

Estudo Aberto Comparativo Captopril + Hidroclorotiazida versus Clortalidona para Tratamento da Hipertensão Primária Leve e Moderada

Roberto J. S. Franco, Maristela Sampaio, André L. Balbi, Luis C. Martin, Rafael L. Luna
Botucatu, SP - Rio de Janeiro, RJ

Objetivo - Comparar o efeito anti-hipertensivo e alterações metabólicas da associação captopril + hidroclorotiazida (C+HCTZ) contra clortalidona (CT) para tratamento de hipertensão arterial primária leve e moderada.

Métodos - cinquenta e cinco pacientes que tiveram a sua medicação anti-hipertensiva suspensa por 15 dias ou sem tratamento prévio, foram randomizados para tratamentos com a associação captopril 50mg + hidroclorotiazida 25mg (n=29) ou clortalidona 50mg (n=26). A avaliação clínica foi realizada previamente à medicação e mensalmente durante 3 meses e os exames laboratoriais foram feitos no início e ao final do estudo.

Resultados - A pressão arterial (PA) no período placebo não foi diferente entre os grupos (C+HCTZ: $161 \pm 25/102 \pm 6$ - CT: $155 \pm 18/101 \pm 6$ mmHg), porém a diminuição da pressão diastólica já no 1º mês foi estatisticamente significativa no grupo C+HCTZ (89 ± 8 mmHg) comparado ao grupo CT (94 ± 8 mmHg, $p < 0,05$). O percentual de queda da PA diastólica em média, de 12% no grupo C+HCTZ e no grupo CT variou de 7 (1º e 2º mês) a 11% (3º mês). Embora sem diferença estatística, obteve-se normalização pressórica em 69% dos pacientes com captopril associado ao diurético e, em 50%, com clortalidona. Observou-se uma redução significativa da potassemia com clortalidona ($4,2 \pm 0,7$ para $3,7 \pm 0,4$ mEq/L, $p < 0,01$) e manutenção dos níveis de potássio com associação captopril e tiazídico. Este último tratamento também reduziu significativamente os níveis de colesterol (219 ± 39 mg/dl para 202 ± 39 mg/dl, $p < 0,04$).

Conclusão - Os resultados mostraram que a associação de captopril com dose baixa de tiazídico normaliza a PA em 69% de pacientes portadores de hipertensão arterial primária leve e moderada e age mais rapidamente que a clortalidona no controle pressórico, apresentando efeito metabólico benéfico de reduzir os níveis de colesterol sem alterar a potassemia.

Palavras - chave: Captopril, hidroclorotiazida, inibidor da enzima conversora da angiotensina.

Purpose - To compare the antihypertensive and metabolic effects of captopril combined with hydrochlorothiazide (C+HCTZ) versus chlorthalidone (CT) in mild and moderate primary hypertensive patients.

Methods - Fifty five patients, without treatment or treated with 15 days placebo were randomized for treatment with the combination of captopril 50mg and hydrochlorothiazide 25mg (n=29) against chlorthalidone (n=26). The clinical evaluation was done during placebo and monthly throughout three months, and the laboratory tests were done before and at the end of the study.

Results - The blood pressure were similar between groups during placebo period (C+HCTZ: $161 \pm 25/102 \pm 6$ - CT: $155 \pm 18/101 \pm 6$ mmHg); the diastolic blood pressure decreases significantly at first month already in the group C+HCTZ (89 ± 8 mmHg) compared to group CT (94 ± 8 mmHg, $p < 0,05$). The percentile diastolic and mean blood pressure dropped, in average, 12% in C+HCTZ group and in CT varied between 7 (1st and 2nd month) to 11% (3rd month). Without statistical difference, the blood pressure normalization was obtained in 69% of the patients with the association captopril and diuretic and in 50% of the patients in the chlorthalidone group. It was observed a significant reduction of potassium in patients treated with chlorthalidone ($4,2 \pm 0,7$ to $3,7 \pm 0,4$ mEq/L, $p < 0,01$) that was not observed with the captopril and the thiazide associated. The last treatment also significantly reduced the cholesterol levels (219 ± 39 mg/dl to 202 ± 39 mg/dl, $p < 0,04$).

Conclusion - Our results indicate that captopril combined with low diuretic dose normalize the blood pressure in 69% mild to moderate primary hypertensive patients, and acts faster than chlorthalidone in this control. In addition has metabolic benefits reducing cholesterol levels with no alteration in potassium levels.

Key-words: Captopril, hydrochlorothiazide, angiotensin converting enzyme inhibitor.

Faculdade de Medicina de Botucatu, SP e Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, RJ

Correspondência: Roberto J. S. Franco—Disciplina de Nefrologia—Depto Clínica Médica—Faculdade de Medicina de Botucatu—UNESP

18610 - São Paulo, SP

Recebido para publicação 15/7/92

Aceito em 15/9/92

Arq Bras Cardiol, volume 69, nº 5, 423-427, 1992

Os agentes inibidores da enzima conversora de angiotensina I tem algumas vantagens. Podem ser utilizados em todos os graus de hipertensão com baixa incidência de efeitos colaterais e têm efeitos aditivos quando associados a outros anti-hipertensivos tais como betabloqueadores e diuréticos¹⁻⁷.

A combinação do captopril com hidroclorotiazida é mais eficaz do que o uso de cada um dos componentes individualmente pois permite a administração de doses menores de cada droga separadamente. Atua sinergicamente em associação com redução da incidência de efeitos colaterais de ambas drogas quando utilizadas isoladamente^{6,8-10}. Estudos realizados previamente^{10,11} estabeleceram que a combinação fixa de captopril 50mg e hidroclorotiazida 25mg deram melhor resultado no controle pressórico do que outras usando diferentes doses de ambas drogas.

O resultado desapontador com uso de diurético com respeito ao efeito protetor cardiovascular pode ser atribuído a mecanismos que se contrapõem aos benefícios da redução da pressão arterial. Entre estes deve-se assinalar efeitos metabólicos indesejáveis, tais como perdas de potássio e distúrbios no metabolismo lipídico¹⁰. Evidências foram documentadas de que a associação de baixas doses de captopril com os diuréticos tiazídicos é particularmente favorável no tratamento a longo prazo porque, muitos dos efeitos colaterais do tratamento diurético podem ser parcialmente prevenidos com uso combinado de bloqueadores da enzima conversora^{8,12}.

O presente trabalho teve o objetivo de avaliar o efeito anti-hipertensivo e metabólico do captopril associado à hidroclorotiazida comparado à clortalidona em portadores de hipertensão arterial primária leve e moderada.

Métodos

Foram estudados portadores de hipertensão arterial leve e moderada com idade compreendida entre 18 e 75 anos. Considerou-se hipertensão leve e moderada níveis de pressão arterial diastólica (PAD) entre 91 a 104 mmHg e 105 a 115 mmHg, respectivamente. A PAD para inclusão do paciente no estudo foi tomada na posição supina, após período placebo de duas semanas. Foram excluídos pacientes com história de hipersensibilidade a captopril ou tiazídicos, gravidez, ou pacientes em uso de anti-inflamatórios não hormonais, doenças do colágeno

ou broncoespásticas, doença hepática, abuso de drogas ou álcool, creatinina sérica maior que 1,5 mg/dl, preteinúria maior que 500 mg/dia, leucopenia (glóbulos brancos < 3000 células/mm³), neutropenia (<1500 neutrófilos/mm³).

Cinquenta e cinco pacientes que se mantiveram hipertensos, após período placebo de duas semanas foram randomizados e receberam 50mg de captopril associado a 25mg de hidroclorotiazida formando o grupo C+HCTZ com 29 pacientes ou 50mg de clortalidona formando o grupo CT com 26 pacientes. A medicação foi administrada na forma de comprimido da associação ou do diurético em única tomada pela manhã, de acordo com a randomização. As visitas de avaliação clínica foram realizadas antes da introdução da medicação e a cada 30 dias durante três meses. Se houvesse normalização pressórica (PAD<90mmHg) ou queda da PAD> 10% a posologia era mantida. Caso houvesse piora do controle pressórico com níveis de PAD>115 mmHg, incidência de efeito colateral grave, ou outro critério médico que envolvesse risco, o paciente era imediatamente excluído do estudo e tratado com outra droga. Nas consultas ambulatoriais de controle, o exame físico era acompanhado de tomadas de peso, frequência cardíaca e pressão arterial. A PA medida no antebraço direito, por três vezes consecutivas, com intervalo de três minutos, anotando-se a média dos valores para efeito de avaliação e fase V de Korotkoff. Como um dos objetivos do estudo foi verificar o efeito da administração de dose única diária da medicação, determinação da PA foi feita após 24 h da última dose, ou seja, o paciente foi orientado para tomar a droga prescrita, após a visita médica.

Para se avaliar as alterações metabólicas e/ou colaterais foram realizados exames laboratoriais antes e após o tratamento prescrito. Foram realizados exames laboratoriais para avaliar-se número de leucócitos, % de neutrófilos, creatinina sérica, glicemia, ácido úrico, sódio, potássio plasmáticos, colesterol, triglicerídeos e exame de urina tipo I. Os métodos estatísticos empregados foram o teste "t" de Student para dados pareados e não pareados e teste do Qui-Quadrado para variáveis não paramétricas. Os resultados foram apresentados sob forma de média desvio padrão.

Resultados

A randomização dos pacientes distribuiu 29

pacientes no grupo tratado com a associação C+HCTZ e os 26 restantes no grupo CT. A tabela I indica características clínicas dos pacientes hipertensos de acordo com o tratamento. Observa-se que não existe diferença significativa dos pacientes quanto à idade, sexo, raça, peso e altura. Apesar da porcentagem de pacientes com hipertensão arterial moderada ser 10% maior em C+HCTZ (41%) comparado à CT (31%), do mesmo modo que a pressão sistólica (C+HCTZ: 161 ± 25 mmHg - CT: 155 ± 18 mmHg) não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Características	Captopril + Hidroclorotiazida (n=29)	Clortalidona (n=26)
Idade (anos)	49 ± 14	54 ± 14
Sexo (M/F)	14/15	10/16
Raça (Branco/Não Branco)	19/10	16/10
Peso (Kg)	75 ± 15	73 ± 11
Altura (cm)	160 ± 8	161 ± 9
Grau Hipertensão (%)		
Leve	59	69
Moderada	41	31
Pressão Arterial (PA)		
Inicial (mmHg)		
PA Sistólica	161 ± 25	155 ± 18
PA Diastólica	102 ± 6	101 ± 6
Frequência Cardíaca (bpm)	77 ± 10	75 ± 9

A figura 1 registra a evolução da PA sistólica e diastólica nos dois grupos durante os respectivos tratamentos. Conforme assinalado acima, após período placebo observou-se que não houve diferença estatística entre os grupos e, no grupo C+HCTZ, a diminuição da PA diastólica, no 1º mês de tratamento, foi estatisticamente significativa comparado-se ao grupo CT (C + HCTZ: $143 \pm 23/89 \pm 8^*$ - CT: $143/18/94 \pm 8$ mmHg, * $p < 0,05$ Vs CT). Ao final do 3º mês de estudo os grupos apresentaram valores pressóricos semelhantes e significativamente menores do que durante o placebo (C + HCTZ: $140 \pm 21/88 \pm 8$ - CT: $134 \pm 17/91 \pm 10$ mmHg, $p < 0,001$). A frequência cardíaca e o peso dos pacientes, no mesmo ou entre os grupos, não variou significativamente durante todo período de observação. Quanto a diferença perceptual de queda pressórica da PAD, comparando a visita inicial e 1º mês, observou-se que nos pacientes tratados com a associação captopril e diurético

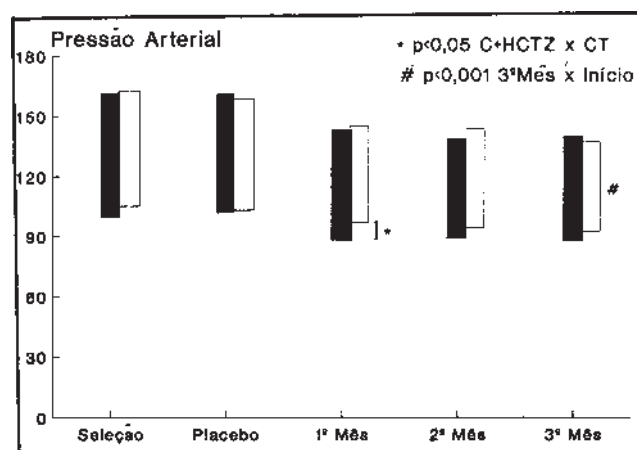


Fig. 1 - Evolução da pressão arterial no grupo Captopril + Hidroclorotiazida (C + HCTZ: em barra cheia) versus Clortalidona (CT: em barra vazia) no período de seleção, placebo e durante os três meses de tratamento.

esta foi maior do que com a clortalidona (C + HCTZ: $D = -13 \pm 7$ - CT: $D = -7 \pm 6$ mmHg, $p < 0,01$); também foi menor quando se considerou a PA média (C + HCTZ: $D = -12 \pm 7$ - CT: $D = -7 \pm 7$ mmHg, $p < 0,001$), definindo-se esta pressão como PAD+1/3 da pressão de pulso. Durante o tratamento ativo com C+HCTZ observou-se um perceptual de queda pressórica em média de 12%, enquanto com CT este parâmetro variou de 7(1º e 2º mês) a 11% (3º mês). A porcentagem de normalização da pressão arterial (PAD<90mmHg) foi de 69% no grupo C+HCTZ e 50% no CT, embora não houvesse diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p > 0,2$). Portanto, os dois tratamentos foram igualmente eficazes para controle de pacientes portadores de hipertensão arterial leve e moderada. Observou-se que o controle pressórico com a associação inibidor da enzima conversora e tiazídico foi mais rápido e normalizou a PA em porcentagem maior de pacientes, embora não se constatasse diferença estatisticamente significativa quanto a este último dado.

A tabela II registra, antes e ao final do ensaio, os exames laboratoriais dos pacientes hipertensos de acordo com o tratamento. Não houve qualquer variação estatisticamente significativa quanto à sódio, creatinina e triglicérides. A glicemia do grupo C+HCTZ foi significativamente menor que a do grupo CT, antes e depois do estudo. A dosagem sérica inicial de potássio, colesterol e ácido úrico foi semelhante entre os dois grupos. O potássio plasmático não apresentou variação significativa no grupo C+HCTZ. Entretanto, os pacientes tratados com clortalidona apresentaram queda significativa após três meses de uso (CT: Início = $4,2 \pm 0,7$ - Fim = $3,7 \pm 0,4$ mEq/L, $p < 0,01$) observando-se também diferença estatística ao final se comparada ao grupo C+HCTZ ($3,9 \pm 0,4$ mEq/L, $p < 0,05$). A

Tabela II - Exames laboratoriais dos pacientes hipertensos no início e no final do tratamento com captopril+hidroclorotiazida ou clortalidona

Exame	Captopril + Hidroclorotiazida (n=29)		Clortalidona (n=26)	
	Início	Fim	Início	Fim
Sódio (mEq/L)	137 ± 3	137 ± 5	135 ± 4	138 ± 4
Potássio (mEq/L)	3,9 ± 0,5	3,9 ± 0,4	4,2 ± 0,7	3,7 ± 0,4 ^(1,2)
Creatinina (mg/dl)	0,87 ± 0,2	0,88 ± 0,2	0,85 ± 0,2	0,91 ± 0,2
Glicemia (mg/dl)	99 ± 17	98 ± 19	118 ± 29 ⁽²⁾	113 ± 25 ⁽²⁾
Colesterol (mg/dl)	219 ± 39	202 ± 39 ⁽¹⁾	212 ± 42	199 ± 39
Triglicédeos (mg/dl)	158 ± 115	155 ± 102	166 ± 131	148 ± 88
Ácido Úrico (mg/dl)	4,7 ± 1,7	5,7 ± 2,1 ⁽¹⁾	5,0 ± 1,4	6,1 ± 1,8 ⁽¹⁾

⁽¹⁾ p<0,05 Início X Fim;
⁽²⁾ p<0,05 entre grupos.

colesterolemia teve diminuição significativa no grupo C+HCTZ (Início: 219 ± 39 mg/dl - Fim: 202 ± 39 mg/dl, p<0,05) e o ácido úrico aumentou significativamente nos dois grupos (C+HCTZ: Início = 4,7 ± 1,7 para Fim = 5,5 ± 2,1 - CT: Início = 5,0 ± 1,4 para Fim = 6,1 ± 1,8 mg/dl, p<0,01). Portanto, o tratamento com a associação captopril e tiazídico não provocou alteração da potassemia e reduziu em grau significativo a colesterolemia.

Os efeitos colaterais do tratamento observados com associação captopril-diurético foram cefaléia (10%), caimbra, tontura, náusea (7%), hipotensão postural e dor epigástrica (3%); com clortalidona caimbra (15%), tontura (12%) e astenia (4%). Três pacientes do grupo tratado com C+HCTZ tiveram que interromper o tratamento devido a efeitos colaterais, sendo que o primeiro por apresentar tontura e hipotensão postural, o segundo tontura e o terceiro caimbra cefaléia taquicardia e náuseas.

Discussão

Os resultados deste estudo indicam que a associação C + HCTZ é uma melhor opção que a CT para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial primária leve e moderada. Ao lado de controle pressórico mais rápido, tem a vantagem de não alterar os níveis plasmáticos de potássio e reduzir a colesterolemia. A ação farmacológica do captopril, inibindo a enzima conversora de angiotensina II, interrompe a cascata do sistema renina-angiotensina. A redução da PA é consequência da diminuição da vasoconstrição, da secreção de aldosterona e aumento da síntese de prostaglandinas. Os diuréticos por estimular o sistema renina-angiotensina¹³ pode ter seu efeito anti-hipertensivo antagonizado. O captopril bloqueia esta tendência estimuladora deste sistema,

provocada pelo diurético, além de adicionar outros mecanismos anti-hipertensivos^{4,10} que irão contribuir para maior redução da pressão arterial. Isto prova que a combinação destas drogas é iminentemente lógica. Neste trabalho obtivemos redução da pressão arterial diastólica e média de 12% e normalização pressórica em 69% dos pacientes, resultado que é semelhante a outros trabalhos da literatura^{2,3,8}. Em comparação à clortalidona a redução da PAD, no 1º mês, foi mais acentuada com a associação captopril + tiazídico e se manteve até o final do estudo, enquanto com o diurético isolado o mesmo grau de redução somente foi obtido no 3º mês. Isto está de acordo com o mecanismo demonstrado para ação dos diuréticos. No 1º mês pode ter havido maior estimulação do sistema renina-angiotensina devido a espoliação de volume contrapondo-se ao efeito anti-hipertensivo que, no decorrer do tempo, se reduz com volta da volemia ao normal e retorno dos níveis de renina próximos aos valores da normalidade^{13,14}. A associação do captopril ao diurético pode ser opção que, em parte, aborta este mecanismo.

Os diuréticos, em geral induzem hipopotassemia hiperuricemia e gota, intolerância à glicose ou piora do diabetes, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia^{10,15}. Tem sido motivo de especulação de que a não redução dos riscos coronarianos^{15,16}, apesar do controle pressórico, com emprego dos diuréticos para tratamento da hipertensão arterial, deva-se a seus efeitos metabólicos deletérios^{17,18}. O captopril isolado não tem efeito indesejável sobre elementos do metabolismo anteriormente mencionados, a não ser pequeno aumento, não significativo, da concentração sérica de potássio¹⁰. Observou-se queda significativa do potássio com uso da clortalidona neste estudo, efeito colateral dos mais comuns atribuído aos

diuréticos¹⁹. Este resultado já demonstrado por outros autores^{8,10}, não ocorreu no grupo tratado com captopril e é consequência do antagonismo, por inibição do sistema renina angiotensina, ao hiperadosteronismo primário induzido pelo diurético.

Outro dado interessante encontrado foi a queda significativa dos níveis séricos de colesterol. O mecanismo pelo qual o captopril reduz o colesterol é desconhecido, embora seja achado relatado na literatura^{8,20,21}. E este efeito de redução é particularmente evidente em pacientes que apresentam taxas de colesterol anormalmente elevadas e a redução desaparece com a retirada do captopril, sugerindo relação cause efeito²². A grande importância do nível de colesterol com respeito a eventos cardiovasculares é, particularmente, mais patente durante a análise das mudanças que ocorrem no curva do tratamento. A publicação do resultado de trabalho multicêntrico comparando o betabloqueador cardioseletivo metoprolol com o diurético tiazídico, relata que o betabloqueador como primeira opção atua melhor que o diurético na redução da mortalidade total e da doença coronariana²³. A constatação de que o tratamento antihipertensivo não está exercendo efeito preventivo, caso os níveis de colesterol não estejam sendo reduzidos, é um elemento convincente de que se deve identificar e influenciar todos os fatores de risco cardiovascular do paciente, a fim de se prevenir ocorrência de complicações.

Ocorreu elevação significativa dos níveis séricos de ácido úrico com os dois tipos de terapêutica porém não foi um efeito colateral que exigisse retirada do paciente do trabalho ou necessitasse terapêutica específica. O captopril isoladamente não altera os níveis de ácido úrico e atenua a elevação causada pelo diurético quando utilizado em associação¹⁰. Com relação aos efeitos colaterais referidos pelo paciente observamos maior incidência de causa diretamente relacionada no grupo tratado com a clortalidona (câimbra-15%). Entretanto, foi no grupo tratado com a associação captopril+tiazídico que houve necessidade de suspensão do tratamento devido a presença de efeitos colaterais.

Em resumo, nossos resultados mostraram que a associação de captopril com dose baixa de tiazídico age mais rapidamente do que clortalidona no controle pressórico de pacientes portadores de hipertensão arterial primária leve e moderada, apresentando efeitos metabólicos benéficos de reduzir os níveis de colesterol sem alterar a potassemia.

Referências

1. Mion Jr D, Silva HB, Marcondes M, et al - Captopril na terapêutica da hipertensão resistente. Estudo multicêntrico. Arq Bras Cardiol 1983; 40: 363-7.
2. Alves FD G, Santos TC, Carvalho OM, Guariento ME, Rizzalitti F, Rocha JC - Tratamento da hipertensão arterial leve e moderada com baixas doses de captopril. Arq Bras Cardiol 1984; 42: 377-80.
3. Hatab SA, Santos AG - Eficácia e segurança do captopril em baixas doses, isolado ou associado a diuréticos no tratamento da hipertensão leve e moderada. Arq Bras Cardiol 1984; 42: 227-30.
4. Veterans Administration Cooperative Study Group of Antihypertensive Agents - Low-dose captopril for the treatment of mild to moderate hypertension. Arch Inter Med. 1984; 144: 1947-53.
5. Monteiro AAC, Carvalho J, Silva JA, et al - Captopril in severe and refractory hypertension. Arq Bras Cardiol 1985; 44: 213-8.
6. Captopril Research Group of Japan - Clinical effects of low-dose captopril plus thiazide on mild to moderate essential hypertension: a multicenter double blind comparison with propranolol. Cardiovasc Pharmacol, 1985;7: s77.
7. Romeo R, Sorace R, Strano F, et al - Captopril e hidroclorotiazida em 546 pacientes com hipertensão arterial de leve a moderada. Um estudo multicêntrico. Arq Bras Cardiol 1991; 56: 169-72.
8. Costa FV, Borglu C, Boschi S, Ambrosioni E. Differing dosages of captopril and hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension: Longterm effects on metabolic values and intracellular electrolytes. J Cardiovasc Pharmacol 1985; 7: 70s76s.
9. Gavras I, Gavras H - Clinical utility of angiotensin converting-enzyme inhibitors in hypertension. Am J Med, 1986; 81 (Suppl 4c): 28-31.
10. Weinberger MH - Influence of an angiotensin converting enzyme inhibitor on diuretic-induced metabolic effects in hypertension. Hypertension 1983; 5 (suppl 3): 132-8.
11. Lederle RM - Captopril and hydrochlorothiazide in the fixed combination multicenter trial. J Cardiovasc Pharmacol 1985; 7 (suppl 1): s63-s69.
12. Wemberger MH - Comparison of captopril and hydrochlorothiazide in essential hypertension. Br J Clin Pharmacol 1982; 14: 127s-31s.
13. Ibsen H, Leth A, Hollnagel H, et al - Renin-angiotensin system in mild essential hypertension: the functional significance of angiotensin II in untreated and thiazide-treated hypertensive patients. Acta Med Scand 1979; 205: 547-55.
14. Van Brummelen P, Man in't Veld AJ, Schalekamp MADH - Hemodynamics changes during long-term thiazide treatment of essential hypertension. Clin Pharmacol Ther 1980;27: 328-36.
15. Ames RP, Hill P - Elevation of serum lipids levels during diuretic therapy of hypertension. Am J Med 1976; 61: 748-57.
16. Kuller LH, Hulley SB, Cohen JD, Neaton J - Unexpected effects of treating hypertension in men with electrocardiographic abnormalities: a critical analysis. Circulation 1986; 73: 114-23.
17. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group Effect of stepped care treatment on the incidence of myocardial infarction and angina pectoris. 5 years findings of the Hypertension and Detection and Follow-up Program. Hypertension 1984; 6 (suppl 1): I-198 - I-206
18. Wilhelmens L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. Eur Heart J 1986; 7: 279-88.
19. Bengtsson C, Johnson LC, Sannerstid R, Werko L - Effect of different doses of chlorthalidone on blood pressure, serum potassium and serum urate. Br Med J 1975; 1: 197-9.
20. Saltvedt E, Andreassen P, Dahl K, et al - An improved serum lipid profile in hypertensives during captopril treatment. Posgrad Med J 1986; 62 (suppl 1): 78.
21. Pollare T, Lithell H, Berne C - A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. N Engl J Med 1989; 321: 868-73.
22. Costa FV, Borglu C, Mussi A, Ambrosioni E - Hypolipidemic effects of long-term antihypertensive treatment with captopril. Amer J Med 1988 84 (suppl 3A): 159-61.
23. Wikstrand J, Warnold O, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglund G - Primary prevention with Metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. JAMA 1988; 259: 1976-82.