

Treball de recerca

Característiques dels pacients inclosos als
assaigs clínics amb fàrmacs inhibidors del
sistema renina-angiotensina:

Revisió sistemàtica

Glòria Remesar Navarro

Servei de Farmacologia Clínica

Hospital Universitari de Bellvitge

Tutora: Dra. Antònia Agustí Escassany. Professora associada mèdica del Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia (Universitat Autònoma de Barcelona).

Directors: Dr. Antoni Vallano Ferraz i Dra. Consuelo Pedrós Cholvi. Servei de Farmacologia Clínica de l'Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.

Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia (Universitat Autònoma de Barcelona)

Juny de 2011

Índex

	Pàg.
Resum.....	3
Introducció.....	4
Objectius.....	6
Metodologia.....	7
Resultats.....	10
Discussió.....	24
Conclusions.....	26
Bibliografia.....	27
Annexos	
A.....	29
B.....	32

Resum

Objectiu: Descriure les característiques demogràfiques i clíniques dels pacients inclosos als assaigs clínics que avaluen l'eficàcia dels fàrmacs inhibidors del sistema renina-angiotensina (ISRA).

Metodologia: Revisió sistemàtica dels assaigs clínics que avaluen l'eficàcia dels ISRA, a partir de la base de dades bibliogràfica Cochrane Plus. A partir dels 143 articles identificats, es van recollir els criteris de selecció i les característiques demogràfiques i clíniques dels pacients tractats amb ISRA.

Resultats: El criteri d'inclusió més freqüent dels pacients va ser la hipertensió arterial (111 assaigs) i el d'exclusió l'alteració de la funció renal (68 assaigs). Dels 64.038 pacients inclosos, 38.106 van rebre tractament amb ISRA. Les dades disponibles dels pacients tractats amb ISRA van ser: edat (68,5%), sexe (88,7%), pes (16,2%), pressió arterial sistòlica i diastòlica (67,7%), creatinina (22,8%). L'edat (SD) mitjana dels pacients va ser de 53,1 (7) anys, el 38,1% van ser dones i la concentració de creatinina (SD) mitjana dels pacients va ser d'1,2 (0,3) mg/dl.

Conclusió: Hi ha poca informació sobre les característiques demogràfiques i clíniques dels pacients en les publicacions dels assaigs clínics que avaluen l'eficàcia dels ISRA. Els pacients inclosos tenen una edat mitjana d'uns 50 anys, la majoria són homes i tenen una funció renal conservada.

Introducció

Els assaigs clínics constitueixen el *gold standard* per avaluar l'eficàcia i la seguretat dels nous medicaments. Però el fet que es desenvolupin en condicions estàndard, lluny de la pràctica clínica habitual, implica discordàncies en la selecció dels pacients o del tractament, que poden alterar tant l'efectivitat com els riscos dels medicaments que s'avaluen. De fet, molts d'ells exclouen certs grups de pacients (com les dones embarassades o els nens) o determinades situacions (per exemple, contraindicacions potencials per rebre el fàrmac que s'estudia), amb l'objectiu d'assolir més eficiència en l'avaluació estadística, l'eficàcia i la seguretat¹. Tot això dificulta la generalització o extrapolació dels resultats a la població general que es troba en el context de la pràctica clínica habitual.

En la literatura són diversos els estudis que han avaluat les diferències entre les característiques dels pacients inclosos als assaigs clínics i les dels pacients en l'àmbit de l'ús habitual dels fàrmacs. Wieringa et al. ja van mostrar en un estudi² realitzat amb dades dels Països Baixos que als assaigs de fase III per registrar fàrmacs per a la hipertensió, l'angina i l'infart agut de miocardi alguns subgrups de pacients hi estaven infrarepresentats, com les dones i els majors de 65 anys. També van demostrar que els assaigs realitzats a Nord-Amèrica incloïen menys pacients dones comparat amb els europeus. En un altre estudi³, es va veure que als assaigs clínics de fase III que avaluaven fàrmacs per al sistema cardiovascular, per a totes les indicacions, les malalties cardiovasculars, endocrines i metabòliques concomitants eren menys prevalents en comparació amb els pacients de la pràctica clínica habitual. Es va concloure que s'haurien d'elaborar guies més uniformes per recollir la comorbiditat dels pacients als assaigs clínics abans de la comercialització dels fàrmacs. Badano et al.⁴ van comparar les característiques clíniques dels

pacients dels assaigs clínics que avaluaven tractaments per a la insuficiència cardíaca congestiva amb les dels pacients de la pràctica clínica diària, evidenciant també diferències quant a l'edat i el sexe, i en algunes comorbiditats.

Els ISRA s'han associat a diversos efectes indesitjats entre els que destaca la insuficiència renal aguda de base hemodinàmica, sobretot en pacients d'edat avançada i en pacients amb alteracions de la perfusió renal. Malgrat es tracta d'una alteració funcional i reversible, hi ha estudis preclínics que han objectivat que l'ús crònic d'inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA) i d'antagonistes dels receptors d'angiotensina II (ARA-II) pot provocar una progressiva pèrdua de funció renal⁵. D'altra banda, els resultats dels assaigs clínics han indicat que la combinació de IECA i ARA-II és més efectiva que la monoteràpia, però la incidència d'efectes adversos de la combinació en la pràctica clínica és desconeguda. De fet, en una metanàlisi d'assaigs clínics es va observar un augment del risc de deteriorament de la funció renal, d'hiperpotassèmia i hipotensió simptomàtica en els pacients tractats amb aquesta combinació, comparat amb IECA sol⁶.

Amb l'estudi actual es pretén avaluar de manera sistemàtica les característiques dels pacients inclosos als assaigs clínics que avaluen l'eficàcia dels ISRA. D'aquesta manera, les dades es podran utilitzar per a futures comparacions amb les característiques dels pacients de la pràctica clínica habitual que estan en tractament amb aquests medicaments.

Objectius

Objectiu general

- Caracteritzar els pacients inclosos als assaigs clínics en què s'ha avaluat l'eficàcia dels ISRA.

Objectius específics

Objectiu principal

- Descriure les característiques demogràfiques i clíniques dels pacients inclosos als assaigs clínics que avaluen l'eficàcia dels ISRA i les condicions d'ús d'aquests medicaments.

Objectius secundaris

- Descriure els criteris d'inclusió i d'exclusió dels pacients als assaigs clínics, així com els criteris de retirada.
- Descriure els fàrmacs avaluats i les pautes de tractament amb ISRA estudiades als assaigs clínics.

Metodologia

Disseny de l'estudi

Es tracta d'una revisió sistemàtica dels assaigs clínics inclosos en metanàlisis i revisions sistemàtiques que avaluen l'eficàcia dels ISRA.

Identificació dels assaigs clínics

La font d'identificació dels assaigs clínics que avaluen l'eficàcia dels ISRA van ser els assaigs clínics inclosos en les metanàlisis i revisions sistemàtiques del grup "Revisiones Cochrane". Les revisions sistemàtiques i les metaanàlisis es van identificar a partir d'una cerca a la base de dades bibliogràfica de la Biblioteca Cochrane Plus (www.bibliotecacochrane.com). La data límit d'identificació de les metanàlisis i revisions sistemàtiques publicades va ser el 30 d'abril de 2011.

Es va fer una cerca simple amb els següents termes descriptors:

((INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA) OR (BLOQUEANTES DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II) OR (INHIBIDORES DE LA RENINA)) AND ((HIPERTENSION) OR (INSUFICIENCIA CARDIACA) OR (DIABETES))

De les revisions obtingudes, es van seleccionar només les que incloïen publicacions d'assaigs clínics que avaluaven l'eficàcia dels ISRA. Per a cada revisió, es van identificar les referències bibliogràfiques dels assaigs clínics, es va fer una cerca dels articles i es va examinar la informació que contenien. Si

les referències incloïen més d'un article, només es van considerar les publicacions principals de cadascuna d'elles.

Els criteris d'exclusió dels articles van ser els següents:

- Els articles dels quals només es disposava del resum o es tractava d'una presentació a un congrés.
- Els pacients inclosos als assaigs clínics eren menors de 18 anys o estaven en diàlisi.
- L'idioma de la publicació era diferent a l'espanyol o l'anglès.
- El disseny de l'assaig clínic era el d'un assaig de fase I o II.
- Els assaigs clínics no avaluaven l'eficàcia dels ISRA.
- La informació sobre els diferents grups de tractament continguda als articles no permetia identificar les dades de cadascun dels grups de tractament inclosos a l'estudi.
- Els articles eren publicacions repetides d'altres articles.
- Els articles en els quals les indicacions d'ús dels ISRA no eren hipertensió arterial, insuficiència cardíaca o diabetis mellitus.

Variables

Les variables estudiades van ser de dos tipus: les relacionades amb les característiques dels assaigs clínics i les relacionades amb els pacients inclosos.

a) Variables relacionades amb els assaigs clínics

Per a cada assaig clínic, es va recollir l'any de publicació, el disseny, la durada, el nombre de pacients reclutats, els criteris d'inclusió, els d'exclusió i els de retirada. Els criteris d'inclusió i d'exclusió es van classificar en dues categories:

clínic i de tractament. També es van identificar els diferents grups de tractament de cada assaig clínic. Per a cada grup de tractament es van recollir el nombre de pacients inclosos, el tractament farmacològic, la indicació i la durada del tractament. Quant al tractament, es van recollir els principis actius (tant ISRA com altres fàrmacs) i el tractament amb placebo. Els tractaments amb ISRA es van classificar en cinc grups: IECA en monoteràpia, ARA-II en monoteràpia, inhibidors de la renina en monoteràpia, ISRA associats a altres fàrmacs, i combinacions d'ISRA.

b) Variables relacionades amb els pacients

Es van recollir les característiques demogràfiques dels pacients tractats amb ISRA (edat, sexe, ètnia) i les següents variables clíniques: pes, índex de massa corporal (IMC), pressió arterial sistòlica (PAS) i diastòlica (PAD), creatinina en sèrum, taxa de filtració glomerular, hemoglobina glicosilada (HbA1c), patologies associades i tractaments concomitants.

Anàlisi estadística

Es va realitzar una anàlisi descriptiva. En les següents variables contínues: edat, IMC, pes, PAS i PAD, creatinina en sèrum, taxa de filtració glomerular i HbA1c es va descriure la mitjana, la desviació típica (DS), la mediana, el valor mínim i el valor màxim.

L'anàlisi es va realitzar mitjançant el paquet estadístic SPSS (versió 15.0 per a Windows) i el programa Microsoft Office Excel 2007.

Resultats

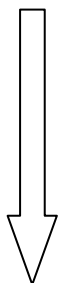
1. Identificació de les publicacions d'assaigs clínics

Es van identificar un total de 63 revisions Cochrane. D'aquestes, se'n van excloure 52 que no avaluaven l'eficàcia dels ISRA. Finalment, es van incloure 11 revisions al treball de recerca (vegeu la **figura 1**).

Les 11 revisions finalment incloses (vegeu l'Annex A) inclouen 432 referències de publicacions d'assaigs clínics. A partir dels criteris d'exclusió per a la selecció d'articles, se'n van excloure 289, de manera que finalment es van incloure 143 publicacions d'assaigs clínics al treball (vegeu l'Annex B).

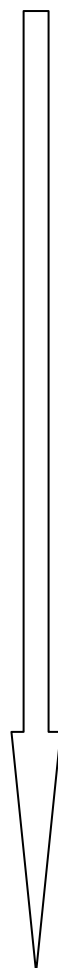
Figura 1. Diagrama de flux de la identificació de publicacions d'assaigs clínics

63 REVISIONS COCHRANE



- 52 no avaluaven l'eficàcia dels ISRA

11 REVISIONS COCHRANE (432 publicacions d'assaigs clínics)



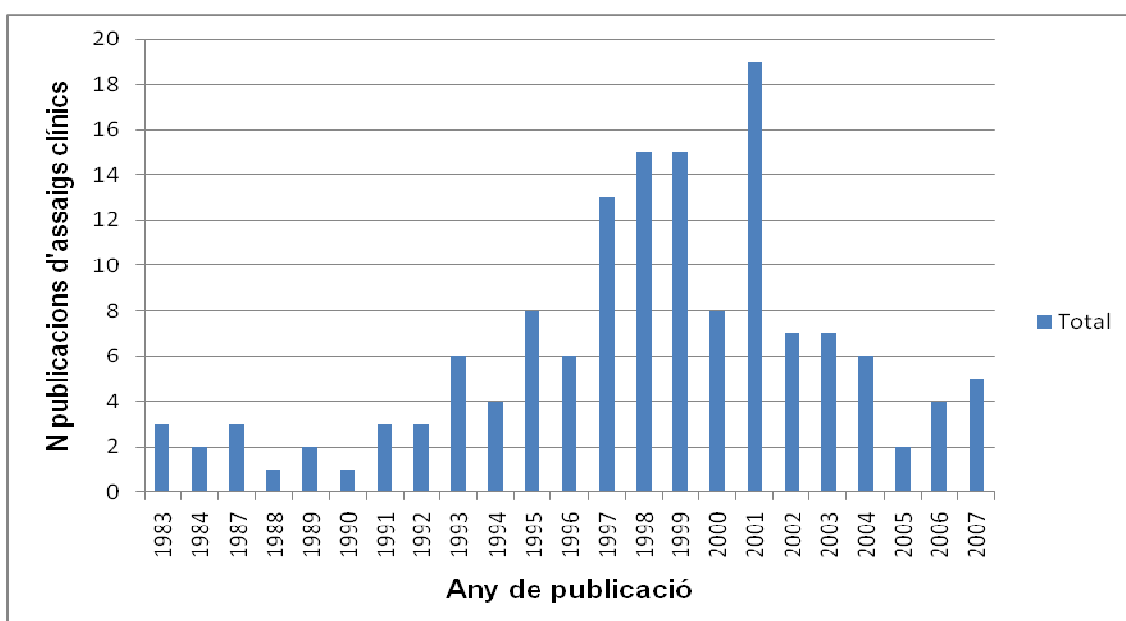
- 161 avaluaven fàrmacs no ISRA
- 74 publicacions no accessibles
- 24 publicacions repetides
- 16 ús ISRA en altres indicacions
- 8 idioma diferent a espanyol o anglès
- 2 no especificaven per separat les dades dels grups de tractament inclosos a l'estudi
- 2 assaigs de fase II
- 1 només tenia un resum
- 1 va incloure subjectes < 18 anys

143 publicacions d'assaigs clínics seleccionades

2. Característiques dels assaigs clínics

Els 143 articles descriuen assaigs clínics publicats durant un període de 24 anys (1983-2007). Tal com es veu a la **figura 2**, la majoria d'assaigs clínics corresponien a publicacions de l'any 2001 (19 publicacions, 13,3%). En 136 publicacions (95,1%) el disseny dels assaigs clínics va ser de grups paral·lels i en 7 va ser un disseny *crossover* (4,9%). En 112 publicacions la durada de l'assaig va ser igual o inferior a 24 setmanes (78,3%), en 19 va ser entre 6 mesos i 2 anys (13,3%), en 11 entre 2 i 5 anys (7,7%) i només en una publicació la durada de l'assaig va ser de més de 5 anys (0,7%).

Figura 2. Any de publicació dels assaigs clínics



Criteris d'inclusió

En les 143 publicacions d'assaigs clínics es van identificar un total de 26 criteris d'inclusió diferents: 21 criteris d'inclusió clínics i 5 de tractament. El criteri d'inclusió més freqüentment descrit va ser la hipertensió arterial (HTA), en 111 publicacions (77,6%), seguit de l'edat (en 104 publicacions; 72,7%), la funció

renal (en 69; 48,3%), l'absència de tractament antihipertensiu (en 47; 32,9%), la diabetis mellitus (en 44; 30,8%) i les xifres de glucèmia (en 20; 14%). A la **taula 1** s'exposen tots els criteris d'inclusió identificats, per ordre de freqüència.

Taula 1. Criteris d'inclusió descrits en les publicacions dels assaigs clínics

Criteris d'inclusió	Publicacions d'assaigs clínics (N=143)	
	n	%
HTA	111	77,6
Edat	104	72,7
Funció renal	69	48,3
Absència de tractament antihipertensiu	47	32,9
Diabetis mellitus	44	30,8
Xifres de glucèmia	20	14,0
Trasplantament renal	16	11,2
IMC	10	7,0
Tractament amb antihipertensius	9	6,3
Tractament amb ciclosporina	9	6,3
Tractament amb antidiabètics orals/insulina	7	4,9
Normotensió	7	4,9
Pes	5	3,5
Dislipèmia	4	2,8
Ètnia	4	2,8
Xifres màximes de potassi	4	2,8
Retinopatia diabètica	3	2,1
Post-menopausa	2	1,4
Tabaquisme	2	1,4
Tractament amb hormonoteràpia	2	1,4
Altres criteris ¹	9	6,3

¹Altres criteris: ingesta de sodi, tos induïda per IECA, artrosi tractada amb antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), símptomes neurològics, arítmia, estenosi carotídia.

En molts dels estudis, el criteri d'inclusió 'edat' implicava una edat mínima i una màxima per participar en l'estudi. El criteri "edat mínima" es va descriure en 99 publicacions (69,2%), mentre que el criteri "edat màxima" es va descriure en 65 publicacions (45,5%). L'edat mínima de 18 anys va ser la més freqüent, descrita en 49 publicacions (34,3%). D'altra banda, l'edat màxima més freqüentment descrita va ser la de 70 anys, en 16 publicacions (11,2%).

En 26 estudis es descrivia com a criteri d'inclusió una PAS mínima, essent la de 140 mmHg la més freqüent (en 11 publicacions, 7,7%). D'altra banda, la PAS màxima de 200 mmHg va ser la més freqüent, descrita en 12 publicacions (8,4%). Els valors de PAD màxims de 114 mmHg i 115 mmHg com a criteri d'inclusió van ser els més freqüents, descrits cadascun d'ells en 24 publicacions (16,8%). En 57 (39,9%) publicacions figurava 95 mmHg com a PAD mínima.

En 69 publicacions es va incloure alguna valoració de la funció renal com a criteri d'inclusió. En 46 publicacions d'assaigs clínics (32,2%) s'especificaven uns nivells de creatinina plasmàtica màxima, en 45 (31,5%) s'establia la proteïnúria com a criteri d'inclusió, en 26 (18,2%) s'establia una taxa d'excreció urinària d'albumina màxima i en 22 (15,4%), una taxa d'excreció urinària d'albumina mínima. El criteri d'inclusió de funció renal normal i d'insuficiència renal només s'especificaven en 2 (1,4%) publicacions d'assaigs cadascun. La nefropatia diabètica com a criteri d'inclusió es va trobar en 6 publicacions (4,2%).

Criteris d'exclusió

Es van identificar 34 criteris d'exclusió clínics diferents, essent els trastorns renals (nefropatia diabètica, proteïnúria, nivells anormals de creatinina) els més freqüents (descrits en 68 publicacions; 47,5%), seguit dels trastorns del sistema

nerviós central (convulsions, demència, disminució del nivell de consciència, accident cerebrovascular, hemorràgia subaracnoïdal), en 59 publicacions (41,2%). A la **taula 2** es presenten tots els criteris d'exclusió clínics.

Taula 2. Criteris d'exclusió clínics descrits en les publicacions dels assaigs clínics

Criteris d'exclusió clínics	Publicacions d'assaigs clínics (N=143)	
	n	%
Trastorns renals	68	47,5
Trastorns del sistema nerviós	59	41,2
Trastorns hepàtics	56	39,2
Dones en edat fèrtil sense mitjans anticonceptius, embaràs i lactància	56	39,2
Cardiopatia isquèmica	53	37,1
HTA secundària	52	36,4
Insuficiència cardíaca	51	35,7
Cardiopatia no isquèmica	51	35,7
Al·lèrgies	39	27,3
Diabetis mellitus	35	24,5
Trastorns del ritme cardíac	24	16,8
Trastorns hematològics	21	14,7
Trastorns autoimmunitaris	21	14,7
Abús o addicció a drogues o alcohol	19	13,3
Trastorns metabòlics i endocrins	17	11,9
Trastorns electrolítics	16	11,2
Trastorns retinians	14	9,8
HTA mal controlada	13	9,1
Trastorns gastrointestinals	13	9,1
Neoplàsies	12	8,4
Estenosi de l'artèria renal	12	8,4

Trastorns respiratoris	11	7,7
Trastorns urinaris	7	4,9
Tabaquisme	3	2,1
Trasplantament renal	3	2,1
Altres criteris ⁱⁱ	12	8,4

ⁱⁱAltres criteris: hemorràgia nasal, aneurisma d'aorta, tos, dolor toràctic, edema, deplecció de volum, infecció VHB i VIH, deshidratació.

Quant als criteris d'exclusió de tractament, se'n van trobar 19 que implicaven tractaments concomitants dels pacients no permesos per participar als assaigs clínics, destacant el tractament amb antihipertensius, especificat en 36 publicacions (25,2%) i el tractament amb AINE (en 16 publicacions; 11,2%).

Taula 3. Criteris d'exclusió de tractament en les publicacions dels assaigs clínics

Criteris d'exclusió de tractament	Publicacions d'assaigs clínics (N=143)	
	n	%
Antihipertensius	36	25,2
AINE	16	11,2
Antidiabètics	9	6,3
Ansiolítics i antidepressius	8	5,6
Digitàlics i antiarítmics	8	5,6
Hipolipemians	5	3,5
Nitrats	5	3,5
Inhibidors de la monoaminoxidasa	4	2,8
Antiulcerosos	4	2,8
Hormones esteroïdals	3	2,1
Anticoagulants	3	2,1
Amines simpaticomimètiques	2	1,4
Liti	2	1,4
Altres ⁱⁱⁱ	5	3,5

ⁱⁱⁱAltres: clorur potàssic, vitamina E, immunosupressors.

Criteris de retirada

En la majoria de publicacions d'assaigs clínics (115; 80,4%) no es feia referència a quins eren els criteris de retirada de l'assaig. A partir de les publicacions on figuraven aquests criteris (28; 19,6%), es van identificar 8 criteris de retirada diferents. El més freqüent va ser la falta d'eficàcia del tractament (absència de control de les xifres tensionals), que es descrivia en 19 publicacions (13,3%), seguit dels esdeveniments adversos (en 11 publicacions; 7,7%) i de la retirada del consentiment per part del pacient (en 5 publicacions; 3,5%) (vegeu la taula 4).

Taula 4. Criteris de retirada descrits en les publicacions d'assaigs clínics

Criteris de retirada	Assaigs clínics (N=143)	
	n	%
Falta d'eficàcia del tractament	19	13,3
Esdeveniments adversos	11	7,7
Retirada del consentiment pel pacient	5	3,5
Criteri mèdic	4	2,8
Incompliment	4	2,8
Necessitat de medicació prohibida a l'assaig	2	1,4
Embaràs	2	1,4
Resposta a placebo en el període <i>run-in</i>	1	0,7

En 2 (1,4%) publicacions s'especificava com a criteri de retirada per esdeveniment advers l'augment de la creatinina plasmàtica. L'aparició de malalties intercurrents, la hiperpotassèmia, la hipotensió simptomàtica, la infecció del tracte respiratori superior, la leucopènia i la tos també es van

identificar com criteris de retirada per esdeveniment advers en una única publicació cadascun d'ells (0,7%).

Quant al criteri de retirada per falta d'eficàcia del tractament, el criteri PAD major de 114 mmHg va ser el més freqüent, descrit en 7 publicacions (4,9%), seguit dels criteris PAD \geq 110 mmHg i PAS major de 200 mmHg, descrits en 4 publicacions (2,8%) cadascun d'ells.

Tractaments

El grup de tractament amb IECA en monoteràpia es va identificar en 100 publicacions d'assaigs (amb un total de 139 grups de pacients tractats), el tractament amb ARA-II en monoteràpia es va identificar en 52 publicacions (106 grups de pacients tractats), el tractament amb inhibidors de la renina en monoteràpia es va identificar en 6 publicacions (16 grups pacients tractats), les combinacions d'ISRA es van identificar en 3 publicacions (5 grups de pacients tractats) i el tractament amb ISRA associats a altres fàrmacs es va identificar en 33 publicacions (113 grups pacients tractats). En 136 publicacions (95,1%) d'assaigs es van identificar grups comparatius amb placebo o altres tractaments actius diferents a ISRA. Concretament van ser 111 (77,6%) les publicacions on figurava un grup comparatiu amb placebo. Els fàrmacs comparadors diferents a ISRA més freqüents van ser els blocadors dels canals de calci (37 publicacions; 25,9%).

Les indicacions principals dels ISRA van ser la HTA en 100 publicacions (70%) i la nefropatia diabètica en 43 (30%). A la **taula 5** es presenta el nombre de publicacions per a cada grup de tractament i per a cada indicació.

Taula 5. Indicacions terapèutiques i estratègies de tractament amb ISRA estudiades en el total de publicacions d'assaigs clínics

Estratègia de tractament amb ISRA	HTA n (%)	Nefropatia diabètica n (%)	Total n (%)
ARA-II en monoteràpia	43 (82,7)	9 (17,3)	52 (100)
Combinacions d'ISRA	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100)
IECA en monoteràpia	62 (62,0)	38 (38,0)	100 (100)
Inhibidors de la renina en monoteràpia	6 (100)	0	6 (100)
ISRA i altres fàrmacs	30 (91,0)	3 (9,0)	33 (100)

Entre els ARA-II, es van identificar 8 principis actius diferents, essent el losartan l'utilitzat en un major nombre de publicacions (21 publicacions; 14,7%), seguit de l'irbesartan (9 publicacions; 0,8%). Entre els IECA, se'n van identificar 14, essent l'enalapril el més freqüent (en 34 publicacions; 23,8%), seguit del trandolapril (9 publicacions; 6,3%). Quant als inhibidors de la renina, només es va identificar l'aliskirèn (6 publicacions; 4,2%). Pel que fa a les combinacions d'ISRA, es van trobar dues combinacions: aliskirèn i valsartan (2 publicacions; 1,4%) i enalapril i losartan (1 publicació; 0,7%). Pel que fa a la combinació d'ISRA amb altres fàrmacs, la més freqüent va ser la de trandolapril i verapamil (5 publicacions; 3,5%), seguida de la combinació de fosinopril amb hidroclorotiazida (2 publicacions; 1,4%).

3. Característiques dels pacients

Totes les publicacions d'assaigs clínics van implicar el reclutament d'un total de 107.129 subjectes. L'estudi que va reclutar menys pacients en va reclutar 10; el que més, 25.468.

En tres publicacions d'assaigs no es disposava del nombre de subjectes inclosos. En la resta de 140 publicacions d'assaigs clínics, es van incloure un total de 64.038 subjectes, dels quals 25.932 (40,5%) van rebre un tractament amb altres fàrmacs diferents a ISRA o bé placebo; i 38.106 (59,5%) van rebre tractament amb un ISRA.

Dels 38.106 subjectes tractats amb ISRA, 17.444 (45,8%) van rebre un IECA en monoteràpia, 10.234 (26,8%) un ARA-II en monoteràpia, 2.755 (7,2%) un inhibidor de la renina en monoteràpia, 7.052 (18,5%) un ISRA associat a altres fàrmacs, i 634 (1,7%) una combinació d'ISRA.

La indicació per la qual es va prescriure un ISRA va ser la HTA en 28.527 subjectes (74,9%) i la nefropatia diabètica en 9.579 (25,1%).

A la **taula 6** es presenten les característiques demogràfiques i clíniques dels pacients tractats amb els diferents grups d'ISRA.

Taula 6. Característiques demogràfiques i clíniques dels pacients tractats amb ISRA

Característiques demogràfiques i clíniques	n pacients (N = 38.106) n (%)	Paràmetres estadístics			
		Mitjana (SD)	Mediana	Mín.	Màx.
Edat	26.100 (68,5)	53,1 (7,0)	54	30	84
Sexe	33.814 (88,7)				
Homes	20.919 (61,9)				
Dones	12.895 (38,1)				
Ètnia	17.831 (46,8)				
Caucasiana	13.739 (77,0)				
Afroamericana	2.705 (15,2)				
Llatinoamericana	444 (2,5)				
Altres	167 (1,0)				
Desconeguda	776 (4,3)				
IMC (kg/m ²)	18.969 (49,8)	28 (2,5)	29	22	32
Pes (kg)	6.187 (16,2)	83,4 (8,5)	86	57	99
PAS (mmHg)	25.793 (67,7)	152,7 (12,1)	153,1	115	245

PAD (mmHg)	25.793 (67,7)	97,5 (8,3)	100,2	74	145
Creatinina en sèrum (mg/dl)	8.692 (22,8)	1,2 (0,3)	1,1	1	2
Taxa de filtració glomerular (ml/min)	2.088 (5,5)	92,0 (25,3)	99,2	43	137
HbA1c (%)	5.974 (15,7)	8,1 (1,6)	7,7	6	12
Diabetis mellitus	3.991 (10,5)				
Cardiopatia isquèmica	5.243 (13,7)				

Tractament farmacològic concomitant

A la **taula 7** es mostren els tractaments farmacològics concomitants que prenen els pacients i es van descriure a les publicacions dels assaigs clínics.

Taula 7. Tractament farmacològic concomitant dels pacients tractats amb ISRA

Grups farmacològics	n pacients
	(N=38.106)
	n (%)
Antiagregants plaquetaris	4.690 (12,3)
Betablocadors	2.727 (7,1)
Insulina	1.175 (3,1)
Immunosupressors	542 (1,4)
Alfablocadors	211 (0,5)
Antidiabètics orals	167 (0,4)
Corticoesteroides	148 (0,4)
Simpaticolítics	127 (0,3)
Altres antihipertensius	127 (0,3)
Hipolipemians	65 (0,2)

Discussió

Malgrat el nombre elevat d'assaigs clínics que han avaluat l'eficàcia dels ISRA, els principals resultats del nostre treball indiquen que en les publicacions dels assaigs clínics molt sovint manca informació rellevant sobre variables demogràfiques i clíniques dels pacients inclosos.

Una dada demogràfica rellevant com és l'edat no s'ha descrit en moltes de les publicacions d'assaigs clínics. També cal destacar que les variables clíniques com el pes o, sobretot, la creatinina en sèrum tampoc s'han descrit en un gran número de publicacions. Tanmateix, tampoc s'han descrit en la majoria de publicacions els tractaments farmacològics concomitants que prenen els subjectes.

Pel que fa a l'edat, pocs pacients d'edat avançada s'han inclòs als assaigs clínics. En el nostre treball, l'edat mitjana dels pacients inclosos ha estat al voltant dels 50 anys i l'edat màxima ha estat de 84 anys. Només es va identificar un assaig clínic que va incloure com a població diana de l'estudi una població major de 80 anys amb HTA⁷. També cal destacar que s'han inclòs més homes que dones en els assaigs clínics. En canvi, en la pràctica clínica es prescriuen més medicaments en pacients d'edat avançada i en les dones⁸. Aquestes troballes sobre la discordància entre les característiques demogràfiques dels pacients inclosos als assaigs clínics i les dels pacients de la pràctica habitual són similars a les que s'han identificat en altres estudis que també han avaluat l'edat i el gènere dels pacients inclosos en assaigs clínics amb medicaments cardiovasculars i altres^{1,2}.

Sovint en les publicacions hi ha hagut poca informació sobre les malalties concomitants dels pacients. Una troballa interessant del nostre treball ha estat l'escassa informació sobre la funció renal dels pacients que s'ha descrit en les publicacions. A més, quan s'ha disposat d'aquesta informació, la funció renal dels pacients ha estat normal. Això lògicament s'explica atès que un dels

principals criteris de selecció ha estat la funció renal i s'han exclòs els pacients amb trastorns renals com la insuficiència renal. Però, en la pràctica clínica sovint els pacients, sobretot els d'edat més avançada, presenten alteracions de la funció renal que poden condicionar greus efectes indesitjats amb els ISRA, com per exemple empitjorament de la funció renal i fracàs renal agut. El nostre treball es relaciona amb un altre estudi que està en marxa i en el qual s'està avaluant l'ús dels ISRA en els pacients que ingressen a l'hospital amb insuficiència renal aguda.

També cal destacar la durada dels tractaments amb ISRA en els assaigs clínics del nostre treball. La durada de la majoria d'assaigs clínics ha estat molt curta; sovint inferior a 24 setmanes, que contrasta amb el fet que les patologies en les quals està indicat el tractament amb ISRA, com la HTA, són cròniques i condicionen tractaments de llarga durada. Així, només s'ha identificat un assaig clínic amb una durada de tractament superior a 5 anys.

En general, els pacients inclosos als assaigs clínics són una població molt seleccionada. En el nostre treball s'ha observat que, entre tots els pacients reclutats, es van excloure al voltant d'un 40% i finalment només es van tractar amb un ISRA al voltant d'una tercera part de tots els pacients. La selecció d'una població de pacients amb característiques demogràfiques i clíniques específiques té conseqüències pel que fa a l'extrapolació de les dades a la població de la pràctica clínica habitual. Així, una població d'edat més jove, amb una menor comorbiditat, una curta durada de tractament i menys medicació concomitant pot condicionar uns resultats diferents, sobretot pel que fa a la toxicitat, dels que s'observarien a la pràctica clínica.

El nostre treball presenta com a limitació principal que la font d'identificació de les dades dels assaigs clínics amb ISRA han estat les publicacions en revistes mèdiques, i no s'ha contactat amb els investigadors principals dels assaigs clínics per demanar una informació addicional. D'altra banda, algunes de les publicacions identificades no han estat accessibles i no s'han pogut avaluar.

Conclusions

- Hi ha poca informació sobre les característiques demogràfiques i clíniques dels pacients en les publicacions dels assaigs clínics que avaluen l'eficàcia dels ISRA.
- Els pacients inclosos en aquests assaigs clínics tenen una edat mitjana al voltant de 50 anys i la majoria són homes.
- El principal criteri d'inclusió dels pacients va ser la HTA. Els principals criteris d'exclusió van ser els trastorns renals.
- En la majoria de publicacions no es descriuen els criteris de retirada.
- El principal grup de tractament va ser el dels IECA en monoteràpia, seguit dels ARA-II en monoteràpia.
- En la majoria dels assaigs clínics la durada del tractament amb ISRA va ser inferior a 24 setmanes.

Bibliografia

1. Martin K, Bégaud B, Latry P, Miremont-Salamé G, Fourrier A, Moore N. Differences between clinical trials and postmarketing use. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 86-92.
2. Wieringa NF, de Graeff PA, van der Werf GT, Vos R. Cardiovascular drugs: discrepancies in demographics between pre- and post-registration use. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 537-44.
3. Wieringa NF, Vos R, van der Werf GT, van der Veen WJ, de Graeff PA. Co-morbidity of 'clinical trial' versus 'real-world' patients using cardiovascular drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000; 9: 569-79.
4. Badano LP, Di Lenarda A, Bellotti P, Albanese MC, Sinagra G, Fioretti PM. Patients with chronic heart failure encountered in daily clinical practice are different from the "typical" patient enrolled in therapeutic trials. *Ital Heart J* 2003; 4: 84-91.
5. Hricik DE, Dunn MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced renal failure: causes, consequences, and diagnostic uses. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 845-58.
6. Phillips CO, Kashani A, Ko DK, Francis G, Krumholz HM. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1930-6.

7. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003; 21: 2409-17.
8. Fernández-Liz E, Modamio P, Catalán A, Lastra CF, Rodríguez T, Mariño EL. Identifying how age and gender influence prescription drug use in a primary health care environment in Catalonia, Spain. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 407-17.

Annex A

METANÀLISIS I REVISIONS SISTEMÀTIQUES SELECCIONADES

- Perez MI, Musini VM, Wright JM. Efecto del tratamiento precoz con fármacos hipotensores sobre la mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con un cuadro cardiovascular agudo (Revision Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 4.
- Wright JM, Musini VM. Fármacos de primera línea para la hipertensión (Revision Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3.
- Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Wright JM. Farmacoterapia para la hipertensión en pacientes de edad avanzada (Revision Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 4.
- Cross NB, Webster AC, Masson P, O'Connell PJ, Craig JC. Tratamiento hipotensor para los receptores de un trasplante renal (Revision Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3.
- Heran BS, Wong MMY, Heran IK, Wright JM. Eficacia de los bloqueantes de los receptores de angiotensina sobre la disminución de la presión arterial para la hipertensión primaria (Revisión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4.
- Heran BS, Wong MMY, Heran IK, Wright JM. Eficacia de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) sobre la disminución de la presión arterial para la hipertensión primaria (Revisión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4.
- Musini VM, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Eficacia de los inhibidores de la renina para reducir la presión arterial en la hipertensión primaria (Revisión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4.

- Perez MI, Musini VM. Intervenciones farmacológicas para las urgencias hipertensivas (Revisión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4.
- Strippoli GFM, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II para prevenir la progresión de la nefropatía diabética (Revisión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4.
- Strippoli GFM, Craig M, Craig JC. Agentes antihipertensivos para la prevención de la nefropatía diabética (Revisión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4.
- Zacharias M, Gilmore ICS, Herbison GP, Sivalingam P, Walker RJ. Intervenciones para la protección de la función renal en el período perioperatorio (Revisión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4.

Annex B

PUBLICACIONES D'ASSAIGS CLÍNICS SELECCIONADES

- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Outcomes Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
- Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003; 21: 2409-17.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Brit Med J* 1998; 317: 713-20.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
- Altiparmak MR, Trablus S, Apaydin S, Basar O, Sariyar M, Serdengeci K, et al. Is losartan as effective as enalapril on posttransplant persistent proteinuria?. *Transplantation Proceedings* 2001; 33: 3368-9.
- Andres A, Morales E, Morales JM, Bosch I, Campo C, Ruilope LM. Valsartan in Renal Transplantation Group. Efficacy and safety of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in hypertension after renal transplantation: a randomized multicenter study. *Transplantation Proceedings* 2006; 38: 2419-23.
- Martinez-Castelao A, Hueso M, Sanz V, Rejas J, Sarrias J, Alsina J, et al. Double-blind, crossover, comparative study of doxazosin and

enalapril in the treatment of hypertension in renal transplant patients under cyclosporine immunosuppression. *Transplantation Proceedings* 2002; 34: 403-6.

- El Agroudy AE, Hassan NA, Foda MA, Ismail AM, el Sawy EA, Mousa O, et al. Effect of angiotensin II receptor blocker on plasma levels of TGF-beta 1 and interstitial fibrosis in hypertensive kidney transplant patients. *American Journal of Nephrology* 2003; 23: 300-6.
- Formica RN, Friedman AL, Lorber MI, Smith JD, Eisen T, Bia MJ. A randomized trial comparing losartan with amlodipine as initial therapy for hypertension in the early post-transplant period. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006; 21: 1389-94.
- Halimi JM, Giraudeau B, Buchler M, Al Najjar A, Etienne I, Laouad I, et al. Enalapril/amlodipine combination in cyclosporine-treated renal transplant recipients: a prospective randomized trial. *Clinical Transplantation* 2007; 21: 277-84.
- Hausberg M, Barenbrock M, Hohage H, Muller S, Heidenreich S, Rahn KH. ACE inhibitor versus beta-blocker for the treatment of hypertension in renal allograft recipients. *Hypertension* 1999; 33: 862-8.
- Hernandez D, Lacalzada J, Salido E, Linares J, Barragan A, Lorenzo V, et al. Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: role of ACE gene polymorphism. *Kidney International* 2000; 58: 889-97.
- Inigo P, Campistol JM, Lario S, Piera C, Campos B, Bescos M, et al. Effects of losartan and amlodipine on intrarenal hemodynamics and TGF-beta(1) plasma levels in a crossover trial in renal transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology* 2001; 12: 822-7.

- Midtvedt K, Hartmann A, Foss A, Fauchald P, Nordal KP, Rootwelt K, et al. Sustained improvement of renal graft function for two years in hypertensive renal transplant recipients treated with nifedipine as compared to lisinopril. *Transplantation* 2001; 72: 1787-92.
- Mourad G, Ribstein J, Mimran A. Converting-enzyme inhibitor versus calcium antagonist in cyclosporine-treated renal transplants. *Kidney International* 1993; 43: 419-25.
- Schmidt A, Gruber U, Bohmig G, Koller E, Mayer G. The effect of ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy on serum uric acid levels and potassium homeostasis in hypertensive renal transplant recipients treated with CsA. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2001; 16: 1034-7.
- Sennesael J, Lamote J, Violet I, Tasse S, Verbeelen D. Comparison of perindopril and amlodipine in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Hypertension* 1995; 26: 436-44.
- Takahara S, Moriyama T, Kokado Y, Hanafusa T, Yazawa K, Yi S, et al. Randomized prospective study of effects of benazepril in renal transplantation: An analysis of safety and efficacy. *Clinical and Experimental Nephrology* 2002; 6: 242-7.
- Tylicki L, Biedunkiewicz B, Chamienia A, Wojnarowski K, Zdrojewski Z, Rutkowski B. Randomized placebo-controlled study on the effects of losartan and carvedilol on albuminuria in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006; 81: 52-6.
- van der Schaaf MR, Hene RJ, Floor M, Blankestijn PJ, Koomans HA. Hypertension after renal transplantation. Calcium channel or converting enzyme blockade?. *Hypertension* 1995; 25: 77-81.

- Andersson OK, Neldam S. The antihypertensive effect and tolerability of candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, in comparison with losartan. *Blood Pressure* 1998;7:53-9.
- Benetos A, Gautier S, Lafleche A, Topouchian J, Frangin G, Girerd X, et al. Blockade of angiotensin II type 1 receptors: Effect on carotid and radial artery structure and function in hypertensive humans. *Journal of Vascular Research* 2000;37:8-15.
- Benz JR, Black HR, Graff A, Reed A, Fitzsimmons S, Shi Y. Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A multiple dose, double-blind, placebo controlled trial comparing combination therapy with monotherapy. *Journal of Human Hypertension* 1998;12:861-6.
- Black HR, Graff A, Shute D, Stoltz R, Ruff D, Levine J, Shi Y, Mallows S. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy, tolerability and safety compared to an angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril. *Journal of Human Hypertension* 1997;11:483-9.
- Chrysant SG, Marbury TC, Robinson TD. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil compared with amlodipine for mild-to-moderate hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2003;17:425-32.
- Chrysant SG, Weber MA, Wang AC, Hinman DJ. Evaluation of antihypertensive therapy with the combination of olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide. *American Journal of Hypertension* 2004;17: 252-9.
- Flack JM, Saunders E, Gradman A, Kraus WE, Lester M, Pratt H, et al. Antihypertensive efficacy and safety of losartan alone and in combination with hydrochlorothiazide in adult african americans with

mild to moderate hypertension. *Clinical Therapeutics* 2001;23:1193-208.

- Flack JM, Oparil S, Pratt JH, Roniker B, Garthwaite S, Kleiman JH, Yang Y, Krause SL, Workman D, Saunders E. Efficacy and tolerability of eplerenone and losartan in hypertensive black and white patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41:1148-55.
- Fogari R, Ambrosoli S, Corradi L, Esposti ED, Mos L, Nami R, Nicrosini F, Pessina AC, Salvetti A, Vaccarella A, Zanchetti A, Martin A, Reeves RA. 24-hour blood pressure control by once-daily administration of irbesartan assessed by ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension* 1997;15:1511-8.
- Fogari R, Zoppi A, Malamani G, Marasi G, Pesce RM, Banderali A, Mugellini A. Effects of four angiotensin II-receptor antagonists on fibrolysis in postmenopausal women with hypertension. *Current Therapeutic Research* 2001; 62: 68-78.
- Gradman AH, Arcuri KE, Goldberg AI, Ikeda LS, Nelson EB, Snively DB, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel study of various doses of losartan potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1995;25:1345-50.
- Gradman AH, Gray J, Maggiasomo F, Punzi H, White WB. Assessment of once-daily eprosartan, an angiotensin II antagonist, in patients with systemic hypertension. *Clinical Therapeutics* 1999;21:442-53.
- Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor,

provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005;111:1012-8.

- Hedner T, Oparil S, Rasmussen K, Rapelli A, Gatlin M, Kobi P, et al. A comparison of the angiotensin II antagonists valsartan and losartan in the treatment of essential hypertension. *American Journal of Hypertension* 1999;12: 414-7.
- Ikeda LS, Harm SC, Arcuri KE, Goldberg AI, Sweet CS. Comparative antihypertensive effects of losartan 50 mg and losartan 50 mg titrated to 100 mg in patients with essential hypertension. *Blood Pressure* 1997;6:35-43.
- Kassler-Taub K, Littlejohn T, Elliott W, Ruddy T, Adler E. Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan, in mild-to-moderate hypertension. *American Journal of Hypertension* 1998;11:445-53.
- Klingbeil AU, John S, Schneider MP, Jacobi J, Weidinger G, Schmieder RE. AT1-receptor blockade improves augmentation index: a double-blind, randomized, controlled study. *Journal of Hypertension* 2002;20: 2423-8.
- Kochar M, Guthrie R, Triscari J, Kassler-Taub K, Reeves RA. Matrix study of irbesartan with hydrochlorothiazide in mild-to-moderate hypertension. *American Journal of Hypertension* 1999;12:797-805.
- Lacourciere Y, Pool JL, Svetkey L, Gradman AH, Laroche P, de Champlain J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial of four doses of tasosartan in patients with essential hypertension. *American Journal of Hypertension* 1998;11:454-61.

- Mallion JM, Siche JP, Lacourciere Y. ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension. *Journal of Human Hypertension* 1999;13:657-64.
- Manolis AJ, Reid JL, de Zeeuw D, Murphy MB, Seewaldt-Becker E, Koster J. Angiotensin II receptor antagonist telmisartan in isolated systolic hypertension (ARAMIS) study: efficacy and safety of telmisartan 20, 40 or 80 mg versus hydrochlorothiazide 12.5 mg or placebo. *Journal of Hypertension* 2004;22:1033-7.
- McGill JB, Reilly PA. Telmisartan plus hydrochlorothiazide versus telmisartan or hydrochlorothiazide monotherapy in patients with mild to moderate hypertension: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Clinical Therapeutics* 2001;23: 833-50.
- Neutel JM, Buckalew v, Chrysant SG, Mroczek WJ, Ruff DA, Weber M. Efficacy and tolerability of tasosartan, a novel angiotensin II receptor blocker: Results from a 10-week, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study. *American Heart Journal* 1999;137:118-25.
- Oparil S, Dyke S, Harris F, Kief J, James D, Hester A, Fitzsimmons S. The efficacy and safety of valsartan compared with placebo in the treatment of patients with essential hypertension. *Clinical Therapeutics* 1996;18:797-810.
- Oparil S. Eprosartan versus enalapril in hypertensive patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *Current Therapeutic Research* 1999;60:1-14.

- Pool JL, Guthrie RM, Littlejohn TW, Raskin P, Shephard AMM, Weber MA, Weir MR, Wilson TW, Wright J, Kassler-Taub KB, Reeves RA. Dose-related antihypertensive effects of irbesartan in patients with mild-to-moderate hypertension. *American Journal of Hypertension* 1998;11: 462-70.
- Pool JL, Glazer R, Chiang Y-T, Gatlin M. Dose-response efficacy of valsartan, a new angiotensin II receptor blocker. *Journal of Human Hypertension* 1999;13:275-81.
- Punzi HA, Punzi CF. Once-daily eprosartan mesylate in the treatment of elderly patients with isolated systolic hypertension: data from a 13-week double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter study. *Journal of Human Hypertension* 2004;18:655-61.
- Reif M, White WB, Fagan TC, Oparil S, Flanagan TL, Edwards DT, Cushing DJ, Michelson EL. Effects of candesartan cilexetil in patients with systemic hypertension. *American Journal of Cardiology* 1998;82:961-5.
- Smith DHG, Matzek KM, Kempthorne-Rawson J. Dose response and safety of telmisartan in patients with mild to moderate hypertension. *Journal of Clinical Pharmacology* 2000;40:1380-90.
- Weber MA, Byyny RL, Pratt JH, Faison EP, Snaveley DB, Goldberg AI, et al. Blood pressure effects of the angiotensin II receptor blocker, losartan. *Archives of Internal Medicine* 1995;155:405-11.
- White WB, Anwar YA, Mansoor GA, Sica DA. Evaluation of the 24-hour blood pressure effects of eprosartan in patients with systemic hypertension. *American Journal of Hypertension* 2001;14:1248-55.

- White WB, Sica DA, Calhoun D, Mansoor GA, Anders RJ. Preventing increases in early-morning blood pressure, heart rate, and the rate-pressure product with controlled onset extended release verapamil at bedtime versus enalapril, losartan, and placebo on arising. *American Heart Journal* 2002;144:657-65.
- Applegate WB, Cohen JD, Wolfson P, Davis A, Green S. Evaluation of blood pressure response to the combination of enalapril (single dose) and diltiazem ER (four different doses) in systemic hypertension. *American Journal of Cardiology* 1996;78:51-5.
- Chan P, Lin CN, Tomlinson B, Lin TH, Lee YS. Additive effects of diltiazem and lisinopril in the treatment of elderly patients with mild-to-moderate hypertension. *American Journal of Hypertension* 1997;10:743-9.
- Chrysant SG, McDonald RH, Wright JT, Barden PL, Weiss RJ. Perindopril as monotherapy in hypertension: A multicenter comparison of two dosing regimens. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:479-84.
- Chrysant S. Antihypertensive effectiveness of low-dose lisinopril-hydrochlorothiazide combination. *Archives of Internal Medicine* 1994;154:737-43.
- Chrysant SG, Fagan T, Glazer R, Kriegman A. Effects of benazepril and hydrochlorothiazide, given alone and in low- and high-dose combinations, on blood pressure in patients with hypertension. *Archives of Family Medicine* 1996;5:17-24.
- Cushman WC, Cohen JD, Jones RP, Marbury TC, Rhoades RB, Smith LK. Comparison of the fixed combination of enalapril/diltiazem

ER and their monotherapies in stage 1 to 3 essential hypertension. *American Journal of Hypertension* 1998;11:23-30.

- DeQuattro V, Lee D, Messerli F. Efficacy of combination therapy with trandolapril and verapamil SR in primary hypertension: A 4 X 4 trial design. *Clinical and Experimental Hypertension* 1997;19:373-87.
- Drayer J, Weber MA. Monotherapy of essential hypertension with a converting-enzyme inhibitor. *Hypertension* 1983;5:108-13.
- Fernandez M, Madero R, Gonzalez D, Camacho P, Villalpando J, Arriaga J. Combined versus single effect of fosinopril and hydrochlorothiazide in hypertensive patients. *Hypertension* 1994;23:1207-10.
- Gerritsen TA, Bak AAA, Stolk RP, Jonker JJC, Grobbee DE. Effects of nitrendipine and enalapril on left ventricular mass in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. *Journal of Hypertension* 1998;16:689-96.
- Gradman AH, Cutler NR, Davis PJ, Robbins JA, Weiss RJ, Wood BC. Combined enalapril and felodipine extended release (ER) for systemic hypertension. *American Journal of Cardiology* 1997;79:431-5.
- Kayanakis JG, Baulac L. Comparative study of once-daily administration of captopril 50 mg, hydrochlorothiazide 25 mg and their combination in mild to moderate hypertension. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1987;23:89S-92S.
- Koch B, Oparil S, Stimpel M. Co-administration of an ACE-inhibitor (moexipril) and hormonal replacement therapy in postmenopausal women. *Journal of Human Hypertension* 1999;13:337-42.

- Kohlmann Jr O, Jardim PCBV, Oigman W. Brazilian multicenter study on efficacy and tolerability of trandolapril in mild-to-moderate essential arterial hypertension: EMBATHE substudy with ambulatory blood pressure monitoring [Estudo multicentrico brasileiro de avaliacao da eficacia e tolerabilidade de trandolapril na hipertensao arterial essencial leve a moderada: EMBATHE subestudo com monitorizacao arterial de pressao arterial]. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 1999;72:547-52.
- Kupperts HE, Jager BA, Luszick JH, Grave MA, Hughes PR, Kaan EC. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension. *Journal of Hypertension* 1997;15:93-7.
- Kuschnir E, Acuna E, Sevilla D, Vasquez J, Bendersky M, Resk J, et al. Treatment of patients with essential hypertension: Amlodipine 5 mg/benazepril 20 mg compared with amlodipine 5 mg, benazepril 20 mg, and placebo. *Clinical Therapeutics* 1996;18:1213-24.
- Lerch M, Weidmann P, Ho MP, Gerber P, Eckenberger P, Kaemmereit A, et al. Metabolic effects of temocapril in hypertensive patients with diabetes mellitus type 2. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1999;33:527-33.
- Levine JH, Ferdinand KC, Cargo P, Laine H, Lefkowitz M. Additive effects of verapamil and enalapril in the treatment of mild to moderate hypertension. *American Journal of Hypertension* 1995;8:494-9.
- Maclean D. Quinapril: A double-blind, placebo-controlled trial in essential hypertension. *Angiology* 1989;40:370-81.
- Mancia G, Agabiti-Rosei E, Benetti G, Calcagnini G, Campa PP, Carretta R, et al. Effects of verapamil SR, trandolapril, and their fixed

combination on 24-h blood pressure: The Veratran Study. *American Journal of Hypertension* 1997;10:492-9.

- Messerli F, Frishman WH, Elliott WJ. Effects of verapamil and trandolapril in the treatment of hypertension. *American Journal of Hypertension* 1998;11:322-7.
- Moser M, Abraham PA, Bennett WM, Brachfeld N, Goodman RP, McKenney JM, et al. The effects of benazepril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, in mild to moderate essential hypertension: A multicenter study. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1991;49:322-9.
- Mroczek WJ, Klein J, Burriss JF. Dose-finding study of cilazapril (Inhibace(TM)) in patients with uncomplicated essential hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension - Theory and Practice* 1991;13:1415-32.
- New JP, Bilous RW, Walker M. Insulin sensitivity in hypertensive type 2 diabetic patients after 1 and 19 days' treatment with trandolapril. *Diabetic Medicine* 2000;17:134-40.
- Overlack A, Adamczak M, Bachmann W, Bonner G, Bretzel RG, Derichs R, et al. ACE-inhibition with perindopril in essential hypertensive patients with concomitant diseases. *American Journal of Medicine* 1994;97:126-34.
- Pittrow DB, Antlsperger A, Welzel D, Wambach G, Schardt W, Weldinger G. Evaluation of the efficacy and tolerability of a low-dose combination of isradipine and spirapril in the first-line treatment of mild to moderate essential hypertension. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 1997;11:619-27.

- Pool JL, Cushman WC, Saini RK, Nwachuku CE, Battikha JP. Use of the factorial design and quadratic response surface models to evaluate the fosinopril and hydrochlorothiazide combination therapy in hypertension. *American Journal of Hypertension* 1997;10:117-23.
- Pool J, Kaihlanen P, Lewis G, Ginsberg D, Oparil S, Glazer R, et al. Once-daily treatment of patients with hypertension: a placebo-controlled study of amlodipine and benazepril vs amlodipine or benazepril alone. *Journal of Human Hypertension* 2001;15:495-8.
- Porody RC. Cilazapril plus hydrochlorothiazide: Improved efficacy without reduced safety in mild to moderate hypertension. *Cardiology* 1994;85:311-22.
- Prichard BN, Jager BA, Luszick JH, Kuster LJ, Verboom CN, Hughes PR, et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild to moderate essential hypertension. *Blood Pressure* 2002;11:166-72.
- Roca-Cusachs A, Torres F, Horas M, Rios J, Calvo G, Delgadillo J, et al. Nitrendipine and enalapril combination therapy in mild to moderate hypertension: Assessment of dose-response relationship by a clinical trial of factorial design. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2001;38:840-9.
- Sassano P, Chatellier G, Alhenc-Gelas F, Corvol P, Menard J. Antihypertensive effect of enalapril as first-step treatment of mild and moderate uncomplicated essential hypertension. *American Journal of Medicine* 1984;77:18-22.
- Scholze J, Zilles P, Compagnone D. Verapamil SR and trandolapril combination therapy in hypertension - a clinical trial of factorial design. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1998;45:491-5.

- Scholze J, Bauer B, Massaro J. Antihypertensive profiles with ascending dose combinations of ramipril and felodipine ER. *Clinical and Experimental Hypertension* 1999;21:1447-62.
- Morioka S, Simon G, Cohn JN. Cardiac and hormonal effects of enalapril in hypertension. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1983;34:583-9.
- Simon G, Morioka S, Snyder DK, Cohn JN. Increased renal plasma flow in long-term enalapril treatment of hypertension. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1983;34:459-65.
- Trevisan R, Tiengo A. Effect of low-dose ramipril on microalbuminuria in normotensive or mild hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients. *American Journal of Hypertension* 1995;8:876-83.
- Veterans Administration Cooperation Study Group on Antihypertensive Agents. Low-dose captopril for the treatment of mild to moderate hypertension. *Archives of Internal Medicine* 1984;144:1947-53.
- Villamil AS, Cairns V, Witte PU, Bertolasi CA. A double-blind study to compare the efficacy, tolerance and safety of two doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril with placebo. *American Journal of Cardiology* 1987;59:110D-14D.
- Weinberger MH, Black HR, Lasseter KC, Lewis GP, MacLeod CM, Pascual AV, et al. Diurnal blood pressure in patients with mild-to-moderate hypertension treated with once-daily benazepril hydrochloride. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1990;47:608-17.

- Weir MR, Gray JM, Paster R, Saunders E. Differing mechanisms of action of angiotensin-converting enzyme inhibition in black and white hypertensive patients. *Hypertension* 1995;26:124-30.
- White WB, McCabe EJ, Hager WD, Schulman P. The effects of the long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitor cilazapril on casual, exercise, and ambulatory blood pressure. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1988;44:173-8.
- Kushiro T, Hiroshige I, Yoshihisa A, Hiromi G, Shinji T, Keefe D. Aliskiren, a novel oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and placebo-like tolerability in Japanese patients with hypertension. *Hypertension Research Clinical & Experimental* 2006;29:997-1005.
- Oh B, Mitchel, J, Herron J, Chung J, Khan MI, Keefe D. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;49:1157-1163.
- Oparil S, Yarrows S, Patel S, FAng H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007;370:221-9.
- Pool, J, Roland E, Schmieder M, Aldigier J.C, Januszewicz A, Zidek W, et al. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *American Journal of Hypertension* 2007;20:11-20.
- Villamil A, Chrysant S, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Matrisciano-Dimichino L, et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive

antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *Journal of hypertension* 2007;25:217-226.

- Angeli P, Chiesa M, Caregari L, Merkel C, Sacerdoti D, Rondana M, et al. Comparison of sublingual captopril and nifedipine in immediate treatment of hypertensive emergencies. A randomized, single-blind clinical trial. [see comments]. *Archives of Internal Medicine* 1991;151:678-682.
- Wu SG, Lin SL, Shiao WY, Huang HW, Lin CF, Yang YH. Comparison of sublingual captopril, nifedipine and prazosin in hypertensive emergencies during hemodialysis. *Nephron* 1993;65:284-287.
- Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1997;20:1576-81.
- Ahmad J, Shafique S, Abidi SM, Parwez I. Effect of 5-year enalapril therapy on progression of microalbuminuria and glomerular structural changes in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2003;60:131-8.
- O'Hare P, Bilbous R, Mitchell T, O'Callaghan CJ. Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2000;23:1823-9.
- Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine* 2004;351:1952-61.

- Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: importance of therapeutic selection. *Kidney International* 1992;41:912-9.
- Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Annals of Internal Medicine* 2003;138:542-9.
- Bojestig M, Karlberg BE, Lindstrom T, Nystrom FH. Reduction of ACE activity is insufficient to decrease microalbuminuria in normotensive patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:919-24.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine* 2001;345(12):861-9.
- Cordonnier DJ, Pinel N, Barro C, Maynard M, Zaoui P, Halimi S, et al. Expansion of cortical interstitium is limited by converting enzyme inhibition in type 2 diabetic patients with glomerulosclerosis. The Diabiopsies Group. *Journal of the American Society of Nephrology* 1999;10:1253-63.
- Crepaldi G, Carta Q, Deferrari G, Mangili R, Navalesi R, Santeusanio F, et al. Effects of lisinopril and nifedipine on the progression to overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure. The Italian Microalbuminuria Study Group in IDDM. *Diabetes Care* 1998;21:104-10.
- Baines LA. Effect of 3 years of antihypertensive therapy on renal structure in type 1 diabetic patients with albuminuria: the European

Study for the Prevention of Renal Disease in Type 1 Diabetes (ESPRIT). *Diabetes* 2001;50(4):843-50.

- Chaturvedi N, Stevenson J, Fuller JH, Rottiers R, Ferriss B, Karamanos B, et al. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997;349:1787-92.
- Katayama S, Kikkawa R, Isogai S, Sasaki N, Matsuura N, Tajima N, et al. Effect of captopril or imidapril on the progression of diabetic nephropathy in Japanese with type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled study (JAPAN-IDDM). *Diabetes Research & Clinical Practice* 2002;55:113-21.
- Lacourciere Y, Belanger A, Godin C, Halle JP, Ross S, Wright N, et al. Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney International* 2000;58:762-9.
- Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *American Journal of Medicine* 1995;99:497-504.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *New England Journal of Medicine* 1993;329:1458-62.
- Marre M, Leblanc H, Suarez L, Guyenne TT, Menard J, Passa P. Converting enzyme inhibition and kidney function in normotensive

diabetic patients with persistent microalbuminuria. *British Medical Journal Clinical Research Ed* 1987;294:1448-52.

- Marre M, Lievre M, Chatellier G, Mann J, Passa P, Menard J. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004;328:495-9.
- Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *New England Journal of Medicine* 1996;334:939-45.
- Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP, Smidt UM, Parving HH. Randomised controlled trial of long term efficacy of captopril on preservation of kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. *BMJ* 1999;319:24-5.
- Gerstein HC, Yusuf S, Mann JF, Hoogwerf B, Zinman B, Held C, et al. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253-9.
- Muirhead N, Feagan BF, Mahon J, Lewanczuk RZ, Rodger NW, Botteri F, et al. The effects of valsartan and captopril on reducing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: A placebo-controlled trial. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 1999;60:650-60.

- Nankervis A, Nicholls K, Kilmartin G, Allen P, Ratnaike S, Martin FI. Effects of perindopril on renal histomorphometry in diabetic subjects with microalbuminuria: a 3-year placebo-controlled biopsy study. *Metabolism: Clinical & Experimental* 1998;47:12-5.
- Parving HH, Hommel E, Damkjaer Nielsen M, Giese J. Effect of captopril on blood pressure and kidney function in normotensive insulin dependent diabetics with nephropathy. *BMJ* 1989;299:533-6.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2001;345:870-8.
- Phillips PJ, Phillipou G, Bowen KM, Lowe J, Yue DK, Wischusen J, et al. Diabetic microalbuminuria and cilazapril. *American Journal of Medicine* 1993;94:58S-60S.
- Poulsen PL, Ebbehøj E, Nosadini R, Fioretto P, Deferrari G, Crepaldi G, et al. Early ACE-i intervention in microalbuminuric patients with type 1 diabetes: effects on albumin excretion, 24 h ambulatory blood pressure, and renal function. *Diabetes & Metabolism* 2001;27:123-8.
- Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Annals of Internal Medicine* 1993;118:577-81.
- Rizzoni D, Portieri E, De Ciuceis C, Sleiman I, Rodella L, Rezzani R, et al. Effect of treatment with candesartan or enalapril on subcutaneous small artery structure in hypertensive patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Hypertension* 2005;45:659-65.

- Sato A, Tabata M, Hayashi K, Saruta T. Effects of the angiotensin II type 1 receptor antagonist candesartan, compared with angiotensin-converting enzyme inhibitors, on the urinary excretion of albumin and type IV collagen in patients with diabetic nephropathy. *Clinical & Experimental Nephrology* 2003;7:215-20.
- Stornello M, Valvo EV, Scapellato L. Persistent albuminuria in normotensive non-insulin-dependent (type II) diabetic patients: comparative effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-adrenoceptor blockers. *Clinical Science* 1992;82:19-23.
- Tan KC, Chow WS, Ai VH, Lam KS. Effects of angiotensin II receptor antagonist on endothelial vasomotor function and urinary albumin excretion in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes/Metabolism Research Reviews* 2002;18:71-6.
- Tutuncu NB, Gurlek A, Gedik O. Efficacy of ACE inhibitors and ATII receptor blockers in patients with microalbuminuria: a prospective study. *Acta Diabetologica* 2001;38:157-61.
- Baba S, the J-MIND Study Group. Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2001;54:191-201.
- Chan JC, Ko GT, Leung DH, Cheung RC, Cheung MY, So WY et al. Long-term effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and metabolic control in hypertensive type 2 diabetic patients. *Kidney International* 2000;57:590-600.
- Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine

Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.

- Kvetny J, Gregersen G, Smith Pedersen R. Randomized placebo-controlled trial of perindopril in normotensive, normoalbuminuric patients with type 1 diabetes mellitus. *Qjm* 2001;94:89-94.
- Ruggenti P, Fassi A, Parvanova Ilieva A, Bruno Petrov Iliev I, Brusegan V, Rubis N et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2004;351:1941-51.
- Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney International* 2002;61:1086-97.
- Tuominen JA, Ebeling P, Koivisto VA. Long-term lisinopril therapy reduces exercise-induced albuminuria in normoalbuminuric normotensive IDDM patients. *Diabetes Care* 1998;21:1345-8.
- Velussi M, Brocco E, Frigato F, Zolli M, Muollo B, Maioli M et al. Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients. *Diabetes* 1996;45:216-22.

