

Inhibidores de enzima convertidora o bloqueadores de receptores AT1

Sergio Trevethan Cravioto*



Resumen

El advenimiento de los inhibidores de la convertasa de angiotensina, así como el de los bloqueadores de receptores selectivos de agiotensina AT1 han cambiado, sin lugar a dudas, el panorama del tratamiento de la hipertensión arterial sistémica y el de la insuficiencia cardiaca, pero también su utilidad se ha extendido a la disfunción ventricular izquierda asintomática, al manejo del infarto y post-infarto del miocardio y a diferentes nefropatías, no sólo diabética sino también de otras etiologías, y más aún, su utilidad en la prevención primaria de la cardiopatía coronaria empieza a ser manifiesta. Las principales ventajas de este nuevo grupo de fármacos radica en su relativa inocuidad y su baja producción de efectos indeseables que se tenían con el empleo de otros agentes antihipertensivos. Los inhibidores de los receptores AT1 de angiotensina hoy por hoy no han mostrado ser superiores a los inhibidores de la ECA (aun cuando no son peores), sin embargo son mejor tolerados, y parecen cubrir mayor tiempo de protección farmacológica con dosis únicas. Se requiere de un mayor número de macroestudios con bloqueadores selectivos de los receptores AT1 para conocer su justo lugar en la terapéutica.

Summary

CONVERTING ENZYME INHIBITORS OR AT1 ANGIOTENSIN SELECTIVE RECEPTORS BLOCKERS

The arrival of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE), and AT1 angiotensin selective receptors blockers, has changed the panorama of systemic high blood pressure and cardiac insufficiency treatments. These inhibitors and blockers have also been useful in cases of left asymptomatic ventricular dysfunction, myocardial infarction and post- infarction and various nephropathies-not only diabetes dependent but due to other etiologies as well. Furthermore, its application in primary prevention of coronary cardiopathies has started to become evident. The main advantages of this new group of drugs are their relative harmlessness and lesser undesirable side effects, as those caused by other antihypertensives agents. The AT1 receptor inhibitors of angiotensin have actually not proven to be superior than the ACE inhibitors (although the latter are not worse) but are better tolerated and protect a greater period of time with a single dose. A greater number of macro studies with selective AT1 receptor blockers is necessary to know its right place in therapeutics.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Inhibidores de la ECA. Bloqueadores de receptores AT1 de angiotensina.
Kew words: High blood pressure. ACE inhibitors. Angiotensin AT1 receptor blockers.

Introducción

Uno de los logros más importantes en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, ha sido el bloqueo del sistema renina–angiotensina–aldosterona, que hoy sabemos con certeza tiene una participación fundamental en la génesis de este padecimiento.¹ Con el descubrimiento de fármacos capaces de bloquear la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), que cataliza la conversión de angiotensina I en angiotensina II, se ha podido controlar, de manera más racional, la producción de

angiotensina II y de bradicinina las cuales regulan, entre otros factores, la presión arterial y la homeostasis hidroelectrolítica.

Para fines prácticos, la angiotensina II está presente en todos los tejidos del organismo y, de la misma manera, la ECA se encuentra en numerosos sitios, como es el endotelio vascular de cerebro, coronarias, aorta, arteria pulmonar, vena safena, en la capa media de arterias y en los *vasa vasorum*, pero es más abundante en la capa adventicia de las arterias.²

Las funciones de la ECA son múltiples. Entre ellas destacan regulación del tono vascular pe-

* Subjefe Consulta –Externa, Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. (INCICH. Juan Badiano No. 1, 14080 México, D.F.) Tel: 55732911 Ext. 1159 e-mail:trevethan@cardiologia.org.mx

ríférico, modulación de la actividad simpática local, liberación de sustancias vasoactivas del endotelio, además de intervenir en la hiperplasia e hipertrofia de las células musculares lisas de la pared de los vasos y la de fungir como mediadora en la inflamación y la reparación tisular³ con lo que también participa en la formación y remodelación de tejido fibroso en la pared vascular.

Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina II

Cuando se reduce la formación de angiotensina II, se obtiene acumulación de bradicinina, un potente vasodilatador que causa liberación óxido nítrico y prostacilinas del endotelio vascular,⁴ lo cual tiene efectos benéficos sobre endotelio y corazón.⁵ Es precisamente el tratamiento con inhibidores de la ECA lo que permite restablecer la función endotelial a través de los mecanismos anteriormente señalados.⁶ Hay que hacer notar que el empleo crónico de inhibidores de la ECA permite el retorno a la normalidad de las concentraciones plasmáticas de angiotensina II, manteniéndose el descenso en la presión arterial. Este hecho implica que en el mecanismo de acción de estos compuestos pudiese participar, otro mecanismo distinto al descenso en las cifras de angiotensina II.

En lo que se refiere a los beneficios de los inhibidores de la convertasa, éstos son muy numerosos pero destaca que no aumentan los lípidos séricos, no producen hiperglucemia, ni hiperuricemia, ni kalocitopenia, pero además mejoran la sensibilidad a la insulina y no producen disfunción eréctil.

Sin embargo, cuando se trata de comparar el beneficio de los inhibidores de la ECA con los inhibidores directos de los receptores de la angiotensina (AT1), es necesario hacer las siguientes consideraciones: ¿Son mejores los antagonistas AT1 que el placebo en el manejo de la hipertensión arterial? ¿Tienen ventajas en eficacia y tolerancia los antagonistas de receptores AT1 que los inhibidores de la ECA? ¿Qué beneficios se obtienen cuando se les administra como tratamiento para hipertensión arterial o insuficiencia cardiaca? ¿Las respuestas que se obtienen son iguales en todos los enfermos o hay peculiaridades en ciertos grupos específicos? Y por último, ¿deben emplearse solos o combinados con los mismos inhibidores de la ECA?

De acuerdo a estos cuestionamientos, debemos responder según lo que sabemos con certeza hoy día y hacer notar lo que aún está en discusión o se ignora.

¿En qué padecimientos y en qué grupos de pacientes han demostrado su eficacia los inhibidores de la eca?

Los inhibidores de la ECA son útiles básicamente en las siguientes alteraciones, las cuales analizaremos brevemente más adelante: hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda asintomática, infarto y postinfarto del miocardio, nefropatía y retinopatía diabéticas, en nefropatías por otras causas y como prevención primaria en cardiopatía coronaria.⁷

La utilidad de los inhibidores de la ECA en el tratamiento de la hipertensión arterial no tiene discusión alguna y su efecto y ventajas han sido avalados en numerosos estudios, de los cuales conviene mencionar dos, el del Reino Unido⁸ y el CAPP.⁹ En el primero se analizaron 1,148 hipertensos diabéticos tipo II con dos medicamentos, captopril y atenolol, quienes se siguieron durante 8.4 años; de éstos, 758 pacientes recibieron tratamiento intensivo y 390 un manejo menos estricto. Los resultados mostraron una notable reducción de eventos micro y macrovasculares en aquellos pacientes tratados con captopril. El segundo estudio, el del CAPP, incluyó 10,958 pacientes y comparó el efecto del captopril con tratamiento convencional (diuréticos y betabloqueadores), sin encontrar diferencia en la eficacia de ambos tratamientos en cuanto a la prevención de morbilidad por causa cardiovascular. No obstante, este trabajo detectó mayor riesgo de eventos cerebrales para el grupo del captopril aunque la mortalidad total fue menor con este tratamiento.

Reducción de masa ventricular izquierda

Los inhibidores de la ECA han demostrado sin lugar a dudas ser los mejores fármacos en cuanto a la reducción de la masa ventricular izquierda pues logran un efecto hasta en el 15%, comparados con otros medicamentos.¹⁰

Inhibidores de ECA en insuficiencia cardiaca

Es en este capítulo en donde los inhibidores de la ECA han permitido el avance más espectacular que se ha obtenido en la última década, con una notable disminución en la mortalidad, incapacidad funcional de los enfermos y en el número de

ingresos hospitalarios por esta causa, como lo demuestran los estudios CONSENSUS,¹¹ SOLV,¹² V-HeFT¹³ y ATLAS.¹⁴

Inhibidores de ECA en infarto miocárdico

Respecto al empleo de inhibidores de la ECA en el infarto agudo del miocardio y durante el periodo posinfarto, su empleo también ha permitido una reducción en la mortalidad por esta causa. El estudio ISIS-4 demostró reducción del 7%¹⁵ y el GISSI-3 del 11%.¹⁶ El empleo de captopril en pacientes que sufrieron infarto del miocardio y que tienen disfunción ventricular izquierda, disminuyó en 21% la mortalidad por causa cardiovascular.¹⁷

Inhibidores de ECA y nefropatía

Las evidencias que existen acerca de la utilidad de los inhibidores de la ECA en pacientes con nefropatía tanto diabética como no diabética son las siguientes. En los trabajos de Lewis con lisinopril,¹⁸ este investigador demuestra reducción hasta de 50% en la necesidad de diálisis o de trasplante renal en diabéticos tipo 1 y de 20% en la albuminuria¹⁹ y, de igual manera, disminución en el riesgo de progresión hacia insuficiencia renal de más del 50% con inhibidores como benacepril y ramipril. Este efecto persiste aún después de la normalización de la hipertensión, lo cual sugiere, que la mejoría es independiente de la reducción de las cifras tensionales.^{20,21} Los estudios EUCLID y UKPDS observan también disminución en la progresión de la retinopatía diabética con el empleo de lisinopril.^{8,19}

Inhibidores de ECA y prevención primaria de cardiopatía coronaria

A raíz de estudios en animales de experimentación, como los de Alberg,²² se demuestra la regresión de las lesiones aterosclerosas con captopril. Este efecto va de la mano con lo observado en trabajos recientes, como los de Daugherry,²³ que demuestran que la angiotensina II promueve lesiones ateroscleróticas y aneurismas en ratones con deficiencia de apolipoproteína E, incluso sin influencias hemodinámicas. Así, con datos de este tipo, la utilidad de los inhibidores de la ECA para disminuir el riesgo de aterosclerosis empezó a tomar auge y recientemente en el *New England Journal of Medicine* se publican los sorprendentes resultados del estudio HOPE.²⁴ En esta investigación se compararon 9,297 pacientes tratados

con ramipril o con placebo durante un periodo de observación de cinco años y se demuestra una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad, en infarto del miocardio, número de revascularizaciones coronarias y eventos cerebro-vasculares e incluso disminución de hasta 20% en el inicio de diabetes. Estos datos han sido sorpresivos para muchos de nosotros y no hay que perder de vista que el gran número de investigadores participantes en el estudio hace difícil uniformar las técnicas y procedimientos empleados. De tal manera que aunque el método estadístico sea confiable es de llamar la atención los excelentes resultados obtenidos.¹⁷

Bloqueadores de receptores de angiotensina

En lo que se refiere a los bloqueadores de los receptores de angiotensina AT1, el primero de ellos fue el losartán y posteriormente han aparecido otros más con efectos similares pero que difieren en su vida media. Tal es el caso del ibesartán, valsartán, candesartán, eprosartán, tasosartán y telmisartán, que en teoría, deberían ser más eficaces, puesto que bloquean la acción de la enzima convertidora de angiotensina y sobreestimulan los receptores AT2 no bloqueados. Su efecto está mediado por la regresión de la vasoconstricción que produce el bloqueo de los receptores de la angiotensina II tanto en el músculo liso como en las terminaciones nerviosas simpáticas.²⁵

Puesto que la activación de los receptores AT1 produce vasoconstricción, liberación de vasopresina y aldosterona, retención de sal y agua a través del riñón, activación simpática y efectos autocrinos y paracrinos sobre la proliferación, migración y formación de la matriz extracelular, además de incremento en el calcio intracelular y disminución del potasio, el bloqueo de estos receptores produce atenuación de la vasoconstricción mediada por esta vía. Además, el bloqueo de los receptores AT1 produce aumento de las concentraciones circulantes de angiotensina II y sus metabolitos, lo cual causa estimulación de receptores AT2 que no son bloqueados y que contrabalancean los efectos de los AT1. El bloqueo de receptores AT1 previene el crecimiento y promueve la remodelación cardiaca.²⁶

Respecto a si los bloqueadores de receptores AT1 son mejores que el placebo en términos de morbilidad en casos de insuficiencia cardiaca, todavía no se cuenta con estudios com-

parativos, aleatorios, con casos de control. Un solo trabajo con candesartán es la excepción. En él se compara el fármaco contra placebo y se demuestra mejoría dependiente de la dosis en la tolerancia al ejercicio, esto es, mejor resultado a mayor dosis del fármaco.²⁷

¿Son los bloqueadores de receptores AT1 mejores que los inhibidores de la convertasa?

El estudio ELITE-I²⁸ que compara captopril contra losartán en personas mayores de 65 años con clases II a IV de la New York Heart Association (NYHA) y fracciones de expulsión menores de 40% en 722 pacientes, mostró reducción notable en mortalidad y en hospitalizaciones en favor del losartán, aun cuando un mayor número de personas suspendió este medicamento por presentar reacciones secundarias adversas.

En contraposición el RESOLVD,²⁹ llevado a cabo también en pacientes con falla contráctil en clases II a la IV de la NYHA, y comparando candesartán contra enalapril y candesartán más enalapril, no mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad u hospitalizaciones en los tres grupos, pero evidenció que candesartán es más eficaz, seguro y mejor tolerado que enalapril y que la combinación de ambos compuestos es más eficaz para prevenir la remodelación ventricular.

En mayo del 2000 se publicaron en el Lancet los resultados del ELITE-II³⁰ diseñado para confirmar los datos encontrados en el ELITE-I. Este estudio reunió 3,152 pacientes mayores de 60 años con insuficiencia cardiaca clases II a IV de la NYHA seguidos durante un promedio de 555 días. En los resultados no se detecta diferencias significativas entre todas las causas de mortalidad, ni de muerte súbita entre ambos grupos, los 1,578 asignados al losartán y los 1,574 al captopril; pero en cambio sí hubo diferencia estadísticamente significativa en los efectos adversos pues se presentaron en 9.7% del grupo tratado con losartán y en 14.7% con captopril.

El estudio de Lacourciere³¹ doble ciego, aleatorio en 92 hipertensos diabéticos tipo 2 con nefropatía incipiente, con un año de seguimiento, comparando enalapril con losartán, encuentra un descenso similar en las cifras de presión arterial, albuminuria y filtración glomerular al final del estudio con ambos fármacos, pero mayor incidencia de tros e hiperuricemia con

enalapril. Sin embargo, es conveniente señalar que ni el ELITE-II, ni el estudio de Lacourciere, señalan que los bloquedores de receptores AT1 sean menos eficaces que los inhibidores de la convertasa.

Monitoreo ambulatorio de la presión arterial

Por otro lado es conveniente señalar que el monitoreo ambulatorio de la presión arterial es más acucioso que la toma aislada de la presión arterial, en la detección del proceso hipertensivo y en el control del efecto que los fármacos ejercen sobre el mismo.³² También es conveniente recordar que un alto número de eventos cardiovasculares ocurren en las primeras horas de la mañana cuando las cifras de presión arterial, catecolaminas y algunas hormonas son más elevados y que este lapso es el periodo de menor cobertura farmacológica antihipertensiva.³³ En este sentido estudios recientes con monitoreo ambulatorio, demuestran la superioridad de candesartán sobre losartán para el control de la presión arterial. Es decir que hay mejor control en cuanto a fluctuación de la presión arterial y por más de 24 horas con dosis únicas de candesartán.³⁴ Cabe mencionar que resultados similares se han logrado con telmisartán.^{35,36}

Los estudios del RESOLV avalan la idea de que si se emplean en combinación tanto los inhibidores de la ECA como los bloqueadores de receptores AT1, el bloqueo de los efectos de la angiotensina es más completo ya que la combinación de candesartán con enalapril es más beneficiosa que el candesartán sólo en la prevención de la remodelación ventricular,²⁹ situación que también se ha demostrado en estudios más limitados, con menor número de pacientes.³⁷

Conclusiones

Es indudable la eficacia tanto de los inhibidores de la ECA como de los bloquedores selectivos de los receptores AT1 de angiotensina. Desde luego, hay que señalar que hay más experiencia con los primeros pues han sido tratados un número mucho más grande de enfermos, por lo que se requiere aún de un mayor número de macroestudios con bloqueadores de receptores AT1, sin embargo, hasta hoy se sabe que existe una mejor tolerabilidad para bloqueadores de los receptores AT1 que para los inhibidores de la ECA.

Referencias

1. BRUNNER HR, LARAGH JH, BAER L, ET AL: *Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke.* N Eng J Med 1972; 286: 441-9.
2. YAMADA H, FABRIS B, ALLEN AM, JACKSON B, JOHNSTON CI, MENDELSON AO, ET AL: *Localization of angiotensin-converting enzyme in the rat heart.* Cir Res 1991; 68: 651-65.
3. JOHNSTON CI, BURRELL LM, PERICH R, JANDELEIT K, JACKSON B: *The tissue renin-angiotensin system and its functional role.* Clin Exper Pharmacol Physiol 1992; 19: 1-5.
4. REGOLI D, BARABE J: *Pharmacology of bradikinin and related kinins.* Pharmacol Rev 1980; 32: 1-46.
5. MEGARRY SG, SAPSFORD R, HALL AS, BALL SG: *Do ACE inhibitors provide protection for the heart in the clinical setting of acute myocardial infarction?* Drugs 1997; 54(suppl 5): 48-58.
6. BOULANGER C, SCHINI VB, MONCADA S, VANHOUTTE PM: *Stimulation of cyclic GMP production in cultured endothelial cells of the pig by bradikinin, adenosin diphosphate, calcium ionophore A 23187 and nitric oxide.* Br J Pharmacol 1990; 101: 152-6.
7. KOMAJDA M, WIMART MC: *Angiotensin converting enzyme inhibition: from viper to patient.* Heart 2000; 84: 11-14.
8. *Tight Blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38.* UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998; 317: 703-13.
9. ANSSON L, LINDHOLM LH, NISKANEN L, LAUKE J, HEDNER T, NIKLASON A, ET AL: *Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial.* Lancet 1999; 353: 611-16.
10. DALHLOF B, PENNERT K, HANSSON L: *Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies.* Am J Hypertens 1992; 5: 95-110.
11. HE CONSENSUS TRIAL STUDY GROUP: *Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the co-operative north Scandinavian enalapril survival study (CONSENSUS).* N Engl J Med 1987; 316: 1429-35.
12. THE SOLV INVESTIGATORS: *Effect of enapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure.* N Engl J Med 1991; 325: 293-302.
13. COHN JN, JOHNSON G, ZIESCHE S, COBB F, FRANCIS G, TRISTANI F, ET AL: *A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure.* N Engl J Med 1991; 325: 303-10.
14. THE ATLAS STUDY GROUP: *Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor, lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure.* Circulation 1999; 100: 2312-18.
15. ISIS-4 COLLABORATIVE GROUP ISIS-4: *A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction.* Lancet 1995; 345: 669-85.
16. GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA SOPRAVVIVENZA NELL'INFARTO MIOCARDICO. GISSI-3: *Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction.* Lancet 1994; 343: 1115-22.
17. PFEFFER MA, BRAUNVALD E, MOYE LA, BASTA L, BRAUN EDZH, KADDI TE, ET AL: *Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction.* N Eng J Med 1992; 327: 669-77.
18. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, BRAIN RP, ROHDE RD: *The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy.* N Engl J Med 1993; 329: 1456-62.
19. THE EUCLID STUDY GROUP: *Randomised placebo control led trial of lisinopril in normotensive patients with insulin dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria.* Lancet 1997; 349: 1787-92.
20. LOCATELLI F, CARBARNIS IR, MASCHIO G, MANN JF, PONTICELLI C, RITZ E, ET AL: *Long term progression of chronic renal insufficiency study group.* Kidney Int Suppl 1997; 63: S63-6.
21. THE GISEN GROUP: *Randomised placebo-controlled trial of the effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of*

- terminal renal failure in proteinuric, non diabetic nephropathy.* Lancet 1997; 349: 1857-63.
22. ALBERG G, FERRER P: *Effects of captopril on atherosclerosis in cynomolgus monkeys.* J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15(Suppl): S65-S72.
 23. DAUGHERTY A, MANNING MW, CASSIS LA: *Angiotensin II promotes Atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E deficient mice.* J Clin Invest 2000; 105: 1605-12.
 24. HOPE: *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.* N Eng J Med 2000; 342: 145-53.
 25. WONG PC, HART SFD, TIMERMAN PB: *Effect of angiotensin II antagonism on canine renal sympathetic nerve function.* Hypertension 1991; 17: 1127-34.
 26. BUNKENBURG B, VAN AMELSVOORT T, ROGG H, WOOD JM: *Receptor-mediated effects of angiotensin II on growth on vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats.* Hypertension 1992; 20: 746-54.
 27. RIEGGER GA, BOUZO H, PETR P, MUNZ J, SPACE KR, PETHIG H, ET AL: *Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. Symptom, Tolerance response to exercise trial of candesartan cilexetil in heart failure.* (STRETCH) investigators. Circulation 1999; 100: 2224-30.
 28. PITT B, SEGAL R, MARTINEZ FA, MEURERS G, COWLEY AJ, DEEDWANIA PC, ET AL: *Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of losartan in the Elderly Study, ELITE).* Lancet 1997; 349: 747-52.
 29. MCKELVIE RS, YUSUF S, DPHIL D, PERICAK D, AVEZUM A, BURNS RJ, 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 RESOLVD Pilot Study Investigators.* Circulation 1999; 100: 1056-1064.
 30. PITT B, POOLE-WILSON PA, SEGAL R, MARTINEZ FA, DICKSTEIN K, CAMM AJ, 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.
 31. LACOURCIERE Y, BELANGER A, GODIN C, HALLE JP, ROSS S, WRIGHHT N, ET AL: *Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy.* Kidney Int 2000; 58: 762-9.
 32. MANCIA G, ZANCHETTI A, AGABITI-ROSEI E, BENEMIO G, DE CEARIS R, FOGARI R, ET AL: *Ambulatory Blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE study group. Study on ambulatory monitoring of blood pressure and lisinopril evaluation.* Circulation 1997; 95: 1464-70.
 33. MEREDITH PA: *ACE inhibition and AT1 receptor blockers: efficacy and duration in hypertension.* Heart 2000; 84(Suppl 1): 39-41.
 34. LACOURCIERE Y, ASMAR R: *A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo controlled forced titration study. Candesartan/losartan study investigators.* Am J Hypertens 1999; 12: 1181-7.
 35. MALLION JM, LACOURCIERE Y: *Telmisartan Blood Pressure Monitoring Group. A comparison of the blood pressure profile of telmisartan and losartan at 18-24 hours post-dosing as measured by ambulatory blood pressure monitoring.* Am J Hypertens 1998; 11: 262-264.
 36. LACOURCIERE Y, NEUTEL JM, SMITH TH: *Twenty-four hour blood pressure monitoring to compare efficacy and duration of action of the AT1 telmisartan to amlodipine.* Am J Hypertens 1997; 10: 7-12.
 37. HAMROFF G, KATZ SD, MANCINI D, BLAUFARB I, BIJOU R, PATEL R, ET AL: *Addition of angiotensin II receptor blockade to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition improves exercise capacity in patients with severe congestive heart failure.* Circulation 1999; 99: 990-2.

