



ANTAGONISTES DELS RECEPTORS DE L'ANGIOTENSINA II

Josep Bonet i Sol

Unitat d'Hipertensió. Servei de Nefrologia
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona

Resum

El sistema de renina angiotensina en situacions fisiopatològiques està implicat en mecanismes afavoridors d'una major lesió vascular a través de l'angiotensina II. Des de mitjans dels 90 han aparegut els antagonistes de l'angiotensina II (ARA II), aprovats per al tractament de la hipertensió arterial (HTA) i altres indicacions clíniques, com la nefropatia diabètica i la insuficiència cardíaca.

En aquest número es presenta aquesta revisió dels ARA II, incloent-hi els mecanismes d'actuació, la tolerabilitat i els resultats dels principals estudis en l'HTA, la insuficiència cardíaca i la insuficiència renal. L'objectiu principal d'aquesta revisió és millorar els criteris de selecció d'un ARA II en les diferents situacions clíniques.

Paraules clau: antagonistes receptors angiotensina II. Hipertensió arterial. Insuficiència cardíaca. Insuficiència renal

El sistema renina angiotensina

Des de la descoberta de la renina el 1898 per part del professor suec Tigerstedt —passant per la dècada dels anys 70, en què es demostrà el paper de l'angiotensina II en la lesió vascular i renal— fins als nostres dies, no ha parat de créixer el coneixement de les múltiples funcions del sistema renina angiotensina (SRA) i la seva importància en el manteniment del sistema vascular i del seu envelliment, l'arteriosclerosi.

El sistema s'inicia a nivell renal amb la secreció de la renina per les cèl·lules juxtaglomerulars localitzades a nivell de la màcula densa de la nefrona. Un cop secretada en el torrent

sanguini, la renina actua a nivell d'un polipèptid anomenat **angiotensinogen** que produeix angiotensina I. Sobre aquesta actua l'enzim convertiu de l'angiotensina (ECA) que li elimina dos aminoàcids terminals, histidina i lisina i dóna lloc a un polipèptid de 8 aminoàcids, l'**angiotensina II (AII)**, producte final de l'SRA.

L'AII actua sobre el múscul llis vascular del cor i els ronyons, el sistema nerviós central i autònom, i també sobre el còrtex suprarenal, afavorint la retenció hidrosalina i la vasoconstricció, que provoquen un augment de la despesa cardíaca i de les resistències perifèriques; mecanismes fonamentals que repercuteixen sobre l'increment de la pressió arterial. Però, a més, l'AII també indueix al creixement i la hipertròfia cel·lular, i sembla provocar una resposta antiinflamatòria en les cèl·lules del múscul llis vascular en l'activació del factor nuclear k-B i l'expressió de les molècules d'adhesió-1, que són mecanismes directes de l'**arteriosclerosi**.

D'una forma similar a altres hormones peptídiques, l'acció de l'AII es desencadena per la seva interacció amb els receptors de la membrana cel·lular plasmàtica als teixits que hi responen. Els receptors clonats més importants són els receptors AII tipus I (R.AT1), de màxima importància per les seves implicacions fisiològiques, i els receptors AII tipus II (R.AT2), que tenen efectes oposats a l'R.AT1 (vegeu la figura 1).

D'aquí l'interès dels últims 30 anys per conèixer millor l'SRA i desenvolupar fàrmacs que el bloquegin, que serien els antagonistes dels receptors de l'AII (ARA II), els últims que han mostrat ser efectius^{1,2}.

Característiques farmacològiques dels antagonistes dels receptors AII (ARA II)

Els ARA II bloquegen directament els efectes de la interacció de l'AII en els seus receptors (AT1) d'una manera selectiva, és a dir, inhibint l'efecte

vasoconstrictor i l'alliberament d'aldosterona. Actualment es disposa de set **ARA II**: losartan, irbesartan, candesartan, valsartan, telmisartan, eprosartan i olmesartan, tots amb estructura química diferent. Així, veiem que losartan, candesartan i irbesartan són bifeníltetrasòlics i valsartan és l'únic no heterocíclic. Una de les diferències entre els **ARA II** és el grau d'antagonisme que exerceixen sobre els receptors AT1. Així, losartan, irbesartan, eprosartan i telmisartan presenten un antagonisme reversible: el valsartan intermedi i el candesartan irreversible.

La biodisponibilitat per via oral és inferior al 45%, excepte l'irbesartan, que la té entre un 60% i un 80%. La presència d'aliments podria reduir l'absorció gastrointestinal de valsartan i eprosartan en un 40% i un 25%, respectivament. La seva unió amb proteïnes és en tots superior al 90%. Tots els ARA II utilitzen el metabolisme hepàtic a través del citocrom P450, excepte l'eprosartan, i alguns presenten metabòlits actius com el losartan (amb l'E3174 vint vegades més potent), el candesartan i l'olmesartan. El candesartan, el losartan i l'irbesartan presenten eliminació renal en un 33%, un 35% i un 20%, respectivament i, per tant, s'hauran d'ajustar les dosis en presència d'insuficiència renal avançada. La seva semivida plasmàtica també varia de les 24 hores del telmisartan a les sis hores que presenta el losartan (vegeu la taula 1).

Les dosis habituals són: candesartan de 8 a 16 mg/dia, eprosartan 600 mg/dia, irbesartan de 150 a 300 mg/dia, losartan de 50 a 150 mg/dia, telmisartan de 80 a 160 mg/dia, valsartan de 160 a 320 mg/dia, i olmesartan de 20 a 40 mg/dia. Tots són administrats en una única dosi diària, excepte el losartan i l'eprosartan, que poden requerir dues dosis al dia perquè tenen una semivida inferior a set hores. En les dosis habituals tots tenen un índex de davallada de la pressió arterial durant 24 hores (índex T/P), igual o superior al 50%. **Tot i les diferències evidents de composició i d'algunes de les seves propietats farmacològiques, no hi ha diferències significatives entre els ARA II en la seva aplicació en la pràctica clínica.**

La tolerabilitat dels ARA II és una de les característiques més favorables d'aquest grup de hipotensors. Així, la tos seca que es presenta en prendre IECA és molt poc freqüent en prendre ARA II, i la probabilitat d'angioedema també és significativament menor. Tot això possiblement vingui donat pel fet que, a diferència dels IECA, els ARA II no augmenten els nivells de bradicinines (implicades en l'aparició d'aquests fenòmens). Però, en contrapartida, els ARA II poden produir hipotensió en la primera dosi, sobretot si existeix depressió hidrosalina, i/o també poden provocar disfunció renal si existeix estenosi bilateral d'artèries renals. Així mateix, els ARA II poden afavorir la hiperpotassèmia

si el pacient està rebent diürètics estalviadors de potassi o suplementos i/o fàrmacs que puguin augmentar-lo. Una de les interaccions clíniques més importants dels ARA II és la necessitat d'ajustar la dosi de digoxina en prendre telmisartan, ja que aquest pot augmentar en un 50% els nivells plasmàtics. Els efectes secundaris no solen incrementar-se de forma significativa amb la dosi i, com els IECA, els ARA II estan contraindicats durant l'embaràs, ja que són teratogènics.

Per finalitzar, hem de remarcar que en tots els estudis fets amb ARA II s'ha objectivat una disminució de la diabetis tipus 2 de nova aparició (com també passa amb els IECA) quan es comparen amb les altres famílies de fàrmacs hipotensors^{3,4,5,6} (vegeu la taula 2).

Els ARA II en la hipertensió arterial

Tots els ARA II són tan efectius com les altres famílies de fàrmacs hipotensors utilitzats en monoteràpia per al tractament de la hipertensió arterial: diürètics, betablocadors, antagonistes dels canals del calci (ACC) i IECA.

La resposta hipotensora, tant sistòlica com diastòlica, ha esta comprovada en diferents edats i en diferents grups racials, tot i que en la raça negra tenen un efecte més feble.

L'activitat hipotensora màxima dels ARA II es produeix tres o quatre setmanes després d'haver-se iniciat el tractament, i el seu efecte hipotensor augmenta en associar-lo amb diürètics, malgrat que són possibles també altres combinacions, com els ACC, beta i alfablocadors i IECA.

A causa de l'efecte hipotensor demostrat i dels efectes beneficiosos de protecció vascular obtinguts en l'experimentació animal, s'han realitzat diferents estudis clínics en més de 29.000 pacients hipertensos, en què els estudis LIFE, SCOPE i VALUE són els més rellevants (vegeu la taula 2).

En l'estudi LIFE, en comparar losartan amb atenolol s'observà que en la variable principal combinada de mortalitat cardiovascular el grup de losartan presentava una disminució del risc de l'ordre del 13% en el total de pacients (24% en el subgrup de diabètics) en comparació amb el grup d'atenolol, però si del grup de mortalitat cardiovascular se n'excloïen els ictus aquestes diferències desapareixien.

En l'estudi SCOPE, efectuat en pacients d'edats iguals o superiors als 70 anys, comparant candesartan amb placebo va resultar que el grup que rebia candesartan tenia millors xifres de pressió arterial, però no hi va haver diferències significatives

respecte a la mortalitat cardiovascular. El que sí que va millorar va ser la incidència d'ictus no fatal en un 27,8%.

En l'estudi VALUE, comparant valsartan amb amlodipino no es van observar diferències significatives respecte a la mortalitat cardiovascular entre els dos grups.

Així doncs, els millors resultats obtinguts han estat la disminució d'accidents vasculocerebrals, però no s'ha trobat res significatiu envers l'infart de miocardi i/o disminució de mort cardíaca ^{7, 8, 9}.

Els ARA II en la insuficiència cardíaca

El cor és ric en receptors AT 1, i l'All en aquest òrgan provoca hipertròfia, contracció, remodelatge i apoptosi de les cèl·lules cardíques, circumstància que afavoreix la insuficiència cardíaca. Aquesta és la patologia cardíaca que ha augmentat més en incidència i prevalença en les societats desenvolupades (probablement per l'envelliment d'aquestes poblacions).

Independentment de l'etiologia de la lesió miocardiàca, el cor desenvolupa mecanismes per compensar el deteriorament de la funció ventricular dins el remodelatge ventricular que produeix la hipertròfia i la dilatació. A més, la hipoperfusió tissular produïda per una baixa despesa cardíaca estimula l'activació de sistemes neurohormonals. En un principi aquests sistemes poden afavorir la despesa cardíaca i millorar la perfusió tissular, però posteriorment produeixen augment de la postcàrrega, edema perifèric i/o pulmonar, hiponatrèmia i remodelatge ventricular desfavorable. Per tot això, dins del tractament crònic de la insuficiència cardíaca, a més del tractament convencional amb diürètics, vasodilatadors i agents inotrópics, s'estan estudiant els ARA II, com ja es va fer amb els IECA.

S'han realitzat els següents estudis: ELITE II, VAL-HeFT i CHARM, OPTIMAAL i VALIANT. Els ARA II implicats en els estudis han estat losartan, candesartan i valsartan, incloent-hi un total de més de 40.000 pacients (vegeu la taula 2).

En l'estudi ELITE II, comparant losartan amb captopril no es van trobar diferències significatives respecte a l'objectiu de la mortalitat total.

L'estudi VAL-HeFT, en comparar els resultats del tractament clàssic —diürètics, digoxina, IECA i betablocadors— amb els obtinguts en afegir valsartan en pacients amb una fracció d'ejecció cardíaca < 40%, va demostrar que el valsartan disminuïa la morbimortalitat en els pacients no tractats amb betablocadors, mentre que l'augmentava en els tractats amb aquests.

L'estudi CHARM estava subdividit en diversos grups. Al CHARM alternatiu s'incloïen pacients que no podien rebre IECA, al CHARM afegit s'hi incloïen aquells que prenen IECA més candesartan i al CHARM preservat, els pacients que tenien fracció d'ejecció cardíaca >40%. L'anàlisi del CHARM global només demostrà una disminució de l'1,6% de la mortalitat total en el grup que prenia candesartan.

L'estudi OPTIMAAL es va realitzar en pacients amb postinfart de miocardi que presentaven disfunció ventricular i va comparar losartan amb captopril. Pel que fa a la variable principal de mortalitat no hi va haver diferències significatives. El mateix va passar en l'estudi VALIANT, que sobre el mateix tipus de pacients comparà valsartan versus captopril. En aquest cas, en el grup de valsartan més captopril hi van haver més efectes secundaris i abandonaments del tractament per part dels pacients.

Per tot això, encara que els ARA II han demostrat una eficàcia pel que fa a la millora de la insuficiència cardíaca quan s'han comparat amb els IECA, les diferències no han estat tan importants com s'esperava. És per això que en les diferents guies de pràctica clínica del tractament de la insuficiència cardíaca, els ARA II només són indicats quan no es toleren els IECA ^{10, 11, 12, 13}.

Els ARA II en la insuficiència renal

L'SRA té un paper fonamental en l'homeòstasi renal, ja que l'All modula el filtratge glomerular i provoca vasoconstricció en les artèries del glomèrul. Això podria augmentar la pressió intraglomerular i produir la permeabilitat de les proteïnes, la retenció de sodi i contribuir al creixement i la diferenciació cel·lular. Les cèl·lules mesangials del túbul proximal i de l'aparell juxtaglomerular són riques en receptors AT1. Així, quan hi ha lesió renal, l'All l'agreuja i per això el bloqueig dels ARA II en aquestes situacions té un efecte alentidor i/o protector renal. La primera causa etiològica per necessitar tractament dialític en els països desenvolupats és la nefropatia diabètica, i la més freqüent és la que es deu a la diabetis mellitus tipus 2 (la prevalent en la població general).

L'any 2001 es van publicar els tres estudis més amplis fets amb ARA II en diabetis tipus 2: RENAAL, IDNT i IRMA II. Els dos primers es van realitzar sobre diabetis tipus 2 amb proteïnúria i insuficiència renal lleu-moderada; i l'últim, en pacients que només presentaven microalbuminúria. En total, es van incloure 2.818 pacients amb un temps de seguiment d'entre dos i tres anys i mig.

En els estudis RENAAL i IDNT es va observar que es reduïa l'evolució de la insuficiència renal i la proteïnúria

entre un 33% a un 28%, en què s'usa losartan i irbesartan, respectivament. Però en la variable principal de mortalitat el canvi fou poc significatiu en comparació amb el grup que utilitzava amlodipino.

A l'estudi IRMA II es va demostrar que l'efecte més afavoridor i alentidor del pas de microalbuminúria a proteïnúria es dona amb una dosi d'irbesartan de 300 mg al dia.^{14, 15, 16} (vegeu la taula 2).

Estem pendents de veure l'any 2007 els resultats de l'estudi ONTARGET en pacients diabètics respecte a la protecció cardiovascular i renoprotecció entre un IECA (ramipril), un ARA II (telmisartan) i/o la seva associació. Amb aquest estudi esperem poder conèixer si hi ha diferències significatives entre els IECA i els ARA II en aquest tipus de pacients.

Quan cal utilitzar els ARA II?

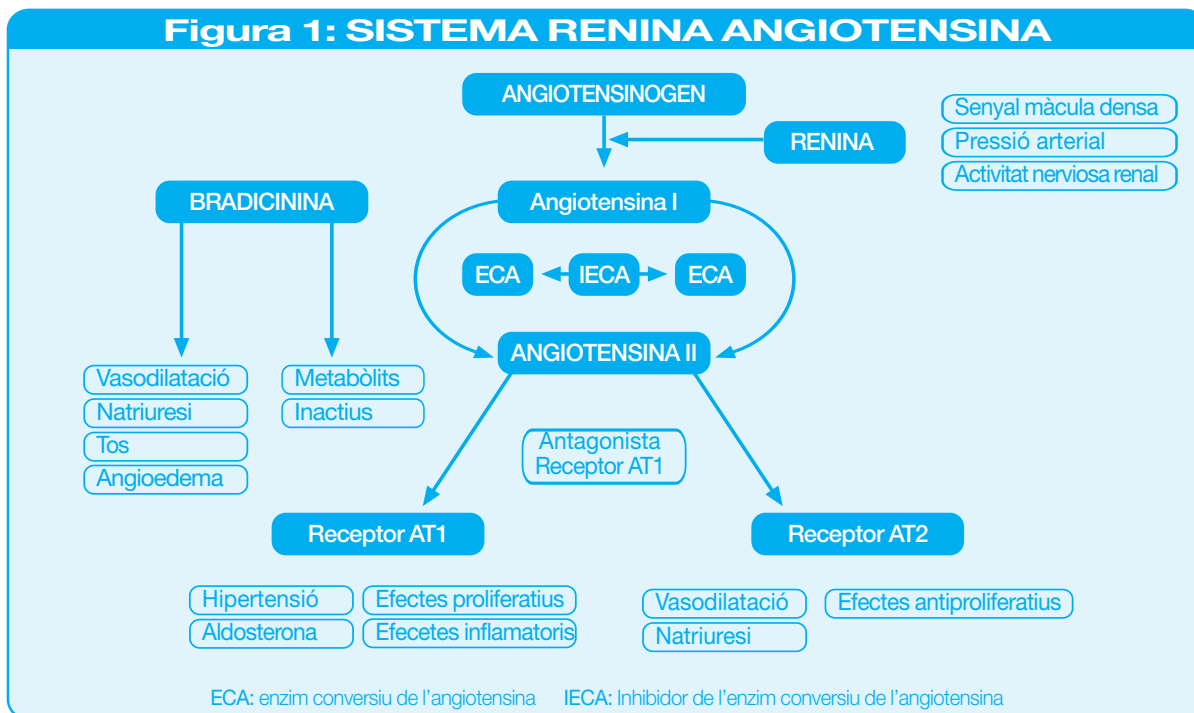
Segons les dades de què es disposa, els ARA II presenten unes indicacions molt concretes. Per als **hipertensos** no complicats aquests fàrmacs no han demostrat una disminució de la morbi-mortalitat respecte als altres fàrmacs hipotensors. En la **insuficiència cardíaca** els estudis no han demostrat una millora significativa en la mortalitat dels ARA II envers els IECA i la seva indicació només s'ha de fer si hi ha intolerància als IECA. Tampoc es pot recomanar de forma concreta una utilització de IECA, betablocadors i ARA II (un bloqueig complet de l'SRA i simpàtic), ja que les dades obtingudes amb aquesta associació són contradictòries respecte a la variable principal de mortalitat. Quant a la indicació dels ARA II en la **nefropatia diabètica**, els resultats obtinguts demostren que introdueixen una bona protecció en l'evolució cap a la insuficiència renal i una disminució de la proteïnúria en la diabetis tipus 2, però no s'ha demostrat que aquesta sigui millor que la introduïda amb IECA (els estudis realitzats fins ara sols han comparat resultats entre els ARA II i altres hipotensors que no bloquegen l'SRA).

Per tant, s'aconsella seguir les recomanacions de les guies americanes Seven Report of the Joint National Committee, les guies europees de la societat d'hipertensió i la guia de pràctica clínica en hipertensió arterial de l'Institut Català de la Salut, publicades l'any 2003. Totes aconsellen una utilització dels ARA II no generalitzada, molt individualitzada i centrada en l'ús dels ARA II com a alternativa quan es produeix una intolerància als IECA^{17, 18, 19, 20}.

Bibliografia

- 1 Maggioni, A.; Letimi, R.: "The Angiotensin-receptor Blockers: From Antihypertensives to Cardiovascular all-round Medications in 10 years?", Blood Press 2002;11:328-38.
- 2 Brasier, A.R.; Recinos, A.; Eladrisi, M.S.: "Vascular inflammation and the renin-angiotensin system". Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002;22:1257-66.
- 3 Burnier, M.; Brunner, H.R.: "New drug classes. Angiotensin II receptor antagonists", Lancet, 2000;355:637-45.
- 4 Burnier, M.: "Angiotensin II type receptor blockers. Circulation, 2001;103:904-12.
- 5 Neutel, J.M.; Smith David, H.G.: "Evaluation of Angiotensin II receptor Blockers for 24-Hour Blood Pressure Control: Meta-Analysis of a Clinical Database". J Clin Hypert, 2003; 5(1):58-63.
- 6 Smith, D.H.: "Strategies to meet lower blood pressure goals with new standard in angiotensin II blockade". Am J Hypertens, 2002;15:108-114.
- 7 Dahlöf, B.; Devereux, R.B.; Kjeldsen, S.E. et al.: "Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol". Lancet, 2002;359:995-1003.
- 8 Hansson, L.; Lithell, H.; Skoog, I. et al.: "Study and prognosis in the elderly (SCOPE). Blood Press, 1999;8:177-183.
- 9 Julius, S.; Kjeldsen, S.E.; Weber, M. et al.: "For the Value Trial Group. Outcome in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimes based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial". Lancet, 2004; 363:2022-32
- 10 Pitt, B.; Poole-Wilson, P.A.; Segal, R. et al.: "Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomised Trial: The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II". Lancet, 2000;355-1582-87.
- 11 Cohn, J.N.; Tognoni, G.: "Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N. Engl.J.Med. 2001;345:1667-75.
- 12 Dickstein, K.; Kjekshus, J.: "For the optimaal study group: Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction". Lancet, 2002;360:752-60.
- 13 White, D.H.: "Candesartan and Heart failure: the allure of CHARM (editorial). Lancet, 2003;362:754-55.
- 14 Brenner, B.M.; Cooper, M.E.; Zeeuw, D.; Kane, W.F.; Mitch, W.E.: "Parving HH et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcome in patients with type 2 diabetes and nephropathy". N. Engl. J. Med. 2001;345:861-9.
- 15 Lewis, E.; Hunsicker, L.G.; Clarke, W.R.; Berl, T.; Pohl, M.A.; Lewis, J.B. et al.: "Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes". N. Engl. J. Med. 2001;345:851-60.
- 16 Parving, H.H.; Lehnert, H.; Brochner-Mortensen, J., Gomis, R.; Andersen, S.; Arner, P.: "The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes". N. Engl. J. Med. 2001; 345:870-8.
- 17 "The Seven Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure". The JNC Report JAMA. 2003 ;289: 2560-72.
- 18 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension, 2003; 21:1011-53.
- 19 Amado, E.; Brotons, C.; Dalfó, A.; Gibert, E.; Pepió, J. M^a; Salleras, N. (2003): Guia de pràctica clínica. Hipertensió arterial. Institut Català de la Salut.
- 20 Massie, B.M.: "Neurohormonal blockade in chronic Heart failure: How much is enough? Can there be too much? J. Am. Coll. Cardiol. 2002;39:79-82.

Figura 1: SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

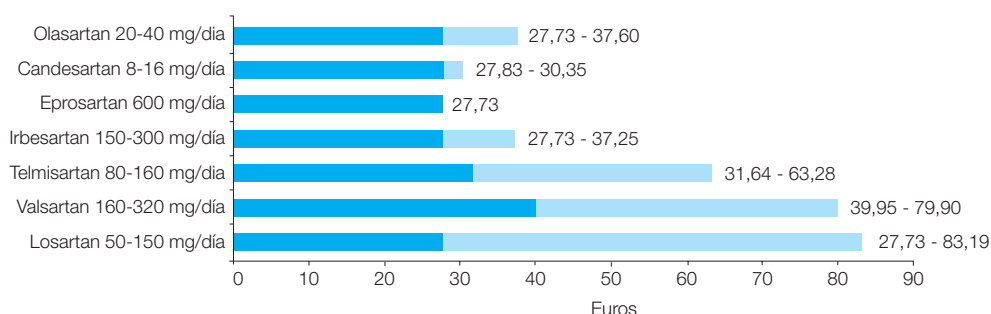


Taula 1: Característiques farmacològiques dels ARA II

	Candesartan Cilexetil	Eprosartan	Irbesartan	Losartan	Telmisartan	Valsartan	Olmesartan Medoxomil
Profàrmac	SÍ	NO	NO	NO	NO	NO	SÍ
Biodisponibilitat	42%	15%	60-80%	33%	43%	23%	25%
Semivida (h)	9	5-7	15-17	4-6	24	6-9	14
T. màx. (h)	1,5-3	0,5-3	1,5-2	0,5-2	0,5-1	1-2	1,5-2,5
UPP (%)	99	98	95	99	99	95	99
Metabòlit actiu	Candesartan	NO	NO	EXP3174	NO	NO	Olmesartan
Eliminació renal	60%	90%	20%	30%	2%	15%	35-50%
Eliminació biliar	40%	10%	80%	70%	98%	85%	50-65%
Índex TP	>80	70-85	70	50-75	>50	65	63
Reducció PA 8 setmanes	-(11/7,7)	-(11,5/8)	-(13/9)	-(7,7/4,4)	-(12,6/8)	-(8,3/5,1)	-(13/9,1)
Dosi (mg)	8	600	300	50	80	80	20

T. màx.: Temps en hores per concentració màxima en plasma
UPP: Unió a les proteïnes plasmàtiques
Índex TP: Índex davallada (T) màxima pressió arterial i pic (P) d'aquesta
PA: Pressió arterial

Cost d'adquisició dels antagonistes dels receptors de l'angiotensina II a les dosis recomenades



Pel càlcul dels costos s'ha considerat el PVP mitjà (IVA inclòs) dels ARA II a les dosis màximes i mínimes, segons criteri de l'autor, i per una durada de tractament de 30 dies.

Taula 2: Estudis clínics més importants amb ARA II

ESTUDI	POBLACIÓ	Nº	FÀRMACS	RESULTATS
Hipertensió				
LIFE	PAS 160-200 mm Hg PAD 95-115 mm Hg HVE, 55-80 anys	9.193	Losartan 50-100 mg versus Atenolol 50- 100 mg/dia	No diferències mortalitat total
SCOPE	PAS 160-179 mm Hg PAD 90-99 mm Hg 70-89 anys	4.964	Candesartan cilexetilo 8-16 mg	No diferències mortalitat front placebo reducció 27,8% AVC no fatal
VALUE	Hipertens alt risc morbimortalitat total > 50 anys	5.245	Valsartan 80-160 mg/dia Amlodipino 5-10 mg	No diferències
Insuficiència cardíaca				
ELITE II	Classe II-IV NYHA FEVE <40% > 60 anys	3.152	Losartan 50 mg dia Captopril 50-150 mg	No diferències mortalitat total
Val-HeFT	Classe II-IV NYHA FEVE <40% > 18 anys	5.010	Valsartan 160 mg dos cops dia versus placebo (obert IECA)	Valsartan disminuïa 13% morbimortalitat cardíaca però amb B-bloc. no
CHARM	> 18 anys I FEVE <40% (IECA) II FEVE <40% (int. IECA) III FEVE >40% (no IECA)	2.600 2.000 3.000	Candesartan cilexetilo 4- 32 mg dia versus placebo	Disminuïa mortalitat 1,6% en el CHARM global
IAM i insuficiència cardíaca				
OPTIMAAL	Post IAM Disf. ventric. >50 anys	5.477	Losartan 50 mg/dia versus 50-150 mg captopril	No diferències mortalitat total
VALIANT	Post. IAM Insf. card. o disf. ventric. > 18 anys	14.500	Valsartan 320 mg/dia versus 150 mg captopril Valsartan 160 mg/dia versus 150 mg captopril	No diferències mortalitat total, però més efectes se- cundaris en Captopril + Valsartan
Diabetis mellitus				
RENAAL	Diabetis tipus II amb nefropatia 30-70 anys	1.513	Losartan 50-100 mg dia versus placebo	Disminuïa 33% doblar Crs. IRCT. No diferències mortalitat cardiovascular
IDNT	Diabetis tipus II amb nefropatia 30-70 anys	1.715	Irbesartan 75-300 mg/dia versus amlodipino 2,5-10 mg dia versus placebo	Disminuïa 28% doblar Crs, IRCT. No diferències mortalitat cardiovascular
IRMA II	Diabetis tipus II mAlb(+), PAS >135 >85 mm/hg PAD 30-70 anys	590	Irbesartan 150 mg dia versus 300 mg dia versus placebo	Disminuïa 30% aparició proteinúria. 300 mg Irbesartan

PAS: pressió arterial sistòlica. PAD: pressió arterial diastòlica. HVE: hipertròfia ventricular esquerra. NYHA: New York Heart Association. FEVE: fracció ejecció ventricle esquerre. Disf. vent: disfunció ventricular. Crs: creatinina sèrica. IRCT: insuficiència renal crònica terminal. mAlb: microalbuminúria.

Data de redacció: **gener 2005**

En el proper número: **Glitazones en el tractament de la diabetis tipus 2**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director Rafael Manzanera i López. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrdejós, M^a Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador Josep Monerterde i Junyent

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>