

Reducción del riesgo en la hipertensión arterial asociada a factores de riesgo cardiovascular. Proyecto HYDRA

I. Arístegui¹, A. Calderón², A. Gómez de la Cámara³, J L Llisterri⁴ y E Vinyoles⁵

¹ Bristol-Myers Squibb. ² Centro de Salud Rosa de Luxemburgo. Madrid.

³ Unidad de Investigación. Área XI Insalud. Madrid. ⁴ Consultorio de Vallada. Valencia.

⁵ Centro de Atención Primaria La Mina. Barcelona

En este artículo se presenta el proyecto HYDRA que pretende evaluar y comparar el efecto que producen, sobre la reducción del riesgo cardiovascular, un betabloqueante y un antagonista AT1 en pacientes con hipertensión arterial y alto riesgo cardiovascular.

La edad, el sexo, el colesterol total, el colesterol HDL, la diabetes mellitus, el tabaquismo, la hipertrofia de ventrículo izquierdo y los niveles de la presión arterial son variables que cuantifican la determinación del riesgo cardiovascular. También se estudia la evolución de la proteinuria y la presión del pulso. El estudio se realizará sobre un total de 284 individuos pertenecientes a cinco comunidades autónomas y tendrá una duración de 52 semanas.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen en la actualidad en los países desarrollados la principal causa de mortalidad¹. En España los fallecimientos por ECV suponen el 40 % del total de muertes².

A partir de los primeros resultados del estudio de Framingham se observó la asociación entre la morbimortalidad cardiovascular y un grupo de factores de riesgo^{3, 4}. Algunos de estos factores serían inalterables como la edad, sexo y antecedentes familiares de ECV precoz. Entre los factores modificables se describieron la hipertensión arterial (HTA), colesterol total (CT), colesterol HDL (c-HDL), tabaquismo, obesidad y diabetes mellitus. Resultados posteriores del estudio Framingham⁵⁻⁷ pusieron de manifiesto otros factores de riesgo, y entre ellos, la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), que se considera actualmente el factor pronóstico independiente más importante de aparición de acontecimientos cardiovasculares. En otros estudios, incluido el estudio Framingham, se ha encontrado una importante correlación entre la microalbúminuria y la morbimortalidad cardiovascular^{8, 9}, de tal modo que considerada de forma individual, la excreción urinaria de albúmina (EUA) es un factor indicador más potente que la presión arterial y el colesterol sérico. Procedentes también del seguimiento de las cohortes de Framingham, se han descrito otros factores de riesgo implicados en la morbimortalidad cardiovascular. Así, la hiperfibrinogenemia ha de-

mostrado ser un indicador de enfermedad cardiovascular que debe incluirse dentro del perfil de riesgo¹⁰. Asimismo, las elevaciones de la lipoproteína se asocian a una mayor incidencia de acontecimientos cardiovasculares¹¹. Otros factores como la hemocisteína, la vitamina E y los leucocitos¹² se han relacionado a una mayor morbimortalidad. Entre todos los factores de riesgo, la HTA es el más frecuente de morbimortalidad cardiovascular¹³. La frecuencia en nuestro medio oscila entre el 20 %-25 %¹⁴ para la población adulta, y a pesar de los esfuerzos realizados para su detección, evaluación y tratamiento su frecuencia actual permanece inalterada¹⁵.

La HTA predispone a todas las enfermedades arterioescleróticas cardiovasculares, incluyendo la insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica¹⁶. La presencia de hipertensión sistólica aislada (HSA) supone un factor de riesgo mayor para sufrir acontecimientos cardiovasculares que la hipertensión diastólica aislada, y la combinación de ambas sólo incrementa el riesgo de manera marginal¹⁷.

Actualmente se conoce que la HTA tiende a agruparse con otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) metabólicamente relacionados, de tal modo que menos de un 20% de los individuos están libres de otros FRCV¹⁸. Se reconoce como aproximadamente un 35 %-40 % de los hipertensos presentan dos o más FRCV, y es precisamente en ellos donde inciden más del 50 % de los acontecimientos coronarios en hipertensos. Asimismo, la presencia de más de

dos FRCV multiplica exponencialmente el riesgo de padecer ECV. Por ello, dentro de la evaluación del riesgo cardiovascular de los pacientes hipertensos, el tratamiento de aquéllos con alto riesgo constituye hoy una prioridad ineludible por todos los profesionales implicados en el manejo de la HTA y sus complicaciones.

Justificación

El estudio HYDRA2000 (Hipertensión y Disminución del Riesgo Cardiovascular en Atención Primaria) es un ensayo clínico prospectivo de prevención primaria que pretende evaluar y comparar el efecto de dos fármacos (irbesartán y atenolol) sobre la disminución relativa del riesgo cardiovascular en el grupo de pacientes de alto riesgo con un período de intervención de doce meses.

Hasta el momento actual son escasos los ensayos clínicos prospectivos existentes en la bibliografía internacional diseñados con el objetivo de valorar la reducción del riesgo cardiovascular por medio del tratamiento farmacológico. La determinación del riesgo se realiza habitualmente en función de las ecuaciones matemáticas extraídas del estudio de Framingham¹⁹, donde se valoran como FRCV la edad, sexo, presión arterial sistólica o diastólica, CT y c-HDL, diabetes, tabaquismo y HVI medida por electrocardiograma (ECG). Una de las limitaciones que presenta este modelo de pronóstico es no incluir otros factores como la microalbuminuria y considerar la HVI únicamente como variable cualitativa. Se incluye dentro de los objetivos de HYDRA2000 valorar cuantitativamente la evolución de la microalbuminuria en los dos grupos de tratamiento, así como intentar cuantificar la posible regresión electrocardiográfica de la HVI. Además se realizarán subestudios para analizar otros factores de riesgo no incluidos en la fórmula de Framingham.

En la actualidad, y siguiendo las recomendaciones de los diferentes organismos, el tratamiento antihipertensivo debe ser individualizado en función de los diferentes FRCV que acontecen en cada individuo. De acuerdo a los informes del VI-JNC y de la OMS^{20, 21}, los fármacos de primera elección para el tratamiento de la HTA son los diuréticos y los betabloqueantes, siempre que no existan contraindicaciones específicas para su uso. Estos grupos han demostrado reducir la morbilidad cardiovascular y presentan una buena eficacia y eficiencia. El uso del betabloqueante atenolol en monoterapia ha demostrado reducir la presión arterial en el 50% tras un año de tratamiento²². En ensayos controlados, atenolol ha demostrado reducir la HVI²³, y un efecto variable sobre

la microalbuminuria^{24, 25}. El efecto sobre otros factores de riesgo incluye una elevación de la glucemia y del CT y un descenso del c-HDL^{26, 27} que no están influidos por la duración del tratamiento. En un ensayo clínico comparativo con doxazosina atenolol demostró una reducción del 5% del riesgo cardiovascular global según las tablas de Framingham²⁸. Atenolol ha demostrado, por tanto, ser un antihipertensivo eficaz y de primera elección en el tratamiento de la HTA.

Irbesartán es un antagonista potente, específico, no competitivo de acción prolongada de los receptores ATII, con una gran selectividad para el subgrupo AT1. Irbesartán demuestra una eficacia dosisdependiente, sin que exista una mayor incidencia de efectos adversos o interrupción del tratamiento en el rango de 75-300 mg en una dosis única diaria²⁹. En ensayos controlados en hipertensión ligera y moderada, irbesartán ha demostrado una eficacia hipotensora similar a enalapril³⁰, atenolol³¹ y amlodipino³². En la incidencia de efectos adversos y la interrupción del tratamiento, irbesartán ha presentado una incidencia equivalente a placebo³², y significativamente menor respecto de atenolol³³. Comparado con enalapril, produce una menor incidencia de tos y una tendencia a un menor número de interrupciones por efectos adversos. En estudios recientes irbesartán comparado con atenolol obtuvo una reducción superior en la masa ventricular izquierda demostrada por ecografía en pacientes con HTA ligera-moderada con HVI. En estudios en pacientes con diabetes mellitus no insulinodependiente, irbesartán reduce significativamente la EUA, demostrando una diferencia estadísticamente significativa en comparación con amlodipino³¹. La asociación de hidroclorotriacida a irbesartán produjo de forma constante unos efectos hipotensores mayores que ambos agentes por separado, con una tolerancia adecuada.

Irbesartán es, por tanto, un fármaco con un perfil hipotensor similar a atenolol y que presenta unos efectos prometedores sobre los factores de riesgo cardiovascular, así como sobre la protección de los órganos diana. En función de estas características puede tener un importante efecto reductor sobre el riesgo cardiovascular, que se presupone superior al que podríamos obtener con un fármaco de primera línea como atenolol. Consideramos por ello de gran interés realizar el presente estudio comparativo frente a un fármaco de primera elección como atenolol, en la valoración de la reducción del riesgo cardiovascular según las tablas de Framingham, y además, el realizarlo en el contexto de la Atención Primaria de Salud, donde deben ser mayoritariamente evaluados y tratados estos pacientes.

Hipótesis y objetivos

El objetivo primario del estudio es comparar la reducción relativa del riesgo cardiovascular en la población de hipertensos con factores de riesgo cardiovascular asociados.

Tal como comentamos anteriormente, atenolol ha demostrado una reducción del riesgo cardiovascular de un 5% anual²⁸. Se plantea la hipótesis de que irbesartán será capaz de producir una reducción relativa del riesgo cardiovascular en una cuantía clínicamente relevante respecto de atenolol después de doce meses de tratamiento (una reducción del 20% en la rama de irbesartán sería clínicamente relevante).

En la evaluación del riesgo cardiovascular se utilizarán las variables incluidas en el modelo de Framingham, cuya reproducibilidad ha sido demostrada en otras poblaciones.

Entre los objetivos secundarios que se evaluarán sólo después de analizar la hipótesis primaria tenemos: a) comparar el porcentaje de pacientes por grupo de tratamiento que reducen su riesgo cardiovascular; b) comparar el efecto de ambos tratamientos sobre los diferentes factores de riesgo cardiovascular (FRCV); c) comparar el efecto de ambos tratamientos sobre la PA sistólica y diastólica; d) comparar el efecto de ambos tratamientos sobre la microalbuminuria; e) comparar el efecto de ambas terapias sobre la HVI utilizando criterios de duración-voltaje; f) comparar los cambios en la presión del pulso en ambas ramas, y g) comparar la seguridad de ambos tratamientos.

Como objetivos terciarios se analizará el efecto de ambos tratamientos sobre la excreción urinaria de albúmina tanto en normo como microalbuminúricos, así como sobre la HVI utilizando los criterios de voltaje clásicos.

Diseño

HYDRA2000 es un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, comparativo a dos ramas, con titulación de dosis de los fármacos, en el ámbito de Atención Primaria.

Tras 15 días de lavado con placebo durante el que se realizarán y confirmarán las diferentes pruebas y criterios de selección (tabla 1), aquellos pacientes que cumplen los criterios de inclusión se randomizarán a tratamiento con irbesartán (150 mg) o atenolol (50 mg). Durante el seguimiento a lo largo de 12 meses se titularán las dosis de los fármacos (irbesartán 300 mg o atenolol 100 mg) o se añadirá hidroclortiaca-ida con el objetivo de conseguir cifras de control óptimo tensional en ambas ramas, es decir, <140/<90 mmHg (fig. 1).

TABLA 1
Pruebas complementarias a realizar a lo largo del estudio

Analítica con hematología y bioquímica (fase de selección, basal, semana 8, semana 52)
Hemograma completo, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, glucemia, triglicéridos, creatinina, urea, sodio, potasio, fibrinógeno, hemoglobina glucosilada, proteína C reactiva
ECG (fase de selección, basal, semana 24 y semana 52)
Microalbuminuria
Fase de selección: cribaje previo por métodos cualitativos (tiras reactivas para la determinación semicuantitativa de microalbuminuria)
Fase de placebo: triple determinación en orina de 24 horas, dos en días consecutivos y una tercera entre cinco y once días después
Fase de tratamiento activo: microalbuminuria en orina de 24 horas en la semana 8 y 52

Pacientes

Los pacientes que van a incluirse son hipertensos esenciales atendidos en el ámbito de Atención Primaria y que cumplan los criterios de la tabla 2.

Se excluirán del estudio los pacientes con presión arterial diastólica ≥ 110 mmHg, con eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, vasculopatía periférica, arritmias potencialmente graves), con tratamiento con más de dos fármacos antihipertensivos, diabéticos mal controlados ($\text{HbA1c} > 7\%$), dislipidemia severa (colesterol total > 350 mg/dl y/o triglicéridos > 300 mg/dl), así como con contraindicaciones e interacciones al tratamiento con atenolol, irbesartán o hidroclortiaca-ida.

VARIABLES, MEDICIONES

Variables de análisis

Objetivo primario

El punto final primario que se analizará será el cambio relativo del riesgo cardiovascular basal a las 52 semanas de tratamiento mediante el cálculo con la ecuación de Framingham para la presión arterial sistólica¹⁹: (reducción relativa del riesgo de irbesartán o atenolol = $1 - [\text{puntuación final de Framingham}/\text{puntuación inicial de Framingham}]$). Se evaluará utilizando el modelo de Framingham para la presión sistólica. Se utiliza ésta y no la diastólica, ya que presenta un mayor rango, se ha utilizado con mayor profu-

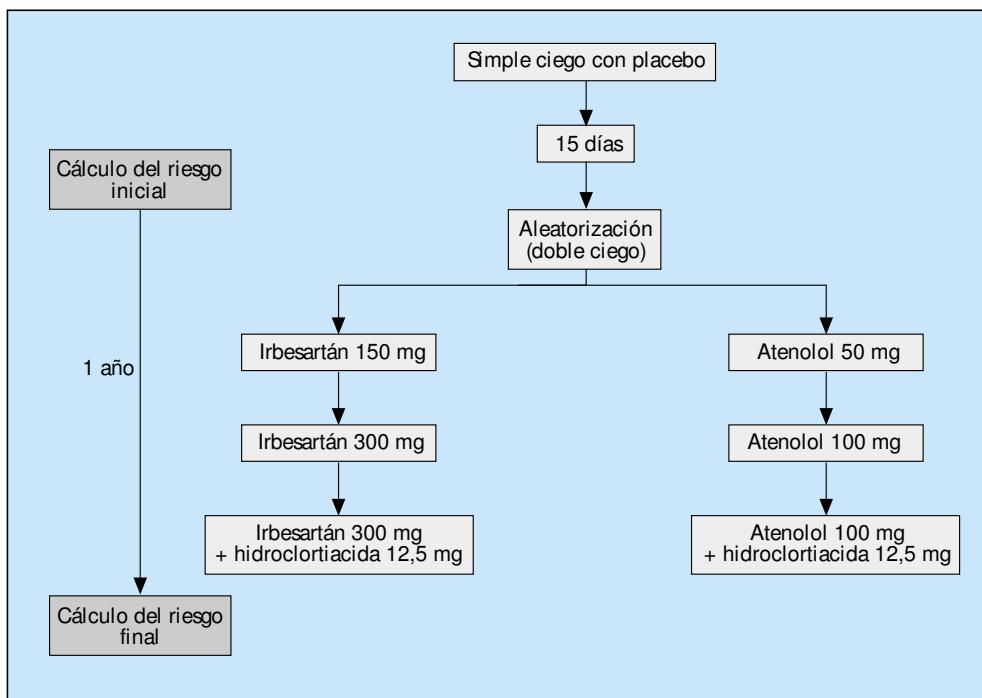


Fig. 1. Esquema del estudio HYDRA2000, con las dos ramas de tratamiento y titulación electiva a lo largo del estudio. Se valora el riesgo inicial según Framingham y el riesgo final después de 52 semanas de tratamiento activo.

sión en estudios previos, y cabe esperar una alta prevalencia de hipertensión sistólica aislada en la población de estudio. Las variables susceptibles de modificación en el modelo matemático son: presión sistólica, colesterol HDL, colesterol total y HVI por ECG como variable cualitativa.

Objetivos secundarios

Se explorarán los cambios en ambos grupos de tratamiento y entre ambos tratamientos de las siguientes variables:

- 1) Los factores de riesgo del modelo matemático aisladamente.
- 2) Microalbuminuria y cambios en la normoalbuminuria.
- 3) Cambios del segmento terminal en el ECG.

TABLA 2
Criterios de inclusión de HYDRA2000

Hipertensos esenciales de 50 a 75 años, con cifras de presión arterial sistólica tras período de lavado con placebo entre 140 y 199 mmHg y presión arterial diastólica < 110 mmHg, y además, al menos DOS de los siguientes criterios
Microalbuminuria positiva (> 20 µg/min en dos muestras de 24 horas)
Hipertrofia ventricular izquierda por criterios de duración × voltaje del ECG (doble producto de Cornell > 2.440 mV × ms). Se aceptarán también los criterios clásicos de voltaje
Dislipidemia (colesterol total > 200 mg/dl y/o HDL < 35 mg/dl)

4) Modificaciones cuantitativas por medio de criterios duración-voltaje y área de QRS en el ECG.

5) Otros factores de riesgo: fibrinógeno, leucocitos, hemoglobina glucosilada, proteína C reactiva.

Secundariamente, en un laboratorio centralizado se analizarán los cambios en la excreción de microalbuminuria en ambas ramas, valorada cada vez en tres muestras distintas de orina de 24 horas al inicio, durante y al final del estudio. También se evaluarán y codificarán de manera centralizada las modificaciones electrocardiográficas, en soporte informático, a lo largo de los doce meses de seguimiento, tanto en lo relativo a los criterios de duración-voltaje como a las modificaciones del segmento terminal (tabla 2).

Análisis estadístico

Para el análisis de la variable principal se utilizará el modelo matemático de la ecuación de Framingham referenciado previamente, que determinará el riesgo basal y tras doce meses de tratamiento para cada individuo.

Tamaño muestral

En resultados de estudios previos^{19, 34} atenolol ha demostrado una reducción del riesgo a los doce meses de aproximadamente el 5 %. Si bien el efecto de irbesartán es desconocido hasta el momento, un 20 % en la reducción del riesgo sería clínicamente relevante. Esta reducción supone un 15 % superior respecto ateno-

lol. Dado que no existen datos que permitan estimar una diferencia de medias, utilizaremos el coeficiente de Cohen³⁵ para el cálculo muestral. Si consideramos un rango entre el +75% y -75% para la variación del riesgo, ello determina una desviación estándar del 37,5% y un coeficiente de Cohen del 0,40. Con estos datos serán necesarios 142 pacientes por grupo considerando un 20% de pérdidas y un nivel de significación del 5% con un poder estadístico del 80%.

Variable principal

Se analizará los individuos "por intención de tratar".

El cálculo en la reducción del riesgo será: reducción relativa del riesgo entre irbesartán y atenolol = 1 - (riesgo de Framingham final/riesgo de Framingham inicial). Para el análisis se utilizarán técnicas de análisis multivariante.

Análisis de seguridad

Se evaluarán por medio de exámenes físicos y de laboratorio, ECG y efectos adversos a lo largo del estudio. La incidencia acumulada de efectos adversos en los respectivos grupos se comparará mediante la prueba de Fisher.

Organización del estudio

El estudio HYDRA2000 se va a desarrollar en cinco comunidades del territorio nacional (Madrid, Cataluña, Valencia, Andalucía y País Vasco), incluyendo un total de 284 sujetos seguidos durante doce meses.

El comité científico estará formado por cinco miembros, cuatro médicos del ámbito de la Atención Primaria y un médico representante de la compañía promotora. Se encargará de supervisar el correcto desarrollo del estudio y de analizar y difundir a los miembros coordinadores la información que se vaya generando.

El comité de coordinación se compone de los diferentes coordinadores autonómicos, y su cometido será el seguimiento y desarrollo día a día del estudio en estrecha relación con el comité director y los monitores de la compañía promotora.

Las pruebas de laboratorio y el ECG se realizarán en los respectivos centros de salud. Para la centralización de la microalbuminuria se utilizará un laboratorio externo. La lectura del ECG se centralizará en un laboratorio externo donde se analizarán, clasificarán y codificarán los ECG por medio de soporte informático.

Dadas las características del estudio, para la selección de centros de salud en toda España se han seguido criterios de concentración nuclear

de los mismos, sin que de todos modos suponga éste un criterio excluyente.

El análisis de los datos será realizado por una agencia externa al comité y al promotor del estudio.

La monitorización del estudio correrá a cargo de monitores internos de la compañía promotora. Todos los datos relacionados con la seguridad del estudio serán centralizados con cargo al promotor del ensayo.

Apéndice

El Comité Científico está formado por (orden alfabético): Ignacio Arístegui (Bristol-Myers Squibb), Alberto Calderón (Centro de Salud Rosa de Luxemburgo, Área 5 de Madrid), Agustín Gómez de la Cámara (Unidad de Investigación del Área 11 del INSALUD de Madrid), José Luis Llisterri (Consultorio de Vallada, Área 13 de Valencia), Ernest Vinyoles (Centro de Atención Primaria La Mina, Barcelona).

El promotor del estudio es Bristol-Myers Squibb, S. A.

Bibliografía

1. National Center for Health Statistics. Birth, marriages, divorces and deaths for May 1989. Monthly Vital Statistics Report, vol. 38, n.º 5. US Dept of Health and Human Services publication n.º (PHS) 89-11200. Hyattsville, Md, 1989.
2. Villar F, Maiques A, Brotons C. Prevención de las enfermedades cardiovasculares. Aten Primaria 1997; 20 (2):59-70.
3. Szklofsky PA, Kannel WB, D'Agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. N Engl J Med 1990; 322:1.635-1.641.
4. Cupples LA, D'Agostino RB. Some risk factors related to the annual incidence of cardiovascular disease and death using pooled repeated biennial measurements: Framingham Study, 30 years follow-up. En: Kannel WB, Wolf PA, Garrison RJ eds. The Framingham Study: an epidemiological investigation of cardiovascular disease. Sec 34. Washington, DC: GPO, 1987; NIH publication n.º 87-2.703. NTIS PB87-177499.
5. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 1990; 322:1.561-1.566.
6. Kannel WB, Dannenberg AL, Levy AD. Population implications of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. Am J Cardiol 1987; 60:851-931.
7. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. Circulation 1994; 90:1.786-1.793.
8. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Lancet 1988; ii:530-533.
9. Ljungman S. Microalbuminuria in essential hypertension. Am J Hypertens 1990; 3:956-960.
10. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. JAMA 1987; 258: 1.183-1.186.
11. Ridker PM, Stampfer MJ, Hennekens NH. Plasma concentration of lipoprotein (a) and the risk of future stroke. JAMA 1995; 273:1.269-1.273.

12. Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268:877-881.
13. Working Group Report on Primary Prevention of Hypertension: National High Blood Pressure Education Program: Bethesda, Md: National Institutes of Health; 1993. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute Document, 93-2669.
14. Banegas JR, Villar F, Pérez de Andrés C, Jménez R, Gil E, Muñiz J, et al. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. *Rev San Hig Pub* 1993; 67:419-446.
15. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Prevention and Treatment*. *JAMA* 1996; 275:1.571-1.576.
16. Kannel WB. Rationale for treatment of hypertension in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 1994; 3:33-45.
17. Kannel WB. Epidemiology of essential hypertension: the Framingham experience. *Proc Rev Coll Phys Eding* 1991; 21:273-287.
18. Kannel WB, D'Agostino RB. Actualización de los antiguos factores de riesgo coronarios. *Cardiovasc Risk Factors* 1997; 6 (2):86-96.
19. Wilson P, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1987; 59:91G-94G.
20. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (NC-VI). National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. *Arch Intern Med* 1997; 157/21:2.413-2.446.
21. 1993 Guidelines for the Management of mild hypertension: memorandum from a WHO/ISH meeting. *Bulletin of the World Health Organization* 1993; 71:503-517.
22. Phillip T, Analuf M, Distler A, Holzgreve H, Michaelis J, Welleck S. Randomised, double-blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrumpidine, and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HANE study. HANE Trial Research Group. *Br Med J* 1997; 315:154-159.
23. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Materson BJ, Williams DW, Anderson RJ. Effect of single drug therapy on reduction left ventricular in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Circulation* 1997; 95 (8):2.007-2.014.
24. Samuelsson O, Heder T, Ljungman S, Herlitz H, Widgren B, Pennert K. A comparative study of lisinopril and atenolol on low degree urinary albumin excretion, renal function and haemodynamics in uncomplicated, primary hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43 (5):469-475.
25. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Campese VM. Microalbuminuria in patients with essential hypertension: effects of several antihypertensive drugs. *Am J Med* 1992; 93(5):525-528.
26. Lethonen A. Effect of beta blocker on lipid profile. *Am Heart J* 1985; 109:1.192-1.196.
27. Rouffy J, Jallard J. Effects of two antihypertensive agents on lipids, lipoproteins and apoproteins A and B: comparison of prazosin and atenolol. *Am J Med* 1986; 80 (suppl 2A): 100-103.
28. Carruthers G, Dessain P, Fodor G, Newman C, Palmer W, Sim D for the Alpha Beta Canada Trial Group. *Am J Cardiol* 1993; 71:575-581.
29. Rosenstock J, Rossi L, Lin CS, MacNeil D, Osbakken M on behalf of the Irbesartan Study Group. The efficacy and safety of irbesartan added to hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in patients non responsive to hydrochlorothiazide alone. Abstract submitted for presentation at the Eighth European Meeting on Hypertension, 1997.
30. Mimran A, Ruilope L, Kerwing L, Nys M, Owens D, Osbakken M. Comparison of the angiotensin II receptor antagonist, irbesartan, with the full dose range of enalapril for the treatment of hypertension. *J Hypertension* 1997; 15 (suppl 4).
31. Stumpe KO, Haworth D, Höglund C, Kerwin L, Martin A, Simon T, et al. Comparison of the angiotensin II receptor antagonist, irbesartan and atenolol for the treatment of hypertension. *J Hypertension* 1997; 15 (suppl 4).
32. Pohl M, Cooper M, Ulrey J, Pauls J, Robde R for the Collaborative Study Group. Safety and efficacy of irbesartan in hypertensive patients with type II diabetes and proteinuria. Abstract accepted for presentation at the Twelfth Scientific Meeting of the American Society of Hypertension, 1997.
33. Kahan T, Malmqvist K, Edner M, Held C, Osbakken M. Rate and extent of left ventricular hypertrophy regression: a comparison of angiotensin II blockade with irbesartan and beta-blockade. *JACC* 1998; 212A.
34. Howes LJ, Lykos D, Rennie GC. Effects of antihypertensive drugs on coronary artery disease risk: a meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol and Physiol* 1996; 23:553-558.
35. Cohen JS. Statistical power analysis of the behavioral sciences, revised edn. New York: Academic Press, 1977.