

Каптоприл и гидрохлоротиазид: обоснование для их сочетания.

E. AMBROSIONI, C. BORGHI & F. V. COSTA

Istituto di Cardiologia e Farmacologia Clinica, Università di Bologna, Италия

1 Результаты контролируемых клинических исследований показали, что примерно у 80% пациентов с артериальной гипертонией имеет место удовлетворительное снижение артериального давления при лечении с помощью комбинации каптоприла и тиазидных диуретиков. Высокая эффективность такого лечения может быть объяснена на основе механизма действия этих препаратов. При длительном приеме диуретики действуют за счет снижения периферического сопротивления сосудов. Механизм, посредством которого они снижают периферическое сопротивление сосудов, является предметом обсуждения, но может быть объяснен на основе изменения соотношения ионов внутри клетки.

2 В ходе нашего исследования было отмечено, что тиазиды вызывают снижение концентрации внутриклеточного Na^+ (Na_i) и внутри- и внеклеточного K^+ (K_i , K_e). Поскольку у многих пациентов потери K_e больше, чем потери K_i , соотношение K_i/K_e (которое непосредственно связано с мембранным потенциалом и, таким образом, с сосудистым тонусом), возрастает. Каптоприл также снижает концентрацию Na_i , но его влияние на K_e и K_i существенно отличается от влияния на них тиазидов. На самом деле, каптоприл приводит к увеличению концентрации K_i , вызывая заметное увеличение соотношения K_i/K_e . Этот рост можно наблюдать, когда каптоприл назначается в сочетании с тиазидами.

3 Таким образом, сочетание каптоприла и тиазидов снижает концентрацию Na_i и увеличивает соотношение K_i/K_e у подавляющего большинства пациентов. Уменьшение Na_i , вероятно, происходит за счет снижения чувствительности мембраны к катехоламинам и ангиотензину, в то время как увеличение K_i/K_e происходит в результате гиперполяризации мембраны гладкой мускулатуры сосудов. Сочетание каптоприла и тиазидов также оказывает благоприятные метаболические эффекты.

4 В ходе 2-летнего исследования мы обнаружили, что каптоприл-тиазидные сочетания не вызывают каких-либо нежелательных метаболических эффектов, которые можно наблюдать при назначении тиазидов отдельно, и что уровень холестерина существенно снижается у пациентов, у которых его значения до лечения превышают норму более чем на 20 %.

Ключевые слова каптоприл гидрохлоротиазид гипертония натрий калий

Введение

Антигипертензивные препараты действуют на разные уровни сердечно-сосудистой системы и участвуют в её регулировании в различных областях, таких как нервная система, почки, гладкая мускулатура сосудов и т.д. Тем не менее, после введения антигипертензивных препаратов могут быть активированы несколько механизмов обратной

связи, приводящих к гемодинамическим и нервно-гуморальным побочным эффектам, которые в некоторых случаях частично ослабляют или противодействуют положительному эффекту препарата.

В таких ситуациях рациональным подходом к антигипертензивной терапии является сочетание

Переписка: Dr F. V. Costa, Servizio di Farmacologia Clinica, Policlinico S. Orsola, Via Massarenti 9, 40138 Болонья, Италия

с другим антигипертензивным препаратом, воздействующим на компенсаторные механизмы или на нежелательные эффекты, индуцированные первым препаратом. Типичным примером такого сочетания является сочетание сосудорасширяющих препаратов с β -адреноблокатором.

Многие экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что рациональным и высокоэффективным сочетанием антигипертензивных препаратов является сочетание каптоприла и тиазидных диуретиков. Такого рода подход к лечению основывается на многих соображениях, и среди них мы сосредоточим внимание на трех основных моментах:

- 1) антигипертензивная эффективность
- 2) механизм действия и гуморальные эффекты
- 3) долгосрочные метаболические эффекты.

Антигипертензивная эффективность комбинации каптоприла и тиазидных диуретиков

Существует большое количество доказательств из литературы, что тиазидные диуретики и каптоприл при приеме отдельно обеспечивают удовлетворительный контроль артериального давления у 60% пациентов, в то время как при приеме двух препаратов в комбинации доля восприимчивых пациентов, как правило, выше 80% (Johnston *et al.*, 1984; Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents, 1982).

Такое сочетание является эффективным при очень низких дозах обоих препаратов. В предыдущих исследованиях было отмечено, что в комбинации с гидрохлоротиазидом 25 мг один раз в день эффективность каптоприла по 25 мг дважды в день аналогична эффективности одного каптоприла в дозе 50 мг дважды в день (Costa *et al.*, 1984a, 1985a). Более того, она позволяет уменьшить дозы гидрохлоротиазида до 12,5 мг один раз в день без снижения эффективности антигипертензивной терапии (Costa *et al.*, 1985b). Этот вид терапии сохраняет свою эффективность при длительном применении (Costa *et al.*, 1985a; Weinberger, 1985), и у многих пациентов можно контролировать давление с помощью однократного ежедневного приема (Lederle, 1985). В долгосрочном исследовании мы наблюдали, что по истечении 2 лет терапии каптоприлом с гидрохлоротиазидом более 70% пациентов с умеренной и тяжелой гипертонической болезнью еще находились на лечении, причем с удовлетворительным контролем артериального давления (Costa *et al.*, 1986), а это свидетельствует об эффективности и переносимости такого терапевтического подхода.

Эффективность каптоприла с тиазидами обычно выше, чем другой широко используемой схемы лечения, β -адреноблокаторы + тиазидные диуретики (Captopril Research Group of Japan, 1985; Costa *et al.*, 1984b).

Возможное объяснение высокой эффективности такой терапии может быть найдено с учетом механизма действия и гуморальных эффектов мочегонных средств и каптоприла.

Механизмы антигипертензивного действия и гуморальные эффекты каптоприла и тиазидных диуретиков

Каптоприл

Во многих исследованиях в литературе предполагается, что антигипертензивное действие каптоприла имеет место не только из-за его ингибирующего действия на образование ангиотензина II (Antonaccio & Asaad, 1981). Несколько лет назад мы обнаружили, что каптоприл способен снижать аномально высокое содержание натрия внутри клетки у большинства страдающих гипертонической болезнью (Ambrosioni *et al.*, 1981). Поскольку предполагалось, что изменения в транспорте внутриклеточного натрия может играть определенную роль в патогенезе гипертонической болезни, снижение внутриклеточного содержания Na^+ , индуцированное каптоприлом, может быть включено в его антигипертензивный механизм.

Сокращение внутриклеточного содержания Na^+ (Na_i) в действительности может происходить за счет уменьшения чувствительности сосудов к катехоламинам (Burks *et al.*, 1981), за счет уменьшения внутриклеточного Ca^{++} (Blaustein, 1977) и сопротивления сосудов (Tobian *et al.*, 1969).

Тем не менее, каптоприл действует не только на обмен натрия, но также имеет заметное воздействие на обмен как вне-, так и внутриклеточного K^+ (Ambrosioni *et al.*, 1985, 1986a) (K_i , K_e) (табл. 1). Рост K_i , вызванный каптоприлом, увеличивая соотношение K_i/K_e , может вызвать гиперполяризацию мембраны клеток гладкой мускулатуры сосудов, приводя к снижению их тонуса.

Было наглядно продемонстрировано, что сосудистый тонус связан с мембранным потенциалом (Hermesmeyer *et al.*, 1981) который, в свою очередь, во многом зависит от соотношения K_i/K_e , как следует из уравнения Нернста (мембранный потенциал = $-61,5 \log \text{K}_i/\text{K}_e$).

Тиазидные диуретики

Многие авторы научных изданий соглашаются с тем, что тиазидные диуретики при длительном применении снижают артериальное давление, уменьшая общее периферическое сопротивление сосудов, в то время как уменьшение объема плазмы и внеклеточной жидкости наблюдаются в основном в первые дни лечения. Кроме того, было показано, что удовлетворительное снижение артериального давления во время терапии тиазидами наблюдается только у пациентов, имеющих снижение периферического сопротивления сосудов (van Brummelen *et al.*, 1980). Механизм, посредством которого диуретики снижают периферическое

сопротивление сосудов, до сих пор не выяснен. Тиазидные диуретики действуют не только на внутриклеточный натрий, но и на калий (табл. 1), снижая содержание как K_i , так и K_e (Ambrosioni *et al.*, 1985, 1986a). Тем не менее, у восприимчивых (снижение диастолического артериального давления по крайней мере на 10%) и невосприимчивых лиц концентрации Na^+ и K^+ изменяются в разной степени (Ambrosioni *et al.*, 1986b). Невосприимчивые лица, в сравнении с восприимчивыми, (рис. 1) при равном снижении K_e демонстрируют гораздо большее снижение K_i . В результате (рис. 2) у восприимчивых лиц происходит увеличение соотношения K_i/K_e , в то время как у невосприимчивых - нет. Невосприимчивые также характеризуются меньшим снижением Na_i и Na_i/Na_e и более значительным выведением K^+ (K_u) с мочой.

Эти различия могут быть объяснены с учетом реакции альдостерона. Фактически, хотя восприимчивые и невосприимчивые лица отвечали увеличением АРП, у невосприимчивых отмечался более значительный подъем уровня альдостерона (рис. 2). Известно, что альдостерон, изменяя проницаемость мембран, повышает уровень Na_i и K_u и снижает уровень K_i . Таким образом, аномально высокий уровень секреции альдостерона в ответ на введение диуретиков может быть возможным объяснением неудовлетворительного снижения артериального давления, наблюдаемого примерно у половины пациентов, получающих тиазидные диуретики.

Эта гипотеза была подтверждена тем наблюдением, что процентное снижение диастолического артериального давления, вызванное гидрохлортиазидом, находится в обратной зависимости от процентных изменений уровня альдостерона, и тем, что Na_i убывает обратно пропорционально по отношению к изменениям в уровне альдостерона (Ambrosioni *et al.*, 1986b).

Таким образом, активация секреции альдостерона, как представляется, является ограничивающим фактором для антигипертензивного действия тиазидов.

Это наблюдение соответствует другим данным литературы (Weber *et al.*, 1977).

Многие исследования показали, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

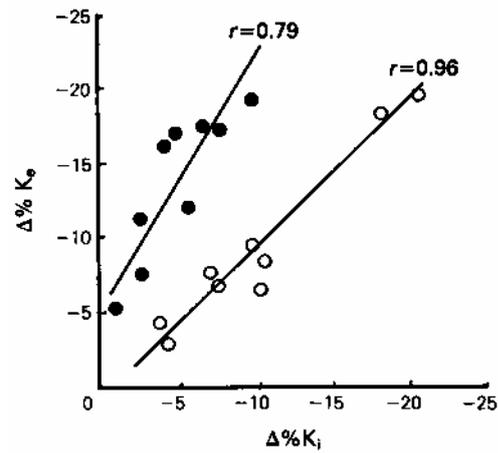


Рисунок 1. Корреляции между процентными изменениям сывороточного (K_e) и интралимфоцитарного (K_i) калия, вызванные 8-недельной терапией гидрохлортиазидом у больных гипертонической болезнью. Восприимчивые лица (снижение диастолического АД > 10%) обозначаются •, а невосприимчивые - о.

может вызывать прессорный эффект, ограничивающий эффективность мочегонных средств. На самом деле, было отмечено, что при блокировании ренин-ангиотензиновой системы саралазином артериальное давление, ранее не контролируемое тиазидными диуретиками, значительно снижается, но только у пациентов, у которых диуретик вызвал значительное увеличение АРП. Напротив, у лиц, демонстрировавших лишь незначительное увеличение АРП в ответ на диуретики, не происходило дальнейшего снижения артериального давления по мере введения саралазина (Leonetti *et al.*, 1978).

Таким образом, если комбинировать тиазидные диуретики с другими препаратами, которые способны ограничить их активирующее воздействие на систему ренин-ангиотензин, можно было бы предотвратить нежелательные гуморальные изменения, ограничивающие их антигипертензивную эффективность.

Таблица 1. Процентные изменения внеклеточного (Na_e , K_e) и внутриклеточного (Na_i , K_i) натрия и калия, вызванные 8-недельной терапией гидрохлортиазидом (25 мг один раз в день), каптоприлом (50 мг два раза в день) или комбинацией двух препаратов у пациентов с гипертонической болезнью.

	Na_e (ммоль л ⁻¹)	K_e (ммоль л ⁻¹)	(ммоль кг ⁻¹)	(ммоль кг ⁻¹)	Na_i/Na_e	K_i/K_e
Гидрохлортиазид (18 пациентов)	-2%	-12%***	-14%***	-8%***	-13%***	+6%*
Каптоприл (15 пациентов)	-0,5%	+2%	-14%***	+14%***	-13%***	+12%***
Каптоприл + гидрохлортиазид (19 пациентов)	-2%	-4%	-18%***	+15%***	-17%***	+20%***

* = $P < 0,05$; *** = $P < 0,001$ по сравнению с исходными значениями.

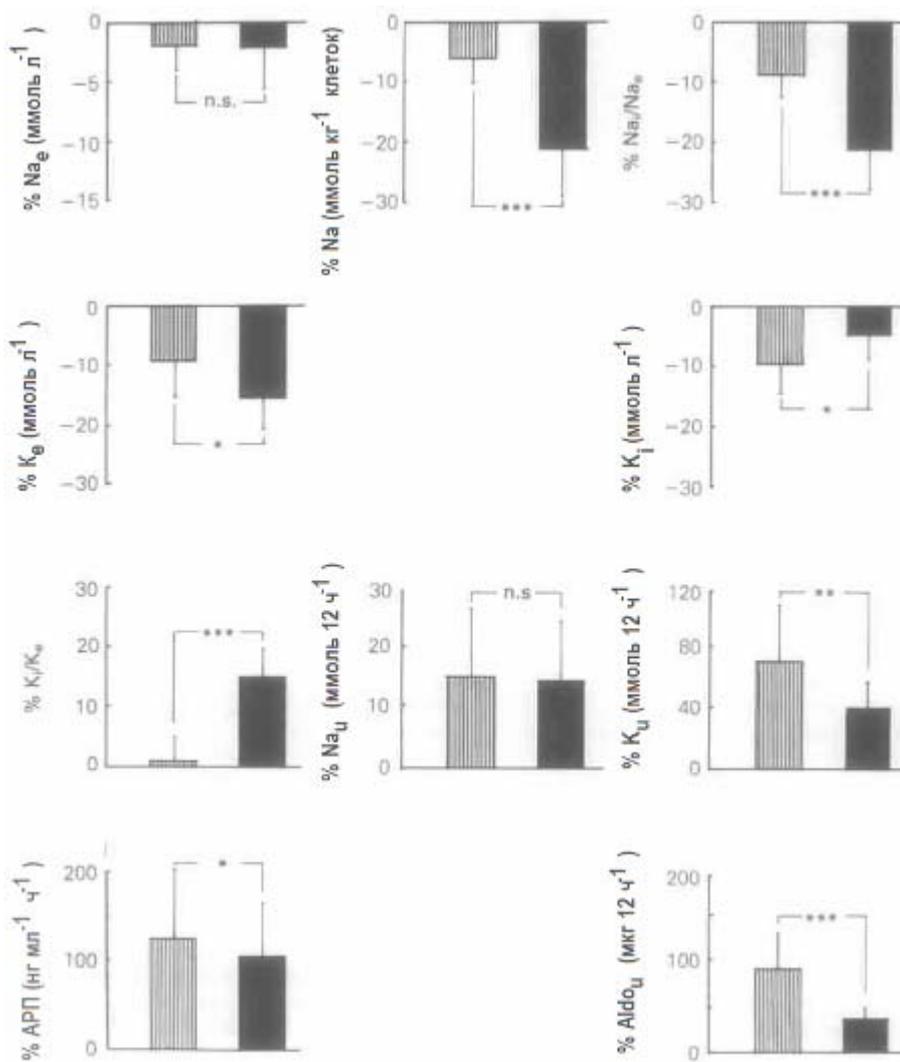


Рисунок 2 Процентные изменения, в уровнях сывороточных (Na_e, K_e) интралимфоцитарных (Na_i, K_i) и выведенных с мочой (Na_U, K_U) натрия и калия, а также активность ренина плазмы (АРП) и альдостерона мочи (Aldo_U) у восприимчивых (■) и невосприимчивых (▨) к 8-недельной антигипертензивной терапии гидрохлортиазидом.

* P < 0,05; ** P < 0,01 и *** P < 0,001. ⁻¹

Данная гипотеза подтверждается наблюдением эффектов комбинации гидрохлортиазида и каптоприла (табл. 1). При этом на самом деле соотношение K_i/K_e снижается значительно, чем это отмечается при монотерапии, K_e не снижается, в то время как K_i и K_i/K_e значительно возрастают. Процентное снижение диастолического артериального давления, вызванное комбинированной терапией, тесно связано как с уменьшением Na_i/Na_e, так и с увеличением K_i / K_e (рис. 3) (Ambrosioni *et al.*, 1986a). Поэтому, вероятно, благодаря ингибирующему эффекту

каптоприла на альдостерон или стимулирующему действию ингибирования АПФ на натриевый насос (Malini *et al.*, 1984) комбинация каптоприла и тиазидных диуретиков имеет синергетический эффект на транспорт ионов, что приводит к большему увеличению K_i / K_e и максимальному сокращению отношения Na_i/Na_e, по отношению к достигаемому эффекту при монотерапии. Возможно также, что изменения в обмене ионов, вызванные данной терапией, каким-то образом связаны с другим своеобразным эффектом комбинации каптоприла и гидрохлортиазида - благоприятными продолжительными метаболическими эффектами.

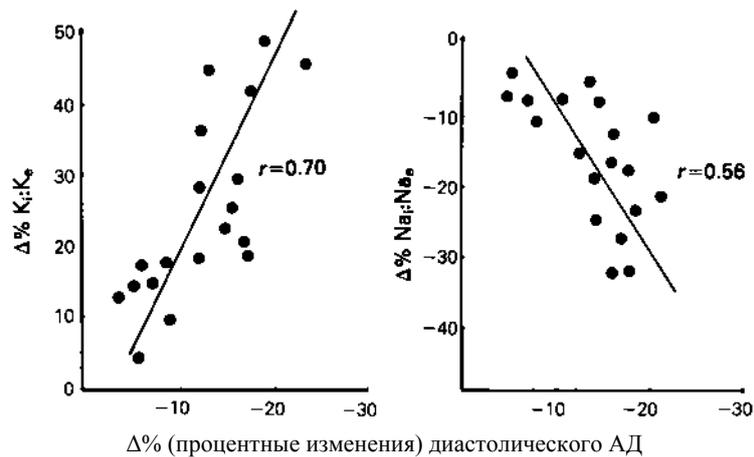


Рисунок 3 Корреляции между процентным сокращением диастолического артериального давления и изменения соотношений внутри / внеклеточных калия (K_i / K_e) и натрия (Na_i / Na_e), вызванные лечением комбинацией каптоприла и гидрохлортиазида.

Длительные метаболические эффекты сочетания каптоприл + гидрохлортиазид

В последние годы было опубликовано множество исследований, показывающих, что длительный прием диуретиков связан с некоторыми нежелательными метаболическими эффектами, такими как повышение в сыворотке крови уровня глюкозы, мочевой кислоты, холестерина, триглицеридов и снижение в сыворотке крови уровня калия. Клиническая значимость этих изменений до сих пор обсуждается, но предполагается, что метаболические эффекты диуретиков могут частично послужить противовесом выгоде (с точки зрения риска сердечно-сосудистой патологии), полученной за счет снижения артериального давления.

При длительной монотерапии каптоприл вызывает мало значимых метаболических эффектов, и было показано также, что во время лечения в комбинации с тиазидными диуретиками отмечается минимум нежелательных метаболических эффектов (Veterans Administrations Cooperative Study Group on Anti-hypertensive Agents, 1982; Costa *et al.*, 1985a).

Недавно мы завершили исследование, в котором сравнили метаболические эффекты 12-месячного лечения гидрохлортиазидом, по 25 мг один раз в день, с теми же эффектами сочетания той же дозы диуретика с каптоприлом, по 50 мг дважды в день (Costa *et al.*, 1986). Сорок один пациент с умеренной гипертонической болезнью получал только диуретики, а 38 пациентов с умеренной или тяжелой гипертонической болезнью получали сочетание. Несколько метаболических переменных контролировались после 3 и 12 месяцев лечения. Двадцать восемь пациентов, получавших сочетание препаратов, находились под контролем и спустя 24 месяца. Диета оставалась неизменной на протяжении всего исследования. Хотя гидрохлортиазид вызывал метаболические эффекты, при комбинированной терапии

(рис. 4) не отмечалось нежелательных эффектов. Напротив, при длительном приеме было небольшое, но статистически достоверное снижение уровня триглицеридов в сыворотке крови и холестерина в крови. Этот эффект, даже если потребуются дальнейшие исследования, чтобы подтвердить его, вряд ли можно объяснить случайностью, так как в группе, принимающей диуретики, на самом деле имел место их рост. Кроме того, пациенты не получили никаких советов по улучшению диеты в ходе исследования, и спонтанное изменение пищевых привычек является маловероятным, поскольку только 3 больных при приеме плацебо имели повышенный уровень холестерина. Эффект проявляется только у пациентов, имеющих первоначальные уровни холестерина выше 200 мг% (рис. 5).

Ведутся исследования в целях оценки последствий терапии каптоприлом у пациентов с аномально высоким уровнем холестерина и / или триглицеридов в крови. Хотя ингибирование альдостерона, которое происходит во время приема каптоприла, может частично объяснить влияние на сывороточный K^+ , глюкозу и триглицериды, снижение уровня холестерина в настоящее время не имеет экспериментального объяснения. Однако известно, что после первоначального ингибирования, уровни альдостерона, как правило, снова растут по мере постоянного приема каптоприла, и этот эффект, вероятно, связано с увеличением уровня K_i , вызванного препаратом. Синтез альдостерона и холестерина начинается с тех же биохимических соединений (Boyd *et al.*, 1973) и вполне возможно, что альдостерон может быть секретирован за счет холестерина крови.

Если гипотеза подтвердится, то эффект снижения холестерина комбинацией каптоприла и гидрохлортиазида может иметь значение в длительном лечении больных гипертонической болезнью.

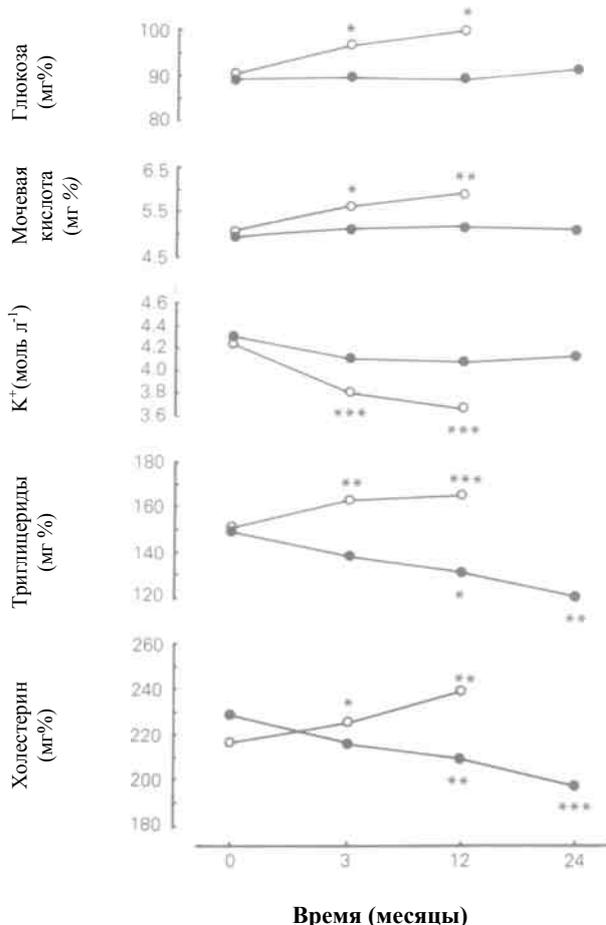


Рисунок 4. Уровни глюкозы, мочевой кислоты, калия, триглицеридов и холестерина сыворотки, зафиксированные после приема плацебо и после лечения гидрохлортиазидом (○) или в комбинации гидрохлортиазид + каптоприл (○).

* P < 0,05, ** P < 0,01, *** p < 0,001 по сравнению с периодом приема плацебо (0 месяцев) в каждой группе пациентов.

Выводы

Многие соображения требуют утверждения комбинированной терапии «каптоприл + тиазидные диуретики» как рациональное лечение. Во-первых, эта комбинация весьма эффективна у большой части больных и сохраняет свою эффективность при длительном приеме.

Во-вторых, воздействия на клеточный транспорт ионов являются благоприятными, так как при сочетании этих двух препаратов уровень Na_i снижается эффективнее и отношение K_i / K_e имеет более выраженный рост, чем это наблюдается при монотерапии. Наблюдаемые ионные сдвиги имеют непосредственное отношение к антигипертензивному

эффекту лечения. Тормозящее действие каптоприла на альдостерон может играть важную роль в эффективности комбинированной терапии.

Интенсивность снижения артериального давления находится в обратной зависимости от стимуляции секреции альдостерона: невосприимчивые лица характеризуются непропорциональным увеличением уровня альдостерона.

Синергический антигипертензивный эффект каптоприла с гидрохлортиазидом оказывает и прочие важные эффекты на метаболическом уровне. Фактически при длительном приеме нежелательные эффекты тиазидных диуретиков нивелируются каптоприлом, в то время как уровни триглицеридов и холестерина слегка снижаются.

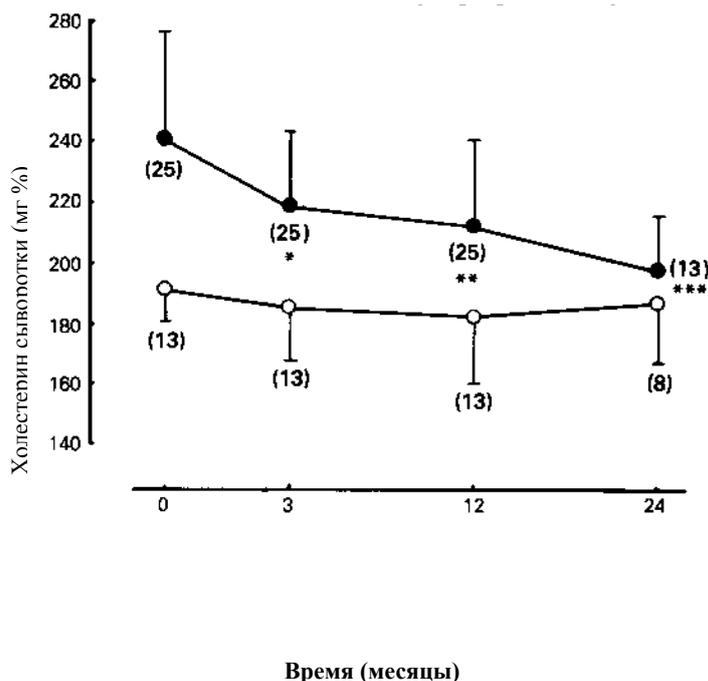


Рисунок 5. Уровень холестерина в крови, зафиксированный при приеме плацебо (0 месяцев) и во время лечения сочетанием каптоприла с гидрохлортиазидом при гипертонической болезни у пациентов, имеющих первоначальные значения > 200 мг% (•) или < 200 мг% (○).

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с плацебо, в рамках каждой группы пациентов. Цифрами в скобках указано количество больных в каждой контрольной группе.

Список литературы

- Ambrosioni, E., Borghi, C., Boschi, S. & Costa, F. V. (1986b). Antihypertensive efficacy of diuretics related to their effects on Na^+ , K^+ and aldosterone. *J. Hypertension* (in press).
- Ambrosioni, E., Borghi, C., Boschi, S., Costa, F. V., Mussi, A. (1986c). The antihypertensive mechanism of diuretics. *Proceedings of the International Meeting on Diuretics*, Sorrento, Martinus Nijhoff Publ. (in press).
- Ambrosioni, E., Costa, F. V., Borghi, C. & Mussi, A. (1986a). Influence of captopril on intracellular ions a possible mode of action. *Postgrad. med. J.*, **62** (suppl. 1), 16-22.
- Ambrosioni, E., Costa, F. V., Borghi, C., Mussi, A. & Boschi, S. (1985). Modifications of intra- and extracellular sodium and potassium. A possible mechanism of action of captopril and hydrochloro- thiazide. *J. Hypertension*, **3** (suppl. 3), S69-S71.
- Ambrosioni, E., Costa, F. V., Montebugnoli, L., Cavallini, C. & Magnani, B., (1981). Effects of antihypertensive therapy on intralymphocytic sodium content. *Drugs exp. clin. Res.*, **7**, 757-762.
- Antonaccio, M. J. & Asaad, M. (1981). Does captopril decrease blood pressure by mechanisms other than inhibition of angiotensin II formation? In *Frontiers in Hypertension Research*, eds Laragh, J. H., Buhler, F. R. & Seldin, D. W., p. 551. New York: Springer Verlag.
- Blaustein, M. P. (1977). Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *Am. J. Physiol.*, **232**, C165-C173.
- Boyd, J., Mulrow, P. J., Palmore, W. P. & Silvo, P. (1973). Importance of potassium in the regulation of aldosterone production. *Ore. Res.*, XXXII- XXXIII (suppl. 1), 39-45.
- Burks, T. F., Spalding, C. T. & Jones, W. D. (1971). Influence of sodium and potassium content on arterial responsiveness. *Circ. Res.*, XXIX, 525-533.
- Captopril Research Group of Japan (1985). Clinical effects of low-dose captopril plus a thiazide diuretic on mild to moderate essential hypertension: a multi- center double-blind comparison with propranolol. *J. cardiovasc. Pharmac.*, **7** (suppl. 1), S77-S81.
- Costa, F. V., Borghi, C. & Ambrosioni, E. (1984b). Captopril and oxprenolol in a fixed combination with thiazide diuretics: comparison of their anti- hypertensive efficacy and metabolic effects. *Clin. Ther.*, **6**, 708-718.
- Costa, F. V., Borghi, C. & Ambrosioni, E. (1986). Captopril protects against metabolic effects of chronic hydrochlorothiazide therapy. *Proceedings of the International Meeting on Diuretics*, Sorrento, Martinus Nijhoff Publ. (in press).
- Costa, F. V., Borghi, C., Ambrosioni, E. & Magnani, B. (1984a). Low doses of captopril in association with once- or twice daily hydrochlorothiazide in essential hypertension: long-term efficacy and safety. *Curr. Ther. Res.*, **36**, 181-187.
- Costa, F. V., Borghi, C., Boschi, S. & Ambrosioni, E. (1985a). Differing dosages of captopril and hydro- chlorothiazide in the treatment of hypertension: long-term effects on metabolic values and intra- cellular electrolytes. *J. cardiovasc. Pharmac.*, **7** (suppl. 1), S70-S75.
- Costa, F. V., Borghi, C., Mussi, A. & Ambrosioni, E.

- (1985b). Antihypertensive efficacy of two low dosages of hydrochlorothiazide in patients treated with captopril. *Clin. Ther.*, **7**, 717-724.
- Hermesmeier, K., Trapani, A. & Abel, P. W. (1981). Membrane potential-dependent tension in vascular muscle. In *Vasodilatation*, ed. Vanhoutte, P. & Leusen, I. pp. 273-283, New York: Raven Press.
- Johnston, C. I., Arnold, L. & Hiwatari, M. (1984). Angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *Drugs*, **27**, 271-277.
- Lederle, R. M. (1985). Captopril and hydrochlorothiazide in the fixed combination multicenter trial. *J. cardiovasc. Pharmac.*, **7** (suppl. 1), S63-S69.
- Leonetti, G., Terzoli, L. & Sala, C. (1978). Relationship between the hypotensive and renin-stimulating actions of diuretic therapy in hypertensive patients. *Clin. Sci. mol. Med.*, **55** (suppl. 2), 307s-309s.
- Malini, P. L., Strocchi, E., Ambrosioni, E. & Magnani, B. (1984). Long-term antihypertensive, metabolic and cellular effects of enalapril. *Hypertension*, **2** (suppl. 2), 101-105.
- Tobian, L., Olson, R. & Chesley, G. (1969). Water content on arteriolar wall in renal vascular hypertension. *Am. J. Physiol.*, **216**, 22-27.
- van Brummelen, P., Man in't Veld, A. J. & Schalekamp, M.A.D.H. (1980). Hemodynamic changes during long-term thiazide treatment of essential hypertension in responders and non-responders. *Clin. Pharmac. Ther.*, **37**, 328-336.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents (1982). Racial differences in response to low-dose captopril are abolished by the addition of hydrochlorothiazide. *Br. J. clin. Pharmac.*, **14**, 97S-101S.
- Weber, M. A., Drayer, J. I. M., Rev, A. & Laragh, J. H. (1977). Disparate patterns of aldosterone response during diuretic treatment of hypertension. *Ann. Intern. Med.*, **87**, 558-563.
- Weinberger, M. H. (1985). Blood pressure and metabolic responses to hydrochlorothiazide, captopril, and the combination in black and white mild-to-moderate hypertensive patients. *J. cardiovasc. Pharmac.*, **7** (suppl. 1), S52-S55.