lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) có thể tăng lên. Vì một số chỉ số này được coi là yếu tố nguy cơ xơ vữa động mạch, nên tác động của indapamide lên lipid và lipoprotein huyết thanh đã được nghiên cứu. Weidmann và cộng sự²⁸ đã cho thấy rằng sau 6 tuần điều trị với indapamide 2.5 mg mỗi ngày, không có ảnh hưởng đáng kể nào đối với các mức lipid hoặc lipoprotein huyết thanh được nghiên cứu.

Kết luận

Qua việc đánh giá 10 năm kinh nghiệm sử dụng indapamide như một thuốc hạ huyết áp, rõ ràng rằng thuốc đáp ứng các tiêu chí hiện nay cho một thuốc hạ huyết áp hàng đầu, kết hợp hiệu quả giảm huyết áp tốt với tần suất tác dụng phụ thấp và chế độ dùng thuốc đơn giản, một lần mỗi ngày.

Tài liệu tham khảo

1. Noveck RJ, McMahon FG, Quiroz A, Giles T. Extrarenal contributions to indapamide's antihypertensive mechanism of action. *Am Heart J* 1983;106:221-228
2. Grimm M, Weidmann P, Meier A, et al. Correction of altered noradrenaline reactivity in essential hypertension by indapamide. *Br Heart J* 1981;46:404-409
3. Hicks PE. The effects of long term oral treatment with indapamide on the development of DOCA-salt hypertension in rats: vascular reactivity studies. *Clin Exp Hypertension* 1979; 1:713-731
4. Morledge JH. Clinical efficacy and safety of indapamide in essential hypertension. *Am Heart J* 1983;106:229-232
5. Velasco M, Guevara J, Morillo J, Urbina-Quintana A, Heman dez-Pieretti O. Clinical pharmacology of indapamide. In: Velasco M, ed. *Arterial hypertension*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980:200-205
6. Rowlands DB, Glover DR, Young MA, Stallard TJ, Littler WA. Once-daily indapamide in the treatment of the elderly and young hypertensive. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;27:397-405
7. Campbell DB, Phillips EM. Short term effects and urinary excretion of a new diuretic, indapamide, in normal subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1974;7:407-414
8. Caruso FS, Szabadi RR, Vukovich RA. Pharmacokinetics and clinical pharmacology of indapamide. *Am Heart J* 1983; 106:212-220

9. Danielsen H, Pedersen EB, Spencer ES. Effect of indapamide on the renin-aldosterone system, and urinary excretion of potassium and calcium in essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:229-231
10. Pitone J, Kim KE, Valvo E, et al. Site of action of indapamide in the human nephron [Abstract]. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23:125
11. Materson BJ. Insights into intrarenal sites and mechanisms of action of diuretic agents. *Am Heart J* 1983;106:188-208
12. Acchiardo SR, Skoutakis VA. Clinical efficacy, safety and pharmacokinetics of indapamide in renal impairment. *Am Heart J* 1983; 106:237-244
13. KraetzJ,CriscioneL, Hedwall P. Dissociation of vascular and natriuretic effects of diuretic agents [Abstract]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1978;302:R42
14. 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
15. Gbeassor FM, Grose JH, LeBel M. Influence of diuretics on prostaglandin and thromboxane synthesis [Abstract]. *Clin Invest Med* 1982;5:26B
16. Gensini G, Esente P, Giambartolomei A. A systemic hemodynamic evaluation of indapamide. *Clin Ther* 1983;5:475—482
17. Velasco M, Urbina-Quintana A, Hernandez-Pieretti O. Cardiovascular hemodynamic effects of indapamide and atenolol in hypertensive patients. *Curr Ther Res* 1982;31:1007-1017
18. Grebow PE, Treitman JA, Barry EP, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of indapamide: a new antihypertensive drug. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;22:295-299
19. Wheeley MStG, Bolton JC, Campbell DB. Indapamide in hypertension: a study in general practice of new or previously poorly controlled patients. *Pharmacotheapeutica* 1982;3: 143-152
20. Andries EW, Brems HM, Clement DL. Long-term effects of indapamide in patients with essential hypertension. In: Velasco M, ed. *Arterial hypertension*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980:182-190
21. Beling S, Vukovich RA, Neiss ES, Zisblatt M, Webb E, Losi M. Long-term experience with indapamide. *Am Heart J* 1983; 106:258-262
22. Anavekar SN, Ludbrook A, Louis WJ, Doyle AE. Evaluation of indapamide in the treatment of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1979;1:389-39
23. Bing RF, Russell GI, Swales JD, Thurston H. Indapamide and bendrofluazide: a comparison in the management of essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:883-886
24. Chalmers JP, Wing LMH, Grygiel JJ, West MJ, Graham JR, Bune AJ. Effects of once daily indapamide and pindolol on blood pressure, plasma aldosterone concentration and plasma renin activity in a general practice setting. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;22:191-196

25. Baba S, Amano M, Imura M, et al. Study on safety of long term administration of indapamide in patients with essential hypertension. Special study on the effects on glucose tolerance. *Geriatric Med* 1982;20:1207-1216
26. Goto Y, Tanabe A, Tagawa R, et al. Study on efficacy and safety of long-term administration of indapamide in patients with essential hypertension. *Geriatric Med* 1982;20:839-848
27. Harrower ADB. Blood pressure and diabetic control during treatment of hypertensive diabetics with indapamide. *Practitioner* 1984;228:602-603
28. Weidmann P, Gerber A, Mordasini R. Effects of antihypertensive therapy on serum lipoproteins. *Hypertension* 1983; 5: (suppl I):in-120-III-131
29. Brennan L, Wu MJ, Laquer UJ. A multicenter study of indapamide in hypertensive patients with impaired renal function. *Clin Ther* 1982;5:121-12