



COMBINACIONS D'INHIBIDORS DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA I BLOCADORS DELS CANALS DEL CALCI EN EL TRACTAMENT DE LA HIPERTENSIÓ ARTERIAL

Mariano de la Figuera von Wichmann

EAP Sardenya. Unitat Docent ACEBA. Barcelona

Resum

L'objectiu fonamental del tractament de l'HTA és la prevenció de les complicacions cardiovasculars relacionades amb aquesta per mitjà del control efectiu dels valors de la pressió arterial. La combinació de dos o més antihipertensius amb mecanismes d'acció diferents és una de les solucions per millorar el grau de control de l'HTA. La combinació d'inhibidors del sistema renina angiotensina (SRA) amb blocadors dels canals del calci (BCC) és eficaç en la reducció dels valors de la pressió arterial, ben tolerada i sense efectes adversos sobre el metabolisme de la glucosa. La utilització conjunta d'ambdós grups d'antihipertensius en el tractament de l'HTA està avalada per assaigs clínics de morbiditat en els quals s'ha analitzat l'eficàcia de l'associació d'inhibidors de l'enzim convertidor de la angiotensina (IECA) amb BCC en comparació de placebo i amb altres combinacions que inclouen diürètics tiazídics. Algunes de les possibles indicacions de la combinació d'inhibidors de l'SRA i BCC podrien ser en pacients amb HTA de grau 2 o 3 (PA > 160/100 mmHg), hipertensos d'alt risc amb diabetis mellitus, hipertensos amb antecedents d'ictus o infart de miocardi i pacients amb nefropaties proteïnúriques. Les combinacions fixes de fàrmacs antihipertensius simplifiquen el tractament i milloren el compliment terapèutic.

Introducció

La hipertensió arterial (HTA) és un dels principals factors de risc modificables de les malalties cardiovasculars a la qual es dediquen molts recursos sanitaris. L'objectiu fonamental del tractament de l'HTA

és la prevenció de les complicacions cardiovasculars que hi estan relacionades, com la malaltia coronària, l'ictus i la insuficiència cardíaca. Després de la publicació dels primers grans assaigs clínics en HTA fa més de quaranta anys, ningú no qüestiona que l'aspecte més determinant, la reducció farmacològica de la pressió arterial (PA), aconseguix, al seu torn, reduir la morbiditat cardiovascular. El control de l'HTA és, probablement, una de les estratègies de prevenció cardiovascular de la qual es disposa de més informació quant als beneficis del tractament farmacològic. Amb més de set grups de fàrmacs antihipertensius que incideixen en els diferents mecanismes responsables de l'increment de la PA és, sens dubte, un dels factors de risc cardiovascular més investigat.

Ara bé, per arribar als objectius citats és necessari reduir la PA en el pacient individual. En aquest sentit, les guies de pràctica clínica (GPC) hi estableixen uns objectius intermedis, entre els quals hi ha el manteniment de la PA per sota d'uns nivells determinats (en general, 140/90 mmHg), el que es coneix com *HTA controlada*¹. A Espanya, el grau de control de l'HTA és baix (pròxim al 40% en pacients assistits en l'atenció primària)² i menor que l'observat als EUA (on, l'any 2010, es va arribar a l'objectiu del 50% de la població)³. Les causes que dificulten el control de l'HTA són múltiples, entre les quals les relacionades amb un tractament farmacològic insuficient. La combinació de dos o més antihipertensius amb mecanismes d'acció diferents és una de les solucions per millorar el grau de control de l'HTA.

L'objectiu de la present revisió és analitzar una de les combinacions de antihipertensius: els inhibidors del sistema renina angiotensina amb els blocadors dels canals del calci. Per limitació d'espai, s'hi revisaran més extensament els assaigs clínics de morbiditat amb aquest tipus de combinacions.

Estratègies terapèutiques en HTA

L'inici del tractament farmacològic de l'HTA es basa, en la majoria dels casos, en la utilització de dosis efectives d'un fàrmac antihipertensiu en règim de monoteràpia.

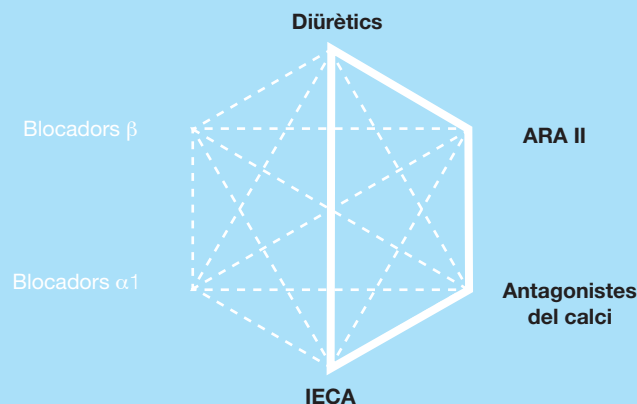
Els principals avantatges de la monoteràpia en l'HTA són els següents: 1) simplificació del tractament; 2) titulació de dosi senzilla; i 3) efectes secundaris fàcilment identificables. Tanmateix, a diferència del que ocorre amb el tractament d'altres factors de risc, com ara el tractament de la hipercolesterolèmia amb estatines, aquesta estratègia té alguns inconvenients: 1) el control de la PA és limitat, especialment en pacients amb HTA de grau 2 o superior, en ancians i en diabètics; 2) les dosis altes d'alguns fàrmacs (p. ex. els diürètics, els blocadors β i els antagonistes del calci) presenten una alta incidència d'efectes secundaris; i 3) pot arribar a ser un procés llarg (increment de dosi i monoteràpia seqüencial). Malgrat aquestes limitacions, la monoteràpia manté el protagonisme en cadascun dels grups de fàrmacs antihipertensius en el tractament inicial de l'HTA. Així, com a exemple de simplificació terapèutica, les guies del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) de l'any 2006⁴ i de la Canadian Hypertension Society en l'actualització de l'any 2010⁵ estableixen una sèrie de recomanacions per a la fase inicial del tractament de l'HTA. Els fàrmacs que inhibeixen el sistema renina angiotensina, com els IECA i els antagonistes del receptor de l'angiotensina II (ARA II), serien d'elecció en hipertensos menors de 55 anys, mentre que els diürètics i antagonistes del calci es reservarien per als ancians i els pacients negres de qualsevol edat. Quant als blocadors β , la guia canadense els manté en el primer esglaió del tractament, en absència de patologia cardíaca, però només en pacients menors de 60 anys. En canvi, el NICE els relega a un quart esglaió, en teràpia de combinació, quan altres estratègies han fracassat.

Si després d'un període raonable (4-8 setmanes) no s'han assolit els objectius de control establerts en les GPC, les alternatives són:

- incrementar les dosis del fàrmac triat, si hi ha marge per fer-ho. L'avantatge fonamental d'aquesta estratègia és mantenir l'equació «un sol fàrmac per a un únic factor de risc», en aquest cas l'HTA. Però el principal inconvenient d'aquesta alternativa és l'augment dels efectes adversos dependents de la dosi, que sol ser habitual en el cas dels diürètics, els blocadors β i els BCC;
- substituir el fàrmac triat en un principi per un altre d'un grup diferent, especialment quan la resposta antihipertensiva ha estat mínima o nul·la o s'han produït efectes adversos clínics o metabòlics intolerables; i
- combinar fàrmacs de grups diferents amb efectes additius o sinèrgics. En el cas del NICE, les combinacions més recomanades en un segon esglaió són els IECA o els ARA II amb diürètics o amb antagonistes del calci.

L'estratègia de combinació és la més acceptada, fins i tot en la fase inicial del tractament antihipertensiu, a fi d'arribar al control de l'HTA de manera precoç, tal com es va proposar l'any 2007, entre altres llocs, a les GPC de l'European Society of Hypertension i de l'European Society of Cardiology, revisades recentment^{1,6}. Així, encara que la pràctica totalitat dels grans assaigs clínics de morbimortalitat en HTA es basen en esquemes de tractament inicial amb monoteràpia, en molts casos amb titulació i increment de dosi, un percentatge important dels pacients (més del 70%, segons algunes estimacions) són tractats, finalment, amb combinacions de fàrmacs antihipertensius. Tal com ha destacat una de les metanàlisis més extenses que s'han realitzat fins a l'actualitat, la combinació d'antihipertensius és més eficaç i més capaç de reduir la incidència d'esdeveniments cardiovasculars que no pas la mo-

Figura 1. Combinacions farmacològiques en HTA (traduïda i modificada a partir de la referència 6)



Peu de figura: les línies contínues de traç gruixut són les més eficaçes i segures en la reducció de la PA. Les línies contínues de traç fi són menys eficaçes i les de traç discontinu, o bé són poc eficaçes en la reducció de la PA, o s'associen amb una incidència més alta d'efectes adversos (p. ex., nous casos de diabetis mellitus amb diürètics + blocadors β i empitjorament de la funció renal amb IECA+ARA II).

noteràpia ja que, entre altres raons, incideix sobre diversos mecanismes possiblement implicats en la fisiopatologia de l'HTA^{7,8}. En aquest sentit, la millora en el grau de control de l'HTA a Espanya s'ha relacionat amb una menor inèrcia terapèutica (encara alta entre els metges espanyols) i l'ús més freqüent de la teràpia combinada^{2,9,10}.

Teràpia combinada en HTA

En la figura 1, adaptada de les GPC europees de l'any 2007, es mostren les possibles combinacions dels antihipertensius, com ara els inhibidors del sistema renina-angiotensina amb els blocadors dels canals del calci.

La utilització conjunta de dos o més fàrmacs antihipertensius es pot realitzar en combinació lliure o amb dosis fixes en un mateix comprimit o càpsula. El primer cas té l'avantatge de poder dosificar els fàrmacs triats i, quan es realitza seqüencialment, permet identificar amb relativa facilitat el fàrmac responsable dels possibles efectes adversos. No obstant això, el principal inconvenient de la combinació lliure de fàrmacs és la major complexitat del tractament, cosa que és especialment important en els pacients polimedcats, habitualment de més edat. En aquest sentit, el principal avantatge de les combinacions fixes és la simplificació del tractament, amb la consegüent millora del compliment, un aspecte fonamental en el seguiment de patologies cròniques com l'HTA^{11,12}.

Combinacions d'inhibidors de l'SRA i BCC

Els inhibidors de l'SRA i els BCC són dos grups de antihipertensius molt heterogenis. Entre els inhibidors de l'SRA s'inclouen els IECA, els ARA II i els inhibidors directes de la renina (IDR), cadascun d'ells amb efectes diferenciats sobre l'SRA. Els dos grups més coneguts de BCC són els dihidropiridínics (amb més selectivitat vascular) i els no dihidropiridínics (amb més selectivitat cardíaca).

Alguns dels avantatges d'aquest tipus d'associació són els següents:

- els BCC, gràcies al balanç negatiu de sodi que produeixen, reforcen l'acció antihipertensiva dels inhibidors de l'SRA;
- els IECA i els ARA II limiten l'estimulació simpàtica i de l'SRA produïda pels BCC dihidropiridínics;
- ambdós grups de fàrmacs tenen efectes neutres sobre el metabolisme de la glucosa i dels lípids. La neutralitat metabòlica d'aquesta associació, a diferència del que ocorre amb altres combinacions com la dels diürètics amb blocadors β en relació amb el possible empitjorament del metabolisme de la glucosa, és el motiu pel qual algunes GPC desaconsellen l'ús d'aquesta última combinació,

especialment en pacients amb més risc de desenvolupar diabetis mellitus;^{1,4}

- la incidència d'edemes atribuïbles als BCC és més baixa quan aquests es combinen amb inhibidors de l'SRA, per l'efecte d'aquests darrers sobre la microcirculació perifèrica;¹³ i
- en comparació d'altres fàrmacs o combinacions, s'han descrit efectes positius sobre alguns marcadors de rigidesa arterial¹⁴ i sobre la pressió aòrtica central,¹⁵ si bé el seu significat clínic ni el pronòstic no estan ben establerts.

Assaigs clínics de morbimortalitat amb inhibidors de l'SRA i BCC

Fins al moment d'aquesta revisió no s'havia publicat cap assaig clínic de morbimortalitat amb la combinació de BCC i ARA II, si bé n'hi ha diversos en marxa^{16,17}. Els assaigs comentats a continuació inclouen BCC amb IECA.

L'assaig Syst-Eur¹⁸

L'assaig clínic Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) va incloure 4.695 pacients majors de 59 anys d'edat amb HTA sistòlica aïllada (valors de PA sistòlica amb placebo, al final del període de temps, entre 160 i 219 mmHg i PA diastòlica inferior a 95 mmHg). Els pacients van ser aleatoritzats, en un disseny amb cegament doble, per rebre un placebo (n = 2.299) o el tractament actiu (n = 2.398). Aquest començava amb nitrendipina (un BCC dihidropiridínic), a la qual s'associava, si calia, l'enalapril (un IECA) o l'hydroclorotiazida, o tots dos. L'objectiu era reduir la pressió arterial sistòlica (PAS) en 20 mmHg o arribar a una PAS inferior a 150 mmHg. La variable principal de l'estudi va ser la combinació ictus fatal i no fatal. Després d'una mitjana de seguiment de dos anys (l'estudi va ser interromput prematurament en observar-se un efecte clarament beneficiós sobre la incidència d'ictus, a favor del tractament actiu), els pacients tractats amb un placebo van reduir els valors de PAS i PAD en 13 i 2 mmHg, respectivament, en comparació de la reducció de 23 i 7 mmHg en el grup de tractament actiu. El tractament actiu va comportar una reducció relativa del risc d'ictus del 42% (IC 95%: 17-60; p = 0,003). Es va observar un nombre més alt d'efectes adversos en el grup de tractament actiu, especialment edema mal·leolar i enrojolament, en relació amb la nitrendipina, i tos atribuïble a l'enalapril. Una anàlisi post hoc de l'estudi Syst-Eur va mostrar que els beneficis eren superiors en el subgrup de 492 pacients diabètics en comparació dels subjectes no diabètics¹⁹.

Una recent anàlisi *post hoc* demostra que la teràpia de combinació (enalapril i nitrendipina) és més eficaç en la prevenció d'esdeveniments que la monoteràpia amb nitrendipina, probablement per la seva eficàcia antihipertensiva més alta²⁰.

L'assaig INVEST²¹

LINVEST (International Verapamil-Trandolapril Study) és un assaig clínic de morbiditat i mortalitat, aleatoritzat, obert, dissenyat per comparar el risc de complicacions mortals i no mortals d'una estratègia terapèutica basada en l'ús de verapamil (un BCC no dihidropiridínic) enfront d'una altra basada en blocadors β (atenolol), en pacients hipertensos amb malaltia coronària documentada. Per tant, en certa mesura, es tracta d'un estudi de prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica. La variable principal era la combinació de mortalitat per qualsevol causa, infart agut de miocardi no fatal i ictus no fatal. Per arribar als objectius de control de la PA, en un segon graó, els pacients tractats amb el BCC rebien la combinació fixa de verapamil amb trandolapril (un IECA), mentre que els tractats amb l'atenolol rebien l'hydroclorotiazida. Després d'un seguiment mitjà de 2,7 anys, més del 70% dels pacients estaven en teràpia de combinació. No es van observar diferències en la incidència de la variable principal i, per tant, les dues estratègies es van considerar equivalents. La incidència de nous casos de diabetis mellitus va ser més baixa en el grup de pacients tractats amb verapamil i trandolapril.

L'assaig ASCOT-BPLA

L'assaig clínic ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) va comparar la incidència d'infart de miocardi no fatal i malaltia coronària fatal de la combinació del BCC amlodipina amb l'IECA perindopril (Am + Pe) respecte a la combinació d'atenolol amb tiazida (At + Tz).²² En aquest assaig es van aleatoritzar 19.257 pacients hipertensos, d'edats compreses entre els 40 i els 79 anys, i amb almenys altres tres factors de risc cardiovascular, reclutats en consultes d'atenció primària de països escandinaus, el Regne Unit i Irlanda. L'estudi va ser interromput prematurament després de 5,5 anys de seguiment, en comprovar un augment de la mortalitat total i altres esdeveniments secundaris en el grup At + Tz en comparació del grup Am + Pe. En el grup Am + Pe van haver-hi 327 ictus, mentre que en el grup At + Tz n'hi hagué 422 [HR = 0,77 (IC 95%: 0,66 0,89; p = 0,0003)]. La incidència d'esdeveniments cardiovasculars totals va ser més baixa en el grup Am + Pe (1362) que en el grup At + Tz (1602) [HR = 0,84 (IC 95%: 0,78 0,90; p < 0,0001)]. Es van diagnosticar menys casos de diabetis mellitus en el grup Am + Pe (567) que en el grup At + Tz (799) [HR = 0,70 (IC 95%: 0,63 0,78; p < 0,0001)]. Un subestudi de l'ASCOT, la Conduit Artery Function Evaluation (CAFE), ha suggerit que els beneficis d'aquesta combinació de fàrmacs (Am + Pe) podrien ser deguts, en part, als seus efectes sobre la pressió aòrtica central²³.

L'assaig ACCOMPLISH

L'ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events

through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) és el primer assaig aleatoritzat i amb cegament doble, amb variables de morbimortalitat, que ha analitzat les possibles diferències entre estratègies de combinacions fixes de fàrmacs antihipertensius²⁴. Hi van participar 11.506 pacients hipertensos de risc alt (el 60% eren diabètics, un 30% 40% presentaven cardiopatia isquèmica, un 18% malaltia renal crònica i un 13% havien patit un ictus). Els pacients es van assignar aleatòriament a un grup de tractament amb benazepril (20-40 mg) + amlodipina (5-10 mg) o bé amb benazepril (20-40 mg) + hidroclorotiazida (12,5-25 mg). L'objectiu terapèutic era assolir una PA inferior a 140/90 mmHg, o inferior a 130/80 mmHg si tenien diabetis o malaltia renal. L'objectiu primari va ser una variable composta per mort d'origen cardiovascular, infart agut de miocardi no mortal, ictus no mortal, ressuscitació després d'aturada cardíaca i revascularització coronària. Els objectius secundaris preespecificats es van establir, també, sobre la base de dues variables compostes: una d'elles d'esdeveniments cardiovasculars no mortals i l'altra de mort d'origen cardiovascular juntament amb IAM i ictus no mortals. Les característiques basals en ambdós grups van ser similars. La mitjana d'edat era de 68 anys, el 60% eren homes i la mitjana de la PA basal era de 145/80 mmHg. L'estudi es va interrompre després de 36 mesos de seguiment, moment en què es va obtenir el nombre d'esdeveniments cardiovasculars necessaris. La PA final obtinguda va ser de 131,6/73,3 mmHg amb benazepril + amlodipina (B + A) i de 132,5/74,5 mmHg amb benazepril + hidroclorotiazida (B + HCTZ). L'objectiu de controlar la PA per sota de 140/90 mmHg es va aconseguir en el 75% dels pacients amb B + A i en el 72% dels pacients amb B + H. En relació amb la variable primària, hi va haver 552 esdeveniments (9,6%) amb B + A i 679 (11,8%) amb B + HCTZ, és a dir, una reducció en el risc relatiu del 19,6% [RR = 0,80 (IC 95%: 0,72-0,90; p < 0,001)]. No es van observar diferències en la mortalitat cardiovascular ni en la incidència d'ictus. Una publicació recent ha demostrat els beneficis d'aquesta combinació sobre variables intermèdies renals²⁵.

Implicacions pràctiques i conclusions

Les GPC sobre l'HTA recomanen diverses combinacions de fàrmacs per tractar d'arribar als objectius de control de la PA. La combinació de blocadors β amb tiazides redueix els esdeveniments vasculars, però també afavoreix l'aparició de diabetis i, per tant, s'ha d'evitar en pacients amb factors de risc per a aquesta entitat, tret que es requereixi per altres raons. Sembla que l'ús de la combinació d'IECA amb ARA II no ofereix més beneficis cardiovasculars i augmenta significativament la incidència d'efectes adversos, tal com ha demostrat l'estudi ONTARGET²⁶. Per tant, les combinacions d'IECA i ARAII amb diürètics tiazídics i d'IECA amb BCC són les més recomanables, aquesta última avalada per assaigs clínics de morbimortalitat cardiovascular. La combinació d'ARA II amb BCC també és eficaç en la reducció de la PA i

Taula 1. Combinacions d'inhibidors del sistema renina angiotensina i blocadors dels canals del calci disponibles a Espanya (agost de 2010). Entre parèntesis es mostren les dosis de cada component.

trandolapril + verapamil	(2/180 mg)	TARKA®	22,25 €
enalapril + nitrendipina	(10/20 mg)	ENEAS®, ENIT®, VIPRES®	23,59 €
ramipril + felodipina	(5/5 mg)	TRIAPIN®	24,90 €
enalapril + lercanidipina	(20/10 i 10/10 mg)	ZANIPRESS®	18,73 i 18,50 €
delapril + manidipina	(30/10 mg)	VIVACE®	21,07 €
valsartan + amlodipina	(160/5 i 160/10 mg)	EXFORGE®, DAFIRO®	41,52 i 44,15 €
		COPALIA®, IMPRIDA®	
olmesartan + amlodipina	(20/5, 40/5 i 40/10 mg)	CAPENON®, BALZAK®, SEVIKAR®	27,91; 36,28 i 40,64 €

sembla racional. Les GPC de l'European Society of Hypertension i de l'European Society of Cardiology¹¹ i la recent guia canadenca (grau C per a BCC + IECA)⁵ recomanen aquestes associacions per al tractament de l'HTA.

Les GPC estableixen recomanacions específiques per a cadascun dels grups de fàrmacs antihipertensius, però no per a les combinacions. Ja s'ha comentat més amunt que, en general, les combinacions es poden utilitzar en el tractament inicial de l'HTA en pacients d'alt risc. Algunes de les possibles indicacions de la combinació d'inhibidors de l'SRA i BCC podrien ser els pacients amb HTA de grau 2 o 3 (PA > 160/100 mmHg), els hipertensos d'alt risc amb diabetis mellitus, els pacients amb antecedents d'ictus o infart de miocardi, els pacients amb nefropaties proteïnúriques i, possiblement, els hipertensos amb síndrome metabòlica. Com és lògic, aquesta combinació és d'elecció quan hi ha contraindicacions formals per a l'ús de diürètics. En la taula 1 es mostren les combinacions fixes de BCC amb inhibidors de l'SRA comercialitzades a Espanya. Finalment, cal constatar que en un 15%-20% dels pacients hipertensos no és possible controlar la PA, ni tan sols amb la combinació de dos fàrmacs. Quan s'hi requereixin tres fàrmacs, la combinació més racional serà la d'un inhibidor de l'SRA, un BCC i una tiazida a dosi efectiva.

Bibliografia

- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-58.
- Llisterri JL, Rodríguez-Roca GR, Alonso FJ, Banegas JR, González-Segura D, Lou S, et al. en representació del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Atención Primaria (Grupo HTA/SEMERGEN) y de los investigadores del Estudio PRESCAP 2006. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. *Estudio PRESCAP 2006. Med Clin (Barc)* 2008; 130: 681-7.
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US Trends in Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010; 303: 2043-50.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guideline: Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. 2006. A: <http://www.nice.org.uk/guidance/>
- Hackman DG, Khan NA, Hemmelgam BR, Rabkin SW, Touyz RM, Campbell NR et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 2-therapy. *Can J Cardiol* 2010; 26: 249-58.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
- Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290-300.
- Coca A. Evolución del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España. *Resultados del estudio Controlpres 2003. Hipertensión* 2005; 22: 5-14.
- Rodríguez-Roca GC, Pallarés-Carratalá V, Alonso-Moreno FJ, Escobar-Cervantes C, Barrios V, Llisterri JL, et al.; Working group of arterial hypertension of the Spanish Society of Primary Care physicians (Group HTA/SEMERGEN); PRESCAP 2006 investigators. Blood pressure control and physicians' therapeutic behavior in a very elderly Spanish hypertensive population. *Hypertens Res* 2009; 32: 753-8.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 120: 713-9.
- Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, Wong CJ, Nelson SA, Feagan BG. A Simplified Approach to the Treatment of Uncomplicated Hypertension. A Cluster Randomized, Controlled Trial. *Hypertension* 2009; 53: 646-53.
- Fogari R, Zoppi A, Derosa G, Mugellini A, Lazzari P, Rinaldi A, et al. Effect of valsartan addition amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 220-4.
- Doi M, Miyoshi T, Hirohata S, Kamikawa S, Usui S, Kaji Y, et al. Combination therapy of calcium channel blocker and angiotensin II receptor blocker reduces augmentation index in hypertensive patients. *Am J Med Sci* 2010; 339: 433-9.
- Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Miyashita H, Shimada K, et al. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2009; 54: 716-23.
- Ogihara T, Saruta T, Rakuji H, Shimamoto K, Ito S, Matsuoka H, et al.; COLM study investigators. Rationale, study design and implementation of the COLM study: the Combination of OLMesartan and calcium channel blocker or diuretic in high-risk elderly hypertensive patients. *Hypertens Res* 2009; 32: 163-70.
- Ogawa H, Kim-Mitsuyama S, Jinnouchi T, Matsui K, Arakawa K. Rationale, design and patient baseline characteristics of OlmeSartan and calcium antagonists randomized (OSCAR) study: a study comparing the incidence of cardiovascular events between high-dose angiotensin II receptor blocker (ARB) monotherapy and combination therapy of ARB with calcium channel blocker in Japanese elderly high-risk hypertensive patients. *Hypertens Res* 2009; 32: 575-80.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients

with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-64.

19. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of Calcium-Channel Blockade in Older Patients with Diabetes and Systolic Hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-84.

20. Thijs L, Richart T, de Leeuw PW, Kuznetsova T, Grodzicki T, Kawecka-Jaszcz K, et al. Morbidity and mortality on combination versus monotherapy: a posthoc analysis of the Systolic Hypertension in Europe trial. *J Hypertens* 2010; 28: 865-74.

21. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-16.

22. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowe-

ring Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.

23. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al.; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-25.

24. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28.

25. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, et al.; ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1173-81.

26. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.

Visiteu el web:

www.cedimcat.info



Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

- **CIM virtual.** Servei "on line" de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir un pla de medicació personalitzat per al pacient

CedimCat ■
Centre d'informació de
medicaments de Catalunya

Data de redacció: **Juliol 2010**

En el proper número: **Novetats terapèutiques 2010 (1)**

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

Director: David Elvira Martínez. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Isabel Castro, Joan Costa, Laura Diego, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madridjejos, M^a Antònia Mangués, Eduardo Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Cristina Roure, Francesc Vila.

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde 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.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>