

氯噻酮和氢氯噻嗪应用比较的研究进展

郑海娟^{1,2}, 王维亭¹, 赵专友^{1*}, 汤立达^{1*}

1. 天津药物研究院 天津市新药安全评价研究中心, 天津 300193

2. 天津医科大学, 天津 300070

摘要: 噻嗪类利尿剂作为抗高血压一线药物, 氯噻酮和氢氯噻嗪是这一类药物中较常使用的利尿剂。近年来, 氯噻酮、氢氯噻嗪引起了众多研究者的关注, 有证据显示氯噻酮在治疗高血压的疗效及减少心血管事件方面优于氢氯噻嗪, 但氯噻酮还远没有氢氯噻嗪应用广泛。针对氯噻酮得不到广泛应用的原因, 从临床应用、药动学、临床药效学等方面比较二者在减少心血管事件中的效果, 并对氯噻酮、氢氯噻嗪各自复方制剂的研究进展进行了综述。

关键词: 氯噻酮; 氢氯噻嗪; 高血压; 心血管事件

中图分类号: R983

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)02-0211-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.02.025

Research progress on application comparison between chlorthalidone and hydrochlorothiazide

ZHENG Hai-juan^{1,2}, WANG Wei-ting¹, ZHAO Zhuan-you¹, TANG Li-da¹

1. Tianjin Center for New Drug Safety Assessment, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Abstract: Thiazide diuretics as first-line antihypertensive drugs, diuretic drugs of chlorthalidone and hydrochlorothiazide in this category are more commonly used. In recent years, chlorthalidone and hydrochlorothiazide attracted the attention of many researchers. Some evidences proved that the efficacy of chlorthalidone in the treatment of hypertension and reducing cardiovascular events was superior to hydrochlorothiazide, but the applications of chlorthalidone was far from hydrochlorothiazide. In this paper, aiming at the reasons of chlorthalidone not commonly used, the efficacy of chlorthalidone and hydrochlorothiazide on reducing of cardiovascular events was compared from clinical application, pharmacodynamics, clinical pharmacokinetics, and the research progress on the compounds of chlorthalidone and hydrochlorothiazide are also reviewed.

Key words: chlorthalidone; hydrochlorothiazide; hypertension; cardiovascular events

高血压是心脑血管疾病最主要的危险因素, 可引起脑卒中、心肌梗死、心力衰竭及慢性肾脏病等主要并发症, 致残率与致死率极高。我国人群高血压患病率不断增长, 目前全国高血压患者至少有2亿, 控制高血压可预防心脑血管疾病及死亡^[1]。噻嗪类利尿剂作为抗高血压一线药物, 在这一类药物中并没有区分噻嗪类利尿剂疗效的差异^[2]。氯噻酮和氢氯噻嗪是这一类药物中较常使用的利尿剂, 在高血压指南和概略中认为在治疗高血压时这两种药物可以

相互交换使用^[3]。但在临床实际应用中, 氯噻酮远没有氢氯噻嗪应用广泛。最近, 二者疗效的差异性研究引起了越来越多研究者的关注。一些实验数据直接或间接的表明, 氯噻酮在减少心血管事件、抗高血压方面的疗效要优于氢氯噻嗪。

氯噻酮是一种有效的抗高血压药物, 但一直未被充分使用, 其原因有高血压患者不愿意改变常规用药; 尽管氯噻酮具有很好的降压作用, 它的优点也被认为超过电解质紊乱的风险, 但氯噻酮仍可使

收稿日期: 2013-11-06

作者简介: 郑海娟(1988—), 硕士研究生, 研究方向为心血管药理学。Tel: 13920193823 E-mail: haikeyisheng@163.com

*通信作者 汤立达, 研究员, 博士生导师。E-mail: tangld@tjipr.com

赵专友, 研究员, 硕士生导师。E-mail: zhaozy@tjipr.com

患者产生低钾血症的副作用；氯噻酮没有氢氯噻嗪容易购得。氯噻酮组成的复方制剂药物较少，有阿替洛尔/氯噻酮、可乐定/氯噻酮、Edarbyclor 等，氯噻酮片剂也没有得到广泛应用，而含有氢氯噻嗪成分的复方药物却不计其数^[6]。氢氯噻嗪在美国是第十个最常用的处方药物^[7]，它的处方数目是氯噻酮的 20 倍多^[8]；也有人认为氯噻酮没有氢氯噻嗪应用广泛，可能是由于默克公司早期研发出了第一个血管紧张素转化酶抑制剂（ACEIs）依那普利，随后又将其与氢氯噻嗪组合成复方制剂有关。其他的药业公司紧接着不断开发新的 ACEIs，并不断的与氢氯噻嗪形成新的复方制剂推向市场。也许厂家仅仅是为了市场竞争，使得他们不断开发与氢氯噻嗪组合的复方制剂。

1 临床应用

氯噻酮的临床效应主要体现为消除水肿及降低血压。通过排泄体内过多的钠和水，减少细胞外液容量而达到消肿。导致水肿的原因有充血性心力衰竭、急性肺气肿、肝脏病腹水、肾病综合征、急慢性肾炎等，氯噻酮一直是治疗这些疾病的辅助药物。在降压方面氯噻酮主要用于治疗轻、中度高血压，老年高血压或并发心力衰竭等疾病。

氯噻酮可导致水电解质紊乱、低钾、低镁血症，表现为口干、恶心、呕吐、极度疲乏无力、肌肉痉挛、肌痛和腱反射消失。还可导致糖耐量下降，增加高血压患者的胰岛素抵抗。长期用药可导致血胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白水平升高，高密度脂蛋白降低，有促进动脉粥样硬化的可能。能干扰肾小管排泄尿酸，少数可诱发痛风发作^[4]。氯噻酮引起的水电解质紊乱具有剂量相关性^[5]。

氢氯噻嗪通过排泄体内过多的钠和水，减少细胞外液容量而达到消肿，常用于治疗充血性心力衰竭、肝硬化腹水、肾病综合征、急慢性肾炎水肿以及慢性肾功能衰竭早期、肾上腺皮质激素和雌激素治疗所导致的钠、水潴留。还可用于治疗原发性高血压、中枢性或肾性尿崩症、肾结石。

氢氯噻嗪可导致水电解质紊乱、高糖血症、高尿酸血症等。

2 药动学

药动学差异往往是临床上给药剂量差异的原因。在不同的个体中药动学参数是有差异的，尤其是老年人和肾功能不全患者，或者是受到药物相互

作用影响的患者。抗高血压药物的实际药效通常比它们通过半衰期所预期的效果要长，基于这个原因，大部分抗高血压药物每天只需给药 1 或 2 次^[3]。

尽管氯噻酮与氢氯噻嗪之间具有相似的分子结构，但是药动学却有很大的差异。氯噻酮是一个长效降压药，口服给药后，吸收不完全，2~6 h 达到血药浓度的峰值。1 次给药半衰期约为 42 h，长期给药半衰期约为 45~60 h，在体内抗高血压持续作用时间为 48~72 h。

氯噻酮进入体内后可以迅速地进入并集中在红细胞内，并与红细胞碳酸酐酶结合，结合率为 98%，并抑制其活性，使其与血浆蛋白结合很少，研究发现集中在红细胞中的氯噻酮是血浆中的 7~10 倍^[9]。氯噻酮经肝药酶代谢，原药从尿中排泄，部分在体内被代谢，由肾外途径排泄，胆道不是主要的排泄途径。氯噻酮的半衰期和作用持续时间显著长于其他噻嗪类药物正是因为其主要与红细胞碳酸酐酶结合。

氢氯噻嗪口服吸收迅速但不完全，生物利用度为 60%~80%，进食能增加吸收量，可能与药物在小肠的滞留时间延长有关。部分与血浆蛋白结合，蛋白结合率为 40%，另外部分进入红细胞、胎盘内。主要以原药由尿排泄，50%~70%以原药由尿液排出，也可经乳汁分泌。氢氯噻嗪单次口服给药 2 h 后达到血药浓度的峰值，半衰期为 6.5~9 h，长期给药半衰期可达 8~15 h^[10]，作用时间为 6~8 h，因此在过去每天需服药两次来弥补较短的药物作用时间。

3 临床药效学

3.1 多重因素干预实验

尽管没有前瞻性随机试验评估氯噻酮和氢氯噻嗪对心血管事件的结果，但是有证据表明氯噻酮可能优于氢氯噻嗪^[11]。多重因素干预实验是第一个将氯噻酮和氢氯噻嗪临床效益进行比较的研究。多重因素干预实验是一个大型随机一级预防实验，评估多因素干预项目的效果，这些项目包括饮食建议、戒烟指导以及高血压治疗与常规护理的比较。在这项研究中高血压患者可以接受氯噻酮或是氢氯噻嗪的治疗。近 5 年以后，接受氢氯噻嗪治疗的患者被改为服用氯噻酮，这种治疗方案的改变是由于服用氢氯噻嗪的患者因冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）死亡率比常规护理组多 44.1%，接受氯噻酮治疗的患者因冠心病死亡率比常规护理

下降了 58.2%。治疗方案改变后, 以前主要接受氢氯噻嗪治疗的患者因冠心病死亡率比常规护理下降了 7.9%。

多重因素干预实验通过回顾性观察队列研究完成了氢氯噻嗪和氯噻酮这两种药物对患者心血管终点的评估^[12]。结果显示服用氯噻酮的患者比服用氢氯噻嗪的心血管事件的风险明显减少。另外结果还显示与氢氯噻嗪相比, 接受氯噻酮治疗的患者降低收缩压和低密度脂蛋白更显著。这项研究也发现氯噻酮具有降低血钾、升高尿酸的作用, 但是这些缺点并不增加心血管事件。

3.2 动态血压监测

一项随机、单盲、为期治疗 8 周的交叉研究比较了氯噻酮和氢氯噻嗪对没有接受过治疗的高血压患者的疗效。氯噻酮剂量为 12.5 mg/d, 逐渐增加到 25 mg/d, 氢氯噻嗪为 25 mg/d, 逐渐增加到 50 mg/d。治疗 8 周后, 对患者进行 24 h 的动态血压监测, 并且每 2 周进行 1 次诊室血压检查, 第一阶段有 30 名患者完成治疗, 第二阶段有 24 名患者完成治疗。结果显示, 剂量为 25 mg/d 的氯噻酮比 50 mg/d 的氢氯噻嗪的降压效果好, 氯噻酮夜间的降压作用更好。2 周时诊室测压结果显示剂量为 12.5 mg/d 的氯噻酮比 25 mg/d 氢氯噻嗪降压效果好, 但 8 周时二者诊室测压时降压效果相似^[13]。

氯噻酮的不良反应主要是产生低血钾症, 氯噻酮和氢氯噻嗪使血钾降低的程度是相似的。第 2 周氯噻酮、氢氯噻嗪使血钾平均降低分别为 (-0.4 ± 0.4) 、 (-0.3 ± 0.4) mmol/L。第 6 周氯噻酮、氢氯噻嗪使血钾平均降低分别为 (-0.5 ± 0.3) 、 (-0.5 ± 0.4) mmol/L。第 8 周氯噻酮、氢氯噻嗪使血钾平均降低分别为 (-0.5 ± 0.4) 、 (-0.4 ± 0.4) mmol/L。

第二阶段研究中, 氯噻酮的低血钾症发病率为 46%, 包括服用氯噻酮占 38% 和先服用氢氯噻嗪再服用氯噻酮低血钾发病率为 55%。氢氯噻嗪的低血钾症 (血钾 < 3.5 mmol/L) 发病率为 50%, 其中包括服用氢氯噻嗪占 45% (5/11) 以及先服用氯噻酮再服用氢氯噻嗪低血钾发病率为 54% (7/13)。对于低血钾病人没有表现出症状, 也没有报道其他严重的不良反应^[13]。

3.3 剂量反应特性的 Meta 分析

以小剂量噻嗪类利尿剂为治疗方案能减少心血管事件的证据主要来源于氯噻酮, 然而小剂量的氢氯噻嗪 (12.5~25 mg) 仍比氯噻酮具有更广泛

的应用。该分析主要研究氯噻酮和氢氯噻嗪对于收缩压和血钾变化的剂量-效应关系。方法是在 PubMed 上检索 1948—2008 年 7 月所有使用氯噻酮或氢氯噻嗪单剂量的临床试验。结果显示, 使用氯噻酮的实验有 29 个, 氢氯噻嗪的有 108 个。评估二者对收缩压和血钾的影响, 是通过剂量-效应反应曲线完成的。通过对临床推荐的小剂量 12.5~25 mg 效应进行等价分析, 结果显示, 氯噻酮比氢氯噻嗪使收缩压和血钾下降的程度更大, 在低剂量 12.5~25 mg, 在降低收缩压方面两个药之间是不等价的, 上下波动界为 4 mmHg。若上下波动的边界值设定 0.29 mmol/L 时, 相同剂量的氯噻酮与氢氯噻嗪使血钾的改变值是等价的。也就是说, 在目前推荐使用的小剂量范围内, 氯噻酮和氢氯噻嗪不能使收缩压下降到等价效果, 但是血钾的变化是等价的^[14]。

另一项研究分析了氯噻酮、氢氯噻嗪、吡氟噻嗪对于降压、血钾、尿酸变化的剂量-效应关系。方法是通过检索 Ovid Medline (1980—2010 年 11 月)、生物医学与药理学文摘数据库 (1950—2010 年 11 月)、Cochrane 临床试验数据库、对照试验 Meta 注册, 寻找符合随机、双盲、安慰剂平行对照, 同时符合使用不同的单一剂量, 持续使用不小于 4 周, 药物洗脱不小于 2 周的实验。结果得到使用氢氯噻嗪的实验有 26 个, 使用氯噻酮的有 3 个。有 4 000 多人参与实验。分析结果得出在降低收缩压 10 mmHg 氯噻酮、氢氯噻嗪的剂量分别为 8.6、26.4 mg。在降低血钾 4 mmol/L 时氯噻酮和氢氯噻嗪的剂量分别为 11.9、40.5 mg。当尿酸增加到 36 μ mol/L 时, 氯噻酮与氢氯噻嗪的剂量分别为 8.9、12.3 mg^[15]。

4 复方现状

许多高血压患者为了使收缩压降低 20 mmHg 以上, 以达到治疗目的, 需要进行联合治疗^[16]。回顾抗高血压和降脂治疗预防心脏病发作试验 (ALLHAT), 63% 的研究人群最终服用两个或更多的药物, 5 年后仅有 66% 人群的血压得到控制^[17]。许多研究也显示高血压患者需要服用多于 1 种以上的药物来控制血压, 如 INVEST (80%)、ASCOT-BPLA (78%)、LIFE (88%)^[18-19]。复方制剂可以达到联合用药的效果, 同时它给药的剂量是固定的。固定复方药物简化了用药方案, 提高依从性, 与药物本身独立用药相比更节约成本。

国内氯噻酮片剂及原料药的批准文号约有 9 个, 以氯噻酮为复方的药品批准文号有 6 个; 而氢氯噻嗪片剂及原料药的批准文号与生产厂家约 105 个, 以氢氯噻嗪为复方的国产药品的批准文号约 70 余个, 进口药品的批准文号约 24 个。

4.1 氯噻酮的复方制剂

4.1.1 阿替洛尔/氯噻酮 本药由阿替洛尔和氯噻酮两种不同的降压成分组成。阿替洛尔为 β -受体阻断剂, 能够降低心脏收缩力与收缩速率, 并间接地松弛血管, 从而达到降血压的目的。氯噻酮是利尿剂, 若体内含有过多的水分, 会增加血管内部的压力, 造成水肿或高血压, 此成分的作用就是能够帮助肾脏将体内多余的水分经尿排出, 从而达到降血压的目的。

每片含阿替洛尔/氯噻酮: 100 mg/25 mg、50 mg/25 mg、50 mg/12.5 mg。每天服用 1 次, 须经过几星期的服药, 血压才能逐渐降到正常水平, 本药只能控制血压升高, 不能完全治愈高血压。

4.1.2 利血平/氯噻酮 该药为由利血平和氯噻酮组成的复方降压药, 利血平是肾上腺素能神经元阻断性抗高血压药, 主要通过减少心输出量和降低外周阻力、部分抑制心血管反射达到降压效果。为了减少副作用并更好地发挥其降压作用, 常与利尿剂氢氯噻嗪组成复方片剂, 但是由于氢氯噻嗪作用时间短, 需要每日服用或日服 3 次, 同时可引起恶心、呕吐等。氯噻酮为长效利尿剂, 复方片只需每日服用 1 次, 同时在相关研究中较少引起低血钾症。

每片含利血平/氯噻酮: 0.125 mg/25 mg、0.5 mg/50 mg。

4.1.3 氯压定/氯噻酮 该药是由氯压定和氯噻酮两种药物组成。氯压定为中枢降压药, 目前主要通过血管运动中枢, 抑制交感神经冲动的传递而降压, 伴有减慢心率。与氯噻酮合用治疗高血压病有明显疗效。

每片含氯压定/氯噻酮: 0.1 mg/15 mg、0.2 mg/15 mg、0.3 mg/15 mg。每天服用 1 次或 2~3 次, 由于剂量小, 长期使用没有明显的副作用, 耐受性好, 可作为长期使用的降压药物。

4.1.4 美托洛尔/氯噻酮 美托洛尔为选择性 β_1 -受体阻滞剂, 可减慢心率、减少心输出量、降低收缩压, 治疗原发性高血压。每片含有美托洛尔/氯噻酮: 100 mg/25 mg, 每天 1 次, 有持久较强的降压作用。

4.1.5 阿齐沙坦酯/氯噻酮 Edarbyclor (阿齐沙坦

酯与氯噻酮组成的复方制剂) 由日本武田制药公司研发, 是血管紧张素 II 受体阻断剂 (ARB) 与长效利尿剂氯噻酮复合而成的固定剂量的复方药物, 用于治疗高血压。2011 年 12 月 20 日, 经美国食品和药物管理局 (FDA) 批准上市, 剂量为 40 mg/12.5 mg、40 mg/25 mg。

武田制药在递交 Edarbi 的新药申请中, 5 项由 5 000 名高血压患者参加的 III 期临床研究得到安全性和有效性结果。在 5 项研究中, 受试者服用周期从 8 到 52 周不等。结果表明, 与单独使用阿齐沙坦酯或是单独使用氯噻酮相比, 复方治疗组患者收缩压降低明显优于前两者。此外, 与复方奥美沙坦酯/氢氯噻嗪最高批准剂量 (40 mg/25 mg) 相比, 本复方治疗组患者收缩压降低情况优于前者。

Edarbyclor 最常见的不良反应为眩晕和疲乏。肌酐水平的升高 (2%) 一般呈一过性, 或是非进行性和可逆性, 并伴有血压大幅下降。

4.2 氢氯噻嗪的复方制剂

4.2.1 ACEI/氢氯噻嗪 常见的 ACEI/氢氯噻嗪类复方制剂见表 1。

表 1 ACEI/氢氯噻嗪类复方制剂

Table 1 Compounds of ACEI/hydrochlorothiazide

药品	剂型	规格 (ACEI/ 氢氯噻嗪)	批准文号
贝那普利氢 氯噻嗪片	片剂	10 mg/2.5 mg	H20090180
复方卡托普 利片	片剂	10 mg/6 mg	H37020956
赖诺普利氢 氯噻嗪片	片剂	10 mg/12.5 mg	H20080384
依那普利氢 氯噻嗪	片剂	10 mg/6.5 mg	H20061313
	分散片	5 mg/12.5 mg	H20080070
	咀嚼片	5 mg/12.5 mg	H20090023

4.2.2 Ang II 受体拮抗剂/氢氯噻嗪 常见的 Ang II 受体拮抗剂/氢氯噻嗪类复方制剂见表 2。

4.2.3 β -受体阻滞剂/利尿剂 (氢氯噻嗪等) 比索洛尔氢氯噻嗪片为常见的 β -受体阻滞剂/利尿剂 (氢氯噻嗪等) 类复方制剂, 其规格为 β -受体阻滞剂/氢氯噻嗪: 2.5 mg/6.25 mg、5 mg/6.25 mg。

4.2.4 其他 其他常见的氢氯噻嗪类的复方制剂见表 3。

表 2 Ang II 受体拮抗剂/氢氯噻嗪类复方制剂
Table 2 Compounds of Ang II receptors antagonist/
hydrochlorothiazide

药 品	剂型	规格 (Ang II 受体拮抗剂/氢氯噻嗪)	批准文号
奥美沙坦酯氢氯噻嗪片	片剂	20 mg/12.5 mg	H20100035
厄贝沙坦氢氯噻嗪	片剂	150 mg/12.5 mg	H20113240
	分散片	150 mg/12.5 mg	H20090098
	胶囊	150 mg/12.5 mg	H20060811
氯沙坦钾氢氯噻嗪片	片剂	50 mg/12.5 mg	H20123156
替米沙坦氢氯噻嗪	片剂	80 mg/12.5 mg	H20110157
	胶囊	40 mg/12.5 mg	H20080208
缬沙坦氢氯噻嗪	片剂	80 mg/12.5 mg	H20080206
	分散片	80 mg/12.5 mg	H20110092
	胶囊	80 mg/12.5 mg	H20080097

表 3 其他氢氯噻嗪类复方制剂
Table 3 Other compounds of hydrochlorothiazide

药品	剂型	规格 (其他/氢氯噻嗪)	批准文号
氨苯蝶啶氢氯噻嗪片	片剂	50 mg/25 mg	H31022478
复方地巴唑氢氯噻嗪胶囊	胶囊	10 mg/3 mg	H63020206
复方葛根氢氯噻嗪片	片剂	50、15 mg/5 mg	H34022225
复方利血平氢氯噻嗪片	片剂	0.032 mg/3.1 mg 0.03 mg/3.0 mg	H45021507
氢氯噻嗪可乐定片	片剂	0.00375 mg/12.5 mg	H45021089

5 结语

氯噻酮和氢氯噻嗪常被认为是可以交换使用的,然而从以上的分析来看,二者是不同的化合物。有文献认为二者在临床上是否会产生不同的效果尚不完全清楚。在临床试验中,它们均可以降低心血管事件的风险。然而,大量实验显示主要使用氯噻酮作为初始治疗比使用氢氯噻嗪更能有效的减少心血管事件,这些试验包括美国高血压监测和随访(HDFP),老年收缩期高血压研究(SHEP),以及抗高血压和降脂预防心肌梗死实验(ALLHAT)等等。这种差异也可能和人口统计特征有关。这种随

机实验证明的结果将来有可能在现实中不能得到应用,但是在随机的实验中显示氯噻酮的效果优于氢氯噻嗪,也许在不久的将来,氯噻酮会得到广泛的应用。

参考文献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中国医学前沿杂志, 2011, 3(5): 42-44.
- [2] Chobanian A V, Bakris G L, Black H R, *et al.* The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report [J]. *JAMA*, 2003, 289(19): 2560-2572.
- [3] Carter B L, Ernst M E, Cohen J D. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability [J]. *Hypertension*, 2004, 43: 4-9.
- [4] Salvetti A, Ghiadoni L. Thiazide diuretics in the treatment of hypertension: an update [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17: S25-S29.
- [5] Reilly R F, Peixoto A J, Desir G V. The evidence-based use of thiazide diuretics in hypertension and nephrolithiasis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5: 1893-1903.
- [6] Sica D A. Chlorthalidone: has it always been the best thiazide-type diuretic? [J]. *Hypertension*, 2006; 47: 321-322.
- [7] IMS. Top 20 U.S. pharmaceutical products by dispensed prescriptions 2011 [R]. Danbury, CT: IMS, 2012.
- [8] Hanselin M R, Saseen J J, Allen R R, *et al.* Description of antihypertensive use in patients with resistant hypertension prescribed four or more agents [J]. *Hypertension*, 2011, 58: 1008-1013.
- [9] Riess W, Dubach U C, Burckhardt D, *et al.* Pharmacokinetic studies with chlorthalidone (Hygroton) in man [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1977, 12: 375-382.
- [10] Facts & Comparisons. *Drug Facts and Comparisons* [M]. St Louis, Mo: Facts and Comparisons, 2002, 656-662.
- [11] Flack J M, Sica D A, Nesbitt S. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide as the preferred diuretic: is there a verdict yet? [J] *Hypertension*, 2011, 57: 665-666.
- [12] Dorsch M P, Gillespie B W, Erikson S R, *et al.* Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis [J]. *Hypertension*, 2011, 57: 689-694.
- [13] Ernst M E, Carter B L, Goerdt C J, *et al.* Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure [J]. *Hypertension*, 2006, 47: 352-358.
- [14] Ernst M E, Cater B L, Zheng S M, *et al.* Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and

- chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium [J]. *Am J Hypertens*, 2010, 23: 440-446.
- [15] Peterzan M A, Hardy R, Chaturvedi N, *et al*. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate [J]. *Hypertension*, 2012; 59: 1104-1109.
- [16] Chobanian A V, Bakris G L, Black H R, *et al*. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report [J]. *JAMA*, 2003, 289(19): 2560-2572.
- [17] Cushman W C, Ford C E, Cutler J A, *et al*. Success and predictors of blood pressure control in diverse north american settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) [J]. *J Clin Hypertens*, 2002, 4: 393-404.
- [18] Pepine C J, Handberg E M, Cooper-DeHoff R M, *et al*. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international verapamil-trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2003, 290(21): 2805-2816.
- [19] Dahlof B, Sever P S, Poulter N R, *et al*. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2005, 366(9489): 895-906.