



HAS- ANTAGONISTA DE ANGIOTENSINA II: DROGA DE 1 OU 2 ESCOLHA ?

Hugo Vargas Filho

Médico Cardiologista Hospital São Vicente de Paulo/
Universidade de Passo Fundo Professor titular da Cadeira de Semiologia médica

Endereço para correspondência:
Rua Capitão Araújo, 297 – Passo Fundo/RS Cep: 99010-200
Vargas@ginet.com.br

Os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRAs) são uma classe de medicamentos que tem sua ação bloqueando os receptores AT1 para a ação da angiotensina II (1-5).

Simplificando a explicação para o funcionamento do sistema renina- angiotensina-aldosterona(SRAA), a renina é produzida na região do aparelho justaglomerular e irá ser convertida em **angitensina 1** que é inativa e que deverá sofrer a ação da enzima conversora da angiotensina (ECA) para então convertê-la em angiotensina II, a forma ativa.

A Angiotensina II, em contato com receptores, é responsável por inúmeras ações, inclusive elevação dos níveis da pressão arterial por vaso-constricção secundária à ação direta na camada muscular da parede vascular, aumentando a contratilidade miocárdica, estimulando a liberação da aldosterona nas Adrenais, provocando retenção hídrica, também estimulando a secreção de catecolaminas e da ação do sistema Simpático. A Angiotensina II também está envolvida em proliferação celular e em outras múltiplas ações.

O sucesso do tratamento com os inibidores da ECA no controle da hipertensão e prevenção de eventos adversos cardiovasculares e complicações renais foi um grande motivador de inúmeros estudos sobre o SRAA. Para efetivamente termos as ações da angiotensina II (embora se tenha angiotensinas III, IV e outras **angitensinas** em estudo de inúmeros investigadores) (1-7) temos dois distintos receptores bem descritos efetivamente e que são os AT1 e AT2.

Ambos são polipeptídios que têm sua distribuição diferenciada, quando o AT1 apresenta maior densidade nas células musculares dos vasos, pulmões, fígado, rins, coração e Aorta, enquanto os AT2 receptores são mais abundantes em tecidos de desenvolvimento fetal, em pequenas quantidades em tecidos adultos dos rins, adrenais, coração, cérebro, útero e ovários. Os BRAs ligam-se aos AT1 e não aos AT2. Então os inibidores da ECA bloqueiam a formação da **angitensina II** e os BRAs, por atuarem nos AT1 receptores, liberam os AT2 para formarem a Angiotensina II. Portanto, a predominante ação dos BRAs é relatada como bloqueando o SRAA e também a ação da angiotensina II no AT1 receptor.

Esse efeito de não bloqueio da Angiotensina II nos AT2 não está ainda bem claro, mas existem dados que sustentam a ação natriurética e antiproliferativa(11-12) .

Como regra, a Angiotensina II é o maior peptídeo estimulador do SRAA, tornado-se lógico desenvolverem-se os bloqueadores do AT1 para inibi-la. De maneira experimental, vários antagonistas sintéticos da **angitensina II** demonstraram habilidades em antagonizar a indução de contração de aorta em coelhos. Alguns, em doses elevadas, conseguem demonstrar a máxima depressão dessa resposta e são chamados então de competitivos e ou supressores.

(Losartan é um exemplo desta forma de antagonismo). A maioria dos BRAs encontra-se nesta categoria e são classificados como competitivos mas com supressão ou sem supressão. Estendendo este conceito de antagonismo supressor, podemos variar desde a supressão parcial (exemplo **Irbesartana** e Valsartana) até o máximo efeito supressivo (exemplo candesartana).

A maioria dos BRAs hoje apresenta graus variáveis de supressão. A despeito desta diferença, não está claro que esta ação traga maior ou menor vantagem em situações clínicas. Por outro lado, elas podem explicar as variações anti-hipertensivas entre os BRAs, quando usados em monoterapia.

Propriedades e Ações Farmacológicas.

Os BRAs demonstraram em numerosos estudos clínicos serem efetivos, assim como outras classes de anti-hipertensivos, no controle de hipertensão não complicada.(15-18). Eles mostraram ter equivalência de eficácia aos Beta Bloqueadores, Inibidores da ECA, bloqueadores do Canal do Cálcio e diuréticos. Há aumento da eficácia em doses equivalente de BRAs com a adição de diurético, tornando sua eficácia similar à classe dos inibidores da ECA. Os BRAs não provocam efeito significativo na frequência de pulso e também não provocam rebote de hipertensão com sua descontinuação. A maioria pode ser utilizada em dose única diária sem hipotensão à primeira dose, além disso, sua eficácia e sua tolerabilidade permitem seu uso independente de idade, sexo ou raça. Recentes estudos sugerem a eficácia do BRAs em pacientes com insuficiência cardíaca e hipertrofia ventricular esquerda semelhante à ação dos inibidores da ECA. Ainda outros estudos documentaram benefícios dos inibidores da ECA em reduzir a proteinúria, diminuindo a progressão da insuficiência renal. Extensos e importante estudos confirmam esta mesma ação de prevenção para os BRAs.

No geral, os BRAs não apresentam efeitos sobre o metabolismo da glicose, também mantendo sem alterações os níveis da hemoglobina glicosilada, assim como não interferem na sensibilidade à insulina e na concentração dos lipídios. Em oposição aos inibidores da ECA, eles não estão associados com maior incidência quando comparados com placebo(19-21). Não está claro que a incidência de edema com os BRAs seja maior do que aquela provocada pelos inibidores da ECA se comparados ao placebo. Hipercalemia é vista em menor percentagem em pacientes tratados. Em alguns estudos randomizados sugeriu-se que pacientes utilizando os BRAs apresentam menor hipercalemia comparadamente a doses equivalentes dos inibidores da ECA. Em um estudo cruzado, com a finalidade de avaliar a incidência e o mecanismo da hipercalemia em paciente com função renal

normal, não se encontrou diferenças entre os BRAs e os inibidores da ECA(24) No entanto, no grupo com função renal diminuída (filtração < 60 cc/min), com doses de Lisinopril e Valsartan que obtiveram comparável redução de pressão, o inibidor da ECA associou-se a maior elevação de potássio. Extrapolando estes dados a outros pacientes com função renal diminuída, a utilização dos BRAs seria benéfica pela diminuição mais acentuada dos níveis de aldosterona do que aquela encontrada na população em uso de inibidores da ECA.

As propriedades farmacocinéticas dos BRAs são bastante variáveis entre si, assim o pico de concentração é em geral curto (0,5 ate poucas horas); ligam-se a proteínas de 95% a 99%, e sua meia vida varia de duas a 24 horas. A maioria dos BRAs é efetiva no controle dos níveis de pressão arterial quando usados apenas uma vez ao dia. Existem algumas diferenças entre os BRAs relacionadas à sua absorção quando utilizados junto a refeições: não há efeito nos níveis de **irbersartana** e candesartana, mas reduzem a curva de absorção de 5 a 20% para a losartana e telmisartana e a valsartana sofre diminuição de ate 40%.

OS GRANDES ENSAIOS CLÍNICOS :

Em Hipertensão e Hipertrofia Ventricular Esquerda.

A maior utilização dos BRAs é como agentes anti-hipertensivos que, segundo os "Guidelines" (Joint) americanos, apresentam recomendação de uso em certas situações entre outros anti-hipertensivos, em alguns específicos grupos de pacientes que incluem os diabéticos, na doença renal crônica, na doença coronariana, na insuficiência cardíaca e ainda em situação pós-infarto.

Em comparação com outras Classes de Anti-hipertensivos, em alguns estudos individuais e de comparação, os BRAs são capazes de agir na pressão Sistólica e Diastólica com equivalência a outros anti-hipertensivos (15-18); ainda outros estudos demonstraram sua função efetiva também na hipertensão Sistólica isolada. Em comparação com o Atenolol, na hipertrofia ventricular esquerda, Losartan mostrou equiparar-se em efeito (27-28). Existem muitos estudos comparando o BRAs entre si em situações de Hipertensão (22-32) No entanto, metanálises demonstram que não há grandes diferenças entre os tipos de BRAs, embora existam algumas (33). Alguns BRAs demonstraram maior intensidade de ação do que outros em doses maiores e ainda predominantemente nas pressões Diastólicas (34-35), porém a aplicabilidade clínica dessa informação não está clara ainda.

Os diuréticos Tiazidicos promovem potencialização na ação anti-hipertensiva em associação com os BRAs; seu custo virtualmente é absorvido e permite sua associação potencialmente sem adição de custo. O maior paraefeito dos BRAs é a hipercalemia, que é então neutralizada pelo Tiazidico e, por outro lado, também diminuiu a hipocalemia do tiazidico.

O estudo LIFE acompanhou 9.000 pacientes durante 5 anos com hipertensão essencial e Hipertrofia Ventricular Esquerda e observou comparáveis números de controle de pressão para ambos os grupos tratados tanto com beta bloqueadores como com BRA; no entanto, o grupo do BRA preveniu mais morte, infarto do miocárdio e AVC, sendo seu efeito maior, de maneira específica, neste (25% de redução); também demonstrou que este efeito não foi observado nos indivíduos de raça negra. A regressão da HVE também foi demonstrada e a incidência de diabetes foi menor do que no grupo beta bloqueador (25% menos). Nos diabéticos (subgrupo de 1000 indivíduos), os BRAs levaram um benefício

adicional, diminuindo endpoints cardiológicos e também os compostos (31-32).

O estudo SCOPE, que observou 5000 pacientes idosos, demonstrou que o BRA não aumentou o declínio cognitivo, nem o número de eventos cardiovasculares (33), embora tenha reduzido de maneira mais intensa a hipertensão dos pacientes. Demonstrou, sim, marcada redução de AVC não fatais (27,8% p=0,04).

Em relação à função Renal.

Estudos em animais diabéticos reduziram a Proteinúria e preveniu a Glomerulosclerose da mesma forma que os inibidores da ECA e também a síntese do colágeno em modelos de Doença progressiva Renal. Na Doença Renal não Diabética, inúmeros estudos demonstraram a redução da Proteinúria com o uso dos BRAs. Na Diabetes tipo II, outros estudos controlados mostraram a diminuição da microalbuminúria. Em estudo de um ano, 100 Diabéticos tipo II foram randomizados para Losartana e Enalapril e demonstrou-se que a Hipertensão foi controlada, assim como houve redução da microalbuminúria em ambos os grupos (37). Ainda outros estudos, como o IRMA 2 (38) e MARVEL, agora comparando com Bloqueador do Canal do Cálcio (Amlodipina)(39), também demonstraram diminuição da microalbuminúria e, nesse caso, com vantagem para os BRAs. Também ficou demonstrado que as alterações da Hemodinâmica intra-renal foram idênticas entre os BRAs e os inibidores da ECA (40). Dois grandes estudos em doença renal devem ser mencionados. O estudo RENNAL demonstrou que, após 3,5 anos de seguimento com o BRA, a redução, no estágio final da Doença Renal, foi de 28% (p= 0.002), a creatinina sérica foi 25% menor (p=0.006) (41). Apesar disso, não conseguiu ser demonstrada redução de mortalidade Cardiovascular; porém, no Grupo de Hospitalizações por ICC, houve redução de 32%, a descontinuação por efeitos adversos com o BRA foi menor e também se demonstrou redução de Colesterol quando comparado com placebo. (42) O estudo IDNT para Diabéticos com proteinúria (maior que 500 mg/d) e Hipertensão demonstrou diminuição em dobro da evolução para o estágio final da doença renal (26%) para os BRAs em relação ao placebo e mais ainda em relação ao Antagonistas do Cálcio na redução da proteinúria. Não foi capaz de ter significância estatística em prevenir eventos cardiovasculares (inclusive morte), acidentes vasculares cerebrais, insuficiência Cardíaca ou mesmo revascularização no grupo; mesmo assim, isso foi atribuído ao pequeno número de pacientes do estudo (1715). Estes estudos foram os primeiros a demonstrar que o Bloqueio do Sistema Renina Angiotensina na Diabetes tipo II pode prevenir a progressão da Insuficiência Renal.

Inúmeros estudos avaliaram a combinação do inibidor da ECA com BRAs em pacientes com Insuficiência Renal. Esses estudos incluíram múltiplos BRAs e inibidores da ECA; também em variadas doses, além de Insuficiência Renal de várias etiologias, incluindo Diabetes. A maioria demonstrou que a diminuição da proteinúria não era maior do que os agentes usados isoladamente. Outros estudos não confirmaram esses achados, atribuindo a não proliferação na Doença Renal crônica a outra natureza. Esses estudos foram com números de pacientes relativamente pequenos que não permitiam sua aplicabilidade na população geral de insuficientes renais. O estudo COOPERATE esclareceu esses pontos. Nesse estudo duplo-cego, o endpoint foi a dosagem da creatinina ou o estágio final da doença e não a proteinúria. Conseguiu demonstrar que a combinação entre os

Inibidores ECA e BRAs retardavam a Insuficiência Renal final independente dos níveis diminuídos de pressão, em qualquer dos grupos, sendo que a redução do proteinúria foi maior na combinação. Isso sugeriu que a terapia combinada promove renoproteção independente do controle da pressão e a redução da proteinúria é um preditor válido para avaliar a progressão da Doença Renal (48).

Na Insuficiência Cardíaca e pós-Infarto do Miocárdio

Existem vários estudos usando os BRAs em populações nessa circunstância e existem grandes diferenças entre esses estudos; no entanto, nem todos apresentavam números suficientes de pacientes para tornar claros os endpoints (Infarto do Miocárdio, readmissões hospitalares por Insuficiência Cardíaca, AVC). A variedade de inúmeras combinações de drogas, assim como diferentes classificações do grau de Insuficiência Cardíaca, e ainda diferentes fração de ejeção (FE), não permitiram demonstrar relação entre melhora de Insuficiência Cardíaca com o uso dos BRAs.

O primeiro grande estudo controlado em Insuficiência Cardíaca (I.C.) foi o ELITE 1, no qual o endpoint primário foi tolerabilidade renal e os secundários foram compostos por: morte e/ou hospitalizações por Insuficiência Cardíaca. Nesse estudo, o que se conseguiu foi demonstrar que os resultados eram promissores. O ELITE 2, cujo endpoint primário era mortalidade por qualquer causa e as secundárias incluíam morte súbita com ou sem ressuscitação e hospitalizações, demonstrou não haver diferentes significâncias nesses endpoints, sem nenhuma vantagem entre os BRAs e os Inibidores da ECA; no entanto, o que ficou claro foi a grande vantagem na presença de efeitos colaterais favoravelmente aos BRAs em relação aos Inibidores da ECA. O estudo RESOLVED utilizou BRAs versus IECA ou a combinação de ambos em pacientes com I.C. Comparou regimes crescentes do BRA contra o IECA e ainda a combinação das duas drogas. Os endpoints foram FE, tolerância ao exercício e qualidade de vida(52). Ao final do estudo, a resposta do controle da Pressão Sistólica foi mais intensamente conseguido no grupo das drogas combinadas e obteve-se também melhora da FE. Ainda, a mesma associação melhorou a capacidade funcional e a qualidade de vida. Não houve significativa diferença entre os grupos do estudo, mas uma propensão à ocorrência de maior número de eventos e aumento da mortalidade foram observados no grupo de combinação das drogas, e também não houve significância estatística nesses efeitos, acreditando-se que pelo pequeno número de pacientes.

O Val-HeFT randomizou BRA contra placebo em estudo duplo-cego, no qual o BRA foi adicionado a uma terapia convencional para o tratamento da IC (53). Foram 5.000 pacientes em Classe II, III e IV (NYHA) que receberam BRA ou placebo duas vezes ao dia, adicionado à terapêutica convencional, sendo os endpoints primários mortalidade e morbidade definidos como: parada cardíaca, Hospitalização por I.C. ou ainda a necessidade de introduzir Inotrópicos endovenosos (ou Vasodilatadores). Os endpoints combinados foram menor no grupo BRA, principalmente a internação por I.C. Não houve diferença na mortalidade. A introdução do BRA mostrou melhora na Classe da I.C., na FE e nos sinais, e sintomas da I.C. Em análise pós-estudo com pacientes que receberam IECA e Beta bloqueadores, nessa população, a adição do BRA foi benéfica em ambos ou mesmo em apenas um desses agentes, porém a mortalidade e a combinação dos endpoints nos paciente que receberam ambas as drogas foram piores.

O estudo CHARM verificou o papel do BRA em três estudos clínicos com paciente em I.C. (54-56). Foram avaliados pacientes com FE de 40% ou menos, que não receberam IECA por intolerância; outros pacientes, em similar situação, que receberam IECA, e pacientes com FE >40%. Ao final de 3 anos, 23% dos paciente em uso de BRA e 25% dos pacientes-placebo morreram de causa vascular 18% (p=0.032), contra 20% (p=0.006) e de admissões hospitalares por I.C. 20% contra 24% (p=0.0001) no grupo BRA. Entre os três grupos em estudo não houve heterogenicidade com relação a esses resultados. Mais pacientes descontinuaram o BRA em relação ao placebo (devido à função renal anormal, Hipercalemia e Hipotensão), mas a droga foi, em geral, bem tolerada. No estudo CHARM – alternativo e onde os pacientes tiveram intolerância ao IECA (tosse, hipotensão e Insuficiência Renal), isso ocorreu similarmente ao BRA e placebo.

No estudo OPTIMAAL, com paciente de menos de 50 anos com Infarto do Miocárdio e Insuficiência cardíaca na fase aguda, foi utilizado BRA ou IECA e, após o seguimento por 2,7 anos, não houve significativa diferença no endpoint primário (mortalidade de qualquer causa), porém houve maior incidência de morte no grupo BRA, mas o grupo apresentou maior tolerância do que o IECA, com significância estatística na descontinuação das medicações (p=0.0001) (57).

O estudo VALIANT, na fase aguda de Infarto do Miocárdio (de 0,5 a 10 dias), estudou paciente que receberam BRA, IECA ou as duas medicações durante até 24 meses. O endpoint primário (mortalidade de qualquer causa) não mostrou diferença entre os três grupos; no entanto, no grupo que utilizou as duas drogas, não ocorreu melhor índice de incidência de sobrevida, tendo ainda alto índice de efeitos adversos comparado aos grupos de monoterapia (58).

Então, em oposição aos estudos dos BRAs, que demonstraram claro efeito protetor renal, os estudos cardiológicos deixaram uma mensagem bastante variada: BRAs não demonstraram superioridade aos IECA em pacientes com I.C. e no pós-Infarto do Miocárdio. Nos paciente com intolerância aos IECAs, os BRAs podem trazer benefícios e, finalmente, a combinação entre IECA e BRA não demonstraram claros resultados até a presente data, nessa população.

Discussões/comentários/conclusões :

Todos os BRAs são efetivos no controle da Hipertensão; ainda, toda a classe dessas drogas apresenta-se com maior similaridade entre si do que diferenças. Alguma tem maior eficácia quando usadas em monoterapia. Também está claro que a maioria dos pacientes hipertensos não consegue ser controlados com monoterapia, necessitando, por consequência, de mais agentes anti-hipertensivos associados para que se obtenha o controle ideal dos níveis pressóricos. Também está claro que os BRAs são efetivos em associações, e isso é de real importância, pois, na maioria das associações, utilizam-se diuréticos tiazídicos que apresentam, como característica, a perda de potássio, o que recomenda como uma boa associação o BRA, que tem efeito de retenção deste. A conduta clínica provavelmente será beneficiada com a utilização de um ou dois agentes de classes diferentes em associação, do que mudar agentes com frequência, como demonstram estudos clínicos em andamento. Na comparação com os IECAs, os BRAs, na prática clínica, não apresentam caracteristicamente diferenças de ação de modo claro, no entanto, diversos estudos demonstraram efetividades semelhantes. Os

BRAs também diminuíram a progressão da Nefropatia Diabética. O bloqueio do SRAA, entre os BRAs e os IECAs, apresenta muita coisa em comum, embora muito ainda deva ser reavaliado, com todos os efeitos decorrentes do antagonismo à Aldosterona.

Os para-efeitos dos BRAs são as maiores diferenças em relação aos IECAs, pois apresentam baixíssima ocorrência de tosse e edemas. Ambos podem causar aguda deteriorização na função renal em pacientes com estenose de artéria renal, que se associam à depleção de volume, daí a necessidade de se conhecer a função renal e os níveis de potássio antes de utilizar essas drogas em pacientes com insuficiência renal.

O uso do BRA em pacientes com I.C. ainda não está bem definida, mas sua associação com IECA demonstra benefícios, dependendo da natureza da mesma; na situação com insuficiência renal, os BRAs demonstraram retardo de sua progressão.

O custo dos agentes que bloqueiam o SRAA poderia fazer a diferença sobre qual droga deveria se utilizar, porém, nos últimos tempos, talvez até pela intensa concorrência comercial independente de patentes, os BRAs sofreram e ainda sofrem intensa redução de seu custo, na ponta do consumidor. Também é evidente, nos pacientes com para-efeitos aos IECAs, que os benefícios dos BRAs superam qualquer possível custo.

Salientando alguns pontos: 1) Os BRAs são muito bem tolerados habitualmente e, em conseqüência, sua descontinuação é rara. 2) Os BRAs apresentam muita similaridade de ação entre seus representantes. 3) Os BRAs promovem proteção

renal em pacientes com insuficiência renal. 4) Os BRAs hoje já têm, com substrato em estudos (TRACE), a demonstração de que são capazes de reduzir a incidência e a recorrência da Fibrilação Atrial, embora não esteja ainda definido qual o mecanismo específico para tal. 5) Estudos clínicos demonstraram que os BRAs apresentam menor risco, em hipertensos, de desenvolverem Diabetes; trazem proteção renal em Hipertensos Diabéticos, redução de Hospitalizações em Insuficiência cardíaca, neutralidade do evento morte quando comparado aos IECAs e também em relação à FE e à capacidade de atividade física.

Admitindo que, de uma ou outra maneira, todas essas situações estão associadas à Hipertensão Arterial e, portanto, exceto às específicas situações a que todas as drogas similarmente também apresentam e têm absoluta contra-indicação ao seu uso, não vislumbramos qualquer razão para que os BRAs não tenham indicação de seu uso como agentes de primeira escolha em pacientes Hipertensos e, por certo, não é por outra razão que os Guidelines das Sociedades Europeias de Cardiologia e Hipertensão 2007, e também as diretrizes Brasileiras da Hipertensão Arterial (SBC, SB de Hipertensão e SB de Nefrologia) apresentam indicação dos BRAs como drogas de primeira escolha no tratamento de Hipertensão com **Grau de recomendação "A"**.

Referências Bibliográficas

1. Griendling KK, Lassegue B, Alexander RW: Angiotensin receptors and their therapeutic implications. *An Rev Pharmacol Toxicol* 36:281-306,1996
2. Birkenhager WH, de Leeuw PS: Non-peptide angiotensin type I receptor antagonists in the treatment of hypertension. *J Hypertens* 17:873-881, 1999
3. Burnier M, Brunner HR: Angiotensin II receptor antagonists in Hypertension. *Kidney Int* 68: S107-S111, 1998 (Suppl)
4. Timmermans PBMWM, Wong PC, Chiu AT, et al: Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 45:205-251,1993
5. Burnier M, Brunner HR: Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 355:637,2000
6. Wright JR, Harding JW: Important role for angiotensin III and IV in the brains renin-angiotensin system. *Brains Res Rev* 25:96-124, 1997
7. Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ: Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension* 33: 613-621,1999
8. Inagami T, Eguchi S, Numaguchi K, et al: Cross-talk between angiotensin II receptors and the tyrosine kinases and phosphatases. *J Am Soc Nephrol* 10: 557-561, 1999
9. Grossman E, Peleg E, Carroll J, et al: Hemodynamic and humoral effects of the angiotensin II antagonist losartan in essential hypertension. *Am J Hypertens* 7:1041, 1994
10. Soffer BA, Wright JT Jr, Pratt JH, et al: Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Hypertension* 26: 112, 1995
11. Tikkanen I, Omvick P, Jensen HA, for the Scandinavian Study Group: Comparasion of the angiotensin II antagonist losartan with the ACE inhibitor enalapril in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 13:1343, 1995

12. Goldenberg AI, Dunlay MC, Sweet CS: Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 75: 793, 1995
13. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al : Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : A randomized trial against atenolol. *Am J Hypertens* 15:995, 2002
14. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. *Lancet* 359:1004,2002
15. van Rijnsoever EW, Kwee-Zuiderwijk WJ, Feenstra J: Angioneurotic edema attributed to the use of losartan. *Arch Intern Med* 158:2063, 1998
16. Saji H, Yamanaka, Hagiwara A, et al: Losartan and fetal toxic effects. *Lancet* 357: 363, 2001
17. Bakris GL, Siomos M, DeJuran R, et al: ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: Impact on potassium in renal failure. *Kidney Int* 58:2084,2000
18. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al: Molecular identification of renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 417:447,2002
19. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *The JNC VII Report. JAMA* 289: 2560-2572, 2003
20. Kassler-Taub K, Littlejohn T, Elliott W, et al: for the Irbesartan/Losartan Study Investigators. Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 11:445,1998
21. Mallion J, Siche J, Lacourcière Y: ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor

antagonists telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension [see comments]. *J Hum Hypertens* 13:657, 1999

22. Anderson OK, Neldam S: The antihypertensive effect and tolerability of candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, in comparison with losartan [see comments]. *Blood Press* 7:53, 1998

23. Hedner T, Oparil S, Rasmusse K, et al: A comparison of the angiotensin II antagonists valsartan and losartan in the treatment of essential hypertension. *Am J Hypertens* 12:414, 1999

24. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortenne J, et al: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:870-878,2001

25. Viberti GC, Wheeldon NM, for the MARVAL study investigators: Microalbuminuric reduction with valsartan in patients with type 2 diabetics: A blood pressure independent effect. *Circulation* 106:672-678,2002

26. Gansevort R, de Zeeuw D, Shahinfar S, et al: Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int* 45:861-867,1994

27. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861,2001

28. for the RENAAL, Investigators Group, Appel GB, Radhakrishnan J, Avram M, et al: Analysis of metabolic parameters as predictors of risk in the RENAAL study. *Diabetes Care* 26:1402-1407,2003

29. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): A randomized controlled trial. *Lancet* 361:117-124,2002

30. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al: Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) pilot study: The Resolved Pilot Study Investigators. *Circulation* 100:1056,1999

31. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al: Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: The CHARM – Overall programme. *Lancet* 362:759-766,2003

32. Granger CB, Mc Murray JV, Yusuf A, et al: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to ACE inhibitors: The CHARM- Alternative trial. *Lancet* 362:9386,2003

33. Mc Murray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking ACE inhibitors: The CHARM-Added trial. *Lancet* 362:9386,2003

34. OPTIMAAL Steering Committee, OPTIMAAL Study Group, Dickstein K, Kjekshus J, Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: The OPTIMAAL randomized trial. *Lancet* 360:752-760,2002